

Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение
Высшего Образования «Волгоградский государственный технический
университет»

На правах рукописи



Савельев Евгений Николаевич

**Синтез 2-(нитрометилен)адамантана и 2-
(цианоалкилен)адамантанов и их свойства**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель

академик РАН Новаков Иван Александрович

Волгоград -2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	12
1.1 Аминопроизводные адамантана как лекарственные вещества и мономеры для перспективных полимеров	12
1.2. Методы синтеза 2--функциональных производных адамантана, содержащих алкильные и арильные фрагменты	15
1.2 Методы синтеза 2-функциональных производных адамантана, содержащих спироциклические фрагменты	24
1.3 Методы синтеза 1,2-аннелированных производных адамантана	31
1.4 Методы синтеза 2-(2'-адамантил)пиперидинов и 3-(2-адамантил)пирролидинов.....	37
1.5 Методы синтеза функциональных производных адамантана, содержащих в своей структуре гетероциклические фрагменты	41
1.7 Алициклодержащие производные, применяемые для синтеза полиимидов	52
1.8 Выводы из обзора научно-технической литературы	59
2. Обсуждение результатов	61
2.1 Синтез 2-(нитрометилен)трицикло[3.3.1.1 ^{3,7}]декана	62
2.2 Синтез 1-(2-алкил(арил)трицикло[3.3.1.1 ^{3,7}]дец-2-ил)нитрометанов.....	68
2.3 Исследование закономерностей восстановления 2-алкил-2-(нитрометил)трицикло[3.3.1.1 ^{3,7}]деканов.....	73
2.4 Исследование закономерностей синтеза 2-[трицикло[3.3.1.1 ^{3,7}]дец-2-илиден}алкил(гетероарил)нитрилов	75
2.5 Исследование закономерностей гидрирования непредельных адамантансодержащих нитрилов.....	91
2.6 Синтез 1,4-адамантилсодержащих жирноароматических диаминов и полиимидов на их основе	109
2.7. Молекулярное моделирование и исследование механизмов ингибирования главных протеаз коронавируса	112
3. Экспериментальная часть.....	123
3.2. Синтез адамантансодержащих непредельных нитрилов.....	125
3.2.2. Синтез адамантансодержащих аминов	143
3.2.3 Синтез 2-алкилнитрометиленов.....	150
3.2.4 Синтез алкилметиленаминов	157
3.2.5 Синтез адамантансодержащих ароматических диаминов.....	160
3.3.2 Определение приведенной вязкости	164
3.3.3 Исследование оптических свойств полиимидных пленок	164
3.3.4 Термомеханический анализ.....	164
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	166
СПИСОК ИСПОЛЪЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	168

Аббревиатуры и обозначения

1-Ad – 1-адамантил

2-Ad – 2-адамантил

ГЭБ - Гематоэнцефалический барьер

ГХ-МС – газовая хроматография-масс спектрометрия

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ТФУК – 2,2,2-трифторуксусная кислота

ТГФ – тетрагидрофуран

2-МеТГФ – 2-метилтетрагидрофуран

ДМСО – диметилсульфоксид

МВ – микроволновое воздействие

6ФДА – диангидрид 4,4'-(гексафторизопропилиден)дифталевой кислоты

PLpro – папаиноподобная протеаза

3CLpro / Mpro – главная протеаза

$\Delta G^\ddagger$ – свободная энергия активации

ВВЕДЕНИЕ

Соединения, которые содержат каркасные фрагменты, являются постоянным предметом химических исследований [1-5]. Каркасный углеводород адамантан ($C_{10}H_{16}$) благодаря своей жесткой трехмерной структуре, высокой липофильности и метаболической стабильности признан одной из самых успешных структур в медицинской химии [6-9]. Так, производные содержащие в своей структуре фрагмент адамантана обладают широким спектром терапевтического действия, включая противовирусную [10–15], антидиабетическую [10,11–16], антибактериальную [10,17–21], антималярийную [10,21,22], противоопухолевую [10,23–25] активность, а также противовоспалительные свойства [10,26-31]. Адамантан активно применяется в полимерной химии для создания перспективного класса материалов — полиимидов, сочетающих превосходные термические, электрические и физико-механические параметры [32-45].

Применение адамантансодержащих метакрилатов в лазерной микролитографии (на длинах волн 193 нм и 157 нм с использованием ArF- и F2-лазеров) представляет собой фундаментальный подход в технологии полупроводников. Трехмерный углеродный каркас адамантана сообщает фоторезистам повышенную стойкость к сухому плазмохимическому травлению, увеличивает жесткость макромолекулярных цепей и обеспечивает высокие значения температуры стеклования полимерной матрицы [45-50].

Таким образом, уникальное сочетание липофильности и пространственной жесткости адамантанового каркаса определяет неослабевающий интерес к его функциональным производным в дизайне лекарственных средств и высокотехнологичных материалов. В связи с этим целью данной работы является разработка препаративных методов синтеза неописанных ранее 2-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-илиден) алкил(гетероарил)аминометиламинов, а также 1,4-адамантансодержащих диаминов. Создание данных структур направлено на расширение

фундаментальной библиотеки каркасных соединений и решение прикладных задач по созданию биологически активных агентов с улучшенной фармакокинетикой и термостабильных полиимидных материалов нового поколения.

Актуальность темы. Интерес к химии каркасных соединений обусловлен уникальными свойствами конформационно жесткого адамантанового ядра. Высокая термодинамическая стабильность и гидрофобность адамантильного фрагмента позволяют использовать его для направленной модификации полимеров. Введение объемного заместителя в структуру полиимидов повышает их светопропускание и снижает диэлектрическую проницаемость, что критически важно для многопроцессорных систем, а метакрилаты на основе адамантана востребованы как мономеры в лазерной микролитографии при производстве полупроводников.

Функционализированные каркасные производные обладают широким спектром биологической активности. На основе адамантана создан ряд противовирусных средств (римантадин, адапромин, дейтефорин), радио- и геропротекторов (кемантан), актопротекторов (бромантан), а также гипогликемических препаратов для терапии сахарного диабета II типа (вилдаглиптин).

Производные адамантана, функционализированные по C(2)-положению, представляют собой перспективную платформу для создания мультитаргетных лекарственных средств. Модификация второго положения ядра ариламиновыми, карбонильными, изотиоцианатными или гетероциклическими группами (например, в структуре гимантана) позволяет преодолеть узкую терапевтическую направленность препаратов первого поколения. В связи с этим разработка технологичных, хемоселективных методов получения новых 2-функционализированных производных адамантана является актуальной задачей органической и медицинской химии.

Степень разработанности темы исследования.

Фундаментальный вклад в химию функциональных производных адамантана внесли отечественные ученые: С. С. Новиков, А. П. Хардин, Б. И. Но, Е. И. Багрий, С. С. Радченко, И. К. Моисеев. Их работы, наряду с исследованиями научных школ Н. С. Зефирова, Ф. Н. Степанова и А. Г. Юрченко определили методы синтеза, каталитической изомеризации и полимеризации каркасных структур. За рубежом основы направления заложили В. Прелог и П. фон Р. Шлейер. Сегодня их последователи, включая школу П. Шрайнера, развивают методы прямой селективной C–H-активации каркаса, активно используя фотокаталитические и электрохимические подходы для введения фармакофоров.

Цель работы заключается в разработке селективных методов синтеза 2-замещенных алкил- и гетероариладамантаминамов, а также функциональных прекурсоров на их основе для создания новых биоактивных веществ и полимерных материалов.

Для достижения поставленной цели предусматривалось решение следующих **задач**:

1. Изучение закономерностей и хемо-/региоселективности процессов конденсации трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-она (и его 5-гидроксипроизводного) с C-нуклеофилами (нитрометаном) в условиях азеотропной отгонки воды (в среде бензола, циклогексана и 2-метилтетрагидрофурана), а также с нитрилами алифатических карбоновых кислот при термическом, азеотропном и микроволновом способах активации.
2. Разработка эффективных методов направленного синтеза новых гетероарилметиладамантанов на основе 1,4-сопряженного присоединения C- нуклеофилов (включая реактивы Гриньяра) к 2-(нитрометилен)адамантану; теоретическое обоснование стерических

и электронных факторов контроля региоселективности данного процесса методом DFT (B3LYP/6-311++G(d,p)) путем локализации переходных состояний и расчета энергетических барьеров альтернативных путей.

3. Установление закономерностей и хемоселективности восстановления нитрогрупп, а также кратных связей углерод-углерод и углерод-азот в составе 2-алкил-2-(нитрометил)адамантанов и 2-(адамантан-2-илиден)алкил(гетероарил)нитрилов при варьировании природы оксониевых растворителей.
4. Проведение *in silico* -скрининга синтезированных адамантанаминов методом молекулярного докинга для выявления потенциальных соединений-лидеров; разработка методов получения адамантансодержащих диаминов на основе 2- замещенных гидроксиаминов и синтез на их основе оптически прозрачных полиимидов с регулируемыми диэлектрическими свойствами ($\epsilon = 2.3—2.8$) для гибкой электроники.

Научная новизна работы.

Впервые предложена оригинальная бинарная система растворителей 2-МетГФ—ДМСО для хемоселективной конденсации адамантан-2-онов с алифатическими нитрилами. Установлены закономерности хемоселективного сопряженного присоединения С-нуклеофилов к 2-(нитрометилен)адамантану и показано влияние пространственного строения реактивов Гриньяра и природы протонподвижных гетероциклов на направление и эффективность протекания реакций 1,4-присоединения к экзоциклической кратной связи каркасного субстрата. Показано, что полученные 2-замещенные производные могут быть использованы в качестве биологически активных веществ и мономеров для перспективных полимеров.

Теоретическая и практическая значимость.

Теоретическая значимость работы заключается в развитии представлений о реакционной способности каркасных систем и вкладе в теорию органического синтеза. Установлены закономерности хемо- и региоселективности реакций с участием производных адамантана.

Выявлено применение 2-(нитрометилен)адамантана в качестве базового блока для направленного синтеза широкого спектра 2-функционализированных каркасных производных, включающая оптимизированный метод получения, данного ключевого интермедиата с высоким выходом и чистотой, что позволило получить широкий спектр аминопроизводных адамантана, которые могут быть использованы в качестве лекарственных веществ и мономеров для перспективных полимеров.

Личный вклад автора заключается в разработке ключевой стратегии поиска и оригинальных методов синтеза целевых соединений. Автор лично провел анализ литературы, на основе ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-, УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии осуществлена интерпретация строения всех веществ. При участии автора выполнена квантово-химическая часть по обоснованию механизмов реакций. Автор принимал ведущее участие в апробации результатов, написании статей и оформлении рукописи.

Методология и методы исследования. Методологическую основу работы составляет системный подход к направленному дизайну и хемоселективному синтезу 2-функционализированных производных адамантана. В основу исследования заложены фундаментальные принципы органической, физической и медицинской химии, базирующиеся на концепциях реакционной способности сопряженных каркасных систем, хемо- и региоселективного контроля процессов под влиянием стерических, электронных факторов и эффектов специфической сольватации растворителей. При исследовании реакций, изучении свойств и строения

соединений использовались следующие методы: масс- и хромато-масс-спектрометрия, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C -спектроскопия.

Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Saturn-2100 производства Varian и Хроматэк-Кристалл 5000. ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C записаны на спектрометре Varian Mercury Plus BB с рабочей частотой 300 MHz и Bruker DRX500 (500 МГц).

Положения, выносимые на защиту.

Синтетическая платформа на основе 2-(нитрометилен)адамантана: метод получения субстрата с высоким выходом и чистотой, стратегия его применения как базового блока для синтеза 2-функционализированных производных адамантана.

Селективность сопряженного присоединения: закономерности 1,4-нуклеофильного присоединения гетероциклов и реактивов Гриньяра к 2-(нитрометилен)адамантану. Расчетное обоснование (DFT/B3LYP) влияния структуры магнийорганического реагента на переключение между 1,4-присоединением и восстановлением двойной связи.

Хемоселективный контроль и интенсификация процессов: система 2-МеТГФ — ДМСО (1.0–1.5 экв.) для конденсации адамантан-2-она с нитрилами. Эффект сольватации 2-МеТГФ, подавляющий побочные реакции и повышающий выходы 2-(цианоалкилиден)адамантанов до 85–99%. Закономерности реакций при азеотропной отгонке воды и микроволновом воздействии (МВ).

Эффект специфической сольватации при гидрировании: хемоселективное восстановление ненасыщенных нитрилов системой LiAlH_4 . Преимущество 2-МеТГФ перед ТГФ и Et_2O для исчерпывающего насыщения нитрильной группы и экзоциклической связи с получением 2-замещенных алкил- и гетероариладамантаминов.

Практический потенциал соединений: результаты моделирования (ММ/GBSA в Prime) аффинности веществ к биомишени с выявлением «хита» (энергия связывания -40.2 ккал/моль), а также применение полученных аминов как мономеров для термостабильных (co)полиимидов.

Достоверность научных результатов подтверждается:

1. Фундаментальной основой: исследование базируется на законах органической, физической и медицинской химии.
2. Комплексом методов: строение соединений доказано методами ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , ИК-, УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии.
3. Воспроизводимостью: выходы и условия хемоселективных процессов (включая МВ-активацию и азеотропную отгонку) подтверждены в параллельных опытах.
4. Надежностью расчетов: моделирование DFT/B3LYP и расчеты ММ/GBSA выполнены в лицензионном ПО и согласуются с экспериментом.
5. Апробацией: результаты опубликованы в журналах ВАК / Scopus / Web of Science и представлены на конференциях.

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 7 статей в рецензируемых отечественных и зарубежных изданиях, среди которых 5 в базе Scopus и 2 в журналах, рекомендованных ВАК, а также 6 тезисов докладов на научных конференциях. Получено 4 патента РФ на изобретение.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения и списка литературы. Работа изложена на 192 страницах печатного текста, включает 41 рисунок, 7 таблиц и список литературы из 189 наименований.

Апробация работы.

Основные результаты работы представлялись на XIV Междунар. науч.-техн. конф. «Наукоёмкие химические технологии – 2012», и XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011). XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии : тезисы докладов : в 6 томах, Санкт-Петербург, 09–13 сентября 2019 года. — Санкт-Петербург, 2019, III Северо-Кавказском симпозиуме по органической химии (NCOCS-2026) Ставрополь, 2026 г., XXII Международной научно-практической конференции «Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения», 5-10 июля 2026 гг./Эльбрус, 7-й Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим – Россия 2026.

Благодарности. Автор благодарит профессора Б. С. Орлинсона и доцента Е.А. Алыкову за оказанную помощь, всестороннюю поддержку при выполнении работы и содержательные консультации.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Аминопроизводные адамантана как лекарственные вещества и мономеры для перспективных полимеров

На сегодняшний день разработка инновационных терапевтических препаратов признана приоритетным вектором деятельности ведущих мировых научно-исследовательских центров и фармацевтических корпораций. Основной фокус смещен на создание препаратов с повышенной селективностью и оптимизированным профилем безопасности, что позволяет минимизировать цитотоксическое воздействие на макроорганизм. Помимо поиска таргетных противовирусных агентов [10–15], критически важных в условиях высокой скорости мутагенеза и появления новых патогенов, современные исследования направлены на поиск соединений, обладающих комплексным терапевтическим потенциалом. В частности, особое внимание уделяется молекулам, демонстрирующим антибактериальную [10,17–21], антималярийную [10,21,22] и противоопухолевую [10,23–25] активность. Параллельно с этим ведется поиск веществ, способных корректировать метаболические и системные нарушения, что подтверждается работами по изучению их антидиабетических [10,11–16] и противовоспалительных свойств [10,26–32]. Такой мультитаргетный подход позволяет эффективно решать проблему лекарственной устойчивости и создавать препараты нового поколения для терапии коморбидных состояний [51].

В 1964 году было обнаружено, что 1-аминоадамантан (амантадин, **1**) проявляет выраженную ингибирующую активность в отношении вируса гриппа А. Несмотря на то, что молекулярная мишень (ионный канал вирусного белка М2) на тот момент оставалась не выявленной, высокая липофильность адамантанового ядра и его способность легко преодолевать клеточные мембраны инициировали масштабный скрининг аналогов и модификацию данного фармакофора. [53–65]. Модификация структуры путем введения

этильного мостика между фрагментом адамантана и аминогруппой позволила получить Ремантадин (1-(адамантан-1-ил)этан-1-амин, **2**). Данное структурное изменение привело к увеличению противовирусного индекса соединения и одновременному снижению его нейротоксичности [66].

Введение ещё одной метиленовой группы в структуру ремантадина привело к синтезу адапромина — 1-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-ил)пропан-1-амина (**3**), проявляющего расширенный спектр биологической активности и подавляющего вирусы гриппа как типа А, так и типа В [66-67] (рис. 1).

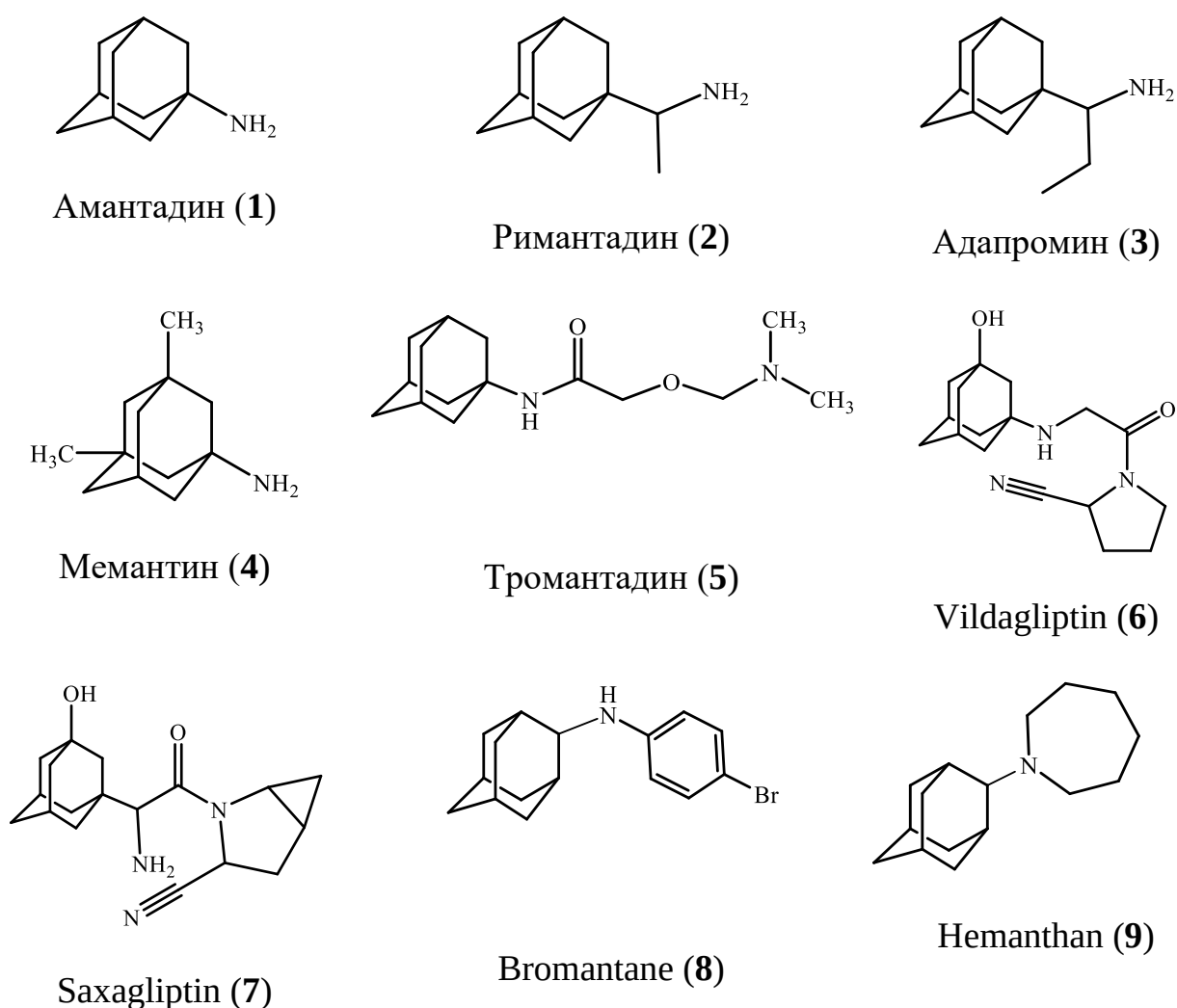


Рисунок 1 - Производные адамантана

В дальнейшем модификация адамантанового фрагмента позволила синтезировать широкий ряд соединений, нашедших свое применение в медицинской практике: Мемантин (**4**) (применяется при лечении

нейродегенеративных заболеваний), Тромантадин (5) (Тромантадин уникален тем, что блокирует как ранние, так и поздние стадии репликации герпесвируса) [67]. На основе гидроксипроизводных адамантана были синтезированы вилдаглиптин и саксаглиптин — высокоэффективные пероральные ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), применяемые в качестве сахароснижающих средств [68-71].

Синтезированный на основе адамантанона бромантан (8) стал уникальным препаратом, который одновременно стимулирует нервную систему, повышает выносливость, снимает тревогу, укрепляет иммунитет и помогает организму адаптироваться к стрессу [72-74]. К группе оригинальных производных адамантана относится экспериментальное лекарственное средство гимантан (9), близкое по химической структуре и фармакологическому профилю к бромантану, амантадину и мемантину. Ключевой особенностью данного соединения является его таргетная противопаркинсоническая активность [75-76].

Наряду с этим, встраивание 1,4-дифункциональных производных адамантана в основную цепь полиимидов, полиамидов и полиуретанов обеспечивает им достаточно высокую термостойкость и жесткость наряду с улучшенными оптическими и диэлектрическими характеристиками, что позволяет рассматривать такие соединения, как перспективные мономеры для материалов, применяемых для межслойных изоляторов микропроцессоров.

Таким образом, развитие методов направленного органического синтеза позволило отойти от классических 1-замещенных аминадамантанов (таких как амантадин и мемантин) и сфокусироваться на модификации 2-го положения адамантанового ядра.

Введение алифатических, ароматических и гетероциклических фрагментов во 2-е положение требует разработки новых регио- и хемоселективных подходов (таких как прямая $C(sp^3)$ –H активация, нуклеофильное присоединение к адамантанону или нуклеофильное

присоединение к активированным двойным связям). Кроме того, создание методов региоселективного синтеза 1,4-дизамещенных производных открывает путь к бифункциональным мономерам для термостойких полимеров. В связи с этим, актуальным является разработка методов целенаправленного синтеза 2-замещенных адамантансодержащих производных, содержащих алкильные, арильные и гетероциклические фрагменты.

1.2. Методы синтеза 2--функциональных производных адамантана, содержащих алкильные и арильные фрагменты

Одним из самых разработанных направлений в области синтеза 2-замещенных производных адамантана является поиск методов получения соединений, содержащих алкильный или арильный фрагмент во 2-ом положении. Интерес к данным исследованиям обусловлен потенциально большей противовирусной активностью таких производных в сравнении с соединениями, замещенными в 1 положении.

Так, группа ученых из Японии [78], занимаясь исследованиями аналогов ремантадина, как противовирусного средства сообщила, о том, что 2-амантадин имеет умеренную активность по сравнению с 1-адамантадином в отношении вируса гриппа.

Следует отметить, что синтетическая химия мостиковых производных адамантана базируется преимущественно на модификации углеродного каркаса через ключевые прекурсоры — 2-адамantanон (**10**), 2-цианоадамantan (**11**) 5-гидрокситрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-он (**12**), протоадамantanона (**25**), 2-нитроадамantan (**20**). Эти пять соединений (10-12, 20, 25) выступают в роли фундаментальных «билдинг-блоков», трансформирующих пассивную (C-2) метиленовую группу в электрофильный или нуклеофильный центр [21,78-82].

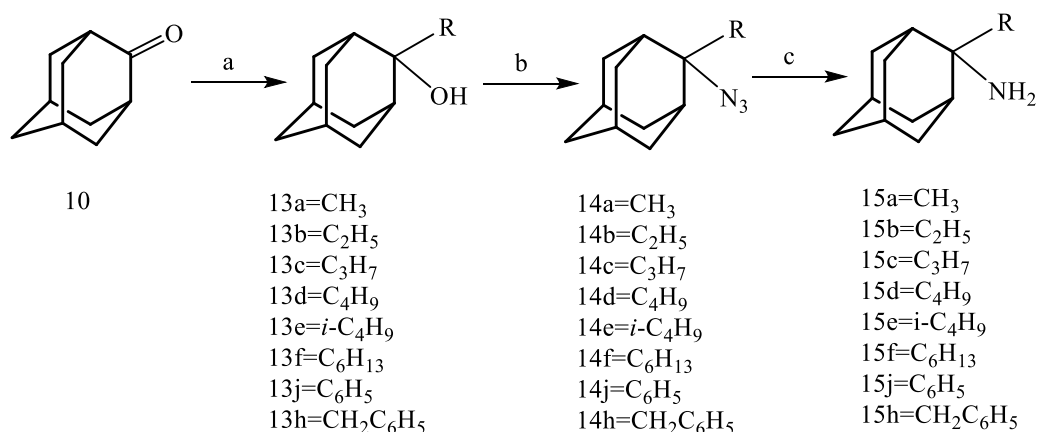


Схема 1.

А. Kolosouris с сотрудниками была синтезирована серия третичных спиртов **13(a-h)** и третичных аминов **15(a-h)** (схема 1) [82-83]. Третичный спирт **13a** был успешно синтезирован путем взаимодействия адамантанона (**10**) с метилмагниййодидом CH₃MgI (схема 1). Однако данный подход оказался неприменим для получения спиртов **13b-e**. Из-за пространственной затрудненности адамантанона и мягкого характера карбаниона в реактиве Гриньяра побочный процесс восстановления карбонильной группы (за счет миграции β-гидрид-иона) начинает конкурировать с целевым C-присоединением. Это приводит к образованию побочного 2-адамантанола.

Для решения этой проблемы синтез спиртов **13b-e** осуществляли с использованием соответствующих литийорганических реагентов, что позволило получить целевые продукты с высокими выходами (86–96%).

Последующее азотирование спиртов **13a-h** проводили в двух альтернативных системах: действием NaN₃ в присутствии 78%-й серной кислоты в среде хлороформа, либо в системе NaN₃ / TFA с использованием дихлорэтана или дихлорметана в качестве растворителей. В обоих случаях реакции протекали при комнатной температуре, обеспечивая выходы азидов **14a-h** на уровне 50-96%. На финальной стадии целевые амины **15a-h** были получены путем восстановления азидов **14a-h** под действием LiAlH₄ в диэтиловом эфире (комнатная температура, 24 ч). Выход аминов **15a-h** составлял от 23 до 65%.

Производные 2-алкил-2-аминоадамантана эффективно ингибируют амантадин-резистентный штамм A/Calif/O7/O9 (S31N) (критерий эффективности: $EC_{50} < 24 \mu\text{M}$). Анализ зависимости «структура — активность» выявил корреляцию терапевтического потенциала с длиной и липофильностью алкильного радикала. В гомологическом ряду удлинение заместителя от метила к этилу и пропилу последовательно усиливает противовирусное действие: **15a** (Me, 54 мкМ) → **15b** (Et, 25 мкМ) → **15c** (Pr, 4.7 мкМ). Для бутильного аналога **15d** зафиксировано небольшое снижение активности (8.5 мкМ), тогда как гексильное производное **15f** демонстрирует максимальный ингибирующий эффект ($EC_{50} = 0.13 \mu\text{M}$).

Введение объемных ароматических фрагментов также эффективно преодолевает резистентность штамма «Калифорния». Сравнение фенильного ($EC_{50} = 21 \mu\text{M}$) и бензильного (8.6 мкМ) производных показывает, что метиленовый мостик ($-\text{CH}_2-$) обеспечивает пространственную гибкость для оптимального конформирования в сайте связывания вирусного белка. Кроме того, фенильный аналог высокоселективен против дважды мутантного штамма A/PR/8/34 ($EC_{50} < 0.3 \mu\text{M}$).

В 2010 году группа А. Kolocouris сообщили о синтезе 2-адамантанаминоспиртов, таких как **17** и **19**. Синтез каркасных аминоспиртов адамантанового ряда детально описан в литературе на примере получения гомологов **17** и **19** из общего предшественника — адамантан-2-она (**10**) (Схема 2) [84].

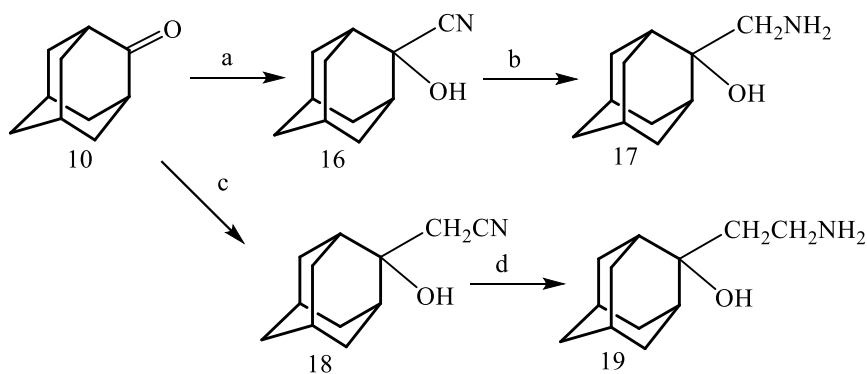


Схема 2.

Так, реакция кетона **10** с цианидом натрия при комнатной температуре в течение суток приводит к образованию циангидрина **16** с высоким выходом (95%). Последующее восстановление нитрильной группы под действием алюмогидрида лития (LiAlH_4) в среде тетрагидрофурана при 20 °С (20 ч) позволяет получить 2-аминометил-2-гидроксиадамантан (**17**) с выходом 95%. Для удлинения углеродной цепи и получения 2-(2-аминоэтил)трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-ола (**19**) предложен альтернативный подход. На первом этапе проводят нуклеофильное присоединение депротонированного ацетонитрила к карбонильной группе адамантан-2-она (**10**). Взаимодействие с ацетонитрилом в присутствии *n*-бутиллития при температуре –80 °С обеспечивает получение промежуточного β -гидроксинитрила **18** с практически количественным выходом (97%). На финальной стадии восстановление нитрила **18** системой $\text{LiAlH}_4/\text{ТГФ}$ (20 °С, 20 ч) приводит к целевому аминоэтильному производному **19** с выходом 96%[85].

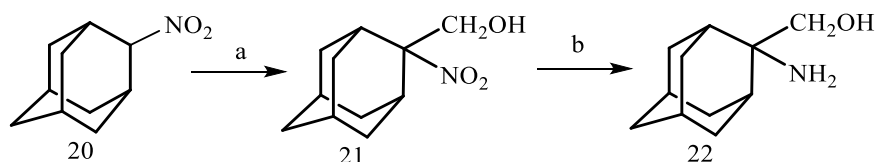


Схема 3.

2-Нитро-2-адамантанметанол (**21**) получали гидроксиметилированием 2-нитроадамантана (**20**) в диоксане при нагревании в присутствии гидроксида натрия, выход продукта составил 60%. Последующее каталитическое восстановление нитропроизводного на никеле Ренея в этаноле (50 °С, H_2 , 50 psi) привело к целевому (2-аминотрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)метанолу **22** (схема 3) с выходом 99%.

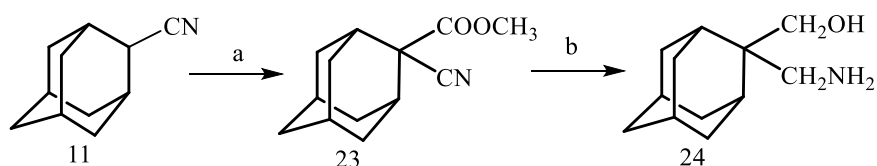


Схема 4.

Исходным соединением в синтезе аминоспирта **24** (схема 4) выступал 2-адамантанкарбонитрил (**11**) [87]. На первой стадии авторы проводили литиирование C-2 положения под действием LDA; генерируемый *in situ* карбанион вводили в реакцию с метилхлороформиатом, что позволяло получить цианоэфир **23** с хорошим выходом [87]. Последующее восстановление полученного интермедиата избытком LiAlH_4 при умеренном нагревании приводило к целевому аминоспирту **24** с выходом 93%.

In vitro скрининг производных аминоспиртов на культуре клеток MDCK, инфицированных вирусом гриппа A/H3N2, позволил выявить два перспективных соединения-кандидата для последующих *in vivo* - испытаний. Соединение **24** продемонстрировало высокую субмиллимолярную активность ($\text{EC}_{50} = 0.34 \text{ мМ}$), сопоставимую с эффективностью римантадина (0.362 мМ) и значительно превосходящую амантадин (2.0 мМ); при минимальной цитотоксической концентрации $\text{MCC} = 87 \text{ мМ}$ данный агент сохраняет широкое терапевтическое окно ($\text{SI} = 256$). Соединение **21** обладает более умеренным противовирусным действием ($\text{EC}_{50} = 1.46 \text{ мМ}$), однако за счет крайне низкой цитотоксичности ($\text{MCC} > 459 \text{ мМ}$) оно обеспечивает максимальный в исследуемом ряду индекс селективности ($\text{SI} > 314$).

А. Kolocouris с сотрудниками был разработан метод синтеза 1-(2-аминоэтил)трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-ола **28** (схема 5) на основе протоадамантанона **25**, полученного из 1-адамантанола по известной методике [90-91]. На первой стадии кетон **25** вводили в реакцию с ацетонитрилом в присутствии $n\text{-BuLi}$, выделяя гидроксинитрил **26** с выходом 95%. Восстановление нитрила **26** системой LiAlH_4 дало аминоспирт **27**.

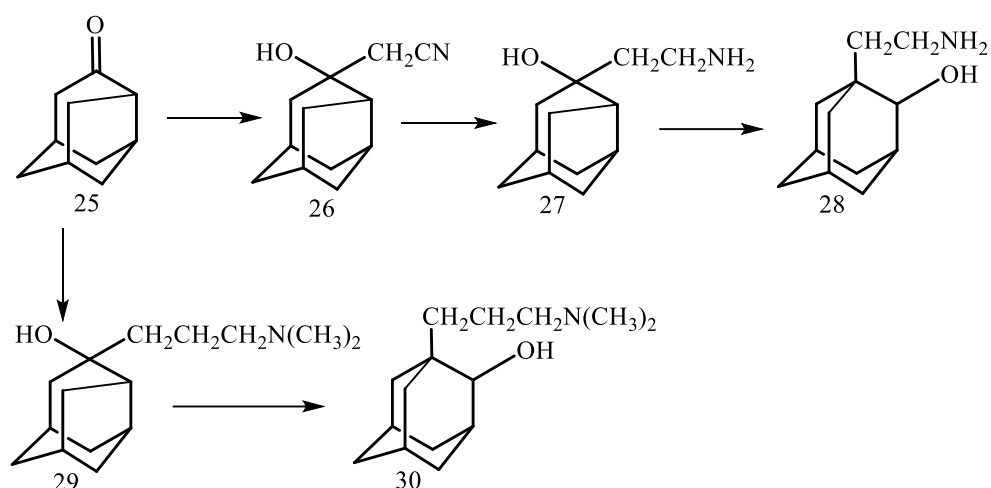


Схема 5.

Последующая кислотнo-катализируемая перегруппировка каркаса **27** (15% H_2SO_4 , диоксан, 80°C) привела к образованию целевого аминок спирта **28** с превосходным выходом (95%).

Этими же авторами подробно описан оригинальный хемоселективный подход к синтезу функционализированных каркасных систем **29** и **30**, в основе которого лежит контролируемая скелетная трансформация прохирального протоадамantanового предшественника **25**.

Начальная стадия предложенной синтетической схемы (схема 5) представляет собой классическое нуклеофильное присоединение C-нуклеофила к карбонильной группе трициклического кетона **25**. В качестве эффективного реагента для введения функционального алифатического радикала авторы использовали алифатическое реактив Гриньяра — [3-(диметиламино)пропил]магнийхлорид. Атака карбанионного центра магнийорганического интермедиата по электрофильному sp^2 -гибридному атому углерода C4 протоадамantanона протекает с высокой стереоселективностью благодаря жесткости каркасной структуры. Последующий мягкий гидролиз магниевоегo спирта приводит к третичному аминоспирту **29**, содержащему протоадамantanовый остов, с превосходным изолированным выходом 97%.

Ключевым этапом всей последовательности является последующая катионоидная скелетная перегруппировка (метатезис углерод-углеродных

связей). Нагревание третичного спирта **29** при температуре 80 °С в бинарной системе растворителей диоксан — 15%-я серная кислота инициирует протонирование гидроксильной группы с последующим отщеплением молекулы воды и генерацией мостикового протоадамантильного карбокатиона. Высокое термодинамическое напряжение прохирального остова запускает региоселективную 1,2-алкильную миграцию — перестройку связи C2-C3 с замыканием стабильного адамантанового цикла. Образующийся термодинамически более стабильный третичный адамантилкатион атакуется нуклеофилом (водой), что завершает превращение. Этот элегантный домино-процесс протекает практически количественно, обеспечивая выход целевого производного адамантанола **30** на уровне 93%

При скрининге полученных соединений на гемодитопозитической форме паразита *Trypanosoma brucei* обнаружен феномен инверсии селективности. Лидер антивирусных тестов — соединение **24** — оказалось полностью инертным в отношении трипаносом ($IC_{50} = N/A$). Напротив, производные **29** и **30**, не имевшие противовирусного эффекта, проявили мощное противопаразитарное действие. Обладая идентичной субмиллимолярной активностью ($IC_{50} = 0.84$ мМ, $IC_{50} \ll 1.7—1.8$ мМ), они почти в 8 раз превосходили препарат сравнения римантадин ($IC_{50} = 7.0$ мМ).

Зеркальный паттерн активности (эффективность **24** против вируса при инертности к *T. brucei* и наоборот для **29/30**) строго указывает на высокую специфичность их действия и принципиальное различие молекулярных мишеней. Противовирусный эффект обусловлен блокированием ионного канала M2 гриппа А, тогда как гибель трипаносом вызвана воздействием на иные внутриклеточные мишени. Таким образом, варьирование заместителей в адамантановом ядре позволяет направленно переключать вектор фармакологического действия от противовирусного к противопаразитарному.

Несмотря на то, что структурная изомеризация каркаса в ряду первичных аминов приводит лишь к умеренной противовирусной активности 2-аминоадамантана (2-амантадина), аналогичный сдвиг реакционного центра

в структуре α -метилалканамина дает противоположный результат. Позиционный 2-изомер римантадина демонстрирует четырехкратное увеличение ингибирующего эффекта по сравнению с исходным 1-замещенным коммерческим препаратом в отношении штамма гриппа A₂ (H₂N₂). Данный выраженный изомерный эффект и обусловленное им изменение конформационного соответствия биологической мишени послужили стимулом для направленного химического поиска. Исследовательские группы A. Kolosouris и De Clercq провели систематическое изучение этого феномена, осуществив направленный синтез и скрининг серии производных с введением различных по объему и гидрофобности липофильных фрагментов — 2-алкильных и 2-циклоалкильных аналогов римантадина [86].

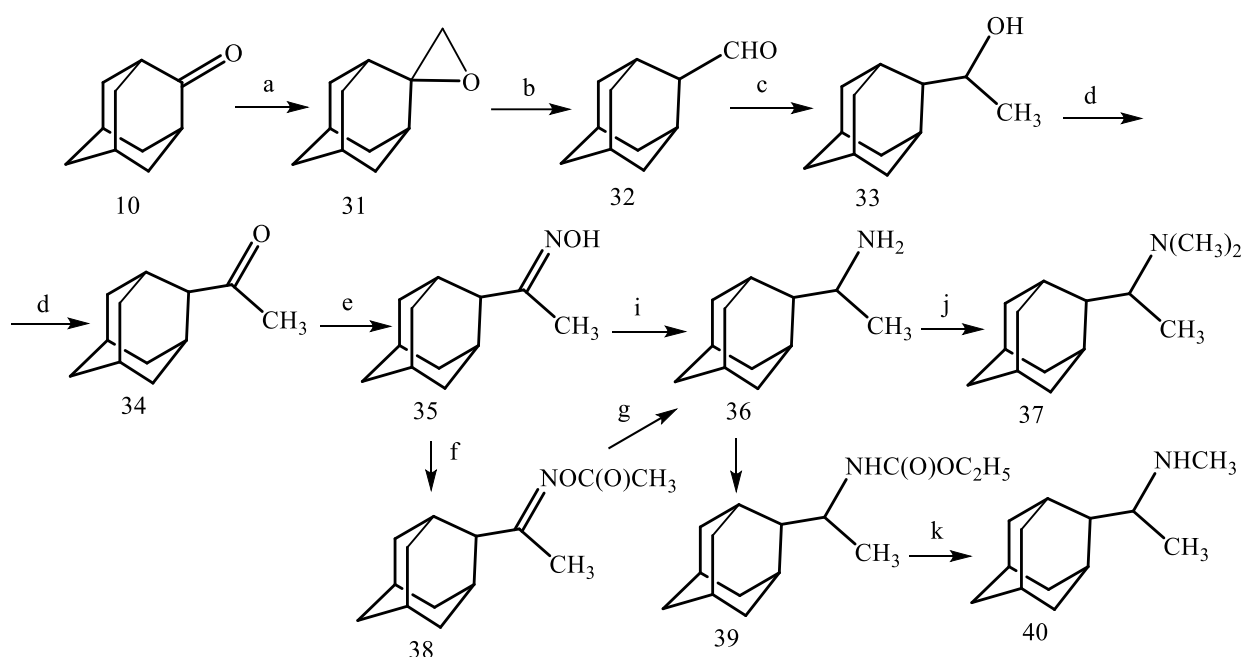


Схема 6.

Получение аналогов 2-римантадина **36**, **37**, **39** и **40** (схема 6) осуществляется на основе ключевого полупродукта — 2-адамантилметилкетона **34**. Данный кетон синтезируют из 2-адамантанона **5** через промежуточное образование спиро[адамантан-2,2'-оксирана] **31** и лабильного альдегида **32**. Генерируемый *in situ* альдегид **32** восстанавливают до α -метил-2-адамантанметанола **33** (альтернативно данный спирт может быть

получен с помощью реактивов Гриньяра [92-94], после чего его окисляют реагентом Джонса в целевой кетон **34**).

Восстановительное аминирование соединения **34** под действием системы $\text{CH}_3\text{COONH}_4/\text{NaCNBH}_3$ дает искомый амин с выходом 34%. При взаимодействии кетона **34** с гидроксиламином образуется оксим **35**, последующее восстановление которого алюмогидридом лития (LiAlH_4) приводит к смеси с участием целевого амина **36**. Оптимальным же методом синтеза 2-римантадина **36** (с выходом 70%) является каталитическое гидрирование оксима **35** в присутствии никеля Ренея.

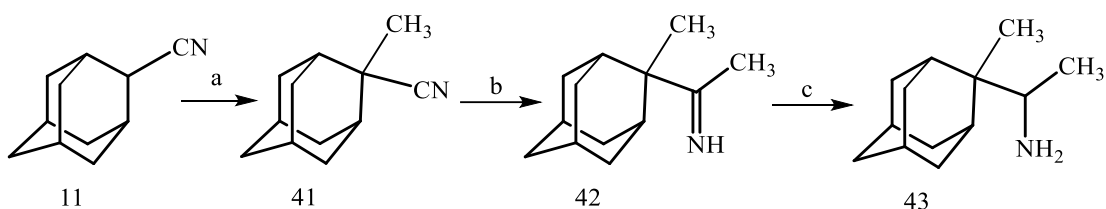


Схема 7.

Синтез 1-(2-метиладамантан-2-ил)этанамина **43** (схема 7) осуществляли исходя из 2-цианоадамантина **11**. На первой стадии проводили литиирование соединения **11** по положению 2 под действием диизопропиламида лития (LDA) с последующим алкилированием генерированного карбаниона метилиодидом, что позволило выделить 2-метил-2-цианоадамантан **41** с высоким выходом (97%). Тем не менее, взаимодействие нитрила **41** с метиллитием привело к получению имида **42**, а не предполагаемого кетона. Вследствие значительных стерических затруднений вблизи связи $\text{C}=\text{N}$ гидролиз промежуточного имида **42** до соответствующего оксопроизводного не протекал даже в условиях жесткого кислого нуклеофильного содействия (18%-ная HCl). В результате целевой амин **21** был синтезирован с умеренным выходом (30%) путем прямого восстановления имида **20** под действием алюмогидрида лития (LiAlH_4). При скрининге против штамма H2N2 обнаружены высокоактивные агенты: соединение **40** ($\text{EC}_{50} = 1.7 \text{ мкМ}$) и соединение **36** ($\text{EC}_{50} = 1.9 \text{ мкМ}$). Они превосходят римантадин ($\text{EC}_{50} = 7.1$

мкМ) примерно в 4 раза, а амантадин ($EC_{50} = 15.0$ мкМ) — в 8 раз. В отношении штамма H3N2 максимальную эффективность показало соединение **43** ($EC_{50} = 5.2$ мкМ), которое почти в 4 раза активнее римантадина ($EC_{50} = 19.1$ мкМ). Данное производное представляет особый интерес благодаря сбалансированному профилю действия против обоих исследованных штаммов.

Основная часть этих работ направлена на разработку универсальных синтетических подходов, эффективных даже при наличии объемных липофильных заместителей в структуре интермедиатов. В то же время получение более сложных молекулярных систем, ориентированное на направленный дизайн биологически активных веществ, реализуется в относительно мягких условиях, что позволяет минимизировать побочные процессы и обеспечить хемоселективность в присутствии лабильных функциональных групп.

1.2 Методы синтеза 2-функциональных производных адамантана, содержащих спироциклические фрагменты

Интерес к спироциклическим структурам адамантана возник в 1960–1970-х годах, на волне «адамантанового бума», последовавшего за открытием Пауля фон Шлейера и обнаружением противовирусной активности амантадина. [10,12,15,89,94]. Ученые стремились модифицировать жесткий каркас биологически активными гетероциклами. Одними из первых были синтезированы простейшие трехчленные спиросистемы — адамантан-2-спиро-2'-оксираны (*эпоксиды*) и спироазиридины. В это время были разработаны классические методы построения 4-, 5- и 6-членных азот-, кислород- и серосодержащих спироциклов (спирогидантоины, спирооксазолидоны, спиробарбитураты). Эти соединения исследовались как потенциальные противовирусные (против гриппа А), противоопухолевые и

нейротропные агенты [23-25,95]: Сегодня фокус сместился на синтез сложных спирогетероциклов (например, спиро[адамантан-2,3'-изохинолинов], спиропирролидонов) с использованием методов зеленой химии, органокатализа, каскадных реакций и микроволнового синтеза [99].

Трехстадийная схема направленного синтеза спиропирролидина **45** (схема 8) базируется на использовании прохирального 2-нитроадамантана **20** в качестве стартового интермедиата, полученного по методам, описанным в работах [99- 101].

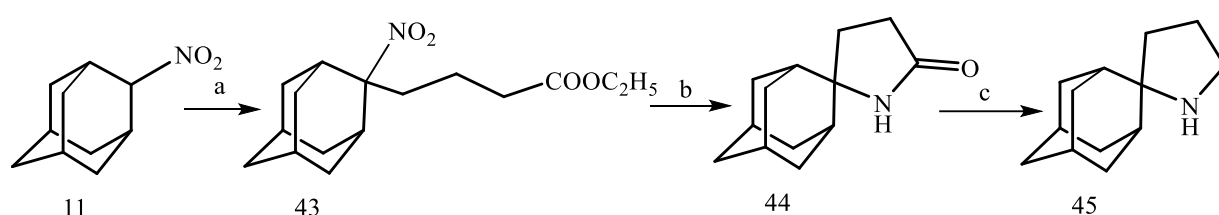


Схема 8.

На первом этапе осуществляют реакцию сопряженного присоединения Михаэля: взаимодействие 2-нитроадамантана **20** с активированным олефином — этилакрилатом — в присутствии основания приводит к формированию функционализированного нитроэфира **43**. Процесс протекает через генерацию стабильного α -нитрокарбаниона за счет высокой C-H кислотности метинового протона у второго углеродного атома каркаса, который атакует электрофильную двойную связь акцептора. На второй стадии реализуется восстановительная гетероциклизация: каталитическое гидрирование аддукта **43** на никелевом катализаторе в токе водорода обеспечивает исчерпывающее восстановление нитрогруппы до первичного амина. Генерируемый *in situ* аминоэфир мгновенно претерпевает спонтанную внутримолекулярную лактамизацию (нуклеофильное замещение у сложноэфирной карбонильной группы), замыкая пятичленный гетероцикл с образованием спиро[пирролидин-2,2'-адамантан]-5-она (**44**). На финальном этапе осуществляют хемоселективное восстановление амидного фрагмента спиролактама **44** под действием алюмогидрида лития (LiAlH_4) в среде

безводного тетрагидрофурана, что приводит к исчерпывающему превращению лактамного карбонила в метиленовую группу и дает целевой каркасный спирогетероцикл **45** [99-100] (Схема 8).

Получение спиро[циклопропан-1,2'-адамантан]-2-аминов **48**, **49** и метанаминов **51**, **52** (Схема 9) осуществляли через ключевой интермедиат—этилспиро[циклопропан-1,2'-адамантан]-2-карбоксилат **47**. Данный эфир синтезировали путем [2 + 1]- циклоприсоединения этилдиазоацетата к 2-метиленадамантану **46**, катализируемого медной бронзой [90, 97-98].

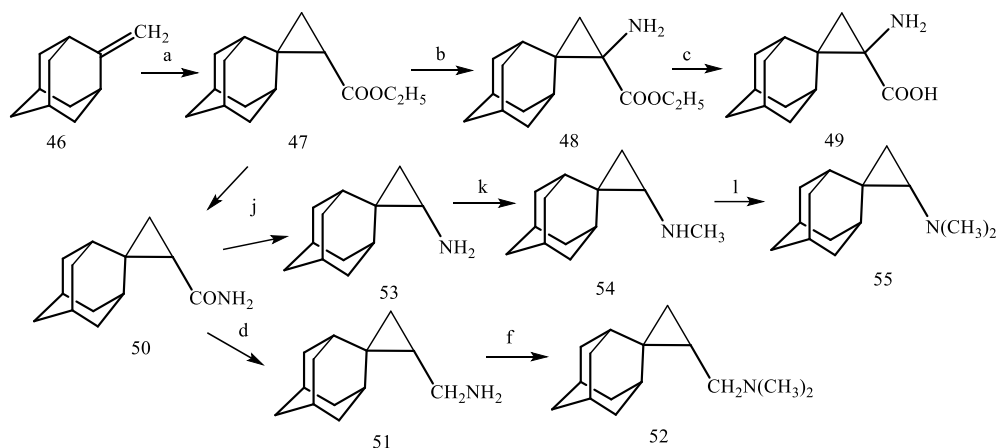


Схема 9.

Для очистки целевого интермедиата его омыляли до кислоты **49**, которую затем вовлекали (47) в последовательность стандартных модификаций функциональных групп для получения конечных соединений **49**, **51**, **52**. Согласно представленным данным, исследуемые соединения ряда спиро[циклопропан-1,2'-адамантан]-2-аминов (обозначенные на Схеме 9 под номерами **53-55**) продемонстрировали выраженную биологическую активность в микромолярном диапазоне концентраций. В условиях лабораторного тестирования противовирусный потенциал синтезированных соединений заметно превзошел показатели классического препарата амантадина. При этом максимальную эффективность проявил спиро[циклопропан-1,2'-адамантан]-2-метанамин (**51**), продемонстрировавший субмикрпрограммную минимальную подавляющую концентрацию (МПК₅₀ = 0.8 мкг/мл). Данный результат указывает на то, что для достижения

эквивалентного терапевтического эффекта требуется дозировка каркасного амина **51**, которая в 125 раз ниже рабочей концентрации амантадина [94,97].

Девятистадийный направленный синтез спироциклопентановых аналогов римантадина **62** и **64** исходит из субстрата **11** и включает последовательное наращивание углеродного скелета, внутримолекулярную циклизацию и хемоселективную модификацию функциональных групп (схема 10) [86,98,99].

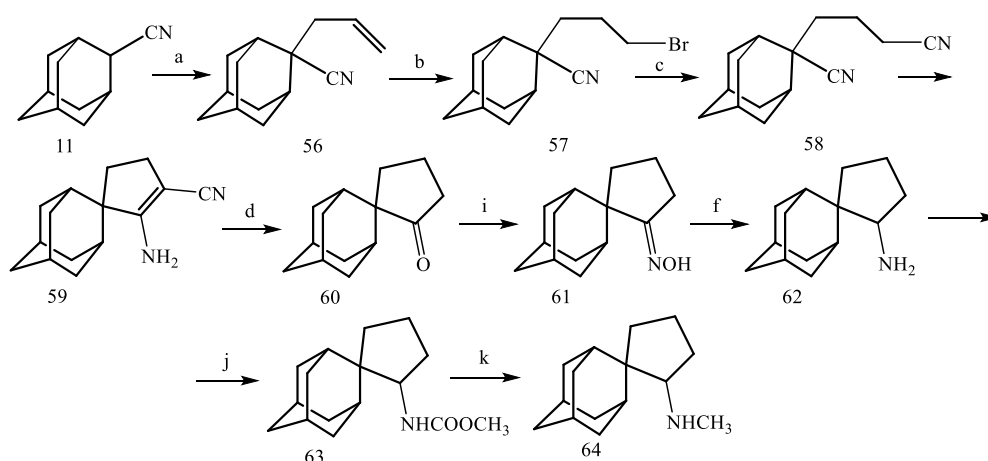


Схема 10.

На первой стадии субстрат **11** депротонируют сильным основанием (LDA) в безводном ТГФ при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ для генерации реакционноспособного карбаниона, который вступает в реакцию нуклеофильного замещения (S_N2) с аллилбромидом, давая аллилированное производное **56** с выходом 88%. Далее интермедиат **56** подвергают гидробромированию действием газообразного HBr в присутствии бензойного ангидрида в петролейном эфире, что приводит к бромпроизводному **57** с выходом 95,5%. На третьей стадии атом брома замещают на циано-группу под действием KCN в кипящем ацетонитриле; применение краун-эфира (18-краун-6) в качестве катализатора межфазного переноса позволяет получить динитрил **58** с количественным выходом.

Ключевая карбоциклизация Торпа-Циглера осуществляется обработкой динитрила **58** действием LDA в ТГФ при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 24 часов: внутримолекулярная атака сгенерированного карбаниона по соседней

нитрильной группе после последующего кислого гидролиза приводит к спиросочлененному кетонитрилу **59** с выходом 81%. Жесткий нагрев интермедиата **59** в смеси 33%-й серной и уксусной кислот с этанолом инициирует последовательный гидролиз нитрильной функции и термическое декарбоксилирование образующейся β -кетокислоты, давая спирокетон **60**. Конденсация кетона **60** с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии ацетата натрия в кипящем этаноле количественно формирует оксим **61**.

На седьмой стадии каталитическое гидрирование оксима **61** над никелем Ренея под давлением водорода 3.5 атм при 70 °С протекает с количественным выходом первого целевого первичного амина **62**. Для последующей модификации аминогруппу соединения **62** ацилируют этилхлорформиатом в присутствии триэтиламина в диэтиловом эфире, выделяя этоксикарбонильное производное (карбамат) **63** с количественным выходом. На финальном этапе выполняют исчерпывающее восстановление сложноэфирного фрагмента карбамата **63** под действием алюмогидрида лития (LiAlH_4) в среде безводного тетрагидрофурана, что также количественно дает целевой вторичный метиламин **64**. Соединения **62** и **64** показали самые высокие значения EC_{50} среди аналогов против штамма H_2N_2 (21.2 и 26.2 мкМ соответственно), уступая контрольным препаратам.

Предложен пяти стадийный метод получения спиро[адамантан-2,1'-циклогексан]-4'-амина на основе структурной модификации исходного адамантанона (**10**). Стратегия синтеза включает последовательное удлинение углеродной цепи (гомологизацию), построение сопряженного шестичленного карбоцикла по типу аннелирования Робинсона и финальную конверсию карбонильной функции в целевую первичную аминогруппу (схема 11) [107].

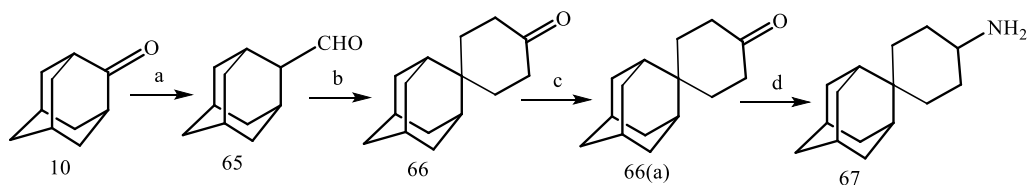


Схема 11.

На стадии (a) кетон превращают в альдегид с увеличением цепи на один углерод путем реакции Виттига с илидом, генерируемым из $\text{MeOCH}_2(\text{PPh}_3)^+\text{Cl}^-$ под действием $n\text{-BuLi}$, с последующим гидролизом эфира енола хлорной кислотой. На этапе (b) полученный альдегид вступает в аннелирование по Робинсону с метилвинилкетонem при кипячении в бензоле с H_2SO_4 , формируя α,β -ненасыщенный циклический кетон. На стадии (c) сопряженную двойную связь енона селективно восстанавливают триэтилсиланом (Et_3SiH) в присутствии PdCl_2 в кипящем этаноле. На этапе (d) карбонильную группу превращают в оксимную действием $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ и ацетата натрия. В итоге (e) оксим исчерпывающе восстанавливают до целевого первичного амина под действием LiAlH_4 в тетрагидрофуране.

Спиро[адамантан-2,1-циклогексан]-4'-амин **67** — высокоэффективный блокатор мутантных каналов M2 вируса гриппа А, преодолевающий резистентность штаммов. Объемный адамантановый каркас оптимально заполняет увеличенный карман мутанта V27A, обеспечивая субмикромольную активность ($\text{IC}_{50} = 0.3 \text{ мкМ}$), что в 280 раз превышает эффективность базового спиро-аналога. Высокий противовирусный потенциал структуры против резистентных штаммов V27A и L26F подтвержден *in vitro* тестом на снижение числа бляшек.

DeClercq с соавторами разработали метод синтеза каркасных спироциклических производных аминов — в частности, спиро[циклобутан-2,2'-адамантан]-1-аминa и спиро[циклопентан-1,2'-адамантан]-2-аминa [107-109].

В основе стратегии лежит контролируемое аннелирование малого цикла к прохиральному адамантан-2-ону. На начальном этапе карбонильный субстрат подвергают взаимодействию с серным илидом, генерируемым *in situ* из соли дифенилциклопропилсульфония. Нуклеофильное присоединение илида по карбонильной группе с последующей внутримолекулярной циклизацией приводит к интермедиату оксаспиропентанового ряда. Далее полученное напряженное оксирановое кольцо подвергается кислотно-

катализируемому раскрытию под действием 1 М тетрафторборной кислоты (HBF_4). Этот процесс сопровождается катионоидной скелетной перегруппировкой, приводящей к расширению цикла и формированию спиро[циклобутан-2,2'-адамантан]-1-она **65**, который служит базовым предшественником для последующего введения аминогруппы.

Оксим **67** получается при обработке кетона **65** гидроксиламином, а в альтернативной ветви (с) — N-метиламин восстанавливается NaCNBH_3 (100 ч, 34%). Ацилирование оксима **67** в пиридине дает амид **68** (92%), который восстанавливается системой NaBH_4/I_2 до N-этиламина **69**. При оценке противовирусного действия против штамма H2N2 оба соединения уступили препарату сравнения — римантадину ($\text{EC}_{50} = 7.1$ мкМ). При этом каркасный амин **66** ($\text{EC}_{50} = 7.2$ мкМ) продемонстрировал сопоставимый с ним уровень ингибирования, тогда как для изомера **69** ($\text{EC}_{50} = 8.6$ мкМ) зафиксировано умеренное снижение эффективности (схема 12).

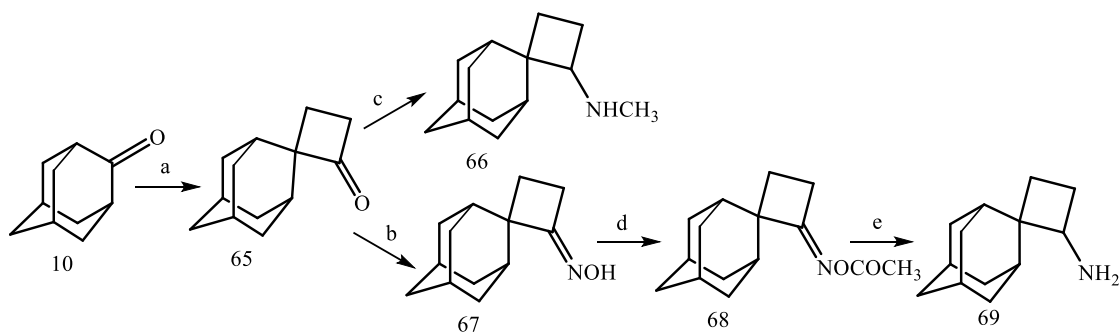


Схема 12.

Таким образом, методы синтеза 2-функционализированных спироадамантанов базируются на трансформациях трех ключевых прекурсоров: 2-метиленадамантана (**46**), 2-адамантанона (**10**) и 2-нитроадамантана. Для конструирования спиросистем применяют одноуглеродное удлинение цепи через реакцию Виттига и аннелирование по Робинсону. Селективное восстановление интермедиатов проводят с помощью NaCNBH_3 , системы $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{PdCl}_2$ или LiAlH_4 в тетрагидрофуране. Разработанные подходы хемоселективны и эффективны даже при наличии объемных липофильных заместителей.

1.3 Методы синтеза 1,2-аннелированных производных адамантана

За последние два десятилетия в области направленного органического синтеза было разработано множество 1,2-аннелированных каркасных аналогов амантадина и римантадина, выступающих эффективными лигандами-блокаторами протонного канала M2 вируса гриппа А [94,103].

Топологическая модификация жесткого адамантанового фрагмента путем аннелирования дополнительных насыщенных или гетероциклических колец по связям C1–C2 кардинально меняет пространственную архитектуру молекул. Такое усложнение трехмерной углеродной матрицы увеличивает эффективный гидрофобный объем и стерическую жесткость лигандов. Это позволяет молекулам комплементарно адаптироваться к расширенному липофильному карману связывания мутантных штаммов, обеспечивая термодинамически более выгодное ван-дер-ваальсово взаимодействие с аминокислотными остатками мишени и эффективно преодолевая лекарственную резистентность.

Исходными соединениями для получения 1,2-аннулированных адамантановых пирролидинов и пиперидинов являлась 2-оксо-1-адамантилуксусная (**70**) кислота, 2-оксо-1-адамантан карбоновая кислота (**71**) или 2-оксо-1-адамантилпропановая кислоты (**72**). Первоначальный метод синтеза кислоты **70** включал большое число стадий, что приводило к низкому общему выходу целевого соединения — всего 18% [89,106–107]. В дальнейшем применение протоадамantanона (**25**) в качестве ключевого прекурсора позволило оптимизировать синтез и повысить суммарный выход целевых кислот **70–72** до 54–64% [105–106].

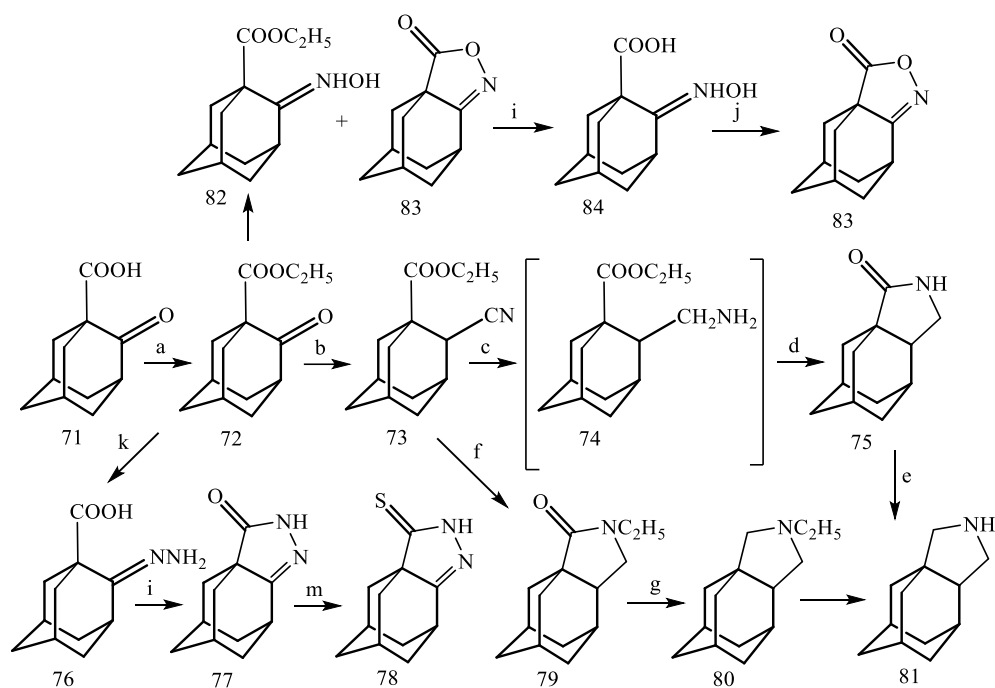


Схема 13.

В литературе описаны подходы к модификации адамантанового каркаса на основе кетоэфира **72**, полученного этерификацией исходной карбоновой кислоты через хлорангидрид с количественным выходом [106]. Взаимодействием кетона **72** с реагентом TOSMIC в присутствии (*t*-BuOK) синтезирован нитрил **73** (74%). Авторами исследовано поведение нитрила **73** в условиях каталитического гидрирования над никелем Ренея. Показано, что умеренное гидрирование в метаноле (60 °C, 65 psi) с последующей внутримолекулярной циклизацией интермедиата в кипящем ксилоле приводит к лактаму **75** (40%), восстановление которого действием LiAlH_4 в кипящем ТГФ дает азатетрациклический каркас с выходом 70%. Напротив, жесткое гидрирование соединения **73** (EtOH, 140 °C, 65 psi) сопровождается восстановительным N-алкилированием, напрямую приводя к его N-этилированному производному с выходом 46%.

Так, восстановление лактама **79** действием LiAlH_4 в кипящем тетрагидрофуране приводит к амину **80** с выходом 92%. Оксимирование кетоэфира **72** смесью $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ и CH_3COONa в водно-спиртовой среде протекает неселективно: наряду с целевым оксимом **82** (85%) в результате

перегруппировки Бекмана *in situ* образуется лактам **83** (15 %). Последующий щелочной гидролиз эфирной группы в **82** с подкислением HCl дает соответствующую оксимкислоту с выходом 97%. В аналогичных условиях реакция кетона **72** с гидразином в абсолютном этаноле позволяет получить гидразон кислоты с выходом 72%. На заключительном этапе аннелированный тиаамид **78** синтезировали тионированием интермедиата **77** реагентом Лавессона в кипящем толуоле в течение 12 часов.

В дальнейшем DeClercq с сотрудниками [89,105,107] разработали схему синтеза 1,2-аннелированных адамантанопирролидинов (Схема 13).

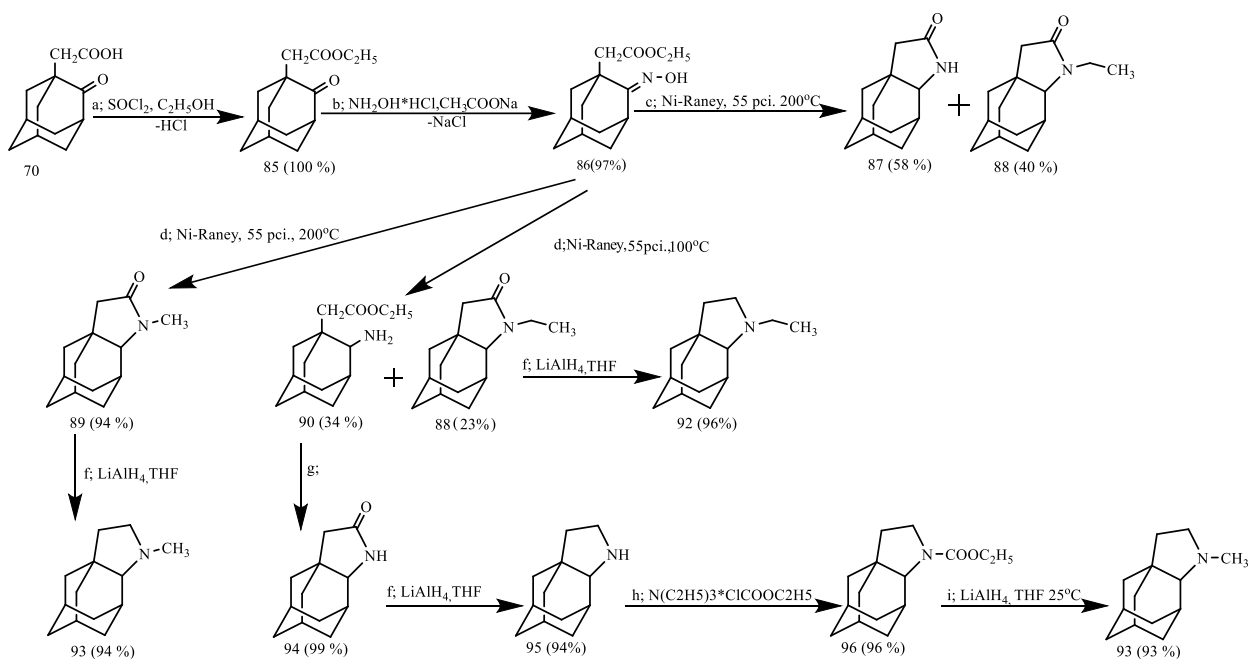


Схема 14.

Описанная схема синтеза включает функционализацию карбоксильной и карбонильной групп адамантанового каркаса методами этерификации с количественным выходом (стадия a), активации этилхлорформиатом с выходом 96% (стадия h) и оксимирования с выходом 97% (стадия b). Ключевой стадией является каталитическое гидрирование нитрильной группы над никелем Ренея с последующей внутримолекулярной термической циклизацией в ксилоле. Направление этого процесса контролируется температурой и растворителем: жесткие условия в этаноле (стадия c) дают

смесь продуктов **87** (58%) и **88** (40%), мягкие (стадия d) — интермедиаты **91** (23%) и **90** (34%), гидрирование в метаноле (стадия e) обеспечивает выход 64%, а прямая циклизация (стадия d) протекает с количественным выходом. Заключительное восстановление амидных фрагментов (стадия f, выходы 94–96%) либо сложноэфирных групп (стадия i, выход 93%) действием LiAlH_4 в ТГФ гладко приводит к целевым аминопроизводным (схема 14).

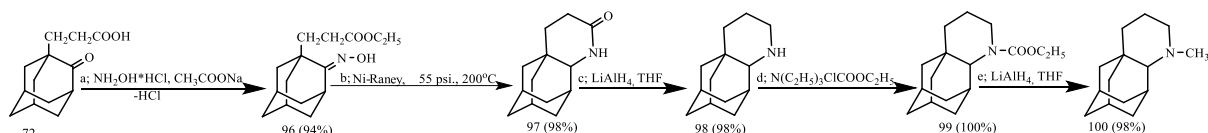


Схема 15.

Е. DeClercq с сотрудниками разработали пятистадийную схему синтеза 1,2-аннелированных пиперидинов соединения из 2-оксо-1-адамantanпропионовой кислоты (**72**). На первом этапе осуществляют трансформацию кетогруппы в оксим **96** с выходом 94%. Последующий каталитический гидрогенолиз оксима **96** водородом над никелем Ренея приводит к циклизации в лактам **97** (выход 94%) [89,105]. Восстановление амидного фрагмента в лактаме **97** под действием алюмогидрида лития протекает с высокой эффективностью (98%), давая соответствующий пиперидин **98**. На заключительных стадиях проводят N-ацилирование аминогруппы этилхлорформиатом с количественным выходом; последующее восстановление полученного карбамата действием LiAlH_4 приводит к N-метильному производному с выходом 96% (схема 15).

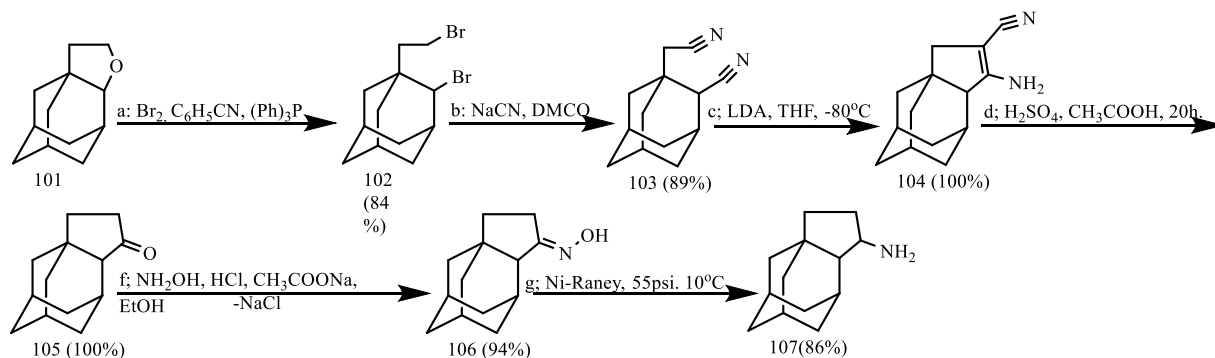


Схема 16.

G. Zoidis с сотрудниками была предложена схема синтеза 1,2-аннелированного адамантанциклопентанамина (**107**) (схема 16), включающая шесть стадий [108]. На начальном этапе (a) молекулу функционализируют действием Br_2 в бензонитриле в присутствии Ph_3P (124°C , с выходом до 84%). Введение нитрильной группы (b) осуществляют обработкой NaCN в DMSO; при этом селективное образование нитрила **103** (89%) достигается при 155°C , тогда как ступенчатый нагрев ($115/145^\circ\text{C}$) ведет к образованию смеси продуктов моно- и дизамещения.

Реакция субстрата с LDA в THF при -80°C (c) и последующий гидролиз (d) в кипящей смеси 33%-й H_2SO_4 и ледяной CH_3COOH протекают с количественными выходами. Далее (f) карбонильную группу трансформируют в оксимную кипячением с $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ и CH_3COONa в водно-спиртовой среде (выход 94%). Завершает схему (g) каталитический гидрогенолиз в этаноле над никелем Ренея (50 psi, 70°C), дающий восстановленный продукт с выходом 86%.

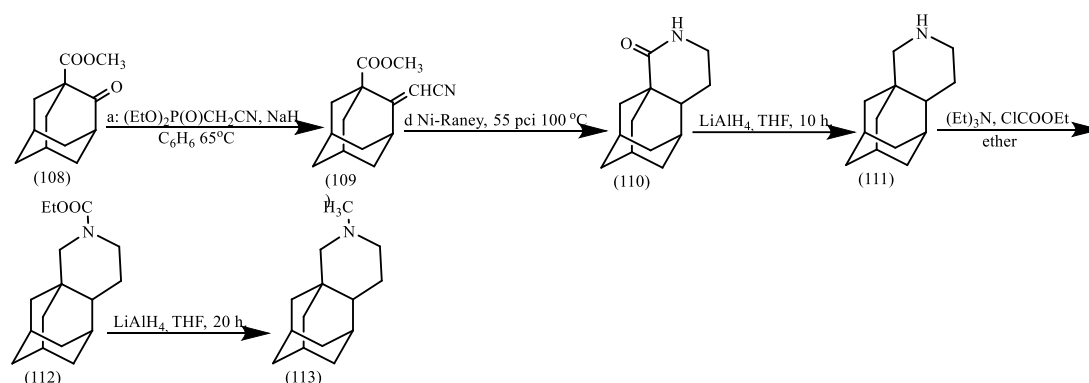


Схема 17.

Получение 1,2-аннелированного адамантанциклопиперидинов основано на использовании в качестве исходного реагента метил 2-оксоадамантан-1-карбоксилата (**108**). Нитрил **109** был синтезирован по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса из кетоэфира **108** и диэтилцианометилфосфоната с высокой Е-селективностью [109,108]. Продукт **109** подвергался каталитическому гидрогенолизу и циклизации в пиперидион **110** который далее восстанавливали до амина **111** [109,108]. Целевой продукт **113** (схема

17) получен через последовательное N-ацилирование и восстановление промежуточного соединения **111**.

Описан метод синтеза 4-метил-4-азатрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекана (**123**), исходя из динитрила **115**, полученного нуклеофильным замещением атомов брома в адамантангалогениде **114** под действием цианида натрия при нагревании (схема 18). Обработка динитрила **115** этанольным раствором HCl с последующим мягким гидролизом образующегося интермедиата **116** приводит к цианэфиру **117**.

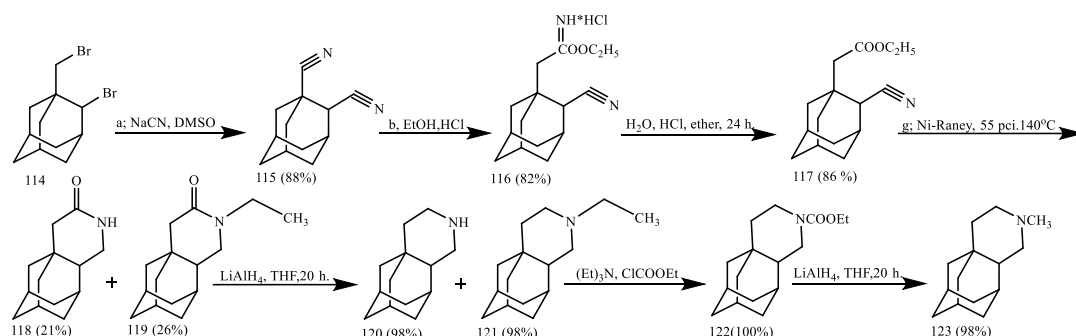


Схема 18.

Каталитическое гидрирование соединения **117** на никеле Ренея сопровождается восстановительной циклизацией в смесь δ-лактамов **118** и **119**, восстановление которой позволяет выделить адамантанопиперидины **120** и **121**. Направленная модификация промежуточного амида **122** путем N-ацилирования и последующего восстановления LiAlH₄ обеспечивает получение целевого N-метилпроизводного **123** с выходом 96% [12] (схема 18).

Среди синтезированных соединений **82-123** лидером против вируса гриппа H3N2 признано соединение **111**. При субмикромольной активности (EC₅₀ = 0.60 мкМ), близкой к римантадину (0.36 мкМ), оно обладает рекордно высоким индексом селективности (SI = 732) за счет крайне низкой цитотоксичности (MCC = 439 мкМ).

Таким образом, представленные литературные данные позволяют сделать вывод, что направленный синтез 1,2-аннелированных адамантановых пирролидинов и пиперидинов базируется на использовании

полифункциональных каркасных предшественников — 2-оксо-1-адамантанкарбоновой (71), 2-оксо-1-адамантануксусной (70) и 2-оксо-1-адамантанпропановой (72) кислот, а также протоадамантанона (25). Длина боковой углеродной цепи в этих стартовых субстратах строго предопределяет размер аннелируемого гетероцикла (пяти- или шестичленный). Введение гетероатома реализуется хемоселективным оксимированием кетогруппы (выходы 85–97%) или нуклеофильным замещением карбонильного кислорода при действии реагента TOSMIC с получением соответствующих нитрилов (74%). Восстановление нитрильных или оксимных интермедиатов над никелем Ренея сопровождается *in situ* нуклеофильной атакой образующейся аминогруппы на сложноэфирный фрагмент. В зависимости от жесткости условий (температура, растворитель) процесс завершается направленным замыканием пяти- или шестичленного лактамного кольца с выходами до количественных. Отмечается, что некоторые 1,2-аннилированные производные адамантана обладают достаточно высокой противовирусной активностью против вируса гриппа H3N2. При этом, некоторые из них в 2.6 раза безопаснее римантадина и в 14.3 раза — амантадина.

1.4 Методы синтеза 2-(2'-адамантил)пиперидинов и 3-(2-адамантил)пирролидинов

История открытия и синтеза 2-(2'-адамантил)пиперидинов и 3-(2-адамантил)пирролидинов представляет собой яркую страницу в медицинской химии конца XX — начала XXI века. Появление этих структур стало прямым ответом на глобальный вызов — быструю мутацию вируса гриппа А и развитие у него устойчивости к классическим препаратам адамантанового ряда (амантадину и римантадину). В 1999 году интернациональная группа ученых (включая известного вирусолога Эрика Де Клерка из Института Рега, Бельгия) впервые опубликовала синтез и результаты испытаний 2-(2-адамантил)пиперидина [110].

Разработанный Колокурисом (А. Kolosouris) и соавторами метод синтеза 2-(2'-адамантил)пиперидинов **128** и **130a-c** проиллюстрирован на схеме 19 [112]. На первом этапе из адамантанона **10** и 2-пиридилиллития с последующим подкислением HCl получили третичный спирт **124**. Каталитическое гидрирование его гидрохлорида над PtO₂ привело к аминоспирту **125**. Взаимодействие спирта **125** с (SOCl₂) привело к образованию гидрохлорида **126**. Последующее элиминирование в кипящем растворе KOH/EtOH через интермедиат — нестабильный енамин **127** — образует пиперидин **128**.

Восстановление полученного имида **128** действием NaBH₄ позволило выделить базовый пиперидин **129**. Конечные N-алкилированные производные **131a-c** синтезировали путем восстановления промежуточных амидов **130a-c** с помощью LiAlH₄ (схема 19).

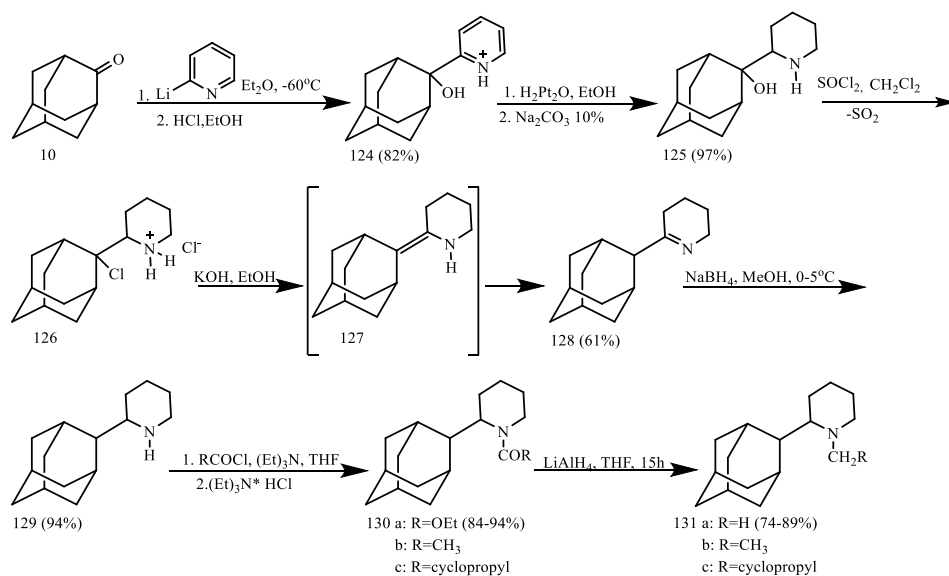


Схема 19.

Лидером по активности признано соединение **129** (MIC₅₀ = 7.8 мкМ), которое эффективнее амантадина в 3.6 раза, римантадина — в 2.7 раза, а рибавирина — в 4 раза. Напротив, N-замещенные производные **131a-c** практически инертны. Модификация атома азота приводит к критической потере эффективности: для структур **131a** и **15c** противовирусное действие падает ниже порога обнаружения (>143 мкМ).

Группа исследователей под руководством Колокуриса предложила метод получения 3-(2-адамантил)пирролидинов, ключевым этапом которого является С-С сочетание каркасного и гетероциклического фрагментов [111].

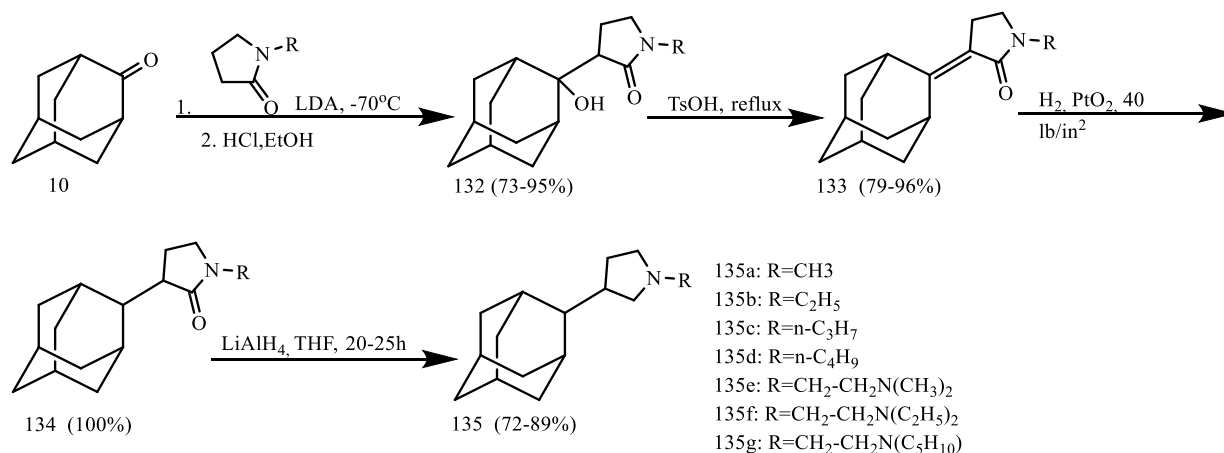


Схема 20.

На начальной стадии *N*-алкилпирролидон переводят в форму литиевого енолята действием сильного основания LDA в среде ТГФ при глубоком охлаждении до -70°C . Последующее нуклеофильное присоединение интермедиата к карбонильной группе адамантанона осуществляют при -80°C . Завершающий стадию кислый гидролиз приводит к целевому третичному спирту, при этом выходы продукта варьируются в диапазоне от 73 до 95%. Затем интермедиат дегидратируют кипячением в бензоле с катализатором TsOH, получая алкен с выходом 79-96%. На третьем этапе олефиновую связь количественно восстанавливают водородом на катализаторе PtO₂ в этаноле (40 psi, комнатная температура). Далее лактамную карбонильную группу восстанавливают до аминогруппы действием LiAlH₄ в кипящем ТГФ в течение 20-25 часов (выход 72-89%) (схема 20) [112].

Биологический скрининг серии 3-(2-адамантил)пирролидинов против вируса гриппа А показал, что производное **135e** активно в отношении штаммов H2N2 (MIC₅₀ = 0.38 мкМ, превосходит амантадин в 7 раз) и H3N2 (MIC₅₀ = 9.4 мкМ). Его аналог **135g** демонстрирует субмикромольную эффективность против H3N2 (MIC₅₀ = 0.35 мкМ, превосходя референс-препарат в 36 раз) и высокую активность против H2N2 (MIC₅₀ = 1.7 мкМ), однако критически

высокая цитотоксичность ($\text{MCC}_{50} = 14.6 \text{ мкМ}$) сужает его терапевтическое окно, оставляя за молекулой лишь роль структурного ориентира. Напротив, незамещенное соединение **136** сочетает низкую токсичность со сбалансированным подавлением обоих штаммов: его активность против H2N2 ($\text{MIC}_{50} = 0.60 \text{ мкМ}$) и H3N2 ($\text{MIC}_{50} = 5.0 \text{ мкМ}$) выше показателей амантадина в 4 и 2.5 раза соответственно, что обеспечивает соединению выдающийся индекс селективности против штамма H2N2 ($\text{SI} = 207.3$).

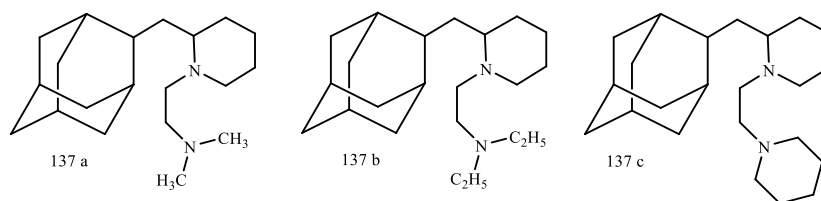


Рисунок 2 - 2-{2-[(адамантан-1-ил)метил]пиперидин-1-ил}-N,N-диметилэтан-1-амин и его производные **137a-c**

Диамины **137a-c** эффективно ингибируют штамм X-31 ($\text{EC}_{50} = 3\text{—}7 \text{ мкМ}$), значительно превосходя амантадин (49 мкМ) и римантадин (19 мкМ). Пространственная структура соединений указывает на способность связывающего сайта канала M2 адаптировать лиганды, объем которых существенно превышает адамантановое ядро. Тем не менее по индексу селективности (SI) данные производные уступают эталонным препаратам.

Отмечается, что незамещенное соединение **136** (3-(2-адамантил)пирролидин)) сочетает низкую токсичность со сбалансированным подавлением обоих штаммов: его активность против H2N2 ($\text{MIC}_{50} = 0.60 \text{ мкМ}$) и H3N2 ($\text{MIC}_{50} = 5.0 \text{ мкМ}$) что обеспечивает соединению выдающийся индекс селективности против штамма H2N2 ($\text{SI} = 207.3$) [113,114].

Таким образом, 2-(2'-адамантил)пиперидины и 3-(2-адамантил)пирролидины могут проявлять противовирусную активность против штамма H2N2 наряду с низкой токсичностью выше показателей амантадина (в 4 и 2.5 раза соответственно).

Анализ представленных литературных данных свидетельствует, что региоселективное конструирование C(2)-гетероциклических производных

адамантана эффективно осуществляется путем нуклеофильной атаки литийорганических реагентов по карбонильному центру адамантан-2-она. Проведение процесса в жестких условиях при глубоком охлаждении (до $-70\ldots-80\text{ }^{\circ}\text{C}$) позволяет успешно нивелировать пространственные затруднения каркаса и получать соответствующие третичные спирты с высокими выходами от 73% до 95%. Последующие стадии кислотно-катализируемой или галоген-индуцированной дегидратации, совмещенные с дифференцированным восстановлением интермедиатов (под действием систем $\text{PtO}_2/\text{NaBH}_4$ либо избытка LiAlH_4) обеспечивают получение целевых пиперидиновых и пирролидиновых структур со стабильно высокими выходами.

1.5 Методы синтеза функциональных производных адамантана, содержащих в своей структуре гетероциклические фрагменты

Использование функциональных производных адамантана для лечения метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа (СД2) — одно из самых коммерчески и клинически успешных направлений в современной медицинской химии. Адамантановый каркас в этих препаратах выполняет роль «липофильного якоря», который стабилизирует молекулу, защищает её от быстрого метаболического распада в печени и обеспечивает идеальное геометрическое соответствие связывающему карману ферментов [115,118].

Настоящий успех пришел, когда ученые сфокусировались на инкретиновой системе — гормонах ЖКТ, которые стимулируют выброс инсулина в ответ на еду, но мгновенно разрушаются ферментом ДПП-4. Фармакохимикам требовалось создать молекулу, которая имитировала бы аминокислоту пролин (естественную мишень фермента), но связывала бы его намертво.

Исследователь Эдвин Виллахуэр (Edwin L. Villhauer) из компании Novartis взял за основу цианопирролидиновое кольцо (имитатор пролина) и

соединил его через метиленовый мостик с 3-амино-1-адамантанолом. Ключевой патент был подан в начале 2000-х годов. Первоначальный лабораторный синтез включал реакцию (S)-1-(хлорацетил)пирролидин-2-карбонитрила с двукратным избытком 3-амино-1-адамантанола в среде дихлорметана. Процесс протекал 6 дней, а очистка продукта требовала дорогой колоночной хроматографии. Позднее технологи Novartis оптимизировали процесс до «однореакторного» (*one-pot*) синтеза с использованием катализаторов на основе борных кислот, подняв выход до 70% [117].

К 2030 году число больных СД2 вырастет до 643 млн взрослых и 20,9 млн молодых людей из-за пандемии гиподинамии и ожирения, кратно увеличивающих риск инсультов и онкогенеза [118,117-119]. Ввиду этого, метаболический синдром признан критическим преддиабетическим состоянием, а перспективной мишенью для терапии выступает фермент 11 β -HSD1[120-123].

Фермент 11 β -HSD1 — ключевая внутриклеточная мишень для терапии метаболического синдрома и СД2 [124,125]. Среди его ингибиторов выделяют эндогенные субстанции, природные биоизостеры и синтетические малые молекулы на основе разнообразных гетероциклических платформ.

В ряду производных циклоалкилацетамида особый интерес представляют соединения, модифицированные пространственно затрудненными липофильными заместителями. В частности, синтез и свойства ацетамидов, содержащих объемный адамантильный фрагмент в α -положении к амидной группе (соединения **138–144**), подробно описаны в серии публикаций и патентов [126–132].

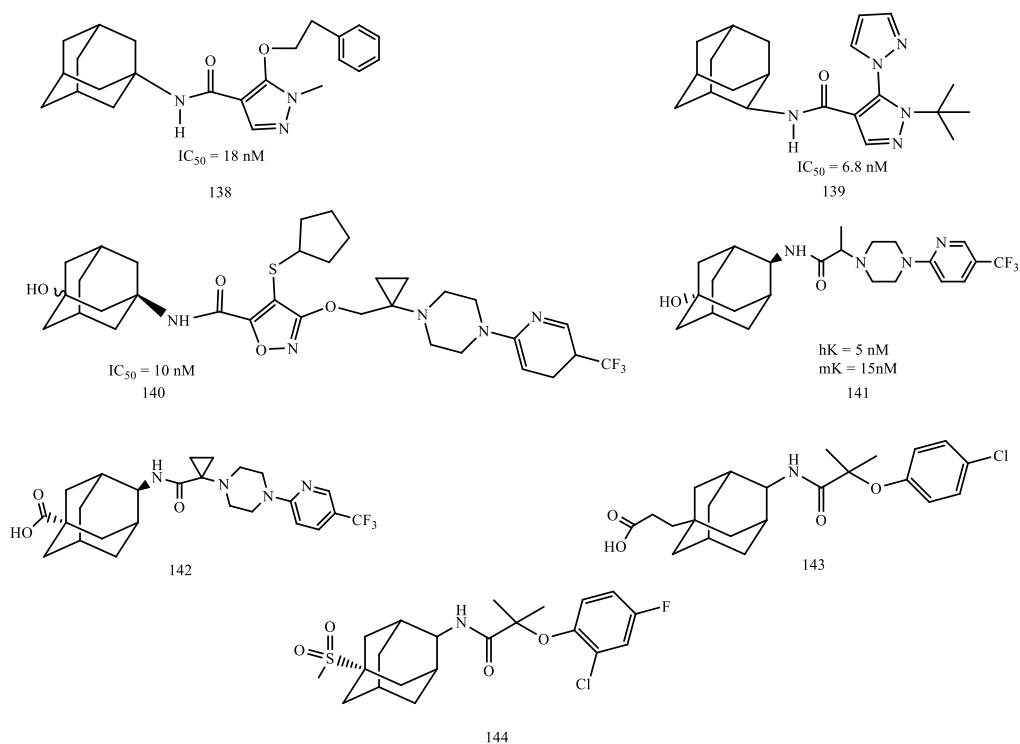


Рисунок 3- Некоторые производные производных циклоалкилацетамида

Для соединения **142** была продемонстрирована высокая и селективная ингибирующая активность как *in vitro*, так и на клеточных моделях. Введение объемного адамантального ядра в структуру **143** обеспечило эффективное подавление фермента 11 β -HSD1 в печени через 16 часов инкубации, при этом в адипоцитах и тканях мозга наблюдался умеренный ингибирующий эффект. Модификация структуры путем введения 5-метилсульфонильной группы (соединение **144**) позволила достичь выраженного ингибирования 11 β -HSD1 во всех ключевых тканях (печень, мозг, жировая ткань). Кроме того, производное **144** характеризуется благоприятным фармакокинетическим профилем на моделях *in vivo* (мыши), сочетая высокую биодоступность и оптимальный объем распределения и умеренную скорость выведения из организма [133 - 135].

Японскими исследователями (H. Watanabe с сотр.) был осуществлен синтез производного **147**. Ключевая стадия получения целевого соединения **147** заключалась в получение амидаиз — 1-гидрокси-4-аминоадамантана (**145**) — и соответствующего карбоксильного производного. Реакцию

проводили в среде безводного ДМФА в атмосфере азота, используя классическую конденсирующую систему на основе гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (**146**, EDCI) и 1-гидроксibenзотриазола (HOBt) в присутствии триэтиламина. Процесс завершался при перемешивании реакционной массы при комнатной температуре в течение 14 часов (схема 21).

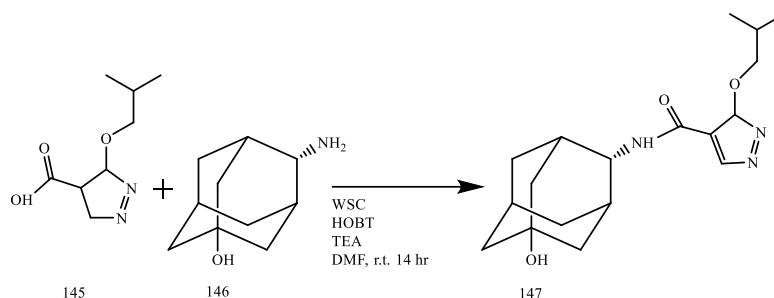


Схема 21.

Выделение целевого продукта осуществляли подкислением реакционной смеси соляной кислотой с последующей экстракцией этилацетатом. Объединенную органическую фазу последовательно промывали насыщенными водными растворами гидрокарбоната натрия и хлорида натрия (рассолом), после чего сушили над безводным MgSO_4 [136].

В рамках поиска новых хемотипов китайскими исследователями (G. Xia, L. Liu с сотр.) была синтезирована серия триазолов и сульфонамидов производных 1-арилсульфонилпиперидин-3-карбоксамиды (**148**). При оценке биологических свойств полученных соединений **149**, **150** авторами был обнаружен ярко выраженный эффект энантиоселективности: ингибирующая активность *R*- и *S*-изомеров (энантиомеров) в отношении 11 β -HSD1 существенно различалась. По средствам моделирования, была выдвинута гипотеза о том, что пиперидиновое кольцо соединения **150** находится в суб-кармане, образованном остатками аминокислот Tyr361, Leu364, Ile418 и Tyr421, в то время как пиперидиновая группа соединения **149** расположена вне гидрофобного суб-кармана и не может иметь хорошие Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия с 11 β -HSD1. Этот фактор может быть причиной значительной разницы в их аффинности связывания 11 β -HSD1.

R-изомер **150** был выбран в качестве отправной точки для исследования. Ингибитор структуры **151g** (схема 22) появился после нескольких стадий оптимизации, проявив кросс-видовое ингибирование у человека и мыши.

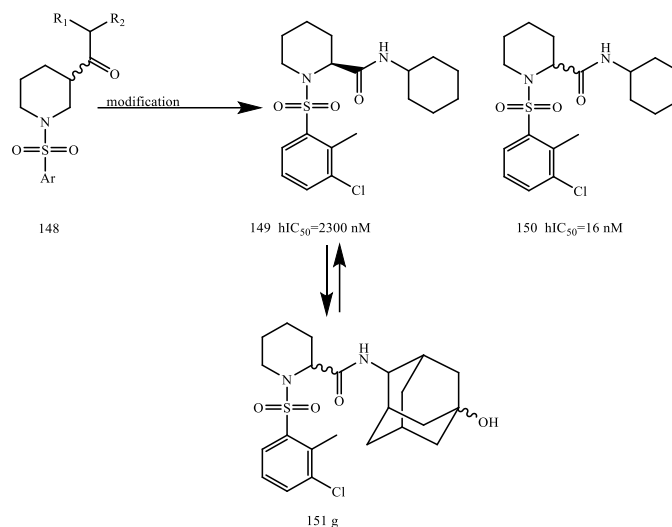
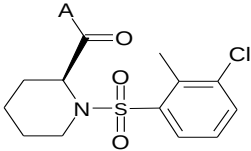
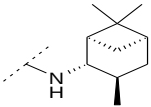
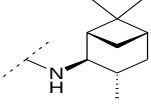
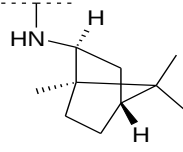
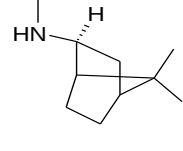
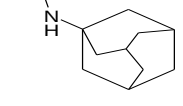
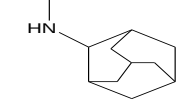
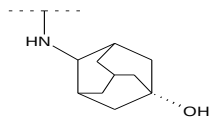
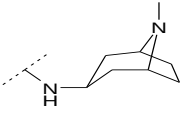


Схема 22.

С целью повышения ингибирующей активности в отношении мышинового изофермента (m11β-HSD1) была проведена серия структурных модификаций, заключавшихся во введении объемных конденсированных полициклических систем в аминный фрагмент молекул. Оптимизация этого параметра позволила существенно улучшить фармакодинамические свойства соединений и успешно перейти к их испытаниям *in vivo* на моделях грызунов.

По результатам модификации, наилучшими свойствами обладал образец **151f**, однако он оказался склонен к окислению на воздухе, для того что бы предотвратить этот процесс в 4 положение адамантана, был дополнительно введен гидроксил [137].

Таблица 1 - Экстракорпоральные активности мостиковых аминопроизводных углеводов

			
Соединение	A	h11β-HSD1 IC ₅₀ , nM	m11β-HSD1 IC ₅₀ , nM
151a		11	28
151		13	22
151c		3,1	24
151d		6,0	47
151e		34	-
151f		1,5	13
151g		1,2	15
151h		32	-

Исследовательской группой фармацевтической компании *Abbott Laboratories* была проведена оптимизация структуры бутиролактама **152**. В качестве эффективной модификации авторы предложили введение транс-1,4-адамантиламидного фрагмента, сочетающего в себе высокую гидрофобность и метаболическую стабильность. Полученный лактам **153** продемонстрировал выраженную ингибирующую активность в отношении как человеческого ($IC_{50} = 3$ нМ), так и мышиноного ($IC_{50} = 2$ нМ) изоферментов 11 β -HSD1. Кроме того, для соединения **153** была подтверждена способность эффективно подавлять целевой фермент в тканях печени и адипоцитах на моделях *ex vivo*. В последующих работах [138] авторами был предложен усовершенствованный метод синтеза данного производного (схема 23).

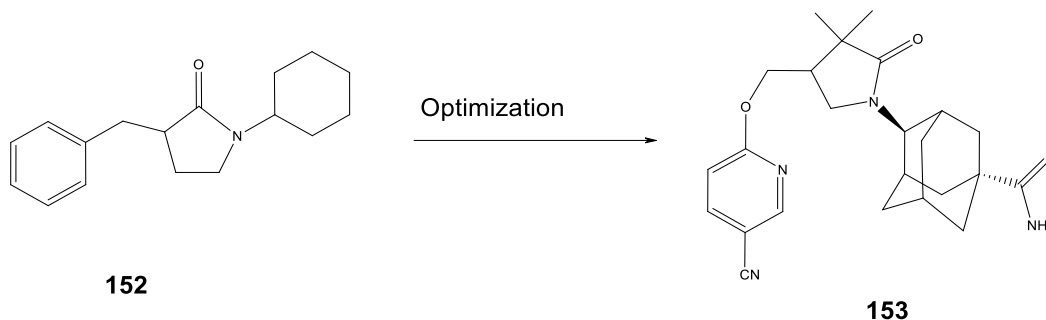


Схема 23.

Адамантил производное **154** также оптимизировали в отношении улучшения метаболической стабильности, что привело исследователей к *транс*-изомеру 1,4-гидроксиадамантана **155** [139]. Введение в α -положении к карбоксилу геминальных двух метильных групп, позволило перейти к *транс*-1,4-адамантиламидной группе. Соединение **156** проявило мощную активность в отношении человека ($K_i = 9$ нМ) и мыши ($K_i = 5$ нМ) с улучшенной метаболической устойчивостью относительно **155** [140]. Синтез **156** описывается в [141]. Это соединение впоследствии было идентифицировано как АВТ-384, которое проходит испытания в лечении болезни Альцгеймера [134].

С целью оптимизации фармакокинетического и фармакодинамического профилей соединения **153** был осуществлен ряд

структурных модификаций. Они включали замену амидной функции на адамантический радикал, а также введение оптимальных гетероарильных фрагментов, таких как пиразол, пиридин и эфир **155** [134].

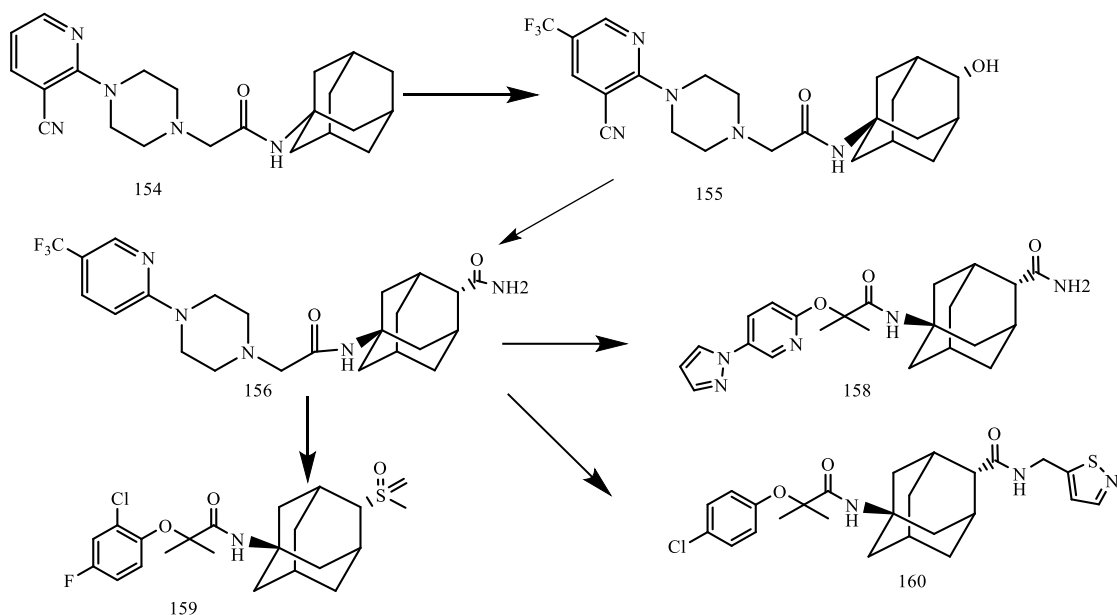


Схема 24.

В результате скрининга был идентифицирован вторичный амид **160**, проявивший высокую активность и селективность ингибирования. Однако вследствие его низкой метаболической стабильности авторы пришли к выводу, что исходный первичный амид является более оптимальной структурой [134].

Сульфоны и сульфаниламиды были исследованы и после оптимизации арильного кольца. Сульфон **159** был определен в качестве мощного ингибитора как для человеческой ($K_i=6$ nM) так и для мышиной ($K_i=3$ nM) форм фермента. Фармакокинетические профили **159** у мышей ($F=100\%$) и обезьян ($F=109\%$) очень высоки, и соединение ингибирует 11β -HSD1 в печени, жирах и тканях головного мозга до 16 ч после введения дозы в экс естественных условиях на моделях мышей в дозе 30 мг/кг (схема 24) [135-145].

В рамках масштабной программы по поиску высокоэффективных ингибиторов фермента 11β -HSD1 для терапии метаболического синдрома и сахарного диабета, исследовательская группа под руководством Хэнмяо Чэна (Hengmiao Cheng) из фармацевтического подразделения Pfizer Global

Research&Development реализовала успешный синтез структурной серии производных пирролидинкарбоксамида (соединения **161-175**) (схема 25). Ключевой этап построения этих молекул заключался в реакции ацилирования каркасного амина — 2-аминоадамантана — защищенной аминокислотой N-Вос-L-пролином (N-трет-бутоксикарбонил-N-пролином).

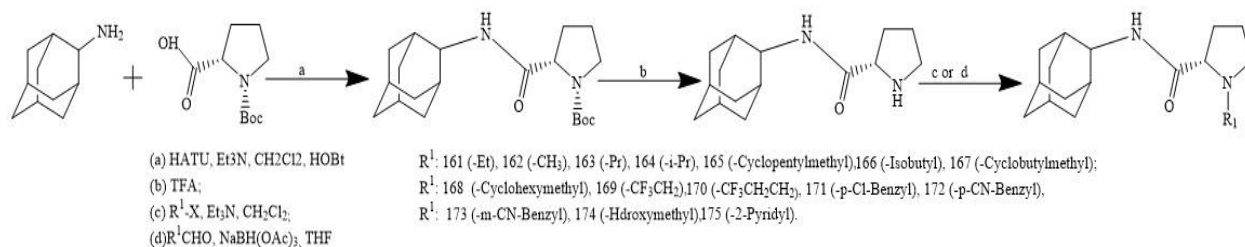


Схема 25.

Для эффективного формирования жесткой амидной связи ученые применили современную систему пептидного синтеза: в качестве мощного конденсирующего агента использовался HATU [O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониягексафторфосфат], а связывание выделяющейся кислоты обеспечивалось добавлением основания — триэтиламина. Реакцию проводили в мягких условиях в среде безводного метиленхлорида. Благодаря оптимизированному протоколу, целевые продукты были выделены с высокой химической чистотой и отличными выходами, варьирующимися в диапазоне от 76% до 89% [146,147].

Исследователи из SK Chemicals разработали синтез серии пиридинамидных ингибиторов 11 β -HSD1 представляет собой классическую схему дивергентной сборки молекул, основанную на последовательной функционализации галогензамещенной пиколиновой кислоты (схема 27) [148].

На первой стадии (a) происходит формирование левого амидного фрагмента молекулы: исходная карбоновая кислота вступает в реакцию амидного сочетания с транс-4-аминоадамантан-1-олом в среде ацетонитрила при участии конденсирующего агента HBTU и органического основания DIPEA. Этот этап протекает с высоким выходом (85%) и позволяет ввести

гидрокси-адамантильный заместитель, отвечающий за метаболическую стабильность.

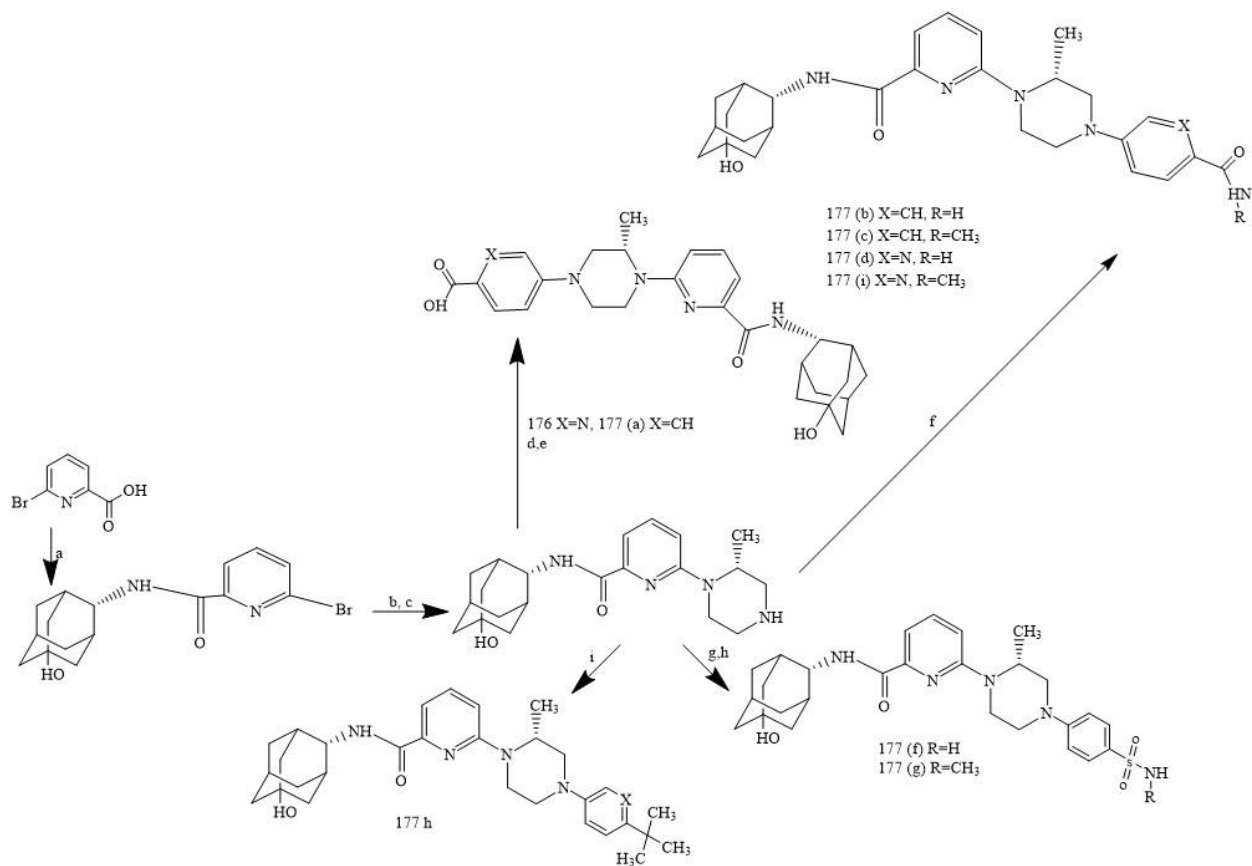


Схема 26.

Далее, на стадии (b), осуществляют палладий-катализируемое кросс-сочетание по Бухвальду-Хартвигу: атом галогена в пиридиновом кольце замещается на азот (R)-трет-бутил 3-метилпиперазин-1-карбоксилата. Реакция проводится в толуоле при 100 °С с использованием каталитической системы на основе Pd₂(dba)₃, фосфинового лиганда Xantphos и сильного основания NaOtBu, обеспечивая выход 54% и внедрение хирального метильного радикала. Полученный интермедиат на стадии (c) подвергается селективной депротекции под действием трифторуксусной кислоты (TFA) в дихлорметане (DCM), что приводит к практически количественному (92%) удалению Вос-защиты и освобождению вторичного азота пиперазинового кольца для финальной модификации.

Для завершения сборки целевых структур авторы используют три альтернативных пути варьирования правого ароматического фрагмента.

Первый путь (d-f) включает палладиевое аминирование свободного пиперазина метил 4-бромбензоатом или метил 5-бромпириколинатом (стадия d), последующее омыление сложного эфира щелочью NaOH в метаноле (стадия e) и финальное амидирование полученной карбоновой кислоты различными аминами RNH_2 с помощью HBTU/DIPEA (стадия f). Второй путь (g-h), использованный для аналогов целевого соединения **177d**, заключается в кросс-сочетании пиперазина с 4-бром-N-(трет-бутил)бензолсульфонамидом (или его N-метилпроизводным) в толуоле при 90 °C в присутствии $Pd[P(o\text{-tolyl})_3]_2Cl_2$, BINAP и Cs_2CO_3 (стадия d), с последующим жестким кислотным снятием *трет*-бутильной защиты с сульфонамидного азота с помощью TFA/DCM (стадия h). Третий, наиболее прямой путь (i), представляет собой одностадийное палладиевое связывание депротектированного пиперазина с 2-(5-бромпиридин-2-ил)пропан-2-олом в условиях катализа $Pd_2(dba)_3$ /BINAP в толуоле при 100 °C с выходом 29%, что мгновенно завершает синтез молекул, несущих третичную спиртовую группу.

Группой ученых из Инчхонского национального университета (Incheon National University) совместно с исследователями из корейского института Incuron Co., Ltd. был впервые разработан синтез 4-(1-((2-фтор-N-метилфенилсульфонамидо)метил)циклопропанкарбоксамидо)адамантан-1-карбоксамида UI-1499 [149].

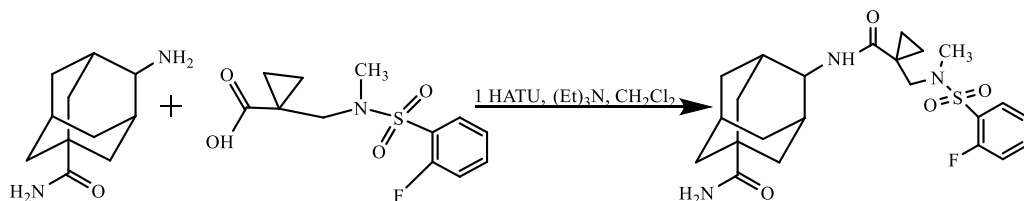


Схема 27.

Целевой ингибитор UI-1499 получали путем амидного сочетания 4-аминоадамантан-1-карбоксамида с 1-((2-фтор-N-метилфенилсульфонамидо)метил)циклопропанкарбоновой кислотой. Реакцию проводили в среде безводного дихлорметана, используя HATU в качестве конденсирующего

агента и триэтиламин в качестве основания. Выход конечного продукта составил 82% (схема 27).

Таким образом, модификация C(2)-положения адамантана гетероциклами открывает перспективы для лечения диабета 2 типа, ишемии и онкозаболеваний. Анализ литературных данных показывает, что синтез таких аминов реализуется на стыке пептидной химии и палладиевого катализа. Конструирование амидной связи на конформационно жестком стерически затрудненном фрагменте обеспечивается системами HATU/триэтиламин или HBTU/DIPEA (выходы 76-89%) хемоселективно в обход гидроксильных групп. Введение гетероциклов осуществляется кроссочетанием по Бухвальду-Хартвигу; катализатор $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ с лигандами Xantphos или BINAP успешно преодолевает стерические препятствия ядра. Контроль реакционных центров обеспечивается Вос-защитой, ацидолиз которой под действием TFA протекает почти количественно (92%), освобождая аминогруппы для финальной сборки молекул.

1.7 Алициклодержащие производные, применяемые для синтеза полиимидов

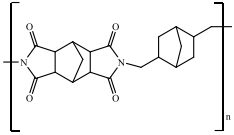
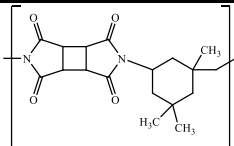
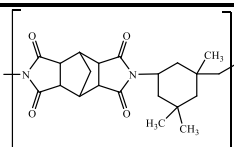
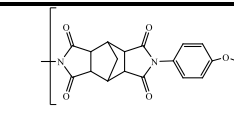
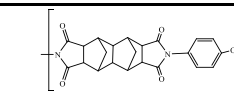
Стремительный прогресс в сфере микроэлектроники, Интернета вещей (IoT) и телекоммуникаций формата 5G стимулирует ускоренную миниатюризацию и глубокую интеграцию полупроводниковых схем [150-153]. Подобная тенденция диктует жесткие требования к компонентной базе: ключевую роль в обеспечении высокочастотной трансляции сигналов начали играть диэлектрики с ультранизкой диэлектрической проницаемостью (D_k) и минимальным коэффициентом тангенса угла диэлектрических потерь (D_f). Разработка таких материалов сегодня находится в фокусе интенсивных исследований как в академической среде, так и в промышленном секторе.

Благодаря превосходной термической стабильности, высокой механической прочности и вариативности молекулярного дизайна полиимиды

(ПИ) незаменимы в аэрокосмической индустрии, микроэлектронике и производстве экологически чистого транспорта [154–155]. Однако диэлектрические свойства классических ароматических ПИ на высоких частотах неудовлетворительны. Наличие сопряженных фрагментов и полярных имидных циклов в их цепях обуславливает высокие значения диэлектрической проницаемости и тангенса угла диэлектрических потерь (например, для Kapton при 10 ГГц $D_k = 3,45$ и $D_f = 0,0087$), что препятствует их эффективному использованию в высокоскоростных системах связи. Кроме того, π - π -стэкинг сопряженных систем стимулирует образование внутри- и межмолекулярных комплексов с переносом заряда (КПЗ). Это вызывает интенсивное поглощение в видимом диапазоне (400–600 нм), придавая пленкам глубокую окраску и снижая их растворимость. В связи с этим критически важной задачей для электроники нового поколения и гибких дисплеев стала разработка бесцветных полиимидов (БПИ), сочетающих высокую оптическую прозрачность, низкие значения $D_k (< 2,5)$ и $D_f (< 0,005)$ с высокой термостойкостью [156].

Ранее было установлено, что интеграция алициклических и полуароматических фрагментов в структуру полиимидов эффективно снижает их диэлектрическую постоянную, а сочетание алифатического и ароматического фрагмента, находящихся в 1 и 4 положении, соответственно, приводит к еще большему уменьшению значений диэлектрической постоянной и увеличению оптической прозрачности в сравнении с 1,3-замещением. Этот эффект обусловлен нарушением пространственной регулярности цепей, уменьшением межмолекулярного взаимодействия, а также снижением электронной поляризуемости материала за счет ослабления эффекта переноса заряда вдоль полимерной цепи [159-161].

Таблица 2- Зависимость диэлектрической постоянной от строения полиимида

Полиимид	Категория	ε
	Алициклический	2.55
	Алициклический	2.47
	Алициклический	2.53
	Полуароматический	2.87
	Полуароматический	2.83
DUPONT KAPTON*	Ароматический	3.50

Авторами [35,160] было показано, что полиимиды следующей структуры (схема 28), которые демонстрируют достаточно низкие значения диэлектрической постоянной - от 2.77 до 2.91, причем минимальное значение достигается в случае использования диангидрида 6FDA.

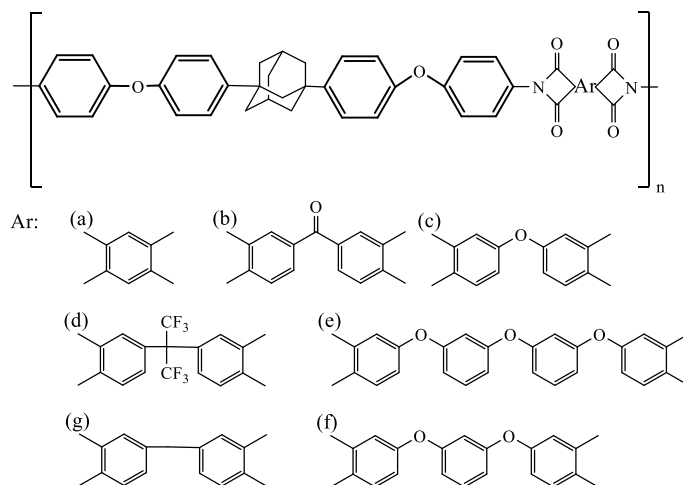


Схема 28.

Позже группами ученых [157] были синтезированы полиимиды следующей структуры (схема 29):

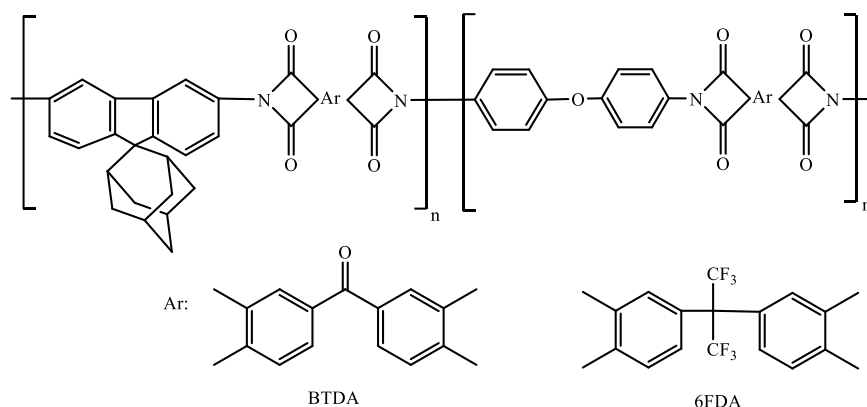


Схема 29.

Было показано, что в случае использования адамантансодержащего диамин и диангирида BDTA диэлектрическая постоянная составляет 3,07-2,13, а в случае использования тех же диаминов и диангирида 6FDA уменьшается до очень низких значений -2.55-1.85 в зависимости от содержания адамантанового фрагмента.

Кроме этого, в литературе имеются сведения о применении алициклоидсодержащих полиимидов качестве газоразделительных мембран. Интерес к исследованию таких систем во многом обусловлен возможностью одновременного улучшения как транспортных (газоразделительных), так и физико-механических характеристик полимерных мембран.

Так, в работе Maya et al была успешно синтезирована серия ароматических полиимидов, содержащих боковые (пендантные) сложные эфирные группы адамантана [44]. Авторами было установлено, что наличие массивных адамантильных фрагментов препятствует плотной междцепной упаковке макромолекул, что приводит к существенному увеличению доли свободного объема (FFV) полимерной матрицы и, как следствие, к резкому росту коэффициентов диффузии и общей газопроницаемости мембран. При этом, вопреки традиционному для гибкоцепных систем компромиссному снижению селективности (trade-off effect), модифицированные полиимиды продемонстрировали улучшенные газоразделительные характеристики. Данный феномен обусловлен высокой пространственной жесткостью

трехмерного каркаса адамантана, который эффективно ограничивает сегментарную подвижность полимерных цепей. В результате матрица сохраняет жесткую геометрию сформированных микропор, обеспечивая эффективное молекулярно-ситовое разделение компонентов смеси на основе различий в их кинетических диаметрах.

Помимо существенного влияния на свободный объем и транспортные свойства, введение адамантанового ядра позволяет сохранять высокие эксплуатационные параметры материала при повышенных температурах. В частности, Hsiao et al. успешно реализовали альтернативный подход к модификации, синтезировав содержащий адамантан мономер — бис(эфироангидрид) — для последующей поликонденсации [160]. Полученные на его основе полиимиды сочетали в себе уникальные свойства адамантанового фрагмента и гибких эфирных связей. Разработанные полимеры продемонстрировали умеренные значения температуры стеклования ($T_g = 242\text{--}304\text{ }^{\circ}\text{C}$) в сочетании с превосходной термической стабильностью. Такой баланс свойств указывает на то, что жесткий углеводородный каркас адамантана компенсирует пластифицирующий эффект эфирных мостиков, предотвращая резкое падение теплостойкости материала и обеспечивая возможность его практического применения в жестких температурных режимах.

Таким образом, модификация полиимидных матриц структурами адамантана открывает широкие перспективы для создания термически стабильных газоразделительных мембранного поколения (схема 30). Дальнейшее развитие химии адамантансодержащих полиимидов связано с расширением спектра их функциональных свойств, в частности, оптических и диэлектрических характеристик. Так, в серии работ Chern et al. были синтезированы новые ряды адамантилсодержащих диаминов и бис(эфироанилинов) [36]. Разработанные на их основе ароматические полиимиды сочетали умеренно высокие температуры стеклования ($T_g = 267\text{--}415\text{ }^{\circ}\text{C}$) с низкими значениями диэлектрической проницаемости ($\epsilon = 2,58\text{--}2,92$),

однако характеризовались повышенными значениями коэффициента линейного теплового расширения (КЛТР до 100 ppmK^{-1}).

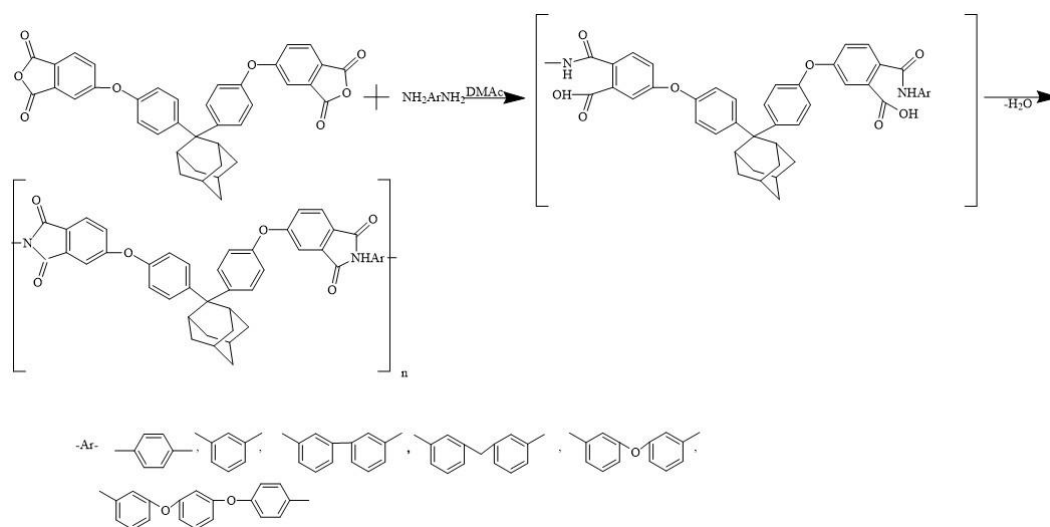


Схема 30.

Для направленной модификации оптических свойств Ueda et al. использовали подход, основанный на получении полуалифатических полиимидов путем поликонденсации алициклических диангидридов с адамантилсодержащими бис(эфироанаминами) [161,162]. Полученные полимерные матрицы сочетали термостойкость ($T_g = 267\text{--}289^\circ\text{C}$) с низкими показателями преломления (1,56-1,59) и пониженной диэлектрической проницаемостью ($\epsilon = 2,69\text{--}2,79$), что указывает на перспективность их применения в микроэлектронике и оптике.

Альтернативный метод регулирования свойств макромолекул предложили Ha et al. Авторы осуществили синтез полиимидосилоксановых сополимеров на основе алициклических диангидридов, адамантиловых диаминов и 1,3-бис(3-аминопропил)тетраметилдисилоксана [163,164]. Было установлено, что введение адамантильных ядер в полимерную цепь обеспечивает синергетический эффект: введение жестких объемных фрагментов привело к существенному росту температуры стеклования полимеров при полном сохранении превосходных диэлектрических и оптических параметров, присущих силоксановым системам.

Несмотря на достигнутые успехи, анализ литературы показывает, что подавляющее большинство известных на сегодняшний день исследований было сфокусировано на использовании 1,3-производных адамантана. Метаподобная геометрия 1,3-замещения приводит к формированию асимметричных, изломанных конформаций макроцепей. Хотя данный подход эффективно увеличивает свободный объем, локальные изгибы цепи не способны полностью предотвратить плоскопараллельный (π - π) стекнинг ароматических колец. В результате сохраняются условия для межцепного конъюгационного взаимодействия между электронно-избыточными диаминными (донорами) и электроннодефицитными диангидридными (акцепторами) фрагментами. Возникающие комплексы с переносом заряда (КПЗ) вызывают сильное поглощение света в сине-фиолетовой области спектра, что придает полимерам глубокую желтую окраску и ограничивает их применение в качестве высокопрозрачных оптических материалов. [41].

В отличие от традиционного подхода, применение транс-1,4-дизамещенных производных адамантана открывает принципиально новые возможности для прецизионного дизайна бесцветных полиимидов (БПИ). Строгая пространственная симметрия и линейно-направленная (пара-подобная) геометрия 1,4-связей обеспечивают выпрямленную конформацию полимерной цепи, где объемный алифатический куб адамантана жестко интегрируется непосредственно в главную цепь макромолекулы. Действуя как пространственный изолятор (стерический барьер), 1,4-адамантановый каркас фиксирует донорно-акцепторные центры на геометрически непреодолимом расстоянии друг от друга, полностью блокируя перекрывание орбиталей НОМО и LUMO соседних цепей. Подавление межцепного и внутрицепного переноса заряда в сочетании с низкой электронной поляризуемостью алифатического ядра позволяет полностью нивелировать окрашивание без потери жесткости и теплостойкости основной цепи. Однако методы синтеза 1,4-производных достаточно многостадийны и малодоступны [36, 165, 166].

Таким образом, для получения оптически прозрачных полиимидов с улучшенными диэлектрическими характеристиками, при сохранении на должном уровне термических и физико-механических характеристик необходимо разработать методы синтеза 1,4-замещенных адамантансодержащих диаминов, позволяющих получать искомые соединения с высоким выходом и чистотой.

1.8 Выводы из обзора научно-технической литературы

Анализ данных литературы показывает, что:

- модификация 1,4- и 2-положений каркаса адамантана представляет собой актуальный и эффективный метод молекулярного дизайна, позволяющий получать как соединения с более высокой биологической активностью (в сравнении с 1-замещенными производными), так и полимерные материалы с комплексом улучшенных эксплуатационных характеристик (в сравнении с 1,3 –замещенными производными);

- использование универсальной синтетической платформы, базирующейся на кетонах каркасной структуры, позволяет в мягких условиях конструировать C-C, C-N и амидные связи, спиросистемы и гетероарильные фрагменты. Благодаря полному арсеналу современных методов (металлокомплексный катализ, хемоселективное восстановление, ортогональная защита) обеспечивается строгая региоселективность процесса с высокими выходами (до 97%) и полностью исключается региоизомеризация каркаса;

- внедрение линейных 1,4-транс-структур и пространственная изоляция донорно-акцепторных центров в 2-положении блокирует межцепной перенос заряда в полимерах. Это устраняет желтизну пленок без потери их термостойкости, а также формирует заданную топологию биологически активных веществ для точного взаимодействия с рецепторами.

В связи с этим, разработка эффективных способов получения 1,4- и 2-замещенных функциональных производных адамантана является актуальной задачей.

2. Обсуждение результатов

Производные адамантана, функционализированные по C(2)- и C(1)-C(4)-положениям, представляют собой сложный и перспективный класс каркасных соединений. В то время как C(2)-модификация затрагивает исключительно мостиковое положение, дифункционализация по положениям 1 и 4 (комбинация узлового и мостикового атомов) открывает уникальные топологические и стереохимические возможности для медицины и химии материалов [36,94,165-167].

Дифункционализация C(1)-C(4)-положений кардинально меняет вектор геометрии фармакофора. *Транс*- и *цис*-дифункционализация в 1 и 4-положения демонстрируют принципиально разное сродство к ионным каналам (например, NMDA-рецепторам) и вирусным белкам, что позволяет создавать высокоселективные блокаторы с минимальными побочными эффектами [94,167]. За счет жесткой фиксации заместителей в позициях 1 и 4 удастся сбалансировать липофильность молекулы. Это способствует контролируемому транспорту лекарства через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) без накопления избыточной токсичности в жировых тканях. Такой подход успешно решает главную проблему фармакофоров первого поколения — узкую избирательность и ограниченность их лечебного воздействия.

Использование 1,4-дифункциональных производных (например, 1,4-диаминоадамантана или 1,4-адамантандикарбоновой кислоты) позволяет встраивать адамантановый фрагмент непосредственно в основную цепь полимера, а не в виде объемного фрагмента. Это придает полиимидам, полиамидам и полиуретанам экстремальную термостойкость и жесткость.

Несимметричное C(2) и C(1)-C(4)-замещение нарушает плотную упаковку макромолекул. В результате внутри полимерной матрицы образуются наноразмерные пустоты (увеличивается свободный объем). Это приводит к рекордному снижению диэлектрической проницаемости ($\epsilon < 2.2$),

что необходимо для ультрабыстрых межслойных изоляторов в микропроцессорах нового поколения.

Кроме того, специализированные метакрилаты на основе адамантана незаменимы в качестве светочувствительных мономеров для процессов глубокой ультрафиолетовой лазерной микролитографии (на длинах волн 193 нм и 157 нм), применяемой при высокоточном производстве полупроводников. Доступными исходными соединениями для получения всего спектра C(2)- и C(1)-C(4)-производных служат 2-адамантанон и кемантан (5-гидроксиадамантан-2-он). Наличие реакционноспособных карбонильных и гидроксильных групп позволяет вовлекать их в обширный арсенал методов органического синтеза. Это открывает неограниченные возможности для направленного создания широкого перечня инновационных соединений, востребованных в различных высокотехнологичных областях — от биомедицины до нанoeлектроники.

2.1 Синтез 2-(нитрометилен)трицикло[3.3.1.1³]декана

2-(Нитрометилен)адамантан представляет интерес, как ключевой полупродукт в синтезе 2-алкил- и гетероариладамантанов. Описанный в литературе метод его получения основан на конденсации адамантан-2-она с избытком нитрометана (100–200 экв.), при этом выход не превышал 53% вследствие обратимости процесса [169]. Нами был предложен способ получения искомого соединения в присутствии этилендиамина с азеотропной отгонкой воды (схема 31). Мониторинг протекания реакции (результаты представлены на рисунке 4) осуществляли двумя способами: по объему выделившейся воды и с помощью газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС). Масс-спектр и хроматограмма представлены на рисунке 5 и 6.

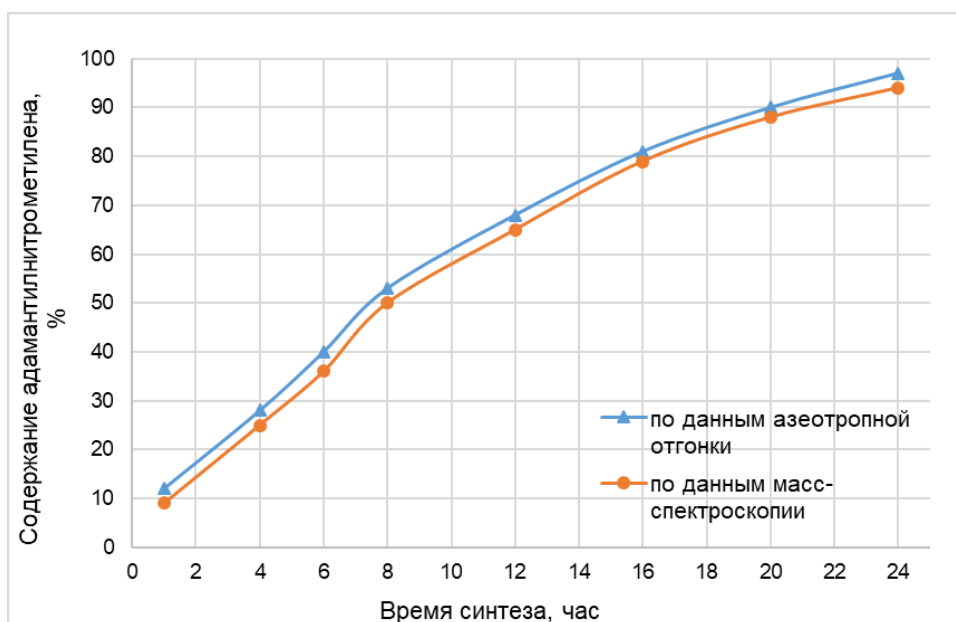


Рисунок 4 - Изменение содержания 2-(нитрометилен)адамантана в реакционной массе в зависимости от продолжительности синтеза

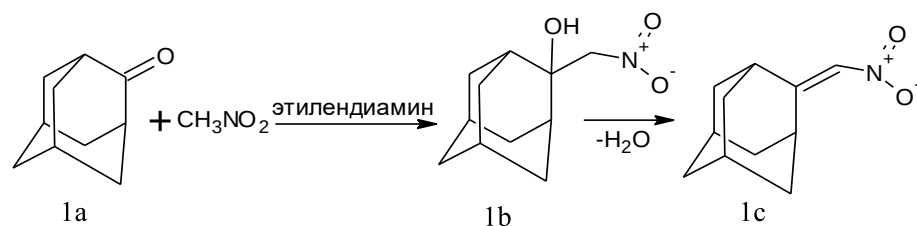


Схема 31.

Результаты (рис. 5) демонстрируют высокую корреляцию между полученными данными по количеству выделившейся воды и ГХ-МС, что подтверждает достоверность обоих методов контроля содержания 2-(нитрометилен)адамантана.

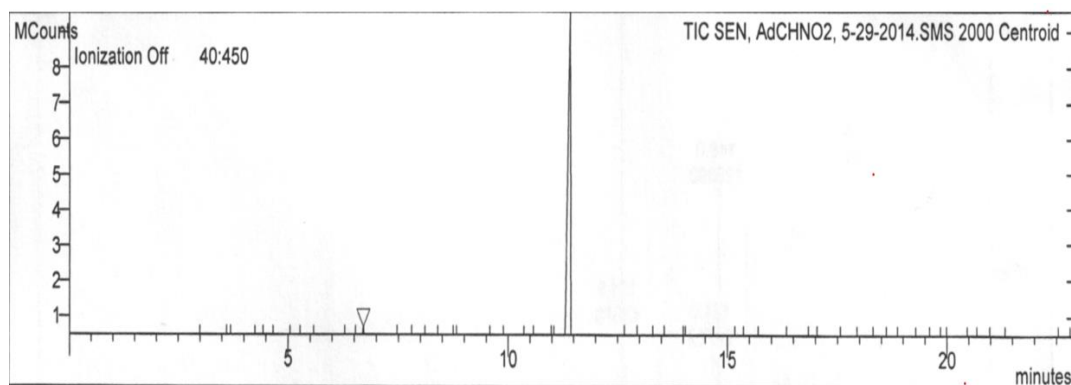


Рисунок 5 - Хроматограмма 2-(нитрометилен)адамантана.

На хроматограмме, представленной на рисунке 5 наблюдается один интенсивный узкий пик с временем удерживания около 11.4 минут. Отсутствие других выраженных пиков свидетельствует о высокой степени химической чистоты и индивидуальности анализируемого соединения содержание основного вещества составляет 99.2%.

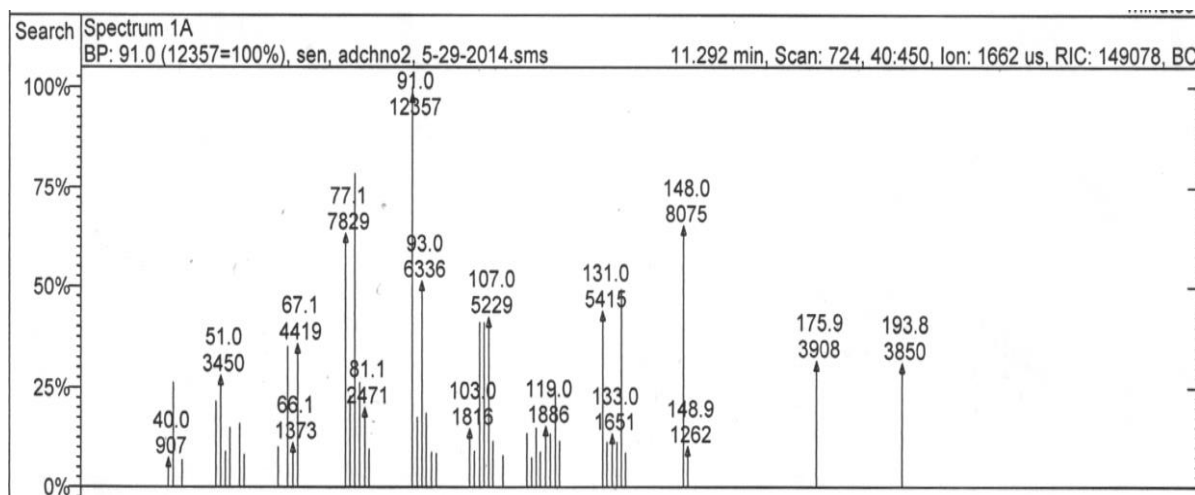


Рисунок 6 - Масс-спектр 2-(нитрометилен)адамантана

В масс-спектре, представленном на рисунке 6 наблюдается ион с массой $m/z = 193.8$ (фактически молекулярный ион $[M]^+$ с массой 194). Масса 194 а.е.м. идеально согласуется с брутто-формулой производного адамантана состава $C_{11}H_{15}NO_2$.

На начальном этапе исследований нами было изучено влияние мольного соотношения реагентов (адамантанон : нитрометан : этилендиамин : бензол) на выход 2-(нитрометилен)адамантана. В таблице 3 показано, что наибольшее влияние на содержание продукта оказывает мольное соотношение нитрометана и этилендиамина (1 : 6 : 0,1 : 8). Увеличение содержания катализатора с 0,1 до 1% приводит к значительному снижению выхода адамантилиденнитрометана (с 65 до 47 %).

Снижение выхода продукта объясняется протеканием побочных процессов поликонденсации с образованием смолообразных веществ.

Анализ реакционной массы методом ГХ-МС выявил наличие соединений содержащих молекулярные ионы $[M^+ H]^+$ с m/z 253, 447 и 640, что

соответствует образованию олигомеров (от мономер, ди- до тримеров) адамантилиденнитрометана, включающих фрагменты этилендиамина.

Таблица 3 - Изменение содержания 2-(нитрометилен)адамантана в зависимости от мольного соотношения реагентов в бензоле

Мольное соотношение реагентов**, моль	Содержание 2-(нитрометилен)адамантана данным масс-спектрокопии, %
1: 2: 0,1: 2	10
1: 2: 0,1: 4	24
1: 4: 0,1: 4	62
1: 6: 0,1: 4	64
1: 4: 0,1: 8	65
1: 4: 0,5: 8	54
1: 4: 1: 8	47

* - время синтеза - 12 ч. ** - адамантанон:нитрометан:этилендиамин: бензол

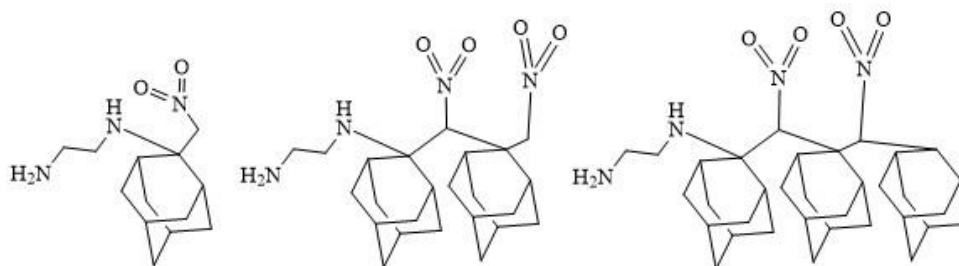


Рисунок 7 - Побочные продукты процесса конденсации адамантанона с нитрометаном

С целью интенсификации процесса синтеза и сокращения его продолжительности нами предложена модификация условий с применением диизопропилового эфира, циклогексана или 2-метилтетрагидрофурана в качестве растворителей и азеотропообразователей. Содержание целевого

продукта при использовании различных растворителей представлено на рисунке 8.

В рамках механизма мономолекулярного элиминирования через сопряженное основание ($E1cB$) ключевой стадией является генерация карбанионного интермедиата [170]. Согласно теории переходного состояния Хьюза — Ингольда, если переходное состояние более полярно, чем исходные реагенты (происходит разделение или локализация зарядов), то увеличение полярности растворителя ϵ селективно стабилизирует ПС в большей степени, чем исходные молекулы. Это приводит к снижению свободной энергии активации ($\Delta G^\ddagger$) и ускорению реакции [169,171].

Переходное состояние стадии присоединения характеризуется высокой полярностью: на кислороде адамантанона накапливается отрицательный заряд (δ^-), а на углероде нитрометана он уменьшается, при этом рядом находится объемный катион протонированного этилендиамина $[EDA \cdot H]$. В бензоле ($\epsilon \approx 2.27$) сила кулоновского притяжения максимальна [173]. Катализатор и нитронат-анион образуют прочную контактную (плотную) ионную пару. Это электростатическое блокирование нуклеофильного центра затрудняет его атаку на жесткий карбонильный углерод адамантанона, что приводит к существенному увеличению времени синтеза [174].

При переходе к полярному 2-метилтетрагидрофурану (2-МТГФ, $\epsilon \approx 6.97$) время проведения процесса резко сокращается благодаря параллельному действию двух факторов [175,176]: молекулы 2-МТГФ (умеренное основание Льюиса) координируются вокруг аммонийного катиона $[EDA \cdot H]^+$, образуя «сольватную шубу». Рост эффективного радиуса катиона ослабляет его связь с анионом и переводит систему в состояние разделенных растворителем (рыхлых) ионных пар. Освобожденный нуклеофил проявляет максимальную реакционную способность. Выступая акцептором водородной связи для $[EDA \cdot H]^+$, 2-МТГФ жестко ориентирует каталитический комплекс. Эта предорганизация устраняет непроизводительные столкновения, обеспечивая

оптимальное взаиморасположение атакующего углеродного центра и электрофильного субстрата [169].

Таким образом, полярная среда 2-МеТГФ эффективно снижает свободную энергию активации ($\Delta G^\ddagger$), стабилизируя разделенные заряды непосредственно в момент образования связи С-С. Снижение энергетического барьера обеспечивает лавинообразный рост константы скорости, что позволяет проводить синтез за существенно меньшие временные интервалы по сравнению с бензолом [174]

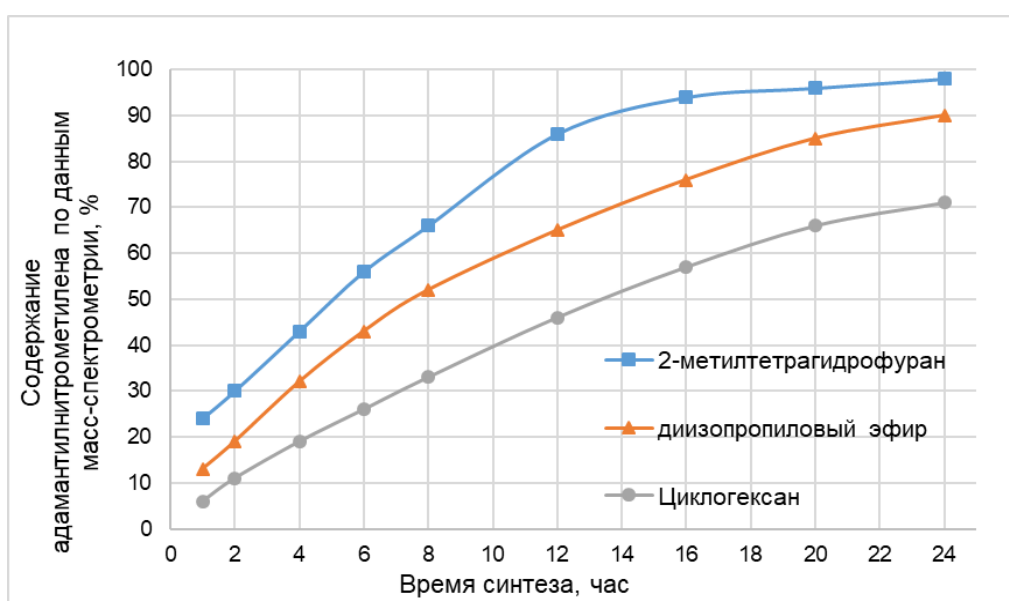


Рисунок 8 - Влияние растворителя на скорость образования 2-(нитрометилен)адамантана

Как видно из данных представленных на рис 8 при проведении реакции в 2-МеТГФ уже к 6 часам содержание продукта превышает 55 %, а к 16 часам кривая выходит на плато, достигая конверсии более 94 %.

В диизопропиловом эфире накопление продукта идет заметно медленнее (около 43 % к 6 часам). Обладая схожей 2-МеТГФ эфирной природой, данный растворитель имеет меньшую диэлектрическую проницаемость ($\epsilon \approx 3.8$) и значительно более высокие стерические затруднения из-за объемных *изо*-пропильных радикалов. Это ухудшает его способность эффективно сольватировать катион катализатора и разделять ионную пару,

что закономерно повышает активационный барьер реакции по сравнению с 2-МТГФ.

В неполярной углеводородной среде циклогексане ($\epsilon \approx 2.02$), (аналог бензола по электростатическому эффекту) реакция демонстрирует самую низкую скорость: даже за 24 часа конверсия не достигает и 72 %.

Таким образом, впервые было предложено использовать 2-МТГФ в качестве азеотропообразователя и реакционной среды при взаимодействии адамантанона с нитрометаном, что позволило снизить время реакции до 16 часов (в сравнении с использованием бензола) и повысить выход до 94 %.

2.2 Синтез 1-(2-алкил(арил)трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)нитрометанов

Ввиду того, что 2-замещенные аналоги противовирусного лекарственного средства «римантадин» демонстрируют более высокую биологическую активность по сравнению с прототипом, становится актуальной разработка эффективных подходов к их синтезу. В этом контексте фундаментальное значение имеет изучение взаимодействия 2-(нитрометилен)адамантана с реактивами Гриньяра. Являясь типичными сопряженными нитроалкенами, данные субстраты могут быть способны вступать в селективное присоединение по Михаэлю, что может открыть прямой путь к получению новых производных адамантана с высокими выходами.

Нами впервые исследовано взаимодействие стерически-затрудненного 2-(нитрометилен)адамантана с реактивами Гриньяра, полученными из этил-, пропил-, изопропил-, бутил-, *втор*-бутил-, 2-пентил-, циклопентил-, циклогексил-, фенил-, бензилмагнийбромид и хлоргидрата 1-(2-хлорэтил)пиперидина (схема 32), в эфирных растворителях (2-МТГФ, тетрагидрофуране (ТГФ) и диэтиловом эфире).

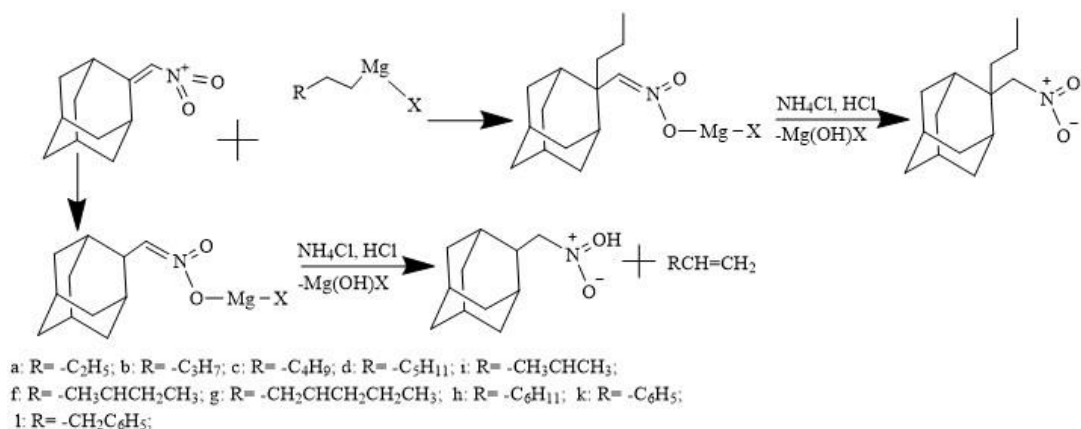


Схема 32.

Присоединение реактивов Гриньяра (RMgX) к электрофильным алкенам (включая пространственно затрудненный 2-(нитрометилен)адамантана) жестко контролируется природой растворителя. В малополярных или слабокоординирующих эфирах (например, в диэтиловом эфире) реактивы Гриньяра существуют в виде димеров или сложных олигомеров, связанных галогенидными мостиками. [172,174].

Сильная координация неподеленных электронных пар кислорода ТГФ и 2-МеТГФ на свободные орбитали магния увеличивает электронную плотность на металле. По принципу индуктивного влияния это вызывает дополнительную поляризацию связи ($C^{\delta-}-Mg^{\delta+}$), увеличивая частичный отрицательный заряд на органическом радикале ($R^{\cdot}$). Переход от слабокоординирующего растворителя к ТГФ делает реактив Гриньяра значительно более сильным нуклеофилом. [178].

Максимальный выход целевого аддукта фиксируется нами при проведении реакции в среде ТГФ или 2-МеТГФ. Данный эффект объясняется высокой координирующей способностью и полярностью указанных растворителей, которые обеспечивают эффективную сольватацию реактивов Гриньяра и снижают энергию переходного состояния, тем самым промотируя нуклеофильную атаку по связи 2-(нитрометилен)адамантана.

Необходимо отметить, что в этих высокополярных средах электростатическая стабилизация ионных пар и сильная сольватация смещают равновесие от сложных ассоциатов молекул RMgX к активным мономерным частицам [178]. Это максимально облегчает нуклеофильную атаку на стерически затрудненное адамантильное ядро, обеспечивая доминирование 1,4-присоединения. Напротив, в среде диэтилового эфира с низкой диэлектрической проницаемостью ($\epsilon=4,3$) реактив Гриньяра остается в виде объемных димеров, что делает атаку по β -углеродному атому пространственно затрудненной [172]. В этих условиях реакционная система неизбежно переключается на альтернативный путь — восстановление, требующее меньшего объема переходного комплекса. Несмотря на оптимальные выходы в среде ТГФ, его полная смешиваемость с водной фазой затрудняет экстракцию и очистку целевого соединения. В связи с этим для дальнейших исследований был выбран 2-МетТГФ, сочетающий высокую реакционную способность с технологичностью выделения. Результаты синтеза в среде 2-метилтетрагидрофурана представлены в таблице 4.

Анализ данных, представленных в таблице 3, позволяет проследить четкую зависимость хемоселективности процесса от строения реактива Гриньяра. Установлено, что максимальные выходы продуктов присоединения (68–76 %) достигаются при использовании первичных алкильных (этил-, пропил-, бутил-), а также фенил-, бензил- и пиперидинилэтилмагнийбромидов.

Применение разветвленных и циклических радикалов (*изо*-пропил, *втор*-бутил, 2-пентил, циклопентил, циклогексил) приводит к резкому падению выхода продуктов 1,4-присоединения, что объясняется существенным возрастанием стерических препятствий при сближении объемного радикала с адамантильным ядром.

Таблица 4 – Некоторые параметры проведения процесса, энергии переходных состояний и выход для некоторых синтезированных 2-замещенных производных адамантана

Структура магнийорганического соединения	Мольное соотношение адамантил нитрометилена: Реактив Гриньяра	Время проведения синтеза, ч	Выход %		Энергия переходного состояния, ккал/моль*	
			III	V	TS ₁	TS ₂
C_2H_5MgBr	1:1.4	6	86	-	-	-
C_3H_7MgBr	1:1.4	6	77	-	-	-
C_4H_9MgBr	1:1.6	8	76	-	-	-
$C_5H_{11}MgBr$	1:1.6	12	57	-	-	-
$CH_3CH(MgBr)CH_3$	1:1.6	12	42	-	25.0	20.0
$CH_3CH(MgBr)CH_2CH_3$	1:1.6	12	41	43	25.5	21.0
$CH_2CH(MgBr)CH_2CH_2CH_3$	1:1.6	12	26	53	25.8	21.2
$C_6H_{11}MgBr$	1:1.6	18	12	67	26.5	19.5
C_6H_5MgBr	1:1.6	16	78	-	-	-
$C_6H_5CH_2MgBr$	1:1.6	16	82	-	-	-

* строение комплексов см. схему 33.

В этих условиях реакция протекает по термодинамически более доступному пути — через шестичленное переходное состояние (схема 33), обеспечивающее перенос гидрид-иона от β -углеродного атома реактива Гриньяра. Этот процесс восстановления требует меньшей энергии активации в сравнении с затрудненной атакой по связи $C=C$, что и ведет к накоплению продуктов восстановления при использовании вторичных радикалов.

Для подтверждения предложенных механизмов было проведено квантово-химическое моделирование методом DFT (функционал B3LYP, базис 6-311++G(d,p)), обеспечивающее высокую точность описания энергетического профиля реакции. Согласно результатам расчетов, при

использовании пространственно затрудненных реагентов (*втор*-бутил-, 2-пентил-, циклопентил- и циклогексилмагнийбромидов) энергия активации пути восстановления оказывается существенно ниже, чем для пути 1,4-присоединения.

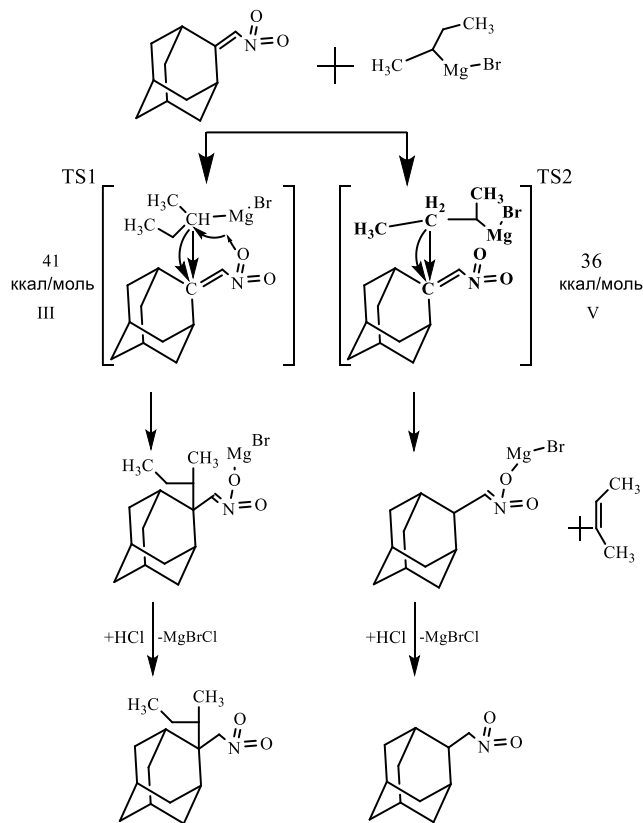


Схема 33.

Таким образом, исследование взаимодействия 2-(нитрометилен)адамантана с магнийорганическими реагентами показало, что в случае вторичных радикалов альтернативный путь реакции — перенос гидрид-иона через циклическое шестичленное переходное состояние — является кинетически более выгодным. Низкий активационный барьер этого побочного процесса полностью объясняет наблюдаемое на практике падение выходов целевых нитросоединений. Следовательно, для максимизации выходов и чистоты целевых нитросоединений необходим строгий контроль как природы нуклеофила, так и реакционной среды. Экспериментально доказано, что гладкое протекание процесса возможно только при использовании неразветвленных алкильных или арильных радикалов в сочетании с ТГФ или 2-МеТГФ, полярность и координирующая способность

которых обеспечивают эффективную стабилизацию переходного состояния нуклеофильного присоединения.

2.3 Исследование закономерностей восстановления 2-алкил-2-(нитрометил)трицикло[3.3.1.1^{3,7}]деканов

В рамках данного исследования изучены методы восстановления синтезированных 2-алкил-2-(нитрометил)трицикло[3.3.1.1^{3,7}]деканов, представляющих собой ценные прекурсоры соответствующих аминов. Восстановление нитропроизводных осуществляли действием LiAlH_4 в эфирных растворителях (ТГФ и 2-МеТГФ) при перемешивании в течение 6–16 часов (Схема 34).

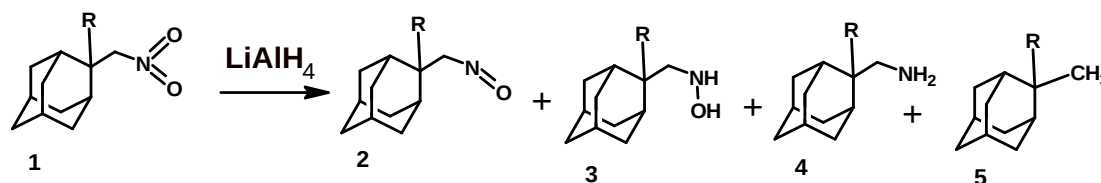


Схема 34.

R = $-\text{C}_2\text{H}_5$ (**4a**); R = $-\text{C}_3\text{H}_7$ (**4b**); R = $-\text{C}_4\text{H}_9$ (**4c**); R = $-\text{C}_5\text{H}_{11}$ (**4d**); R = $-\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ (**4i**); R = $-\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ (**4f**); R = $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (**4g**); R = $-\text{C}_6\text{H}_{11}$ (**4h**); R = $-\text{C}_6\text{H}_5$ (**4k**); R = $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**4l**).

Установлено, что замена ТГФ на 2-МеТГФ позволяет существенно увеличить эффективность процесса, обеспечивая выходы целевых аминов на уровне 77–90 %.

Рост пространственного объема заместителей (*втор*-бутил, 2-пентил, циклоалкильные и фенильные группы) в структуре нитросоединений закономерно интенсифицирует стерические препятствия, затрудняя протекание реакции восстановления (таблица 5).

Таблица 5 - Влияние условий проведения процесса гидрирования на выход 2-алкил-2-(нитрометил)трицикло[3.3.1.1^{3,7}]деканов

№	R	Мольное соотношение 2-алкиладамантилнитрометан :LiAlH ₄	Время проведения синтеза, ч.	Состав продуктов реакционной массы %			
				2	3	4	5
4a	C ₂ H ₅ -	1:2,2	6	2	5	90	-
4b	C ₃ H ₇ -	1:2,2	6	3	8	89	-
4c	C ₄ H ₉ -	1:2,4	12	6	7	84	3
4d	C ₅ H ₁₁ -	1:2,4	12	5	9	86	-
4i	CH ₃ CH(-)CH ₃	1:2,6	12	6	7	83	4
4f	CH ₃ CH(-)CH ₂ CH ₃	1:2,6	12	10	6	84	-
4g	CH ₂ CH(-)CH ₂ CH ₂ Cl	1:2,6	18	4	11	77	8
4h	C ₆ H ₁₁ -	1:2,6	18	14	6	80	10
4k	C ₆ H ₅ -	1:2,6	16	2	4	81	13
4l	C ₆ H ₅ CH ₂ -	1:2,6	16	4	6	84	6

* см. схему 34.

Следствием этого становится существенное кинетическое торможение процесса, накопление побочных соединений и формирование трудноразделимых смесей, что в конечном итоге снижает выход соответствующих аминов с 90 до 77 %. Масс-спектры некоторых продуктов представлены на рис.9,10.

Таким образом, хороших выходов алкил- и арил-аминоадамантанов удастся добиться при использовании неразветвленных и не создающих значительных препятствий исходных соединений, при проведении реакции в 2-МеТГФ. Использование в качестве реакционной среды диэтилового эфира и

ТГФ приводит к недостаточной конверсии исходных соединений, а использование диоксана и диметоксиэтиленгликоля приводит к протеканию побочных процессов гидрогенолиза.

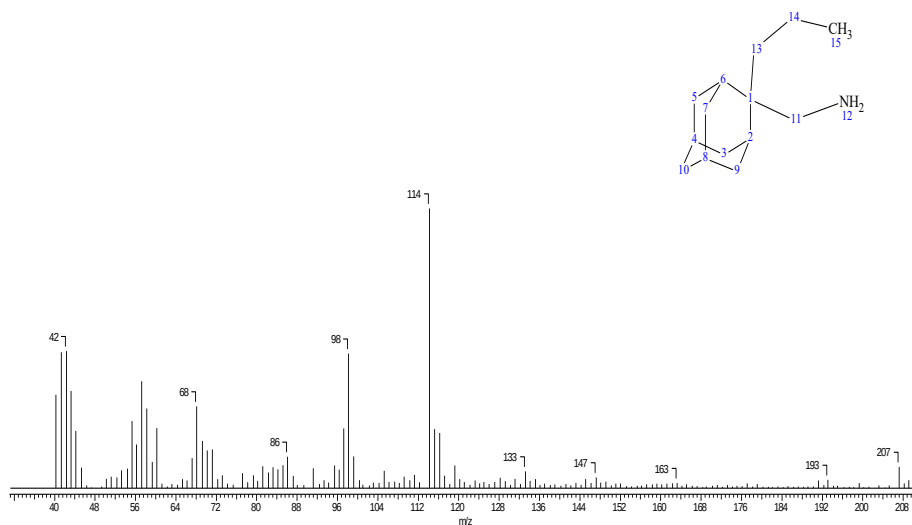


Рисунок 9 - Масс-спектр [2-пропил-2-адамантил)метил]амин

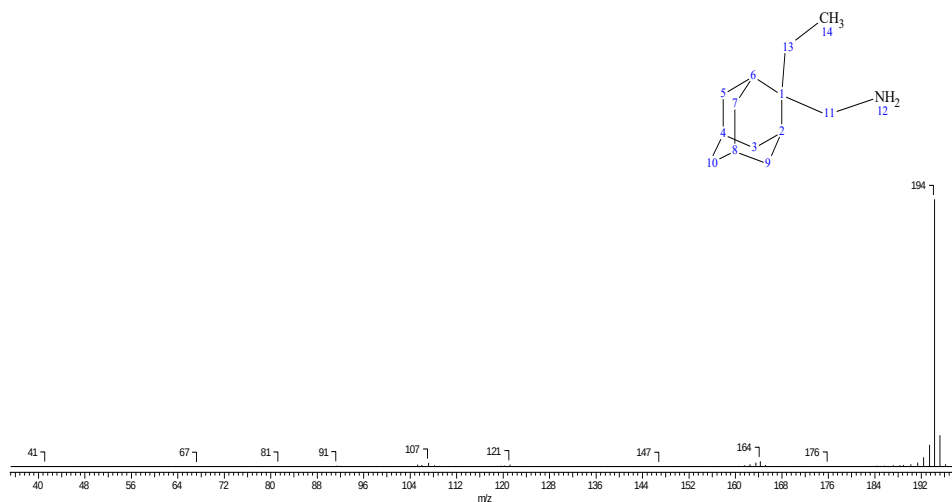
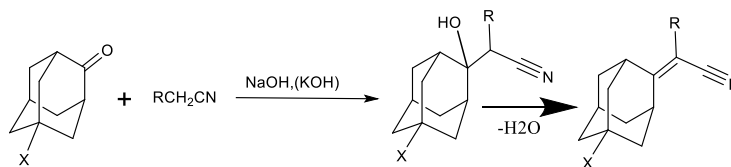


Рисунок 10 - Масс-спектр [(2-этил-2-адамантил)метил]амин

2.4 Исследование закономерностей синтеза 2-[трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-илиден}алкил(гетероарил)нитрилов

Конденсация Кневенагеля остается одним из наиболее востребованных методов формирования углерод-углеродных связей, занимая центральное место в методологии тонкого органического синтеза [179-181]. Высокая

синтетическая значимость данных превращений подтверждается их широким использованием при получении биологически активных субстанций [182,183], высокоэффективных красителей для органической электроники, а также при создании флуоресцентных сенсоров нового поколения [184]. В последние десятилетия адамантиленсодержащие нитрилы нашли свое применение для синтеза биологически активных соединений и полиимидов [185-188]. Ранее описанный метод получения 2-адамантилиденацетонитрила (II) базируется на конденсации Кневенагеля адамантан-2-она с цианоуксусной кислотой [189]. В дальнейшем был предложен метод его синтеза путем прямого взаимодействия 2-адамантанона с ацетонитрилом и гидроксидом калия в присутствии краунэфира (дициклогексано-18-краун-6). Альтернативным способом синтеза 2-адамантилиденацетонитрила является взаимодействие 2-адамантанона с ацетонитрилом и гидроксидом калия в диметилсульфоксиде. Несмотря на наличие отдельных работ, систематические исследования методов синтеза данных производных до настоящего времени не проводились, а круг полученных соединений оставался весьма ограниченным. Нами исследовались закономерности взаимодействия адамантанона-2, 5-гидрокситрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-она с ацетонитрилом, пропионитрилом, бутиронитрилом, фенилацетонитрилом, 2(2-пиридин)ацетонитрилом в присутствии гидроксида калия при использовании 2-Ме-ТГФ в качестве растворителя (схема 35).



R= -H (5a); R= -CH₃ (5b); R= -C₂H₅ (5c); R= -C₃H₇ (5d); R= -C₆H₅ (5i); R= -CH₂C₆H₅ (5f). R= -Пиридин-2-ил- (5g); R= -C₅H₁₀NCH₂- (5h); R= OC₄H₈NCH₂- (5j); R= CH₃C₄H₈N₂CH₂- (5k); R= -H, X=OH (5l); R= -CH₃, X=OH (5m); R= -C₂H₅, X=OH (5n); R= -C₃H₇, X=OH (5o); R= -C₆H₅, X=OH (5p).

Схема 35.

Реакция протекает по традиционному пути конденсации Кнёвенагеля, однако её протекание обусловлено особыми свойствами суперосновной среды.

Система КОН/ДМСО депротонирует нитрилы. 2-МеТГФ здесь выступает как инертный разбавитель, не мешающий образованию «голового» аниона. Как следует из данных, представленных на рисунке 11, определяющее влияние на протекание процесса оказывают концентрация щелочи и присутствие ДМСО. Так, при использовании 0,5 экв. КОН в отсутствие ДМСО реакция идет медленно и приводит к образованию 2-(цианометил)адамантан-2-ола 19% и 2-(цианометил)адамантана)-41%, а конверсия адамантанона-2 составляла 60% за 7 часов. При таком мольном соотношении молекулы ДМСО полностью расходуются на координацию катионов K^+ . В системе образуются кластеры типа $[K(DMSO)_1]^+[OH]^-$. Эффект «голового» свержоснования нивелируется. Эффективная основность OH^- падает, так как среда малополярна (доминирует 2-МеТГФ). Установленная закономерность обусловлена низкой растворимостью щелочи. Из-за недостаточной концентрации основания в растворе не происходит эффективного депротонирования ни исходного нитрила, ни протонсодержащего фрагмента 2-(цианометил)адамантан-2-ола. Это препятствует формированию резонансно-стабилизированного карбаниона, что исключает последующее элиминирование гидроксильной группы и делает невозможным образование 2-(цианометил)адамантана. Система КОН/ДМСО депротонирует нитрилы. 2-МеТГФ здесь выступает как инертный разбавитель, не мешающий образованию «голового» аниона.

Отношение ДМСО : КОН = 1:1 по-прежнему удерживает систему на грани гетерогенного процесса, однако 2.0 экв. ДМСО обеспечивают высокую локальную диэлектрическую проницаемость вокруг ионных пар.

Если ДМСО за счет селективной сольватации катионов калия способствует дезагрегации КОН и высвобождению высокоактивных «голых» анионов гидроксида, то 2-МеТГФ создает благоприятный сольватный оболочку для стабилизации переходных состояний. Такая синергия позволяет эффективно депротонировать субстраты, способствуя быстрому образованию резонансно-стабилизированного карбаниона и последующему

элиминированию гидроксильной группы с получением 2-(цианометилен)адамантана. С целью установления термодинамических и кинетических параметров конденсации Кнёвенагеля нами был теоретически рассчитан профиль свободной энергии реакции.

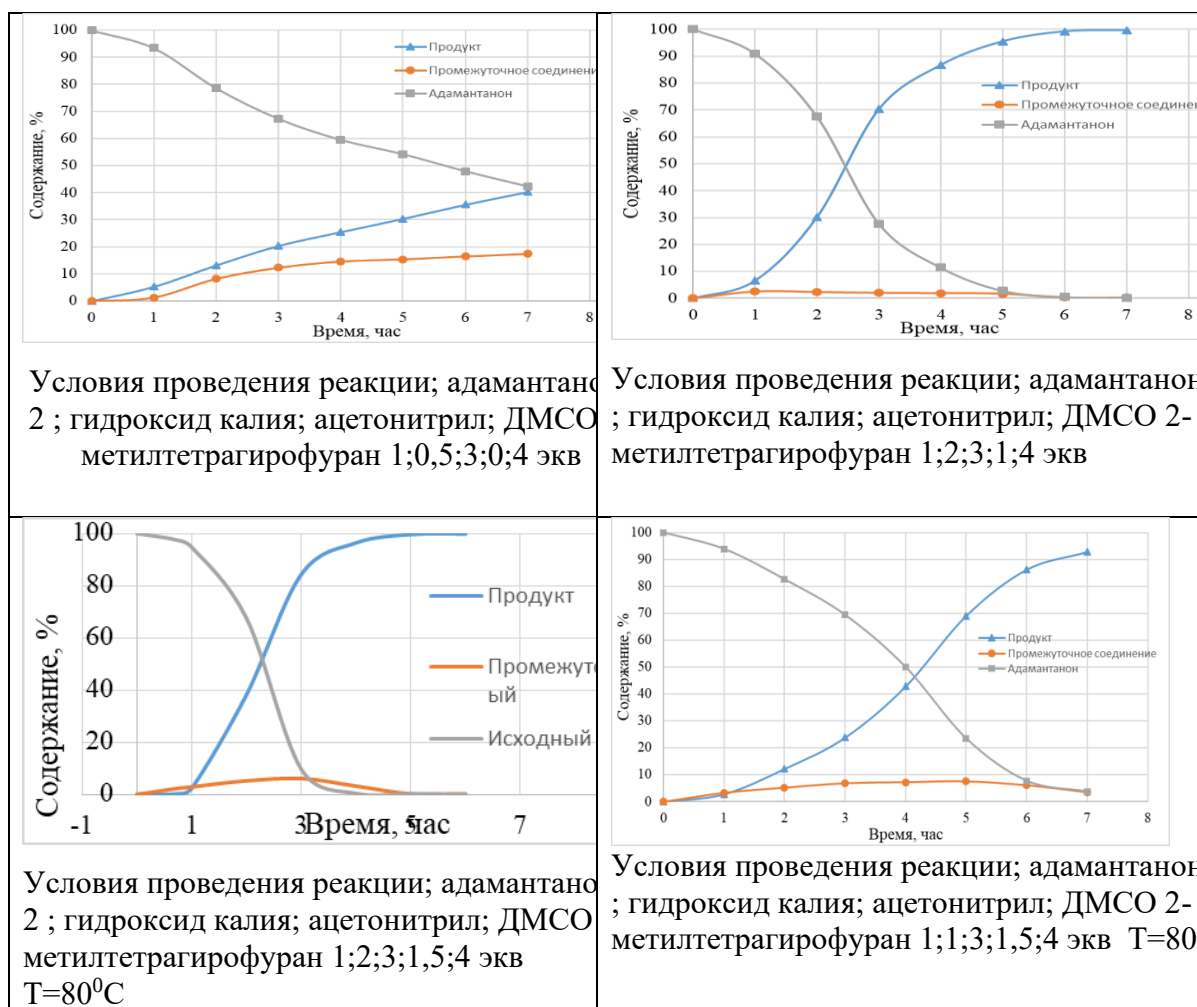


Рисунок 11 - Состав реакционной масс при взаимодействии адамантанон-2 ;гидроксид калия; ацетонитрил; ДМСО, 2-МТГФ

Модель описывает взаимодействие адамантанона-2 с ацетонитрилом в присутствии КОН, протекающее в бинарной среде ДМСО/2-метилтетрагидрофуран с учетом экспериментально определенного мольного соотношения реагентов.

(Расчетный уровень: wB97X-D / def2-TZVPP // CPCM)

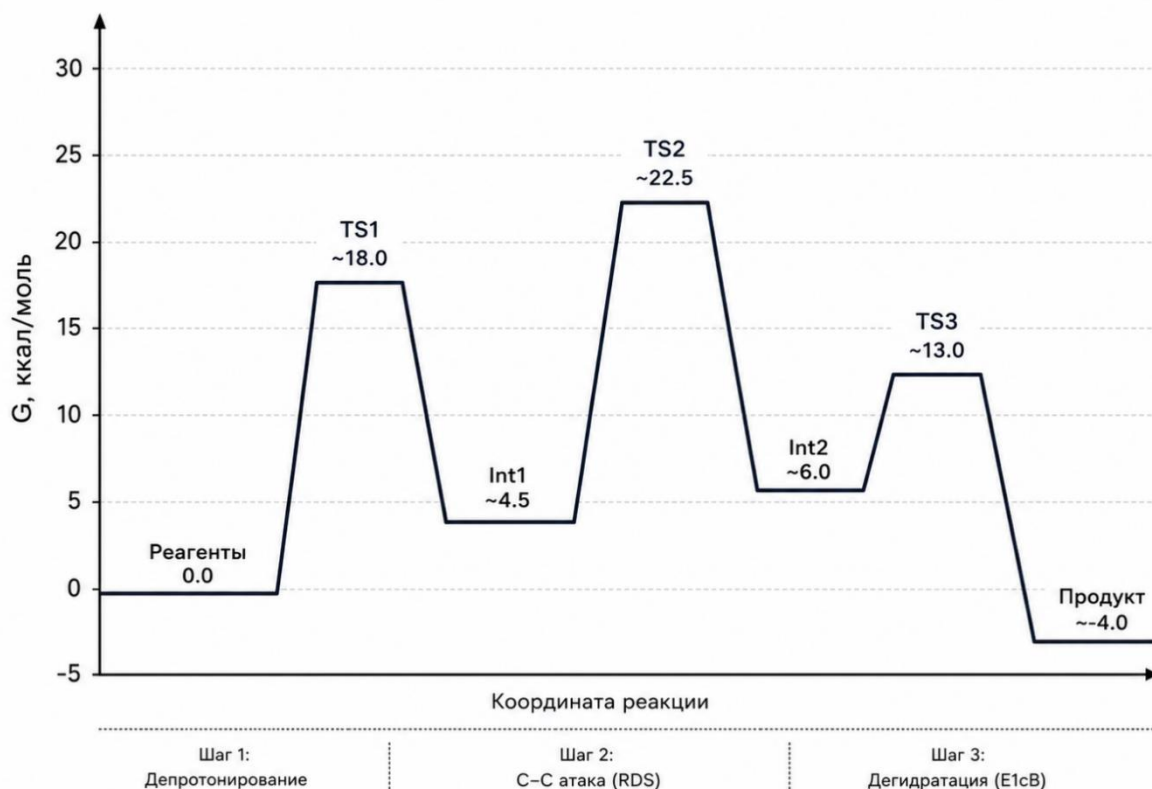


Рисунок 12 - Энергетический профиль конденсации Кнёвенагеля взаимодействие адамантанона-2 с ацетонитрилом в присутствии KOH, протекающее в бинарной среде ДМСО/2-метилтетрагидрофуран

На рисунке 12 представлена энергетическая диаграмма профиля свободной энергии Гиббса (ΔG) для стадии нуклеофильного присоединения ацетонитрила к адамантанону. Как видно из графика, реакция протекает через образование активированного комплекса TS-1 [-18.0 ккал/моль]: переходное состояние отрыва протона от ацетонитрила гидроксид-ионом. Барьер умеренный, так как избыток нитрила (4 экв.) и присутствие ДМСО облегчают депротонирование. Int1 [-4.5 ккал/моль]: локальный минимум. Стерически свободный карбанион $[\text{CH}_2\text{CN}]^-$, координированный молекулами растворителя и катионом K^+ . TS2 [-22.5 ккал/моль] — лимитирующая стадия (RDS): переходное состояние нуклеофильной атаки карбаниона по карбонильному углероду адамантанона. Высокий барьер обусловлен жестким

пространственным отталкиванием между СН-группой заходящего нитрила и мостиковыми протонами адамантанового ядра. Int2 [-6.0 ккал/моль]: тетраэдрический интермедиат (алкоксид калия). Находится выше реагентов по энергии из-за высокого стерического напряжения в углеродном каркасе. TS3 [-13.0 ккал/моль]: переходное состояние финальной дегидратации (E1cB). В отличие от классических альдегидов, здесь барьер низкий, так как уход группы OH^- и образование экзоциклической связи $\text{C}=\text{C}$ мгновенно снимают пространственное напряжение каркаса. Продукт [-4.0 ккал/моль]: конечный термодинамический минимум: 2-адамантилиденацетонитрил + H_2O . Процесс экзергоничен, равновесие смещено вправо.

На скорость и термодинамику данной реакции оказывают существенное влияние как энергия диссоциации C-H связей (ккал/моль) в α -положении к нитрильной группе, стерическая доступность и жесткость каркаса карбонильного соединения, задающие высоту главного барьера (TS2).

Условия проведения процесса, где избыток нитрила и полярный апротонный растворитель (ДМСО) эффективно сольватируют катионы калия, повышая реакционную способность нуклеофила и смещая термодинамическое равновесие в сторону образования конечного экзергонического продукта (— 4.0 ккал/ моль). Использование 2-МеТГФ обусловлено его реакционной способностью и технологичностью на стадии выделения. В отличие от смешивающегося с водой ТГФ, гидрофобный 2-МеТГФ позволяет проводить экстракцию непосредственно в реакционной среде. После добавления воды происходит четкое расслоение фаз без образования эмульсий. Благодаря умеренной температуре кипения (80 °С) и стойкости к гидролизу, 2-МеТГФ легко регенерируется, что существенно упрощает получение чистого 2-(цианометилен)адамантилена. Предложенный метод применим для получения широкого круга адамантансодержащих ненасыщенных нитрилов, что указывает на его высокую универсальность (схема 32). Эффективность метода подтверждена в реакциях конденсации адамантан-2-она с алифатическими

гомологами (пропио-, бутиро-, валеронитрилом), фенилацетонитрилом и функционализированными производными, содержащими N-гетероциклические и оксиэтильные фрагменты; выходы продуктов составили 65–98%.

Кроме того, исследована реакционная способность 5-гидрокситрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-она в конденсации с ацето-, пропио-, бутиронитрилом, а также с 3-(морфолин-4-ил)- и 3-(пирролидин-1-ил)пропионитрилом. Соответствующие продукты выделены с высокими выходами (76–95%).

Установлено, что при классическом термическом нагреве (80 °С) реакционная способность метиленовых компонент находится в прямой зависимости от величины энергии диссоциации связи (ЭДС) С-Н связей, определяющей скорость генерирования реакционноспособных карбанионов под действием основания (KOH). Субстраты с минимальными значениями ЭДС (фенильный №5, ЭДС = 83.27 ккал/моль; пиридиновый №7, ЭДС = 87.52 ккал/моль) мгновенно образуют стабильные, делокализованные сопряжением анионы, что обеспечивает высокие выходы (93-95%) за относительно короткое время (4-5 ч). Некоторые условия проведения процесса представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Влияние условий проведения синтеза 2-адамантилсодержащих нитрилов в различных условиях активации процесса

№	Исходный нитрил RCH ₂ CN	X-	Энергия С-Н связи, ккал/моль	Мольное соотношение 2-адамантанон : MeOH : RCH ₂ CN : DMSO	(1) Термический (80 °С) Время, ч / Выход, %	(2) Азеотроп (2-МеТГФ) Время, ч / Выход, %	(3) Микроволновый (МВ) Условия / Выход, %
1(5a)	H-	-H	99.52	1 : 1 : 2 : 0.5	6 ч / 93%	4 ч / 98%	1 ч (80°С) / 98%
2 (5b)	CH ₃ -	-H	94.63	1 : 1 : 2 : 0.5	6 ч / 90%	5 ч / 95%	2 ч (°С) / 95%

Продолжение таблицы 6

3(5c)	C ₂ H ₅ -	H	94.93	1 : 1.5 : 2.2 : 0.5	12 ч / 84%	5 ч / 92%	4 ч (80°C) / 4.7% 1 ч (100 °C) / 46% 3 ч (100 °C) / [63-65]
4 (5d)	C ₃ H ₇ -	-H	94.76	1 : 1.5 : 2.2 : 1	12 ч / 86%	6 ч / 92%	4 ч (80°C) / 3.8% 1 ч (100 °C) / 38% 3 ч (100 °C) / 60% 4ч(100°C)/ 78%
5 (5i)	Ph-	-H	83.27	1 : 1.0 : 2.2 : 1	4 ч / 95%	2 ч / 97%	0.2 ч , 80°C.) / 97%
6(5f)	C ₆ H ₅ CF ₃ -	-H	91.76	1 : 1 : 2.2 : 1	8 ч / 86%	3 ч / 94%	3 ч (80°C) / 94%
7 (5g)	(Пиридин-2-ил)	-H	87.52	1 : 1 : 2.2 : 1	5 ч / 93%	3 ч / 96%	0.5 ч (80°C.) / 96%
8 (5h)	C ₅ H ₁₀ N ₂ -	-H	94.46	1 : 1.5 : 2.2 : 1	16 ч / 83%	6 ч / 91%	4 ч (80 °C) / 83% 2 ч (100 °C) / 94%
9 (5j)	OC ₄ H ₈ NH ₂ -	-H	94.71	1 : 1.5 : 2.2 : 1	12 ч / 84%	5 ч / 93%	4 ч (80 °C) / 93% 1 ч (100 °C) / 82% 2 ч (100 °C) / 97%
10 (5k)	C ₆ H ₁₃ NH ₂ -	-H	94.66	1 : 1 : 2.2 : 1	18 ч / 80%	6 ч / 88%	4 ч (80 °C) / 82% 2 ч (100 °C) / 92%
11 (5l)	H-	-OH	99.52	1 : 1 : 2 : 0.5	8 ч / 89%	5 ч / 94%	2 ч (80°C) / 92%
12 (5m)	CH ₃ -	-OH	94.63	1 : 1 : 2 : 0.5	6 ч / 87%	5 ч / 92%	2 ч (80°C) / 90%
13 (5n)	C ₂ H ₅ -	-OH	94.93	1 : 1.5 : 2.2 : 0.5	12 ч / 84%	6 ч / 90%	3 ч (100 °C) / 58% 4ч(100 °C)/ 76%
14 (5o)	C ₃ H ₇ -	-OH	94.76	1 : 1.5 : 2.2 : 1	12 ч / 86%	7 ч / 90%	3 ч (100 °C) / 6%
15 (5p)	Ph-	-OH	83.27	1 : 1.0 : 2.2 : 1	4 ч / 95%	2 ч / 97%	0.2 ч (80°C.) / 95%

Напротив, переход к незамещенному ацетонитрилу (№1, ЭДС = 99.52 ккал/моль) и высшим алифатическим гомологам (№3, 4, ЭДС « 94.7-94.9 ккал/моль) характеризуется резким падением *C-H*-кислотности. Генерирование карбанионов в этих случаях затруднено, что в условиях жесткой термодинамической обратимости нуклеофильного присоединения в закрытой системе требует увеличения времени синтеза до 12 часов, при этом выходы лимитируются равновесным плато на уровне 84-86%.

Накапливающаяся внутрисистемная влага гасит малостабильные алифатические карбанионы, а в случае ОН-содержащих субстратов (№11-14) инициирует побочное гидролитическое расщепление связи адамантан-кислород.

Необходимо отметить, что в некоторых случаях проведения процесса (4,8,9,10) в составе реакционной массы были обнаружены пики соответствующих амидов [$M + 18$] от массы цианоолефина). С целью минимизации доли побочного процесса гидролиза нитрильной группы было изучено проведение реакции в условиях азеотропного удаления образующейся воды. В качестве реакционной среды и азеотропного агента нами также был выбран 2-МеТГФ, который представляет собой перспективную «зеленую» альтернативу традиционным растворителям эфирного типа.

Выбор 2-МеТГФ обоснован его способностью образовывать с водой бинарную азеотропную смесь с относительно низкой температурой кипения ($\sim 71^\circ\text{C}$) и высоким содержанием водной фазы (около 10.6%). Важным технологическим преимуществом данной системы является гетероазеотропный характер смеси: при охлаждении в ловушке Дина-Старка происходит четкое расслоение фаз. Это позволяет непрерывно и эффективно возвращать осушенный растворитель в реакционную зону, смещая равновесие в сторону целевого продукта и одновременно снижая концентрацию влаги, способствующей побочным превращениям.

Применение азеотропной отгонки воды в системе с 2-метилтетрагидрофураном (2-МеТГФ) позволило успешно преодолеть неблагоприятный термодинамический барьер стадии присоединения. Непрерывное физическое удаление образующейся влаги из реакционной зоны в соответствии с принципом Ле Шателье обеспечивает необратимый сдвиг химического равновесия вправо, в сторону целевого продукта. Дополнительным преимуществом введения низкополярного соразтворителя 2-МеТГФ является частичное разрушение сольватной оболочки карбанионов

$[CH_2CN]^-$, что приводит к повышению их кинетической нуклеофильности при атаке на стерически затрудненный карбонильный центр.

Метод обеспечивает выраженный синергетический эффект: даже для субстратов с высокой ЭДС С-Н связи (ацетонитрил, 99.52 ккал/моль) зафиксировано сокращение времени синтеза с 6 до 4 часов при росте выхода до 98%, а для высшей алифатики (№3, 4) — достижение выходов в 92% за 5-6 часов.

Микроволновая (МВ)-активация вскрыла фундаментальные различия в поведении субстратов, продиктованные тонким балансом между ЭДС С-Н связи и пространственной архитектурой интермедиатов: субстраты с экстремально низкой ЭДС (83.27-87.52 ккал/моль) либо минимальным стерическим объемом $R = H, CH_3$ претерпевают лавинообразное депротонирование в полярном ДМСО под действием МВ-поля. Конденсация протекает практически мгновенно (12-60 мин) с количественными выходами (92-98%) уже при базовой температуре 80 °С, существенно опережая термические аналоги. Для бутиро- и валеронитрила при длительном МВ-облучении (80 °С, 4 ч) обнаружен аномальный провал выходов до **3.8-4.7%**. Обладая промежуточными значениями ЭДС (~ 94.8 ккал/моль), данные субстраты образуют высокополяризуемые алкоголятные аддукты.

В МВ-поле эти интермедиаты подвергаются интенсивному молекулярному супернагреву, энергия которого превосходит барьер активации обратной реакции — ретро-альдольного распада. Введение жесткого температурного контроля (100 °С) позволило перевести процесс в кинетический режим.

Контроль протекания реакции во времени подтверждает необходимость длительного термостатирования для смещения равновесия. Если за 1 час выход продукта составляет лишь 38-46%, то через 3 часа он возрастает до 60% (для №4). Продление нагрева до 4 часов обеспечивает исчерпывающее

протекание конденсации бутиронитрила с адамантан-2-оном и его ОН-производным (№13) с достижением выходов 78% и 76% соответственно.

Это доказывает, что стабилизация макротемпературы на отметке 100 °С снижает скорость ретро-процессов, позволяя прямой нуклеофильной атаке устойчиво доминировать во времени. Для азот- и кислородсодержащих нитрилов ($\Delta DС = 94.4-94.7$ ккал/моль) выявлена аномально высокая реакционная способность и абсолютная устойчивость к МВ-деструкции по сравнению со стандартными алифатическими аналогами №3, 4 (выходы 92-97% всего за 2 ч при 100 °С).

Обнаруженный нами эффект внутримолекулярного анхимерного содействия (субстратного катализа). Льюисовы основные центры, находящиеся в β -положении к реакционному центру — третичные атомы азота пиперидинового (№8) и пиперазинавого (№10) фрагментов, а также атом кислорода морфолинового цикла (№9) — выступают в роли встроенных донорных лигандов. За счет эффективной внутримолекулярной координации катиона калия (K^+) и карбонильного кислорода они формируют термодинамически стабильные 6-членные переходные квазициклы.

Образование столь жестких хелатных структур в конформации, близкой к «креслу», существенно снижает энергию активации стадии нуклеофильного присоединения. Кроме того, данная координация конформационно фиксирует образующийся интермедиат, обеспечивая его высокую стабильность в условиях интенсивного микроволнового (МВ) облучения и надежно предотвращая обратный ретро-распад аддукта. В результате синергетический эффект субстратного катализа и МВ-активации позволяет достигать максимальных выходов целевых продуктов за минимальное время.

Таким образом, использование бинарной системы 2-МеТГФ/ДМСО с жестким ограничением доли ДМСО (1–1,5 экв.) является ключевым условием оптимизации синтеза. Умеренная сольватация в среде 2-МеТГФ позволяет эффективно депротонировать нитрил, подавляя нежелательное образование

димсил-аниона. Такой подход обеспечивает высокую хемоселективность, исключает накопление сульфинильных побочных продуктов и упрощает выделение чистого 2-(цианометилиден)адамантана.

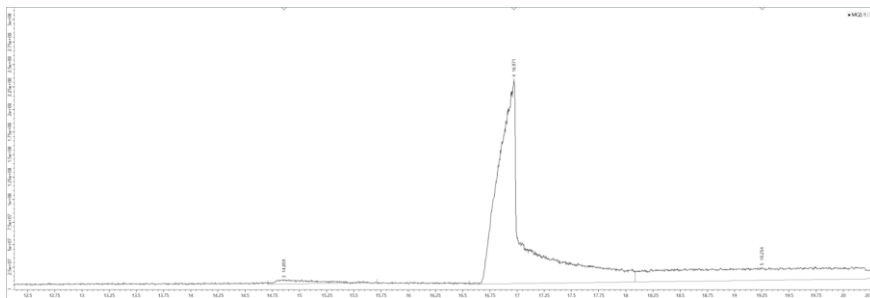


Рисунок 13 - Хроматограмма пропил(трицикло[3,3,1,1^{3,7}]дец-2-илиден)-ацетанитрила

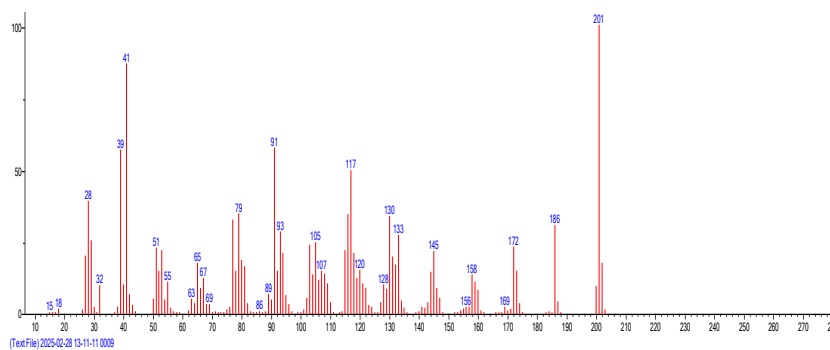


Рисунок 14 - Масс спектр пропил(трицикло[3,3,1,1^{3,7}]дец-2-илиден)-ацетанитрила

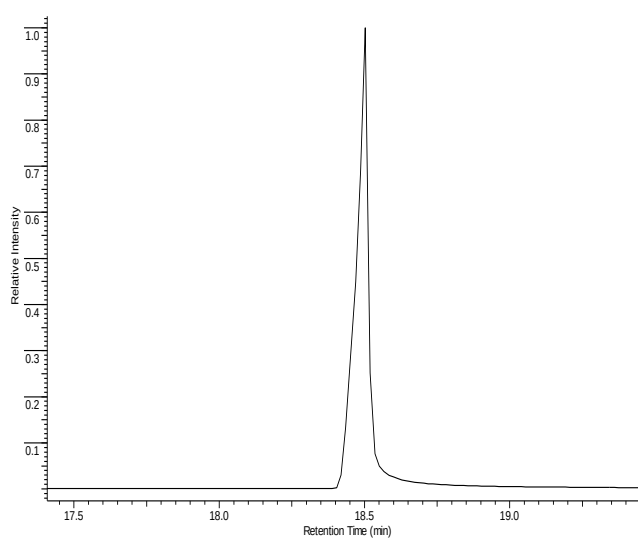


Рисунок 15 - Хроматограмма фенил(трицикло[3,3,1,1^{3,7}]дец-2-илиден)-ацетанитрила

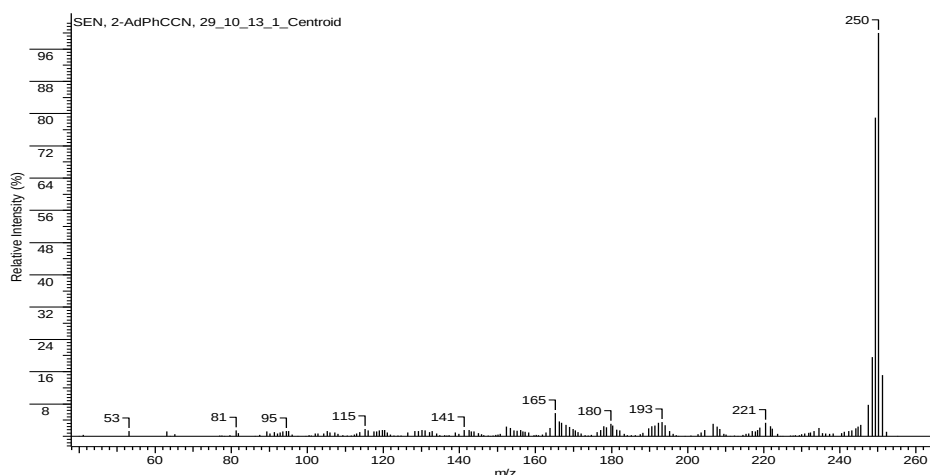


Рисунок 16 - Масс-спектр фенил(трицикло[3,3,1,1^{3,7}]дец-2-илиден)-ацетанитрила

В высокомассовой области спектра регистрируется интенсивный сигнал молекулярного радикал-катиона $[M]^+$ с $m/z = 249$ (относительная интенсивность - 80%), а также сопутствующий ему изотопный пик $[M + 1]^+$ с $m/z = 250$, который в данных условиях является базовым (100%). Полученные значения масс и характер изотопного распределения полностью соответствуют теоретической молекулярной массе фенил(трицикло[3,3,1,1^{3,7}]дец-2-илиден)-ацетанитрила ($C_{18}H_{19}N$, $M = 249.15$ Да). Тот факт, что при жесткой ионизации (70 эВ) молекулярный ион сохраняет столь высокую интенсивность и формирует основной пик спектра, является прямым следствием уникальной архитектуры молекулы. Разветвленная система сопряжения, объединяющая π -электроны фенильного ядра, центральную двойную связь углерод-углерод и электроноакцепторную нитрильную группу, обеспечивает эффективную делокализацию положительного заряда и неспаренного электрона, сообщая радикал-катиону исключительную термодинамическую стабильность.

При изучении взаимодействия адамантан-2-она с СН-кислотами — фенилацетонитрилом и (пиридин-2-ил)ацетонитрилом — был зафиксирован побочный процесс их самоконденсации. Данный ход реакции обусловлен высокими значениями энергии диссоциации C–N связи указанных нитрилов в исследуемой системе. Так, при конденсации адамантан-2-она с фенилацетонитрилом (схема 33) при 100 °С (6 ч) и мольном соотношении

кетон : нитрил : КОН = 1 : 3 : 1.5 начинается интенсивное образование побочного продукта. Согласно данным ГХ-МС, им является 3-оксо-2,4-дифенилбутаннитрил ((M⁺) 235, содержание до 24 %), возникающий в результате самоконденсации двух молекул исходного нитрила.

Очевидно, высокая термодинамическая стабильность сопряженных анионов данных нитрилов в присутствии сильного основания (КОН) способствует их межионному взаимодействию друг с другом в обход нуклеофильного присоединения к стерически затрудненному карбонильному центру адамантан-2-она.

Следует указать, что осуществление конденсации адамантанона-2 в интервале температур 90-100 °С в среде КОН/ДМСО сопровождается конкурентным протеканием реакции Кори-Чайковского. Генерируемый *in situ* димсил-анион атакует карбонильную группу исходного кетона, что приводит к образованию побочного 2-[(метансульфинил)метилен]-трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декана. Накопление данного аддукта не только пагубно сказывается на выходе целевого продукта, но и существенно затрудняет его выделение и последующее хроматографическое или перекристаллизационное очищение вследствие близости физико-химических констант компонентов смеси.

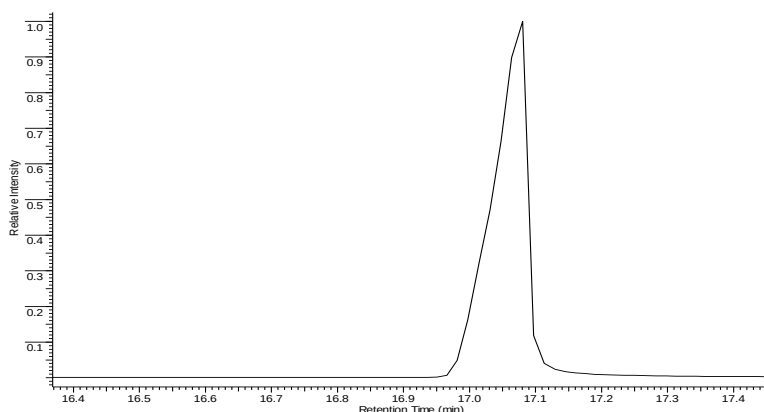


Рисунок 17 - Хроматограмма 3-пиперидин-1-ил-2-трицикло[3,3,1,1^{3,7}]-дец-2-илиденпропионитрила

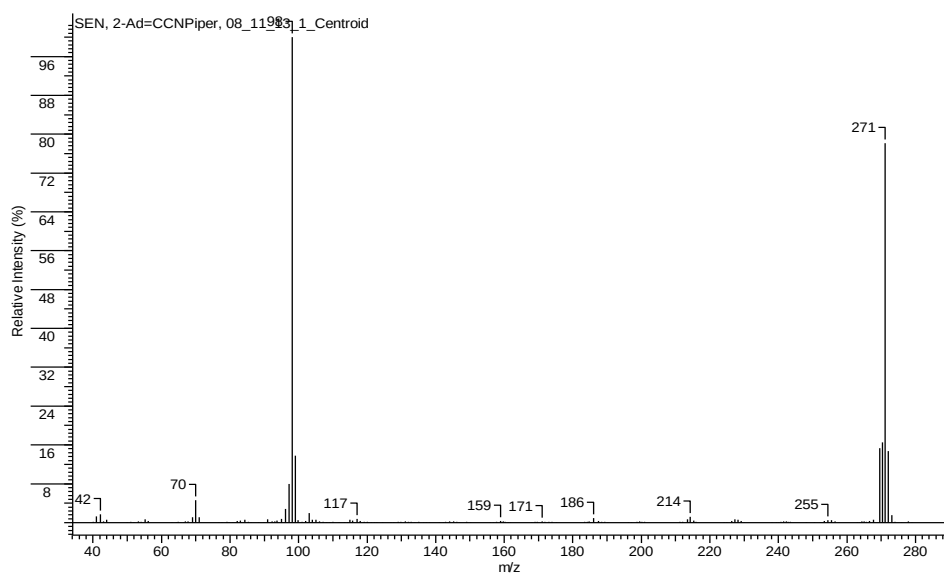


Рисунок 18 - Масс спектр 3-пиперидин-1-ил-2-трицикло[3,3,1,1^{3,7}]-дец-2-илиденпропионитрила

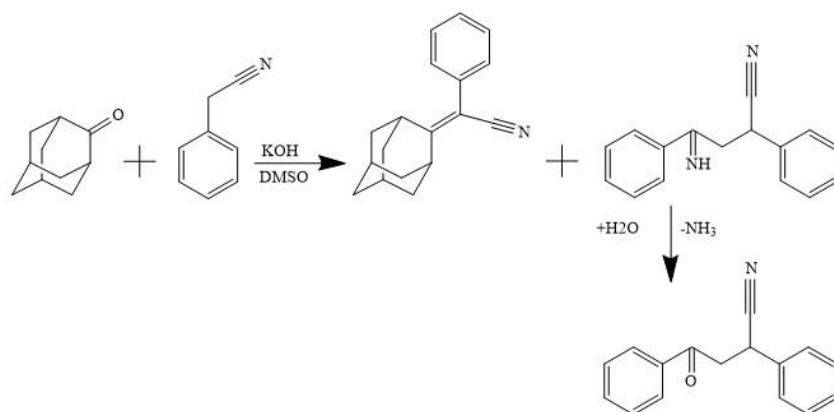


Схема 35.

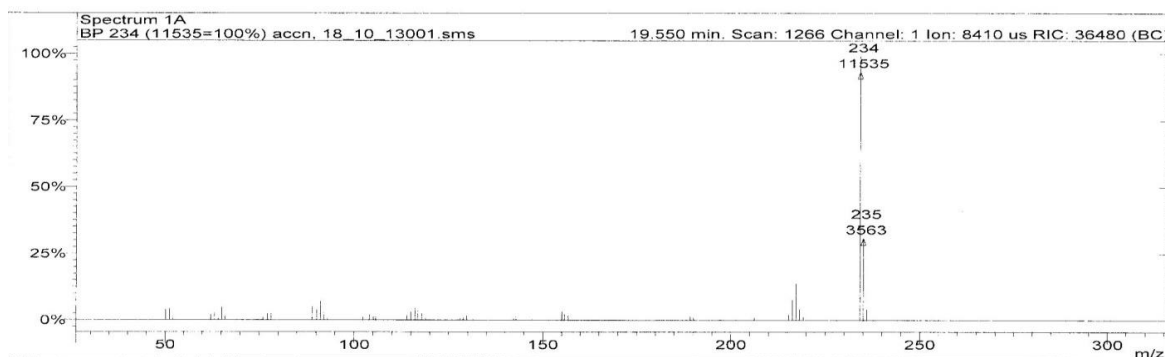


Рисунок 19 - Масс- спектр 3-оксо-2,4-дифенилбутиронитрила

Как видно из данных представленных в таблице фенилацетонитрил и его пиридиновый аналог за счет высокой С-Н кислотности образуют основную массу продукта и выделяют воду уже в первые 30-60 минут кипячения. Оставшееся время необходимо лишь для «подтягивания» следовых количеств адамантанона и полной осушки системы. В случае ацетонитрила и его производных за счет постоянного удаления реакционной воды суперосновность среды не уменьшается в процессе. Это позволяет выйти на плато максимального выхода (95-98%) на 1.5-2 часа быстрее обычных 6 -16 часов.

В рамках оптимизации методики и поиска путей интенсификации процесса нами также была изучена возможность проведения данной конденсации Кнёвенагеля и в условиях микроволнового (МВ) содействия. Переход к МВ-активации реакционной смеси является эффективным подходом, который, позволяет существенно сократить время протекания реакции. Кроме того было найдено, что высокоэффективный и равномерный объемный нагрев способствует подавлению описанных выше побочных процессов самоконденсации нитрилов, обеспечивая получение целевых соединений с более высокими показателями выхода и химической чистоты (данные представлены в таблице 6).

Таким образом разработанная система 2-МеТГФ/ДМСО (с ограничением содержания ДМСО до 1–1,5 моль) позволяет жестко контролировать концентрацию димсил-аниона. Благодаря умеренной сольватирующей способности 2-МеТГФ, реакционная способность системы направлена преимущественно на депротонирование нитрильного компонента. Это обеспечивает высокую хемоселективность процесса, подавляет формирование сульфинильного производного. В результате выход 2-(цианоалкилен)адамантанов возрастает до 85–98 %, а упрощенная процедура выделения позволяет получать продукт высокой степени чистоты непосредственно после экстракции органической фазы. При этом,

использование азеотропной отгонки и микроволнового воздействия дает возможность еще сократить время проведения процесса и повысить с селективность практически до 100%.

2.5 Исследование закономерностей гидрирования непредельных адамантансодержащих нитрилов

Для получения 2-замещенных адамантилсодержащих алкиламинов, как возможных биологически-активных соединений и полупродуктов для синтеза 1,4-дизамещенных диаминов адамантана – исходного сырья для получения полиимидов, нами было изучена реакция гидрирования синтезированных ненасыщенных нитрилов (схема 36) в среде эфирных растворителей (диэтиловый эфир, ТГФ, диоксан, 2-МеТГФ) под действием алюмогидрида лития (LiAlH_4). Некоторые полученные закономерности процесса приведены в таблице 7.

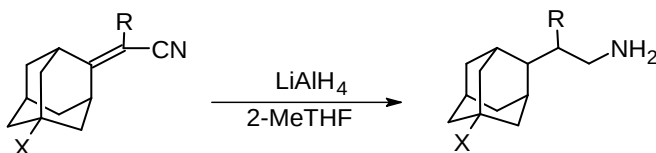


Схема 36.

Установлено, что использование диэтилового эфира и тетрагидрофурана приводит к формированию многокомпонентной трудноразделимой смеси продуктов частичного (только нитрильной группы) и полного восстановления. Полного восстановления нитрильной группы без сохранения экзоциклической двойной связи $\text{C}_{\text{Ad}}=\text{C}$ удалось достичь исключительно при проведении процесса в 2-метилтетрагидрофуране.

В то же время, гидрирование фенил(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-илиден)ацетонитрила приводит к формированию многокомпонентной смеси, разделение которой представляет значительную сложность. Основными компонентами системы являются 2-фенил-2-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-

ил)этан-1-амин, а также 2-бензил-, 2-бензилиден- и 2-метилтрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декань. Состав реакционной массы по данным хромато-масс-спектрометрического анализа после 40 часов восстановления представлен на схеме 37.

Следует подчеркнуть, что наличие объемных заместителей в α -положении к нитрильной группе создает существенные стерические препятствия, что определяет необходимость применения более жестких условий восстановления. Подобная интенсификация режима реакции закономерно приводит к снижению селективности и увеличению доли побочных процессов, в частности гидрогенолиза $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ или $\text{C}-\text{C}$ -связей. Необходимо отметить, что наличие гидроксильной группы в положении 1 адамантанового скелета приводит к существенному замедлению процесса, хотя указанная группа и не должна участвовать в реакции восстановления.

Таблица 7 - Влияние условий гидрирования на выход 2-гетероарил-2-(нитрометил) трицикло [3.3.1.1^{3,7}]деканов

№	сходное соедине R-	X	Продолжительность синтеза, ч	Мольное соотношение нитрил: алюмогидри лития	выход аминов
(7a)	-H	-H	8	1:2	86
(7b)	-CH ₃	-H	8	1:2	90
(7c)	-C ₂ H ₅	-H	10	1:2.2	91
(7d)	-C ₃ H ₇	-H	16	1:2.2	78
(7i)	-Ph	-H	40	1:2.5	60
(7f)	-H	-OH	12	1:2.2	70
(7g)	-CH ₃	-OH	16	1:2.2	72
(7h);	-C ₂ H ₅	-OH	20	1:2.2	68

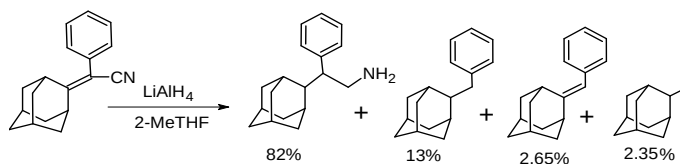


Схема 37.

Найдено, что повышение температуры до 80 °С привело к сильному увеличению скорости реакции. Содержание в реакционной массе целевых соединений составило 80-90%. В то же время следует отметить, что увеличение температуры проведения процесса для гидроксилсодержащих нитрилов приводит к снижению селективности по целевым продуктам.

Методом ГХ-МС в составе реакционной массы после восстановления 2-(5-гидроксиадамант-2-илен)ацетонитрила были идентифицированы следующие соединения:

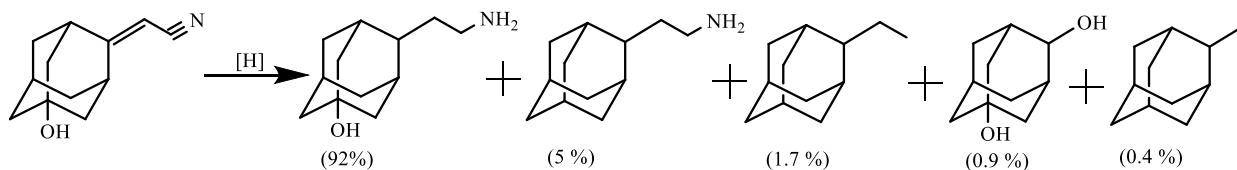


Схема 38.

Наличие в продуктах реакции 2-(2-амино)этиладамантана и 2-этиладамантана хорошо объясняется последовательно протекающим процессом гидрогенолиза связей С-О, и С-Н в целевом соединении. Наличие в продуктах 1,4-диоксиадамантана объясняется побочно протекающей реакцией гидролиза исходного 2-(5-гидроксиадамант-2-илен)ацетонитрила в процессе восстановления при более высоких температурах. В результате хромато-масс-спектрометрического анализа было установлено, что примесью является 2-этиладамантан (сравнение экспериментального масс-спектра с литературными данными дало совпадение 99,9%). Образование 2-метиладамантана объясняется последовательно протекающими реакциями фрагментации под действием восстанавливающего агента. Несмотря на предпринятые попытки, промежуточные соединения, которые могли бы образоваться при фрагментации, в реакционной смеси зафиксировать не

удалось. Это говорит о том, что процесс идёт в сторону формирования 2-метиладамантана — продукта с большей термодинамической устойчивостью.

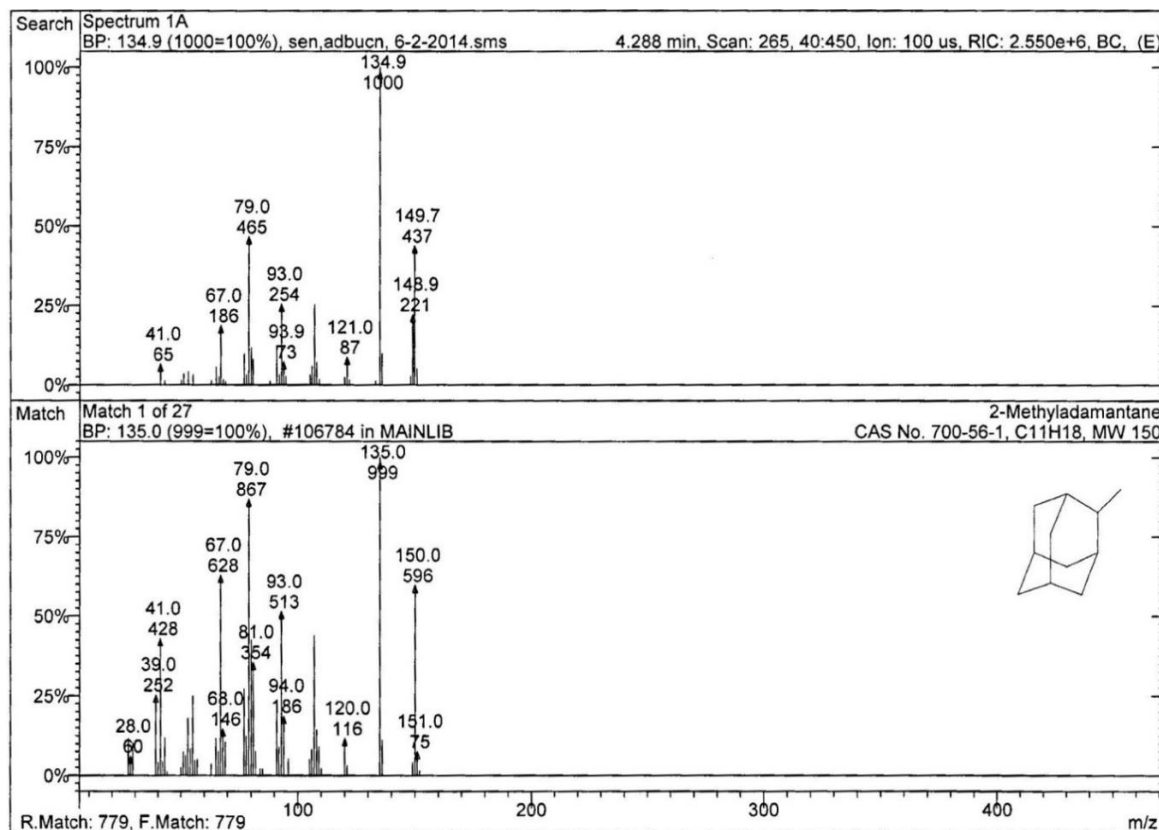
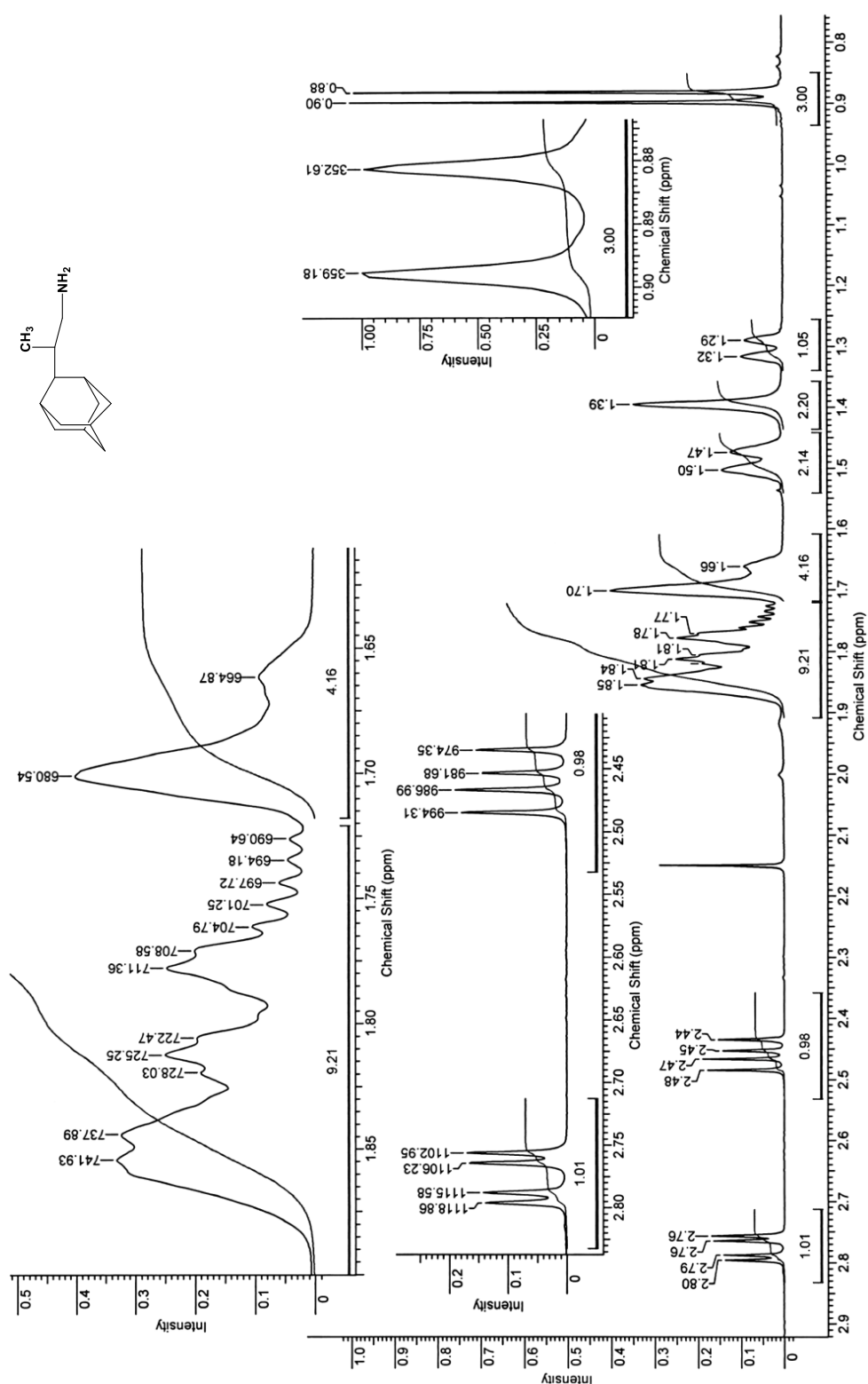


Рисунок 20 - Масс-спектр 2-метиладамантана

Структура и чистота синтезированных производных 2-(2-адамантил)алканаминов были однозначно подтверждены и детально изучены с помощью спектроскопии ¹H ЯМР (400 МГц). Анализ полученных спектров позволяет не только верифицировать состав функциональных групп, но и проследить влияние пространственной жесткости адамантанового ядра и конформационных факторов на магнитное окружение протонов боковой цепи.

В спектре 2-(2-адамантил)пропан-1-амина наиболее сильное поле занимает интенсивный дублет метильной группы ($\delta = 0.88-0.90$ м.д., д, 3H, —CH₃), расщепленный на соседнем метиновом протоне с константой $J = 6.57$ Гц (соответствует частотам расщепления 359.18 и 352.61 Гц).

Рисунок 21 - Спектр ЯМР ¹H 2-(2-адамантил)пропан-1-амина

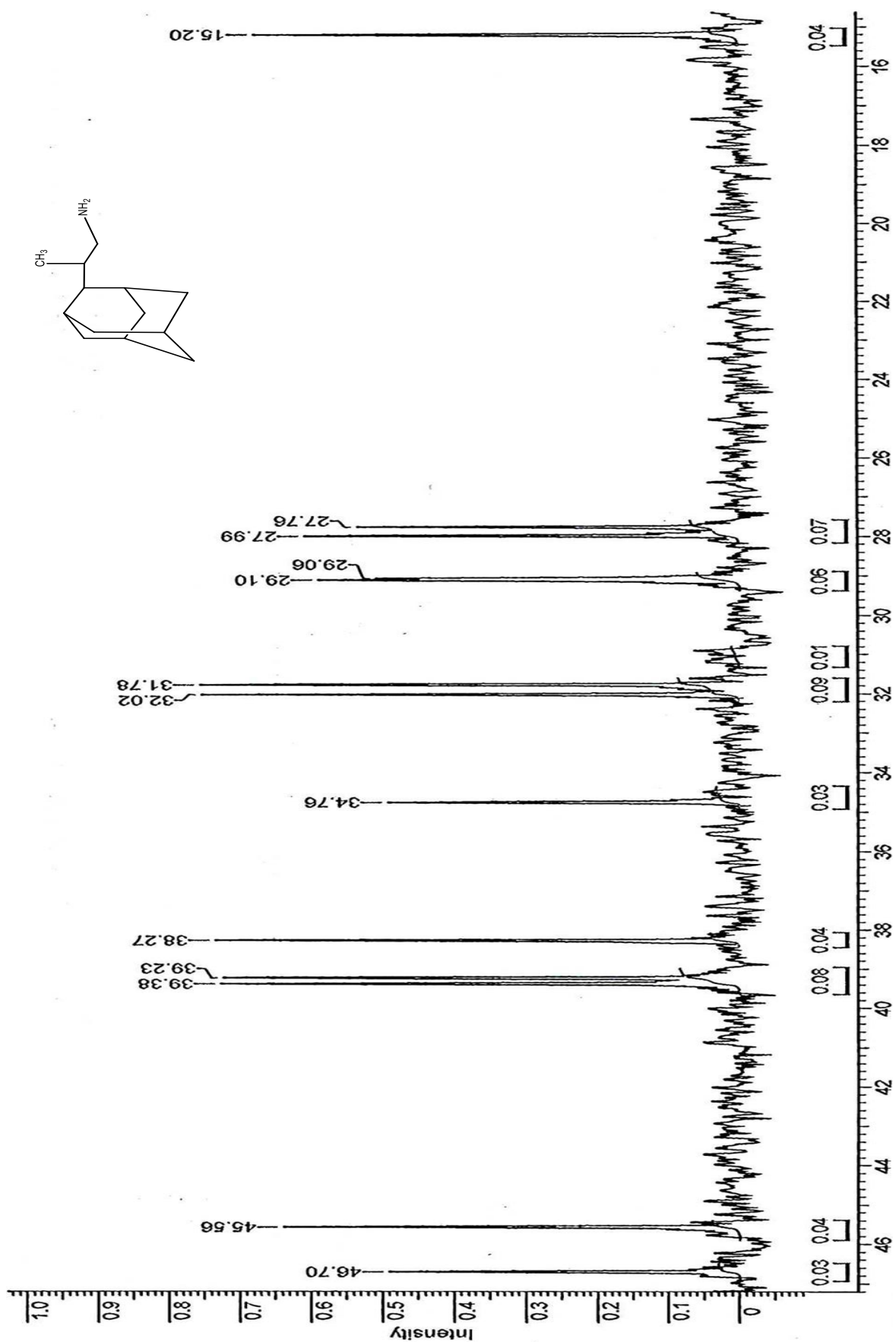


Рисунок 22 - Спектр ЯМР ^{13}C 2-(2-адамантил)пропан-1-амина

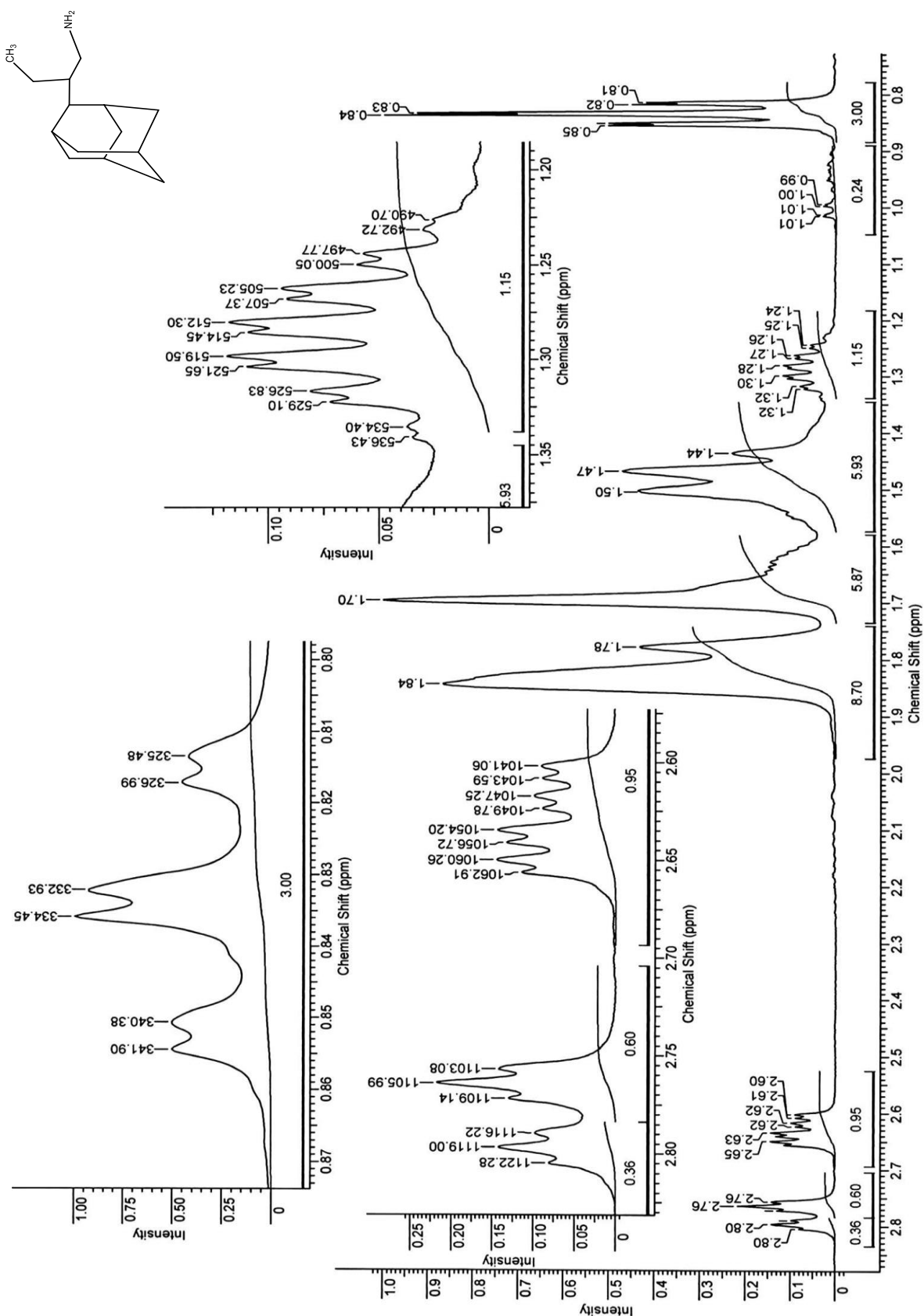


Рисунок 23 - Спектр ЯМР ¹H 2-(2-адамантил)бутан-1-амина

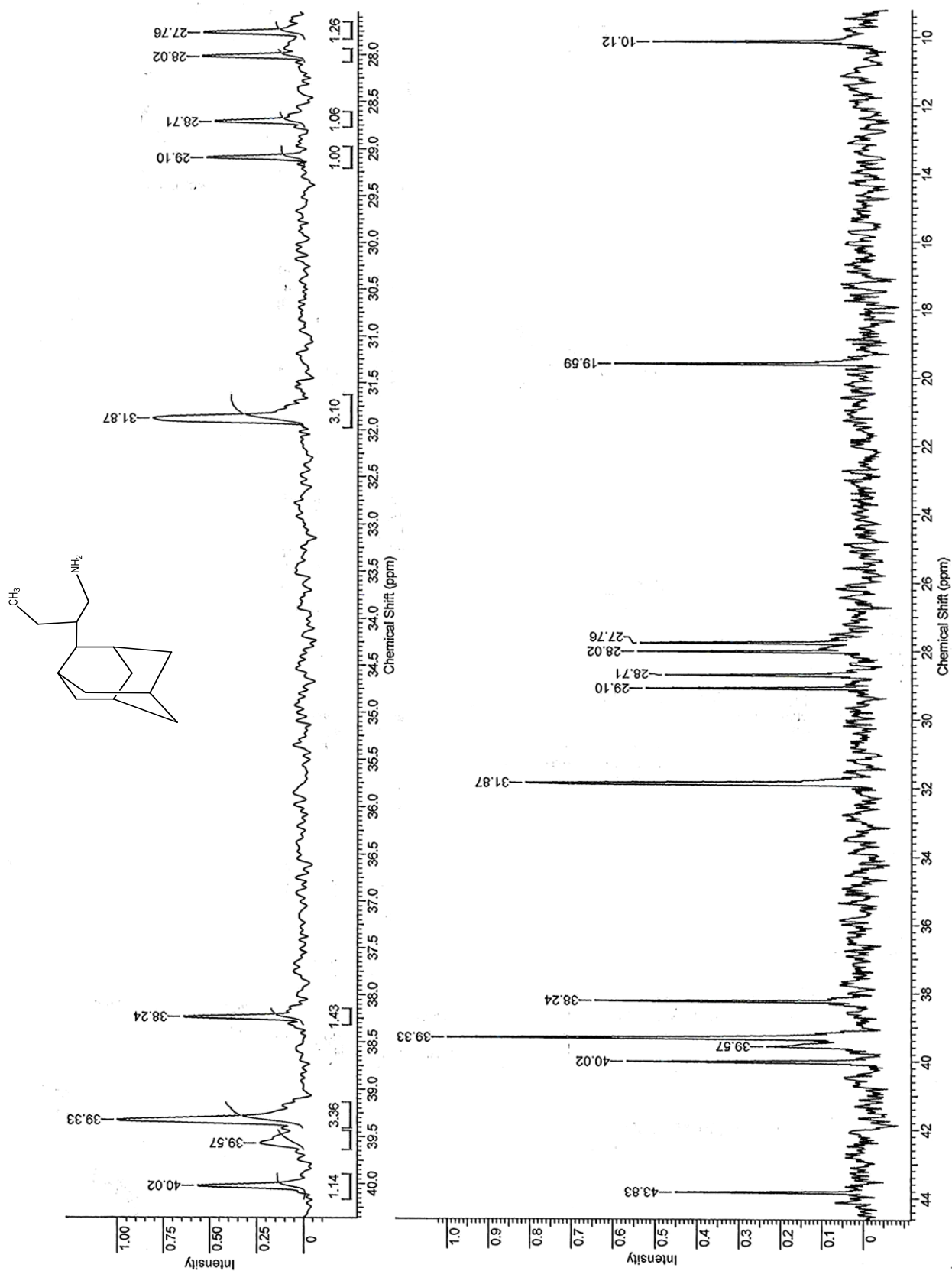


Рисунок 24 - Спектр ЯМР ¹³C 2-(2-адамантил)бутан-1-амина

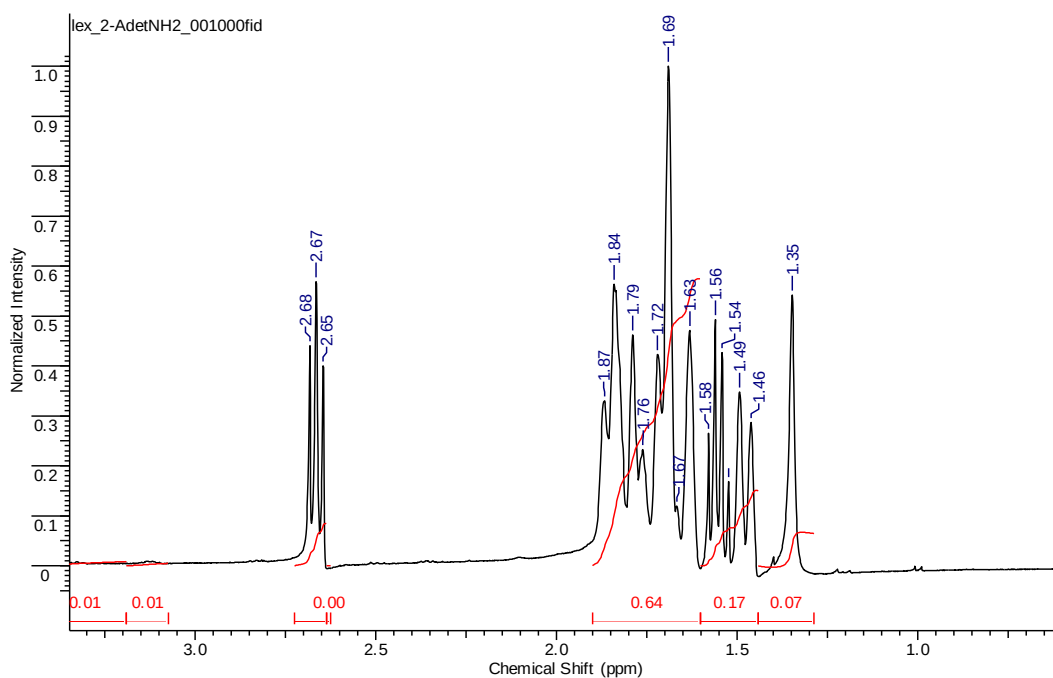


Рисунок 25 - Спектр ЯМР ^1H 2-(2-адамантил)этанаминa

Ключевой особенностью спектра является проявление диастереотопности протонов метиленовой группы $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, вызванной наличием соседнего асимметричного углеродного центра в боковой цепи. Из-за жесткости примыкающего адамантанового каркаса свободное вращение заторможено, и геминальные протоны проявляются раздельно в виде двух индивидуальных мультиплетов (система АВ со вторичным вицинальным расщеплением).

Наиболее дезэкранированный протон этой группы регистрируется в виде дублета дублетов (дд) в диапазоне $\delta = 2.75\text{--}2.80$ м.д. с интегральной интенсивностью 1H. Расчет констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) по сигналам выноски (1118.86, 1115.58, 1106.23 и 1102.95 Гц) показал высокое значение геминальной констанции $^2J_{\text{гем}} = 12.63$ Гц и относительно малую вицинальную константу $^3J_{\text{виц}} = 3.28$ Гц. Малое значение 3J свидетельствует о фиксации предпочтительной *gsm*-конформации данного протона относительно соседнего СН-центра под влиянием объемного адамантильного радикала.

Второй диастереотопный протон группы $\text{—CH}_2\text{—NH}_2$ смещен в более сильное поле и наблюдается в виде мультиплета при $\delta = 2.44\text{--}2.48$ м.д. (1H).

Сложные перекрывающиеся мультиплеты в интервале $\delta = 1.30\text{--}2.10$ м.д. суммарной интенсивностью 15H соответствуют протонам адамантанового ядра и метиновому протону боковой цепи, взаимное расщепление которых усложнено хиральным окружением. В эту же область (около 1.40-1.50 м.д.) попадает уширенный сигнал протонов аминогруппы (2H, —NH_2).

При переходе к 2-(2-адамантил)бутан-1-амину удлинение углеродной цепи на одну метиленовую группу приводит к предсказуемому изменению алифатической области спектра. Метильная группа боковой цепи ($\text{—CH}_2\text{—CH}_3$) теперь регистрируется при $\delta = 0.81\text{--}0.85$ м.д. в виде классического триплета (3H) с константой $^3J = 7.45$ Гц (рассчитано по пикам выноски 332.93 и 325.48 Гц), что подтверждает ее свободное вращение на конце цепи.

Введение этильного фрагмента вместо метильного приводит к тому, что метиленовые протоны группы $\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_3$ также становятся диастереотопными. Их сигналы смещаются в область $\delta = 1.15\text{--}1.35$ м.д. (2H) и дают сложную мультиплетную картину (пики тонкой структуры от 490.70 до 536.43 Гц), частично перекрывающуюся с сигналами каркаса.

Узловой метиновый протон боковой цепи (—CH(Ad)—) под влиянием дополнительного метиленового окружения испытывает дезэкранирование и смещается в слабое поле, проявляясь в виде многолинейного мультиплета при $\delta = 2.00\text{--}2.15$ м.д. (1H, пики от 1041.06 до 1062.91 Гц). Диастереотопные протоны группы $\text{—CH}_2\text{—NH}_2$ сохраняют характерное АВ-расщепление и регистрируются в виде двух дискретных мультиплетов при $\delta = 2.60\text{--}2.65$ м.д. (1H) и $\delta = 2.76\text{--}2.82$ м.д. (1H), причем слабополюсный сигнал (пики от 1103.08 до 1122.28 Гц) усложнен дополнительными дальними спин-спиновыми взаимодействиями через жесткую систему связей.

Спектр незамещенного по боковой цепи 2-(2-адамантил)этанамина имеет принципиально более высокую симметрию, вызванную отсутствием хиральных центров в молекуле. В спектре полностью исчезают сигналы метильных групп в области 0.8-0.9 м.д.

Благодаря симметрии боковой цепи, протоны группы $\text{—CH}_2\text{—NH}_2$ становятся магнитно эквивалентными и проявляются в виде четкого, хорошо разрешенного триплета при $\delta = 2.65\text{--}2.68$ м.д. (2H) со стандартной константой $^3J = 7.0$ Гц, обусловленной расщеплением на соседней группе $\text{—CH}_2\text{—}$ (положение C-2 боковой цепи). Протоны группы C-2 боковой цепи резонируют в сильном поле при $\delta = 1.35$ м.д. (2H), где их сигнал перекрывается с уширенным синглетом свободной аминогруппы (2 H, —NH_2).

Анализ спектров ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных аминов 2-(2-адамантил)пропан-1-амина и 2-(2-адамантил)бутан-1-амин позволил однозначно установить их структуру, а также выявить принципиальные различия в их стереохимическом составе.

Строение монотерпенового производного 2-(2-адамантил)пропан-1-амина (пинанового амина) подтверждается полным соответствием зарегистрированных сигналов теоретически ожидаемому числу ядер. В спектре ^{13}C ЯМР наблюдается ровно 13 четких синглетных сигналов, что строго соответствует общему числу атомов углерода в молекуле и неопровержимо доказывает, что соединение 2-(2-адамантил)пропан-1-амин было выделено в виде единого, индивидуального пространственного изомера.

При этом в протонном спектре (ЯМР ^1H) в слабом поле (область δ 2.40–2.80 м.д.) фиксируется усложненный мультиплетный контур, который детально интерпретирован нами как проявление магнитной неэквивалентности (диастереотопности) протонов метиленовой группы $\text{—CH}_2\text{—NH}_2$. Жесткий бициклический пинановый остов и ограниченное вращение боковой цепи приводят к тому, что геминальные протоны находятся в существенно различном анизотропном окружении, резонируя в виде

раздельных мультиплетов при δ 2.44-2.48 м.д. и 2.75-2.80 м.д. с характерным сильным спин-спиновым взаимодействием высшего порядка. Интегральная интенсивность данных зон (по ^1H каждая) полностью согласуется с конформационной природой этого расщепления для индивидуального вещества.

В отличие от бициклического аналога, адамантановый амин 2-(2-адамантил)бутан-1-амин по данным спектроскопии ЯМР представляет собой смесь диастереомеров в соотношении 70:30. В спектре ^1H ЯМР этот факт наглядно иллюстрируется в сильном поле (δ 0.81-0.84 м.д.), где вместо индивидуального сигнала концевой метильной группы боковой цепи наблюдается наложение двух триплетов, соответствующих мажорному (δ 0.83 м.д.) и минорному (δ 0.82 м.д.) изомерам. Эффект диастереомерии окончательно подтверждается спектром ЯМР ^{13}C , в котором зарегистрировано характерное удвоение (раздвоение) линий для ряда химически эквивалентных ядер. Наиболее выраженный диастереомерный сдвиг испытывают углероды каркаса, непосредственно примыкающие к узлу связывания с алифатической цепью: метиновые углероды C-2 адамантанового ядра проявляются в виде двух обособленных синглетов при δ 39.33 м.д. (мажор) и 39.57 м.д. (минор), а мостиковые углероды C-1,3 разделяются на сигналы при δ 27.76 и 28.02 м.д. Соответствующее расщепление сигналов α -протонов метиленовой группы — $\text{CH}_2\text{—NH}_2$ наблюдается и в спектре ^1H в интервале 2.60-2.81 м.д., где площади индивидуальных компонент мультиплета (0.95H и 0.36H) математически подтверждают найденную пропорцию изомеров. Смещение сигналов минорного изомера в более сильное поле как в протонном, так и в углеродном спектрах указывает на конформацию, в которой боковой алкильный фрагмент подвергается более интенсивному магнитному экранированию со стороны объемного трициклического каркаса.

Низкая стереоселективность восстановления 2-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-илиден)бутанитрила по сравнению с пропаннитрильным аналогом обусловлена конформационной подвижностью

протяженного этильного заместителя. Рассчитанная на основе соотношения диастереомеров (70:30) разность свободных энергий активации двух параллельных путей реакции при температуре кипения 2-МеТГФ (80°C) составляет всего **2.49 кДж/ моль**. Столь малое энергетическое различие указывает на отсутствие жесткого стерического блокирования плоскости экзоциклической двойной связи со стороны адамантанового ядра для данного субстрата, что приводит к соизмеримым скоростям формирования обоих пространственных изомеров в условиях термодинамического контроля.

Известно, что на биологическую активность соединений существенное влияние оказывает их стереохимическое строение. Поэтому представлялось интересным не только разработать метод синтеза 1,4-дизамещенных адамантанов, но и изучить изомерный состав полученных соединений. Для изучения особенностей стереохимического строения полученных соединений был проведен масс-спектрометрический анализ. В результате было установлено, что 1,4-дизамещенные адамантаны являются смесью *син*- и *анти*-изомеров.

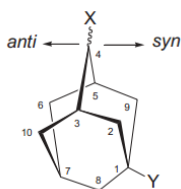


Рисунок 26 -1,4-дизамещенные изомеры адамантана

Например, в случае 4-(2-аминоэтил)адамантан-1-ола содержание *син*-изомера составило 24,475% (время удерживания 13,933 мин.), *анти*-изомера 75,525% (время удерживания 14,008 мин.).

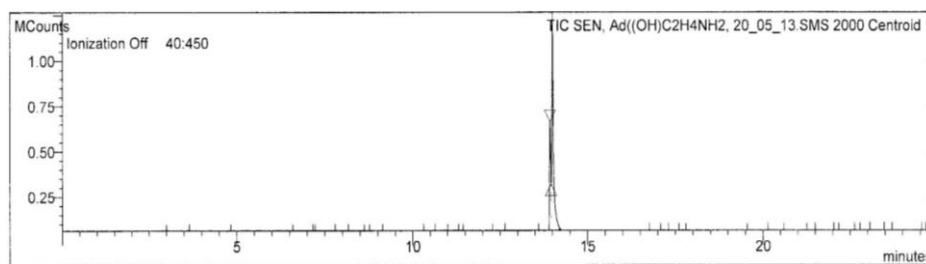


Рисунок 27 - Хроматограмма амина 4-(аминометил)трицикло[3,3,1,1^{3,7}]-декан-1-ола

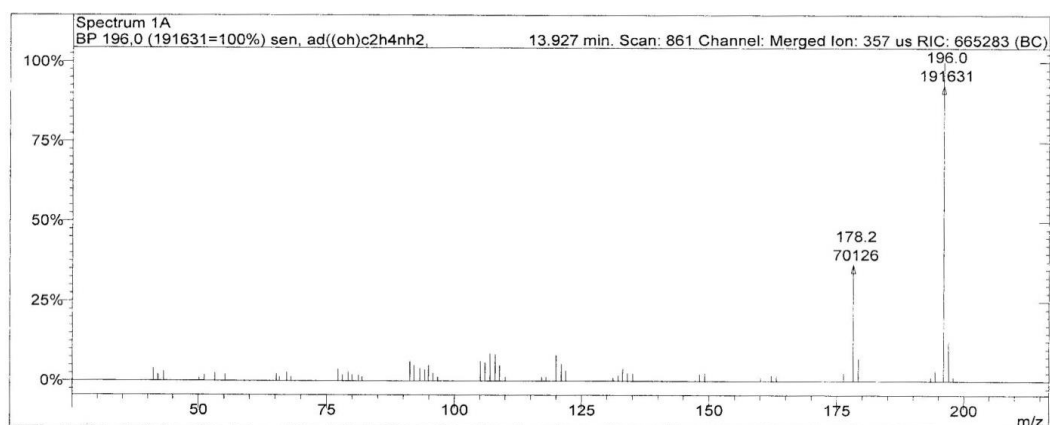


Рисунок 28 - Масс-спектр син-4-(аминометил)трицикло[3,3,1,1^{3,7}]-декан-1-ола

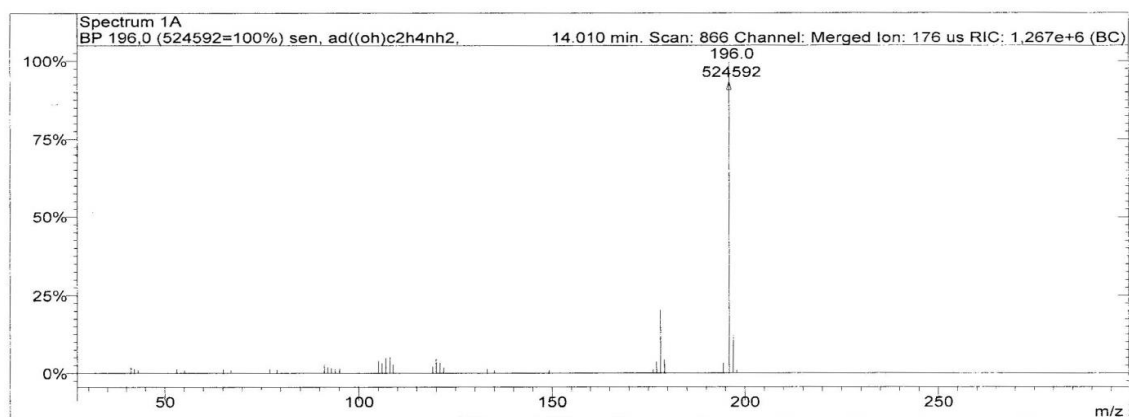


Рисунок 29 - Масс-спектр анти-4-(аминометил)трицикло[3,3,1,1^{3,7}]-декан-1-ола

При анализе реакционной смеси на капиллярной колонке зафиксировано

разделение двух индивидуальных компонентов со временами удерживания (t_R) 13.927 мин (компонент 2а) и 14.010 мин (компонент 2б). Оба соединения имеют одинаковый элементный состав и молекулярную массу ($M = 195$ Да), представляя собой пару диастереомеров (Z- и E-геометрических изомеров) адамантанового ряда.

В условиях электронной ионизации молекулярные ионы $[M]^{+\bullet}$ обоих изомеров метастабильны и претерпевают интенсивный α -распад боковой цепи. Базовым пиком (Base Peak, 100%) в обоих спектрах является характеристичный интермедиат с m/z 196.0. Его формирование протекает по пути элиминирования терминального аминотетильного радикала $[-CH_2NH_2]$ (29 Да) с сопутствующей миграцией атома водорода на жесткий адамантановый остов, что приводит к формированию стабильного вторичного квазимолекулярного карбокатиона.

Несмотря на идентичность базового иона, характер дальнейшего распада жесткого остова позволяет однозначно соотнести хроматографические пики с пространственной геометрией молекул.

В масс-спектре изомера **2а** ($t_R = 13.927$ мин) регистрируется значительный по интенсивности осколочный ион с m/z **178.2** (~36%). Его появление обусловлено потерей молекулы воды ($[196.0 - H_2O]^+$) от гидроксированного каркаса. Легкое протекание дегидратации обусловлено пространственным сближением (син-перипланарным расположением) групп —ОН при C1 и аминотетильной цепи при C4, что однозначно указывает на (Z-конфигурацию (*эндо*-форма).

В масс-спектре изомера **2б** ($t_R = 14.0100$ мин) пик иона с m/z 178.2 практически отсутствует (находится на уровне шумов, <5%), а спектр носит моноионный характер. Пространственная удаленность («*транс*»-расположение) функциональных групп в *анти*-ориентации исключает их сквозное взаимодействие, стабилизируя катион m/z 196.0, что доказывает (E)-конфигурацию (*экзо*-форма).

Количественная оценка соотношения изомеров в смеси методом внутренней нормализации по площадям пиков ТИС показала, что реакция протекает с преобладанием термодинамически контролируемого (Е-изомера 2Б (73.2% против 26.8% для (2)-формы 2а). Снижение стереоселективности по сравнению с аминопропильным аналогом закономерно и вызвано меньшим стерическим объемом аминоэтильного фрагмента.

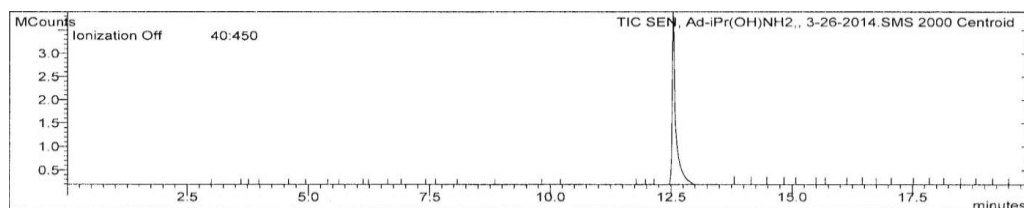


Рисунок 30 - Хроматограмма 4-(1-аминоэтил)трицикло[3,3,1,1^{3,7}]-декан-1-ола

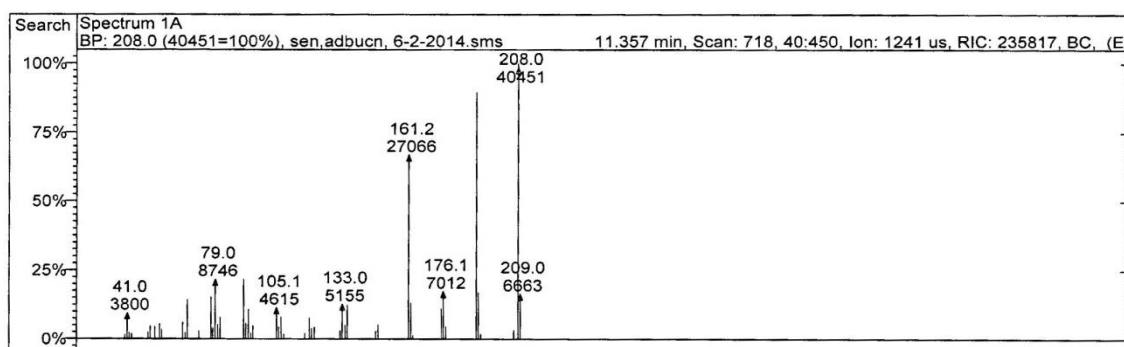


Рисунок 31 - Масс-спектр син-4-(1-аминоэтил)трицикло[3,3,1,1^{3,7}]-декан-1-ола

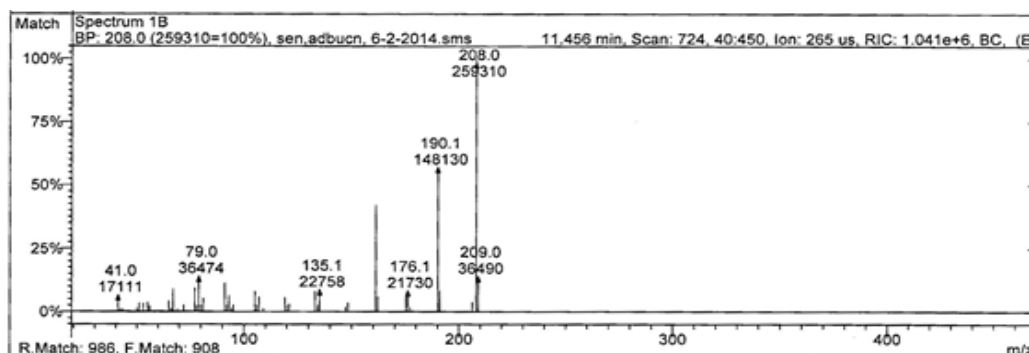


Рисунок 32 - Масс-спектр анти-4-(1-аминоэтил)трицикло[3,3,1,^{3,7}]-декан-1-ола

Анализ реакционной смеси методом ГХ-МС (Рисунок 30) показал разделение двух индивидуальных компонентов со временами удерживания (t_R) 11.357 мин (изомер Z) и 11.456 мин (изомер E). Наличие двух пиков на хроматограмме при идентичном элементном составе обусловлено существованием диастереомеров (Z- и E-геометрических изомеров), возникающих за счет фиксированного пространственного расположения аминопропильного заместителя у C4 относительно гидроксильной группы у C1 жесткого адамантанового ядра

Масс-спектры обоих изомеров характеризуются отсутствием или крайне низкой интенсивностью пика молекулярного иона $[M]^+$ (m/z 225), что типично для β -разветвленных аминов адамантанового ряда в условиях жесткой электронной ионизации. Для обоих соединений базовым пиком является характеристичный осколочный ион с m/z 208.0. Формирование данного катиона протекает по пути первичного α -распада аминоалкильной цепи с потерей терминальной аминотетильной группы $[M-CH_2NH_2]^+$ (30 Да) и одновременной миграцией атома водорода, приводящей к стабильному карбокатиону адамантильного остатка с фрагментом боковой цепи.

Несмотря на совпадение базового пика фрагментации, пути дальнейшего распада катиона с m/z 208.0 для изомеров Z и E принципиально

различаются, что позволило однозначно установить их стереохимическую конфигурацию.

В масс-спектре изомера 1A ($t_R = 11.357$ мин) вторым по интенсивности является пик иона с m/z 161.2 (~70%). Его образование связано с глубоким распадом каркаса и элиминированием молекулы воды (18 Да) совместно с метильным/этильным радикалом оставшейся цепи ($\Delta m/z = 47$ Да от базового пика). Столь легкое протекание перегруппировочных процессов и дегидратации обусловлено пространственной сближенностью (конформационным соседством) групп $—OH$ и $—NH_2$, что однозначно указывает на Z-конфигурацию (*эндо-форма*) изомера E.

В масс-спектре изомера 1B ($t_R = 11.456$ мин) регистрируется интенсивный пик осколка с m/z 190.1 (~55%), соответствующий классическому отщеплению только молекулы воды от адамантанового ядра $[208—H_2O]^+$, при этом ион с m/z 161.2 практически отсутствует. Такое поведение характерно для соединений, где функциональные группы удалены друг от друга сквозь пространство. Это доказывает E-конфигурацию (*экзо-форма*) изомера (рис. 31).

Количественный анализ реакционной смеси на основе интегральных интенсивностей полного ионного тока (RIC) показал, что реакция протекает с высокой стереоселективностью: содержание термодинамически более стабильного (E)-изомера составляет 81.5-86.5%, в то время как на долю кинетического (Z)-изомера приходится 13.5-18.5%. Преобладание *экзо-формы* закономерно и объясняется минимальным стерическим отталкиванием между объемным алкиламиновым заместителем у C4 и гидроксилом у C1.

Таким образом, восстановление непредельных адамантансодержащих нитрилов под действием алюмогидрида лития ($LiAlH_4$) в 2-МетГФ обеспечивает протекание процесса в мягких условиях с формированием целевых продуктов высокой чистоты и с хорошим выходом. Преимуществом данного подхода является его универсальность: он применим для получения

производных адамантана, содержащих дополнительные функциональные группы, в частности гидроксильную. Согласно данным хромато-масс-спектрометрии, синтезированные 1,4-дизамещённые адамантаны образуются в виде смеси *син*- и *анти*-изомеров. При этом соотношение изомеров закономерно изменяется в зависимости от размера заместителя в α -положении: для малых заместителей оно составляет $\sim 70:30$, а при увеличении объёма заместителя возрастает до $95:5$. Такая зависимость обусловлена наличием циклической двойной связи в интермедиате, которая фиксирует конформацию и делает подход реагента стерически чувствительным к размеру α -заместителя.

2.6 Синтез 1,4-адамантилсодержащих жирноароматических диаминов и полиимидов на их основе

Синтезированные нами 2-(1-аминоалкил)адамантан-1-олы были успешно применены для получения диаминов жирноароматического ряда (схема 39).

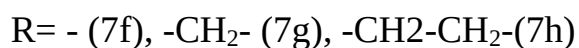
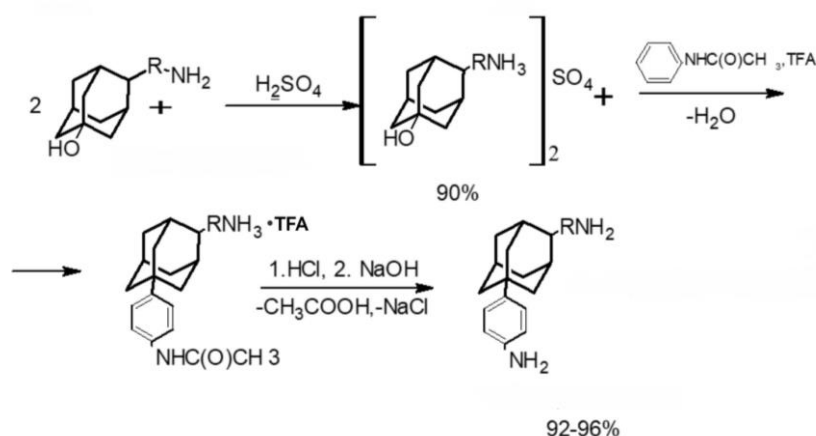


Схема 39.

Нами было предположено, что 1,4-дизамещённые диамины ряда адамантана могут быть использованы в качестве мономеров для синтеза оптически прозрачных полиимидов с низкими значениями диэлектрической проницаемости.

При изучении закономерностей алкилирования ацетанилида хлоргидратами 2-(1-аминоалкил)адамантан-1-олов в трифторуксусной кислоте (ТФУК) выявлено, что среда ТФУК оказывает дифференцирующее влияние на региоселективность процесса: при адамантилировании ацетанилида реакция протекает с преимущественным образованием термодинамически стабильных *пара*-изомеров (выход до 99 %).

Предложенный синтетический путь обеспечивает получение продуктов и интермедиатов с высокой степенью чистоты (98–99 %) при выходах на отдельных этапах в интервале 70–96 %. Строение синтезированных веществ верифицировано с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии, а чистота подтверждена данными ГХ-МС.

На основе 4-[4-(1-аминопропан-2-ил)адамантан-1-ил]анилина и диангида 4,4'-(гексафторизопропилиден)дифталевой кислоты (6ФДА) был получен полиимид, обладающий физико-механическими свойствами, необходимыми для применения в оптоэлектронике ($\sigma = 75$ МПа), высокой термоокислительной устойчивостью ($T_{5\%} = 455$ °C), оптической прозрачностью ($C_{400} = 83\%$), а также низкими значениями индекса желтизны, определенными по ASTM D1925-70 до $p = 1.01$, и низкой диэлектрической проницаемостью ($\epsilon = 2.4$). Для сравнения: у промышленного аналога (пленки CPI) значение C_{400} составило 78 %, индекс желтизны — 1,22, диэлектрическая постоянная — ($\epsilon = 2.54$).

Некоторые свойства полиимидов представлены в таблицах 8 и 9.

Полученные полиимиды на основе 2-замещенных адамантилсодержащих диаминов прошли апробацию на АО «Завод «Метеор», что подтвердило возможность их использования в качестве бесцветных прозрачных полиимидных материалов с диэлектрической проницаемостью от 2,3 до 2,6 в оптоэлектронных устройствах, таких как гибкие светодиоды (F-LED), гибкие солнечные элементы или фотоэлектрические элементы (F-PV), гибкие тонкопленочные транзисторы (F-TFT), а также в электронных

устройствах, таких как гибкие печатные схемы (FPC) и ленты автоматического склеивания (TAB).

Таблица 8 - Оптические свойства некоторых полиимидов

ПИ	d^a (мкм)	$\lambda^b_{\text{cut-off}}$ (нм)	Пропускание T, %				Индекс желтизны
			T ₄₀₀	T ₄₂₀	T ₄₅₀	T _д _{ср}	
ПИ-8	20	305	75	82	86	89	2,80
ПИ-9	20	337	62	80	86	88	2,84
ПИ-10	20	329	66	81	87	88	2,74
ПИ-11	20	319	67	80	87	88	2,48
ПИ-12	20	306	76	84	87	89	1,76
ПИ-13 ^a	20	348	60	80	86	87	2,89
Kolon Industries ^e	25	300-320	31-70	41-77	80-87	84-88	1,82-9,7
Kapton ^f	60	470	0	0	0	69	93

Таблица 9 - Термоокислительные и физико-механические характеристики некоторых полиимидов

ПИ	T _{5%} , °C	T _{10%} , °C	σ, МПа	ε, %
ПИ-8	510	550	70	5
ПИ-9	500	530	72	5
ПИ-10	480	520	78	7
ПИ-11	470	510	75	6
ПИ-12	470	510	79	7
ПИ-13 ^a	520	550	78	8
Kolon Industries ^e	350-550	400-570	70-112	5-12

2.7. Молекулярное моделирование и исследование механизмов ингибирования главных протеаз коронавирусов

Разработка эффективных противовирусных агентов широкого спектра действия остается одной из наиболее приоритетных задач современной медицинской химии и фармакологии. Среди потенциальных биомишеней в геноме коронавирусов особое место занимают вирусные протеазы, обеспечивающие репликативно-трансляционный цикл патогена. В данном контексте ключевым интересом представляют главную (3CL^{pro} / M^{pro}) и папаиноподобную (PL^{pro}) протеазы, которые характеризуются высокой консервативностью структуры и выполняют незаменимые функции в каскаде протеолитического расщепления репликазных полипротеинов хозяина.

Для поиска новых высокоэффективных ингибиторов указанных ферментов и установления закономерностей «структура — активность» в настоящей работе было задействовано молекулярное моделирование *in silico*. Основным инструментом первичного скрининга и оценки аффинности исследуемых соединений послужил метод молекулярного докинга.

В качестве референсных биологических моделей использовались трехмерные структуры высокого разрешения, депонированные в Protein Data Bank:

- комплекс 3CL^{pro} с нирматрелвиром (*Nirmatrelvir*) противовирусным препаратом, разработанный американской компанией Pfizer для лечения коронавирусной инфекции (PDB ID: 8IGY);
- комплекс PL^{pro} с селективным ингибитором GRL0617 (PDB ID: 7CMD).

Моделирование пространственного связывания в каталитических сайтах протеаз проводилось в программной среде *Maestro Schrödinger 14.2* с применением протокола стандартной точности (*Standard Precision, SP*) после предварительного удаления нативных лигандов и оптимизации параметров расчетной сетки. Полученные результаты докинга и значения скоринговых

функций позволили выявить наиболее перспективные агенты-кандидаты и детально охарактеризовать геометрию их ключевых межмолекулярных взаимодействий с аминокислотными остатками активных центров 3CLpro и PLpro.

Поскольку процедура стандартного докинга использует жесткую или полужесткую модель белковой матрицы, получаемые значения скоринг-функций зачастую не учитывают конформационную подстройку (индуцированное соответствие) каталитического сайта под пространственную структуру лиганда. Для преодоления этого ограничения и рескоринга комплексов «3CLpro–лиганд» и «PLpro–лиганд» был применен метод молекулярной механики с обобщенной борновской моделью доступной поверхности (MM/GBSA), реализованный в программном модуле *Prime* (*Schrödinger, LLC*).

В ходе расчета свободной энергии связывания (AG_{bind}) проводилась локальная минимизация энергии комплексов. При этом для устранения стерических конфликтов и корректного учета индуцированного соответствия вводилась гибкость аминокислотных остатков мишени, находящихся в радиусе до 5 Å от геометрии лиганда. В качестве ключевого критерия формирования стабильных водородных связей между молекулой-ингибитором и каталитическими диадами/триадами протеаз (3CLpro и PLpro) было установлено строгое геометрическое расстояние между атомами-донорами и акцепторами — менее 3 Å. Расчет термодинамических параметров MM/GBSA позволил с высокой точностью ранжировать соединения по их реальному сродству к активным центрам вирусных ферментов.

Верификация стабильности комплексов методом молекулярной динамики
(MD)

Термодинамические минимумы, зафиксированные методами докинга и MM/GBSA, представляют собой статические «снимки» системы. Для подтверждения конформационной стабильности комплексов в условиях,

приближенных к физиологическим, и исследования эволюции межмолекулярных контактов во времени, были проведены полноатомные молекулярно-динамические симуляции с использованием пакета *Desmond 8.0* и современного силового поля *OPLS4*.

Динамическое поведение систем моделировалось в явном водном растворителе (модель TIP3P) внутри орторомбических ячеек, электронейтральность которых обеспечивалась введением компенсирующих противоионов. Имитация макроскопических условий протекала в рамках изобарическо-изотермического ансамбля (NPT) при стандартной температуре (300 K) и давлении (1.013 бар), поддерживаемых с помощью термостата Нозе-Хувера и баростата Мартини-Тобиаса-Клейна соответственно.

Временной шаг интегрирования уравнений движения составлял 2 фс с фиксацией жесткости связей «водород — тяжелый атом» по алгоритму SHAKE. Дальнодействующие электростатические эффекты рассчитывались с помощью метода гладкой сетки частиц Эвальда (PME) при радиусе отсечения короткодействующих кулоновских взаимодействий в 9 Å. Общая продолжительность продуктивной траектории MD-симуляции для каждого перспективного комплекса составила 100 нс. Высокая частота сохранения данных (каждые 1.2 пс для энергетических параметров и каждые 30 пс для координатных кадров траектории) позволила детально проанализировать флуктуации белковой матрицы (RMSD/RMSF) и траектории вымывания лигандов.

Итоговая визуализация, расчет профилей стабильности и статистический анализ водородных связей, гидрофобных и стеккинг-взаимодействий на протяжении всего времени симуляции осуществлялись с помощью специализированного инструментария *Desmond* в графической оболочке *Maestro*

3CLpro.

Соединение, №	MMGBSA, ккал/моль
21	-40.2
23	-39.2
24	-38.6
23'	-38.0
24'	-37.9

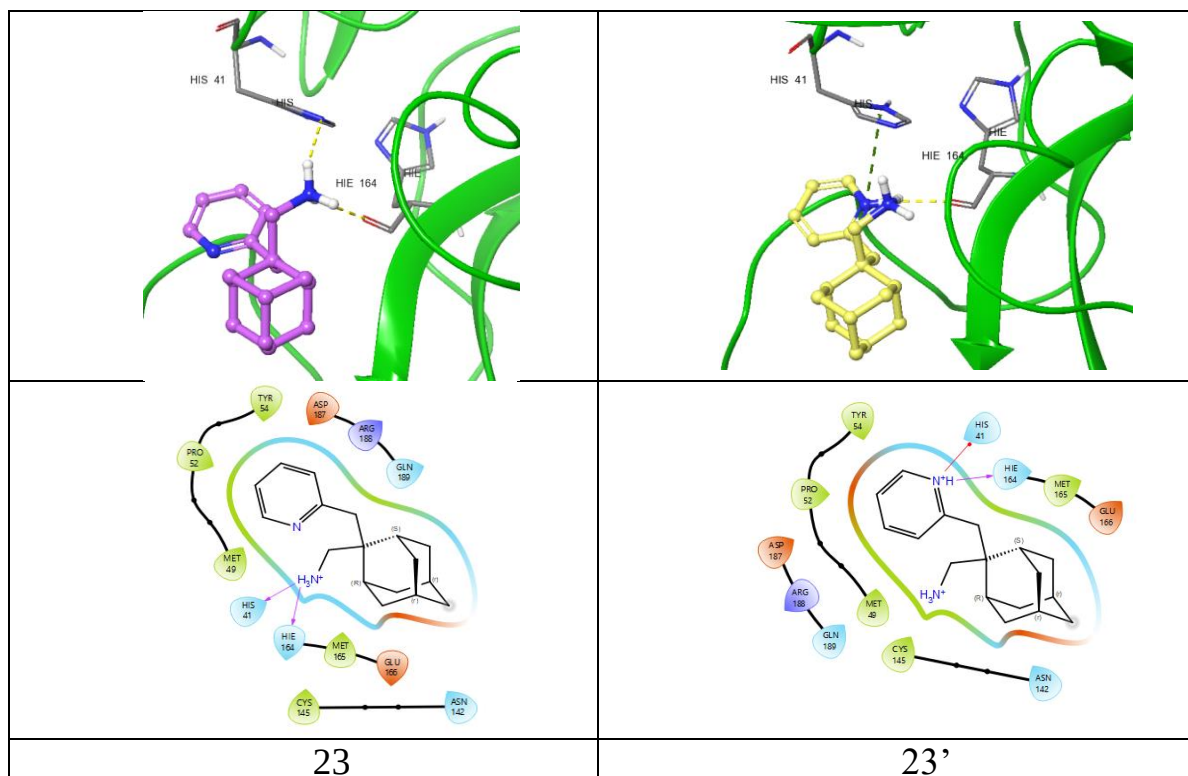
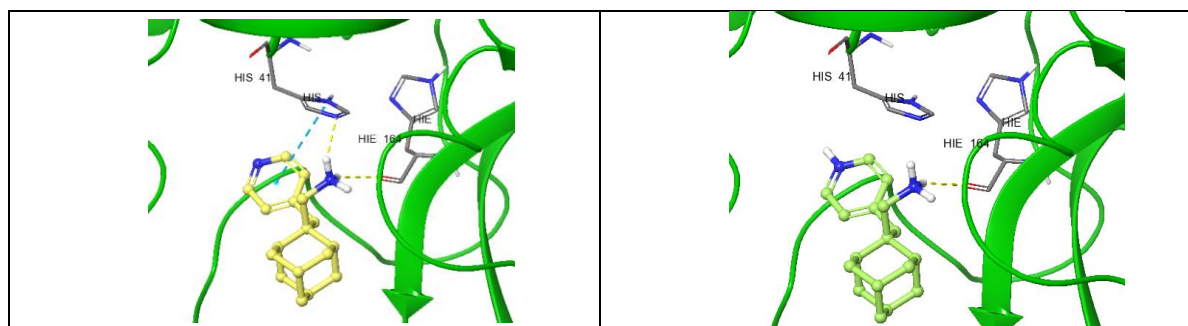


Рисунок 33 - Результаты молекулярного докинга и схемы двумерных (2D) взаимодействий соединений 23



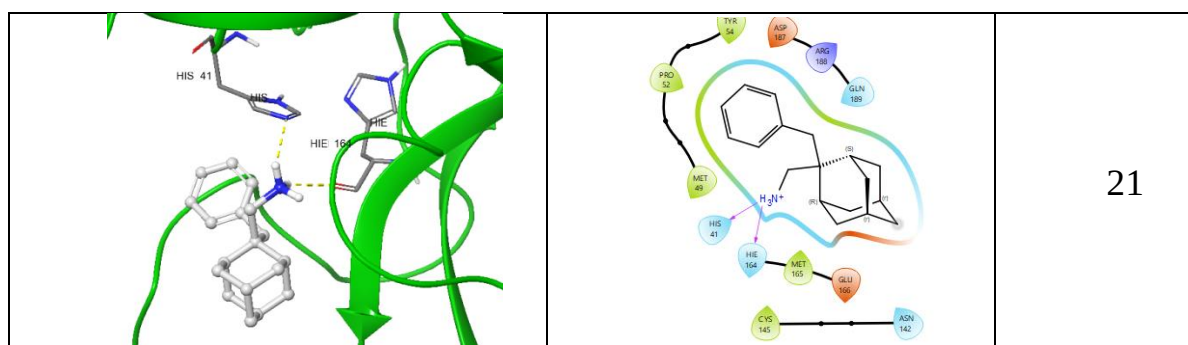
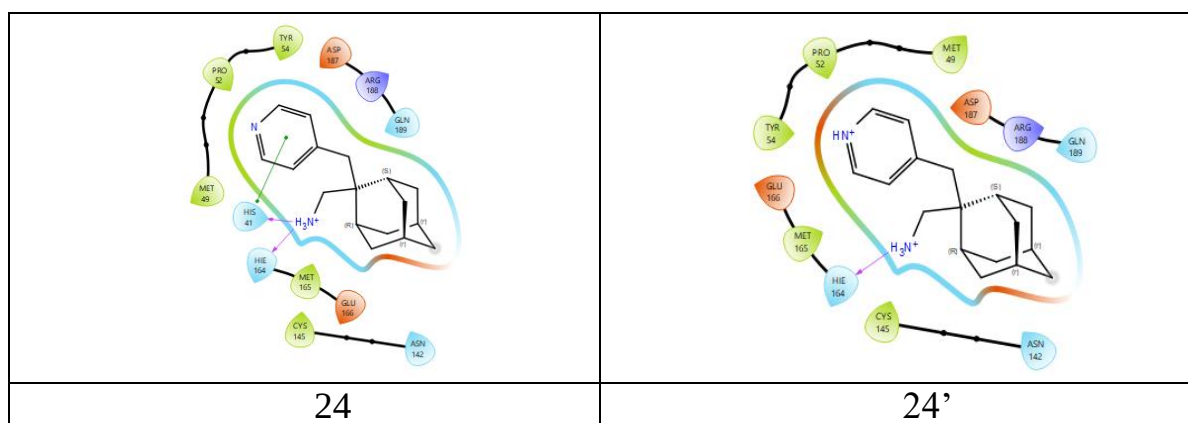
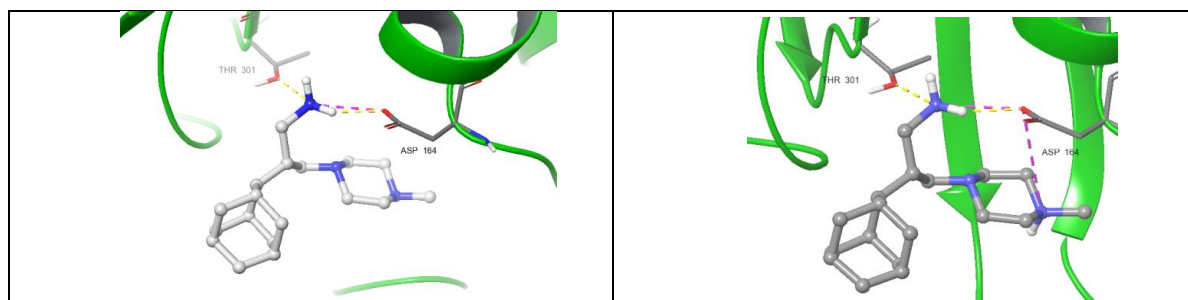


Рисунок 34 - Результаты молекулярного докинга и схемы двумерных (2D) взаимодействий соединений 24

PLpro.

Соединение, №	MMGBSA, ккал/моль
12	-28.1
12'	-19.1
1	-14.5
20	-13.5
9	-11.6



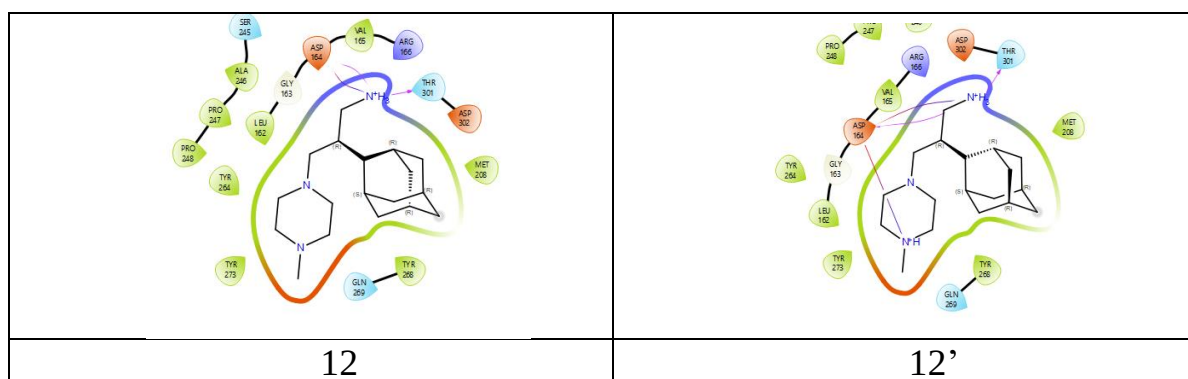


Рисунок 35 Результаты молекулярного докинга и схемы двумерных (2D) взаимодействий соединений 12

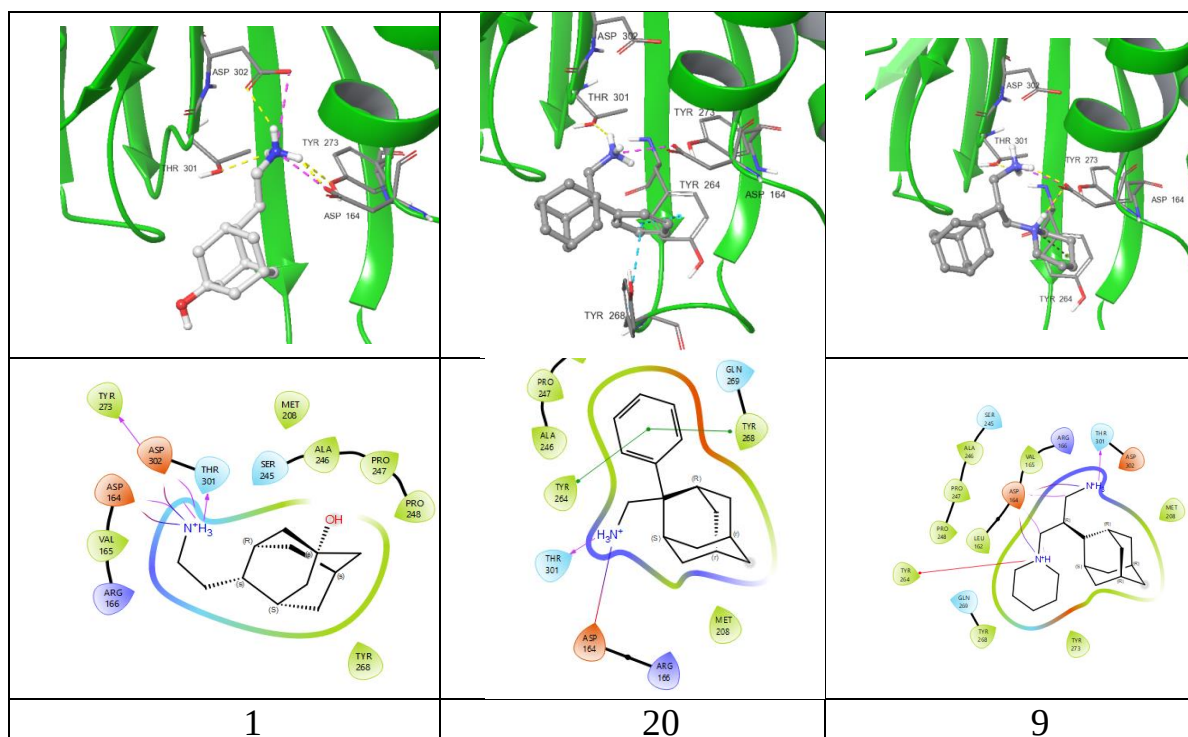


Рисунок 36 - Результаты молекулярного докинга и схемы двумерных (2D) взаимодействий соединений 1,20,9

Для сравнения был взят ингибитор GLR0617, показавший высокую эффективность в отношении PLpro.

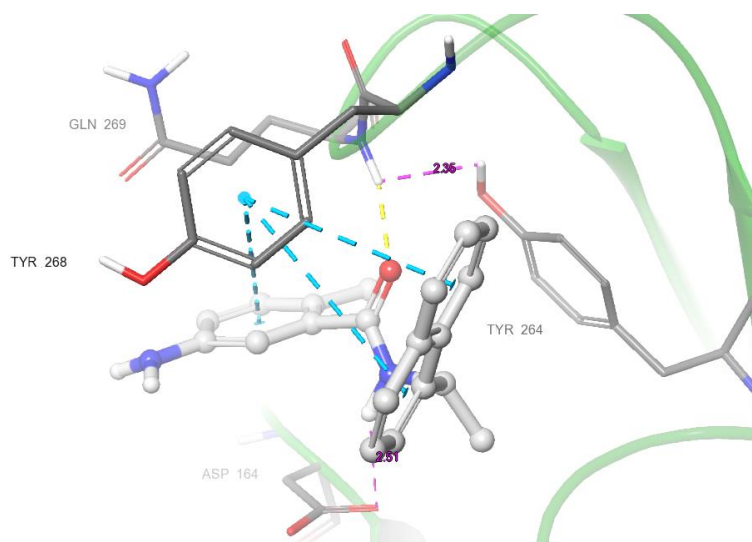


Рисунок 37 - Характерные межмолекулярные контакты лиганда с аминокислотными остатками сайта связывания протеазы PLpro SARS-CoV-2

В структурах SARS-CoV-2 PLpro петля BL2 в структуре PLpro, связанной с GRL0617, смещается в сторону соединения, образуя Т-образный π - π -стэкинг с нафталиновой группой GRL0617, а также формирует более глубокий карман для лучшего размещения соединения. Другие полярные взаимодействия включают водородные связи между D164 и амидной группой NH GRL0617, а также между Y264 и карбонильным кислородом GRL0617. Кроме того, гидрофобная интеграция также способствует связыванию GRL0617 с PLpro, например, нафталиновая группа GRL0617 участвует во взаимодействиях с ароматическими остатками Y264 и Y268, а также с гидрофобными боковыми цепями P247 и P248.

Однако молекулярный докинг не дает полного понимания связывания, так как оно происходит во времени. Тем самым, расчет молекулярной динамики даст полную картину связывания и возможность дальнейшей модификации соединений.

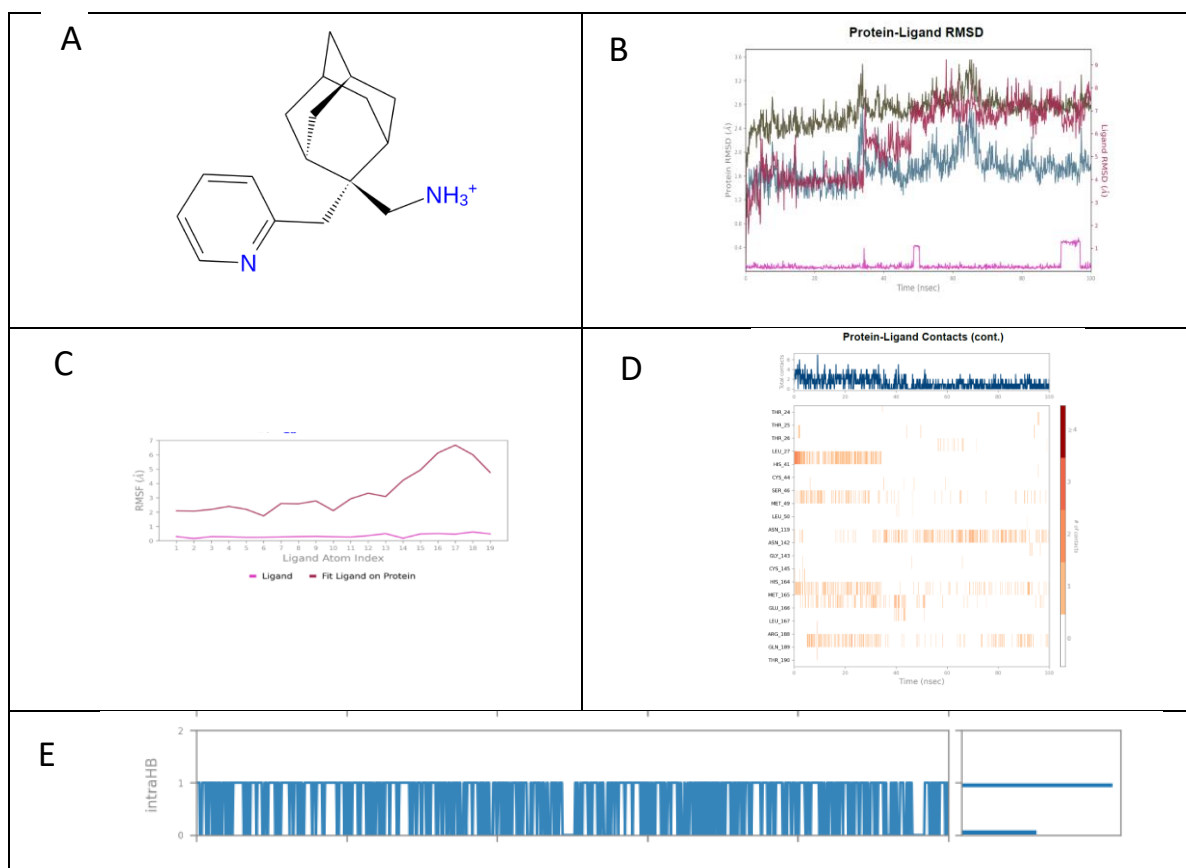


Рисунок 38 - Результаты молекулярно-динамического (МД) моделирования комплекса белок-лиганд.

Соединение 23 не продемонстрировало связывание с течением 100 нс симуляции. Наблюдаются очень сильные флуктуации самого лиганда (рисунок С) более 6 Å, который, по всей видимости, покидает связывающий карман (Рисунок 37). Это может быть связано с образованием внутримолекулярных водородных связей в молекуле (Рисунок Е).

Не продемонстрировало связывания и соединение 21, содержащее бензильный остаток во втором положении адамантана.

Более стабильный комплекс белок-лиганд показывает соединение 24 (24'), содержащее пиридин с атомом азота в пара-положении.

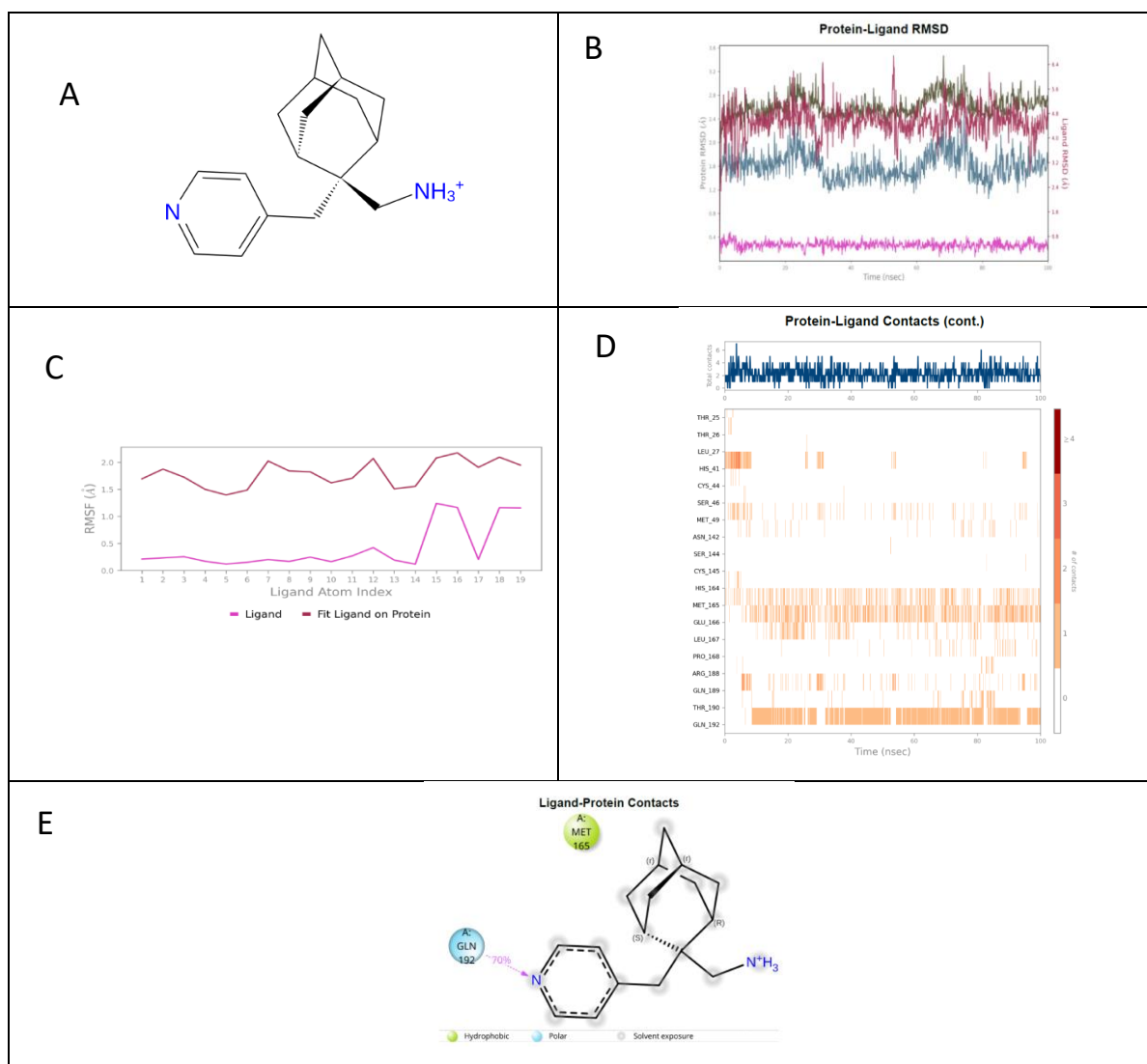


Рисунок 39 - Результаты молекулярно-динамического (МД) моделирования комплекса белка с соединением **24'**

Атом азота в пиридине образует прочное взаимодействие с аминокислотным остатком G192 (70% времени симуляции), которого не наблюдалось при анализе молекулярного докинга. Однако протонированная NH_3^+ группа не образует контактов. Возможно, это связано с тем, на протяжении всей симуляции она отдалена от аминокислотных остатков, с которыми, потенциально, может образовать взаимодействие.

Возможным решением может служить модификация аминогруппы до более «объемной» амидной группы с соответствующими заместителями, либо

до групп, способных к ковалентному связыванию, как например –CN группа. На примере соединения 2-(адамантан-2-ил)-3-(морфолин-4-ил)пропан-1-амина, была проведена модификация NH₂-группы, до –CN и C(O)NH₂ групп.

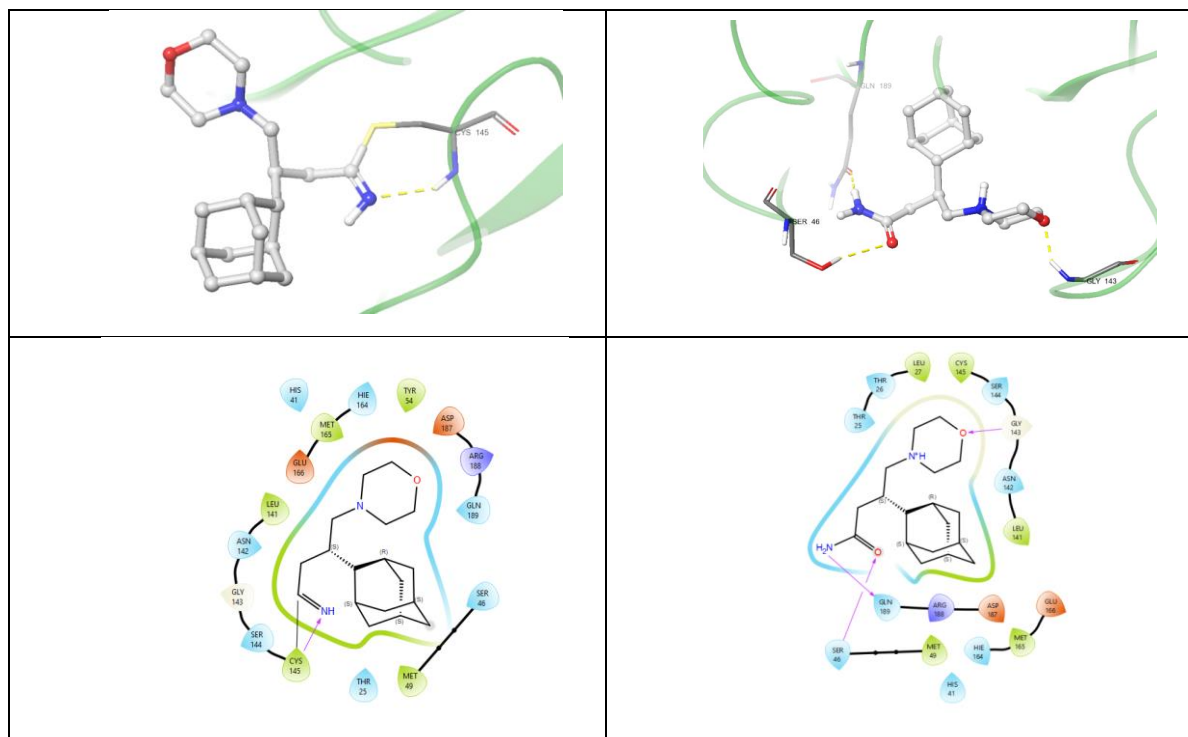


Рисунок 40 - Результаты молекулярного докинга и схемы двумерных (2D) взаимодействий малых молекул-ингибиторов, содержащих свободную аминогруппу, в активных центрах протеаз SARS-CoV-2

Малые молекулы-ингибиторы 3CLPro и PLPro, содержащие только NH₂-группу, способную к образованию водородных связей, могут не иметь успеха ввиду того, что будут диффундировать из активного сайта связывания, не образуя взаимодействий. Поэтому синтезированные соединения могут являться промежуточными «скаффолдами» для получения более подвижных молекул с большим количеством функциональных групп, способных образовывать либо водородно-связанные комплексы, либо ковалентную связь с критически важным остатком C145.

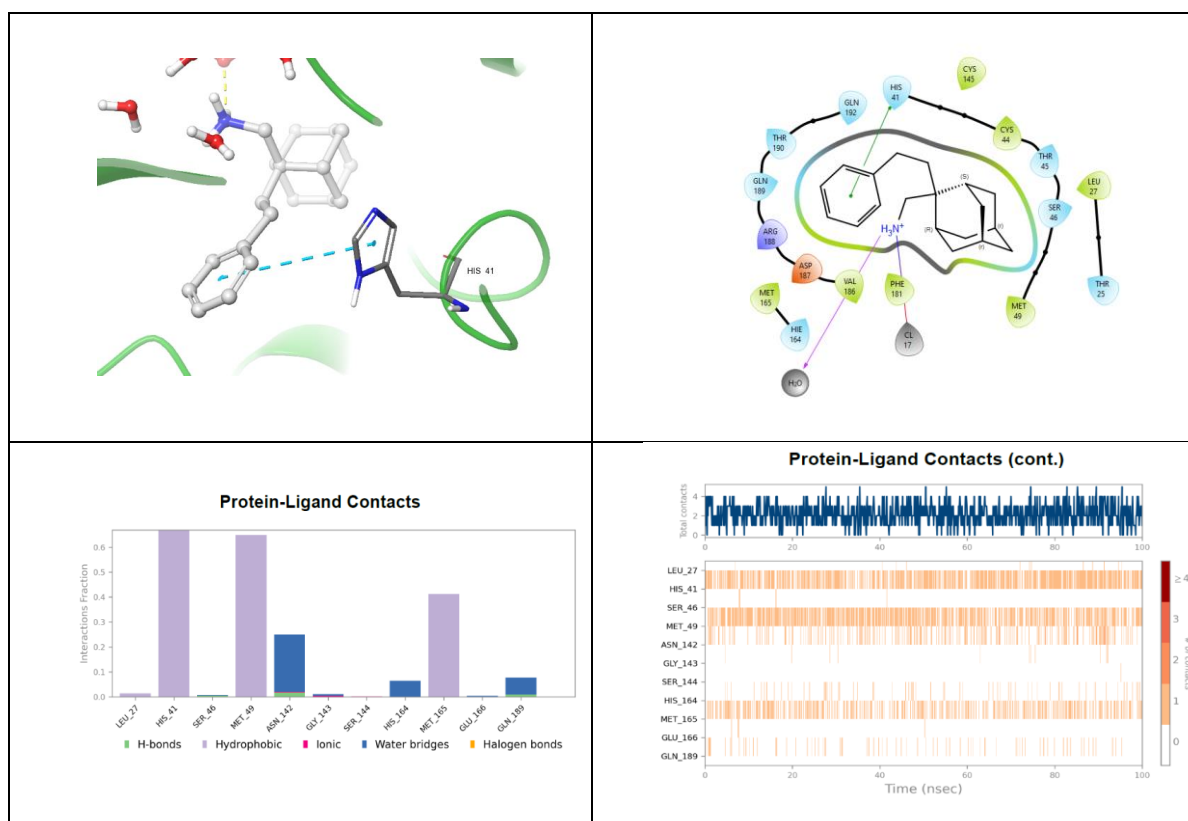


Рисунок 41 - Анализ стабильности и типов межмолекулярных контактов в комплексе белок-лиганд по данным молекулярной динамики

Увеличение спейсера между адамантаном и фенильным фрагментом делает возможным образование гидрофобных и π - π стэкинг-взаимодействий с аминокислотными остатками активного сайта. Однако NH_2 -группа так и продолжает оставаться свободной.

Следует отметить, что фенильный фрагмент образует взаимодействие с His41 — аминокислотным остатком каталитической диады (вместе с Cys145). Кроме того, протонированная NH_3^+ -группа способна взаимодействовать с ионом Cl^- , который может выполнять роль структурного кофактора, связывающего N-концевой пальцеобразный выступ (остатки 1–7) с основной частью фермента. Он координируется (связывается) с положительно заряженными группами боковых цепей аргинина и лизина. Данный карман, где формируется связывание аминокислотных остатков с хлорид-ионом,

может быть потенциальным сайтом связывания для аллостерических ингибиторов, направленных на взаимодействие с Cl⁻.

Таким образом, на основании комплексного молекулярно-динамического моделирования (100 нс) и полуэмпирических расчетов методом MM-GBSA выявлено перспективное соединение-лидер (21), характеризующееся высокой теоретической аффинностью к целевому белку (энергия связывания составляет -40.2 ккал/моль). Установлено, что ключевым структурным фактором, обуславливающим термодинамическую стабильность исследуемого комплекса, является формирование направленного взаимодействия между атомом азота пиридинового фрагмента лиганда и аминокислотным остатком G192 белковой матрицы.

3. Экспериментальная часть

ИК-спектроскопия: прибор Фурье "Nicolet 5700". Спектры жидких веществ снимали в тонком слое (плёнка), твёрдых веществ – в вазелиновом масле, призмы из NaCl или KBr, а также ИК-Фурье-спектрометра ФТ-801 (ООО НПФ «СИМЕКС», Россия) методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) на кристалле Zn-Se в диапазоне длин волн $4000-400$ см⁻¹ с разрешением 4 см⁻¹.

ЯМР ¹H-спектроскопия: спектрометр ЯМР "Varian Mercury 300BB", рабочая частота 300 МГц. Внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан. Растворители – четырёххлористый углерод, дейтерированный хлороформ и дейтерированный ацетон. А также «Bruker Avance -400» (частота 400 МГц, внутренний стандарт Me₄Si) и ЯМР-спектрометра Fourier 300 HD, (Bruker Corporation, Швейцария), внутренний стандарт ГМДС, растворитель CDCl₃.

Хроматомасс-спектрометрический анализ (ГХ-МС) проводился на газовом хроматографе Хроматэк-5000 с масс-спектрометрическим детектором. Для анализа использовалась капиллярная колонка SGE BP5MS

длиной 30м, ID= 0.25 мм, DF=0.25 мкм. Детектор масс-спектрометра: моноквадрупольный с ионизацией ЭУ, энергией электронов 70 эВ в режиме сканирования полного масс-спектра. Сканирование масс от 5 до 1200 m/z со скоростью 5 масс-спектров в секунду. Температура источника ионов составляла 250°C, переходной линии — 310 °C.

При анализе проб применялись следующие условия: газ-носитель гелий, 1 см³/мин; инжектор с делителем потока 1:30; температура инжектора 350°C. Режим термостата колонки: начальная температура - 150°C, скорость нагрева - 10 °C/мин, изотерма – 2 мин, конечная температура - 310°C, изотерма - 10 мин.

Обработка хроматограмм для определения состава и содержания веществ в реакционной массе проводилась в программе «Хроматэк аналитик» с базой данных спектров «NIST version 2,4 buildMar 25 2020». При обработке не учитывались площади пиков растворителей и избыточного анилина.

Температуру плавления измеряли с помощью прибора для определения точки плавления BuchiMelting Point M-565. Измерения проводились в диапазоне 50-270°C при скорости нагрева 5 °C/мин. Реактор Anton Paar «Microwave Reactor: Monowave 450». Максимальная выходная мощность микроволнового излучения реактора Anton Paar Monowave 450 составляет частота магнетрона: 2455 МГц. Максимальное рабочее давление: до 30 бар.

В работе использовали коммерческие реагенты: адамантанон-2 Acros Organics (99.6%), ацетонитрил (чда) (99,8%) (Производство: Россия), пропионитрил Alfa Aesar (99%), бутиронитрил Acros Organics (99%), диметилсульфоксид (чда, 99.5%) (Производство: Россия), 3-(морфолин-4-ил)пропаненитрил (99%), BLD parm, 3-(пиперидин-1-ил) пропаненитрил (98%), BLD parm, 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаненитрил (97%) BLD parm, 3-(пирролидин-1-ил)пропаненитрил (95%) BLD parm, 2-пиридилацетонитрил, (98%) BLD parm, 3-фенилпропионитрил (99%) BLD parm, 2-метилтетрагидрофуран (99,5%), 2-пиридилацетонитрил-99%.

3.1. Синтез 2-(нитрометилен)адамантана (1)

В круглодонную колбу на 500 мл, снабженную насадкой Дина–Старка и хлоркальциевой трубкой, загружают 60 г (0,4 моль) адамантанона, 97,6 г (1,6 моль) нитрометана, 2,4 г (0,04 моль) этилендиамина и 250 г (2,4 моль) бензола. Реакционную массу нагревают в течение 24 часов. Раствор охлаждают и фильтруют через слой силикагеля на фильтре Шота. Бензол упаривают, к полученной твердой массе прибавляют 350 мл петролейного эфира. Смесь нагревают до полного растворения осадка и оставляют кристаллизаться при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают. Выход 2-(нитрометилен)адамантана составил 69,5 г (90 % от теоретического). 2-(Нитрометилен)адамантан – светло-желтое вещество с температурой плавления 80–82 °С. ЯМР (^1H) в (CCl_4) δ , м.д: 6.96 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.12-1.81 (m, 14H). Масс-спектр m/e (Ютн): 193 (M^+ , 15), 175 (23%), 148 (17%), 133 (12%), 131 (11%), 119 (13%), 107 (18%), 103 (16%), 93 (7%), 91 (100%), 81 (5%), 77 (6%), 67 (5%), 51 (4%), 40 (8%).

3.1.б. Синтез 2-(нитрометилен)адамантана (1)

Синтез проводят аналогично синтезу 1, заменив бензол на 215 г (2,5 моль) 2-метилтетрагидрофурана. Реакционную массу нагревают 10–12 часов, охлаждают и фильтруют через силикагель. Растворитель упаривают, к остатку добавляют 300 мл петролейного эфира, нагревают до растворения и кристаллизуют при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают. Выход продукта составил 72,6 г (94%). Вещество представляет собой светло-желтые кристаллы с температурой плавления 79–82 °С.

3.2. Синтез адамантансодержащих непредельных нитрилов

3.2.1 (Трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-илиден)ацетонитрил (2) надо одинаково, можно адамантилиден-, или цианометиленадамантан.

Метод (а) В плоскодонную колбу, снабженную обратным холодильником и электромагнитной мешалкой, загружают 5 г (0,03 моль) адамантанона-2, 4,9 г (0,12 моль) ацетонитрила и 2,5 г (0,045 моль) гранулированного КОН в присутствии 20 мл ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Смесь нагревают при перемешивании с обратным холодильником в течение 10 часов. По окончании реакции прибавляют 50 мл воды, охлаждают, продукт экстрагируют три раза по 20 мл 2-метилтетрагидрофурана. Органический слой отделяют и упаривают, полученную твердую фазу сушат и перекристаллизовывают из гексана. Получают 4,8 г (93% от теоретического) трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-илиденацетонитрила, представляющего собой кристаллическое вещество с характерным запахом, т. пл. 78-80 °С (по данным литературы — 75,2 °С). Содержание основного продукта по данным ХМС составляет 99,17%.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 4.91 (уш. с, 1H, =CHCN), 3.21 (уш. с, 1H, CH-1), 2.51 (уш. с, 1H, CH-3), 2.02-1.78 (м, 10 H, адамантан). ИК (KBr, ν, см⁻¹): 2894 (оч. инт., ν_{C-H}), 2850 (инт., ν_{C-H}), 2205 (ср.,), 1528 (ср.,), 1449 (ср.,), 1282 (ср.), 984 (ср.), 875 (ср.), 839 (ср.), 798 (ср.). ¹³C ЯМР (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 166.5 (s, C-2), 116.5 (s, C[^]N), 92.0 (d, =CH), 39.5 (d, 2C, C-1, C-3), 38.8 (t, 2C, C-4, C-10), 35.5 (t, 2C, C-8, C-9), 32.2 (t, 1C, C-6), 27.8 (d, 2C, C-5, C-7). ИК (KBr, V, см⁻¹): 3751-3295 (сл., ш., V_{OH}), 2894 (оч. инт., V_{C-H}), 2850 (инт., V_{C-H}), 2205 (ср., V_{C=N}), 1449 (ср., 8_{CH2}), 1349 (сл.), 1201 (сл.), 1101 (сл.), 1058 (сл.), 949 (сл.), 572 (сл.), 540 (сл.).

Метод (б) В колбу на 100 мл с насадкой Дина-Старка, обратным холодильником и мешалкой загружают 5 г (0,033 моль) 2-адамантанона, 2,71 г (0,066 моль) ацетонитрила, 2,5 г (0,045 моль) КОН, 1,3 мл (0,016 моль) ДМСО и 30 мл 2-метилтетрагидрофурана. Смесь кипятят при интенсивном перемешивании 4 часа с азеотропной отгонкой побочных продуктов (контроль

ГХ-МС). Затем массу охлаждают, разбавляют 50 мл воды и экстрагируют продукт 2-метилтетрагидрофураном (3×20 мл). Органический слой упаривают, твердый остаток сушат и перекристаллизовывают из гексана. Выход нитрила составил 5,60 г (98%).

Метод (в) В тefлоновую вialу на 30 мл для СВЧ-синтеза загружают 3 г (0,03 моль) 2-адамнтанона, 2,46 г (0,066 моль) ацетонитрила, 0,56 г (0,04 моль) КОН, 3,3 г ДМСО, 5,98 г 2-Ме-ТГФ и магнитный якорь. Герметичный сосуд помещают в микроволновый реактор и выдерживают 12 минут при 80 °С (мощность до 300 Вт, 2455 МГц) при перемешивании. После охлаждения ниже 40 °С смесь разбавляют 10 мл воды и экстрагируют 2-Ме-ТГФ (3×20 мл). Органический слой отделяют, упаривают, остаток сушат и перекристаллизовывают из гексана. Выход целевого (трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-илиден)ацетонитрил составляет 7.26 г (97% от теоретического). Белые кристаллы, т. пл. 78-80 °С. Чистота по данным ГХ-МС — 99.3%.

Синтез 2-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-илиден)пропанитрила (3).

Метод (а) В колбу с обратным холодильником и мешалкой загружают 5 г (0,033 моль) адамантанона-2, 3,67 г (0,066 моль) пропионитрила, 2,5 г (0,045 моль) КОН, 1,3 мл (0,016 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Смесь перемешивают 6 часов при 80 °С. Затем добавляют 50 мл воды, охлаждают и экстрагируют продукт 2-метилтетрагидрофураном (3×20 мл). Органический слой упаривают, остаток сушат и перекристаллизовывают из гексана. Выход нитрила составил 5,57 г (90%).

Спектр ЯМР¹H, Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: 1.54-1.72 м (12H, Ad); 1.83 с (3H, CH₃); 2.90 с (1H, Ad); 3.02 с (1H, Ad). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/e (I_{отн}, %): 187 [M⁺] (100), 172 (28), 133 (14)., м.д.: 1.54-1.72 м (12H, Ad); 1.83 с (3H, CH₃); 2.90 с (1H, Ad); 3.02 с (1H, Ad). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/e (I_{отн}, %): 188 [M⁺] (100), 172 (28), 133 (14). ИК (KBr, ν, см⁻¹): 2894 (оч. инт., ν_{C-H}), 2850

(инт., V_{C-H}), 2205 (ср.,), 1449 (ср.,), 1349 (сл.), 1201 (сл.), 1101 (сл.), 1058 (сл.), 949 (сл.), 572 (сл.), 540 (сл.).

Метод (б) В круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную насадкой Дина-Старка, обратным холодильником и магнитной мешалкой, загружают 5 г (0,033 моль) 2-адамантана, 3,63 г (0,066 моль, соотношение 1: 2) пропионитрила, 2,5 г (0,045 моль) КОН и 1,3 мл (0,016 моль) ДМСО. Смесь растворяют в 30 мл 2-метилтетрагидрофурана и кипятят с азеотропной гонкой в течение 5 часов. Выделение и очистку проводят аналогично методике 1. Получают 5,86 г (95% от теоретического) целевого нитрила.

Метод (в) В тефлоновую вialу на 30 мл для СВЧ-синтеза загружают 5 г (0,033 моль) 2-адамантана, 3,63 г (0,066 моль) пропионитрила, 2,5 г (0,045 моль) КОН, 1,3 мл (0,016 моль) ДМСО, 10 г 2-метилтетрагидрофурана и магнитный якорь. Герметичный сосуд выдерживают в микроволновом реакторе (2455 МГц, до 300 Вт) 2 часа при 80 °С при интенсивном перемешивании. После охлаждения ниже 40 °С смесь переносят в стакан, разбавляют 50 мл воды и экстрагируют 2-метилтетрагидрофураном (3×20 мл). Органический слой упаривают, остаток сушат и перекристаллизовывают из гексана. Получают 5,86 г (95%) белого кристаллического пропаннитрила.

Синтез 2-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-илиден)бутанитрил (4).

Метод (а). В плоскодонную колбу, снабженную обратным холодильником и электромагнитной мешалкой, загружают 5 г (0,033 моль) адамантана-2, 5,06 г (0,073 моль) бутиронитрила, и 2,5 г (0,045 моль) гранулированного КОН в присутствии 1,3 мл (0,016 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Смесь нагревают при перемешивании с обратным холодильником при температуре 80 °С в течение 12 часов. По окончании реакции прибавляют 50 мл воды, охлаждают, продукт экстрагируют три раза по 20 мл 2-метилтетрагидрофурана. Органический слой отделяют и упаривают, полученную твердую фазу сушат и перекристаллизовывают из гексана. Получают 5,59 г (84% от теоретического) целевого нитрила.

Спектр ЯМР¹H, δ , м.д.: 1.05 т (3H, CH₃); 1,64-1,74 м (12H, Ad); 2.03 кв (2H, CH₂); 2.87 с (1H, Ad); 3.03 с (1H, Ad). ИК (KBr, V, ν , см⁻¹): 2903 (оч. инт., ν_{C-H}), (оч. инт., ν_{C-H}), 2850 (инт., ν_{C-H}), 2205 (ср.,), 1449 (ср.,), 1349 (сл.), 1101 (сл.), 906 (сл.), 558 (сл.).

Метод (б). В круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную насадкой Дина-Старка, обратным холодильником и магнитной мешалкой, загружают 5 г (0,033 моль) 2- адамантана, 5,02 г (0,073 моль, соотношение 1: 2.2) бутиронитрила, 2,5 г (0,045 моль) КОН и 1,3 мл (0,016 моль) ДМСО. Смесь растворяют в 30 мл 2-метилтетрагидрофурана и кипятят с азеотропной гонкой в течение 5 часов. Выделение аналогично методике 1. Получают 6,11 г (92% от теоретического) целевого нитрила.

Метод (в). В тефлоновый МВ-сосуд объемом 30 мл загружают 5 г (0,033 моль) 2- адамантана, 5,02 г (0,073 моль, соотношение 1: 2.2) бутиронитрила, 2,5 г (0,045 моль) измельченного КОН, 1,3 мл (0,016 моль, соотношение 1: 0.5) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Сосуд герметично закрывают и помещают в МВ-реактор. Ввиду стерических затруднений алкильного радикала МВ-нагрев проводят ступенчато: сначала смесь перемешивают при 80 °С в течение 4 часов (согласно табличным кинетическим данным, на этом этапе выход составляет 4.7%), после чего температуру автоматически повышают до 100 °С и выдерживают реакционную массу еще 3 часа для достижения оптимального выхода в 63-65%.

Выделение и очистку продукта проводят по схеме экстракции, полностью аналогичной методике 1. Получают 4,32 г (65% от теоретического) целевого бутаннитрила.

2-(Трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-илиден)пентаненитрил (5).

Метод (а). В плоскодонную колбу, снабженную обратным холодильником и электромагнитной мешалкой, загружают 5 г (0,033 моль) адамантана-2, 6,09 г (0,073 моль) валеронитрила, 1,59 г (0,050 моль) метанола и 2,5 г (0,045 моль) гранулированного КОН в присутствии 2,6 мл

(0,033 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Смесь нагревают при перемешивании с обратным холодильником при температуре 80 °С в течение 12 часов. По окончании реакции прибавляют 50 мл воды, охлаждают, продукт экстрагируют три раза по 20 мл 2-метилтетрагидрофурана. Органический слой отделяют и упаривают, полученную твердую фазу сушат и перекристаллизовывают из гексана. Получают 6,23 г (86% от теоретического) целевого нитрила.

Спектр ЯМР ^1H (300 MHz, CCl_4) δ , м.д.: 0.87 (м, $J=7.1$, Hz, 3 H) 1.3 (м, 4 H) 1.7 (м, 8 H) 2.1 (м, 2 H) 2.3 (м, $J=8.0$ Hz, 2 H) 2.5 (м, 2 H)

Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$): 217 ($M+1$) (100%), 202 (20%), 191 (8%); 174 (10%); 135 (3%); 82 (7%). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 2894 (оч. инт., $\nu_{\text{C-H}}$), 2850 (инт., $\nu_{\text{C-H}}$), 2205 (ср.,), 1449 (ср.,), 1349 (сл.), 1101 (сл.), 906 (сл.), 558 (сл.).

Метод (б). В круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную насадкой Дина-Старка, обратным холодильником и магнитной мешалкой, загружают 5 г (0,033 моль) 2-адамантана, 6,04 г (0,073 моль) валеронитрила, 2,5 г (0,045 моль) КОН и 2,6 мл (0,033 моль, соотношение 1:1) ДМСО. Смесь растворяют в 30 мл 2-метилтетрагидрофурана и кипятят с азеотропной гонкой в течение 6 часов. Выделение аналогично методике 1. Получают 6,52 г (92% от теоретического) целевого нитрила.

Метод (в). В тефлоновый реакционный МВ-сосуд загружают 5 г (0,033 моль) адамантана-2, 6,09 г (0,073 моль) валеронитрила, 2,5 г (0,045 моль) измельченного КОН, 2,6 мл ДМСО и 10 мл 2-метилтетрагидрофурана. Герметично закрытый сосуд помещают в МВ-реактор. Процесс проводят при интенсивном перемешивании при температуре 100 °С в течение 4 часов (для достижения максимального выхода в 78%). Выделение и очистку проводят методом экстракции 2-метилтетрагидрофураном с последующей перекристаллизацией из гексана. Выход составляет 5,55 г (78% от теоретического).

Синтез фенил(трицикло[3,3,1, $1^{3,7}$]дец-2-илиден)ацетанитрила (б).

Метод (а). В плоскодонную колбу с обратным холодильником и мешалкой загружают 5 г (0,033 моль) адамантанона-2, 8,51 г (0,073 моль) фенилацетонитрила, 2,5 г (0,045 моль) КОН, 2,6 мл (0,033 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Смесь перемешивают 4 часа при 80 °С. По окончании реакции добавляют 50 мл воды, охлаждают и экстрагируют продукт 2-метилтетрагидрофураном (3×20 мл). Органический слой отделяют, упаривают, полученную твердую фазу сушат и перекристаллизовывают из гексана.

Получают 7,82 г (95% от теоретического) целевого нитрила. Фенил(трицикло[3,3,1,1³,7]дец-2-илидан)ацетонитрила, кристаллическое вещество с характерным запахом, т. пл. 78-80 °С. Содержание основного продукта по данным х.м.с. 99,17%.

Спектр ЯМР ^1H (300 MHz, CCl_4) δ , м.д.: 1.4 (м, 4 H) 1.7 (м, 6 H) 2.1 (м, 2 H) 2.4 (м, 2 H) 7.4 (м, 5 H). Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$): 250 ($M+1$; 26%), 248 (M ; 100%), 220 (3%), 193 (4%); 165 (5%); 115 (3%); 79 (4%).

ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3078, 3055, 3024 ($C_{\text{sp}^2}\text{-H}$, Ph); 2925, 2908, 2851 ($C_{\text{sp}^3}\text{-H}$, ацелический каркас адамантана); 2221 ($C \equiv N$); 1618 ($C = C$, сопряж.); 1596, 1492, 1446 ($C = C$, Ph); 1452 (6, CH_2); 758, 694 (γ , $C\text{-H}$, . Ph).

Метод (б). В колбу на 100 мл с насадкой Дина-Старка, обратным холодильником и мешалкой загружают 4,51 г (0,03 моль) 2-адамантанона, 7,73 г (0,066 моль) фенилацетонитрила, 2,34 г (0,03 моль) ДМСО, 2,5 г (0,045 моль) КОН и 30 мл 2-метилтетрагидрофурана. Смесь кипятят при интенсивном перемешивании 2 часа с азеотропной отгонкой побочных продуктов (контроль ГХ-МС). Затем массу охлаждают, разбавляют 50 мл воды и экстрагируют продукт 2-метилтетрагидрофураном (3×20 мл). Органический слой упаривают, твердый остаток сушат и перекристаллизовывают из гексана. Выход целевого нитрила составил 7,26 г (97%); т. пл. 78–80 °С; чистота по ГХ-МС — 99,2%.

Метод (в). В тефлоновую вialу на 30 мл для СВЧ-синтеза загружают 5 г (0,033 моль) 2-адамантанона, 8,51 г (0,073 моль) фенилацетонитрила, 2,5 г

(0,045 моль) КОН, 2,6 мл (0,033 моль) ДМСО, 10 г 2-метилтетрагидрофурана и магнитный якорь. Герметичный сосуд выдерживают в микроволновом реакторе (2455 МГц, до 300 Вт) 12 минут при 80 °С при перемешивании. После охлаждения ниже 40 °С смесь разбавляют 50 мл воды и экстрагируют 2-метилтетрагидрофураном (3×20 мл). Органический слой упаривают, остаток сушат и перекристаллизовывают из гексана. Выход кристаллического продукта составил 7,9 г (97%).

Синтез 3-фенил-2-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-илиден)пропаннитрила (7)

Метод (а). В плоскодонную колбу, снабженную обратным холодильником и электромагнитной мешалкой, загружают 5 г (0,033 моль) адамантанона-2, 9,53 г (0,073 моль) 3- фенилпропаннитрила, 2,5 г (0,045 моль) гранулированного КОН в присутствии 2,6 мл (0,033 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Смесь нагревают при перемешивании с обратным холодильником при температуре 80 °С в течение 8 часов. По окончании реакции прибавляют 50 мл воды, охлаждают, продукт экстрагируют три раза по 20 мл 2- метилтетрагидрофурана. Органический слой отделяют и упаривают, полученную твердую фазу сушат и перекристаллизовывают из гексана. Получают 7,47 г (86% от теоретического) целевого нитрила.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7.35-7.15 (м, 5H, Ph), 3.61 (с, 2H, CH₂Ph), 3.20 (уш. с, 1H, CH-1 адамантан), 2.54 (уш. с, 1H, CH-3 адамантан), 2.05-1.70 (м, 12H, адамантан). ИК (KBr, ν, см⁻¹): -. 3085, 3060, 3025 (*C_{sp2}* - H), 2925, 2850 (C - H, Ad), 2215 (C ≡ N), 1615 (C = C), 1600, 1495, 1452 (Ph), 1445 (Ad), 745, 698 {CH внеплоск., Ph}.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 162.1, 137.5, 129.1 (2C), 128.6 (2C), 127.0, 119.5, 99.4, 39.5, 38.8, 38.2, 36.5, 35.3, 31.2, 29.4, 28.1 (2C), 27.6.

Метод (б). В круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную насадкой Дина-Старка, обратным холодильником и магнитной мешалкой, загружают 5 г (0,033 моль) 2- адамантанона, 9,53 г (0,073 моль) 3-фенилпропаннитрила, 1,06 г (0,033 моль) метанола, 2,5 г (0,045 моль) КОН и

2,6 мл (0,033 моль) ДМСО. Смесь растворяют в 30 мл 2-метилтетрагидрофурана и кипятят с азеотропной гонкой в течение 3 часов. Выделение аналогично методике 1. Получают 8,17 г (94% от теоретического) продукта.

Метод(в). В тефлоновую виалу на 30 мл для СВЧ-синтеза загружают 5 г (0,033 моль) 2-адамантанона, 9,53 г (0,073 моль) 3-фенилпропаннитрила, 2,5 г (0,045 моль) КОН, 2,6 мл (0,033 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Герметичный сосуд выдерживают в микроволновом реакторе 3 часа при 80 °С (мощность до 300 Вт) при перемешивании. После охлаждения смесь разбавляют 50 мл воды и экстрагируют 2-метилтетрагидрофураном (3×20 мл). Органический слой отделяют, растворитель отгоняют, а остаток перекристаллизовывают из гексана. Выход продукта составил 8,17 г (94%).

Синтез 2-(пиридин-2-ил)-2-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-илиден)ацетонитрила (8).

Метод (а). В плоскодонную колбу, снабженную обратным холодильником и электромагнитной мешалкой, загружают 5 г (0,033 моль) адамантанона-2, 8,59 г (0,073 моль) 2-(пиридин-2-ил)ацетонитрила, 2,5 г (0,045 моль) гранулированного КОН в присутствии 2,6 мл (0,033 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Смесь нагревают при перемешивании с обратным холодильником при температуре 80 °С в течение 5 часов. По окончании реакции прибавляют 50 мл воды, охлаждают, продукт экстрагируют три раза по 20 мл 2-метилтетрагидрофурана. Органический слой отделяют и упаривают, полученную твердую фазу сушат и перекристаллизовывают из гексана. Получают 7,68 г (93% от теоретического) целевого нитрила.

Метод (б). В круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную насадкой Дина-Старка, обратным холодильником и магнитной мешалкой, загружают 5 г (0,033 моль) 2-адамантанона, 8,59 г (0,073 моль) 2-(пиридин-2-ил)ацетонитрила, 2,5 г (0,045 моль) КОН и 2,6 мл (0,033 моль) ДМСО. Смесь

растворяют в 30 мл 2-метилтетрагидрофурана и кипятят с азеотропной гонкой в течение 3 часов. Выделение аналогично методике 1. Получают 7,92 г (96% от теоретического) продукта.

Метод (в). В тефлоновую вialу на 30 мл для СВЧ-синтеза загружают 5 г (0,033 моль) 2-адамантана, 8,59 г (0,073 моль) 2-(пиридин-2-ил)ацетонитрила, 2,5 г (0,045 моль) КОН, 2,6 мл (0,033 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Герметичный сосуд выдерживают в микроволновой системе 30 минут при 80 °С. Заем смесь разбавляют 50 мл воды и трижды экстрагируют 2-метилтетрагидрофураном. Органическую фазу упаривают, а твердый остаток перекристаллизовывают из гексана. Выход очищенного гетерилнитрила составил 7,92 г (96%).

Спектр ЯМР¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 8.63 (д, *J* = 4.8 Гц, 1H, H-6 Py), 7.74 (тд, *J* = 7.8, 1.8 Гц, 1H, H-4 Py), 7.38 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, H-3 Py), 7.27 (ддд, *J* = 7.8, 4.8, 1.0 Гц, 1H, H-5 Py), 4.10 (уш. с, 1H, CH-1 адамантан), 2.71 (уш. с, 1H, CH-3 адамантан), 2.15-1.75 (м, 12H, адамантан). ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3055, 3010 (C_{sp2} - H, Py), 2920, 2852 (C_{sp3} - H, Ad), 2212 (C $\equiv$ N), 1612 (C = C), 1585, 1564, 1468, 1432 (Py), 1448 (Ad), 785, 742 (CH внеплоск., Py). ЯМР¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 166.4 (C-2), 153.2 (C-2 Py), 149.8 (C-6 Py), 136.8 (C-4 Py), 124.5 (C-3 Py), 122.9 (C-5 Py), 117.8 (C $\equiv$ N), 98.2 (=C-CN), 39.2, 38.4, 36.2, 35.8 (C-1'), 31.9 (C-3'), 29.1, 28.0 (2C, C-5', 7'), 27.2.

Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), *m/z* (I_{ом}, %): 251 (19) [M + 1]⁺, 250 (100) [M]⁺, 223 (18) [M - HCN]⁺, 172 (35), 135 (55) [C₁₀H₁₅]⁺, 115 (22), 93 (20), 78 (45) [C₅H₄N]⁺.

Синтез 3-пиперидин-1-ил-2-трицикло[3,3,1,1^{3,7}]дек-2-илиден-пропионитрила (9).

Метод (а). В плоскодонную колбу с обратным холодильником и мешалкой загружают 5 г (0,033 моль) адамантана-2, 10,23 г (0,073 моль) 3-(морфолин-4-ил)пропаннитрила, 2,5 г (0,045 моль) КОН, 2,6 мл (0,033 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Смесь перемешивают 12 часов при 80 °С. Затем добавляют 50 мл воды, охлаждают и экстрагируют продукт 2-метилтетрагидрофураном (3×20 мл). Органический слой упаривают, остаток

сушат и перекристаллизовывают из гексана. Выход целевого нитрила составил 7,54 г (84%); т. пл. 43–45 °С; чистота по ГХ-МС — 95,11%.

Спектр ЯМР ^1H (300 MHz, CCl_4) δ , м.д.: 1.3 (м, 4 H) 1.7 (м, 6 H) 2.1 (м, 2 H) 2.9 (м, 6 H) 3.2 (ут, $J=2.0, 1.0$ Hz, 2 H) 3.6 (м, 4 H). Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$): 272 ($M+1$; 16%), 271 ($M+$; 92%), 99 (11%), 98 (100%); 70 (4%);

ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2935, 2855 ($\text{C}_{\text{сп}^3} - \text{H}$), 2805, 2760 ($\alpha - \text{CH}_2 \text{ N-Pyridine}$), 2218 ($\text{C} \equiv \text{N}$), 1624 ($\text{C} = \text{C}$), 1452, 1442 (δCH_2), 1350, 1315 ($\text{C} - \text{N}$), 1120.

Метод (б). В круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную насадкой Дина-Старка, обратным холодильником и магнитной мешалкой, загружают 5 г (0,033 моль) 2- адамантана, 10,23 г (0,073 моль) 3-(морфолин-4-ил)пропаннитрила, 2,5 г (0,045 моль) КОН и 2,6 мл (0,033 моль) ДМСО. Смесь растворяют в 30 мл 2-метилтетрагидрофурана и кипятят с азеотропной гонкой в течение 5 часов. Выделение аналогично методике 1. Получают 8,35 г (93% от теоретического) продукта.

Метод (в). В специальный МВ-виал объемом 30 мл загружают 5 г (0,033 моль) 2- адамантана, 10,23 г (0,073 моль) 3-(морфолин-4-ил)пропаннитрила, 1,59 г (0,050 моль) метанола, 2,5 г (0,045 моль) измельченного КОН, 2,6 мл (0,033 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана с магнитным якорем.

Сосуд герметизируют и помещают в лабораторный МВ-реактор (2455 МГц). Реакционную смесь выдерживают при температуре 100 °С и выдерживают 2 часа для достижения максимального превращения.

После охлаждения ниже 40 °С реакционную смесь разбавляют 50 мл дистиллированной воды и экстрагируют 2-метилтетрагидрофураном (3 раза по 20 мл). Органическую фазу упаривают, остаток сушат и перекристаллизовывают из гексана. Получают 8,69 г (97%) продукта в виде кристаллов.

Синтез 3-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-трицикло[3,3,1,1^{3,7}]дек-2-илиденпропионитрила (10).

Метод (а). В плоскодонную колбу, снабженную обратным холодильником и электромагнитной мешалкой, загружают 5 г (0,033 моль) адамантана-2, 11,18 г (0,073 моль) (4-метилпиперазин-1-ил)пропаннитрил, 2,5 г (0,045 моль) гранулированного КОН в присутствии 2,6 мл (0,033 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Смесь нагревают при перемешивании с обратным холодильником при температуре 80 °С в течение 18 часов. По окончании реакции прибавляют 50 мл воды, охлаждают, продукт экстрагируют три раза по 20 мл 2-метилтетрагидрофурана. Органический слой отделяют и упаривают, полученную твердую фазу сушат и перекристаллизовывают из гексана. Получают 7,54 г (80% от теоретического) целевого нитрила. 3-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дек-2-илиденпропионитрил, кристаллическое вещество с характерным запахом, т. пл. 36-38°С. Содержание основного продукта по данным х.м.с. 97,6%.

Спектр ЯМР ¹H (300 MHz, CCl₄) δ, м.д.: 1.3 (м, 4 H) 1.7 (м, 6 H) 2.1 (м, 2 H) 2.2 (ут, J=2.0, 1.0 Hz, 3 H) 2.5 (м, 8 H) 2.9 (м, 2 H) 3.2 (ут, J=2.0, 1.0 Hz, 2 H). Масс-спектр, m/e (I_{отн}): 286 (M+1; 5%), 285 (M+; 2%), 258 (52%), 187 (100%); 151 (6%); 123 (6%); 99 (11%). ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 2940, 2920, 2850 (C_{сп3} - H, Ad, Pip), 2810, 2775, 2790 (N - CH₃), 2218 (C ≡ N), 1624 (C = C), 1455, 1445 (5 CH₂), 1375 (5 NCH₃), 1285, 1165 (C - N).

Метод (б). В круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную насадкой Дина-Старка, обратным холодильником и магнитной мешалкой, загружают 5 г (0,033 моль) 2-адамантана, 11,18 г (0,073 моль) (4-метилпиперазин-1-ил)пропаннитрил, 2,5 г (0,045 моль) КОН и 2,6 мл (0,033 моль) ДМСО. Смесь растворяют в 30 мл 2-метилтетрагидрофурана и кипятят с азеотропной гонкой в течение 6 часов. Выделение аналогично методике 1. Получают 8,29 г (88% от теоретического) продукта.

Метод (в). В тефлоновую вialу на 30 мл для СВЧ-синтеза загружают 5 г (0,033 моль) 2-адамантана, 11,18 г (0,073 моль) 3-(4-метилпиперазин-1-

ил)пропаннитрила, 1,06 г (0,033 моль) метанола, 2,5 г (0,045 моль) КОН, 2,6 мл (0,033 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Сосуд герметично закрывают и помещают в МВ-реактор. После охлаждения смесь разбавляют 50 мл воды и трижды экстрагируют 2-метилтетрагидрофураном (по 20 мл). Органическую фазу упаривают, а твердый остаток сушат и перекристаллизовывают из гексана. Выход очищенного нитрила составил 8,67 г (92%).

Синтез 3-пиперидин-1-ил-2-трицикло[3,3,1,^{3,7}]дек-2-илиден-пропионитрила (11).

Метод (а). В плоскодонную колбу с обратным холодильником и мешалкой загружают 5 г (0,033 моль) адамантана-2, 10,09 г (0,073 моль) 3-(пиперидин-1-ил)пропаннитрила, 2,5 г (0,045 моль) КОН, 2,6 мл (0,033 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Смесь перемешивают 16 часов при 80 °С. Затем добавляют 50 мл воды, охлаждают и экстрагируют продукт 2-метилтетрагидрофураном (3×20 мл). Органический слой упаривают, остаток сушат и перекристаллизовывают из гексана. Выход целевого нитрила составил 7,41 г (83%); т. пл. 38–41 °С; чистота по ГХ-МС — 95,5%.

Спектр ЯМР ¹H (300 MHz, CCl₄) δ, м.д.: 1.3 (м, 4 Н) 1.7 (м, 6 Н) 2.1 (м, 2 Н) 2.2 (уд, J=2.0, 1.0 Hz, 3 Н) 2.5 (м, 8 Н) 2.9 (м, 2 Н) 3.2 (ут J=2.0, 1.0 Hz, 2 Н). Масс-спектр, m/e (I_{отн}): 272 (M⁺; 4%), 244 (25%), 187 (100%); 137 (8%); 134 (50%); 85 (10%). ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 2935, 2915, 2853 (C — H, Ad, Pip), 2805, 2760 (α — CH₂ Pip), 2218 (C ≡ N), 1624 (C = C), 1452, 1442 (5 CH₂), 1350, 1315 (C - N), 1120.

Метод (б). В колбу на 100 мл с насадкой Дина-Старка, обратным холодильником и мешалкой загружают 5 г (0,033 моль) 2-адамантана, 10,09 г (0,073 моль) 3-(пиперидин-1-ил)пропаннитрила, 1,59 г (0,050 моль) метанола, 2,5 г (0,045 моль) КОН, 2,6 мл (0,033 моль) ДМСО и 30 мл 2-метилтетрагидрофурана. Смесь кипятят с азеотропной отгонкой 6 часов. Выделение проводят аналогично методике 1. Выход продукта составил 8,12 г (91%).

Метод (в). В тефлоновую виалу на 30 мл для СВЧ-синтеза загружают 5 г (0,033 моль) 2-адамантана, 11,18 г (0,073 моль) 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаннитрила, 1,06 г (0,033 моль) метанола, 2,5 г (0,045 моль) КОН, 2,6 мл (0,033 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Сосуд герметизируют и помещают в МВ-реактор. После охлаждения смесь разбавляют 50 мл воды, трижды экстрагируют 2-метилтетрагидрофураном (по 20 мл), органическую фазу упаривают, а остаток сушат и перекристаллизовывают из гексана. Выход нитрила составил 8,67 г (92%).

Метод (в) В специальный МВ-виал объемом 30 мл загружают 5 г (0,033 моль) 2- адамантана, 10,09 г (0,073 моль) 3-(пиперидин-1-ил)пропаннитрила, 1,59 г (0,050 моль) метанола, 2,5 г (0,045 моль) измельченного КОН, 2,6 мл (0,033 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана с магнитным якорем. Сосуд герметизируют и помещают в лабораторный МВ-реактор (2455 МГц). Реакционно смесь перемешивают при 100 °С и выдерживают 2 часа. После охлаждения ниже 40 °С смесь разбавляют 50 мл воды и экстрагируют 2-метилтетрагидрофураном (3 раза по 20 мл). Органический слой упаривают, сушат и перекристаллизовывают из гексана. Получают 8,39 г (94%) продукта в виде кристаллов.

Синтез (5-гидрокситрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дек-2-илиден)ацетонитрила(12)

Метод (а). В плоскодонную колбу, снабженную обратным холодильником и электромагнитной мешалкой, загружают 5 г (0,030 моль) 1-гидроксиадамантан-4-она, 2,46 г (0,060 моль) ацетонитрила и 2,5 г (0,045 моль) гранулированного КОН в присутствии 1,2 мл (0,015 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Смесь нагревают при перемешивании с обратным холодильником при температуре 80 °С в течение 6 часов. По окончании реакции прибавляют 50 мл воды, охлаждают, продукт экстрагируют три раза по 20 мл 2-метилтетрагидрофурана. Органический слой отделяют и упаривают, полученную твердую фазу сушат и перекристаллизовывают из гексана. Получают 5,29 г (93% от теоретического) целевого нитрила. (5-

гидрокси-трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дек-2-илиден) ацетонитрила (92 % от теоретического), трудно кристаллизуемое вещество желтого цвета. Содержание основного продукта по данным х.м.с. 99,6%.

Спектр ЯМР ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, м.д.: 1.4 (м, 4 H) 1.6 (м, 2 H) 1.9 (м, 3 H) 2.3 (с, 1 H) 2.9 (м, 2 H) 3.3 (м, 2 H) 4.8 (д, J=1.7 Hz, 1 H).

Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), m/e (I_{отн}): 190 (M+1; 34%), 189 (M+; 100%), 174 (13%), 171 (15%); 161 (36%); 146 (29%), 133 (28%); 118 (28%); 107 (17%), 95 (23%); 77 (21%); ИК- спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3340 (уш., О - Н), 2925, 2855 (C_{sp3} - H, Ad), 2216 (C ≡ N), 1630 (C = C), 1450 (δCH₂), 1065 (C - O).

Метод (б). В колбу на 100 мл с насадкой Дина-Старка, обратным холодильником и мешалкой загружают 5 г (0,030 моль) 1-гидроксиадамантан-4-она, 2,46 г (0,060 моль) ацетонитрила, 2,5 г (0,045 моль) КОН, 1,2 мл (0,015 моль) ДМСО и 30 мл 2-метилтетрагидрофурана. Смесь кипятят при интенсивном перемешивании 4 часа с азеотропной отгонкой побочных продуктов (контроль ГХ-МС). Затем массу охлаждают, разбавляют 50 мл воды и экстрагируют продукт 2-метилтетрагидрофураном (3×20 мл). Органический слой упаривают, твердый остаток сушат и перекристаллизовывают из гексана. Выход целевого нитрила составил 5,55 г (98%).

Метод (в). В тефлоновую вialу на 30 мл для СВЧ-синтеза загружают 5 г (0,030 моль) 1-гидроксиадамантан-4-она, 2,46 г (0,060 моль) ацетонитрила, 2,5 г (0,045 моль) КОН, 1,2 мл (0,015 моль) ДМСО, 10 г 2-метилтетрагидрофурана и магнитный якорь. Герметичный сосуд выдерживают в микроволновом реакторе (2455 МГц, до 300 Вт) 1 час при 80 °С при перемешивании. После охлаждения ниже 40 °С смесь разбавляют 50 мл воды и экстрагируют 2-метилтетрагидрофураном (3×20 мл). Органический слой отделяют, упаривают, остаток сушат и перекристаллизовывают из гексана. Выход целевого нитрила составил 5,57 г (98%).

Синтез 2-(5-гидрокситрицикло [3.3.1.1^{3,7}]дек-2-илиден)пропионитрила (13)

Метод (а). В плоскодонную колбу, снабженную обратным холодильником и электромагнитной мешалкой, загружают 5 г (0,030 моль) 1-гидроксиадамантан-4-она, 3,30 г (0,060 моль) пропионитрила, 0,96 г (0,030 моль) метанола и 2,5 г (0,045 моль) гранулированного КОН в присутствии 1,2 мл (0,015 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Смесь нагревают при перемешивании с обратным холодильником при температуре 80 °С в течение 6 часов. Выделение проводят по схеме экстракции, аналогичной методике 11. Получают 5,31 г (87% от теоретического) целевого нитрила. 2-(5-гидрокситрицикло[3.3.1.1^{3,7}]-дек-2-илиден)пропионитрила т. пл. 41-42°С. Содержание основного продукта по данным х.м.с. 99,3%.

Спектр ЯМР ¹H (300 MHz, CCl₄) δ, м.д.: 1.2 (м, 4 Н) 1.6 (м, 2 Н) 1.9 (м, 6 Н) 3.0 (м, 2 Н) 3.2 (м, 2 Н). Масс-спектр, m/e (I_{отн}): 205 (M⁺; 39%), 187 (100%), 172 (17%); 161 (9%); 133 (8%); 54 (2%). ИК- спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3345 (уш., О - Н), 2962 (CH₃), 2925, 2855 (C_{сп3} - Н, Ad), 2212 (C ≡ N), 1625 (C = C), 1450, 1378 (5 CH₃), 1065 (C - O).

Метод (б). В круглодонную колбу с насадкой Дина-Старка загружают 5 г (0,030 моль) 1-гидроксиадамантан-4-она, 3,30 г (0,060 моль) пропионитрила, 2,5 г (0,045 моль) КОН и 1,2 мл (0,015 моль) ДМСО. Смесь растворяют в 30 мл 2-метилтетрагидрофурана и кипятят с азеотропной гонкой в течение 5 часов. Выделение и очистку проводят аналогично методике 1. Получают 5,81 г (95% от теоретического) целевого нитрила.

Метод (в). В тефлоновый МВ-сосуд загружают 5 г (0,030 моль) 1-гидроксиадамантан-4-она, 3,30 г (0,060 моль) пропионитрила, 2,5 г (0,045 моль) КОН, 1,2 мл (0,015 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Сосуд герметизируют и выдерживают в МВ-реакторе при температуре 80 °С в течение 2 часов. Выделение и очистку продукта проводят по схеме экстракции, аналогичной методике 1. Получают 5,81 г (95% от теоретического) целевого нитрила.

Синтез 2-(5-гидрокситрицикло[3.3.1.1^{3,7}]-дек-2-илиден)бутиро-нитрила (14).

Метод (а). В плоскодонную колбу, снабженную обратным холодильником и электромагнитной мешалкой, загружают 5 г (0,030 моль) 1-гидроксиадамантан-4-она, 4,56 г (0,066 моль) бутиронитрила 2,5 г (0,045 моль) гранулированного КОН в присутствии 1,2 мл (0,015 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Смесь нагревают при перемешивании с обратным холодильником при температуре 80 °С в течение 12 часов. Выделение проводят по схеме экстракции, аналогичной методике 11. Получают 5,49 г (84% от теоретического) целевого нитрила. Содержание основного продукта по данным х.м.с. 97,1%.

Спектр ЯМР ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ , м.д.: 1.08 (м, 7 H) 1.5 (м, 2 H) 1.9 (м, 3 H) 2.1 (м, 2 H) 2.3 (м, 2 H) 2.5 (д, $J=7.5$, 0.2 Hz, 2 H). Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$): 219 (M^+ ; 40%), 201 (100%), 186 (16%); 175 (9%); 172 (17%); 133 (8%); 68 (2%). ИК- спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3345 (уш., O - H), 2966, 2936 (Et), 2925, 2855 (C_{sp^3} - H, Ad), 2212 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1624 ($\text{C}=\text{C}$), 1460, 1380 (5 CH_3), 1065 ($\text{C}-\text{O}$).

Метод (б). В круглодонную колбу с насадкой Дина-Старка загружают 5 г (0,030 моль) 1- гидроксиадамантан-4-она, 3,30 г (0,060 моль) пропионитрила, 2,5 г (0,045 моль) КОН и 1,2 мл (0,015 моль) ДМСО. Смесь растворяют в 30 мл 2-метилтетрагидрофурана и кипятят с азеотропной гонкой в течение 5 часов. Выделение аналогично методике 1. Получают 5,63 г (92% от теоретического) целевого нитрила.

Метод (в). В тефлоновый МВ-сосуд загружают 5 г (0,030 моль) 1-гидроксиадамантан-4-она, 4,56 г (0,066 моль) бутиронитрила, 2,5 г (0,045 моль) КОН, 1,2 мл (0,015 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Проводят МВ-нагрев: сначала при 80 °С в течение 4 часов (выход 4.7%), затем температуру поднимают до 100 °С и выдерживают еще 3 часа (достигая суммарного выхода 63-65%). Выделение аналогично методике 1. Получают 4,25 г (65% от теоретического) целевого нитрила.

Синтез 2-(5-гидрокситрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-илиден)пентаннитрила (14).

Метод (а). В плоскодонную колбу, снабженную обратным холодильником и электромагнитной мешалкой, загружают 5 г (0,030 моль) 1-гидроксиадамантан-4-она, 5,49 г (0,066 моль) валеронитрила, 2,5 г (0,045 моль) гранулированного КОН в присутствии 2,4 мл (0,030 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Смесь нагревают при перемешивании с обратным холодильником при температуре 80 °С в течение 12 часов. Выделение проводят по схеме экстракции, аналогичной методике 11. Получают 5,98 г (86% от теоретического) целевого нитрила.

Метод (б). В круглодонную колбу с насадкой Дина-Старка загружают 5 г (0,030 моль) 1-гидроксиадамантан-4-она, 5,49 г (0,066 моль) валеронитрила, 2,5 г (0,045 моль) КОН и 2,4 мл (0,030 моль) ДМСО. Смесь растворяют в 30 мл 2-метилтетрагидрофурана и кипятят с азеотропной гонкой в течение 7 часов. Выделение аналогично методике 1. Получают 6,26 г (90% от теоретического) целевого нитрила. Содержание основного продукта по данным х.м.с. 98,1%.

Метод (в). В тефлоновый МВ-сосуд загружают 5 г (0,030 моль) 1-гидроксиадамантан-4-она, 5,49 г (0,066 моль) валеронитрила, 1,44 г (0,045 моль) метанола, 2,5 г (0,045 моль) КОН, 2,4 мл (0,030 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Сосуд закрывают и выдерживают в МВ-реакторе при температуре 100 °С в течение 3 часов. Выделение аналогично методике 1. Получают 3,54 г (51% от теоретического) целевого нитрила.

Синтез (5-гидрокситрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-илиден)(фенил)ацетонитрила (15).

В плоскодонную колбу, снабженную обратным холодильником и электромагнитной мешалкой, загружают 5 г (0,030 моль) 1-гидроксиадамантан-4-она, 7,73 г (0,066 моль) фенилацетонитрила, 2,5 г (0,045 моль) гранулированного КОН в присутствии 2,4 мл (0,030 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Смесь нагревают при перемешивании с обратным холодильником при температуре 80 °С в течение 4 часов. Выделение проводят

по схеме экстракции, аналогичной методике 11. Получают 7,58 г (95% от теоретического) целевого нитрила.

ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3340 (уш., O—H), 3085, 3060, 3025 ($\text{C}_{\text{sp}2}$ - H), 2925, 2855 ($\text{C}_{\text{sp}3}$ - H, Ad), 2208 ($\text{C} \equiv \text{N}$), 1610 ($\text{C} = \text{C}$), 1598, 1492 (Ph), 1450 (δCH_2), 1065 ($\text{C} - \text{O}$), 755, 695 (СИ внеплоск., Ph). Спектр ЯМР¹H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7.50- 3.30 (м, 5H, Ph), 3.85 (уш. с, 1H, СН-1 адамантан), 2.95 (уш. с, 1H, СН-3 адамантан), 2.15-1.55 (м, 12H, 11H адамантан + 1H, OH).

Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), m/z (I_{om} , %): 266 (20) $[\text{M} + 1]^+$, 265 (90) $[\text{M}]^+$, 248 (55) $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 247 (30), 151 (40) $[\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}]^+$, 133 (65) $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}]^+$, 115 (45), 91 (35) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 77 (25) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$.

Метод (б). В круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную насадкой Дина-Старка, обратным холодильником и магнитной мешалкой, загружают 5 г (0,030 моль) 1- гидроксиадамантан-4-она, 7,73 г (0,066 моль) фенилацетонитрила, 2,5 г (0,045 моль) гранулированного КОН в присутствии 2,4 мл (0,030 моль) ДМСО. Реакционную смесь растворяют в 30 мл 2-метилтетрагидрофурана и кипятят с азеотропной гонкой в течение 2 часов. Выделение аналогично методике 1. Получают 7,74 г (97% от теоретического) целевого продукта.

Метод (в). В тефлоновый МВ-сосуд загружают 5 г (0,030 моль) 1-гидроксиадамантан-4-она, 7,73 г (0,066 моль) фенилацетонитрила, 0,96 г (0,030 моль) метанола, 2,5 г (0,045 моль) КОН, 2,4 мл (0,030 моль) ДМСО и 10 г 2-метилтетрагидрофурана. Сосуд герметизируют и обрабатывают в МВ-поле при температуре 80 °С в течение 12 минут (0.2 ч). Выделение аналогично методике 1. Получают 7,58 г (95% от теоретического) продукта.

3.2.2. Синтез адамантансодержащих аминов

2-(Трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дек-2-ил)этанамин (16).

Метод (а). В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой загружают 3.4 г (0.088 моль) алюмогидрида лития, 60 мл абсолютного 2-МеТНФ и 6.92 г (0.04 моль) 1 а растворенного в 150 мл абсолютного 2-МеТНФ. Смесь нагревают при перемешивании с обратным холодильником в течение 8 часов при температуре кипения растворителя. По окончании реакции добавляют 12 мл воды 5мл 10% NaOH, отфильтровывают осадок, из фильтрата отгоняют 2-МеТНФ, остаток перегоняют в вакууме. Выход 2 а составляет 6.2 г (0.0344 моль, 86 %), т. кип. 98-102 °С (4 мм.рт.ст.). Содержание основного вещества по данным хромато-масс-спектрометрии – 99 %.

ИК спектр , ν , см^{-1} : 3674.8, 3348.2 (NH_2), 2893.7, 2848.4 (CH), 2805.4, 2745.7, 2701.5, 2648.7, 2358.3, 2339.2, 2329.5, 1652.9 (NH_2), 1605.4, 1469.4, 1452.2 (CH_2), 1353.5, 1309.5, 1214.8, 1099.3, 1065.1, 1042.4, 1013.6, 934.8, 797.9, 770.2, 667.2. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.77 с (2H, NH_2), 1.22 м (1H, CH_{Ad}), 1.42–1.80 м (17H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, Ad), 2.57–2.64 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), m/z (Иотн, %): 180 $[\text{M}+1]^+$ (100), 179.3 $[\text{M}]^+$ (10), 178.3 $[\text{M}-1]^+$ (5), 176.5 $[\text{M}-2]^+$ (1), 175.7 $[\text{M}-3]^+$ (1), 163.3 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ (3), 149.2 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{NH}_2]^+$ (1), 135.3 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2]^+$ (2), 105.2 (1).

2-(Трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дек-2-ил)пропан-1-амин (17).

Метод (а). Аналогично 2а, за исключением: 3.4г (0.088 моль) алюмогидрида лития, 60 мл абсолютного 2-МеТНФ и 7.48 г (0.04 моль) 1 б, растворенного в 200 мл абсолютного 2-МеТНФ. Выход 2 б 6.9 г (0.035, 90 %), т. кип. 115-118 °С (4 мм.рт.ст.). Содержание основного вещества по данным хромато-масс-спектрометрии составляет 98%.

ИК спектр , ν , см^{-1} : 3342.2 (NH_2), 2960.1., 2898.7, 2840.8 (CH), 2329.5, 1653.0 (NH_2), 1605.4, 1469.4, 1452.2 (CH_2), 1354.3, 1314.6, 1099.0, 1061.4, 1043.3, 994.8, 977.0, 842.5, 806.1, 797.7, 792.7, 704.2, 669.2, 662.2. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 0.70 с (2H, NH_2), 0.81–0.83 д (3H, CH_3 , $J=6.4$), 1.27 д (1H, CH_{Ad} , $J=10.7$) 1.44 д (2H, CH_{Ad} , $J=12.0$), 1.617–1.815 м (14H, Ad), 2.35 д. д (1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}_2$, $J=12.6$, 7.1), 2.64 д. д (1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}_2$, $J=12.4$, 3.0). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), m/z (Иотн, %): 194.9 $[\text{M}+1]^+$ (6), 194 $[\text{M}+1]^+$ (41), 177

$[M-NH_2]^+(1)$, 176 $[M-NH_2]^+(100)$, 162 $[M-CH_2NH_2]^+(8)$, 161.1 $[M-CH_2NH_2-H]^+(12)$, 133.2 $[M-CH(CH_3)CH_2NH_2-H]^+(9)$.

2-(Трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дек-2-ил)бутан-1-амин (18).

Метод (а). Аналогично 2 а, за исключением: 3.4 г (0.088 моль) алюмогидрида лития, 60 мл абсолютного 2-МеТНФ и 10.5 г (0.052 моля) 1 в, растворенного в 200 мл абсолютного 2-МеТНФ. Выход 2 в 9.8 г (0.047 моль, 91 %), т. кип. 126-128° С (4 мм.рт.ст.). Содержание основного вещества по данным хромато-масс-спектрометрии составляет 97 %.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3348.2 (NH₂), 2962.1., 2898.9, 2840.8 (CH), 2329.5, 1652.9 (NH₂), 1605.4, 1469.4, 1452.2 (CH₂), 1353.5, 1309.5, 1099.3, 1065.1, 1042.4, 934.8, 842.5, 806.1, 797.7, 704.2, 669.2. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 0.80 д. т (3H, CH₃, J=7.1, 0.2), 1.24–1.32 м (1H, CH(C₂H₅)CH₂NH₂), 1.44–1.84 м (17H, NH₂, CH(CH₂CH₃)CH₂NH₂, Ad), 2.75 д. д (2H, CH(C₂H₅)CH₂NH₂, J=12.4). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), m/z (Иотн, %): 208,2[M+1]⁺ (100), 207 [M]⁺ (10), 192.3[M-NH₂]⁺ (2), 178.3[M-CH₂CH₃]⁺ (17), 177.3[M-CH₂NH₂]⁺ (14), 176.5[M-CH₂NH₂-H]⁺ (1), 162.3[M-CH₂NH₂-CH₃]⁺ (8), 161.1 [M-NH₂-CH₂CH₃]⁺ (12), 135.3[M-CH(C₂H₅)CH₂NH₂]⁺ (8).

2-(Трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дек-2-ил)пентан-1-амин (19).

Аналогично 2 а, за исключением: 3.4 г (0.088 моль) алюмогидрида лития, 60 мл абсолютного 2-МеТНФ и 10.9 г (0.05 моля) 1 г, растворенного в 200 мл абсолютного 2-МеТНФ. Выход 2 г 8.6 г (0.039 моль, 78 %), т. кип. 138-141 °С (4 мм.рт.ст.). Содержание основного вещества по данным хромато-масс-спектрометрии составляет 97.6 %.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3348.2 (NH₂), 2962.1., 2898.9, 2840.8 (CH), 2329.5, 1652.9 (NH₂), 1605.4, 1469.4, 1452.2 (CH₂), 1353.5, 1309.5, 1099.3, 1065.1, 1042.4, 1013.6, 934.8, 842.5, 806.1, 792.7, 704.2, 669.2. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 0.83-0.87 т (3H, CH₃, J= 5.57), 0.99 с (2H, NH₂), 1.06-1.81 м (15H, CH_{Ad}, 1H CH(C₃H₇), 4H CH(CH₂CH₂CH₃)), 2.49-2.70 м (2H, CH₂). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), m/z (Иотн, %): 222[M+1]⁺ (100), 204.3[M-NH₂]⁺ (39), 176.3 [M-NH₂-C₂H₄]⁺ (12), 175.3[M-NH₂-C₂H₅-H]⁺ (22), 162.2[M-NH₂-C₃H₇]⁺ (10), 161 [M-

$\text{NH}_2\text{-C}_3\text{H}_7\text{-H}]^+$ (45), 148 $[\text{M-CH}_2\text{NH}_2\text{-C}_3\text{H}_7]^+$ (44), 135 $[\text{M-CH(C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{NH}_2]^+$ (15).

2-Фенил-2-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дек-2-ил)этанамин(20)

Аналогично 2 а, за исключением: 4.75 г (0.125 моль) алюмогидрида лития, 60 мл абсолютного 2-МеТНФ и 10.9 г (0.05 моля) 1 д, растворенного в 200 мл абсолютного 2-МеТНФ. Выход 2 д 7.65 г (0.03 моль, 60 %), т. кип. 178-181 °С (4 мм.рт.ст.). Содержание основного вещества по данным хромато-масс-спектрометрии составляет 98.3 %.

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3348.2 (NH_2), 2962.1., 2901.1, 2847.0 (CH), 1599.7 (C-Arg), 1469.4, 1492.3, 1449.5 (CH_2), 1353.3, 1216.9, 1098.7, 1067.9, 1030.6, 1009.9, 935.9, 810.5, 765.2, 698.9, 669.3. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 0.56 с (2H, NH_2), 1.20-1.98 м (15H, CH_{Ad}), 2.60-2.66 м (1H, $\text{CH}(\text{Ar})$), 2.79-2.93 м (2H, CH_2NH_2), 7.07-7.17 м (5H, Ar). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), m/z (Iотн, %): 256.3 $[\text{M}+1]^+$ (10), 255.2 $[\text{M}]^+$ (1), 239.2 $[\text{M-NH}_2]^+$ (8), 238.3 $[\text{M-NH}_2\text{-H}]^+$ (34), 225.3 $[\text{M-CH}_2\text{NH}_2]^+$ (21), 224 $[\text{M-CH}_2\text{NH}_2\text{-H}]^+$ (100), 135 $[\text{M-CH(C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{NH}_2]^+$ (15).

4-(2-Аминоэтил) трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-ол (20)

Аналогично 2 а, за исключением: 4.18 г (0.11 моль) алюмогидрида лития, 60 мл абсолютного 2-МеТНФ и 10.7 г (0.052 моля) 1 е, растворенного в 220 мл абсолютного 2-МеТНФ. Выход 2 е 7.3 г (0.037 моль, 72 %). Содержание основного вещества по данным хромато-масс-спектрометрии составляет 96.1 %.

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3678.2, 3507.8 (OH), 3348.2 (NH_2), 2912.0, 2898.9 (CH), 2805.4, 2329.5, 2745.7, 2701.5, 2648.7, 2329.5, 1652.1 (NH_2), 1607.4, 1469.4, 1452.2 (CH_2), 1353.5, 1309.5, 1218.1, 1068.3, 1042.1, 1013.8, 922.3, 810.0, 772.2, 668.1. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 0.89–0.94 м (3H, NH_2 , CH_{Ad}), 1.15–1.16 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 1.33–1.53 м (14H, Ad), 2.02 с (1H, OH), 2.25–2.31 д. т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $J=7.1, 0.9$). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), m/z (Iотн, %): 196.3 $[\text{M}+1]^+$ (6), 195.3 $[\text{M}]^+$ (41), 177.2 $[\text{M-NH}_3]^+$ (14), 176.3 $[\text{M-H}_2\text{O}]^+$ (100), 162.2 $[\text{M-H}_2\text{O-NH}_2+\text{H}]^+$ (8), 161.1 $[\text{M-H}_2\text{O-NH}_2]^+$ (12), 133.2 $[\text{M-H}_2\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2]^+$ (9).

4-(1-Аминопропан-2-ил)трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан -1-ол (21).

Аналогично 2 а, за исключением: 4.35 г (0.11 моль) алюмогидрида лития, 60 мл абсолютного 2-МеТНФ и 10.7 г (0.052 моля) 1 ж, растворенного в 220 мл абсолютного 2-МеТНФ. Выход 2 ж 7.5 г (0.036 моль, 70 %). Содержание основного вещества по данным хромато-масс-спектрометрии составляет 95.7 %.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3507.8 (ОН), 3348.2 (NH₂), 2912.0 (CH), 1665.7 (NH₂), 1596.7, 1451.1 (CH₂), 1339.8, 1303.3, 1151.7, 1091.7, 1054.6, 965.3, 922.3, 810.0. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 0.83–0.84 д (3H, CH₃, J= 6.6), 0.85–2.08 м (19H, NH₂, CH_{Ad}, OH, CH(CH₃)CH₂NH₂), 2.36–2.44 д. д (1H, CH(CH₃)CH₂NH₂, J=12.6, 7.1) 2.69–2.77 д. д (1H, CH(CH₃)CH₂NH₂, J=12.4, 3.0). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), m/z (Иотн, %): 211.1[M+2]⁺ (11), 210.2[M+1]⁺ (100), 209.3[M]⁺ (9), 194.2[M-NH₂]⁺ (1), 193.2 [M-NH₂-H]⁺ (4), 192.3 [M-NH₂-2H]⁺ (11), 191.3 [M-H₂O]⁺ (7), 190.4 [M-H₂O-H]⁺ (5).

4-(1-Аминобутан-2-ил) трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-ол (22)

Аналогично 2 а, за исключением: 4.35 г (0.11 моль) алюмогидрида лития, 60 мл абсолютного 2-МеТНФ и 11.3 г (0.052 моля) 1 з, растворенного в 220 мл абсолютного 2-МеТНФ. Выход 2 з 7.5 г (0.035 моль, 68 %). Содержание основного вещества по данным хромато-масс-спектрометрии составляет 98.7 %.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3515.8 (ОН), 3348.2 (NH₂), 2912.0 (CH), 1665.7 (NH₂), 1596.7, 1451.1 (CH₂), 1339.8, 1303.3, 1154.7, 1091.7, 1054.6, 961.3, 928.3, 811.0. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 0.81–0.84 д. т (3H, CH₃, J=7.1), 1.24–1.32 м (1H, CH(C₂H₅)CH₂NH₂), 1.44–1.84 м (17H, NH₂, CH(CH₂CH₃)CH₂NH₂, Ad), 2.1 с (1H, OH), 2.60–2.80 д. д (2H, CH(C₂H₅)CH₂NH₂, J=12.4, 3.0). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), m/z (Иотн, %): 224.1 (15) [M+1]⁺, 223.2[M]⁺ (100), 205.2 [M-H₂O]⁺ (6), 189.3 [M-H₂O-NH₂]⁺ (12), 177 3 [M-H₂O-NH₂-C₂H₅]⁺ (18), 134.2[M-CH(C₂H₅)CH₂NH₂-H₂O]⁺ (6), 133.2 CH(C₂H₅)CH₂NH₂-H₂O]⁺ (11).

3-(Пиперидин-1-ил)-2-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дек-2-ил)пропан-1-амин (23)

Аналогично 2а, за исключением: использовали 3.4 г (0.088 моль) алюмогидрида лития в 60 мл абсолютного 2-МеТНФ и 10.82 г (0.04 моль) 3-(пиперидин-1-ил)-2-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-илиден)пропаннитрила, растворенного в 200 мл абсолютного 2-МеТНФ. Выход продукта восстановления составил 8.63 г (78%). Содержание основного вещества по данным хромато-масс-спектрометрии составляет 98%. т.кип. 209—211°C (4 мм.рт.ст.).

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3348.2 (NH₂), 2912.0 (CH), 1665.7 (NH₂), 1596.7, 1451.1 (CH₂), 1339.8, 1303.3, 1154.7, 1091.7, 1054.6, 961.3, 928.3, 811.0. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 1.34-1.57м (5H:3 H CH_{Ad}, 2 H CH₂, (N(C₂H₄)C₂H₄)CH₂ пиперидина), 1.64-1.80 м (15H: 10H CH_{2Ad}, 4H CH₂, (N(C₂H₄)(C₂H₄)CH₂ пиперидина, 1H CHCH₂NH₂), 2.01 ус (2H, CH_{Ad}), 2.23 - 2.42м (6 H CH₂, (N(C₂H₄)(C₂H₄)CH₂) пиперидина), 2.63-2.73 м (2H, CH₂NH₂). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), m/z (Иотн, %): 277.4 [M+1]⁺ (15), 276.3[M]⁺ (100), 260.3[M-NH₂]⁺ (5), 192.3 [M-N(C₅H₁₀)]⁺ (6), 175.3 [M-(N(C₅H₁₀))-NH₂]⁺ (2), 161.3 [M-(CH₂N(C₅H₁₀))-NH₂]⁺ (3) 135.2[M-CH(CH₂N(C₅H₁₀)CH₂NH₂)]⁺ (6), 134.2 [M-CH(CH₂N(C₅H₁₀))CH₂NH₂]⁺ (2), 98,1[CH₂N(C₅H₁₀)]⁺ (30), 85,1[N(C₅H₁₀)]⁺ (2).

3-(Морфолин-4-ил)-2-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-ил)пропан-1-амин(23)

Аналогично 2а, за исключением: использовали 3.4 г (0.088 моль) алюмогидрида лития в 60 мл абсолютного 2-МеТНФ и 10.82 г (0.04 моль) 3-(пиперидин-1-ил)-2-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-илиден)пропаннитрила, растворенного в 200 мл абсолютного 2-МеТНФ. Выход продукта восстановления составил 8.63 г (78%). Содержание основного вещества по данным хромато-масс-спектрометрии составляет 98,6%%. т.кип. 201—204 °C (4 мм.рт.ст.).

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3352.2 (NH₂), 2916.0 (CH), 1665.7 (NH₂), 1596.7, 1451.1 (CH₂), 1339.8, 1303.3, 1154.7, 1091.7, 1054.6, 961.3, 928.3, 811.0. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 1.34-1,83м (16 H: 3HCH_{Ad}, 1H CHCH₂NH₂, 10H CH_{2Ad}. 2H CH₂NH₂), 2.01 ус (2H, CH_{Ad}), 2.31-2.49 м (6H,CH₂,(N(C₂H₄))

(C₂H₄)O)морфолина), 2.62-2,73м (2H, CH₂NH₂), 3.62-3,64т (4H, CH₂, (N(C₂H₄)(C₂H₄)O, *J*=7.50, 4.50). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (Иотн, %): 279.4[M+1]⁺ (15), 278.3[M]⁺ (100), 261.3[M-NH₂]⁺ (5), 192.3 [M-N(C₄H₈)O]⁺(6), 175.3 [M-(N(C₄H₈)O)-NH₂]⁺(2), 135.2[M-CH(CH₂N(C₄H₈)O)CH₂NH₂]⁺ (6), 134.2 [M-CH(CH₂N(C₄H₈)O)CH₂NH₂]⁺(2), 100.1[CH₂N(C₄H₈)O]⁺(26), 86.1[N(C₄H₈)O]⁺ (2).

3-(4-Метилпиперазин-1-ил)-2-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дек-2-ил)пропан-1-амин (24)

Метод (а). Аналогично 2а, за исключением: использовали 3.4 г (0.088 моль) алюмогидрида лития в 60 мл абсолютного 2-МеТНФ и 10.82 г (0.04 моль) 3-(пиперидин-1-ил)-2-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-илиден)пропаннитрила, растворенного в 200 мл абсолютного 2-МеТНФ. Выход продукта восстановления составил 8.63 г (78%). Содержание основного вещества по данным хромато-масс-спектрометрии составляет 98%. т.кип. 196—201 °С (1 мм.рт.ст.).

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3348.2 (NH₂), 2912.0 (CH), 1665.7 (NH₂), 1596.7, 1451.1 (CH₂), 1339.8, 1303.3, 1154.7, 1091.7, 1054.6, 961.3, 928.3, 811.0. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.33-1,84 м (16 H: 3HCH_{Ad}, 1H CHCH₂NH₂, 10HCH_{2Ad}, 2H CH₂NH₂), 2.01 ус (2H, CH_{Ad}), 2.21с (3 H, CH₂, (N(C₂H₄)(C₂H₄)NCH₃), 2.28-2.54 м (6H, CH₂, (N(C₂H₄)(C₂H₄)NCH₃), 2.63-2,74м (2H, CH₂NH₂). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (Иотн, %): 292.4 [M+1]⁺ (15), 291.3[M]⁺ (15), 274.4[M-NH₂]⁺ (5), 192.3 [M-N(C₄H₈)NCH₃]⁺(6), 175.3 [M-(N(C₄H₈)NCH₃)-NH₂]⁺(2), 161.3 [M-(N(C₄H₈)NCH₃)CH₂NH]⁺(3), 135.2[M-CH(CH₂(N(C₄H₈)NCH₃))CH₂NH₂]⁺ (6), 134.2 [M-CH(CH₂(N(C₄H₈)NCH₃))CH₂NH₂]⁺ (2), 113,1 [CH₂N(C₄H₈)NCH₃]⁺ (9), 85,1[N(C₄H₈)NCH₃]⁺ (2).

3-(Пирролидин-1-ил)-2-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дек-2-ил)пропан-1-амин(25).

Метод (а). Синтез осуществляли аналогично описанному выше методу, за исключением использования 10.26 г (0.04 моль) 3-(пирролидин-1-ил)-2-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-2-илиден)пропаннитрила вместо пиперидинового

производного. Выход продукта восстановления составил 7.14 г (68%). Содержание основного вещества по данным хромато-масс-спектрометрии составляет 98%. т.кип. 205—208 °С (4 мм.рт.ст.).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3348.2 (NH_2), 2912.0 (CH), 1665.7 (NH_2), 1596.7, 1451.1 (CH_2), 1339.8, 1303.3, 1154.7, 1091.7, 1054.6, 961.3, 928.3, 811.0. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 1.35-1,85 м (20 H: 3HCH_{Ad} , $1\text{HCHCH}_2\text{NH}_2$, $10\text{HCH}_{2\text{Ad}}$, $6\text{HCH}_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2(\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4))$ (C_2H_4)), 2.01 ус (2 H, CH_{Ad}), 2.28-2.54 м (6H, $\text{CH}_2(\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4))$ (C_2H_4)), 2.63-2,74м (2H, CH_2NH_2). Масс спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (Ион, %): 263.4 $[\text{M}+1]^+$ (9), 262.3 $[\text{M}]^+$ (15), 245.4 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ (5), 191.3 $[\text{M}-\text{N}(\text{C}_4\text{H}_8)]^+$ (6), 175.2 $[\text{M}-(\text{N}(\text{C}_4\text{H}_8))-\text{NH}_2]^+$ (2), 161.3 $[\text{M}-(\text{N}(\text{C}_4\text{H}_8)\text{CH}_2\text{NH}_2)]^+$ (3), 135.2 $[\text{M}-\text{CH}(\text{CH}_2(\text{N}(\text{C}_4\text{H}_8))\text{CH}_2\text{NH}_2)]^+$ (6), 134.2 $[\text{M}-\text{CH}(\text{CH}_2(\text{N}(\text{C}_4\text{H}_8))\text{CH}_2\text{NH}_2)]^+$ (2), 84.1 $[\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_4\text{H}_8)]^+$ (9), 71.1 $[\text{N}(\text{C}_4\text{H}_8)]^+$ (2).

3.2.3 Синтез 2-алкилнитрометиленов

2-Этил-2-(нитрометил)трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан (26).

К перемешиваемому раствору 2- (нитрометил)- трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декана (19.30 г, 0.10 моль) в 250 мл абсолютного 2- метилтетрагидрофурана при температуре 20 °С в атмосфере аргона в течение 40 мин по каплям добавляли раствор этилмагнийбромида (0.14 моль, 1.4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре еще 4-часа до полного исчезновения исходного субстрата (контроль методом ГХ-МС). По окончании реакции смесь медленно выливали при перемешивании в стакан, содержащий 300 мл колотого льда и 120 мл 10%-го водного раствора уксусной кислоты. Органический слой отделяли, водную фазу экстрагировали 2- метилтетрагидрофураном (3 X 100 мл). Объединенные органические вытяжки последовательно промывали водой (2 X 100 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл) и сушили над безводным сульфатом магния (MgSO_4). Растворитель упаривали на ротормном испарителе при пониженном давлении. Полученный технический продукт очищали методом вакуумной перегонки.

Выход 19.18 г (86%). ИК-спектр (в чистом виде / KBr, ν , cm^{-1}): 2928 (инт., C-H ад), 2854 (инт., C-H), 1548 (оч. инт., NO_2 асимм), 1452 (ср., CH_2), 1376 (инт., NO_2 симм), 1368 (ср., CH_3), 1095 (слаб.), 724 (ср., C-N).

Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 4.75 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.62 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 2.05 (br s, 2H, CH_{ad}), 1.95-1.85 (m, 2H, $\text{CH}_{2,\text{ad}}$), 1.78 (br s, 2H, CH_{ad}), 1.75-1.62 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_3 + \text{CH}_{2,\text{ad}}$), 1.60- 1.40 (m, 6H, $\text{CH}_{2,\text{ad}}$), 0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

ЯМР ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 83.2 (t, 1C, CH_2NO_2), 42.4 (s, 1C, C-2), 38.6 (t, 1C, CH_2 ад), 38.2 (t, 1C, CH_2 ад), 34.3 (d, 1C, C-1), 34.1 (d, 1C, C-3), 33.8 (t, 2C, 2 x CH_2 ад), 32.9 (t, 1C, CH_2 ад), 28.5 (t, 1C, CH_2CH_3), 27.5 (d, 1C, CH_{ad}), 27.2 (d, 1C, CH_{ad}), 7.1 (q, 1C, CH_3).

2-(Нитрометил)-2-пропилтрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан.(27)

К перемешиваемому раствору 2- (нитрометилен)-трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декана (19.30 г, 0.10 моль) в 250 мл абсолютного 2-метилтетрагидрофурана при температуре -20°C в атмосфере аргона в течение 40 мин по каплям добавляли раствор пропилмагнийбромида (0.14 моль, 1.4 экв.). После завершения добавления реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч до полного исчезновения исходного субстрата (контроль методом ГХ-МС).. По окончании реакции смесь медленно выливали при перемешивании в стакан, содержащий 300 мл колотого льда и 120 мл 10%-го водного раствора уксусной кислоты. Органический слой отделяли, водную фазу экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (3 X 100 мл). Объединенные органические вытяжки последовательно промывали водой (2 X 100 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл) и сушили над безводным сульфатом магния (MgSO_4). Растворитель упаривали на ротаторном испарителе при пониженном давлении. Полученный технический продукт очищали методом вакуумной перегонки. Выход 18.27 г (77%).

ИК-спектр (в тонком слое (KBr), ν , cm^{-1}): 2956 (сл, CH_3), 2924 (оч. с, CH_2 адом), 2852 (с, C-H), 1548 (оч. с, NO_2 асимм), 1455 (ср, CH_2), 1378 (с, NO_2), 1342 (сл), 1084 (сл), 718 (ср, C-N).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 4.76 (д, $J = 12.4$ Гц, 1H, CH_2NO_2), 4.61 (д, $J = 12.4$ Гц, 1H, CH_2NO_2), 2.04 (ушир. с, 2H, CH адом), 1.94-1.83 (м, 2H, CH_2 адом), 1.77 (ушир. с, 2H, CH адом), 1.74-1.35 (м, 10H, 4 x CH_2 адом + $\text{C}\alpha\text{H}_2$ пропил), 1.22-1.10 (м, 2H, $\text{C}\beta\text{H}_2$ пропил), 0.88 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH_3).

Масс-спектр (EI, 70 eV), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 237 (<1) $[\text{M}]^+$, 194 (35), 190 (45), 177 (100) $[\text{M} - \text{CH}_2\text{NO}_2]^+$, 135 (90) $[\text{Ad}]^+$, 93 (40), 79 (25).

HRMS (ESI-TOF): рассчит. для $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NOJ}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 238.1802; найдено 238.1798.

2-(Бутил)-2-(нитрометил)трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан (28).

К раствору 2-(нитрометилен)адамантана (19,30 г, 0,10 моль) в 250 мл абсолютного 2-метилтетрагидрофурана при 20 °С в атмосфере аргона за 40 минут по каплям добавляли раствор бутилмагнийбромида (0,16 моль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 8 часов (контроль ГХ-МС). Затем массу выливали в смесь 300 мл колотого льда и 120 мл 10%-й уксусной кислоты. Органический слой отделяли, водную фазу экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (3×100 мл). Объединенные вытяжки промывали водой (2×100 мл), рассолом (100 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель упаривали, остаток очищали вакуумной перегонкой. Выход составил 19,11 г (76%).

ИК-спектр (в тонком слое / (KBr), ν , cm^{-1}): 2954 (ср, CH_3), 2921 (оч. с, CH_2 адом), 2853 (с, C-H), 1548 (оч. с, NO_2 асимм), 1456 (ср, CH_2), 1376 (с, NO_2 симм / CH_3), 1344 (сл), 1092 (сл), 722 (ср, p CH_2 бутил), 705 (ср, C-N).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 4.76 (д, $J = 12.4$ Гц, 1H, CH_2NO_2), 4.61 (д, $J = 12.4$ Гц, 1H, CH_2NO_2), 2.04 (ушир. с, 2H, CH адом), 1.94-1.83 (м, 2H, CH_2 адом), 1.77 (ушир. с, 2H, CH адом), 1.74-1.35 (м, 10H, 4 x CH_2 адом + $\text{C}\alpha\text{H}_2$ бутил), 1.32-1.15 (м, 4H, $\text{C}\beta\text{H}_2$ + $\text{C}\gamma\text{H}_2$ бутил), 0.89 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3).

Масс-спектр (EI, 70 eV), m/z ($I_{0\text{TH}}$, %): 251 (<1) $[M]^+$, 204 (20), 194 (50) $[M - \text{Bu}]^+$, 191 (100) $[M - \text{CH}_2\text{NO}_2]^+$, 135 (85) $[\text{Ad}]^+$, 93 (35), 79 (20).

2-(Нитрометил)-2-пентилтрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан.(29)

К перемешиваемому раствору 2-(нитрометил)адамантана (19,30 г, 0,10 моль) в 250 мл абсолютного 2-метилтетрагидрофурана при 20 °С в атмосфере аргона за 40 минут по каплям добавляли раствор пентилмагнийбромида (0,16 моль). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали 12 часов (контроль ГХ-МС). По окончании реакции смесь выливали в 300 мл колотого льда и 120 мл 10%-й уксусной кислоты. Органический слой отделяли, водную фазу экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (3×100 мл). Объединенные вытяжки промывали водой (2×100 мл), насыщенным раствором NaCl (100 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель упаривали, технический продукт очищали вакуумной перегонкой. Выход составил 15,13 г (57%). ИК-спектр (в тонком слое (KBr), ν , cm^{-1}): 2954 (ср, CH_3), 2922 (оч. с, CH_2 адом), 2852 (с, C-H), 1548 (оч. с, NO_2 асимм), 1456 (ср, CH_2), 1376 (с, NO_2 симм / CH_3), 1344 (сл), 1092 (сл), 722 (ср, CH_2 пентил), 706 (ср, C-N).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 4.76 (д, $J = 12.4$ Гц, 1H, CH_2NO_2), 4.61 (д, $J = 12.4$ Гц, 1H, CH_2NO_2), 2.04 (ушир. с, 2H, CH адом), 1.94-1.83 (м, 2H, CH_2 адом), 1.77 (ушир. с, 2H, CH адом), 1.74-1.35 (м, 10H, 4 х CH_2 адом + C_5H_{12} пентил), 1.32-1.15 (м, 6H, $\text{C}\beta\text{H}_2 + \text{C}\gamma\text{H}_2 + \text{C}\delta\text{H}_2$ пентил), 0.87 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_3).

Масс-спектр (EI, 70 eV), m/z ($I_{0\text{TH}}$, %): 265 (<1) $[M]^+$, 218 (15), 205 (100) $[M - \text{CH}_2\text{NO}_2]^+$, 194 (55) $[M - \text{Am}]^+$, 135 (90) $[\text{Ad}]^+$, 93 (30), 79 (20).

2-(Изопропил)-2-(нитрометил)трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан(30).

К раствору 2-(нитрометил)адамантана (19,30 г, 0,10 моль) в 250 мл абсолютного 2-метилтетрагидрофурана при 20 °С в атмосфере аргона за 40 минут по каплям добавляли раствор изопропилмагнийбромида (0,16 моль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 12 часов (контроль ГХ-МС). Затем массу выливали в 300 мл колотого льда и 120 мл

10%-й уксусной кислоты. Органический слой отделяли, водную фазу экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (3×100 мл). Объединенные вытяжки промывали водой (2×100 мл), рассолом (100 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель упаривали, остаток очищали вакуумной перегонкой. Выход составил 9,97 г (42%).

ИК-спектр (в тонком слое (KBr), ν , cm^{-1}): 2962 (с, CH_3), 2918 (оч. с, CH_2 адом), 2854 (с, C-H), 1546 (оч. с, NO_2 асимм), 1458 (ср, CH_2), 1385 (с, δ CH_3 изопропил), 1370 (с, NO_2 симм), 1162 (сл, изопропил скелетн.), 1095 (сл), 704 (ср, C-N). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 4.91 (д, $J = 12.6$ Гц, 1H, CH_2NO_2), 4.53 (д, $J = 12.6$ Гц, 1H, CH_2NO_2), 2.21 (ушир. с, 2H, CH адом), 1.98 (септ, $J = 6.8$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.92-1.82 (м, 2H, CH_2 адом), 1.76 (ушир. с, 2H, CH адом), 1.72-1.45 (м, 8H, 4 х CH_2 адом), 1.04 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H, CH_3 изопропил), 0.95 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H, CH_3 изопропил).

Масс-спектр (EI, 70 eV), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 237 (<0.5) $[\text{M}]^+$, 194 (45) $[\text{M} - \text{i} - \text{Pr}]^+$, 190 (30), 177 (100) $[\text{M} - \text{CH}_2\text{NO}_2]^+$, 135 (95) $[\text{Ad}]^+$, 93 (35), 79 (25).

2-(Втор-бутил)-2-(нитрометил)трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан.(31)

К перемешиваемому раствору 2-(нитрометилен)адамантана (19,30 г, 0,10 моль) в 250 мл абсолютного 2-метилтетрагидрофурана при 20 °С в атмосфере аргона за 40 минут по каплям добавляли раствор втор-бутилмагнийбромида (0,16 моль). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали 12 часов (контроль ГХ-МС). По окончании реакции смесь выливали в 300 мл колотого льда и 120 мл 10%-й уксусной кислоты. Органический слой отделяли, водную фазу экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (3×100 мл). Объединенные вытяжки промывали водой (2×100 мл), насыщенным раствором NaCl (100 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель упаривали, технический продукт очищали вакуумной перегонкой. Выход составил 10,31 г (41%).

ИК-спектр (в тонком слое (KBr), ν , cm^{-1}): 2960 (с, CH_3), 2918 (оч. с, CH_2 адом), 2854 (с, C-H), 1546 (оч. с, NO_2 асимм), 1456 (ср, CH_2), 1382 (с, δ CH_3), 1372 (с, NO_2 sym), 1344 (сл), 1094 (сл), 730 (сл, CH_2 втор-бутил), 702 (ср, C-N).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 4.94 (д, $J = 12.6$ Гц, 0.5H, CH_2NO_2 *Диа-1*), 4.87 (д, $J = 12.6$ Гц, 0.5H, CH_2NO_2 *Диа-2*), 4.51 (д, $J = 12.6$ Гц, 0.5H, CH_2NO_2 *Диа-2*), 4.48 (д, $J = 12.6$ Гц, 0.5H, CH_2NO_2 *Диа-1*), 2.25- 2.15 (м, 2H, CH адом), 1.92-1.15 (м, 15H, 5 x CH_2 адом + CH втор-бутил + CH_2 втор-бутил + 2 x CH адом), 1.01 (д, $J = 6.8$ Гц, 1.5H, CH_3 *втор-бутил*), 0.97 (д, $J = 6.8$ Гц, 1.5H, CH_3 втор-бутил), 0.86 (т, $J = 7.2$ Гц, 1.5H, CH_3 терминалы-1.), 0.83 (т, $J = 7.2$ Гц, 1.5H, CH_3 терминалы.).

Масс-спектр (EI, 70 eV), m/z (1_{отн}, %): 251 (<0.1) $[\text{M}]^+$, 204 (25), 194 (70) $[\text{M} - \text{sec-Bu}]^+$, 191 (100) $[\text{M} - \text{CH}_2\text{NO}_2]^+$, 135 (90) $[\text{Ad}]^+$, 93 (30), 79 (20).

Синтез 2-нитро-2-(пентан-3-ил)трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан (32)

К перемешиваемому раствору 2-(нитрометилена)адамантана (19,30 г, 0,10 моль) в 250 мл абсолютного 2-МеТНФ при 20 °С в атмосфере аргона за 40 минут прикапали раствор втор-пентилмагнийбромида (0,16 моль) растворенного в 200мл 2-МеТНФ. Смесь перемешивали 12 часов при комнатной температуре (контроль ГХ-МС). Реакционную массу вылили в смесь 300 мл льда и 120 мл 10%-й AcOH . Органический слой отделили, водную фазу экстрагировали 2-МеТНФ (3x100 мл). Объединенные органические вытяжки промыли водой (2x100 мл), рассолом (100 мл) и высушили над MgSO_4 . Растворитель упарили, остаток очистили вакуумной перегонкой. Выход продукта составил 6,90 г (26%). ИК-спектр, ν , cm^{-1} 2960, 2925, 2855 (C-H адамантан, *sec-Ani*), 1545 (NO_2 асимм.), 1452 (CH_2 деф.), 1374 (NO_2 симм.), 1382 (CH_3 деф.), 1060 (каркас). Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), m/z (I отн, %): 265 (0.5) $[\text{M}]^+$, 219 (15), 218 (45), 194 (80), 148 (35), 135 (100) $[\text{C}_{10}\text{H}_{15}]^+$, 93 (22), 79 (15), 67 (10).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CCl_4), δ , м.д. (7, Гц): 0.88 (т, 3Н, $J = 7.1$, CH_3), 0.94 (д, 3Н, $J = 6.7$, CH_3), 1.12-1.35 (м, 4Н, 2CH_2), 1.45-1.88 (м, 12 Н, Адамантан), 1.98 (м, 1Н, CH), 2.15 (уш.с, 2Н, Адамантан), 4.54 (д, 1Н, $J = 12.8$, CH_2NO_2), 4.72 (д, 1Н, $J = 12.8$, CH_2NO_2).

Синтез 2-(циклопентил)-2-(нитрометил)адамантана(33)

К перемешиваемому раствору 2-(нитрометил)адамантана (19,30 г, 0,10 моль) в 250 мл абсолютного 2-МеТНФ при 20 °С в атмосфере аргона за 40 минут прикапали раствор циклопентилмагнийбромида (0,16 моль), растворенного в 200 мл 2- МеТНФ. Смесь перемешивали 12 часов при комнатной температуре (контроль ГХ- МС). Реакционную массу вылили в смесь 300 мл льда и 120 мл 10%-й AcOH . Органический слой отделили, водную фазу экстрагировали 2-МеТНФ (3x100 мл). Объединенные органические вытяжки промыли водой (2x100 мл), рассолом (100 мл) и высушили над MgSO_4 . Растворитель упарили, остаток очистили вакуумной перегонкой. Выход 2-(циклопентил)-2-(нитрометил)адамантана составил 3,16 г (12% от теоретического).

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2955, 2920, 2850 (С-Н адамантан, циклопентил), 1545 (NO_2 асимм.), 1450 (CH_2 деф.), 1370 (NO_2 симм.), 1342 (CH_2 циклопентил), 1055 (каркас). Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), m/z (100%, %): 263 (0.3) $[\text{M}]^+$, 217 (12), 216 (35), 194 (90), 148 (40), 135 (100) $[\text{C}_{10}\text{H}_{15}]^+$, 93 (20), 79 (14), 69 (18), 67 (10). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CCl_4), δ , м.д. (J, Гц): 1.48-1.90 (м, 20Н, адамантан + CH_2 циклопентил), 2.05 (м, 1Н, CH циклопентил), 2.14 (уш.с, 2Н, адамантан), 4.52 (д, 1Н, $J = 12.8$, CH_2NO_2), 4.70 (д, 1Н, $J = 12.8$, CH_2NO_2). Синтез 2-(Нитрометил)-2-фениладамантан (34).

Синтез осуществляли аналогично методике получения соединения (26), за исключением использования раствора фенилмагнийбромида (0.16 моль в 200 мл абсолютного 2-МеТНФ) вместо этилмагнийбромида . Выход продукта составил 21.17 г (78% от теоретического). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3060, 3025 (С-Н аром.), 2920, 2850 (С-Н адамантан), 1600, 1495 (С—С аром.), 1546 (NO_2

асимм.), 1450 (CH₂ деф.), 1370 (NO₂ симм.), 1055 (каркас), 755, 698 (монозамещенный бензол).

Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %): 271 (8) [M]⁺, 225 (55), 224 (38), 211 (100) [M - CH₂NO₂]⁺, 135 (28), 91 (20), 77 (12).

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CCl₄), δ , м.д. (J, Гц): 1.55-1.95 (м, 12H, адамантан), 2.64 (уш.с, 2H, адамантан), 5.25 (д, 1H, $J = 13.0$, CH₂NO₂), 5.44 (д, Ш, $J = 13.0$, CH₂NO₂), 7.16-7.28 (м, 3H, H_{аром}), 7.34-7.42 (м, 2H, H_{аром}).

Синтез 2-Бензил-2-(нитрометил)адамантан (35).

Синтез осуществляли аналогично методике получения соединения (26), за исключением использования раствора бензилмагнийхлорида (0.16 моль в 200 мл абсолютного 2-МеТНФ) вместо этилмагнийбромид. Выход продукта составил 23.40 г (82%). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3065, 3028 (C-H аром.), 2922, 2852 (C-H адамантан), 1602, 1496 (C—C аром.), 1545 (NO₂ асимм.), 1452 (CH₂ деф.), 1372 (NO₂ симм.), 1058 (каркас), 750, 700 (монозамещенный бензол). Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %): 285 (2) [M]⁺, 239 (40) [M - NO₂]⁺, 238 (30), 194 (65) [M - Bn]⁺, 135 (45) [C₁₀H₁₅]⁺, 91 (100) [C₇H₇]⁺, 65 (15).

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CCl₄), δ , м.д. (J, Гц): 1.48-1.88 (м, 14H, адамантан), 2.82 и 2.98 (оба д, по 1H, АВ-система, $^2J = 13.5$, CH₂Ph), 4.38 и 4.54 (оба д, по 1H, АВ-система, $^2J = 12.8$, CH₂NO₂), 7.08-7.16 (м, 2H, H_{аром}), 7.20-7.30 (м, 3H, (H_{аром})).

3.2.4 Синтез алкилметиленаминов

Синтез [(2-этил-2-адамантил) метил] амина (36)

Выход [(2-этил-2-адамантил) метил]амина составил 43 г (80 % от теоретического). Слабоокрашенная жидкость, $T_{кип.}$ - 187-190 °C / 20 мм. рт. ст.

Масс-спектр, m/e (I_{отн}): 195 (M⁺; 13%), 194 (100%), 193 (7%), 192 (3%), 164 (3%), 163 (3%), 162 (2%), 161 (1%), 121 (2%); 107 (3%); 105 (1%); ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 3392, 3315 (NH₂); 2925, 2854 (C-H, адамантан, Et); 1605 (δ NH₂);

1458 (δ_{as} CH₂, CH₃); 1378 (δ_s CH₃); 1112 (C-N). Спектр ЯМР¹H (400 МГц, CDCL), δ , м.д. (J, Гц): 0.82 (т, $J = 12$ Гц, 3H, CH₂CH₃); 1.18 (уш. с, 2H, NH₂); 1.42-1.56 (м, 2H, CH₂CH₃); 1.58-1.74 (м, 10H, CH₂ адамантана); 1.79 (д, $J = 12.0$ Гц, 2H, CH₂ адамантана); 2.01 (уш. с, 3H, 3xCH адамантана); 2.65 (AB-кв, $\Delta\nu_{AB} = 24.2$ Гц, $J_{AB} = 13.1$ Гц, 2H, CH₂NH₂).

Синтез [(2-пропил-2-адамантил) метил] амина(37)

Выход [(2-пропил-2-адамантил) метил] амина составил 36, 5 г (63 % от теоретического). Слабоокрашенная жидкость, $T_{кип.} - 197-201$ °C / 20 мм. рт. ст. 209 ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 3394, 3316 (NH₂); 2956, 2924, 2871, 2853 (C-H, адамантан, Pr); 1604 (5 NH₂); 1459 (δ_{as} CH₂, CH₃); 1379 (δ_s CH₃); 1114 (C-N).

Спектр ЯМР¹H (400 МГц, CDCL), δ , м.д. (J, Гц): 0.88 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₂CH₂CH₃); 1.15 (уш. с, 2H, NH₂); 1.20-1.32 (м, 2H, CH₂CH₂CH₃); 1.36-1.48 (м, 2H, CH₂CH₂CH₃); 1.54-1.74 (м, ЮН, CH₂ адамантана); 1.78 (д, $J = 12.1$ Гц, 2H, CH₂ адамантана); 2.00 (уш. с, 3H, 3xCH адамантана); 2.64 (AB-кв, $\Delta\nu_{AB} = 24.0$ Гц, $J_{AB} = 13.0$ Гц, 2H, CH₂NH₂). Масс-спектр, m/e ($I_{отн}$): (M⁺+1; 9%), 208 (M⁺; 7%), 206 (28%), 195 (1%), 148 (1%), 135 (77%).

Синтез [(2-изопропил-2-адамантил) метил] амина(38)

Выход [(2-изопропил-2-адамантил) метил] амина составил 27,8 г (78 % от теоретического). Слабоокрашенная жидкость, $T_{кип.} - 187-192$ °C / 20 мм. рт. ст. Масс-спектр, m/e ($I_{отн}$): 209 (M+1; 12%), 208 (M⁺; 8%), 206 (28%), 195 (2%), 148 (3%), 135 (60%). Спектр ЯМР¹H (400 МГц, CDCL), δ м.д. (J, Гц): 0.86 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H, CH₃, *i*-Pr); 0.93 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H, CH₃, *i*-Pr); 1.14 (уш. с, 2H, NH₂); 1.35-1.74 (м, ЮН, CH₂ адамантана); 1.80 (д, $J = 12.2$ Гц, 2H, CH₂ адамантана); 1.90-2.02 (м, 1H, CH, Pr'); 2.06 (уш. с, 3H, 3xCH адамантана); 2.76 (AB-кв, $\Delta\nu_{AB} = 32.0$ Гц, $J_{AB} = 13.2$ Гц, 2H, CH₂NH₂).

ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 3396, 3318 (NH₂); 2962, 2926, 2874, 2855 (C-H, адамантан, Pr'); 1606 (δ NH₂); 1462 (δ_{as} CH₂, CH₃); 1384, 1368 (дублет, δ_s CH(CH₃)₂); 1118 (C-N).

Синтез [(2-бутил-2-адамантил) метил] амина (39).

Выход продукта составил 16,0г (52 % от теоретического). Слабоокрашенная жидкость, $T_{\text{кип.}}$ - 203-206 °С / 20 мм. рт. ст.

ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3393, 3315 (NH_2); 2955, 2923, 2871, 2853 (C-H, адамантан, Ви); 1604 (5 NH_2); 1459 (δ_{as} CH_2 , CH_3); 1378 (δ_{s} CH_3); 1113 (C-N). Спектр ЯМР¹H (400 МГц, CCl_4), δ м.д. (J, Гц): 0.90 (т, J = 7.0 Гц, 3Н, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$); 0.92 (уш. с, 2Н, NH_2); 1.15-1.30 (м, 4Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.30-1.40 (м, 2Н, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$); 1.48-1.72 (м, 10Н, CH_2 адамантана); 1.76 (д, J = 12.0 Гц, 2Н, CH_2 адамантана); 1.95 (уш. с, 3Н, 3хСН адамантана); 2.48 (АВ-кв, $\Delta\nu_{\text{AB}}$ = 22.0 Гц, $7_{\text{ЛВ}}$ = 13.0 Гц, 2Н, CH_2NH_2).

Синтез [(2-изобутил-2-адамантил) метил] амина(40)

Выход [(2-изобутил-2-адамантил) метил] амина составил 12,9 г (42 % от теоретического). Слабоокрашенная жидкость $T_{\text{кип.}}$ - 202-206 °С / 20 мм. рт. ст. Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$) 221 (M^+ ; 4%), 206 ($\text{M}+1$; 7%), 193 (20%), 192 (100%), 149 (12%), 93 (8%), 91 (8%), 86 (15%), 79 (10%), 67 (8%), 44 (13%), 41 (8%).

Спектр ЯМР¹H (400 МГц, CCl_4), δ , м.д. (J, Гц): 0.84 (д, J = 6.6 Гц, 3Н, CH_3 , Ви'); 0.89 (д, J = 6.6 Гц, 3Н, CH_3 , *i*-Bu); 0.93 (уш. с, 2Н, NH_2); 1.25- 1.38 (м, 2Н, CH_2 , *i*-Bu); 1.44-1.72 (м, ЮН, CH_2 адамантана); 1.76 (д, J = 12.0 Гц, 2Н, CH_2 адамантана); 1.65-1.78 (перекрыв, м, 1Н, СН, Ви'); 1.94 (уш. с, 3Н, 3хСН адамантана); 2.50 (АВ-кв, $\Delta\nu_{\text{AB}}$ = 24.0 Гц, $2_{\text{ЛВ}}$ = 13.0 Гц, 2Н, CH_2NH_2).

Спектр ЯМР ¹H, (300 MHz, CCl_4) δ , м.д 0.5(m,1H) 0.6(m,4H) 0.9(m,4H) 1.4(m,2H) 1.6(m,2H) 1.8 (m,11H) 2.3(td, 2H).

Синтез [(2-бензил-2-адамантил) метил] амина (41)

Выход продукта составил 23,9 г (67 % от теоретического). Слабоокрашенная жидкость $T_{\text{кип.}}$ -228-232 °С / 20 мм. рт. ст.

Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$): 241 (M^+ ; 3%), 121 (8%), 119 (87%), 106 (23%), 92 (8%), 91 (100%), 65 (10%).

Спектр ЯМР¹H (400 МГц, CCL), δ , м.д. (J, Гц): 0.82 (уш. с, 2H, NH₂); 1.30-1.75 (м, 12H, CH₂ адамантана); 1.92 (уш. с, 3H, 3хCH адамантана); 2.52 (AB-кв, $\Delta\nu = 26.0$ Гц, $J_{AB} = 13.0$ Гц, 2H, CH₂NH₂); 2.68 (AB-кв, $\Delta\nu_{AB} = 30.0$ Гц, $J_{AB} = 13.5$ Гц, 2H, CH₂C₆H₅); 7.02-7.12 (м, 2H, о-Н, Ph); 7.14-7.22 (м, 3H, m-, p-Н, Ph).

Синтез [(2-фенил-2-адамантил) метил] амина (42).

Выход [(2-фенил-2-адамантил) метил] амина составил 19,5 г (58 % от теоретического). Слабоокрашенная жидкость $T_{кип.} - 208-211$ °С / 20 мм. рт. ст.

ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3385, 3305 (NH₂), 3060, 3025 (C-H аром.), 2920, 2852 (C-H адамантан), 1615 (N-H деф.), 1600, 1495 (C-C аром.), 1450 (CH₂ деф.), 1055 (каркас), 755, 698 (монозамещенный бензол).

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (J, Гц): 1.15 (уш.с, 2H, NH₂), 1.50-1.95 (м, 12H, адамантан), 2.45 (уш.с, 2H, адамантан), 3.02 (д, 1H, $J = 13.2$, CH₂N), 3.24 (д, 1H, $J = 13.2$, CH₂N), 7.14-7.28 (м, 3H, H_{аром}), 7.32-7.40 (м, 2H, H_{аром}). Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %): 241 (25) [M]⁺, 211 (100) [M - CH₂NH₂]⁺, 135 (18), 106 (35), 91 (22), 30 (15).

3.2.5 Синтез адамантансодержащих ароматических диаминов

Синтез {4-[4-(2-аминоэтил)-1-адамантил]фенил}амии (43)

В плоскодонную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитным мешальником и обратным холодильником, помещали 9.08 г (0.02 моль) сульфата 4-(2-аминоэтил)адамантан-2-ола, 7.56 г (0.056 моль) ацетанилида и 46 г (0.4 моль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании и температуре 80 °С в течение 2 ч, после чего трифторуксусную кислоту удаляли отгонкой. К остатку добавляли 100 мл 10%-й соляной кислоты и кипятили с обратным холодильником еще 2 ч. Горячую реакционную массу фильтровали. Полученный фильтрат охлаждали и подщелачивали прибавлением 55 мл 20%-го раствора гидроксида натрия. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой на фильтре и

высушивали в вакууме. Выход продукта составил 9.9 г (92%), белое кристаллическое вещество, т. пл. 91-93 °С. Содержание основного вещества по данным ГХ-МС составляет 99.1%.

Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ССЦ) 5, м.д.: 0.78 (с, 2 HNH_2) 1.2 (т, 2Н CH_2) 1.43-2.0 (м, 14 Н Ад) 2.4 (т, 2 Н CH_2) 3.68 (с, 2 Н NH_2) 6.7-7.02 (м, 4 Н Аг).

Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), m/e ($I_{0\text{TH}}$): 271 ($M+1$; 30,7%), 270 ($M+$; 100%), 253 (60,8%), 224 (3,4%); 183 (3,2%); 170 (9,8%), 133 (20%); 106 (16,1%); 77 (3,5%). ИК-спектр, V , см^{-1} : 3390, 3340, 3315, 3220 (NH_2), 3030 (С-Н аром.), 2925, 2850 (С-Н адамантан), 1622 (N-H деф.), 1605, 1515 (С-С аром.), 1452 (CH_2 деф.), 1060 (каркас), 820 (пара-замещение).

Синтез 4-[4-(1-Аминопропан-2-ил)трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-ил] анилин (44)

Синтез осуществляли аналогично описанной выше методике, за исключением использования сульфата 4- (1-аминопропан-2-ил)трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-ола (0.02 моль) вместо сульфата 4-(2-аминоэтил)адамантан-2-ола. Выход продукта составил 5.23 г (92%), белое кристаллическое вещество, т. пл. 104-106 °С (ориентировочно для метилированного мостика). Содержание основного вещества по данным ГХ-МС составляет 99.4%. ИК-спектр, δ , CM^{-1} : 3392, 3345, 3315, 3225 (NH_2), 3030 (С-Н аром.), 2925, 2850 (С-Н адамантан), 1622 (N-H деф.), 1605, 1515 (С-С аром.), 1452 (CH_2 деф.), 1380 (CH_3 деф.), 1060 (каркас), 820 (*пара*-замещение). Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), m/z ($I_{0\text{TH}}$, %): 284 (5) [M]⁺ 254 (100) [$M - \text{CH}_2\text{NH}_2$]⁺, 226 (35) [$M - \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}_2$]⁺, 93 (15), 30 (25) [$\text{CH}_2 = \text{NH}_2$]⁺.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J, Гц): 0.96 (д, 3Н, $J = 6.8$, CH_3), 1.30 (уш.с, 2Н, CH_2NH_2), 1.42-1.95 (м, 15Н, адамантан + СН), 2.65 (м, 2Н, CH_2N), 3.50 (уш.с, 2Н, Ar-NH_2), 6.60 (д, 2Н, $J = 8.4$, Наром.), 7.15 (д, 2Н, $J = 8.4$, $\text{H}_{\text{аром}}$).

Синтез {4-[4-(2-амноэтил)-1-адамантил]фенил}амии (2с)

Синтез осуществляли аналогично описанной выше методике, за исключением использования сульфата 4-(2-амино)адамантан-2-ола (0.02 моль) вместо

сульфата 4-(2-аминоэтил)адамантан-2-ола. Выход продукта составил 4.27 г (88%), белое кристаллическое вещество, т. пл. 138-140 °С. Содержание основного вещества по данным ГХ-МС составляет 99.7%. Спектр ЯМР ^1H (300 MHz, CCl_4) δ , м.д.: 0.78 (с, 2 H NH_2) 1.2 (т, 2 H CH_2) 1.43-2.0 (м, 14 H Ad) 2.4 (т, 2 H CH_2) 3.68 (с, 2 H NH_2) 6.7-7.02 (м, 4 H Ar).

Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), m/e ($I_{\text{отн}}$): 271 ($M+1$; 30,7%), 270 ($M+$; 100%), 253 (60,8%), 224 (3,4%); 183 (3,2%); 170 (9,8%), 133 (20%); 106 (16,1%); 77 (3,5%).

ИК-спектр, V , cm^{-1} : 3380, 3338, 3310, 3215 (NH_2), 3025 (C-H аром.), 2920, 2848 (C-H адамантан), 1620 (N-H деф.), 1605, 1515 (C-C аром.), 1450 (CH_2 деф.), 1055 (каркас), 820 (пара-замещение).

3.3.1 Синтез полиимидов

Синтез полиимида на основе 4,4'-(гексафторизопропилиден)дифталевой кислоты и {4-[4-(2-этил)-1-адамантил]фенил}амина. В 20 мл реактор, снабженный резиновой подушкой с азотом и глицериновым счетчиком газов, загружали предварительно взвешенные навески диамин (0,2107 г, 0,000516 моль), 4,4'-(гексафторизопропилиден)дифталевой кислоты (0,2480 г, 0,000516 моль) и 2,6 мл абсолютного 1,2-дихлорбензола. Реакционную смесь нагревали при перемешивании и температуре 180 °С в течение 12 ч. Охлажденный раствор разбавляли 12 мл хлороформа и осаждали при интенсивном перемешивании в пятикратный объем ацетона. Выпавший волокнистый осадок отфильтровывали на фильтре Шотта, промывали 10 мл ацетона и высушивали. Для очистки полимер повторно растворяли в 20 мл хлороформа, переосаждали в 50 мл ацетона, фильтровали и сушили под вакуумом до постоянной массы. Выход полиимида количественный.

ИК-спектр (пленка), ν , cm^{-1} : 3065 (C-H аром.), 2925, 2850 (C-H адамантан), 1780 (C=O асимм.), 1720 (C=O симм.), 1605, 1500 (C-C аром.), 1370 (C-N имид), 1250, 1190 (C-F), 1100 (имидное кольцо), 720 (C=O деф.).

Синтез полиимида на основе 4,4'-(гексафторизопропилиден)дифталевой кислоты и 4-[4-(1-аминопропан-2-ил)трицикло[3.3.1.^{3,7}]дец-1-ил]анилина.

В 20 мл реактор, снабженный резиновой подушкой с азотом и глицериновым счетчиком газов, загружали предварительно возогнанные навески 4-[4-(1-аминопропан-2-ил)трицикло[3.3.1.^{3,7}]дец-1-ил]анилина (0,1468 г, 0,000516 моль), 4,4'-(гексафторизопропилиден)дифталевой кислоты (0,2480 г, 0,000516 моль) и 2,6 мл абсолютного 1,2-дихлорбензола. Реакционную смесь нагревали при перемешивании и температуре 180 °С в течение 12 ч. Охлажденный раствор разбавляли 12 мл хлороформа и осаждали при интенсивном перемешивании в пятикратный объем ацетона. Выпавший осадок отфильтровывали на фильтре Шотта, промывали 10 мл ацетона и высушивали. Для очистки полимер повторно растворяли в 20 мл хлороформа, переосаждали в 50 мл ацетона, фильтровали и сушили под вакуумом до постоянной массы. Выход полиимида количественный.

ИК-спектр (пленка), ν , см⁻¹: 3065 (C-H аром.), 2925, 2850 (C-H алкил), 1780 (C=O асимм.), 1720 (C=O симм.), 1605, 1500 (C=C аром.), 1380 (CH₃ деф.), 1370 (C-N имид), 1250, 1190 (C-F), 1100 (имидное кольцо), 720 (C=O деф.).

3.3.2 Формование полиимидных пленок

Полиимидные пленки изготавливали методом полива раствора полимера на стеклянную подложку. Для этого готовили 13%-й раствор полиимида в абсолютном 2-МеТНФ, который затем подвергали фильтрации для удаления механических примесей. Профильтрованный раствор равномерно распределяли по поверхности стеклянной пластины и помещали в вакуумный сушильный шкаф. Термообработку проводили в ступенчатом режиме: смесь нагревали до 80 °С в течение 1 ч и выдерживали при этой температуре еще 1 ч для контролируемого удаления основного объема растворителя. На финальной стадии температуру поднимали до 150 °С, и

образец выдерживали под вакуумом в течение 1 ч для полного удаления остаточных следов 2-МетНФ и завершения формирования пленки.

3.3.2 Определение приведенной вязкости

Для вискозиметрических исследований готовили 10%-е растворы полимеров в симм-тетрахлорэтаноле. Перед началом измерений чистый растворитель и полученные растворы полимеров подвергали обязательной фильтрации для удаления механических примесей. Измерения проводили в термостатируемых условиях при температуре $(25 \pm 0.1) ^\circ\text{C}$. В вискозиметр вносили 10 мл растворителя и фиксировали время его истечения (измерения повторяли 5 раз для усреднения данных). Аналогичную процедуру пятикратного параллельного измерения времени истечения выполняли для растворов полимеров. Расчет приведенной вязкости осуществляли на основании уравнения Пуазейля.

3.3.3 Исследование оптических свойств полиимидных пленок

Для спектрофотометрических измерений из полученных полимерных пленок вырезали прямоугольные образцы размером 20 х 40 мм. Подготовленные заготовки фиксировали в специализированном пленочном держателе. Оптические спектры пропускания регистрировали на спектрофотометре СФ-56 в стандартном режиме измерений.

3.3.4 Термомеханический анализ

Термомеханические характеристики (ТМА) полимерных образцов исследовали на термомеханическом анализаторе ТМА 402 F1 Hyperion (NETZSCH). Испытания проводили в режиме пенетрации (проникновения) с использованием кварцевого толкателя с плоским торцом диаметром 1 мм. Величина приложенного статического усилия составляла 0.5 Н. Измерения

выполняли в температурном интервале от 25 до 300 °С при постоянной скорости сканирования 1 К/мин. Эксперименты осуществляли на дискообразных образцах диаметром 6 мм и толщиной 1 мм. Измерительную ячейку непрерывно продували высокочистым гелием со скоростью потока 80 мл/мин. Сбор и обработку термомеханических кривых производили с помощью специализированного программного обеспечения NETZSCH Proteus (версия 6.1.0).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе изучены закономерности и селективность присоединения нуклеофилов к карбонильной группе трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-она и его 5-ОН-производного при кросс-конденсации с нитрометаном и алифатическими нитрилами. На основе 1,4-сопряженного присоединения С-нуклеофилов и реактивов Гриньяра к 2-(нитрометилен)адамантану разработаны методы синтеза гетероарилметиладамантанов. Квантово-химически и экспериментально обоснованы факторы, контролирующие региоселективность этих процессов.

На основании проведенных исследований можно сформулировать следующие выводы:

1. Впервые исследованы закономерности реакции конденсации адамантан-2-она и 5-гидрокситрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-она с нитрилами карбоновых кислот и их производными в условиях азеотропной отгонки воды, а также под действием микроволнового (МВ) излучения. Показано, что МВ-активация позволяет сократить время проведения процесса в 3-7 раз (в зависимости от строения исходного нитрила), повысить его селективность и увеличить выход целевых соединений до 98%.
2. Впервые систематизированы и реализованы эффективные методологические подходы к направленному синтезу новых лкил(гетероарил)метиленнитроадамантанов. В основу метода заложено 1,4-сопряженное присоединение С-нуклеофилов различной природы, в том числе реактивов Гриньяра, к 2-(нитрометилен)адамантану.
3. Восстановлением 2-{[2-(нитрометил)адамант-2-ил]метил}гетероаренов алюмогидридом лития в апротонных растворителях (тетрагидрофуране и 2-метилтетрагидрофуране) синтезирован ряд 2-замещенных гетероариладамантанаминов. Установлено, что использование 2-метилтетрагидрофурана, обладающего более высокой сольватационной

способностью, обеспечивает полную конверсию исходных соединений и позволяет получить целевые 2-алкил- и гетероариладамантанметиленамины с выходом 72-81%.

4. Методом теории функционала плотности (DFTB3LYP) с использованием комбинированного базисного набора (6-311++G(d,p) для атомов неметаллов и Мд; псевдопотенциал SDD для тяжелых атомов) изучены механизмы 0- присоединения и восстановления адамантилнитрометилена реактивами Гриньяра. На основании оптимизации структур интермедиатов и расчета энергий переходных состояний теоретически обоснованы пути протекания реакций, что позволяет прогнозировать условия селективного синтеза 2- замещенных производных адамантана.
5. Методом компьютерного моделирования исследована биологическая активность полученных 2-(адамант-2-ил)алкиламинов. Установлено, что они обладают потенциальной противовирусной активностью в отношении вирусов гриппа, пикорнавирусов, риновирусов и аденовируса человека ($P_a = 0.8$). Показано, что введение гетероциклического фрагмента в боковую цепь повышает вероятность проявления анальгетической активности синтезированных соединений до $P_a = 0.92-0.94$.
6. Разработаны оригинальные методы синтеза 2-замещенных алкил- и гетероариладамантансодержащих аминопроизводных (моно- и диаминов) — перспективных фармакологически активных веществ и прекурсоров мономеров для бесцветных оптически прозрачных полиимидов ($C_{400} = 75-85\%$) с низкими значениями диэлектрической проницаемости ($\epsilon = 2.3-2.8$), применимость которых в качестве функциональных материалов для гибкой электроники и оптоэлектроники (F-LED, F-PV, F-TFT, FPC, TAB) успешно подтверждена в ходе производственной апробации и натурных испытаний на базе АО «Завод Метеор».

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mansoori, G. A. Diamondoid Molecules / G. A. Mansoori // *Advances in Chemical Physics*. — 2007. — Vol. 136. — P. 207–258. DOI: 10.1002/SERIES2007
2. Doi, H. Hydration of Adamantane Skeleton: Water Assembling Around Amantadine and Halo-Substituted Adamantanes / H. Doi, M. Aida // *Chemistry Letters*. — 2013. — Vol. 42, № 3. — P. 292–294. DOI: 10.1246/cl.2013.292
3. Adamantane derivatives of thiazolyl-N-substituted amide, as possible non-steroidal anti-inflammatory agents / O. Kouatly, A. Geronikaki, C. Kamoutsis [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2009. — Vol. 44, № 3. — P. 1198–1204. DOI: 10.1016/j.ejmech.2008.05.029
4. Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of novel 5-(1-adamantyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives / A. K. Adnan, E. S. Al-Abdullah, I. A. Al-Suwaidan [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2010. — Vol. 45, № 12. — P. 5006–5011. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.08.007
5. Amantadine analogs that inhibit MDCK cell infection by H1N1 2009 influenza A containing M2(S31N) / A. Kolocouris, B. Johnson, C. Tzitzoglaki [et al.] // *Program and Abstracts of the 26th International Conference on Antiviral Research (ICAR), San Francisco, California, May 11–15, 2013*. — San Francisco, 2013. — P. A44.
6. Dane, C. Use of the adamantane structure in medicinal chemistry / C. Dane, A. P. Montgomery, M. Kassiou // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2025. — Vol. 291. — Art. 117592. — DOI: 10.1016/j.ejmech.2025.117592
7. Lamoureux, G. Use of the adamantane structure in medicinal chemistry / G. Lamoureux, G. Artavia // *Current Medicinal Chemistry*. — 2010. — Vol. 17, № 26. — P. 2967–2978. DOI: 10.2174/092986710792065027

8. Grillaud, M. Peptide-adamantane conjugates: synthesis and applications / M. Grillaud, A. Bianco // *Journal of Peptide Science*. — 2015. — Vol. 21, №. 5. — P. 330–345. — DOI: 10.1002/psc.2762.

9. Морозов, И. С. Фармакология адамантанов / И. С. Морозов, В. И. Петров, С. А. Сергеева. — Москва : Волгоградская медицинская академия, 2001. — 320 с.

10. Lis-Cieplak, A. Adamantane derivatives — variety of biological activities. A review of medications approved in Poland and potential drugs / A. Lis-Cieplak // *Biul. Wydz. Farm. WUM*. — 2012. — № 3. — P. 18–25.

11. Tromantadine inhibits a late step in herpes simplex virus type 1 replication and syncytium formation / D. E. Ickes, T. M. Venetta, Y. Phonphok [et al.] // *Antivir. Res.* — 1990. — Vol. 14. — P. 75–85. DOI: 10.1016/0166-3542(90)90045-9

12. Design and synthesis of 1,2-annulated adamantane piperidines with anti-influenza virus activity / G. Zoidis, N. Kolocouri, L. Naesens, E. De Clercq // *Bioorg. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 17. — P. 1534–1541. DOI: 10.1016/j.bmc.2009.01.009.

13. Synthesis and anti-viral activity of azolo-adamantanes against influenza A virus / V. V. Zarubaev, E. L. Golod, P. M. Anfimov [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 18. — P. 839–848. DOI: 10.1016/j.bmc.2009.11.047

14. Synthesis and antiviral activity of adamantylpeptides against hepatitis C virus / V. A. Shibnev, T. M. Garaev, P. G. Deryabin [et al.] // *Pharm. Chem. J.* — 2015. — Vol. 49. — P. 449–454. DOI:10.1007/s11094-015-1302-0

15. Anti-influenza activity of diazaadamantanes combined with monoterpene moieties / E. Suslov, V. V. Zarubaev, A. V. Slita [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2017. — Vol. 27. — P. 4531–4535. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.08.062

16. Discovery and optimization of adamantane carboxylic acid derivatives as potent diacylglycerol acyltransferase 1 inhibitors for the potential treatment of

obesity and diabetes / S. H. Pagire, H. S. Pagire, G. B. Lee [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* — 2015. — Vol. 101. — P. 716–735. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.06.043

17. Comparative effects of vildagliptin and sitagliptin determined by continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus / N. Koyanagawa, H. Miyoshi, K. Ono [et al.] // *Endocr. J.* — 2016. — Vol. 63. — P. 747–753. DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0266

18. Amblee, A. Combination of Saxagliptin and Metformin is effective as initial therapy in new-onset type diabetes mellitus with severe hyperglycemia / A. Amblee, D. Lious, L. Fogelfeld // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016. — Vol. 101. — P. 2528–2535. DOI: 10.1210/jc.2015-4097

19. Glucose-independent renoprotective mechanisms of the tissue dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, saxagliptin, in Dahl salt-sensitive hypertensive rats / M. Uchii, N. Kimoto, M. Sakai [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 783. — P. 56–63. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.04.005

20. Covalent inhibition mechanism of antidiabetic drugs — vildagliptin vs. saxagliptin / Y.-H. Wang, F. Zhang, H. Diao [et al.] // *ACS Catal.* — 2019. — Vol. 9. — P. 2292–2302. DOI:10.1021/acscatal.8b05051

21. Synthesis and antimicrobial activity of new adamantane derivatives II / A. Orzeszko, B. Kamińska, G. Orzeszko [et al.] // *Farmaco.* — 2000. — Vol. 55. — P. 619–623. DOI: 10.1016/S0014-827X(00)00075-6

22. Orzeszko, A. Synthesis and antimicrobial activity of new adamantane derivatives III / A. Orzeszko, B. Kamińska, B. J. Starościak // *Farmaco.* — 2002. — Vol. 57. — P. 619–624. DOI: 10.1016/S0014-827X(02)01199-0

23. Adamantane-isothiourea hybrid derivatives: synthesis, characterization, in vitro antimicrobial, and in vivo hypoglycemic activities / L. H. Al-Wahaibi, H. M.

Hassan, A. M. Abo-Kamar [et al.] // *Molecules*. — 2017. — Vol. 22. — Art. 710. DOI: 10.3390/molecules22050710

24. Synthesis and bioactivity of hydrazide-hydrazones with the 1-adamantyl-carbonyl moiety / V. H. Pham, T. P. D. Phan, D. C. Phan [et al.] // *Molecules*. — 2019. — Vol. 24. — Art. 4000. DOI: 10.3390/molecules24214000

25. Chinnapattu, M. Synthesis and biological evaluation of adamantane-based aminophenols as a novel class of antiplasmodial agents / M. Chinnapattu, K. I. Sathiyarayanan, P. S. Iyer // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2015. — Vol. 25. — P. 952–955. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.12.037

26. Examination of the antimalarial potential of experimental aminoquinolines: poor in vitro effect does not preclude in vivo efficacy / J. Srbljanović, T. Štajner, J. Konstantinović [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents*. — 2017. — Vol. 50. — P. 461–466. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.06.002

27. Novel 1-(2-aryl-2-adamantyl)piperazine derivatives with antiproliferative activity / C. Fytas, G. Zoidis, A. Tsotinis [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* — 2015. — Vol. 93. — P. 281–290. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.02.021

28. Novel adamantanyl-based thiadiazolyl pyrazoles targeting EGFR in triple-negative breast cancer / A. Sebastian, V. Pandey, C. D. Mohan [et al.] // *ACS Omega*. — 2016. — Vol. 1. — P. 1412–1424. DOI: 10.1021/acsomega.6b00251

29. A novel adamantane thiadiazole derivative induces mitochondria-mediated apoptosis in lung carcinoma cell line / A. G. Ali, M. F. Mohamed, A. O. Abdelhamid [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* — 2017. — Vol. 25. — P. 241–253. DOI: 10.1016/j.bmc.2016.10.040

30. Design, synthesis and evaluation of N-hydroxypropenamides based on adamantane to overcome resistance in NSCLC / X. Bao, Y. Sun, C. Bao [et al.] // *Bioorg. Chem.* — 2019. — Vol. 86. — P. 696–704. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.02.047

31. Spotlight on adapalene / G. E. Piérard, C. Piérard-Franchimont, P. Paquet [et al.] // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* — 2009. — Vol. 5. — P. 1565–1575. DOI: 10.1517/17425250903386269
32. Хардин, А. П. Полимерные производные адамантана / А. П. Хардин, С. С. Радченко // *Успехи химии.* — 1982. — Т. 51, № 3. — С. 480–506. DOI: 10.1070/RC1982v051n03ABEH002840
33. Новаков, И. А. Полимеры на основе производных адамантана: синтез, свойства, направления практического использования / И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон ; ВолгГТУ. — Волгоград : РПК «Политехник», 2005. — 132 с.
34. Новиков, И. А. Полимеры на основе производных адамантана: синтез, свойства, направления практического использования / И. А. Новиков, Б. С. Орлинсон // *Известия ВолгГТУ.* — 2017. — № 11 (206). — С. 9–31.
35. Colorless polyimides derived from adamantane-containing diamines / J. Miao, X. Hu, X. Wang [et al.] // *Polymer Chemistry.* — 2020. — Vol. 11, № 37. — P. 6009–6016. DOI: 10.1039/D0PY01016B
36. Synthesis and properties of new transparent (co)polyimides based on adamantane-containing diamines and aromatic tetracarboxylic dianhydrides / I. A. Novakov, B. S. Orlinson, D. V. Zav'yalov [et al.] // *Russian Chemical Bulletin.* — 2021. — Vol. 70, № 6. — P. 1141–1148. DOI: 10.1007/s11172-021-3196-1
37. Synthesis and characterization of an adamantane-based copolyimide with high transparency / Q. Li, S. S. Park, C.-S. Ha [et al.] // *High Performance Polymers.* — 2022. — Vol. 34, № 8. — P. 904-913. DOI: 10.1177/09540083221097381
38. Mathews, A. S. Fully aliphatic polyimides from adamantane-based diamines for enhanced thermal stability, solubility, transparency, and low dielectric constant / A. S. Mathews, I. Kim, C.-S. Ha // *Journal of Applied Polymer Science.* — 2006. — Vol. 102, № 4. — P. 3316–3326. — DOI: 10.1002/app.24800
39. Copolyimides with adamantyl side chains: achieving enhanced optical transparency and low dielectric properties / W. Zhang, L. Zhu, Y. Zhang [et al.] //

ACS Applied Polymer Materials. — 2026. — Vol. 8, № 10. — P. 7363–7373. DOI: 10.1021/acsapm.6c00572

40. Design and synthesis of fluorinated polyimides with low thermal expansion and enhanced dielectric properties / Y. Li, Z.-W. Pu, Z.-Z. Yang [et al.] // Journal of Colloid and Interface Science. — 2025. — Vol. 685. — P. 938–947. — DOI: 10.1016/j.jcis.2025.01.197

41. Soluble polyimides incorporating adamantane dianhydride: achieving low dielectric constant, low dissipation factor, and high transparency / W. Zhang, L. Zong, L. Zhu [et al.] // Polymer. — 2025. — Vol. 339. — Art. 129125. — DOI: 10.1016/j.polymer.2025.129125

42. Pendant adamantyl group-regulated fluorinated polyimides: synergistic optimization of low dielectric constant and optical transparency / W. Zhang, L. Zhu, L. Zong [et al.] // European Polymer Journal. — 2025. — Vol. 239. — Art. 114289. — DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2025.114289

43. Rigid twisted adamantane diamine monomer manipulated interfacial polymerization for fabricating high performance OSN membrane with disordered twisted pore structure / Y. Peng, W. Song, Y. Sun [et al.] // Journal of Membrane Science. — 2025. — Vol. 719. — Art. 123701. — DOI: 10.1016/j.memsci.2025.123701

44. Preparation of adamantyl-based high-performance polyimides: synergistic enhancement of thermal stability, dielectric properties, and transparency / W. Zhang, L. Zhu, J. Han [et al.] // Chemistry of Materials. — 2026. — DOI: 10.1021/acs.chemmater.6c00818

45. Materials and resists for 193 and 157 nm applications / M. Padmanaban, E. Alemy, R. Dammel [et al.] // Journal of Photopolymer Science and Technology. — 2001. — Vol. 14, № 4. — P. 631–640. DOI: 10.2494/photopolymer.14.631

46. Novikov, A. S. Selection of conditions for the synthesis of methacrylate monomers based on adamantane / A. S. Novikov, G. V. Malkov, A. V. Akkuratov // Synlett. — 2024. — DOI: 10.1055/a-2421-3288.

47. Novikov, A. S. Selection of conditions for the synthesis of methacrylate monomers based on adamantane / A. S. Novikov, G. V. Malkov, A. V. Akkuratov // Macroheterocycles. — 2024. — Vol. 17, № 2. — P. 150–156. DOI:10.1055/a-2421-3288

48. Synthesis of micro-crosslinked adamantane-containing matrix resins designed for deep-UV lithography resists and their application in nanoimprint lithography / Z.-H. Yang [et al.] // Nanoscale. — 2024. — Vol. 16, № 24. — P. 11584–11593. — DOI: 10.1039/d4nr00844h.

49. Ito, H. Chemical amplification resists for microlithography / H. Ito // Advances in Polymer Science. — 2005. — Vol. 172. — P. 37–245. — DOI: 10.1007/b97574.

50. Sanders, D. P. Advances in patterning materials for 193 nm and beyond / D. P. Sanders // Chemical Reviews. — 2010. — Vol. 110, № 1. — P. 321–360. — DOI: 10.1021/cr900244n.

51. Open antiviral drug discovery and development: challenges and future directions / S. Du, X. Hu, P. Li [et al.] // Acta Pharmaceutica Sinica B. — 2023. — Vol. 13, № 6. — P. 2351–2371. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.12.011.

52. Antiviral activity of 1-adamanamine (amantadine) / W. L. Davies, R. R. Grunert, R. F. Haff [et al.] // Science. — 1964. — Vol. 144, № 3620. — P. 862–863.

53. Пат. 3310469 US, МПК A61K31/00. Pharmaceutical compositions and methods utilizing 1-aminoadamantane and its derivatives / PAULSHOCK M., WATTS J.C.; заявл. 05.05.1966; опубли. 21.03.1967.

54. Пат. 3152180 US, МПК C07C233/00. Process for the production of N-tert-alkyl amides and, if desired, N-tert-alkyl amines / HAAF W.; заявл. 22.08.1961; опубли. 06.10.1964.

55. Пат. 925728 Великобритания, МПК C07C233/00. Process for the production of N-tertiary alkyl amides and N-tertiary alkyl amines / HAAF W.; Studiengesellschaft Kohle mbH; заявл. 25.08.1960; опубл. 08.05.1963.

56. Пат. 646581 Бельгия, МПК C07C. Procédé de préparation d'adamantanes / E. I. Du Pont de Nemours & Co.; заявл. 15.04.1964; опубл. 11.07.1964.

57. Über die Synthese von Adamantan-Derivaten / H. Stetter, J. Mayer, M. Schwarz [et al.] // Chemische Berichte. — 1960. — Bd. 93, H. 1. — S. 226–230.

58. The biology and chemistry of adamantane / K. Gerzon, E. V. Krumkalns, R. L. Brindle [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. — 1963. — Vol. 6, № 6. — P. 760–763.

59. Adamantane — a lead structure for drugs in clinical practice / K. Spilovska, F. Zemek, J. Korabecny [et al.] // Curr. Med. Chem. — 2016. — Vol. 23. — P. 3245–3266. DOI: 10.2174/0929867323666160525114026

60. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults / T. O. Jefferson, V. Demicheli, J. J. Deeks [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2002. — № 3. — Art. CD001169. DOI: 10.1002/14651858.CD001169

61. Crosby, N. Amantadine in Parkinson's disease / N. Crosby, K. H. Deane, C. E. Clarke // Cochrane Database Syst. Rev. — 2010. — Art. CD003468. DOI: 10.1002/14651858.CD003468

62. Caroff, S. N. Revisiting amantadine as a treatment for drug-induced movement disorders / S. N. Caroff, R. Jain, J. F. Morley // Ann. Clin. Psychiatry. — 2020. — Vol. 32. — P. 198–208. DOI: 10.1177/104012372003200309

63. Rascol, O. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders / O. Rascol, M. Fabbri, W. Poewe // Lancet Neurol. — 2021. — Vol. 20. — P. 1048–1056. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00249-0

64. Adamantane derivatives: pharmacological and toxicological properties (review) / A. A. Spasov, T. V. Khamidova, L. I. Bugaeva [et al.] // Pharmaceutical

Chemistry Journal. — 2000. — Vol. 34, № 1. — P. 1–7. — DOI: 10.1007/bf02524549.

65. Krapivin, S. V. Comparative analysis of the effects of adapromine, midantane, and bromantane on bioelectrical activity of rat brain / S. V. Krapivin, S. A. Sergeeva, I. S. Morozov // *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny*. — 1998. — Vol. 125. — P. 151–155. DOI: 10.1007/BF02496845

66. Antiviral options and therapeutics against influenza: history, latest developments and future prospects / C. Meseko, M. Sanicas, K. Asha [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* — 2023. — Vol. 13. — Art. 1269344. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1269344

67. Cheetham, J. J. Comparison of the interaction of the anti-viral chemotherapeutic agents amantadine and tromantadine with model phospholipid membranes / J. J. Cheetham, R. M. Epand // *Biosci. Rep.* — 1987. — Vol. 7. — P. 225–230. DOI: 10.1007/BF01124793

68. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea / V. Lukashevich, S. Del Prato, M. Araga [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* — 2014. — Vol. 16. — P. 403–409. DOI: 10.1111/dom.12229

69. Use of vildagliptin in management of type 2 diabetes: effectiveness, treatment persistence and safety from the 2-year real-life VILDA study / D. Simon, B. Detournay, E. Eschwege [et al.] // *Diabetes Ther.* — 2014. — Vol. 5. — P. 207–224. DOI: 10.1007/s13300-014-0064-0

70. Novel adamantane derivatives: synthesis, cytotoxicity and antimicrobial properties / Ł. Popiołek, W. Janas, A. Hordyjewska [et al.] // *Appl. Sci.* — 2024. — Vol. 14. — Art. 3700. DOI: 10.3390/app14093700

71. Dapagliflozin or saxagliptin in pediatric type 2 diabetes / N. Shehadeh, T. Barrett, P. Galassetti [et al.] // *NEJM Evid.* — 2023. — Vol. 2. — Art. EVIDoa2300210. DOI: 10.1056/EVIDoa2300210

72. Mekhanizmy neĭrotropnogo deĭstviya bromantana [Механизмы нейротропного действия бромантана] / I. S. Morozov, G. S. Pukhova, N. A. Avdulov [et al.] // Эксперим. И клин. Фармакология. — 1999. — Т. 62. — С. 11–14.

73. Oliynyk, S. The pharmacology of actoprotectors: practical application for improvement of mental and physical performance / S. Oliynyk, S. Oh // Biomol. Ther. — 2012. — Vol. 20. — P. 446–456. DOI: 10.4062/biomolther.2012.20.5.446

74. Effect of bromantane, a new immunostimulating agent with psychostimulating activity, on the release and metabolism of dopamine in the striatum of freely moving rats: a microdialysis study / T. V. Grekhova, R. R. Gainetdinov, T. D. Sotnikova [et al.] // Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny. — 1995. — Vol. 119. — P. 294–296. DOI: 10.1007/BF02445840

75. Anti-Parkinsonian activity of hemantane on a model of hemiparkinsonian syndrome in rats / E. A. Ivanova, I. G. Kapitsa, E. A. Val'dman [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. — 2015. — Vol. 159. — P. 380–383. DOI: 10.1007/s10517-015-2968-8

76. Negi, P. Diamonds for the mind: exploring the potential of adamantane against Alzheimer's disease / P. Negi, N. D. Arote, V. B. Patravale // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. — 2026. — Vol. 26. — DOI: 10.2174/0113895575426460260130103605.

77. Багрий, Е. И. Адамантаны: получение, свойства, применение / Е. И. Багрий. — Москва : Наука, 1989. — 264 с.

78. Fort, R. C. Adamantane: the chemistry of diamond molecules / R. C. Fort. — New York ; Basel : Marcel Dekker, 1976. — 370 p.

79. Schleyer, P. V. R. The preparation and reactivity of 2-substituted adamantanes / P. V. R. Schleyer, R. D. Nicholas // Journal of the American Chemical Society. — 1961. — Vol. 83, № 1. — P. 182–187. DOI: 10.1021/ja01462a036

80. Oldenziel, O. H. A simple one-step synthesis of 2-cyanoadamantane, a precursor to adamantane-2-carboxylic acid / O. H. Oldenziel, A. M. Van Leusen // *Synthetic Communications*. — 1972. — Vol. 2, № 5. — P. 281–283. — DOI: 10.1080/00397917208061981

81. Synthesis of 2-amino-2-cyanoadamantane and its derivatives / Yu. V. Popov, V. M. Mokhov, N. A. Tankabekyan [et al.] // *Russian Journal of Applied Chemistry*. — 2012. — Vol. 85, № 9. — P. 1387–1394. — DOI: 10.1134/S1070427212090145

82. Comparisons of the influenza virus A M2 channel binding affinities, anti-influenza virus potencies and NMDA antagonistic activities of 2-alkyl-2-aminoadamantanes and analogues / A. Kolocouris, P. Spearpoint, S. R. Martin [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 2008. — Vol. 18, №. 23. — P. 6156–6160. — DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.10.003

83. Aminoadamantanes with persistent in vitro efficacy against H1N1 (2009) influenza A / A. Kolocouris, C. Tzitzoglaki, F. B. Johnson [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2014. — Vol. 57, № 11. — P. 4629–4639. — DOI: 10.1021/jm500598u

84. Synthesis of some 4-mono- and 4,5-disubstituted homoadamantanes (tricyclo[4.3.1.1^{3,7}]undecanes) / J. L. M. A. Schlatmann, J. G. Korsloot, J. Schut // *Tetrahedron*. — 1970. — Vol. 26, № 3. — P. 949–954. — DOI: 10.1016/S0040-4020(01)97892-5

85. Design and synthesis of bioactive adamantanaminoalcohols and adamantanamines / G. Zoidis, N. Kolocouris, J. M. Kelly [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2010. — Vol. 45, № 11. — P. 5022–5030. — DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.08.009

86. Are the 2-isomers of the drug rimantadine active anti-influenza A agents* / G. Zoidis, N. Kolocouris, G. B. Foscolos [et al.] // *Antiviral Chem. Chemother.* — 2003. — Vol. 14, № 3. — P. 153–164. DOI: 10.1177/095632020301400305

87. Design and synthesis of bioactive adamantane spiro heterocycles* / N. Kolocouris, G. Zoidis, G. B. Foscolos [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 2007. — Vol. 17, № 15. — P. 4358–4362. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.04.108

88. Majerski, Z. 4-Protoadamantanone / Z. Majerski, Z. Hamersak // *Organic Syntheses*. — 1979. — Vol. 59. — P. 147–152. — DOI: 10.15227/orgsyn.059.0147

89. Kolocouris, N. Facile synthetic routes to 2-oxo-1-adamantanalkanoic acids / N. Kolocouris, G. Zoidis, C. Fytas // *Synlett*. — 2007. — № 7. — P. 1063–1066. — DOI: 10.1055/s-2007-973899

90. Farcasiu, D. Synthesis of 2-epoxymethylenadamantane and adamantane-2-carboxylic acid / D. Farcasiu // *Synthesis*. — 1972. — P. 615–616. DOI: 10.1055/s-1972-21946

91. Hoogenboom, B. E. P-Tosylsulfonylmethyl isocyanide / B. E. Hoogenboom, O. H. Oldenziel, A. M. Van Leusen // *Organic Syntheses*. — 1988. — Vol. 6. — P. 987–990. DOI: 10.15227/orgsyn.057.0102

92. Preparation and ¹H-NMR spectra of some adamantane derivatives — 2-formyladamantene, 4,4-adamantylene-1,3-dioxanes and some geminal substituted adamantanes, including 2-adamantylencyclobutanone / E. Bernaert, D. Danneels, M. Anteunis [et al.] // *Tetrahedron*. — 1973. — Vol. 29. — P. 4127–4136.

93. Yurchenko, A. G. Reaction of organomagnesium compounds of adamantane series with carbonyl compounds / A. G. Yurchenko, T. V. Fedorenko // *Zhurnal Organicheskoi Khimii*. — 1987. — Vol. 23. — P. 970–976.

94. Wanka, L. The lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives / L. Wanka, K. Iqbal, P. R. Schreiner // *Chemical Reviews*. — 2013. — Vol. 113, № 5. — P. 3516–3604. — DOI: 10.1021/cr100264t

95. Borch, R. F. The cyanohydridoborate anion as a selective reducing agent / R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst // Journal of the American Chemical Society. — 1971. — Vol. 93. — P. 2897–2904. DOI: 10.1021/ja00741a013
96. Discovery of highly potent pinanamine-based inhibitors against amantadine- and oseltamivir-resistant influenza A viruses / X. Zhao, R. Li, Y. Zhou [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. — 2018. — Vol. 61, № 12. — P. 5187–5198. — DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00042
97. Synthesis and antiviral activity evaluation of some aminoadamantane derivatives / N. Kolocouris, G. B. Foscolos, A. Kolocouris [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. — 1994. — Vol. 37, № 18. — P. 2896–2902. — DOI: 10.1021/jm00044a010
98. Kolocouris, A. Synthesis of heterocyclic aminoadamantanes of pharmacological interest : Ph.D. dissertation / A. Kolocouris ; National and Kapodistrian University of Athens. — Athens, 1995.
99. Synthesis and antiviral activity evaluation of some new aminoadamantane derivatives. 2 / N. Kolocouris, A. Kolocouris, G. B. Foscolos [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. — 1996. — Vol. 39, № 17. — P. 3307–3318. DOI: 10.1021/jm950891z
100. Mould, J. A. Influenza B Virus BM2 Protein Has Ion Channel Activity that Conducts Protons across Membranes / J. A. Mould, R. G. Paterson, M. Takeda [et al.] // Developmental Cell. — 2003. — Vol. 5. — P. 175-184. DOI: 10.1016/S1534-5807(03)00190-4
101. Pielak, R. M. Flu channel drug resistance: a tale of two sites / R. M. Pielak, J. J. Chou // Protein & Cell. — 2010. — Vol. 1. — P. 246 -258. DOI:10.1007/s13238-010-0025-y
102. Pielak, R. M. Influenza M2 proton channels / R. M. Pielak, J. J. Chou // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Biomembranes. — 2011. — Vol. 1808, № 2. — P. 522–529. — DOI: 10.1016/j.bbamem.2010.04.015

103. Drug sensitivity, drug-resistant mutations, and structures of the conductance domains of three viral porins / M. Sharma, C. G. Li, D. D. Busath [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Biomembranes*. — 2011. — Vol. 1808, № 2. — P. 538–546. — DOI: 10.1016/j.bbamem.2010.07.003
104. Hrdina, R. Directed C–H functionalization of the adamantane framework / R. Hrdina // *Synthesis*. — 2019. — Vol. 51, № 3. — P. 629–642. — DOI: 10.1055/s-0037-1610321
105. 1,2-Annulated adamantane heterocyclic derivatives as anti-influenza A virus agents / V. Pardali, E. Giannakopoulou, A. Konstantinidi [et al.] // *Croatica Chemica Acta*. — 2019. — Vol. 92, № 2. — P. 211–228. — DOI: 10.5562/cca3540
106. . Chakrabarti, J. K. Chemistry of adamantane. Part III. The synthesis and reactions of 1,2-disubstituted adamantane derivatives / J. K. Chakrabarti, S. S. Szinai, A. Todd // *Journal of the Chemical Society C: Organic*. — 1970. — № 9. — P. 1303–1309. — DOI: 10.1039/J39700001303
107. Lunn, W. H. W. Adamantane chemistry. Part I. The synthesis of 1,2-disubstituted adamantanes / W. H. W. Lunn, W. D. Podmore, S. S. Szinai // *Journal of the Chemical Society C: Organic*. — 1968. — № 3. — P. 1657–1660. — DOI: 10.1039/J39680001657
108. Zoidis, G. Design and synthesis of bioactive 1,2-annulated adamantane derivatives/ G. Zoidis, A. Tsotinis, N. Kolocouris [et al.] // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2008. — Vol. 6. — P. 3177–3185. — DOI: 10.1039/b804907f
109. Zoidis, G. An intriguing and facile one-pot catalytic synthesis of N-alkylated lactams / G. Zoidis, L. Naesens, E. De Clercq // *Monatshefte für Chemie*. — 2013. — Vol. 144. — P. 515–521. — DOI: 10.1007/s00706-013-0924-8
110. Kolocouris, A. Synthesis of 2-(2-Adamantyl)Piperidines and Structure Anti-Influenza Virus A Activity Relationship Study Using a Combination of NMR Spectroscopy and Molecular Modeling / A. Kolocouris, D. Tataridis, G. Fytas [et

al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 1999. — Vol. 9. — P. 3465-3470. DOI: 10.1016/S0960-894X(99)00631-9

111. Stamatiou, G. Novel 3-(2-Adamantyl)pyrrolidines with potent activity against influenza A virus—identification of aminoadamantane derivatives bearing two pharmacophoric amine groups/ G. Stamatiou, A. Kolocouris, N. Kolocouris [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 2001. — Vol. 11. — P. 2137–2142 — DOI: 10.1016/S0960-894X(01)00388-2

112. Stamatiou, G. Heterocyclic rimantadine analogues with antiviral activity / G. Stamatiou [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. — 2003. — Vol. 11. — P. 5485. DOI:10.1016/j.bmc.2003.09.024

113. Setaki, D. Synthesis, conformational characteristics and anti-influenza virus A activity of some 2-adamantylsubstituted azacycles / D. Setaki [et al.] // *Bioorganic Chemistry*. — 2006. — Vol. 34, № 5. — P. 248–273. DOI:10.1016/j.bioorg.2006.06.002

114. Duque, M. Inhibitors of the M2 channel of influenza A virus / M. Duque [et al.] // *Bioorganic Chemistry*. — 2010. — Vol. 38, № 9. — P. 238–263.

115. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045 / P. Saeedi, I. Petersohn, P. Salpea [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. — 2019. — Vol. 157. — Art. 107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843

116. Shaw, J. E. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 / J. E. Shaw, R. A. Sicree, P. Z. Zimmet // *Diabetes Research and Clinical Practice*. — 2010. — Vol. 87, № 1. — P. 4–14. DOI: 10.1016/j.diabres.2009.10.007

117. Hu, F. B. Sedentary lifestyle and risk of obesity and type 2 diabetes / F. B. Hu // *Lipids*. — 2003. — Vol. 38, № 2. — P. 103–108. — DOI: 10.1007/s11745-003-1038-4

118. Obesity rise plateaus in developed nations and accelerates in developing nations / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // *Nature*. — 2026. — Vol. 653, № 8094. — P. 510–518
119. Ahmed, S. K. Obesity: prevalence, causes, consequences, management, preventive strategies and future research directions / S. K. Ahmed, R. A. Mohammed // *Metabolism Open*. — 2025. — Vol. 27. — Art. 100375. — DOI: 10.1016/j.metop.2025.100375
120. Synergistic effects of obesity and type 2 diabetes on adiposity-related cancer risk across age strata / A. E. Henney, M. Heague, U. Alam [et al.] // *BMC Medicine*. — 2026. — Vol. 24. — Art. 312. — DOI: 10.1186/s12916-026-04842-8
121. Obesity and cancer: a current overview of epidemiology, pathogenesis, outcomes, and management / S. Pati, W. Irfan, A. Jameel [et al.] // *Cancers (Basel)*. — 2023. — Vol. 15, № 2. — Art. 485. — DOI: 10.3390/cancers15020485
122. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study / M. Arnold, N. Pandeya, G. Byrnes [et al.] // *Lancet Oncology*. — 2015. — Vol. 16, № 1. — P. 36–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71123-4
123. Wild, S. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild, G. Roglic, A. Green // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 1047–1053. DOI: 10.2337/diacare.27.5.1047
124. Bays, H. E. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys / H. E. Bays, R. H. Chapman, S. Grandy // *International Journal of Clinical Practice*. — 2007. — Vol. 61. — P. 737–747. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01336.x.
125. Day, C. Metabolic syndrome, or what you will: definitions and epidemiology / C. Day // *Diabetes Vasc. Dis. Res.* — 2007. — Vol. 4. — P. 32–38. DOI: 10.3132/dvdr.2007.003

126. Seckl, J. R. Minireview: 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 — a tissue specific amplifier of glucocorticoid action / J. R. Seckl, B. R. Walker // *Endocrinology*. — 2001. — Vol. 142. — P. 1371–1376. DOI: 10.1210/endo.142.4.1371
127. Wamil, M. Inhibition of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a promising therapeutic target / M. Wamil, J. R. Seckl // *Drug Discovery Today*. — 2007. — Vol. 12. — P. 504–520. DOI: 10.1016/j.drudis.2007.06.001
128. Fotsch, C. Blockade of glucocorticoid excess at the tissue level: inhibitors of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a therapy for type 2 diabetes / C. Fotsch, M. Wang // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2008. — Vol. 51. — P. 4851–4857. DOI: 10.1021/jm800369f
129. Lipson, V. V. Development of 11β -HSD1 inhibitors for the treatment of metabolic syndrome / V. V. Lipson, L. L. Zamigajlo, O. N. Petrova // *Ukrainica Bioorganica Acta*. — 2011. — Vol. 2. — P. 3–13.
130. Пат. 108368 US, МКИ. Adamantylacetamide derivatives as inhibitors of the 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 enzyme : № 015304 : заявл. 29.05.2004 : опубли. 17.10.2005 / J. T. Link [et al.]. — 7 с.
131. Пат. 074330 US, МКИ. Inhibitors of the 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 enzyme : № 00402 : заявл. 05.01.2006 : опубли. 13.06.2006 / J. J. Rohde [et al.]. — 8 с.
132. Пат. US 048750, МКИ. Novel compounds of substituted and unsubstituted adamantyl amides : № 03311 : заявл. 20.10.2005 : опубли. 12.10.2006 / H. Cheng, B. M. Cole, P. Thi Quy Le. — 8 с.
133. Пат. US 024627, МКИ. N-2 adamantanyl-2-phenoxy-acetamide derivatives as 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors : № 054197 : заявл. 26.08.2005 : опубли. 09.03.2006 / L. Jaroskova [et al.]. — 6 с.
134. Rohde, J. J. Discovery and metabolic stabilization of potent and selective 2-amino-N-(adamant-2-yl)acetamide 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1

inhibitors / J. J. Rohde [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. — 2007. — Vol. 50. — P. 149–164. DOI: 10.1021/jm0609364

135. Sorensen, B. Adamantane 11 β -HSD1 inhibitors: application of an isocyanide multicomponent reaction / B. Sorensen [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. — 2006. — Vol. 16. — P. 5958–5962. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.08.129

136. Synthesis and biological evaluation of heterocycle containing adamantane β -HSD1 inhibitors / V. S. C. Yeh [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. — 2006. — Vol. 16. — P. 5414–5419. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.07.055

137. Sorensen, B. Adamantane sulfone and sulphonamide 11 β -HSD1 inhibitors / B. Sorensen [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. — 2007. — Vol. 17. — P. 527–532. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.10.008.

138. Пат. 105923 US. Process for production of hydroxyadamantaneamine : № 447795 : заявл. 28.09.2007 : опубли. 27.12.2011 / H. Watanabe. — 5 с.

139. Xia, G. Design and synthesis of (E)-1-arylsulfonylpiperidine-2-carboxamides as 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors / G. Xia, L. Liu, H. Liu // Chem. Med. Chem. Lett. — 2013. — Vol. 8. — P. 1–5. DOI: 10.1007/s11468-013-9587-1

140. Discovery of orally active butyrolactam 11 β -HSD1 inhibitors / V. S. C. Yeh [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. — 2006. — Vol. 16. — P. 5555–5560. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.08.034

141. Yeh, V. S. C. A highly efficient synthesis of potent and selective butyrolactam inhibitors of 11 β -HSD1 / V. S. C. Yeh, R. Kurukulasuriya, F. A. Kerdesky // Organic Letters. — 2006. — Vol. 8. — P. 3963–3966. DOI: 10.1021/ol061429j

142. Becker, C. L. A convergent process for the preparation of adamantane 11- β -HSD-1 inhibitors / C. L. Becker [et al.] // Org. Process Res. Dev. — 2008. — Vol. 12. — P. 1114–1118. DOI: 10.1021/op800065q

143. An, G. Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor ABT-384 and its two active metabolites in healthy volunteers: population analysis of data from a drug-drug interaction study / G. An [et al.] // *Drug Metab. Dispos.* — 2013. — Vol. 41. — P. 1035–1045. DOI: 10.1124/dmd.112.049742
144. Patel, J. R. Discovery of adamantane ethers as inhibitors of 11 β -HSD-1: synthesis and biological evaluation / J. R. Patel [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 2007. — Vol. 17. — P. 750–755. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.10.074
145. Scott, J. Medicinal chemistry of inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) / J. Scott, F. Goldberg, A. Turnbull // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2013. — Vol. 59. — P. 149–164. DOI: 10.1021/jm4014746
146. Cheng, H. The development and SAR of pyrrolidine carboxamide 11 β -HSD1 inhibitors / H. Cheng, J. Hoffman, P. Le [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 2010. — Vol. 20, № 9. — P. 2897–2902. — DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.03.032
147. Boudon, S. Design, synthesis, and biological evaluation of novel selective peptide inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 / S. Boudon, M. Heid, A. Vuorinen [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. — 2018. — Vol. 26, № 18. — P. 5128–5139. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.09.009
148. Ryu, J. H. Synthesis and biological evaluation of picolinamides as potent inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) / J. H. Ryu, S. Kim, H. Y. Han [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 2015. — Vol. 25, № 3. — P. 695–700. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.11.074
149. Byun, S. Y. A novel highly potent and selective 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, UI-1499 / S. Y. Byun, Y. J. Shin, K. Y. Nam [et al.] // *Life Sciences*. — 2015. — Vol. 120. — P. 1–7. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.11.001

150. Daghigh, V. High-temperature polyimide composites — a review on polyimide types, manufacturing, and mechanical and thermal behavior / V. Daghigh, H. Daghigh, R. Harrison // *Journal of Composites Science*. — 2025. — Vol. 9. — Art. 526. — DOI: 10.3390/jcs9100526
151. Gong, Y. Molecular design of polyimide films for combating atomic oxygen erosion through combining experiments with simulations: a state-of-the-art review / Y. Gong // *Polymer Degradation and Stability*. — 2024. — Vol. 220. — Art. 110645. — DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2023.110645
152. Sajjad, L. Recent progress and challenges of photosensitive polyimides in advanced packaging: technology beyond limit / L. Sajjad, R. E. Ustad // *European Polymer Journal*. — 2025. — Vol. 239. — Art. 114302. — DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2025.114302
153. Double-layer nacre-inspired polyimide-mica nanocomposite films with excellent mechanical stability for LEO environmental conditions / X. P. Pan, B. Wu, H. L. Gao [et al.] // *Advanced Materials*. — 2022. — Vol. 33. — Art. E2105299. DOI: 10.1002/adma.202105299
154. Polyimides and their diverse applications in multiple optoelectronic devices / Y. Dong, J. Ma, S. Yang, H. Yang // *Advanced Devices & Instrumentation*. — 2023. — Vol. 4. — Art. 6986. — DOI: 10.34133/adi.0011
155. High-performance polyimides with enhanced solubility and thermal stability for biomimetic structures in extreme environment / Jichao Chen, Jiping Yang, Zhiyong Ma [et al.] // *Biomimetics*. — 2026. — Vol. 11, iss. 1. — Art. 61. — URL: DOI: 10.3390/biomimetics11010061
156. Skin mimicking-sweating evaporation polyimide cooling film for electronic devices / M. Jiang, C. Xiao, X. S. He [et al.] // *Science China Technological Sciences*. — 2023. — Vol. 66. — P. 2797–2807. DOI: 10.1007/s11431-023-2374-0
157. New aromatic polyamides and polyimides having an adamantane bulky group / D. Plaza-Lozano, B. Comesaña, M. De la Viuda [et al.] // *Materials Today*

Communications. — 2015. — Vol. 5. — P. 23–31. DOI: 10.1016/j.mtcomm.2015.10.001

158. Lv, Z. Dong, X. Dai [et al.] // Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry. — 2018. — Vol. 56. — P. 549–559. — DOI: 10.1002/pola.28928.

159. Low dielectric, transparent fluorinated polyimides containing adamantane structure: effect of imidization methods / W. Zhang, L. Zong, L. Zhu [et al.] // Polymer. — 2025. — Vol. 337. — Art. 128981. — DOI: 10.1016/j.polymer.2025.128981

160. Hsiao, S.-H. Synthesis and properties of new adamantane-based poly(ether imide)s / S.-H. Hsiao, C.-T. Lee, Y.-T. Chern // Journal of Polymer Science. Part A: Polymer Chemistry. — 1999. — Vol. 37, № 11. — P. 1619–1628. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0518(19990601)37:11<1619::AID-POLA7>3.0.CO;2-B

161. Hsiao, S.-H. Synthesis and characterization of new adamantane-based polyimides / S.-H. Hsiao, C.-T. Li // Macromolecules. — 1998. — Vol. 31, № 21. — P. 7213–7217. — DOI: 10.1021/ma980649c

162. Watanabe, Y. Synthesis of semiaromatic polyimides from aromatic diamines containing adamantyl units and alicyclic dianhydrides / Y. Watanabe, Y. Shibasaki, S. Ando, M. Ueda // Journal of Polymer Science. Part A: Polymer Chemistry. — 2004. — Vol. 42, № 6. — P. 1430–1440. DOI: 10.1002/pola.10990

163. Watanabe, Y. New negative-type photosensitive alkaline-developable semi-aromatic polyimides with low dielectric constants based on poly(amic acid) from aromatic diamine containing adamantyl units and alicyclic dianhydrides, a cross-linker, and a photoacid generator / Y. Watanabe, Y. Shibasaki, S. Ando, M. Ueda // Polymer Journal. — 2005. — Vol. 37, № 4. — P. 270–276. DOI: 10.1295/polymj.37.270

164. Takeichi, T. Synthesis and characterization of novel fully aliphatic polyimidosiloxanes based on alicyclic or adamantyl diamines / T. Takeichi, Y.

Yonekura, T. Yamazaki, J. Kadota // Journal of Polymer Science. Part A: Polymer Chemistry. — 2006. — Vol. 44, № 18. — P. 5254–5270. DOI: 10.1002/pola.21636

165. Наход, М. А. Синтез и исследование новых (со)полиимидов на основе 1,4-замещенных адамантансодержащих диаминов : дис. ... канд. хим. наук : 2.6.11 / Наход Мария Александровна ; ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет». — Волгоград, 2022. — 150 с.

166. Пат. № 2751883 С1 Российская Федерация, МПК C08G 73/10 (2006.01), C08L 79/08 (2006.01). Полиимиды и сополиимиды как диэлектрические материалы : № 2020141534 : заявл. 16.12.2020 : опубл. 19.07.2021, Бюл. № 20 / И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, Е. Н. Савельев [и др.] ; заявитель ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет». — 14 с.

167. Furuya, T. Biocatalytic production of 5-hydroxy-2-adamantanone by P450cam coupled with NADH regeneration / T. Furuya, T. Kanno, H. Yamamoto [et al.] // Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic. — 2013. — Vol. 94. — P. 111–118. DOI: 10.1016/j.molcatb.2013.05.003

168. Stampolaki, M. Adamantane-based inhibitors of the influenza A M2 proton channel: structure-based design, biological evaluation, and synthetic approaches / M. Stampolaki, M.-E. Kouridaki, K. Georgiou, A. Kolocouris // RSC Medicinal Chemistry. — 2026. — Vol. 17, № 4. — P. 1811–1846. DOI: 10.1039/d5md01027f

169. Днепровский, А. С. Теоретические основы органической химии : учебное пособие для вузов / А. С. Днепровский, Т. И. Темникова. — 2-е изд., перераб. и доп. — Ленинград : Химия, Ленингр. отд-ние, 1991. — 559 с.

170. More O'Ferrall, R. A. Relationships between E2 and E1cB mechanisms of β -elimination / R. A. More O'Ferrall // Journal of the Chemical Society B. — 1970. — P. 274–277. DOI: 10.1039/J29700000274

171. Ингольд, К. Теоретические основы органической химии : перевод с английского / К. Ингольд ; под ред. И. П. Белецкой. — 2-е изд. — Москва : Мир, 1973. — 1055 с.

172. Patai, S. The Chemistry of the Carbonyl Group / S. Patai. — London ; New York : John Wiley & Sons, 1966. — 1027 p.
173. Szwarc, M. Ions and Ion Pairs in Organic Reactions : in 2 vol. / M. Szwarc. — New York : Wiley-Interscience, 1972–1974. — Vol. 1–2. — 1146 p.
174. Райхардт, К. Растворители и эффекты среды в органической химии : пер. с англ. / К. Райхардт ; под ред. М. Г. Кузьмина. — Москва : Мир, 1991. — 763 с.
175. Pace, V. 2-Methyltetrahydrofuran (2-MeTHF): a versatile eco-friendly alternative to THF in organic synthesis / V. Pace, P. Hoyos, L. Castoldi [et al.] // ChemSusChem. — 2012. — Vol. 5, № 8. — P. 1369–1379. DOI: 10.1002/cssc.201100780
176. 2-Methyltetrahydrofuran as a solvent of choice for organometallic transformations and organic synthesis / J. N. Ayres, J. B. Ling, K. B. Ling [et al.] // ACS Omega. — 2019. — Vol. 4, № 1. — P. 1234–1241. DOI: 10.1021/acsomega.8b03027
177. Seyferth, D. The Grignard Reagents / D. Seyferth // Organometallics. — 2009. — Vol. 28, № 6. — P. 1598–1605. — DOI: 10.1021/om900088z
178. Grignard Reagents: New Developments / ed. H. G. Richey Jr. — New York : John Wiley & Sons, 2000. — 418 p. — ISBN 0-471-99908-3
179. Kurti, L. Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background, Mechanism, and Experimental Procedures / L. Kurti, B. Czakó. — Amsterdam : Elsevier Academic Press, 2005. — 800 p. — ISBN 978-0-12-429785-2.
180. Tietze, L. F. Domino Reactions in Organic Synthesis / L. F. Tietze // Chemical Reviews. — 1996. — T. 96, № 1. — C. 115–136. — DOI: 10.1021/cr950027e

181. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry / B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, A. R. Tatchell. — 5-е изд. — Harlow : Longman Scientific & Technical, 1989. — 1949 с. — ISBN 0-582-46241-8

182. Alwan, I. Y. The Importance and Applications of Knoevenagel Reaction (Brief Review) / I. Y. Alwan // Oriental Journal of Chemistry. — 2019. — Vol. 35, № 1. — P. 423–429. — DOI: 10.13005/ojc/350151

183. Recent Developments in Knoevenagel Condensation Reaction: A Review // Journal of Applied Science and Research. — 2022. — Vol. 6, № 2. — P. 1–14. — DOI: 10.55218/JASR.20226201

184. Palasz A., Goszczycki P., Cież D., Błaszczak A., Marchewka A., Ogos M., Barczyk D. Synthesis and Investigation of Photophysical Properties of Fluorescent Dyes Obtained by the Knoevenagel Condensation Reaction of Mono, Di or Tri Formyl Aromatic Aldehydes and Various CH Acids // SSRN. — 2024. — DOI: 10.2139/ssrn.4972134

185. Попов Ю. В. Синтез 2-амино-2-цианоадамантана и его производных / Ю. В. Попов, В. М. Мохов, Н. А. Танкабекян [и др.] // Russian Journal of Applied Chemistry. — 2012. — Vol. 85, № 9. — P. 1387–1394. — DOI: 10.1134/S1070427212090145

186. Alamri M. A. Fluorophenyl adamantane derivatives anticancer activity and biological targets // Journal of Molecular Structure. — 2025. — Vol. 1326. — Art. 141103. — DOI: 10.1016/j.molstruc.2024.141103

187. Moshtaghi Zonouz A., Abkar Aras M., Jafari N., Rezaei Z., Hamishehkar H. Green synthesis of new adamantane-containing dihydropyrimidine derivatives as potential anticancer agents // RSC Advances. — 2025. — Vol. 15, № 10. — P. 7949–7955. DOI:10.1039/d5ra00284b

188. Helal M. H., Abusaif M. S., Ragab A., El-Gaby M. S. A., Ammar Y. A. Recent advances in adamantane-linked heterocycles: synthesis and biological

activity // *Molecular Diversity*. — 2026. — Vol. 30. — P. 3471–3519. — DOI: 10.1007/s11030-025-11384-3

189. Popov Yu. V., Mokhov V. M., Tankabekyan N. A. Condensation of adamantanone with methylene-active compounds // *Russian Journal of Applied Chemistry*. — 2013. — Vol. 86, № 3. — P. 404–409. — DOI: 10.1134/S1070427213030191