

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н.ВОРОЖЦОВА
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи



Можайцев Евгений Сергеевич

**Синтез новых соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты
через ациклические линкеры**

1.4.3. – Органическая химия

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата наук

Научный руководитель:

К.Х.Н.

Суслов Евгений Владимирович

Новосибирск – 2021

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Синтез сложных эфиров, амидов, тиамидов, мочеви, тиомочеви, уретанов, тиауретанов, а также монотерпеновых производных, содержащих в своей структуре адамантановый фрагмент (Литературный обзор).....	10
1.1 Методы синтеза сложных эфиров 1- и 2-адамантанкарбоновых кислот.....	10
1.2 Синтез амидов 1- и 2-адамантанкарбоновых кислот.....	15
1.3 Синтез тиамидов 1- адамантанкарбоновой кислоты.....	22
1.4 Синтез мочеви, содержащих 1- и 2-адамантанзамещенные фрагменты	24
1.5 Синтез тиомочеви, содержащих 1- и 2-адамантанзамещенные фрагменты.....	32
1.6 Синтез уретанов, содержащих 1- и 2-адамантанзамещенные фрагменты	35
1.7 Синтез тиауретанов, содержащих 1- и 2-адамантанзамещенные фрагменты.....	38
1.8 Синтез соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты, соединенные через ациклические линкеры.....	39
Глава 2. Синтез сложных эфиров, амидов, тиамидов, мочеви, тиомочеви, уретанов, тиауретанов сочетающих в своей структуре адамантановый и монотерпеноидный фрагменты	55
2.1 Получение сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты.....	55
2.2 Получение амидов, тиамидов и сульфамидов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты.....	56
2.2.1 Синтез монотерпеноидных аминов.....	56
2.2.2 Синтез амидов 1-адамантанкарбоновой кислоты.....	63
2.2.3 Синтез амидов 2-адамантанкарбоновой кислоты.....	64
2.2.4 Синтез амидов монотерпеновых кислот.....	65
2.2.5 Синтез тиамидов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты ..	66
2.3 Синтез мочеви, тиомочеви, уретанов и тиауретанов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты.....	67
2.3.1 Синтез мочеви и тиомочеви, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты.....	68
2.3.2 Синтез уретанов и тиауретанов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты.....	70
2.4 Анализ данных по активности синтезированных амидов по отношению к ортопоксвирусам	73
2.5 Анализ данных по активности полученных соединений по отношению к ферменту репарации ДНК человека Tdp1	79

2.5.1 Анализ данных по активности синтезированных сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты, содержащих монотерпеноидные фрагменты	80
2.5.2 Анализ данных по активности синтезированных амидов, тиаамидов и сульфамидов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты	82
2.5.3 Анализ данных по активности синтезированных мочевины и тиомочевины, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты.....	85
2.5.4 Анализ данных по активности синтезированных уретанов и тиауретанов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты	89
Глава 3. Экспериментальная часть.....	92
Заключение	126
Список сокращений	127
Список литературы	129

Введение

Структуры, сочетающие в себе два изопреновых фрагмента - монотерпены, а также их производные, широко распространены в природе. Интерес к этой группе соединений обусловлен их разнообразной биологической активностью вместе с их относительно низкой цитотоксичностью [1]. С другой стороны, адамантан представляет собой симметричную каркасную жесткую липофильную структуру, обуславливающую связывание с различными биологическими мишенями, что обеспечивает разнообразную активность его производных [2]. Соединения, объединяющие эти два фрагмента – адамантановый и монотерпеноидный, в одной структуре, с большой долей вероятности будут обладать интересной биологической активностью одновременно с низкой цитотоксичностью.

Актуальность темы исследования.

В настоящее время в медицинской химии для решения задачи поиска структур, обладающих выраженной биологической активностью, применяются несколько подходов, одним из которых является синтез структур, содержащих известные фармакофорные группы. К таковым можно отнести и адамантильный фрагмент. Соединения, содержащие адамантан в своей структуре, проявляют разнообразную биологическую активность: противовирусную (амантадин **1**, римантадин **2**, тромантадин **3**), антидиабетическую (Saxagliptin **4** - ингибитор DPP-IV), противораковую (Adaphostin (NSC680410) **5**), противотуберкулезную (SQ109 **6**) (рис. 1) и др [2].

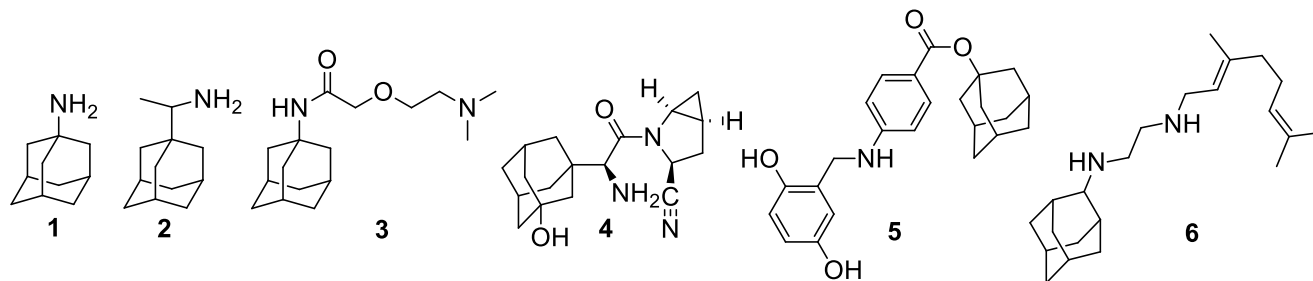


Рисунок 1.

Еще один подход, используемый в медицинской химии для создания новых лекарственных средств, основан на синтетических трансформациях низкотоксичных природных биологически активных метаболитов. Достаточно упомянуть, что практически половина лекарств, внедренных в медицинскую практику в период 1981-2010 гг., базируется на природных соединениях [3]. Так, интерес представляют монотерпены, в частности, для их производных показана разнообразная биологическая активность, например противовирусная, антипаркинсоническая, противотуберкулезная и др. [1].

Поиск и разработка методов синтеза и получения новых высокоэффективных и низкотоксичных соединений для терапии различных заболеваний является важной актуальной практической задачей.

Степень разработанности темы.

В настоящее время известен ряд соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеновый фрагменты, проявляющих различную биологическую активность. Синтез и выявленная активность подобных соединений детально описаны в главе 1.8. Тем не менее, стоит упомянуть адамантановое производное SQ109 **6**, содержащее фрагмент цитраля, которое в настоящий момент находится на второй стадии клинических испытаний в качестве препарата для терапии туберкулеза.

В литературе описан ряд разнообразных иминов и вторичных аминов, производных 1- и 2-аминоадамантанов и ациклических, моноциклических и бициклических монотерпенов, активных по отношению к ферменту репарации ДНК человека Tdp1 [4–7], являющегося перспективной мишенью для повышения эффективности противораковой терапии производными камптотецина [8]. Подобные ингибиторы продемонстрировали активность в микромолярном диапазоне концентраций, что делает актуальной дальнейшую оптимизацию структуры соединений-лидеров с целью выявления зависимостей «структура-активность» и получения более эффективных ингибиторов Tdp1.

Интересно отметить, что производные монотерпенов, как и адамантана, обладают противовирусной активностью, наиболее интересными в этом контексте являются производные бициклических монотерпенов, таких как борнан и фенхан, каркасная структура которых делает их схожими с адамантаном во взаимодействиях с биологическими мишенями в качестве фармакофорных фрагментов. При этом, для производных адамантана и монотерпенов продемонстрирована активность по отношению к ортопоксвирусам [9–14], что делает структуры, сочетающие оба эти фрагмента, перспективными для изучения их активности к вирусам этого рода.

Цель и задачи работы.

Целью настоящей работы стал направленный синтез новых соединений, сочетающих в своей структуре адамантановый и монотерпеноидный фрагменты, соединенных через различные ациклические линкеры, для дальнейшего изучения их биологической активности.

Основными задачами настоящей работы являлись:

1. Синтез сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты, содержащих различные монотерпеноидные фрагменты.
2. Получение соединений-предшественников – монотерпеноидных аминов исходя из соответствующих спиртов и карбонильных соединений.
3. Синтез амидов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты, а также их тиопроизводных.

4. Синтез мочевины и тиомочевины, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты.
5. Синтез уретанов и тиоуретанов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты.
6. Анализ данных о биологической активности полученных соединений, выявление зависимостей «структура-биологическая активность».

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

В ходе синтеза соединений-предшественников был осуществлен систематический подбор и оптимизация методик стереоселективного получения *экзо*-борниламина и *эндо*-фенхиламина, показано, что наибольшая стереоселективность одновременно с высоким выходом достигается при восстановлении незамещенного имина фенхона боргидридом натрия в метаноле. Были подобраны и оптимизированы методики получения адамантансодержащих уретанов и тиоуретанов, впервые продемонстрировано различное влияние положения замещения адамантанового фрагмента на протекание соответствующих превращений.

Впервые на достаточно широкой библиотеке соединений было осуществлено исследование активности производных адамантана, замещенного по как 1-, так и по 2-положениям, в отношении ортороксвирусов и фермента репарации ДНК человека Tdp1. Для некоторых полученных целевых соединений было показано наличие активности по отношению к вирусу осповакцины, а также вирусам оспы коров и оспы мышей. Большинство из полученных производных проявили ингибирующую активность по отношению к ферменту репарации ДНК человека Tdp1. Благодаря тонкому варьированию таких структурных параметров, как положение замещения адамантана, тип монотерпеноидного фрагмента, а также тип линкера, экспериментально выявлен ряд закономерностей «структура-биологическая активность», позволяющих предполагать и ограниченно прогнозировать активность для структурно аналогичных соединений в отношении использовавшихся в работе биологических мишеней, а именно ортопоксвирусов и фермента репарации Tdp1.

Методология и методы исследования. В основе методологии лежат работы, посвященные получению монотерпеновых производных, производных адамантана, а также работы, посвященные новым подходам к синтезу некоторых классов соединений, а именно сложных эфиров, амидов, тиоамидов, мочевины, тиомочевины, уретанов и тиоуретанов. В ходе работы использовались современные методы органического синтеза, в частности реакции нуклеофильного замещения, восстановления, присоединения-отщепления. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ЯМР, масс-спектрометрия высокого разрешения, ГХ-МС, поляриметрия.

Положения, выносимые на защиту

1. Подбор условий и поиск удобных синтетических методов для получения *эндо*-фенхиламина с хорошими значениями выхода и диастереомерного избытка.
2. Способы получения сложных эфиров, амидов, тиамидов, мочевины и тиомочевины, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты.
3. Способы получения уретанов и тиауретанов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты.
4. Выявленные зависимости «структура-биологическая активность» для синтезированных соединений в отношении различных биологических мишеней.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью выполнения экспериментов и использованием современных физикохимических методов для установления структур синтезированных соединений. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ^1H , ^{13}C ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Личный вклад соискателя

Результаты, представленные в работе, получены автором или при его непосредственном участии. Автором осуществлены поиск, анализ и обобщение научной литературы по теме работы, подбор, оптимизация методик получения соединений, синтез самих соединений, их выделение и очистка, идентификация полученных соединений с использованием спектральных данных. Соискателем внесен существенный вклад в подготовку научных публикаций по теме исследования, также автор представлял доклады о представленных результатах на научных конференциях.

Публикации и апробация работы

По теме диссертации опубликованы 4 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в список ВАК, тезисах 10 докладов на российских и международных конференциях. Результаты работы апробированы на конференциях различного уровня, в т.ч. в виде устных (5) и стендовых (4) докладов и заочного участия (1). Получен 1 патент на изобретение.

Структура диссертации

Работа изложена на 145 страницах машинописного текста, содержит 126 схем, 7 рисунков, 10 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и списка цитируемой литературы (193 наименования).

Благодарности

Автор благодарен всем, с кем было связано появление настоящей диссертации. Прежде всего, автор выражает глубокую признательность своему научному руководителю к.х.н.,

Суслову Евгению Владимировичу за постановку задачи исследования, помощь в ее выполнении и всестороннюю поддержку, а также д.х.н., проф. РАН Волчо Константину Петровичу за ценные научные консультации. Автор бесконечно благодарит сотрудников группы ядерно-магнитного резонанса: к.х.н. Корчагину Д.В., Скорову А.Б. и Кандаурову В.В. за запись и помощь в расшифровке ЯМР-спектров; руководителя группы масс-спектрометрии к.х.н. Нефедова А.А. и сотрудника группы масс-спектрометрии Стаценко О.Б. за запись масс-спектров высокого разрешения, сотрудников группы оптической спектроскопии Сагалаеву А.Б. и к.х.н. Карпову Е.В. за определение удельного вращения. Автор выражает благодарность сотруднику ЛФАВ Комаровой Н.И. за осуществление анализов методом ВЭЖХ. Автор признателен сотруднику Кафедры Органической Химии ФЕН НГУ к.х.н. Пешкову Р.Ю. за осуществление ЯМР-экспериментов. Автор признателен сотрудникам ИК СО РАН к.х.н. Демидовой Ю.С. и в.н.с. нтк Отдела тонкого органического синтеза к.х.н. Симаковой И.Л. за получение золота и платинасодержащих катализаторов и осуществление каталитических превращений. Автор благодарен сотрудникам отдела профилактики и лечения особо опасных инфекций ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» за изучение активности синтезированных соединений по отношению к ортопоксвирусам. Особую признательность автор хочет выразить сотрудникам Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН под руководством д.х.н., акад. РАН, проф. Лаврик О.И, в особенности к.х.н. Захаренко А.Л. и Чепановой А.А. за определение ингибирующей активности полученных соединений по отношению к Tdp1. Автор выражает благодарность коллективам ЛФАВ и ЛНТПС НИОХ СО РАН за советы и помощь в получении экспериментальных навыков и интерпретации полученных результатов, отдельная благодарность к.х.н. Куранову С.О.. Автор благодарит информационно-вычислительный центр Новосибирского государственного университета за предоставленные вычислительные ресурсы.

В диссертацию включены результаты, полученные соискателем при выполнении исследований по Программе фундаментальных научных исследований государственных академий наук (проекты НИР НИОХ СО РАН «Направленный поиск, структурный дизайн и разработка методов синтеза потенциальных биологически активных веществ, конструирование лекарственных средств» АААА-А20-120011090093-4, руководитель НИР к.х.н. Сулов Е.В., «Разработка методов создания библиотек химических соединений для нахождения соединений-лидеров в наиболее социально значимых терапевтических областях путем направленной трансформации природных и синтетических стартовых молекул. Организация биологических испытаний полученных соединений» АААА-А21-121011490014-4, руководитель НИР чл.-к. РАН, д.х.н., проф. Салахутдинов Н.Ф.), гранту РНФ 19-13-00040 «Новые ингибиторы тирозил-ДНК-фосфодиэстераз, ферментов системы репарации ДНК, для противоопухолевой терапии», руководитель д.х.н., проф. РАН Волчо К.П., стипендии Президента РФ «Синтез новых

биологически активных соединений, сочетающих адамантановый и монотерпиноидный фрагменты», 2019-2021 гг.

Глава 1. Синтез сложных эфиров, амидов, тиамидов, мочеви, тиомочеви, уретанов, тиюретанов, а также монотерпеновых производных, содержащих в своей структуре адамантановый фрагмент (Литературный обзор)

В настоящее время в литературе представлен ряд обзоров [2, 15–17], рассматривающих производные адамантана с точки зрения их биологической активности. В данных публикациях достаточно полно рассмотрены и описаны соединения, содержащие адамантановый фрагмент, однако наиболее полным можно считать опубликованный в 2013 г. обзор [2], охватывающий более 400 соединений и 800 статей. В настоящем литературном обзоре рассмотрены современные методы синтеза производных адамантана, а также приведены примеры работ, в которых показана биологическая активность таких соединений. Во второй части обзора рассмотрены методы синтеза производных, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты.

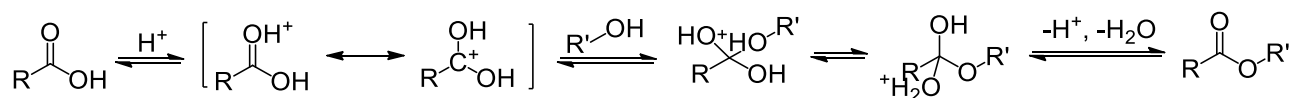
По данным баз Reaxys (Elsevier) и SciFinder (CAS) общее количество статей, посвященных производным адамантана с 2014 года по настоящее время составляет более 30 тысяч, которые описывают более 38000 соединений, содержащих в своей структуре адамантановый остов. В связи с чем в настоящем обзоре литературы мы ограничились рассмотрением методов синтеза лишь нескольких типов соединений, а именно сложных эфиров, амидов и тиамидов 1- и 2-адамантанкарбоновых кислот, а также мочеви, тиомочеви, уретанов и тиюретанов, содержащих 1- и 2-адамантанзамещенный фрагмент, которые изучались на наличие разнообразной биологической активности.

Также мы опустили описание биологической активности соединений, обладающих относительно простой структурой, например метилового эфира 1-адамантанкарбоновой кислоты, поскольку несмотря на то, что их синтез описан в публикациях после 2013 года, впервые они были получены, как правило, гораздо раньше, и для них в литературе представлен огромный набор экспериментальных данных по изучению их биологической активности.

1.1 Методы синтеза сложных эфиров 1- и 2-адамантанкарбоновых кислот

Наиболее общим способом получения сложных эфиров карбоновых кислот можно считать реакцию этерификации, при которой протекает прямое взаимодействие карбоновой кислоты с соответствующим спиртом. Механизм реакции этерификации представлен на схеме 1.

Схема 1.

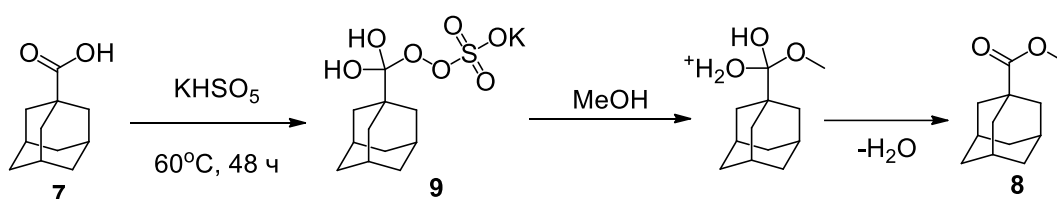


Для ускорения реакции в реакционную смесь добавляют кислоту, при этом реакция этерификации обратима на каждом этапе, в связи с чем повышения выхода сложного эфира смещают равновесие в сторону образования сложного эфира либо использованием избытка

спирта (этерификация по Фишеру), либо удалением образующейся воды из реакционной смеси (например, азеотропной отгонкой с толуолом) [18].

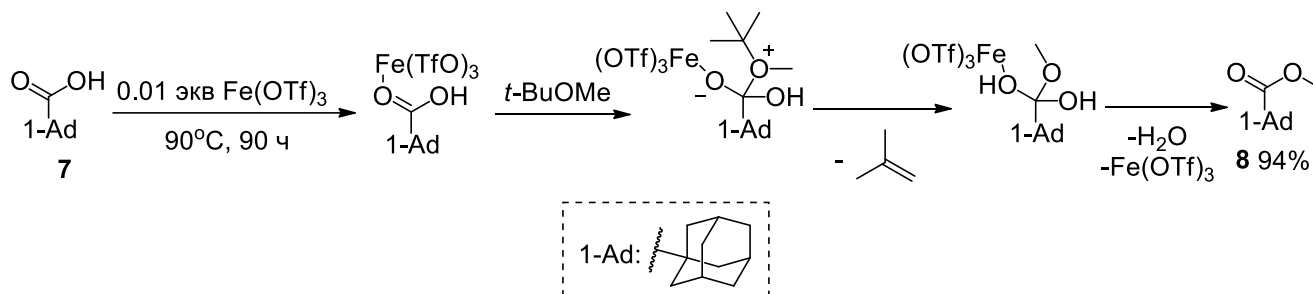
В частности, для ускорения протекания реакции 1-адамантанкарбоновой кислоты **7** с метанолом с образованием соответствующего метилового эфира **8** описано использование серной кислоты (выход 98%) [19], а также *N*-бромсукцинимид (выход 96%) [20] или 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (выход 75%) [21]. В качестве катализатора также может быть использован оксон, при этом помимо общего кислотного катализа, возможна реализация другого пути реакции, включающего в себя образование интермедиата **9**, взаимодействие которого с метанолом с последующей дегидратацией приводит к сложному эфиру **8** [22] (Схема 2).

Схема 2.



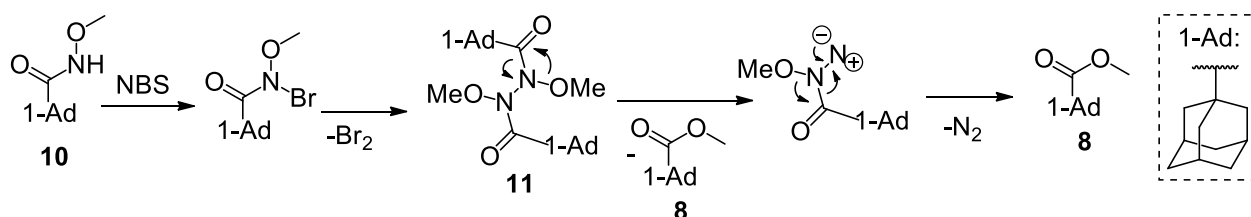
Описано получение метилового эфира 1-адамантанкарбоновой кислоты **8** исходя из 1-адамантанкарбоновой кислоты **7** и МТБ, с использованием трифторметансульфаната железа (III) в качестве катализатора [23] (Схема 3).

Схема 3.



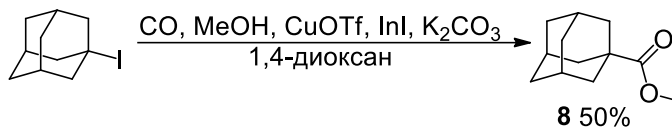
Также опубликован другой способ получения метилового эфира 1-адамантанкарбоновой кислоты, а именно перегруппировка соединения **10** в присутствии *N*-бромсукцинимид [24] (Схема 4). При этом на первой стадии образуется димер **11**, который затем подвергается перегруппировке с образованием сложного эфира **8** с выходом 85%. Аналогичным путем протекает электрохимическое получение сложных эфиров исходя из *N*-алкоксиамидов кислот с отличием пути генерации димера – вследствие образования *N*-радикала [25] (выход **8** 81%).

Схема 4.



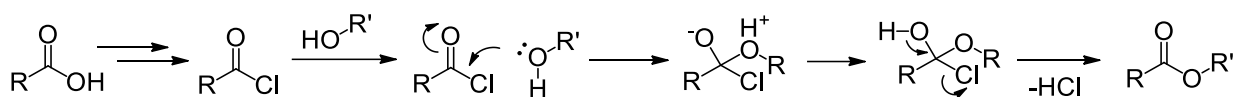
Метилловый эфир **8** также был получен в качестве примера реакции метоксикарбонилирования неактивированных алкилиодидов исходя из 1-йодадамантана в присутствии CuOTf и иодида индия [26] (Схема 5).

Схема 5.



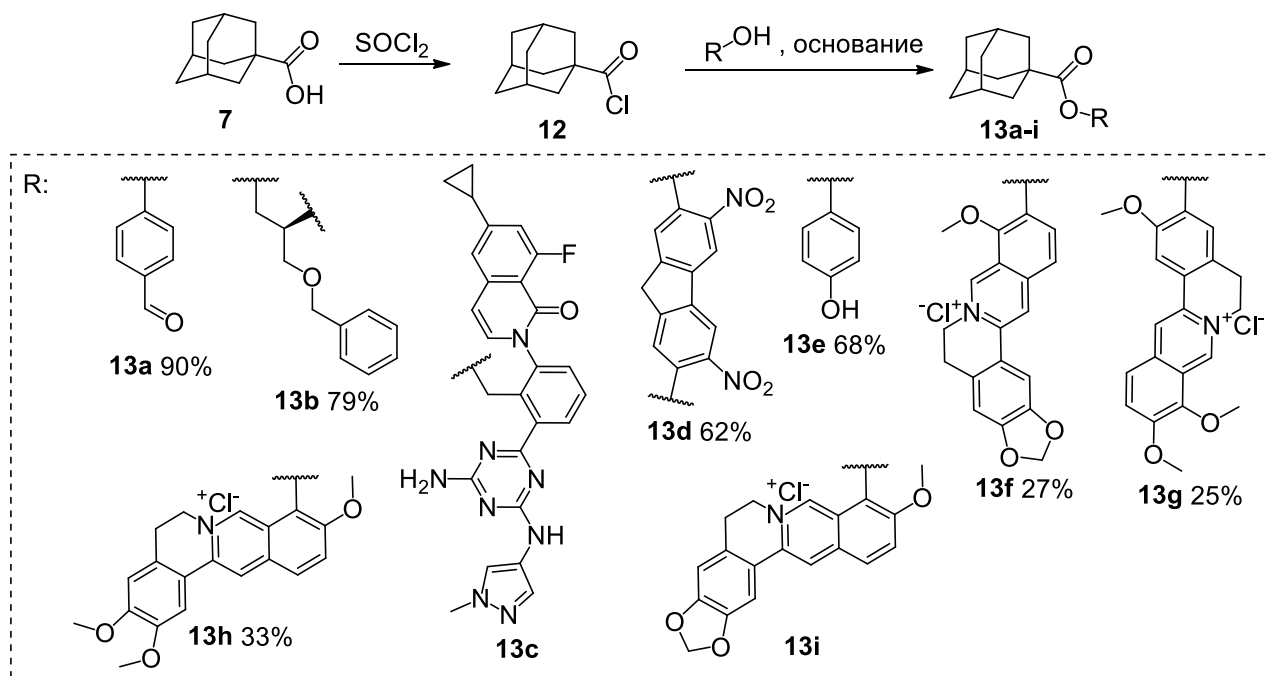
Тем не менее, основным методом синтеза сложных эфиров, как показывает обзор литературы, является предварительное получение соответствующих хлорангидридов карбоновых кислот и последующее их взаимодействие со спиртами (Схема 6).

Схема 6.



В случае сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты **7** для получения хлорангидрида **12** чаще всего используют тионилхлорид [27]. Этим синтетическим путем было получено подавляющее большинство описанных в литературе сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты. В качестве примера, на схеме 7 приведены некоторые из них (соединения **13a-i**) [28–34].

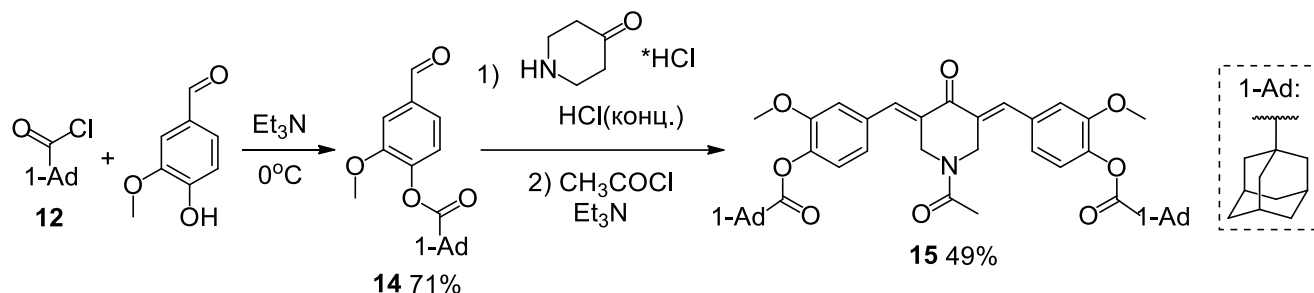
Схема 7.



Исходя из хлорангидрида 1-адамантанкарбоновой кислоты **12** авторами [35] был осуществлен синтез сложного эфира **14** (Схема 8). Полученное соединение затем конденсировали

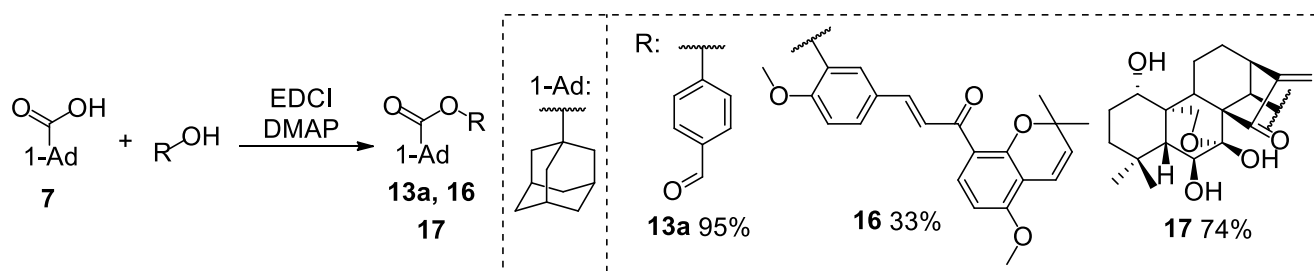
с 4-пиперидоном в концентрированной соляной кислоте и ацилировали с образованием продукта **15**.

Схема 8.



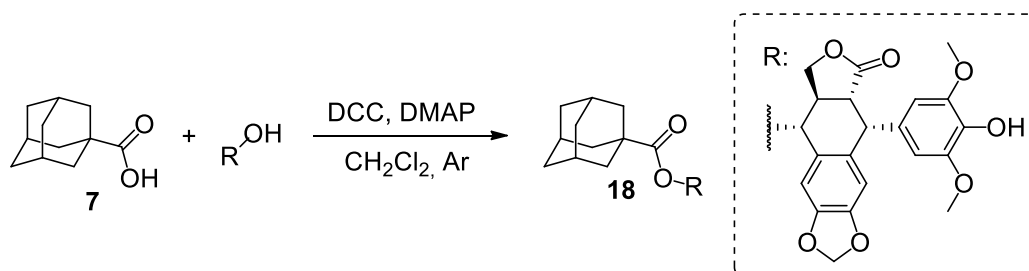
Сложные эфиры также могут быть получены с использованием различных реагентов для активации карбоксильной группы с формирования хороших уходящих групп. Так, например, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI) использовался для получения сложных эфиров **13a** [36], **16** [37] и производного оридонина **17** [38], интересно отметить, что в случае последнего ацилирование протекало исключительно по 14-гидроксигруппе (Схема 9).

Схема 9.



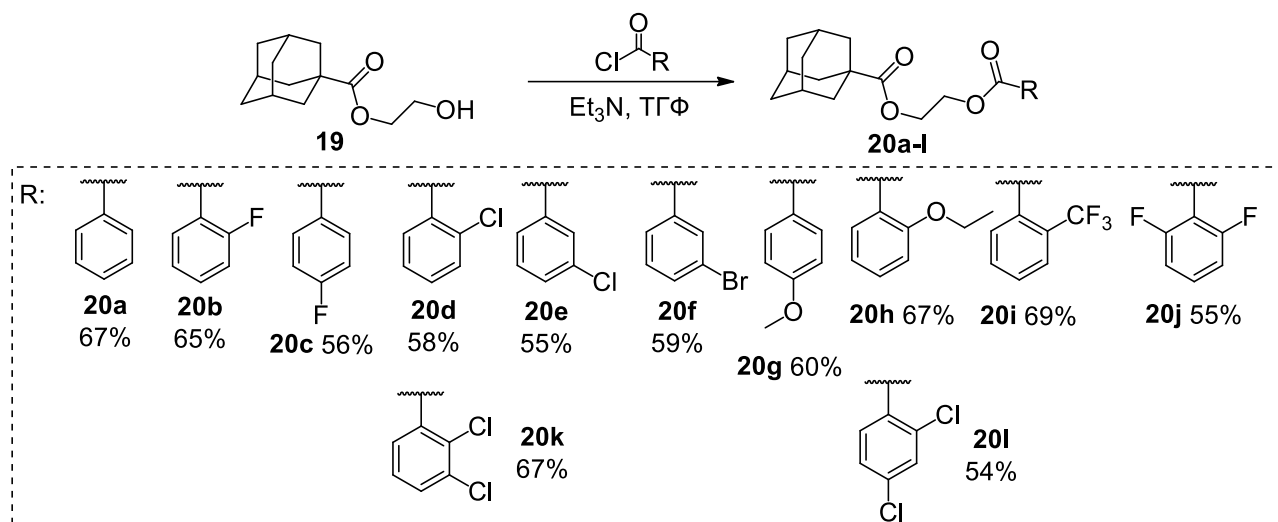
С использованием 1,3-дициклогексилкарбодиимида (DCC) описано получение сложного эфира **18** [39] (Схема 10), однако авторы не приводят выход этого соединения.

Схема 10.



Известен ряд биологически активных адамантансодержащих производных, которые были получены посредством химической трансформации сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты (Схема 11). Так, авторами [40] ацилированием сложного эфира **19** незамещенными и замещенными бензоилхлоридами был получен ряд производных 1-адамантанкарбоновой кислоты **20a-l** с выходами от 54% до 69%.

Схема 11.



Отметим, что в литературе в период с 2013 по 2020 гг отсутствуют данные по синтезу и биологической активности сложных эфиров 2-адамантанкарбоновой кислоты.

Для представленных выше сложных эфиров **13c-i**, **15-18**, **20a-l** было показано наличие разнообразной биологической активности. Так, для некоторых соединений было показано наличие противоопухолевой (**13d**, гепатоклеточная карцинома [32, 41]; **15**, колоректальный рак, почечная аденокарцинома, рак яичников, рак простаты, лейкозная моноцитная лимфома [35]; **16**, гепатоцеллюлярная карцинома, легочная аденокарцинома, злокачественная меланома, карцинома печени, миелогенный лейкоз, эндоцервикальная аденокарцинома [37]; **18**, легочная аденокарцинома, рак шейки матки, желудочная карцинома [39]), противобактериальной (**17**, *M. phlei* [38]), противогрибковой (**20a-l**, *A. solani*, *G. zae*, *S. sclerotiorum*, *B. cinerea* [40]) активностей. Стоит отметить, что авторы работы [39] связывают наличие активности соединения **18** с его способностью ингибировать топоизомеразу II человека, что подтверждается результатами молекулярного докинга.

Кроме этого, для соединения **13c** было показано наличие ингибирующей активности по отношению к тирозинкиназе Брутона [33], для **13e** [29] аффинность к рецептору желчной кислоты [42]. В работах [30, 34, 43] получен и изучен в контексте биологической активности ряд производных берберина, в том числе сложные эфиры **13f-i**. Для этих соединений обнаружено наличие противовоспалительной активности [30], для сложных эфиров **13g,h** было показано незначительное ингибирование промоторной активности индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (перспективная мишень иммунотерапии) [34].

Соединения **13a,b** выступали в качестве промежуточных продуктов для получения биологически активных веществ. Производное **13a** использовалось в качестве исходного соединения для модификации составной части циклодекстринового доставщика ДНК-плазмид в качестве кислотолабильного фрагмента, полученный конъюгат показал низкую цитотоксичность

на линии клеток HeLa [28]. Для диацилпроизводного **13b** после снятия бензильной защиты было показано наличие высокой аффинности связывания с протеинкиназой С [31, 44].

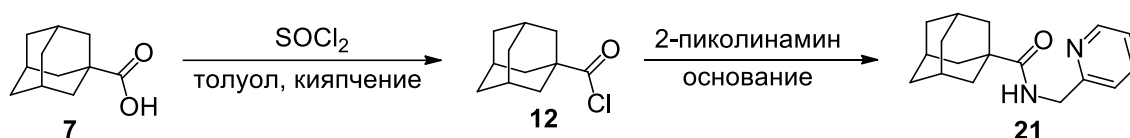
Таким образом, можно сделать вывод, что наибольшее количество методик, приведенных в литературе, описывает получение простейшего метилового эфира 1-адамантан карбоновой кислоты. В большинстве своем, работы, описывающие его синтез, посвящены разработке новых синтетических подходов к получению сложных эфиров, и 1-адамантанкарбоновая кислота и ее производные используются в качестве удобного примера, иллюстрирующего универсальность разрабатываемых подходов и их применимость в случае, если исходные соединения содержат объемные липофильные заместители. С другой стороны, описано получение большого ряда более сложных по своему строению соединений, однако целью соответствующих работ был целенаправленный дизайн и синтез новых биологически активных веществ, в связи с чем для их получения использовались универсальные и неоригинальные подходы, например с использованием хлорангидрида 1-адамантанкарбоновой кислоты или карбодиимидов, позволяющие получать целевые продукты в относительно мягких условиях, тем самым минимизируя побочные реакции, обусловленные другими функциональными группами, входящими в состав исходных спиртов и целевых продуктов.

1.2 Синтез амидов 1- и 2-адамантанкарбоновых кислот

Наиболее универсальным подходом к получению амидов карбоновых кислот является формирование присоединенной к карбоксильному атому углерода хорошей уходящей группы и последующее ее замещение амином. Механизм реакции присоединения-отщепления, приводящей к образованию соответствующего амида аналогичен механизму образования сложных эфиров исходя из хлорангидридов карбоновых кислот. Наиболее широко для синтеза амидов адамантанкарбоновых кислот используются хлорангидриды 1- и 2-адамантанкарбоновых кислот.

Так, например, прямым ацилированием 2-пиколинамина хлорангидридом 1-адамантанкарбоновой кислоты описано получение амида **21** [45–47] (выходы 76% [45] и 99% [46, 47]) (Схема 12).

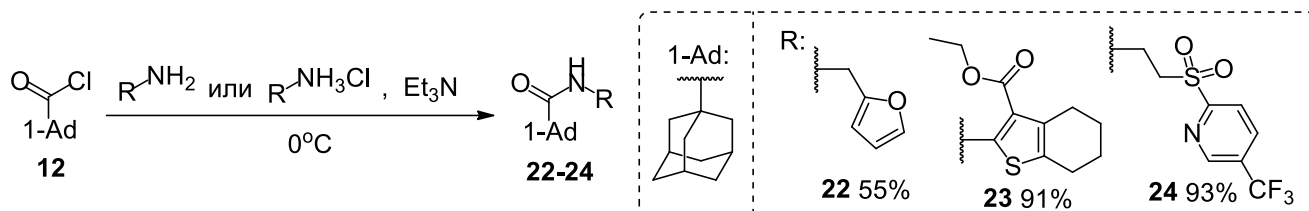
Схема 12.



Ряд амидов 1-адамантанкарбоновой кислоты был получен прямым взаимодействием коммерчески доступного хлорангидрида **12** с соответствующими аминами или их гидрохлоридами в присутствии оснований (Схема 13). Так, в ходе разработки систем доставщиков лекарств, для получения мезопористых кремниевых наночастиц, авторами работы

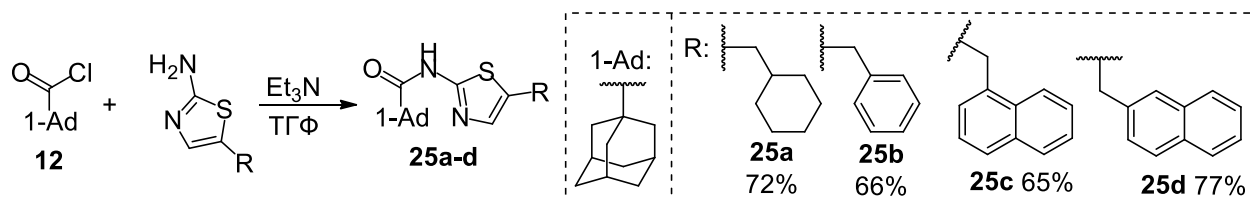
[48] был синтезирован амид **22**, триэтиламин использовался в качестве основания. Аналогичным способом были синтезированы амиды **23**, **24** [49, 50].

Схема 13.



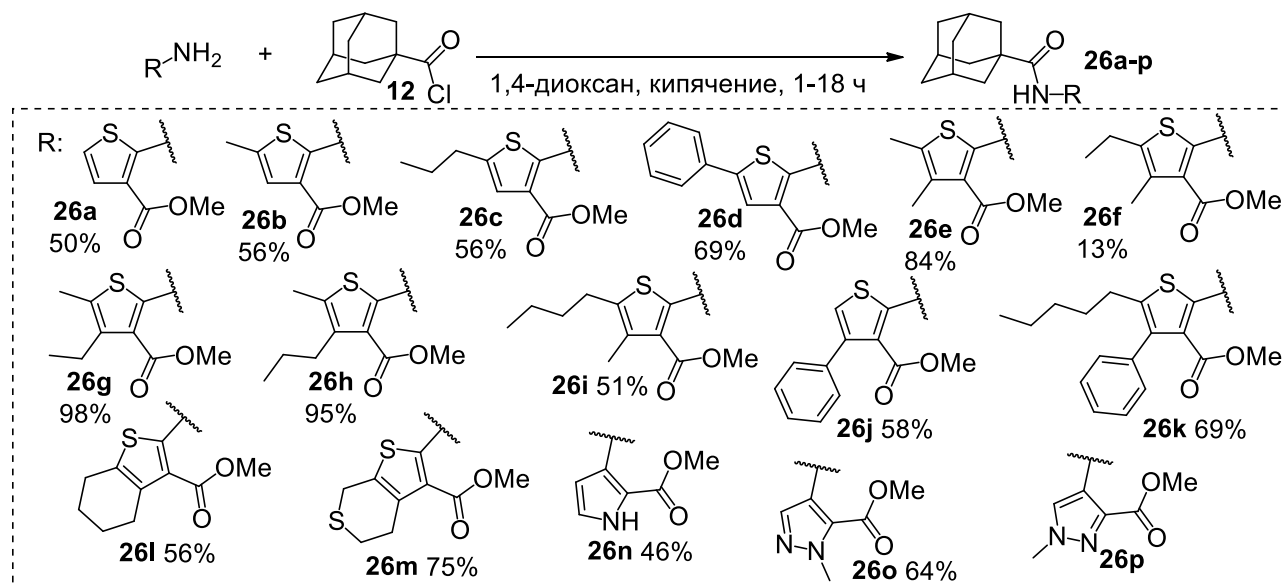
Схожим способом, только при комнатной температуре, был получен ряд 2-*N*-ацилтиазолов **25a-d**, содержащих различные заместители по 5-положению тиазольного кольца (Схема 14) [51].

Схема 14.



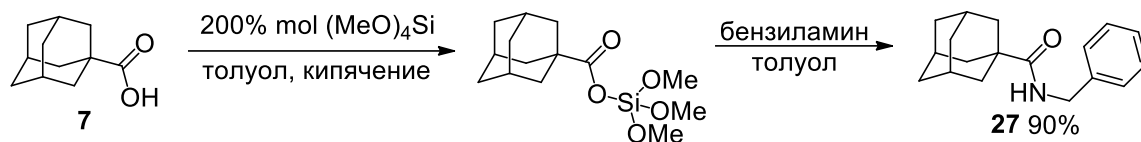
Получение амидов 1-адамантанкарбоновой кислоты также может быть осуществлено исходя из хлорангидрида 1-адамантанкарбоновой кислоты без добавления основания в реакционную смесь. Так, например, в работе [52] был получен широкий ряд 2-*N*-ацилтиофенов и некоторых других гетероциклических соединений кипячением эквимольного количества хлорангидрида 1-адамантанкарбоновой кислоты **12** с соответствующими аминами в сухом диоксане (Схема 15). Окончание реакции авторы работы отслеживали по прекращению выделения хлороводорода. Отметим, что для амида **26p** выход не был указан авторами работы.

Схема 15.



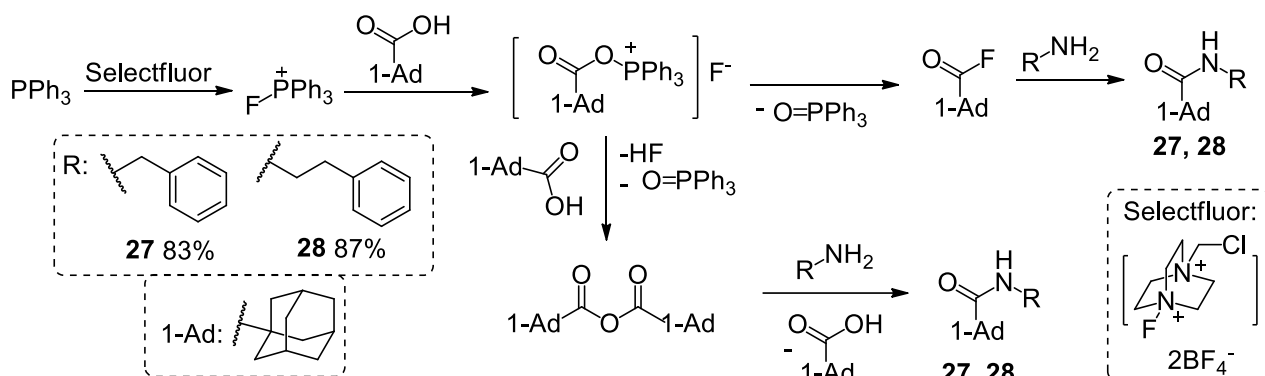
В качестве примера для прямого получения амидов исходя из карбоновых кислот с использованием $(\text{MeO})_4\text{Si}$ был синтезирован бензиламид **27** [53] (Схема 16). В ходе реакции *in situ* образуется силиловый эфир исходной кислоты, после чего происходит замещение триметоксиоксосилильной группы бензиламином.

Схема 16.



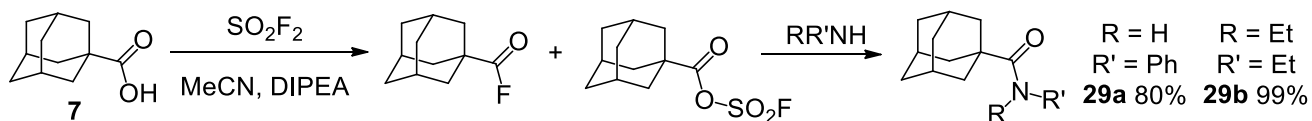
В литературе представлен ряд примеров получения амидов 1-адамантанкарбоновой кислоты взаимодействием фторангидрида 1-адамантанкарбоновой кислоты, генерируемого *in situ*, с соответствующими аминами. Так, например, систему трифенилфосфин- дитетрафторборат 1-фтор-4-хлорметил-1,4-дiazониабисцикло[2.2.2]октана (Selectfluor) использовали для получения бензил и фенилэтиламида 1-адамантанкарбоновой кислоты [54] (Схема 17).

Схема 17.

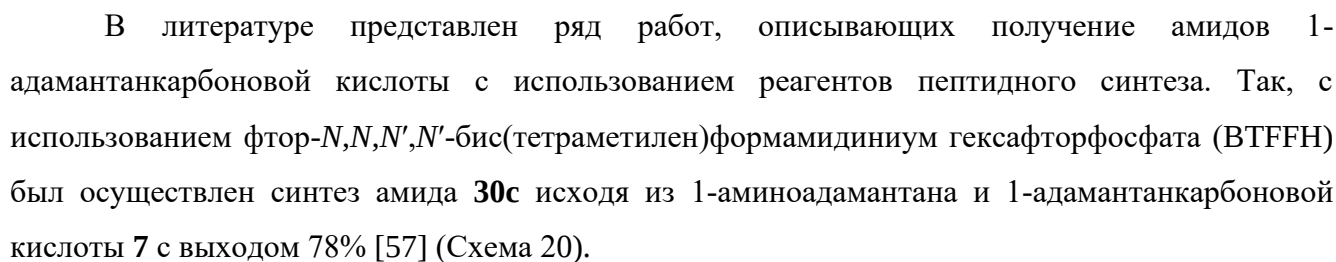


Схожим образом, с использованием сульфонилфторида были получены амиды **29a,b** [55] (Схема 18).

Схема 18.



В качестве фторирующего агента, для формирования промежуточного фторангидрида исходной карбоновой кислоты может быть использован бензил-1,3-дисульфонильтрифторид. В ходе изучения применения данного реагента в «клик» реакциях получения амидов, авторами работы [56] методом ИК-спектроскопии было показано образование и накопление фторангидрида бензойной кислоты в реакционной смеси. С использованием разработанного подхода получен в том числе ряд амидов 1-адамантанкарбоновой кислоты **21**, **30a-e**, содержащих различные *N*-заместители (Схема 19).



Производное 6-диазо-5-оксо-*L*-норлейцина **31**, обладающего высокой противораковой активностью, было получено ацилированием 1-адамантанкарбоновой кислоты его лизин-производного, в качестве конденсирующего агента применяли 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (HATU) в присутствии диизопропилэтиламина (DIPEA) [58, 59] (Схема 21).

$\text{H}_2\text{N}-\text{R} +$

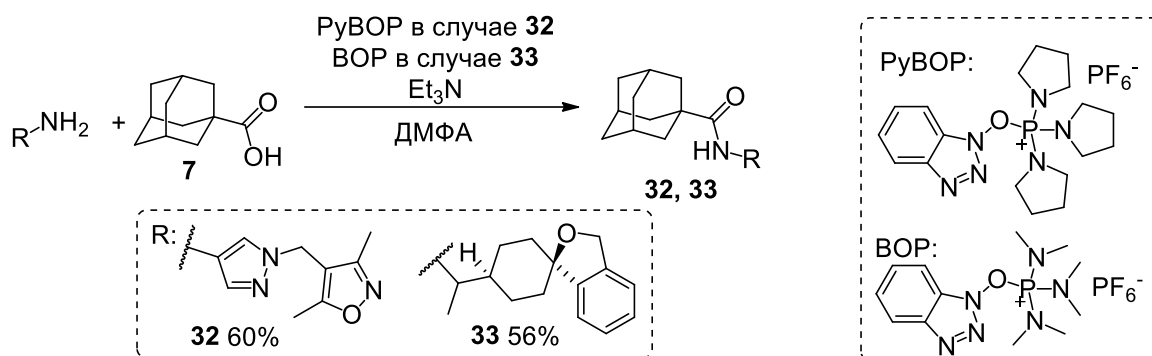

7

 DIPEA, CH_2Cl_2 , 0°C

31 82%

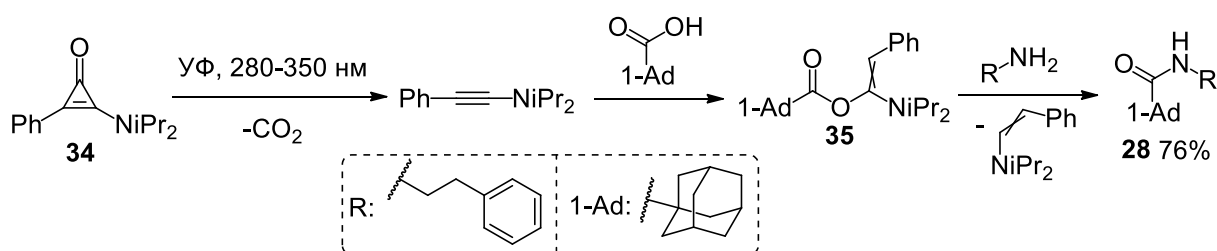
С использованием другого реагента пептидного синтеза, бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинфосфоний гексафторфосфата (PyBOR), был синтезирован амид **32** [60] (Схема 22). Подобным же образом, только с использованием бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфата (BOR) было получено соединение **33** [61] (Схема 22).

Схема 22.



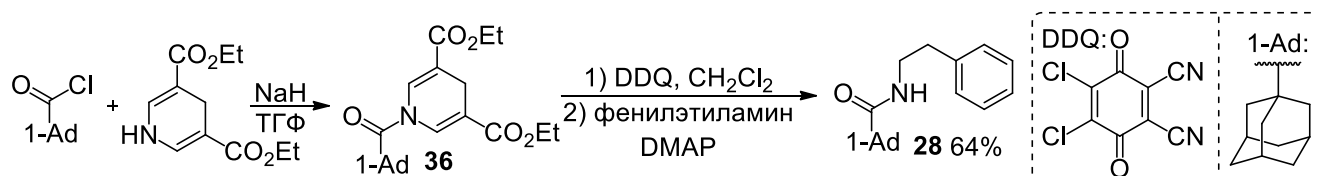
Амид **28** был получен в ходе работы по изучению использования высокореактивных инаминов для синтеза амидов [62]. Для этого авторами был использован 2-(диизопропиламин)-3-фенилциклопроп-2-ен-1-он **34**, который при облучении светом 280-350 нм *in situ* образует соответствующий инамин **35**, активно реагирующий с карбоновой кислотой с формированием уходящей группы, которая в последствии замещается амином (Схема 23). Также была показана возможность проведения данной реакции с использованием видимого света (400-750 нм) с добавлением в реакционную смесь фотокатализатора, однако при этом время реакции увеличивается с 4 до 24 часов [63].

Схема 23.



Авторами [64] был получен *N*-фенилэтиламид 1-адамантанкарбоновой кислоты **28** через стадии получения *N*-замещенного 1,4-дигидропиридина **36** и его последующее окисление 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (DDQ) (Схема 24). Таким образом, хорошая уходящая группа, замещающаяся на следующей стадии амином, была сформирована посредством реакции окисления устойчивого к замещению интермедиата.

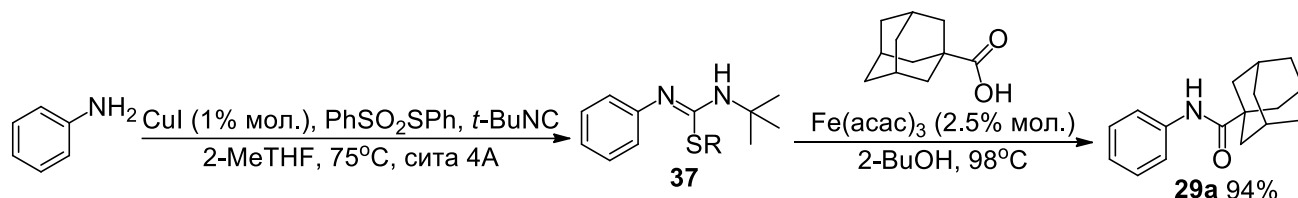
Схема 24.



Принципиально иной подход, заключающийся в активировании исходного амина был использован авторами работы [65] для синтеза амида **29a**. Для этого, исходя из анилина первоначально была получена соответствующая изотиомочевина **37** посредством

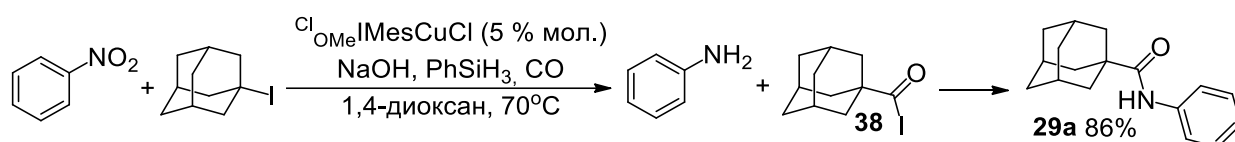
трехкомпонентной реакции с третбутилизотиоцианидом, *S*-фенилбензолтиосульфатом в присутствии CuI (Схема 25). Последующей реакцией с 1-адамантанкарбоновой кислотой **7** получен амид **29a**, ацетилацетонат железа (III) использовался в качестве катализатора.

Схема 25.



Посредством медь-катализируемого восстановительного аминокарбонилирования алкилиодидов был получен амид **29a** исходя из мононитробензола и 1-йодадамантана [66]. В ходе реакции происходит восстановление нитрогруппы до аминогруппы и карбонилирование йодалкана с образованием йодангидрида 1-адамантанкарбоновой кислоты **38**, затем *in situ* следует ацилирование анилина (Схема 26).

Схема 26.

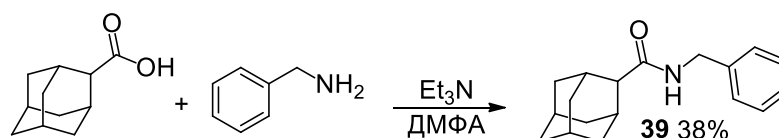


Представленные выше соединения проявили анальгетическую (**23**, **26a-p**, каннабиноидные рецепторы [49, 52]), противогрибковую (**25a-d**, *H. Capsulatum*, *C. neoformans* [51]), антипролиферативную и противоопухолевую активности (**24** [50], **31** [58, 59], **33** [61]). Для соединения **32** было показано связывание с рецептором горького вкуса человека [60].

Необходимо отметить, что в литературе представлено гораздо меньшее количество примеров получения амидов 2-адамантанкарбоновой кислоты, в том числе проявивших какую-либо биологическую активность.

В ходе работы по синтезу библиотеки соединений, содержащих адамантановый фрагмент и изучению их противотуберкулезной активности был синтезирован амид 2-адамантанкарбоновой кислоты **39** [67]. (Схема 27).

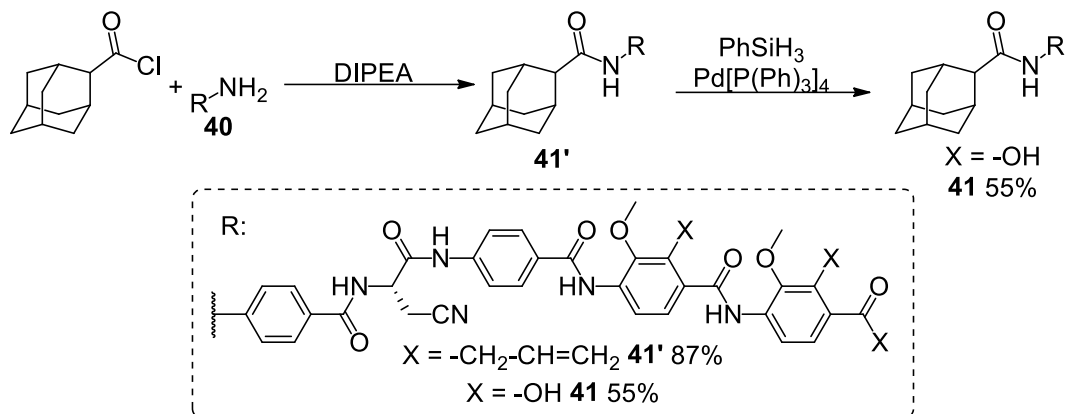
Схема 27.



Представленный способ получения амида **39** вызывает сомнения, поскольку прямое взаимодействие карбоновой кислоты с амином приводит к продукту обычно в гораздо более жестких условиях, а именно при температуре как правило >100°C [18].

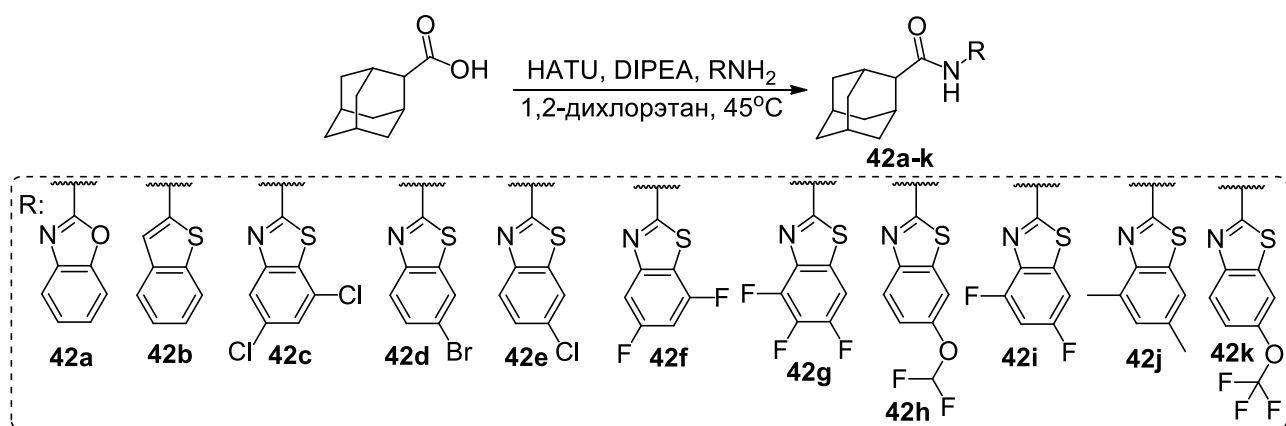
Ацилированием производного альбицидина **40** с последующим удалением пропенильных защитных групп описано получение амида **41** [67] (Схема 28). В качестве основания авторы работы использовали DIPEA, реакция проводилась при комнатной температуре.

Схема 28.



Авторами работы [68] был получен ряд амидов 2-адамантанкарбоновой кислоты **109-119** с использованием HATU, в качестве растворителя был использован 1,2-дихлорэтан, DIPEA использовался в качестве основания (Схема 29). Авторы не привели в своей работе выходы полученных соединений.

Схема 29.



С использованием EDCI был получен амид 2-адамантанкарбоновой кислоты **43** исходя из 2-адамантанкарбоновой кислоты и соответствующего амина **44** [69], в качестве растворителя авторы использовали ДМФА, выход полученного соединения в работе не указан (Схема 30).

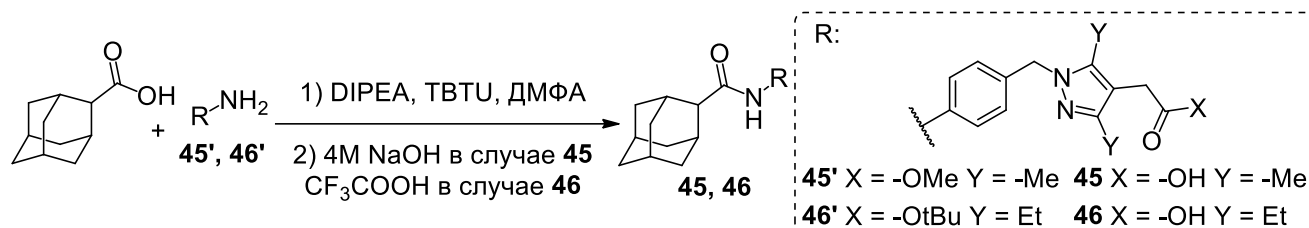
Схема 30.



Исходя из 2-адамантанкарбоновой кислоты в работе [70] был осуществлен синтез амидов **45** и **46** с использованием такого реагента пептидного синтеза, как 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-

1,1,3,3-тетраметиламиний тетрафторборат (TBTU) (Схема 31). В патенте отсутствуют данные о выходах полученных соединений.

Схема 31.



Для амидов 2-адамантанкарбоновой кислоты было выявлено наличие антибактериальной (**39**, *M. tuberculosis* [67], **41**, *S. aureus*, *M. luteus*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *E. coli albi-res*, *E. coli*, *S. enteritidis* [67], **42a-j**, *M. abscessus* [68]) и противоопухолевой (**43**, саркома мышей [69]) активностей. Соединения **45** и **46** показали связывание с рецептором CRTH2 и потенциально могут представлять интерес в при терапии респираторных заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта, воспалительных заболеваний суставов, а также аллергических заболеваний носоглотки, глаз и кожи [70].

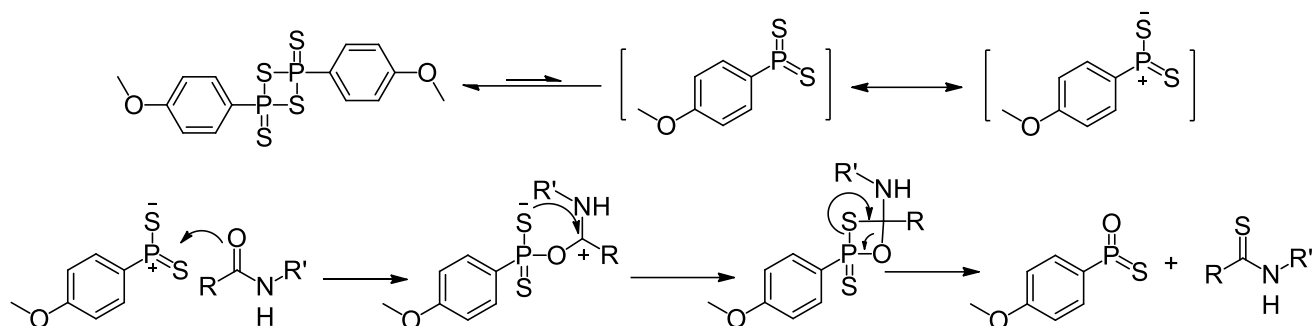
Из обзора литературы видно, что амиды адамантанкарбоновых кислот привлекают больший интерес исследователей, по сравнению со сложными эфирами, что скорее всего связано с тем, что последние легче метаболизируются и относительно быстро гидролизуются карбоксиэстеразами [49], в то время, как соответствующие амиды гораздо более устойчивы.

Исходя из представленных данных можно сделать вывод, что основными используемыми способами получения амидов 1- и 2-адамантанкарбоновых кислот является ацилирование соответствующих аминов хлорангидридами 1- и 2-адамантанкарбоновых кислот, а также использование различных реагентов пептидного синтеза, позволяющих получать соответствующие продукты исходя из карбоновых кислот. Как и в случае сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты, ряд работ посвящен разработке новых подходов к синтезу амидов, при этом амиды 1-адамантанкарбоновой кислоты используются в качестве примера работы разработанных методик.

1.3 Синтез тиамидов 1- адамантанкарбоновой кислоты

Наиболее часто используемым способом получения тиамидов является обменная реакция амидов карбоновых кислот с пентасернистым фосфором, при которой происходит обмен атома кислорода на атом серы. В качестве другого удобного реагента синтеза тиамидов выступает реагент Лавессона, механизм образования тиамидов с использованием данного реагента представлен на схеме 32.

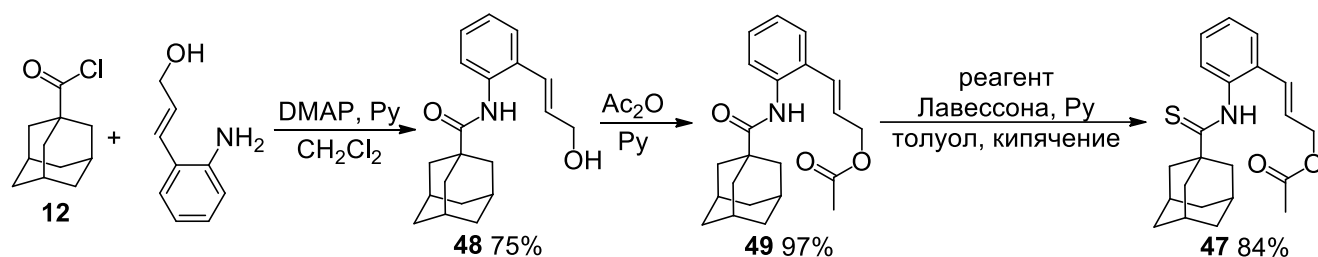
Схема 32.



Получение тиаминов адамантанкарбоновых кислот крайне слабо освещено в литературе, в связи с чем в этой главе будут приведены соединения, опубликованные за все время, а также не изучавшиеся на наличие какой-либо биологической активности. Отметим, что в литературе не представлено данных по синтезу тиаминов 2-адамантанкарбоновой кислоты.

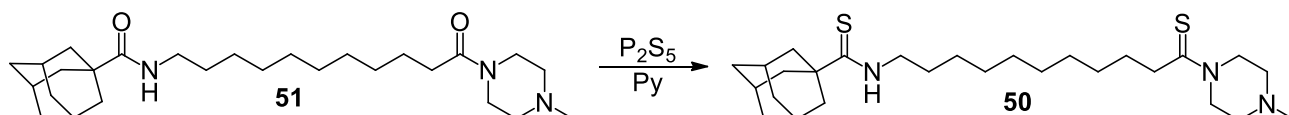
В рамках работ [71, 72], посвященных изучению радикальной циклизации 2-алкенилтиоанилидинов был выполнен синтез тиамида 1-адамантанкарбоновой кислоты **47** как промежуточного соединения для получения 2,3-дизамещенного индола. Первоначально авторами работ был осуществлен синтез соответствующего амида **48**, после ацилирования терминальной гидроксигруппы которого был осуществлен синтез соединения **47** кипячением амида **49** с реагентом Лавессона (Схема 33).

Схема 33.



Также описан [73] синтез тиамида **50** исходя из амида **51** кипячением последнего с пентасульфидом фосфора в пиридине с замещением атомов кислорода на серу в обоих амидных фрагментах (Схема 34). Соединение **50** было выделено в виде соли щавелевой кислоты, выход полученного тиамида в работе не приведен.

Схема 34.

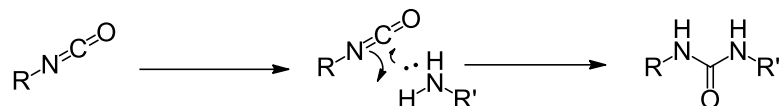


Таким образом в литературе представлены всего три работы, описывающие получение 2 тиаминов, для их получения использовался как P_2S_5 , так и реагент Лавессона.

1.4 Синтез мочевины, содержащих 1- и 2-адамантанзамещенные фрагменты

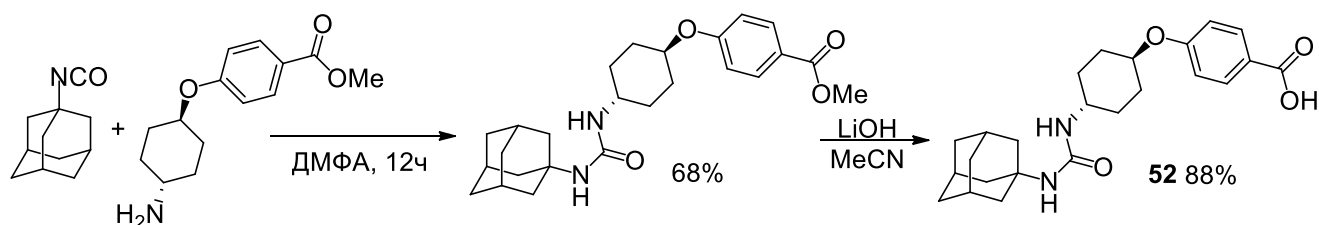
Наиболее общим методом получения *N*-1-адамантанзамещенных мочевины является взаимодействие между соответствующими изоцианатами и аминами. Механизм реакции представлен на схеме 35.

Схема 35.



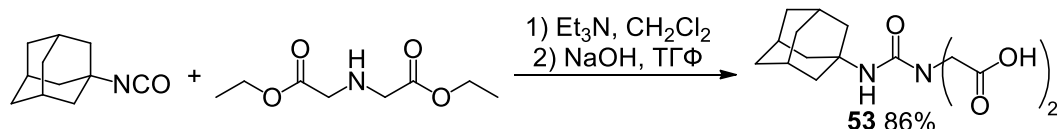
Таким образом, например, была получена мочевина **52** взаимодействием *N*-1-адамантилизоцианата с соответствующим амином в ДМФА в течение 12 часов при комнатной температуре с последующим гидролизом сложноэфирной группы [74] (Схема 36).

Схема 36.



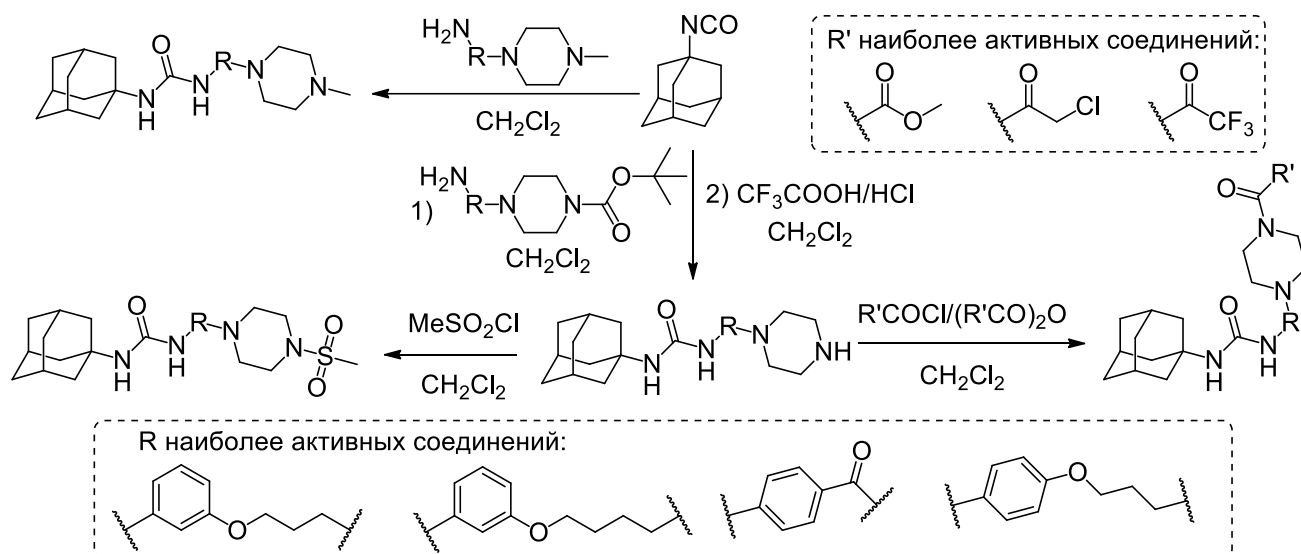
Аналогичным образом, взаимодействием диэтиламинодиацетата с 1-адамантилизоцианатом в дихлорметане в течение 2 часов при комнатной температуре с последующим гидролизом сложноэфирных групп была получена мочевина **53** [75] (Схема 37).

Схема 37.



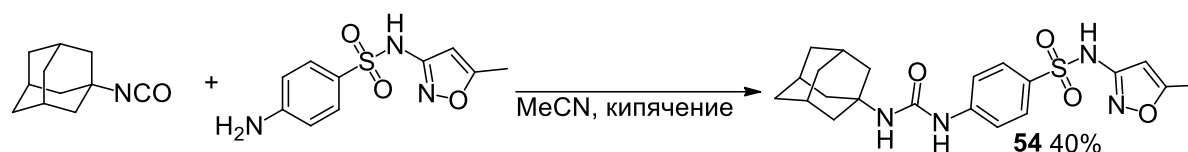
Широкий ряд *N*-замещенных мочевины и их производных был синтезирован в работе [76], посвященной поиску ингибиторов растворимой эпоксидной гидролазы sEH. Реакцией *N*-1-адамантилизоцианата с соответствующими 1-замещенными-4-Вос-пиперазинами в безводном дихлорметане был получен ряд *N*-1-адамантилзамещенных мочевины. После снятия Вос-защиты авторы работы алкилировали, ацилировали, в том числе ангидридами сульфокислот, полученные мочевины по свободной 4-аминогруппе конечного пиперазина (Схема 38). Для изучения зависимости «структура-биологическая активность» линкер, связывающий фрагменты мочевины и пиперазина, варьировался по длине и своей структуре. В общей сложности, в патенте [76] описано получение 50 новых мочевины, содержащих адамантановый фрагмент, замещенный по 1-положению.

Схема 38.



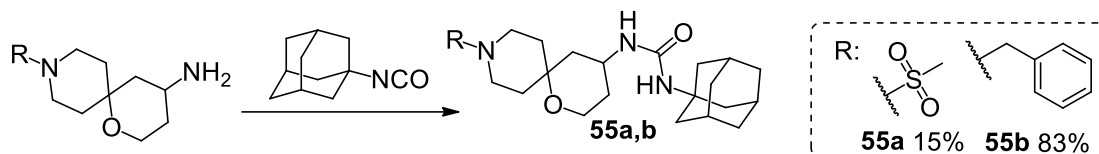
В работе [77], посвященной синтезу и изучению антибактериальной активности производных сульфаметоксазола его кипячением с *N*-1-адамантилизоцианатом в ацетонитриле была получена мочевина **54** (Схема 39).

Схема 39.



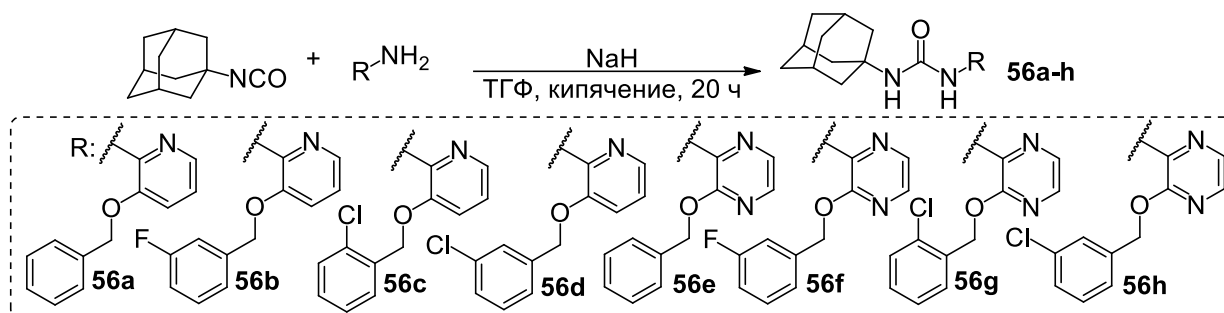
Взаимодействием с *N*-1-адамантилизоцианатом соответствующих аминов были получены мочевины **55a,b** в работе [78] (Схема 40).

Схема 40.



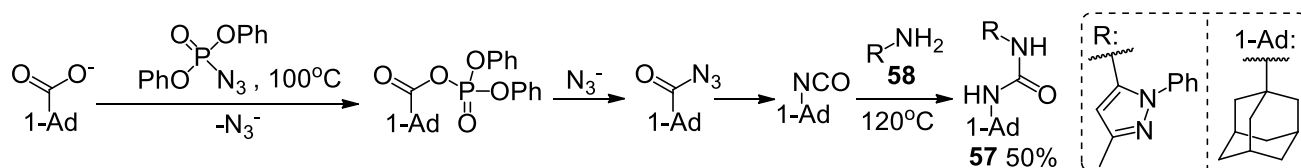
В случае аминов с низкой нуклеофильностью для ускорения протекания реакции могут быть использованы более сильные основания. Например, в патенте [79] описан синтез *N*-1-адамантилзамещенных мочевины **56a-h** с использованием гидрида натрия в качестве основания, причем сама реакция проводилась при кипячении в течение 20 часов (Схема 41). Выходы полученных соединений авторами патента не указаны.

Схема 41.



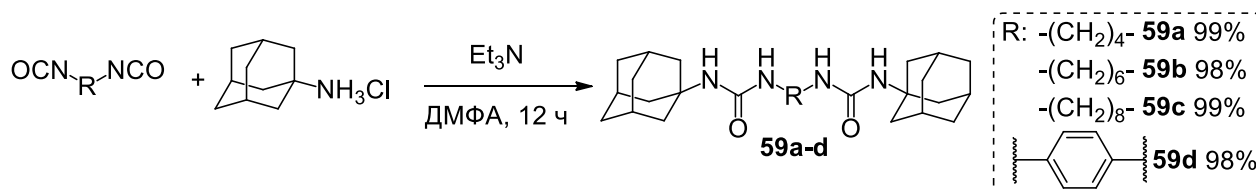
С использованием дифенилфосфорилазида (DPPA) был осуществлен синтез мочевины **57** исходя из 1,2-азоламина **58** и 1-адамантанкарбоновой кислоты [80]. На первой стадии 1-адамантанкарбоновую кислоту авторы работы нагревали с DPPA микроволновым излучением в присутствии триэтиламина. Далее в реакционную смесь добавлялся соответствующий амин **58**, и реакционную смесь нагревали до 120°C в течение еще 2 минут (Схема 42). Таким образом для получения соединения **57** использовался подход, предполагающий формирование исходного изоцианата в реакционной смеси *in situ*.

Схема 42.



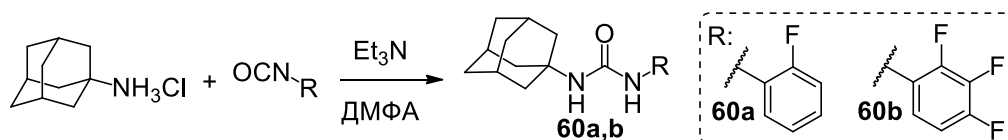
Мочевина, содержащая 1-адамантанзамещенный фрагмент могут быть получены с использованием подхода, который подразумевает присоединение 1-аминоадамантана к *N*-замещенному изоцианату. Так, например, с использованием такого подхода было осуществлено получение ряда *N*-1-адамантилзамещенных мочевины **59a-d**, проявивших ингибирующую активность по отношению к sEH [81, 82] (Схема 43).

Схема 43.



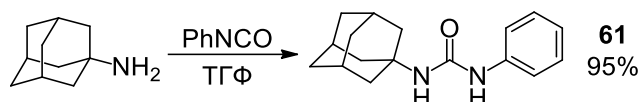
N-2-Фенилзамещенные мочевины **60a,b**, содержащие адамантовый фрагмент были получены авторами работ [83, 84] реакцией аминоадамантана с соответствующими фторзамещенными фенилизотиоцианатами (Схема 44). Авторы работ не приводят выходы полученных соединений.

Схема 44.



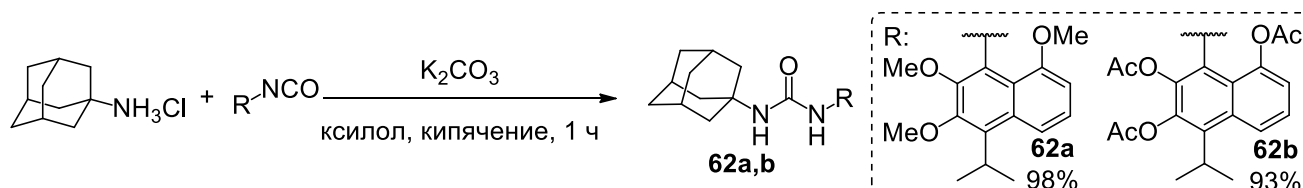
Присоединением 1-аминоадамантана к фенилизоцианату была получена мочевина **61** авторами работы [85] (Схема 45). Реакция проводилась в ТГФ, амин вводился во взаимодействие в небольшом избытке.

Схема 45.



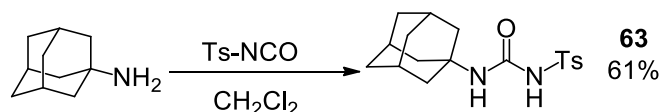
Синтез и изучение противогриппозной активности некоторых адамантансодержащих производные геми-госсипола описаны в работе [86]. Кипячением гидрохлорида 1-аминоадамантана с соответствующими изоцианатами в ксилоле в присутствии поташа были получены мочевины **62a,b** (Схема 46).

Схема 46.



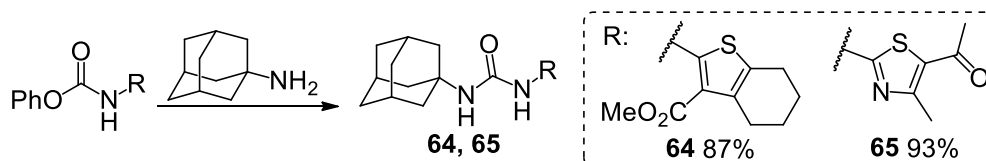
Подобным образом могут быть получены также сульфонзамещенные мочевины, содержащие адамантановый фрагмент. Так, в работе [87] описано взаимодействие 1-аминоадамантана с *N*-сульфонзамещенным изоцианатом с образованием соответствующего продукта **63** (Схема 47).

Схема 47.



Принципиально другой подход, основанный на замещении фенокси-группы предварительно синтезированного уретана был использован для синтеза мочевин **64** и **65** [52, 88].

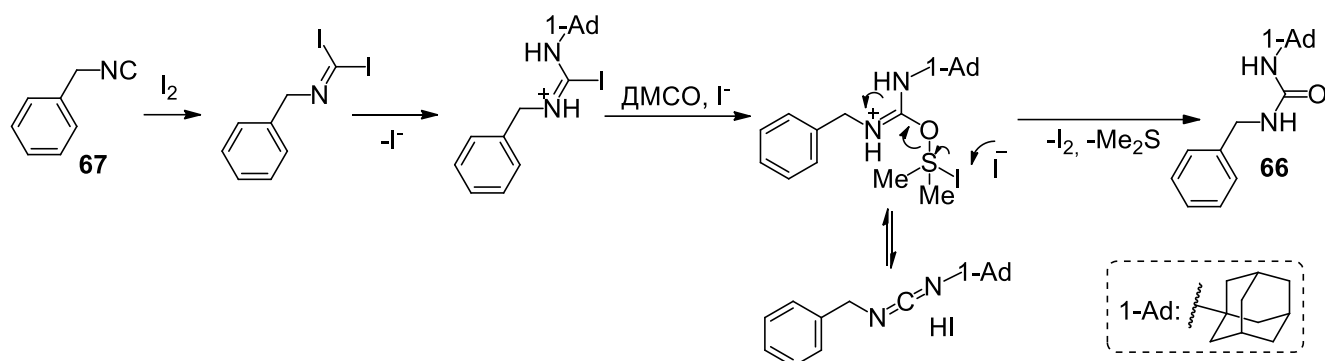
Схема 48.



В качестве примера при разработке системы йод-ДМСО для хемоселективного синтеза мочевин реакцией между изоцианидами и аминами была получена мочевина **66** [89]. На первом

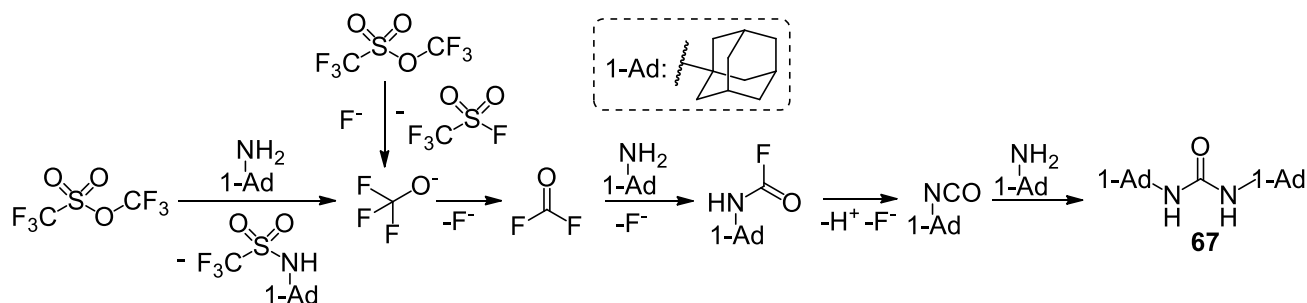
этапе реакции происходит присоединение йода к изоцианиду **67**, после чего один атом йода замещается соответствующим амином с последующим окислением интермедиата диметилсульфоксидом (Схема 49). Таким образом, в данном превращении йод выступает в качестве катализатора, а ДМСО – окислителя. Необходимо отметить, что при использовании данного подхода в случае ароматических аминов необходима добавка каталитических количеств более сильных оснований, например DABCO, которое будет ускорять стадию замещения йода на соответствующий амин.

Схема 49.



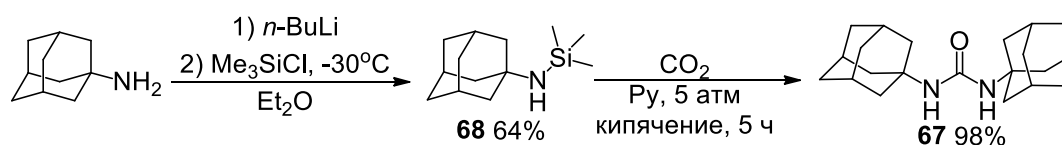
С использованием трифторметилтрифторметансульфоната был осуществлен синтез симметричной мочевины **67** исходя из 1-аминоадамантана с выходом 74% [90]. В ходе реакции образуется карбонилфторид, вследствие замещения атомов фторов которого исходным амином и образуется продукт **67** (Схема 50).

Схема 50.



Описан синтез мочевины **67** исходя из триметилсилильного производного 1-аминоадамантана **68** прямым взаимодействием с углекислым газом в пиридине при кипячении в условиях повышенного давления – 5 атмосфер [91, 92] (Схема 51).

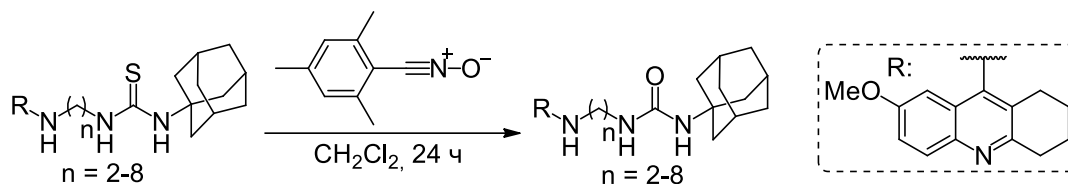
Схема 51.



Мочевины также могут быть получены окислением соответствующих тиомочевин. С использованием этого подхода была получена серия тартратов, являющихся производными 7-

метокситакина [93]. При этом промежуточные мочевины были синтезированы окислением тиомочевин 2,4,6-триметилбензонитрил-*N*-оксидом (MNO) (Схема 52).

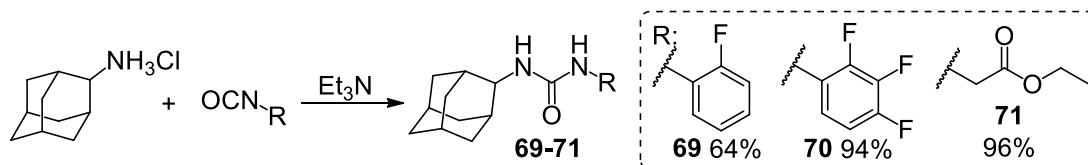
Схема 52.



В целом, стоит отметить, что, как и в случае других представленных в настоящем литературном обзоре классов соединений, в литературе описано значительно меньше мочевины, содержащих 2-адамантанзамещенный фрагмент.

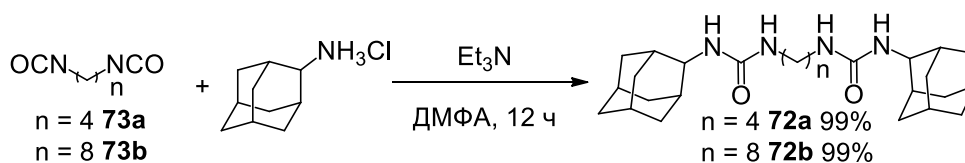
Так, *N*-2-адамантанзамещенные мочевины **69**, **70** [83, 84, 94] и **71** [95] были получены взаимодействием гидрохлорида 2-аминоадамантана с соответствующими ароматическими или алифатическими изоцианатами в присутствии триэтиламина при комнатной температуре (Схема 53).

Схема 53.



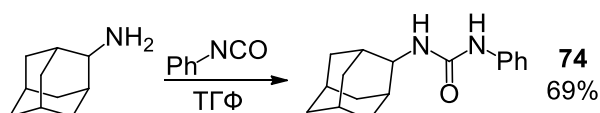
Синтез симметричных мочевины **72a,b** описан в работе, посвященной поиску новых ингибиторов sEH [96]. Целевые соединения были получены взаимодействием гидрохлорида 2-аминоадамантана с диизоцианатами **73a,b** (Схема 54).

Схема 54.



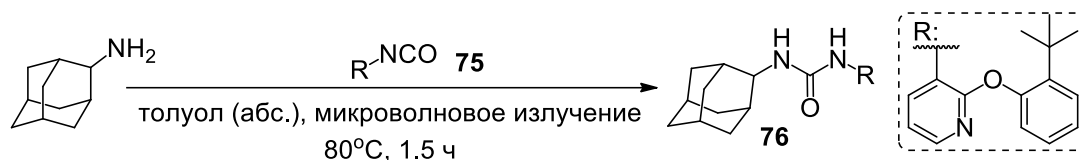
Присоединением 2-аминоадамантана к фенилизотиокарбамату была получена мочевина **74** авторами работы [85] (Схема 55).

Схема 55.



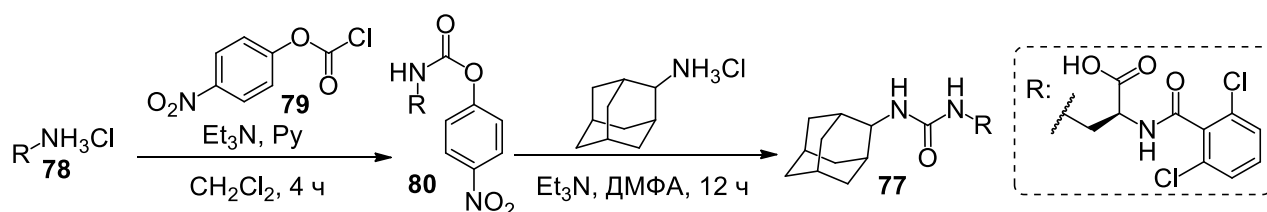
Нагреванием 2-аминоадамантана с изоцианатом **75** в толуоле микроволновым излучением была получена мочевина **76** [97] (Схема 56). Авторы работы не приводили выход полученного соединения.

Схема 56.



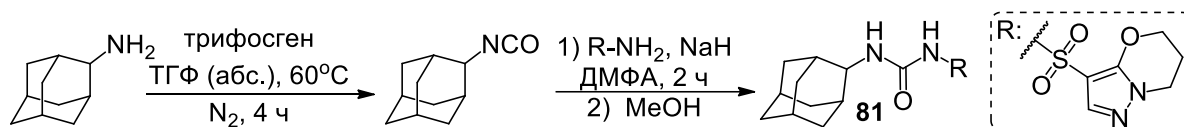
Мочевина **77**, содержащая 2-адамантанзамещенный фрагмент получена исходя из гидрохлоридов 2-аминоадамантана и амина **78** с использованием 4-нитрофенилхлорформиата **79**. Для этого на первом этапе был получен уретан **80**, который далее вводили во взаимодействие с гидрохлоридом 2-аминоадамантана (Схема 57). Выход полученного соединения **77** не указан авторами работы [98].

Схема 57.



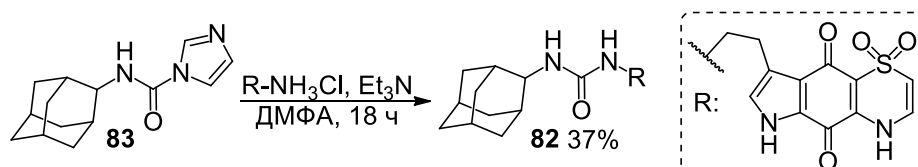
Также в литературе представлены работы, в которых соответствующие мочевины были получены с использованием адамантансодержащих соединений в качестве электрофила. Так, авторами работы [99] первоначально был получен 2-адамантилизоцианат, уже исходя из которого был осуществлен синтез *N*-сульфонзамещенной мочевины **81** (Схема 58). В работе [99] не был приведен выход полученного соединения.

Схема 58.



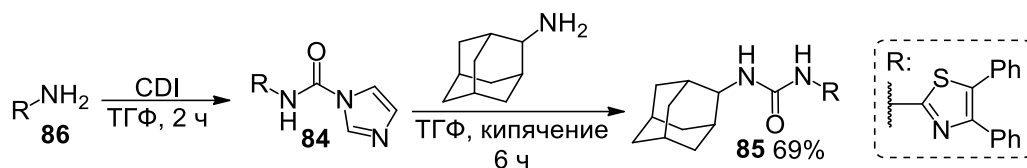
В работе [100], посвященной синтезу производных природного соединения тиаплакортона А, обладающего антималярийной активностью, описано получение мочевины **82** замещением имидазольного фрагмента соединения **83** соответствующим амином (Схема 59)

Схема 59.



С использованием аналогичного подхода, но без выделения промежуточного имидазола **84** был осуществлен синтез мочевины **85** на основе тиазола **86** [101] (Схема 60).

Схема 60.



Представленные выше мочевины проявили нейротропную (**56a-h**, [79]), противовирусную (**62a,b**, противогриппозная активность, [86]; производное **65**, ингибирование фосфатидилинозитол-4-киназы $\text{PII}\beta$, ключевого фермента репликации ряда энтеровирусов, [88]), антидиабетическую (**63**, [87]), анальгетическую (**64**, [52]), антитромботическую (**76**, [97]), антипротозойную (**82**, *P. falciparum*, [100]), противовоспалительную (**81**, цитокин IL-1B, [99]; **85**, [101]) активности.

Одной из основных мишеней, в роли потенциальных ингибиторов которой в настоящее время рассматриваются адамантансодержащие мочевины, является растворимая эпоксидная гидролаза (sEH) – фермент, участвующий в метаболизме эпоксигирных кислот. Ингибирование sEH может быть использовано для терапии гипертонических, воспалительных и болевых состояний. Для ряда адамантансодержащих мочевинов была продемонстрирована ингибирующая активность по отношению к sEH (**52**, [74]; большинство соединений, описанных в работе [76], Схема 38; **55a,b**, [78]; **59a-d**, [81, 82]; **60a,b**, **69**, **70**, [83, 84, 94]; **72a,b**, [96]).

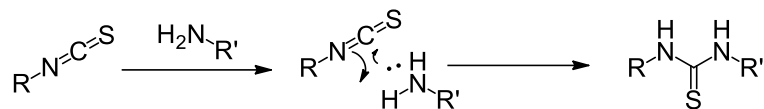
Также описанные соединения были изучены на наличие антибактериальной (**53**, *P. acnes* [75]; **54**, *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. Kansasii* [77]) активности, регуляторной активности по отношению к G-белок-связанным калиевым каналам (потенциальная мишень для терапии посттравматического синдрома, **57**, [80]) однако не проявили изучаемых свойств в исследуемых диапазонах концентраций. Соединения **61**, **74** были испытаны в качестве ингибитора клеточного токсического действия рибина, для **74** была показана определяемая активность, в то время как **61** оказался неактивным в изучаемом диапазоне концентраций [85]. Мочевина **77** показала ингибирующую активность по отношению к $\alpha 2\beta 1$ интегрина, что делает его перспективным соединением в качестве потенциального препарата для лечения астмы [98].

Исходя из представленных данных можно заключить, что наиболее удобным способом получения мочевины является взаимодействие амина с соответствующим изоцианатом. Для получения адамантансодержащих мочевины, целевые продукты были получены исходя как из аминоксидантанов, так и адамантилизоцианатов. Также описаны удобные способы получения целевых соединений исходя из аминов, с использованием, например, CDI, трифосгена или 4-нитрофенилхлорформиата, позволяющие получать мочевины без выделения промежуточных соединений.

1.5 Синтез тиомочевин, содержащих 1- и 2-адамантанзамещенные фрагменты

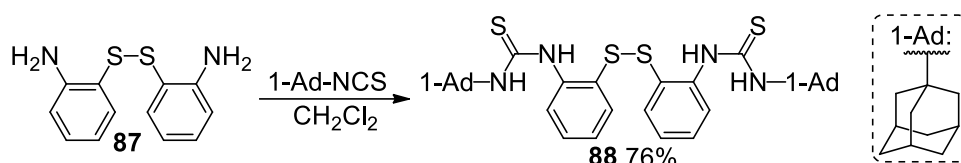
Как и в случае мочевины, одним из наиболее общих методов получения различных *N,N*-дизамещенных тиомочевин является присоединение аминов к изотиоцианатам (Схема 61).

Схема 61.



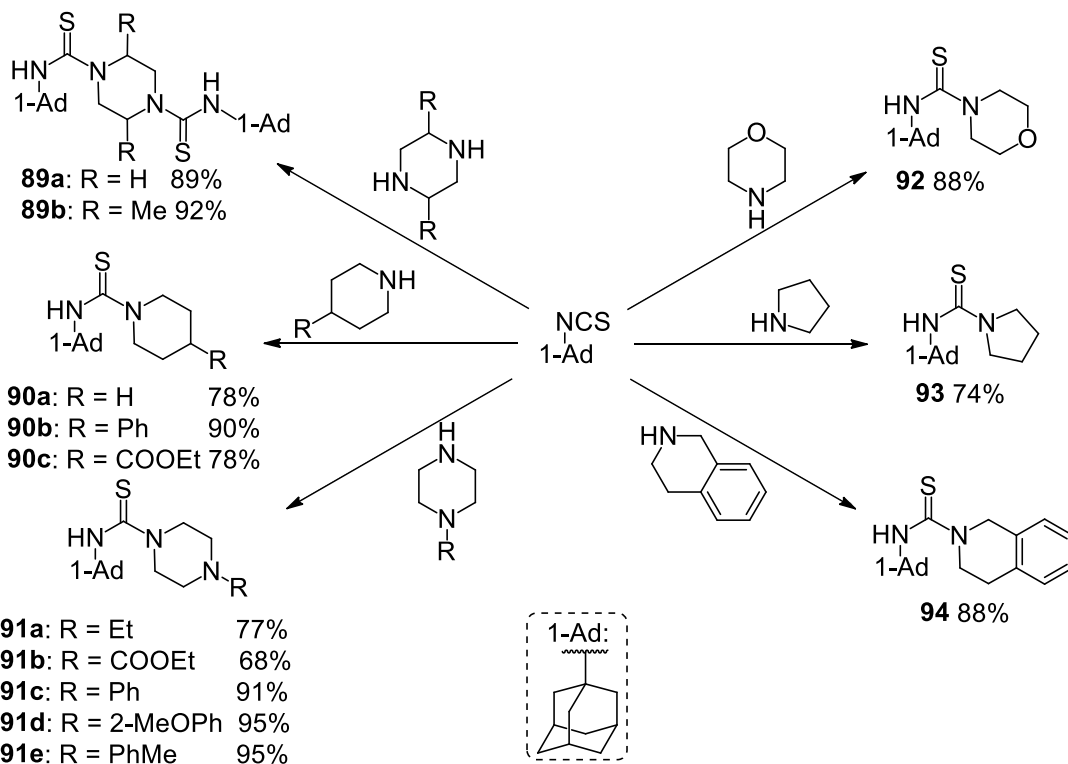
В частности, взаимодействием анилина **87** с *N*-1-адамантилизоцианатом при комнатной температуре в дихлорметане была получена соответствующая тиомочевина **88** [102] (Схема 62).

Схема 62.



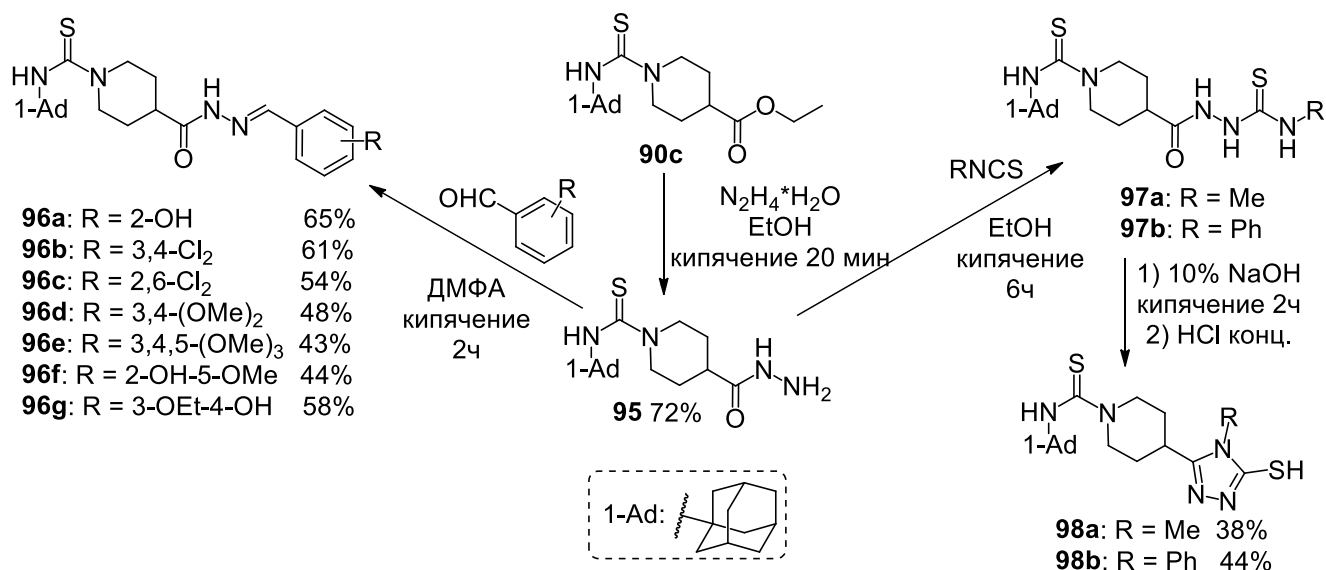
В работе [103], посвященной поиску новых соединений, обладающих противобактериальной и противомикробной активностью, был синтезирован широкий ряд тиомочевин **89-94** (Схема 63).

Схема 63.



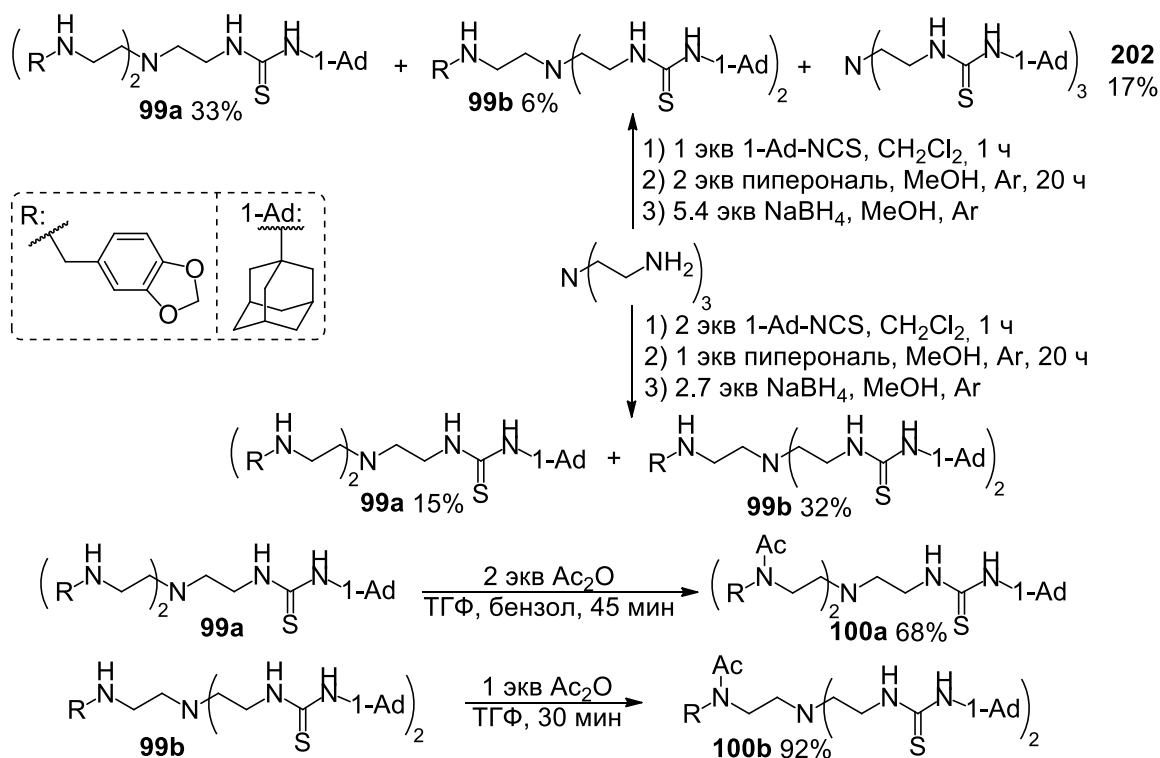
Исходя из этилового эфира **90c** был получен ряд производных, в частности гидразид **95**, ацилгидразоны **96a-g**, тиосемикарбазиды **97a,b**, триазолы **98a,b** (Схема 64).

Схема 64.



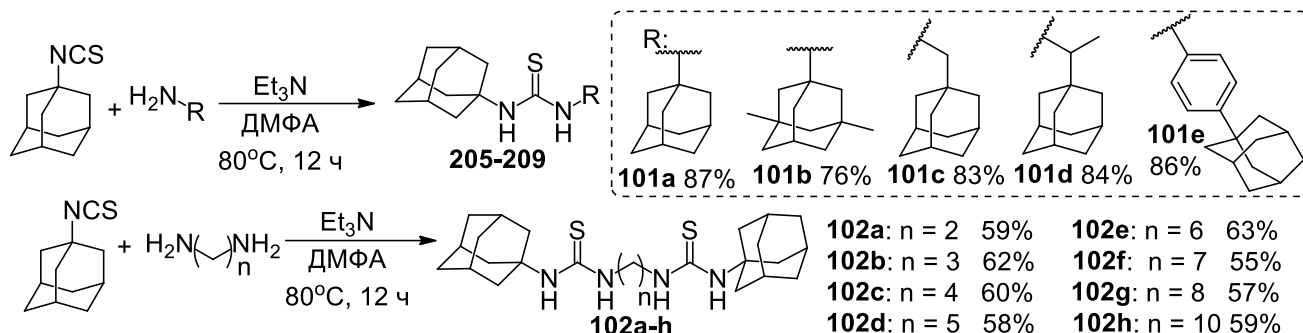
Некоторые тиомочевины, содержащие 1-адамантилзамещенный фрагмент, были получены в работе [104]. Для этого трис(2-аминоэтил)амин вводили во взаимодействие с 1-адамантилизотиоцианатом в различных соотношениях, полученную смесь продуктов перемешивали с пипероналем и восстанавливали образующиеся имины боргидридом натрия (Схема 65). Последующее ацилирование соединений **99a,b** уксусным ангидридом привело к соответствующим производным **100a,b** (Схема 65).

Схема 65.



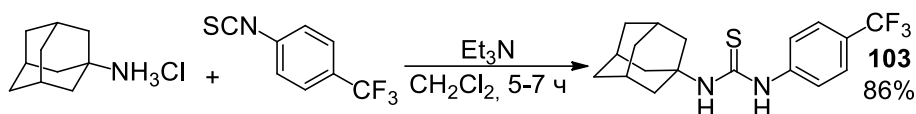
Взаимодействием 1-адамантилизоцианата с рядом аминов были получены тиомочевины **101a-e**, аналогичным образом были получены симметричные тиомочевины **210a-h** [105] (Схема 66).

Схема 66.



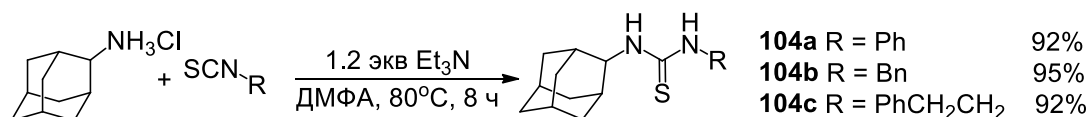
Иным методом, подразумевающим использование в качестве нуклеофила аминоадамантана, была получена тиомочевина **103** [106]. Для этого к смеси гидрохлорида 1-аминоадамантана и триэтиламина в дихлорметане в атмосфере азота добавляли паратрифторметилфенилизотиоцианат (Схема 67).

Схема 67.



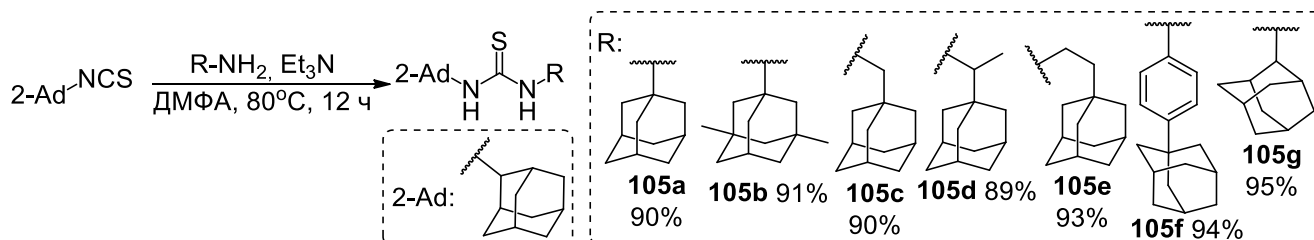
В литературе также описан ряд тиомочевин, содержащих 2-адамантилзамещенный фрагмент. В частности, авторами работ [82, 105] были получены тиомочевины **104a-c** взаимодействием 2-аминоадамантана с соответствующими изотиоцианатами (Схема 68).

Схема 68.



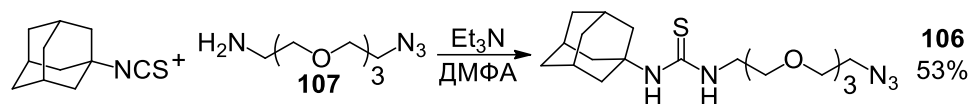
Продолжая поиск тиомочевин, содержащих адамантановый фрагмент, и активных по отношению к sEH авторы работы [105] синтезировали ряд тиомочевин **105a-g** взаимодействием соответствующих аминов с 2-адамантилизоцианатами (Схема 69).

Схема 69.



В рамках разработки доставщика противоракового препарата доцетаксела был осуществлен синтез тиомочевины **106** взаимодействием 1-адамантилизотиоцианата с амином **107** в ДМФА [107] (Схема 70).

Схема 70.



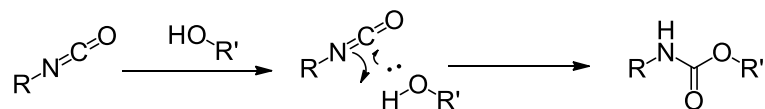
Приведенные выше тиомочевины проявили антибактериальную (**89-98**, *S. aureus*, *B. subtilis*, *M. luteus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, [103]), противогрибковую (**89-98**, *C. albicans*, [103]), антидиабетическую (**89-98**, [103]), противовирусную (**99a,b**, **100a,b**, вирус простого герпеса, [104]), противоопухолевую (**102a-h**, мелкоклеточная легочная карцинома человека, рак толстой кишки человека, рак поджелудочной железы человека, [106]) активности. Для соединений **101-105** было показано наличие ингибирующей активности по отношению к sEH [82, 105]. Тиомочевина **88** проявила ингибирующую активность по отношению к уреазе бобов, перспективной мишени для лечения некоторых бактериальных заболеваний, а также заболеваний растений, ассоциированных с нарушением метаболизма мочевины [102].

Таким образом, исходя из представленных данных, можно сделать вывод, что наиболее удобным способом получения тиомочевин является прямое взаимодействие соответствующих амина и изотиоцианата, при этом в качестве катализатора удобно использовать триэтиламин. Предпочтительно осуществлять превращение в сухом растворителе в инертной атмосфере для предотвращения гидролиза изотиоцианата.

1.6 Синтез уретанов, содержащих 1- и 2-адамantanзамещенные фрагменты

Общим методом уретанов является прямое взаимодействие соответствующих спиртов с изоцианатами (Схема 71). При этом, поскольку нуклеофильность спиртов ниже, чем у аналогичных аминов, реакцию проводят в более жестких условиях, либо в реакционную смесь добавляют сильное основание.

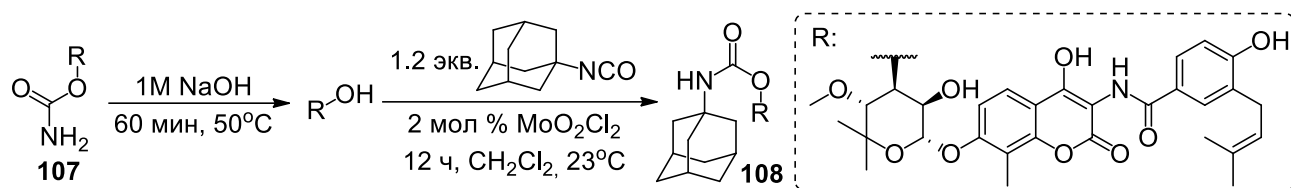
Схема 71.



В этой главе мы рассмотрим только *N*-адамантилзамещенные уретаны.

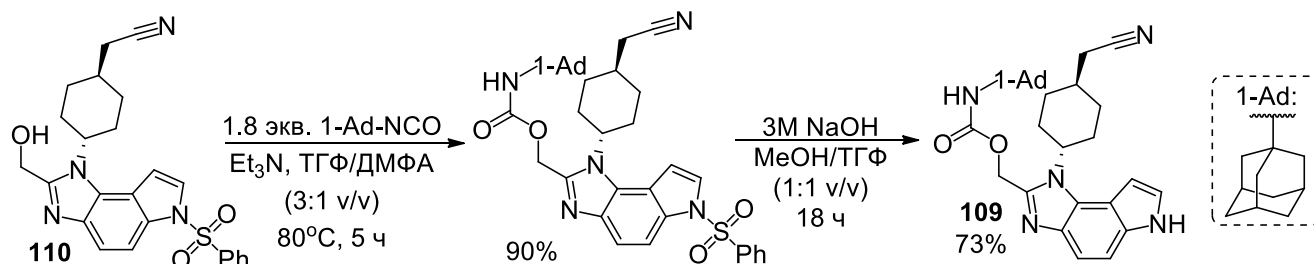
В частности, взаимодействием спирта **107** с 1-адамантилизотиоцианатом в дихлорметане был получен уретан **108** [108], в качестве катализатора использовался MoO_2Cl_2 (Схема 72). Авторы работы не указывали выход полученного соединения после выделения методом ВЭЖХ.

Схема 72.



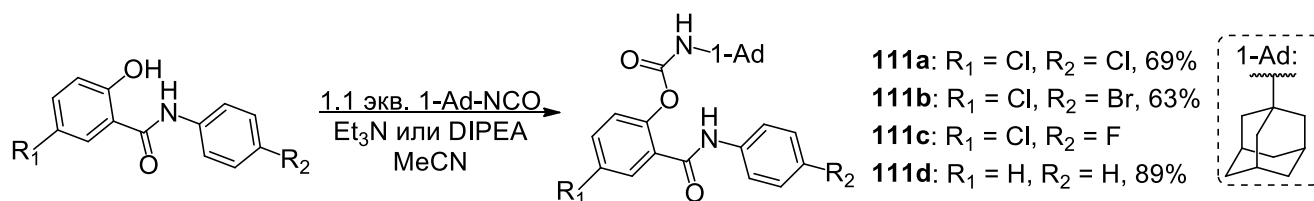
В работе [109] описано получение уретана **109** взаимодействием спирта **110** с 1-адамантилизоцианатом в смеси ДМФА-ТГФ в присутствии триэтиламина (Схема 73).

Схема 73.



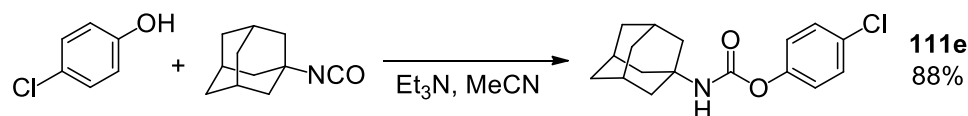
Синтез ряда производных салициланилида, содержащих адамантановый фрагмент, описан в работе [110]. Для получения соединений **111a-d** авторы работы вводили во взаимодействие соответствующий замещенный фенол с 1-адамантилизоцианатом, в качестве катализатора использовали триэтиламин или диизопропилэтиламин (Схема 74). Для соединения **111c** в работе [110] отсутствуют спектральные данные и значение выхода.

Схема 74.



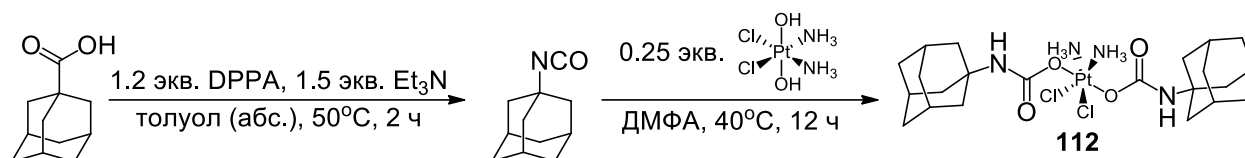
В последующем, авторами был расширен ряд уретанов [111], при этом аналогичным образом был получен **111e**, в качестве основания использовался триэтиламин (Схема 75).

Схема 75.



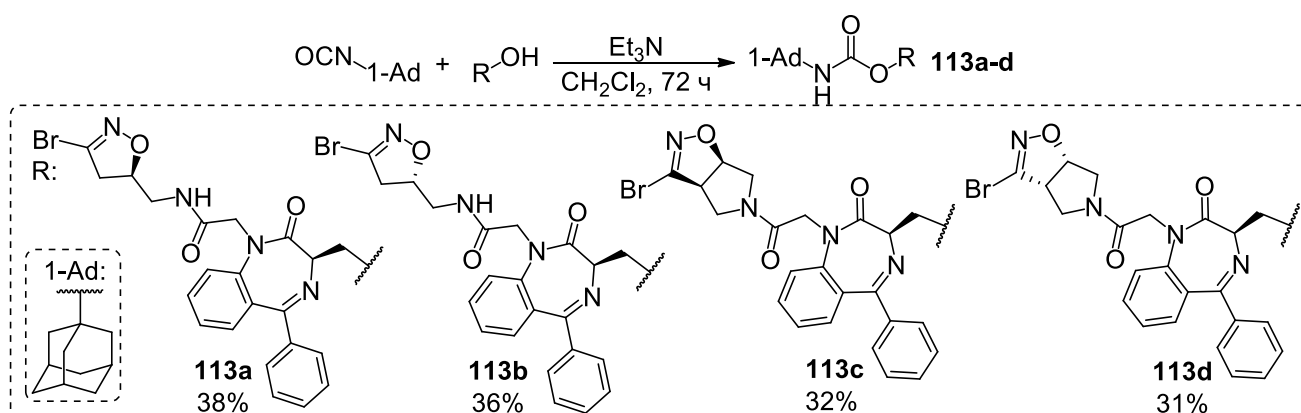
В работе [112], посвященной поиску новых производных платины, обладающих противоопухолевой активностью, в частности по отношению к цисплатин-устойчивым видам рака, был получен уретан **112** (Схема 76). Авторы работы не указывали выход полученного соединения.

Схема 76.



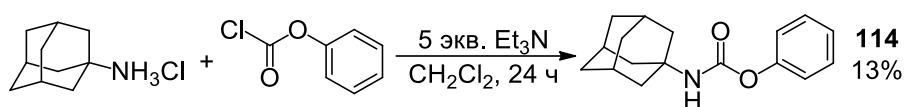
В работе [113], посвященной поиску новых соединений, активных по отношению к цистеиновой протеазе — ридезину, перспективной мишени для лечения африканского трипаносомоза (сонной болезни) были получены производные **113a-d** взаимодействием исходных спиртов с 1-адамантилизоцианатом в дихлорметане в присутствии триэтиламина (Схема 77).

Схема 77.



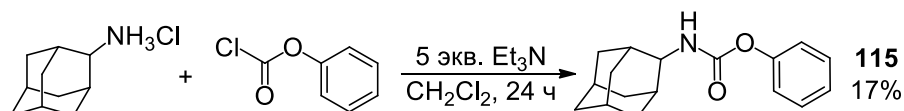
С другой стороны, соответствующие уретаны могут быть получены взаимодействием аминов и хлорформиатов, в частности, соединение **114** было получено исходя из 1-аминоадамантана и фенилхлорформиата в работе [114] их взаимодействием в дихлорметане в присутствии избытка триэтиламина (Схема 78).

Схема 78.



Аналогичным образом был осуществлен синтез изомерного уретана **115**, содержащего 2-адамантилзамещенный фрагмент [114] (Схема 79).

Схема 79.



Для представленных выше уретанов было показано наличие антибактериальной (**108**, *S. aureus*, *E. cloacae*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, [108]; **111a-d**, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus* sp., *E. coli*, *K. pneumoniae*, [110]), противогрибковой (**111a-d**, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *T. asahii*, *A. corymbifera*, *T. mentagrophytes*, [110]),

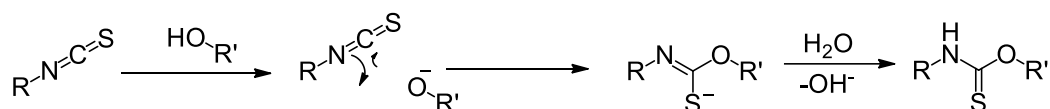
противоопухолевой (**112**, аденокарцинома человека, [112]), цитостатической (**114**, A549, рицин, [114]), противопаразитарной (**113a-d**, *T. brucei brucei*, [113]) активностей. Уретан **109** проявил ингибирующую активность по отношению к Янус-киназам, перспективным мишеням при лечении заболеваний, связанных с воспалительными процессами, в частности аутоиммунными заболеваниями [109]. Соединения **111a-e** были испытаны на наличие ингибирующей активности по отношению к холинэстеразам – ацетилхолинэстеразе и бутирилхолинэстеразе, которые являются перспективными мишенями для лечения болезни Альцгеймера [111].

Таким образом, в литературе описано незначительное количество уретанов, содержащих адамантановый фрагмент. Наиболее удобным является присоединение соответствующего спирта к 1-адамантилизоцианату, при этом удобно использовать триэтиламин в качестве катализатора, реакцию обычно проводят в дихлорметане при комнатной температуре. Однако данный способ как правило приводит к незначительным выходам.

1.7 Синтез тиоуретанов, содержащих 1- и 2-адамантанзамещенные фрагменты

Аналогично уретанам, тиоуретаны удобно получать присоединением спиртов к изотиоцианатам (Схема 80). Однако из-за меньшей нуклеофильности спиртов, по сравнению с аминами в случае тиомочевин, а также из-за того, что на атоме углерода изотиоцианатов сосредоточена большая электронная плотность, по сравнению с изоцианатами, для осуществления превращения необходимо использование сильных оснований. В частности, удобно вводить во взаимодействие с изотиоцианатом алкоголяты.

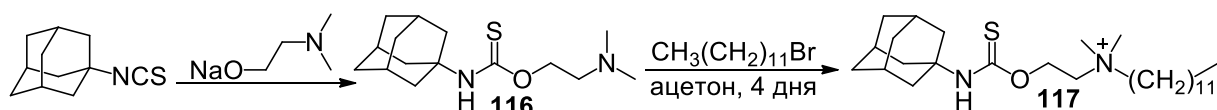
Схема 80.



Как и в случае уретанов, мы рассмотрим только производные аминокадамантана. Нами было найдено только две работы, в которых описано получение тиоуретанов, содержащих 1-адамантанзамещенный фрагмент, получение производных 2-аминоадамантана в литературе не описано.

В работе [115] был осуществлен синтез соединения **116** взаимодействием 1-адамантилизоцианата с 2-диметиламиноэтилатом натрия (Схема 81). Авторами не указаны условия проведения реакции, как и выход продукта. Последующим взаимодействием соединения **116** с 1-бромдодеканом было получено соответствующее четвертичное аммонийное основание **117**. Выход соединения **117** также не указан.

Схема 81.



Полученное соединение **117** было испытано на наличие антибактериальной и противогрибковой активности, было показано наличие активности по отношению к бактериям *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mitis*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium acne*, *Escherichia coli*, а также грибам *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophyte*, *Aspergillus niger*, в нижнем диапазоне микромолярных концентраций. В последующем данный патент был переиздан, однако более подробное описание экспериментов, как и выходы соединений **116** и **117** добавлены не были [116].

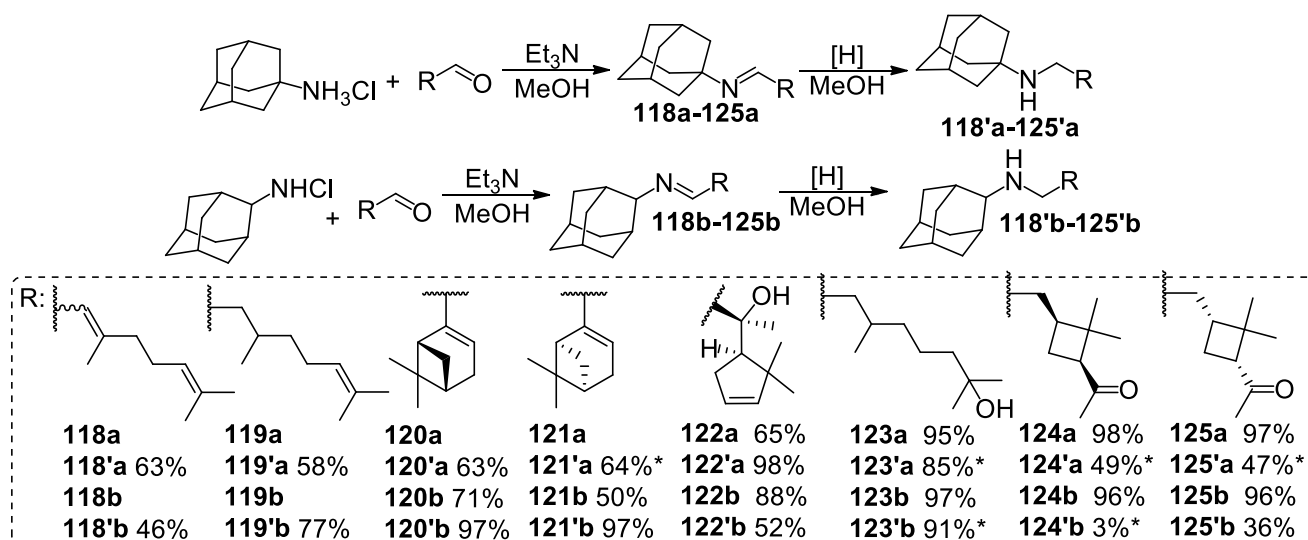
1.8 Синтез соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты, соединенные через ациклические линкеры

Монотерпеновые производные содержат в своей структуре разнообразные функциональные группы, которые могут подвергаться трансформации при осуществлении химических превращений направленных на получение различных целевых соединений. Это, в свою очередь, требует разработки подходов к их синтезу, при которых необходимо использовать методики, которые сводят к минимуму протекание побочных реакций.

В настоящей главе мы рассмотрим исключительно описанные методы синтеза соединений, сочетающих монотерпеноидный фрагмент с адамантановым остовом через ациклический линкер.

Наиболее широко в литературе представлен синтез ряда иминов, а также вторичных аминов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты [4–7]. Эти соединения были получены взаимодействием 1- и 2-аминоадамантов или их гидрохлоридов с соответствующими альдегидами с последующим восстановлением иминов (Схема 82) до аминов **118'a,b-125'a,b**.

Схема 82.



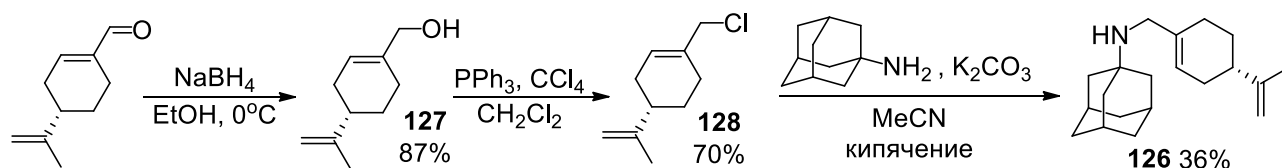
*Выход указан из расчета на исходный аминоадамантан

В случае производных цитраля и цитронеллала описан синтез только соответствующих вторичных аминов, выделение и охарактеризация промежуточных иминов не осуществлялась из-за их неустойчивости. Также не описаны имины, полученные взаимодействием гидрохлорида 1-аминоадамантана и (+)- и (-)-миртеналя. Соединения **118'**-**123'** были получены восстановлением соответствующих иминов боргидридом натрия, в случае **124'**, **125'** авторы работы [5] использовали гидрирование в проточном реакторе “H-Cube Pro”, в качестве катализатора выступал 10% Pd/C. Переход к гидрированию на катализаторе был обусловлен тем, что использование боргидрида натрия приводило к восстановлению карбонильной группы в монотерпеноидном фрагменте, а при использовании (n-Bu)₄NBH(OAc)₃ в случае **124'b** целевой амин был получен с незначительным выходом, который составил всего 3%.

Для полученных соединений была показана разнообразная биологическая активность. В частности, для аминов **118'a** и **120'a** было обнаружено наличие анксиолитической активности на мышах *in vivo* [6]. Амины **118'**-**122'** были испытаны на наличие противогриппозной активности с использованием римантадинустойчивого штамма, наилучшие результаты были показаны для производного цитронеллала и 2-аминоадамантана **119'b** с индексом селективности 22 [7]. Также ряд аминов **118'**, **120'**-**125'**, как и иминов **123**-**125**, был испытан в качестве ингибиторов фермента репарации ДНК человека Tdp1, являющегося перспективной мишенью для повышения эффективности противоопухолевой терапии производными камптотецина. В случае аминов, активность в нижнем микромолярном диапазоне концентраций проявили производные (+)- и (-)-миртеналя, а также **125'**. Наилучшие результаты были показаны для **121'a** с IC₅₀ = 6.1 мкМ [5]. С другой стороны, в случае иминов **123**-**125** они в целом оказались более активными по отношению к Tdp1, чем соответствующие амины, наибольшую активность проявил имин **124a** с IC₅₀ = 6.6 мкМ, в то время как для **124'a** IC₅₀ составила 14 мкМ [4].

Интересно отметить, что в литературе описан синтез также вторичного амина, сочетающего фрагменты адамантана и параментана. Авторами работы [117] синтез соединения **126** осуществлялся исходя из S-(-)-периллового альдегида через стадии его восстановления боргидридом натрия до спирта **127**, образования соответствующего хлорпроизводного **128** в результате реакции Appel'я и последующее им моноалкилирование 1-аминоадамантана (Схема 83).

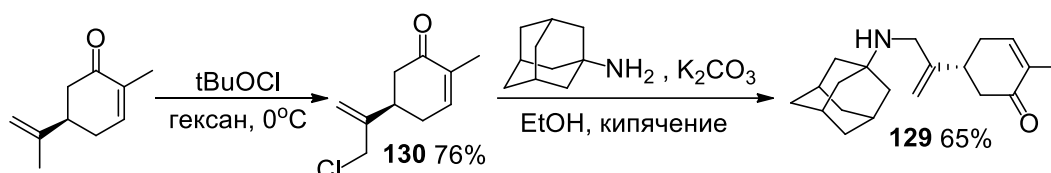
Схема 83.



Для соединения **126** было продемонстрировано наличие антипролифератической активности на линиях клеток мелкоклеточного рака легких A549, меланомы человека A375-S2 и фибросаркомы человека HT1080 с CC_{50} 54, 54 56 мкМ соответственно. Интересно отметить, что в патенте [118], который предшествовал работе [117] и был опубликован тем же коллективом авторов, приведены данные по пролиферативной активности соединения **126** также по отношению к линиям клеток карциномы шейки матки человека HeLa, рака печени HepG2, колоректального рака HCT116, а также промиелоцитарной лейкемии человека HL60 (CC_{50} 45.64, 57.76, 58.87 и 28.45 мкМ соответственно).

В [119] было показано наличие противораковой активности для другого производного адамантана, содержащего фрагмент карвона. Синтез соединения **129** авторы работы осуществляли исходя из *L*-карвона также через стадии образования хлорпроизводного **130** и далее использовали его в качестве алкилирующего агента при моноалкилировании 1-аминоадамантана (Схема 84).

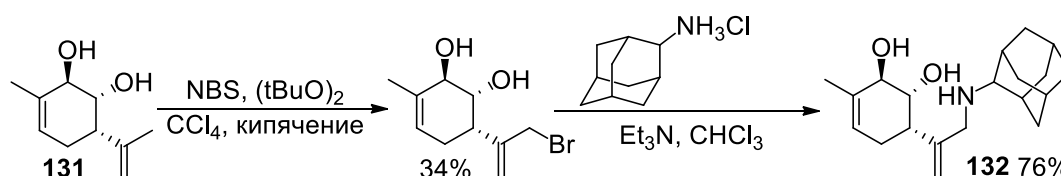
Схема 84.



Для соединения **129** было показано наличие антипролиферативной активности по отношению к линии клеток рака простаты человека LNCaP с концентрацией, при которой рост клеток замедлялся на 50% (IG_{50}), равной 83 мкМ.

Получение другого адамантансодержащего производного параментана описано в работе [120]. Бромирование диола **131** в аллильное положение изопропиленового фрагмента с последующим взаимодействием с 2-аминоадамантаном привело к образованию соединения **132** с выходом 76% после выделения колоночной хроматографией.

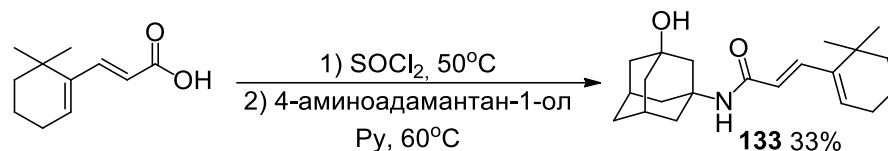
Схема 85.



Соединение **132** было изучено на наличие антипаркинсонической активности *in vivo*, было показано, что в тесте на мышах после инъекций метилфенилтетрагидропиридином через 2 часа наблюдалось снижение времени их двигательной активности, пройденного расстояния, скорости движения, а также увеличение времени, в ходе которого мыши оставались неподвижными, в результате, авторы работы сделали вывод, что амин **132** лишь усилил симптомы болезни Паркинсона.

В ходе поиска новых производных ретинола, обладающих антиоксидантной и/или антипролиферативной активностями, авторами работы [121] был синтезирован ряд «коротких» ретиноидов, в том числе амид **133**, сочетающий адамантановый и β -иононовый фрагменты (Схема 86).

Схема 86.

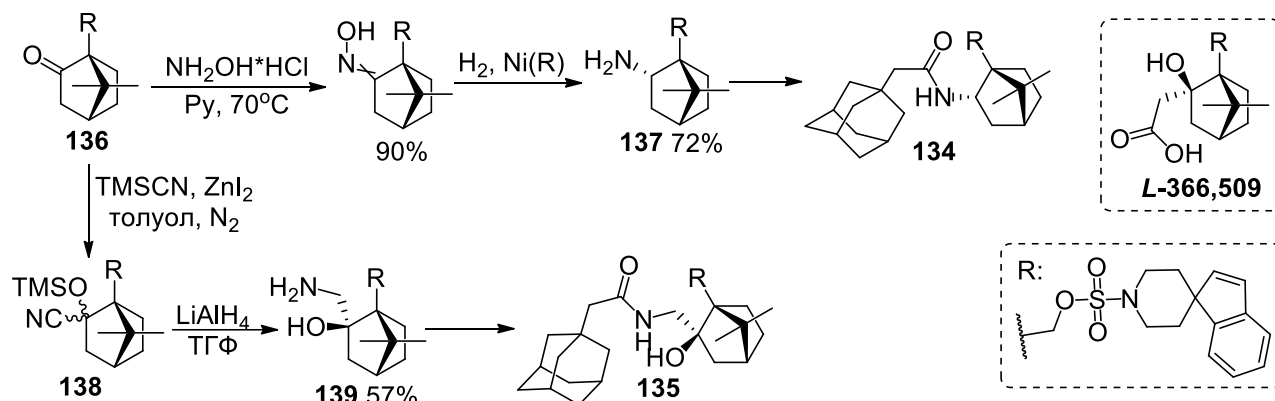


Амид **133** был изучен на наличие антипролиферативной активности по отношению к клеткам линий аденокарциномы яичников человека A2780, фолликулярной лимфомы человека DOHH2, а также легочной карциномы человека A549. Соединение **133** оказалось умеренно активным по отношению только к A549 и DOHH2 (CC_{50} 68.1 ± 7.5 мкМ и 57.4 ± 5.1 мкМ соответственно) и практически не проявил антиоксидантной активности.

В ходе работы по оптимизации структуры соединения L-366,509 (Схема 87), непептидного антагониста окситоциновых рецепторов были, получены амиды, сочетающие адамантановый и борнанный фрагменты, соединения **134** и **135** [122]. Первоначально, исходя из соединения-предшественника **136** был синтезирован соответствующий оксим, восстановление которого водородом на никеле Ренея привело к образованию смеси *экзо*-/*эндо*-диастереомеров в соотношении 1:4. Интересно отметить, что основным продуктом реакции являлся *эндо*-изомер **137**, после выделения колоночной хроматографией его выход составил 72% (Схема 87). К сожалению, в связи с тем, что в работе [122] описано получение более 150 новых производных L-366,509, для большинства полученных соединений авторы не приводили детальное описание методик получения и спектральные данные, а также их выходы. Так, авторы упоминают, что амиды были получены исходя из амина **137** различными способами, в частности с использованием либо хлорангидридов, либо ангидридов карбоновых кислот, либо реагентов пептидного синтеза – или EDC, или BOP, или CDI. По-видимому, для получения амида **134** был использован один из этих синтетических путей.

С другой стороны, для получения амида **135**, предварительным присоединением к кетону **136** триметилсиланцианида был получен нитрил **138**, который далее использовался без предварительной очистки. Его восстановление алюмогидридом лития привело к образованию аминокспирта, причем преимущественно (>90%) образовывался *R*-изомер **139**, его выход составил 57% в расчете на исходный кетон **136** (Схема 87). Дальнейшим ацилированием соединения **139** одним из вышеперечисленных способов был получен амид **135**.

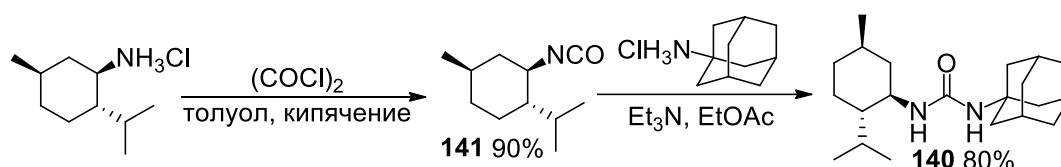
Схема 87.



Полученные амиды **134** и **135** были изучены на наличие активности к окситоциновым рецепторам матки крыс, было показано, что амид **134** проявил умеренную активность с $\text{IC}_{50} = 12$ мкМ, в то время как для **135** было показано значение $\text{IC}_{50} = 480$ нМ, что сравнимо с активностью препарата сравнения – *L-366,509* ($\text{IC}_{50} = 800$ нМ).

В [123], посвященной поиску ингибиторов терморецепторов TRPM8, TRPV1, TRPA1, являющихся перспективной мишенью при обезболивающей терапии, описано получение производного ментола **140** (Схема 88). Для синтеза мочевины **140** первоначально был получен ментилизоцианат **141** [124], взаимодействием которого с гидрохлоридом 1-аминоадамантана в сухом этилацетате в присутствии триэтиламина была получена соответствующая мочевина **140**.

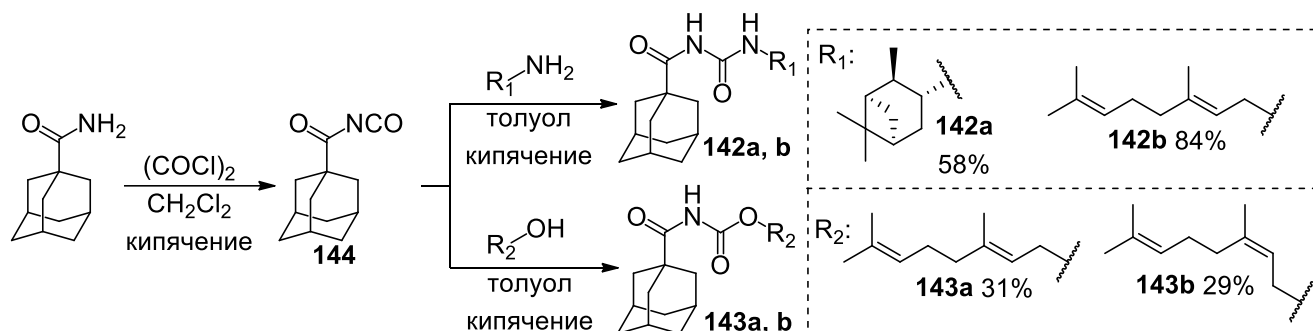
Схема 88.



Соединение **140** не проявило активности к TRPM8 в изучаемом диапазоне концентраций, однако проявило умеренную активность по отношению к TRPV1 и TRPA1 с $\text{EC}_{50} 1.0 \pm 0.06$ и 11.2 ± 3.4 мкМ.

Синтез ряда ацилмочевин и ацилуретанов **142a,b**, **143a,b**, сочетающих адамантановый и пинановый/мирценовый фрагменты, описан в работе [125]. Для этого первоначально кипячением незамещенного амида 1-адамантанкарбоновой кислоты с оксалилхлоридом был получен соответствующий ацилизоцианат **144**, дальнейшее взаимодействие которого с монотерпеновыми аминами или спиртами приводило к целевым соединениям **142a,b**, **143a,b** (Схема 89). Авторы не привели методики получения исходных аминов и амида 1-адамантанкарбоновой кислоты.

Схема 89.



Соединения **142a,b**, **143a,b** были получены авторами работы [125] для дальнейшего изучения их на наличие антипротической активности на *Toxoplasma gondii* и *Cryptosporidium parvum*. Только соединение **143b** проявило активность только к *C. Parvum* с $IC_{50} = 32.24$ мкМ (SI = 14.0 на линии клеток HCT-8).

Авторы работы [126], в ходе поиска новых ингибиторов растворимой эпоксигидролазы человека (sEH) изучили широкий ряд мочевины, в том числе, содержащих адамантический фрагмент. Более того, описано изучение активности для соединений **145a,b** (рис. 2). К сожалению, авторами работы [126] приведены описания синтезов и спектральные характеристики только для небольшой части веществ, в которую не вошли мочевины **145a,b**.

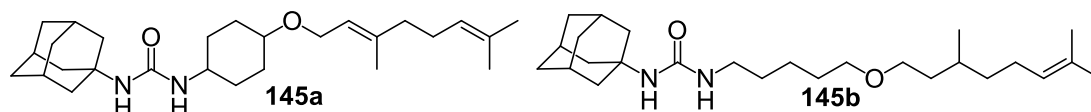
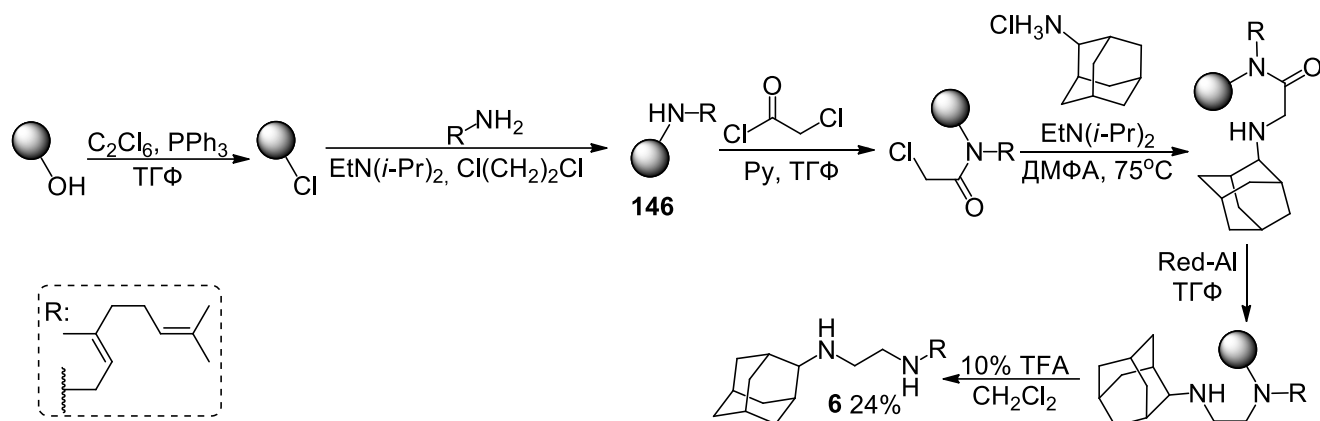


Рисунок 2.

Для **145a,b** было показано наличие ингибирующей активности к мышинной и человеческой sEH с IC_{50} 0.05 ± 0.01 мкМ и 0.10 ± 0.01 мкМ для **145a** и с 0.05 ± 0.01 мкМ и 0.12 ± 0.01 мкМ для **145b** соответственно.

Значительное число работ посвящено получению и изучению биологической активности SQ109 **6** и его производных. Так, в одном из наиболее ранних патентов [127], посвященном поиску новых соединений, обладающих противотуберкулезной активностью описано получение амина **6**, сочетающего фрагменты адамантана и гераниола через этилендиаминовый линкер. Для его получения, первоначально на полимерном носителе иммобилизовывали гераниламин, полученное производное **146** ацилировали хлорангидридом хлоруксусной кислоты (Схема 90). После взаимодействия с 2-аминоадамантаном, восстановлением амидного фрагмента Red-Al и удалением полученного соединения с твердофазного носителя было получено производное SQ109 **6** с общим выходом 24%.

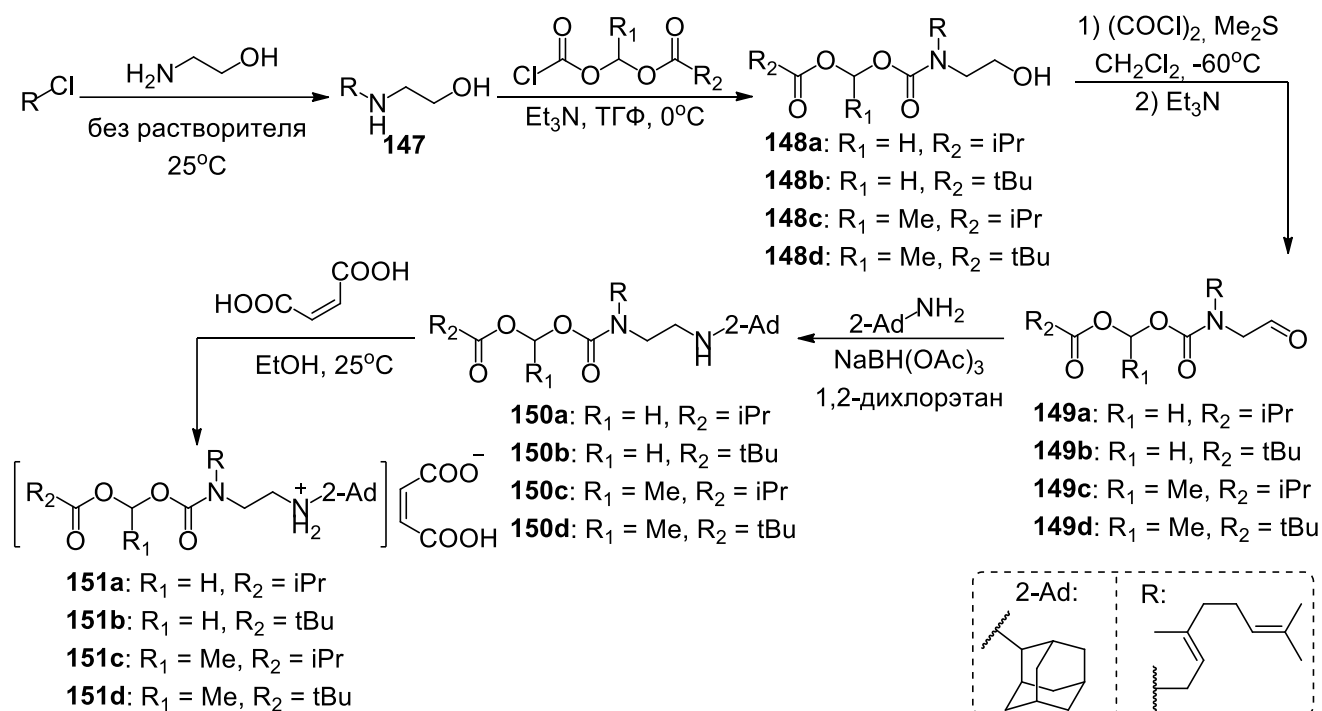
Схема 90.



Амин **6** проявил активность по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* с минимальной ингибирующей концентрацией 1.953 мкМ и индексом селективности 16. Также соединение **6** показало активность в виде ди-трифторацетата на лекарственноустойчивых изолятах пацинетов с минимальной ингибирующей концентрацией 0.1-0.2 мкг/мл.

Тем не менее, из-за высокой липофильности амина SQ109 и, соответственно, низкой биодоступности при пероральном введении, в работе [128] был осуществлен синтез ряда карбаматных производных – пролекарств, обладающих более высокой биодоступностью, и метаболическое расщепление которых приводит к образованию SQ109. Синтез целевых соединений был осуществлен исходя из геранилхлорида, моноалкилирование которым аминоэтанола привело к образованию производного **147**. Его последующим взаимодействием с рядом замещенных хлорформатов (**148a-c**), окислением гидроксигруппы до альдегидной, взаимодействием альдегидов **149a-c** с 2-аминоадамантаном и восстановлением полученных иминов натрийборциангидридом привело к образованию целевых соединений **150a-c** (Схема 91). Для повышения гидрофильности полученных производных, соединения **150a-c** переводили в соли малеиновой кислоты **151a-c** из которых авторами работы приведены методики получения и выходы указаны только для соединений **151a,b**.

Схема 91.

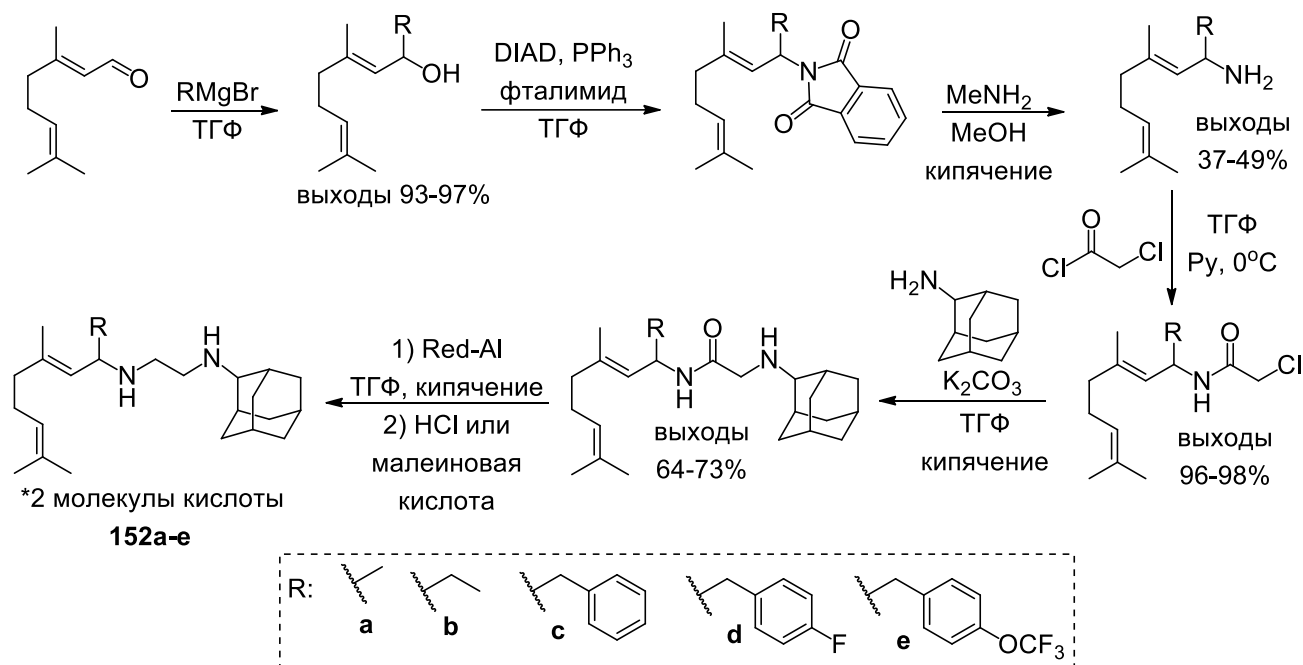


Среди полученных соединений, производные **151c,d** легко гидролизовались при $pH = 7.4$, в связи с чем не испытывались в дальнейшем. Интересно отметить, что соединения **151a,b** быстро метаболизовались при введении крысам пероральным способом, и не были обнаружены в плазме крови. При этом, биодоступность SQ109 при использовании производных **151a,b** составила 91.4% и 72.6% соответственно, в то время как в случае немодифицированного SQ109 его биодоступность составила всего лишь 21.9%. Более того, наибольшая концентрация SQ109 наблюдалась в легких и селезенке, органах, которые преимущественно поражаются при туберкулезе. Таким образом, соединения **151a,b** являются перспективными пролекарствами для дальнейшего изучения.

Синтез широкого ряда производных SQ109 и изучение их противотуберкулезной активности описано в работе [129]. К сожалению, как и в представленной выше работе, авторы не приводят ни методики получения, ни выходы для промежуточных и целевых соединений, спектральные данные приведены лишь для некоторых соединений, проявивших наибольшую активность по отношению к выбранной биологической мишени. Первоначально, взаимодействием гераниала с различными реагентами Гриньяра был получен ряд соответствующих спиртов с выходами от 93% до 97%, при этом авторы не производили разделения образующихся энантиомерных смесей и полученные спирты использовались в дальнейшем в качестве рацематов (Схема 92). Полученные соединения превращали в соответствующие фталимиды с использованием системы DIAD/ PPh_3 /фталимид с последующим их раскрытием кипячением с метиламином в метаноле. Выходы аминов при расчете на исходные

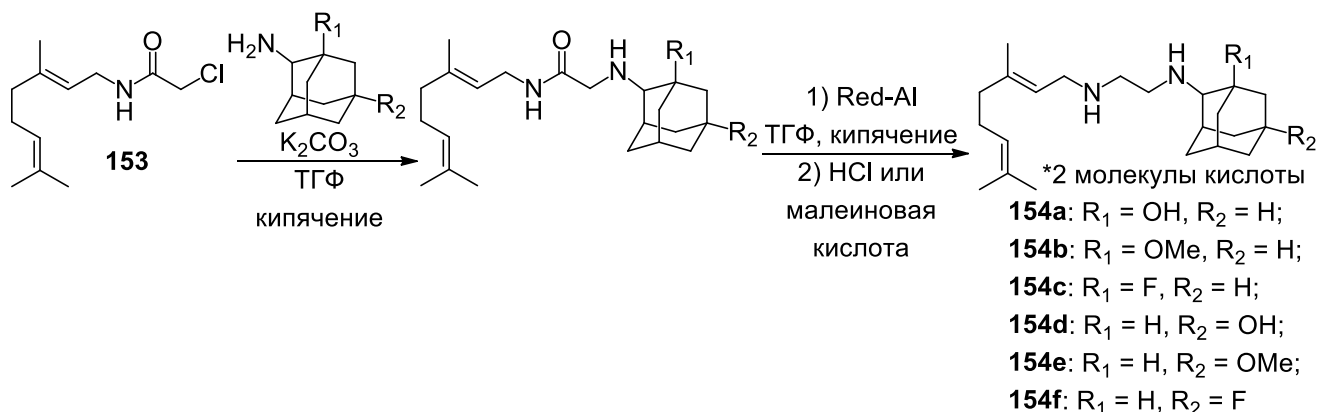
спирты составили от 37% до 49%. Последующее их ацилирование хлорангидридом хлоруксусной кислоты (выходы 96-98%), замещение атома хлора в альфа-положении на аминоадамантильный фрагмент (выходы 64-73%), восстановление амидного фрагмента с использованием Red-Al и перевод образующихся диаминов в соли привело к целевым производным **152a-e**.

Схема 92.



Кроме того, были получены некоторые аналоги SQ109, содержащие различные заместители в адамантовом остове. Синтез осуществлялся способом, аналогичным, представленному на схеме 92. Так, исходя из соединения **153**, являющегося продуктом взаимодействия гераниламина с хлорангидридом хлоруксусной кислоты, его моноалкилированием различных аминопроизводных замещенных адамантанов был получен ряд соответствующих амидов с выходами от 67% до 75%, восстановление которых Red-Al с последующим переводом в соответствующие соли привело к целевым соединениям **154a-f** (выходы от 55 до 67%) (Схема 93).

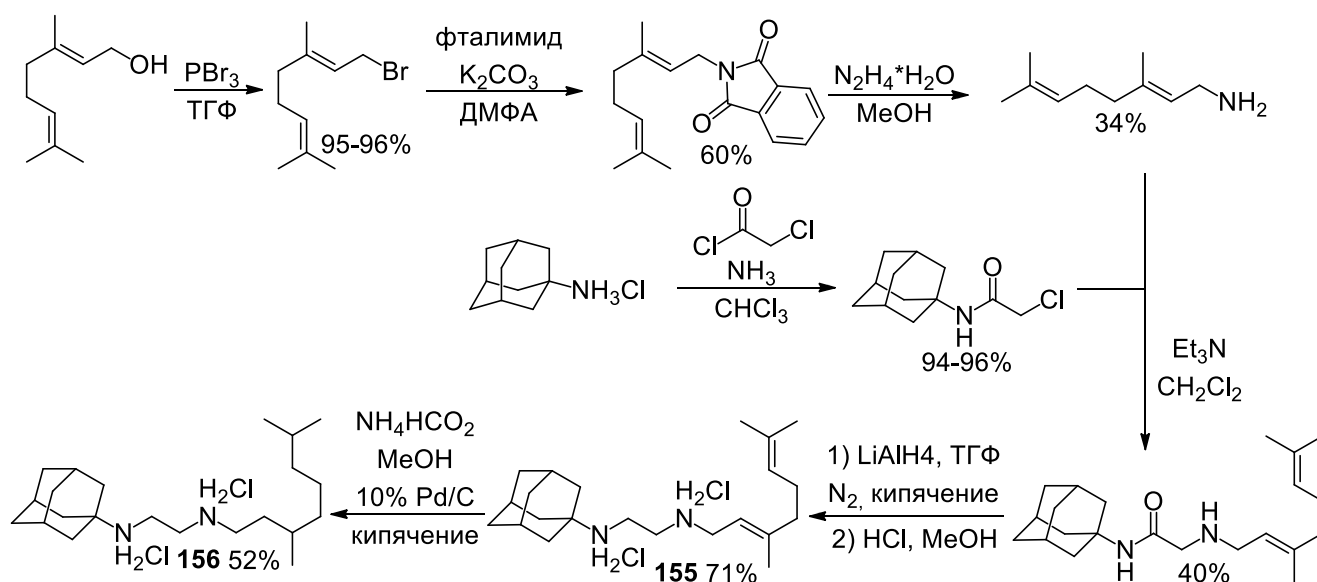
Схема 93.



Полученные соединения **152a-e**, **154a-f** были изучены на наличие противотуберкулезной активности на линии H37Rv, все соединения проявили антибактериальную активность в диапазоне концентраций с МИС (минимальная ингибирующая концентрация) 0.3 – 8.0 мкМ (препарат сравнения SQ109, МИС = 0.6 мкМ). Интересно отметить, что в ряду соединений **152a-e** введение объемных заместителей в геранильный фрагмент приводило к уменьшению проявляемой активности. В случае соединений **154a-f** замещение атома водорода в 1-м положении адамантана на фтор, гидроксигруппы практически не влияло на проявляемую активность, однако введение гидроксигруппы в 5-е положение приводило к значительному снижению активности.

Для определения зависимости «структура-активность», в работе [130] были получены соединения **155** и **156**, структурно схожие с SQ109. Для этого первоначально на основе гераниола был синтезирован соответствующий амин по методу Габриэля через стадии образования бромиды, фталимида и его раскрытия (Схема 94). С другой стороны, ацилированием 1-аминоадамантана был получен соответствующий хлорацетамид, алкилирование которым полученного гераниламина с последующим восстановлением амидного фрагмента до дизамещенной аминогруппы привело к образованию диамина **155**. Для получения его тетрагидрапроизводного **156**, соединение **155** восстанавливали формиатом аммония с использованием 10% Pd/C в качестве катализатора.

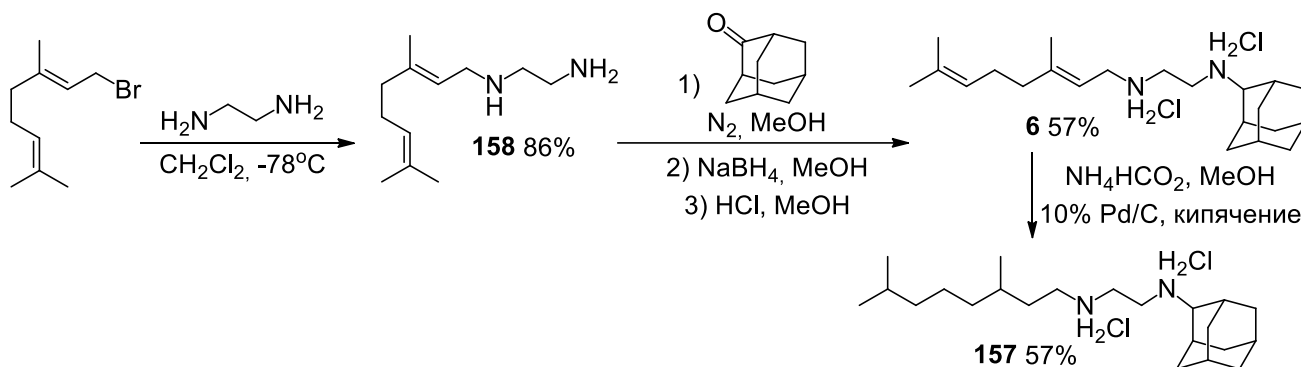
Схема 94.



В случае производных 2-аминоадамантана – SQ109 **6** и его тетрагидропроизводного **157** синтез осуществлялся другим способом. Моноалкилированием 100-кратным недостатком геранилбромиды этилендиамина при охлаждении реакционной смеси до -78°C был получен диамин **158**, взаимодействие которого с адамантан-2-оном с последующим восстановлением боргидридом натрия привело к образованию соединения SQ109 **6** (Схема 95). После его

восстановления аналогичным способом – формиатом аммония с использованием в качестве катализатора палладия на угле – был получен диамин **157**. Авторы работы [130] не упоминают, чем обоснован выбор различных синтетических подходов при получении изомерных диаминов, но указывают, что синтез осуществлялся по литературным методикам.

Схема 95.



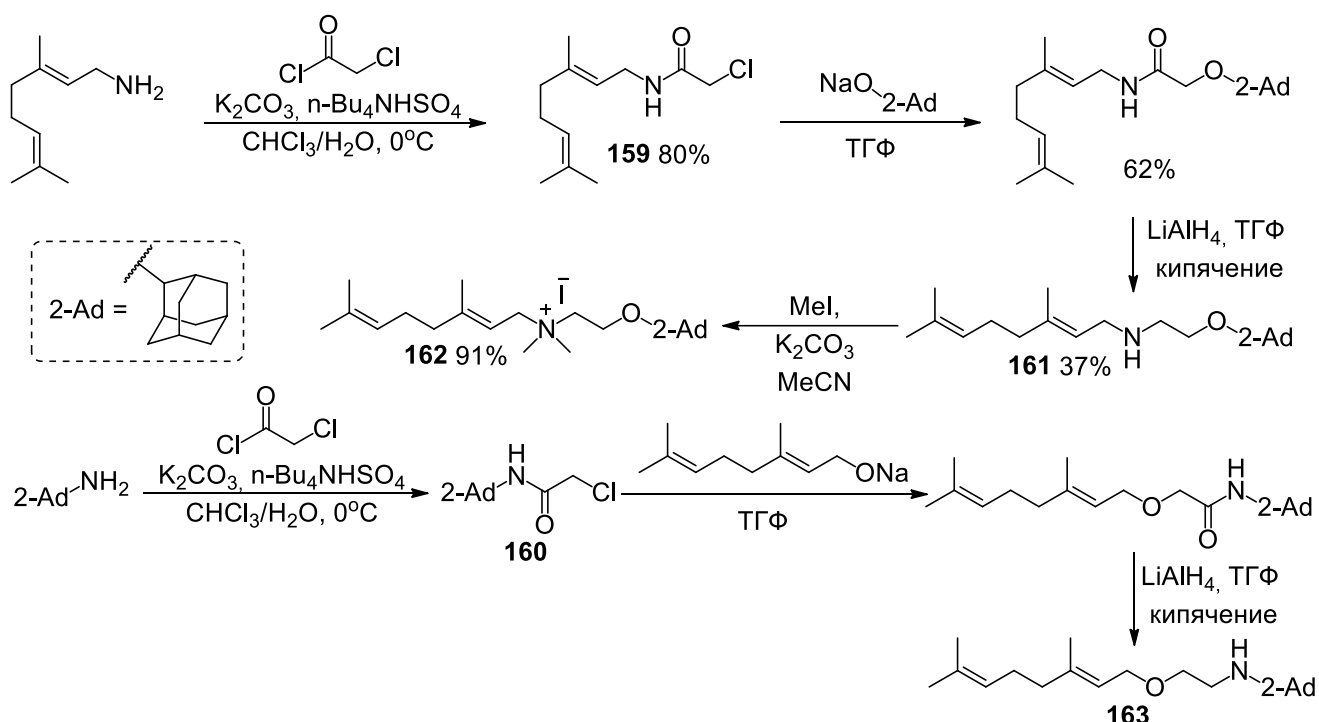
Полученные соединения **6**, **152a-e**, **154a-f**, **155-157** были изучены на наличие противотуберкулезной активности с использованием штаммов H37Rv и XDR173. Было показано, что производное 1-аминоадамантана и гераниола **155** обладает меньшей активностью, чем препарат сравнения SQ109 **6** ($10 > \text{MIC} > 1$ мкМ для **155** против $1 > \text{MIC} > 0.5$ мкМ для SQ109 **6** в случае H37Rv, активность **155** по отношению к бактериям штамма XDR173 не была определена в исследуемом диапазоне концентраций). Интересно отметить, что при переходе к пергидропроизводным **156** и **157** отсутствует общая закономерность – производное 2-аминоадамантана **157** проявило несколько меньшую активность, по сравнению с производным гераниола SQ109 **6** ($2 > \text{MIC} > 1$ мкМ для **157** против $1 > \text{MIC} > 0.5$ мкМ для SQ109 **6** в случае H37Rv, активность **157** по отношению к бактериям штамма XDR173 не была определена в исследуемом диапазоне концентраций), однако в случае соединения, содержащего 1-адамантанзамещенный фрагмент **156** было показано увеличение активности до того же диапазона концентраций MIC, который был выявлен для SQ109 **6** ($1 > \text{MIC} > 0.5$ мкМ в случае H37Rv, $1 > \text{MIC} > 0.5$ мкМ в случае XDR173).

В контексте изучения зависимостей «структура-активность» в отношении соединения SQ109 и его производных необходимо упомянуть работу [131], в которой описано получение широкого ряда структурно схожих с SQ109 соединений и определение их антибактериальной активности. Так, авторы в первую очередь варьировали линкер, соединяющий адамантановый и монотерпеновидный фрагменты – длину, гетероатомы (замена атомов азота на кислород или серу), тип линкера (замена аминогруппы на амидный фрагмент), наличие или отсутствие ненасыщенных C=C связей в монотерпеноидном фрагменте.

Синтез препарата сравнения, SQ109 **6**, был осуществлен по методике, описанной в [130]. Получение производных SQ109, содержащих аминоэтанольный линкер осуществлялось

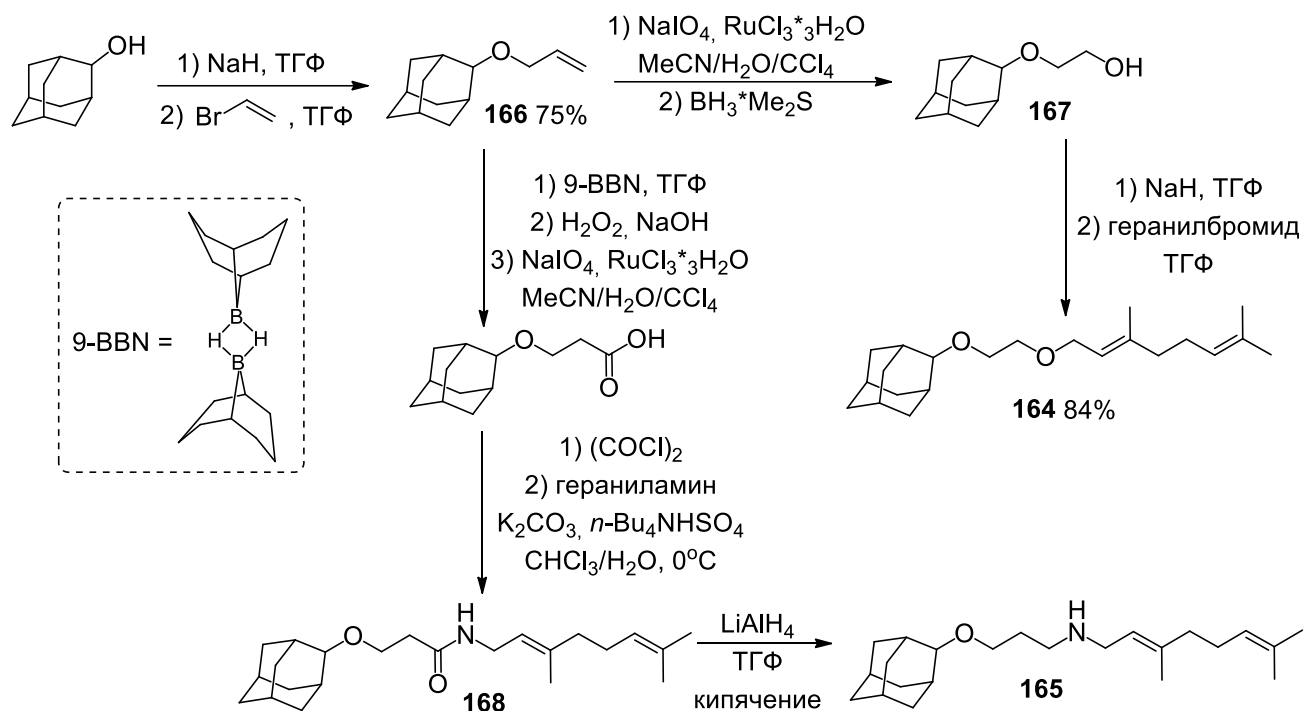
ацилированием 2-аминоадамантана или гераниламина хлорангидридом монохлоруксусной кислоты в гетерофазной системе хлороформ-вода с использованием тетрабутиламмонийгидросульфата в качестве катализатора межфазного переноса (Схема 96). Альфа-хлорацетамиды **159** и **160** вводили во взаимодействие с алкоголями, полученными в результате взаимодействия гераниола или адамантан-2-ола с гидридом натрия. На основе соединения **161** было получено соответствующее ЧАО **162** его алкилированием метилиодидом с выходом 91%. В случае производного 2-аминоадамантана **163** авторы не указывали выходы для веществ-предшественников и целевого соединения.

Схема 96.



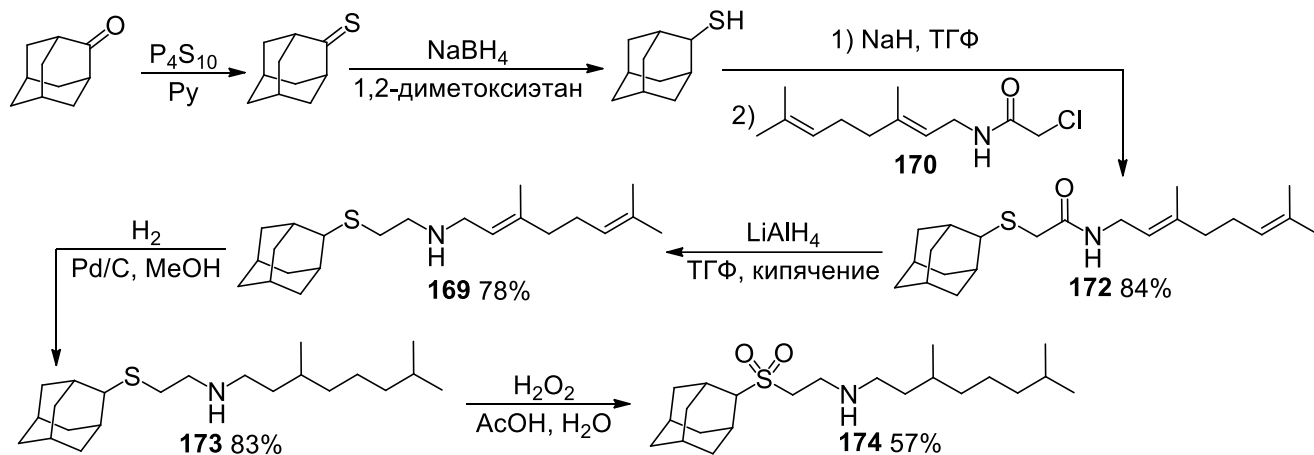
На основе адамантан-2-ола также были получены простой эфир **164**, а также гомолог производного **163**, соединение **165**. Первоначально алкилированием адамантан-2-ола аллилбромидом был синтезирован простой эфир **166** с выходом 75% (Схема 97). Последующим окислительным расщеплением $\text{C}=\text{C}$ связи и восстановлением диметилсульфидным комплексом борана был получен спирт **167**. Его последовательное взаимодействие с гидридом натрия и геранилбромидом привело к эфиру **164** с выходом 84%. С другой стороны, последовательным гидроборированием и окислением соединения **166** была синтезирована соответствующая кислота [132], на основе которой в аналогичных приведенным ранее условиям ацилирования был синтезирован амид **168**. Его восстановление литийалюмогидридом привело к вторичному амину **165**. Выходы для промежуточных соединений, как и для продукта **165**, а также описание методик их получения не указаны авторами работы [131].

Схема 97.



Так же был осуществлен синтез тиоэфира **169** исходя из адамантан-2-она. Первоначально, был получен адамантан-2-тиол согласно методике, описанной в [133]. Алкилированием полученного тиола синтезированным ранее хлорацетомидным производным гераниламина **170** было получено соединение **172** (Схема 98), которое затем аналогично представленным ранее амидам, восстанавливали литийлюмогидридом до соответствующего вторичного амина **169**. Его каталитическое гидрирование водородом с использованием палладия на угле привело к соответствующему тетрагидропроизводному **173**. Окислением тиоэфира перекисью водорода был получен дизамещенный сульфат **174**.

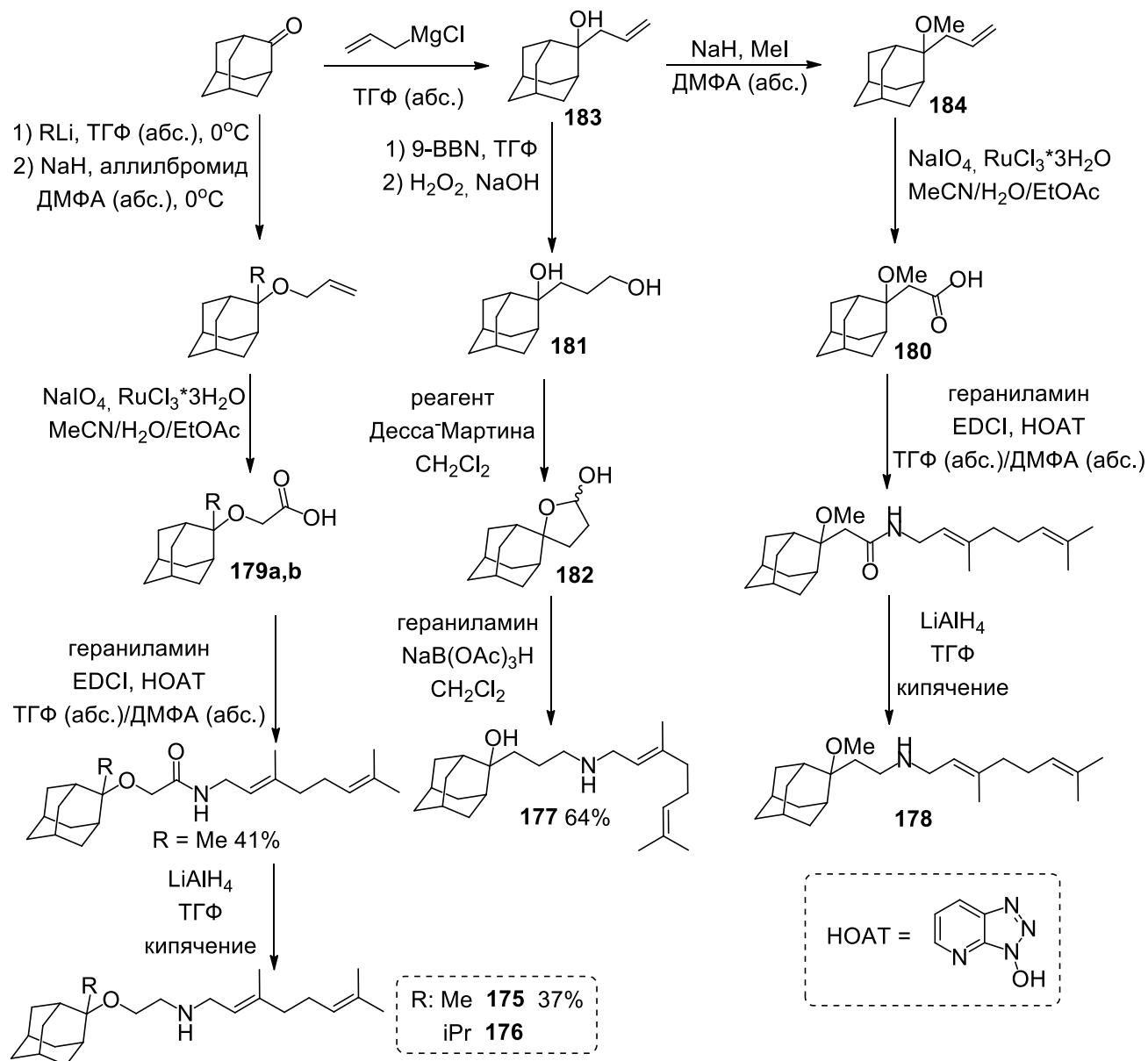
Схема 98.



Кроме того, был получен ряд 2-дизамещенных адамантанов **175-178** (Схема 99). Для этого, взаимодействием адамантанона-2 с метил- или этиллитием с последующим алкилированием соответствующих спиртов были получены соответствующие простые эфиры. Дальнейший

синтетический путь получения соответствующих вторичных аминов аналогичен использованному ранее, единственное отличие заключается в использовании реагентов пептидного синтеза – EDCI и HOAT для получения соответствующих амидов, вместо получения промежуточных хлорангидридов соответствующих кислот **179a,b**, **180** и ацилировании ими гераниламина.

Схема 99.

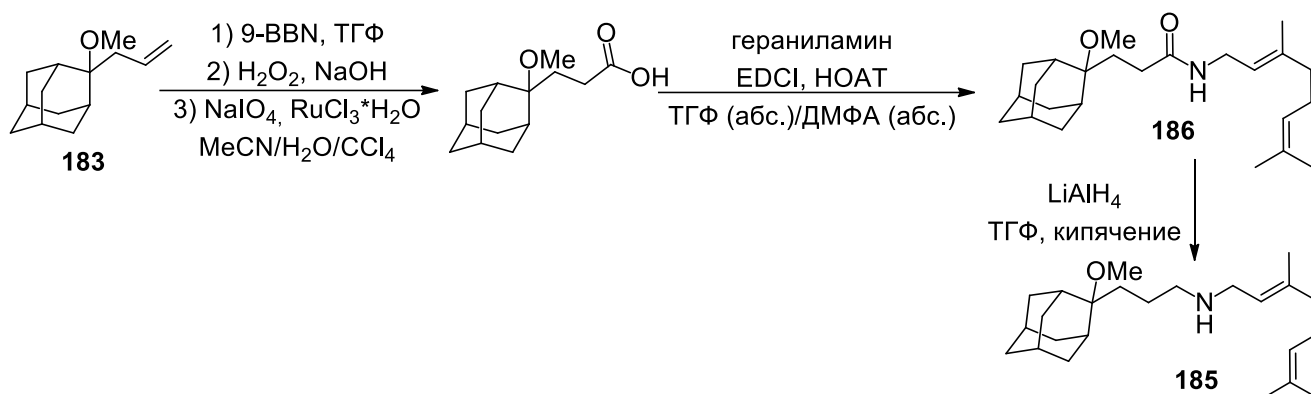


Также, взаимодействием адамантана-2 с аллилмагнибромидом был получен соответствующий алкен, гидроборирование которого с последующим расщеплением промежуточного замещенного борана пероксидом водорода привело к диолу **181**. Интересно отметить, что при его окислении реагентом Десса-Мартина продуктом реакции является циклический полуацеталь **182**. Последующее восстановительное аминирование соединения **182** гераниламином привело к образованию аминспирта **177** с выходом 64% в расчете на исходный адамантан-2-он. Кроме того, метилированием спирта **183** с использованием метилиодида был

получен простой эфир **184**. На его основе, аналогичными методами, описанными выше, было синтезировано производное **178** (Схема 100).

Также, исходя из метоксиалкена **183** был получен гомолог соединения **178**, соединение **185**, его синтез осуществляли комбинацией представленных выше методик – гидроборированием терминальной C=C связи соединения **183**, с последующим расщеплением замещенного борана пероксидом водорода, окисление терминальной гидроксигруппы до карбоксильной, получение амида **186** с использованием системы EDCI/HOAT и восстановление амидного фрагмента до вторичной аминогруппы.

Схема 100.



Для соединений, у которых отсутствуют выходы на Схемах 96-100 значения выходов не были указаны в исходной работе [131].

Полученные соединения **161-165**, **169**, **173-178**, **185** были изучены на наличие антибактериальной активности, в первую очередь по отношению к *M. Tuberculosis*. Было показано, что большинство из полученных соединений проявляют схожую с SQ109 активность, причем тиааналог **169** и оксоаналог SQ109 **161** обладают более высокой противотуберкулезной активностью с MIC₉₀ 0.39 и 0.04 мкг/мл против 0.15 мкг/мл (штамм H37Rv).

Таким образом, можно сделать вывод, что существует большое количество подходов к синтезу конъюгатов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты, варьирующихся в зависимости от структуры целевых соединений. Стоит отметить, что адамантановый фрагмент достаточно устойчив к протеканию побочных превращений даже в относительно жестких условиях, в связи с чем его производные часто используются при разработке и оптимизации методик использования новых реагентов органического синтеза. Монотерпены, напротив, в связи с наличием, зачастую, ненасыщенных связей, а также склонностью к перегруппировкам и осмолению требуют использования мягких условий проведения химических превращений. Также снижение выходов монотерпеновых производных, кроме прочего связано со сложностью выделения целевых соединений. Интересно отметить разнообразную биологическую активность, обнаруженную у производных адамантана и/или

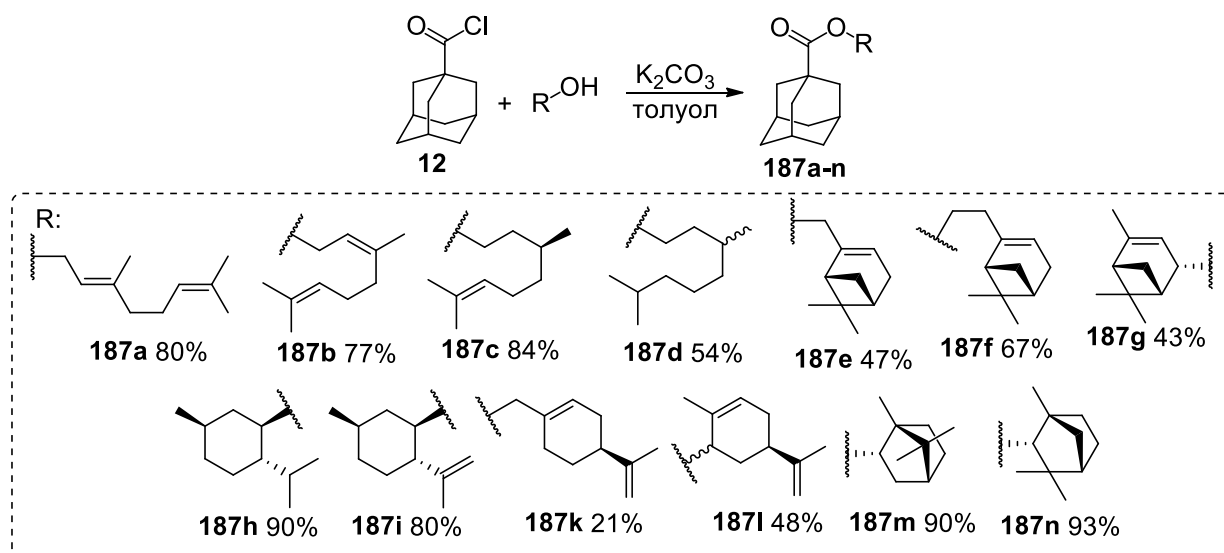
монотерпенов, в частности противотуберкулезную, противогриппозную, анксиолитическую, а также активность по отношению к Tdp1. В связи с этим представляется перспективным получение соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты для дальнейшего изучения их биологической активности.

Глава 2. Синтез сложных эфиров, амидов, тиамидов, мочевин, тиомочевин, уретанов, тиюретанов сочетающих в своей структуре адамантановый и монотерпеноидный фрагменты

2.1 Получение сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты

На первом этапе настоящей работы нами был осуществлен синтез ряда сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты. В качестве исходных монотерпеноидов были выбраны соединения, содержащие структурно различные остовы, а именно ациклический (дигидро-, тетрагидро- и пергидромирценовый – гераниол, нерол, *S*-(-)-цитронеллол, 3,7-диметилоктанол), моноциклический (параментановый – (-)-перилловый спирт, *L*-карвеол, *L*-ментол, (-)-изопулегол), а также бициклический (пиненовый – (-)-миртенол, (-)-нопол, вербенон, камфановый – (+)-борнеол, фенхановый – (-)-фенхол). В соответствии с обзором литературы и удобством применения, синтез сложных эфиров **187a-n** осуществляли взаимодействием соответствующих монотерпеноидных спиртов с коммерчески доступным хлорангидридом 1-адамантанкарбоновой кислоты **12** в сухом толуоле, для поглощения выделяющегося хлороводорода в реакционную смесь добавляли карбонат калия (Схема 101). Полученную реакционную смесь перемешивали необходимое для полного протекания реакции время при комнатной температуре, протекание реакции отслеживали методом газовой хроматографии.

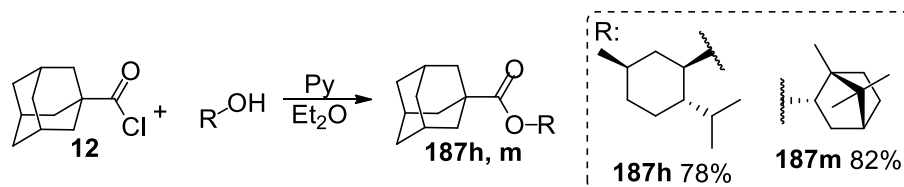
Схема 101.



Выходы полученных соединений после выделения колоночной хроматографией составили от 21% до 93%. Интересно отметить, что присутствующий в реакционной смеси в качестве основной примеси ангидрид 1-адамантанкарбоновой кислоты оказался устойчив к гидролизу и оставался в реакционной смеси даже после ее выдерживания с 5% водным раствором NaOH в течение 12 часов.

Синтез сложных эфиров **187h,m** был ранее описан в работе [29]. Авторами этой работы соединения **187h,m** были получены аналогичным образом, а именно взаимодействием эквимольных количеств соответствующих спиртов с хлорангидридом 1-адамантанкарбоновой кислоты **12** в абсолютном серном эфире в присутствии 1.2 избытка сухого пиридина при комнатной температуре в течение 24-36 часов (Схема 102).

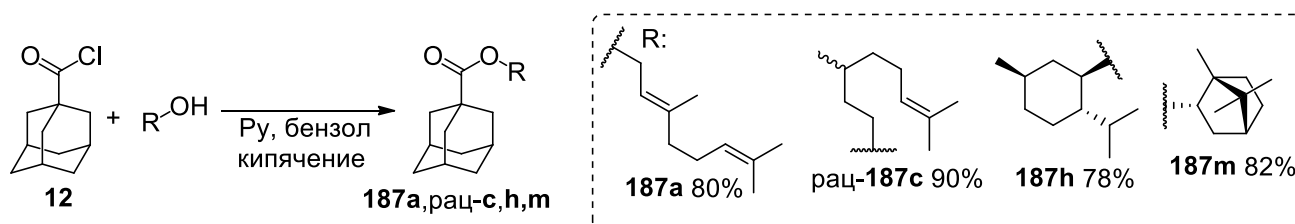
Схема 102.



Выходы соединений **187h,m** после выделения перекристаллизацией из гексана при пониженной температуре составили 78 и 82% соответственно [29].

С другой стороны, соединения **187a,h,m**, а также рацемическая смесь сложного эфира **187c** и его энантиомера, были ранее получены в работе [134]. В отличие от работы [29], превращение осуществлялось в бензоле при кипячении в течение 10-12 часов, в качестве основания и катализатора использовался также пиридин (Схема 103).

Схема 103.



В работе [134] выходы сложных эфиров после выделением либо перекристаллизацией из этанола в случае соединения **187m**, либо колоночной хроматографией на окиси алюминия в случае **187a,рац-с,h** составили от 78% до 90%, что сравнимо с выходами, полученными нами.

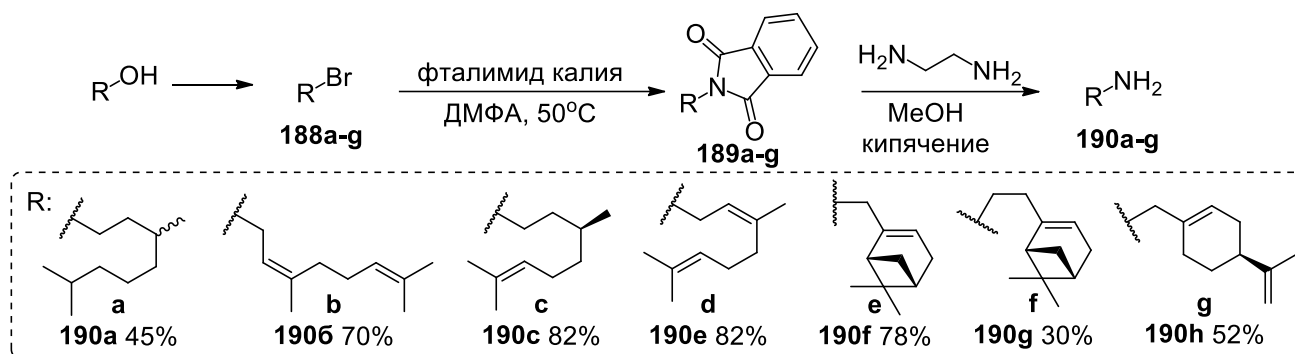
Отметим, что ранее биологическая активность описанных в литературе сложных эфиров **187a,c,h,m** ранее не изучалась.

2.2 Получение амидов, тиамидов и сульфамидов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты

2.2.1 Синтез монотерпеноидных аминов

Для получения целевых амидов, мочевин и тиомочевин предварительно был осуществлен синтез некоторых аминопроизводных соответствующих монотерпеноидов исходя из некоторых спиртов и карбонильных соединений. Синтез аминов на основе таких первичных спиртов, как 3,7-диметилоктанол, *S*-(-)-цитронеллол, нерол, гераниол, (-)-миртенол, (-)-нопол, (-)-перилловый спирт осуществляли методом Габриэля (Схема 104), для этого на первом этапе синтеза были получены соответствующие бромиды **188a-g**.

Схема 104.

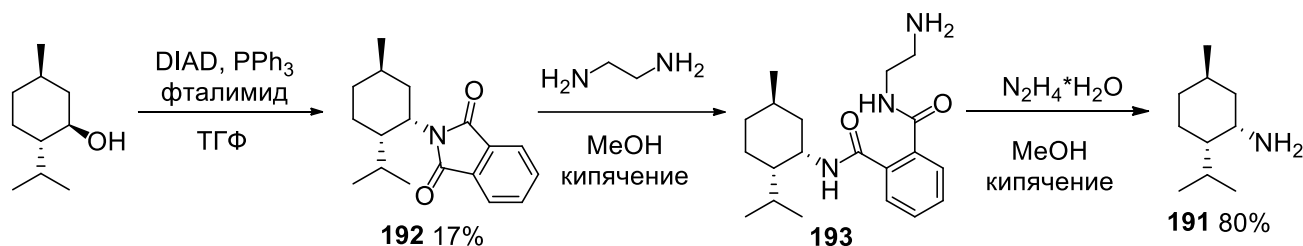


Получение большинства соединений проводили взаимодействием трибромид фосфора с монотерпеноидными спиртами в серном эфире при 0°C в течение 4 часов. Для увеличения выходов бромопроизводных нопола и цитронеллола, синтез соединений **188c,e** осуществляли с использованием системы NBS-PPh₃ [135], спектральные данные бромидов **188a-g** совпали с литературными [135–141]. Полученные бромиды нагревали с фталимидом калия в ДМФА до полной конверсии исходных бромидов по данным газовой хроматографии.

Соединения **189a-g** описаны в работах [135, 142–145]. Далее их превращали в монотерпеноидные амины кипячением фталимидов **189a-g** с этилендиамин, как одним из стандартных реагентов для осуществления подобных превращений, в качестве растворителя использовали метанол. После обработки реакционных смесей, полученные амины **190a-g** растворяли в гексане, примечательно, что при этом выпадали примесные диамины фталевой кислоты в виде мелкодисперсных осадков. При этом гексановая фаза содержала целевые амины чистотой $\geq 90\%$ по данным ЯМР и ГХ, полученные амины использовали далее без дополнительной очистки.

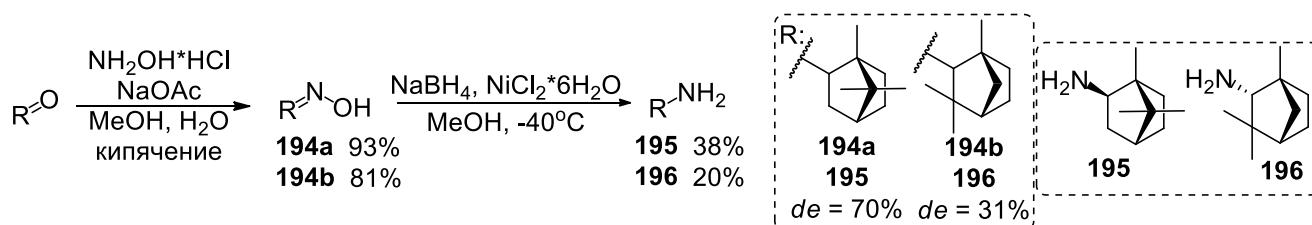
Для получения первичных аминов, содержащих аминогруппу, присоединенную ко вторичному атому углерода, в качестве исходных соединений использовались монотерпеновые кетоны и вторичные спирты, в частности (+)-камфора, (-)-фенхон и (-)-ментол. Первоначально был осуществлен синтез амина, содержащего параментановый остов **191**. Для этого был получен соответствующий фталимид **192** исходя из ментола реакцией Мицунобу, а именно взаимодействием ментола с фталимидом в присутствии трифенилфосфина и DIAD (Схема 105). При попытке раскрытия фталимида **192** этилендиамин, конечным продуктом реакции являлся мономентилзамещенный диамида фталевой кислоты **193**, однако добавление в реакционную смесь гидразингидрата ожидаемо приводило к образованию конечного неоментиламина **191**.

Схема 105.



Далее нами был осуществлен синтез борниламина и фенхиламина. Исходя из (+)-камфоры и (-)-фенхона были получены соответствующие оксимы **194a,b** (Схема 106), которые затем восстанавливали системой боргидрид натрия/хлористый никель в метаноле при -40°C согласно литературной методике [146], при этом, как в случае борниламина **195**, так и фенхиламина **196**, образуется смесь *экзо*-/*эндо*- диастереомеров. Интересно отметить, что при использовании такой восстановительной системы основными продуктами реакции по данным ¹H-ЯМР являются термодинамически менее выгодные изомеры - *экзо*-изомер в случае борниламина (**195**, *de* = 70%) и *эндо*-изомер в случае фенхиламина (**196**, *de* = 31%). Выделение основных изомеров приводит к значительным снижениям выходов – при использовании колоночной хроматографии выходы самих аминов **195**, **196** составили 38% и 20% соответственно. Перекристаллизацией полученных аминов с использованием винной кислоты или сублимацией не получилось выделить какой-либо изомер в индивидуальном виде из реакционных смесей.

Схема 106.



Использование гетерогенных катализаторов в превращениях монотерпенов и их производных, помимо общих преимуществ, характерных для каталитических процессов, может обеспечить высокую стереоселективность необходимого химического превращения, особенно с учетом, как правило, наличия асимметрических центров в монотерпеновом фрагменте. Достижимая стереоселективность, в свою очередь, может позволить избежать разделения образующихся стереоизомеров, что само по себе зачастую представляет нетривиальную и трудоемкую задачу. В контексте каталитической трансформации монотерпеновых оксимов интересно отметить одностадийное образование дигидрокарвона в результате деоксимизации оксима карвона с одновременным восстановлением сопряженной C=C связи под действием водорода на Au/TiO₂ катализаторе [147]. Стоит заметить, что при восстановлении оксимов до аминов предпочтительнее использовать более активные катализаторы, и, как было

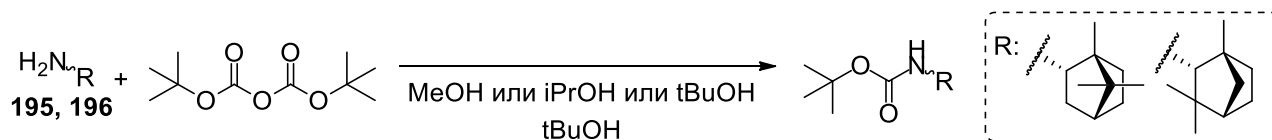
продемонстрировано на примере гидрирования оксима циклогексанона, платиновые катализаторы более применимы для этой трансформации, по сравнению с палладиевыми, рутениевыми или родиевыми [148]. С другой стороны, менее активные золотосодержащие катализаторы могут обеспечивать более высокую стереоселективность процесса, а также селективность к восстановлению только одной функциональной группы, в частности, при использовании терпенов в качестве субстрата [149, 150]. Кроме того, в литературе описано использование золотосодержащих катализаторов при получении аминов, в частности, для восстановления нитросоединений [151, 152]. При этом существенный вклад в каталитическую активность вносит не только сам металл, но оксидная подложка, которая может обеспечивать более эффективную диссоциацию молекулярного водорода или адсорбцию субстрата [153].

Также в литературе представлены примеры использования золото- и платиносодержащих катализаторов для восстановления монотерпеновых производных - например, при восстановлении оксима ментона водородом на золото- и платиносодержащих катализаторах продемонстрировано образование соответствующих диастереомерных аминов, в качестве побочного процесса была обнаружена деоксимизация, приводящая к образованию ментона [154, 155]. В связи с этим, нами была исследована возможность применения платины и золота на подложке окиси алюминия в качестве катализаторов для восстановления оксимов камфоры и фенхона. Были опробованы различные условия гидрирования – с варьированием температуры, давления и растворителя. В качестве растворителей были опробованы толуол, метанол, этанол, изопропанол, третбутанол. Получение катализаторов и выполнение каталитических экспериментов было выполнено к.х.н. Демидовой Ю. С., сотрудником ИК СО РАН, под руководством к.х.н. Симаковой И. Л.

Для определения соотношения диастереомерных аминов в реакционных смесях нами были опробованы различные методы анализа, было показано, что наиболее оптимальным подходом является дериватизация аминов с последующим определением соотношения соответствующих производных методом газовой хроматографии. Был опробован ряд реагентов дериватизации - дансилхлорид, бензолсульфохлорид, тозилхлорид, мезилхлорид, фенилизотиоцианат, а также Vos_2O , было обнаружено, что полная конверсия борнил- и фенхиламинов быстро и в мягких условиях достигалась только при использовании Vos_2O (Схема 107), причем в полученных смесях полностью отсутствовала примесь продуктов взаимодействия последнего с растворителями, использовавшимися в каталитических экспериментах. Таким образом, модификацию аминов осуществляли добавлением к реакционным смесям 4-кратного избытка раствора Vos_2O в третбутаноле из расчета на исходные оксимы. С другой стороны, значительным преимуществом использования Vos_2O для модификации полученных аминов является тот факт, что сигналы, соответствующие диастереомерным Вос-производным

достаточно легко разделяются при небольших скоростях нагрева колонки. Отнесение сигналов ГХ было осуществлено с использованием контрольных смесей, содержащих борнил- или фенхиламины в различных соотношениях, определенных по данным ^1H -ЯМР.

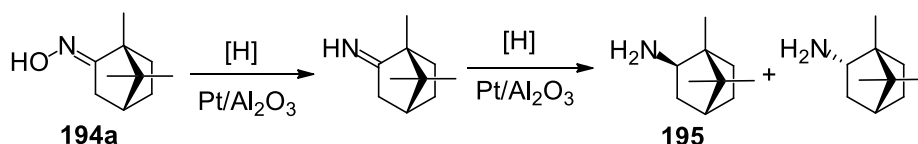
Схема 107.



С использованием подобранной и оптимизированной методики анализа смесей борнил- и фенхиламинов были определены соотношения соответствующих диастереомеров в реакционных смесях после каталитического гидрирования оксимов камфоры и фенхона на различных катализаторах.

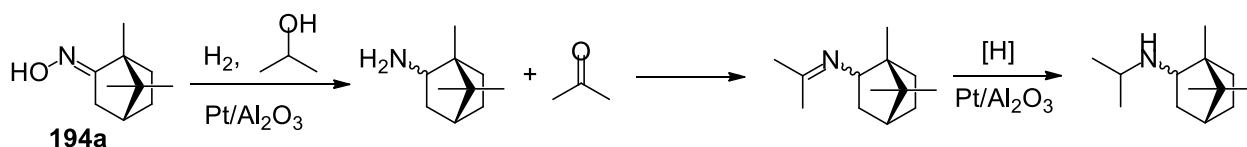
Интересно отметить, в результате восстановления оксима камфоры в реакционных смесях практически отсутствовал продукт деоксимизации – камфора, наибольшая скорость превращения оксима наблюдалась в случае платины на оксиде алюминия при проведении реакции в третбутаноле. В некоторых случаях, при использовании метанола в качестве растворителя, как в случае золота, так и платины, было обнаружено промежуточное соединение – незамещенный имин камфоры (Схема 108), причем наибольшее количество имина камфоры наблюдалось в случае золотосодержащих катализаторов.

Схема 108.



В случае платины на окиси алюминия при проведении реакции в изопропанолe основным и фактически единственным продуктом являлся изопропилборниламин (Схема 109), что свидетельствует о том, что восстановление оксима и/или промежуточного имина протекает не только за счет молекулярного водорода, но и в результате процесса переноса водорода, где восстановителем выступает спирт, используемый в качестве растворителя.

Схема 109.



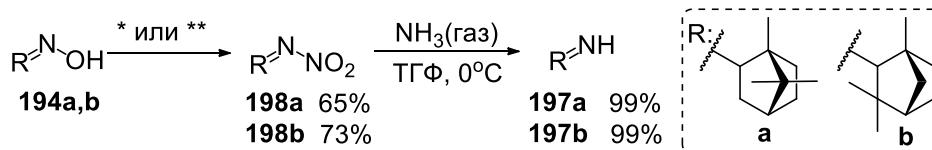
Наибольшая стереоселективность ($de = 98$) была обнаружена при осуществлении гидрирования на платине в метаноле, однако было обнаружено значительное содержание (14%) в реакционной смеси примесных продуктов – сложноидентифицируемых соединений с $M > 290$,

по-видимому, представляющих собой имины или вторичные амины, образовавшиеся в результате взаимодействия борниламина с продуктом деоксимизации – камфорой.

В случае оксима фенхона было показано, что гидрирование протекает менее стереоселективно, по сравнению с оксимом камфоры. В качестве примесных продуктов в реакционных смесях также наблюдались незамещенный имин фенхона, изопропилфенхиламин (при использовании изопропанола в качестве растворителя). Наибольшая стереоселективность ($de = 94$) достигалась при осуществлении превращения в изопропаноле на смешанном платино-золотом катализаторе, однако содержание аминов по данным ГХ-МС составило лишь 75%.

Поскольку в случае оксимов как камфоры, так и фенхона в опробованных условиях наблюдается образование значительного количества побочных продуктов, нами был опробован другой путь получения соответствующих аминов. В частности, исходя из синтезированных ранее оксимов камфоры и фенхона **194a,b**, первоначально были получены незамещенные имины **197a,b** (Схема 110) по методикам, описанным в работе [156], через стадии образования нитроиминов **198a,b** и их взаимодействия с газообразным аммиаком в сухом ТГФ при охлаждении.

Схема 110.



* для **198a** NaNO_2 , AcOH , H_2O

** для **198b** NaNO_2 , H_2SO_4 , $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$

Нами были опробованы различные способы восстановления полученных иминов, анализ смесей осуществляли с помощью описанного выше способа, а именно посредством дериватизации монотерпеновых аминов Wos_2O с последующим определением соотношения полученных производных методом ГХ. Первоначально нами были опробованы некоторые способы восстановления незамещенного ими́на фенхона, результаты анализа реакционных смесей представлены в таблице 1.

Таблица 1. Условия восстановления ими́на **316b** и значения de фенхиламина.

Условия	de
NaBH_4 , MeOH	94
$\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, AcOH , CH_2Cl_2	76
NaBH_3CN , AcOH , MeOH	47

Так, можно заметить, что использование боргидрида натрия в метаноле приводит к значительному диастереомерному избытку *эндо*-фенхиламина **196** ($de = 94\%$), в то время как в остальных опробованных условиях образуется значительная примесь минорного изомера. Это может быть связано с более активным восстановлением протонированного ими́на, образующегося в результате подкисления смесей уксусной кислотой.

Далее были опробованы различные методики восстановления ими́на камфоры, результаты анализа реакционных смесей представлены в таблице 2.

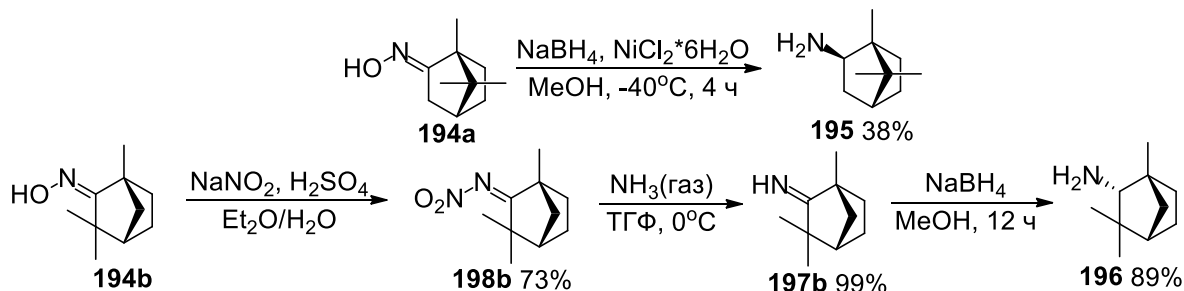
Таблица 2. Условия восстановления ими́на **197a** и значения de борниламина.

Условия	de	Условия	de
LiAlH_4 , ТГФ, кипячение	54	NaBH_3CN , AcOH , MeOH	47
$\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, ТГФ	38	$\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, CH_2Cl_2	74
NaBH_4 , MeOH	74	$\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, MeOH	86
NaBH_4 , EtOH	78	$\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, AcOH , CH_2Cl_2	82
NaBH_4 , $i\text{-PrOH}$	76	$\text{Na}(\text{CF}_3\text{COO})\text{BH}_3$, MeOH	72
NaBH_4 , $t\text{-BuOH}$	78	$\text{Na}(\text{CF}_3\text{COO})_2\text{BH}_2$, MeOH	82
NaBH_4 , CH_2Cl_2	48	$\text{Na}(\text{CF}_3\text{COO})_3\text{BH}$, MeOH	88
NaBH_3CN , CH_2Cl_2	48	NaBu_4BH_4 , CH_2Cl_2	68
NaBH_3CN , AcOH , CH_2Cl_2	48	NaBu_4BH_4 , MeOH	38

Можно заметить, что при получении борниламина в каждом из опробованных способов восстановления также образуется обогащенная диастереомерная смесь, незначительно отличающаяся по составу от полученных в описанных выше условиях. Стоит отметить более высокие значения de при использовании спиртов в качестве растворителя. Также увеличение содержания *экзо*-борниламина в реакционных смесях происходило при переходе к менее активным восстановителям, в частности, в ряду моно- бис- трис-трифторацетокси боргидридов натрия. Тем не менее, после обработки реакционных смесей с наибольшим содержанием *экзо*-борниламина ($de > 80$) были получены небольшие значения выходов амина (до 10%). С одной стороны, при использовании трифторацетоксизамещенных боргидридов наблюдалась низкая скорость реакции за счет относительно низкой активности восстановителя, что приводило к образованию значительного количества продукта гидролиза непрореагировавшего ими́на – камфоры – после обработки реакционных смесей через 24 часа осуществления превращения. С другой стороны, снижение выходов борниламина может быть связано с его относительно высокой летучестью и значительным потерям при концентрировании его растворов, что особенно существенно в случае модельных реакций на небольших количествах реагентов.

Исходя из полученных результатов нами были выбраны следующие условия получения борниламина – восстановление оксима камфоры с использованием системы боргидрид натрия/хлористый никель (Схема 111) с последующим выделением основного стереоизомера – экзо-борниламина **195**. Для получения фенхиламина **196** первоначально был синтезирован незамещенный имин **197b**, который затем восстанавливали боргидридом натрия в метаноле.

Схема 111.

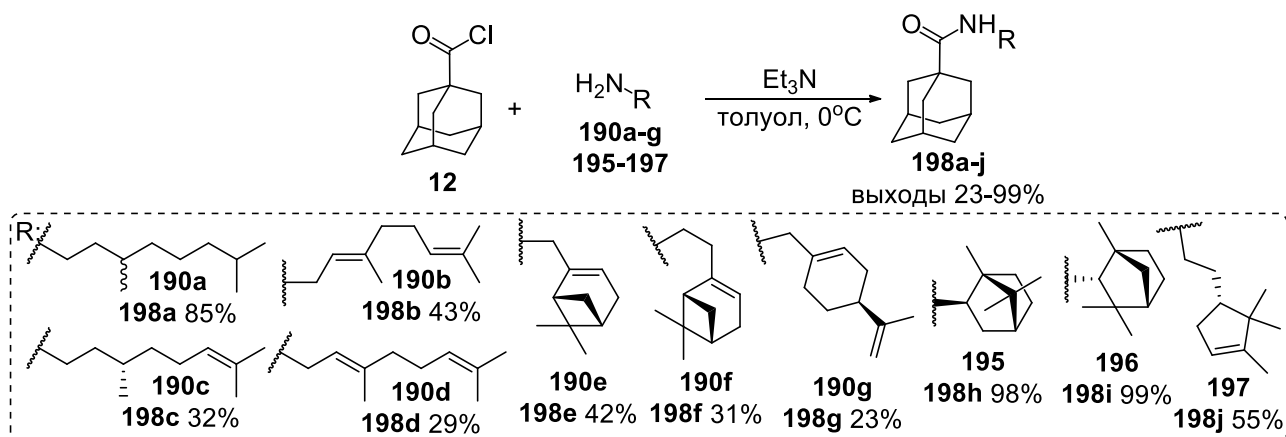


Полученные монотерпеновые амины **195**, **196** далее были использованы для синтеза целевых амидов, мочевины и тиомочевины.

2.2.2 Синтез амидов 1-адамантанкарбоновой кислоты

Первоначально был получен ряд амидов 1-адамантанкарбоновой кислоты. Синтез осуществляли взаимодействием эквимольных количеств хлорангидрида 1-адамантанкарбоновой кислоты **12** с аминами **190a-g**, **195-197** в сухом толуоле в присутствии триэтиламина при охлаждении (0°C) для предотвращения нагрева реакционной смеси и осмоления продуктов реакции и исходных аминов.

Схема 112.

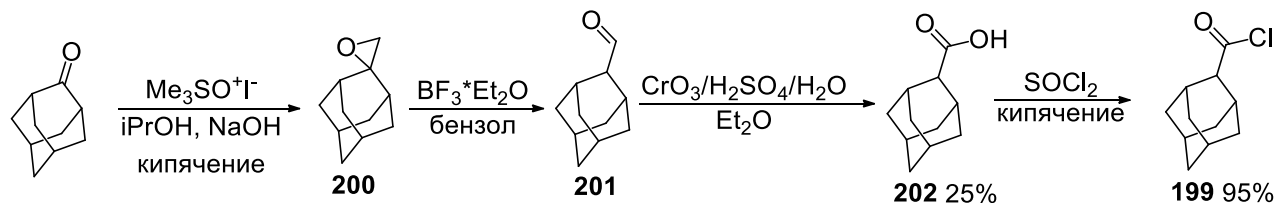


Для удаления образующегося гидрохлорида триэтиламина реакционные смеси промывали водой, непрореагировавший хлорангидрид 1-адамантанкарбоновой кислоты переводили в водную фазу в виде натриевой соли продукта его гидролиза - 1-адамантанкарбоновой кислоты - обработкой органической фазы 5% раствором гидроксида натрия. Целевые амиды **198a-j** выделяли далее колоночной хроматографией на силикагеле, их выходы составили от 23 до 99%.

2.2.3 Синтез амидов 2-адамантанкарбоновой кислоты

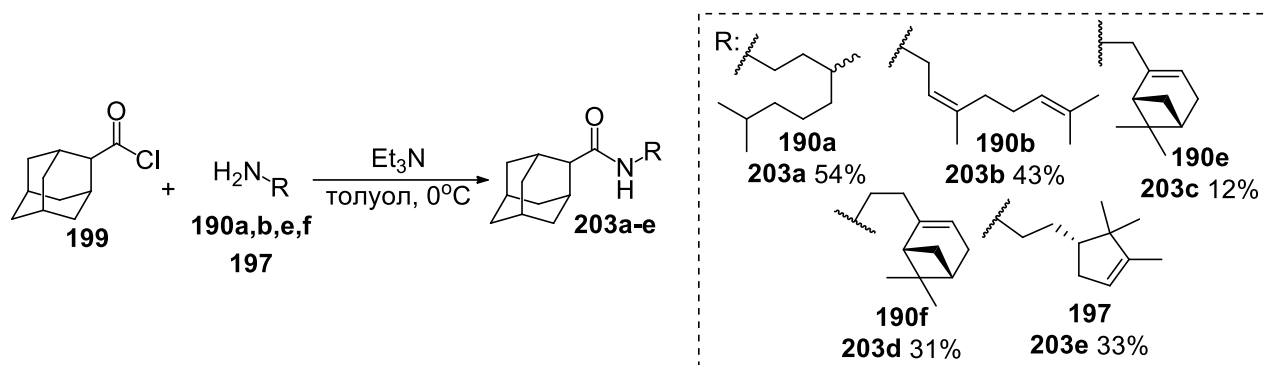
Поскольку коммерчески доступным является только хлорангидрид 1-адамантанкарбоновой кислоты **12**, для синтеза амидов 2-адамантанкарбоновой кислоты был синтезирован изомерный хлорангидрид **199** исходя из адамантанона-2 через стадии образования соответствующего оксирана **200** [157], его раскрытия и окисления полученного альдегида **201** реактивом Джонса [158] (Схема 113). В методике [158] описано выделение 2-адамантанкарбоновой кислоты **202** методом колоночной хроматографии, нами же была осуществлена попытка выделения карбоновой кислоты **202** ее переводом в водный раствор в виде соли. Первоначально, исходя из того, что натриевая соль 1-адамантанкарбоновой кислоты растворима в воде, и ранее нам удавалось очистить реакционные смеси, полученные в ходе синтеза монотерпеноидных амидов 1-адамантанкарбоновой кислоты, от примеси самой кислоты их обработкой 5% раствором NaOH, нами была осуществлена попытка перевести 2-адамантанкарбоновую кислоту в водную фазу в виде соли аналогичным образом. Однако, в отличие от изомерной, 2-адамантанкарбоновая кислота **202** оставалась в органическом слое при его обработке 5% NaOH. Интересно отметить, что замена противоиона на калий и, соответственно, переход от 5% NaOH к 7% KOH позволил получить водный раствор соответствующей соли, причем по данным ТСХ органическая фаза (Et₂O или EtOAc) не содержали соединения **202** даже в следовых количествах. Такое влияние противоиона может быть связано с более эффективной сольватацией большего по размеру иона калия, которая позволяет нивелировать негативное влияние несколько большей гидрофобности 2-адамантанкарбоновой кислоты. Подкислением водной фазы с последующим отделением выпавшего осадка удалось выделить 2-адамантанкарбоновую кислоту с общим выходом 25% из расчета на исходный адамантанон-2. Полученное соединение далее кипятили с тионилхлоридом [159] с образованием соответствующего хлорангидрида **199**.

Схема 113.



Хлорангидрид 2-адамантанкарбоновой кислоты **199** вводили во взаимодействие с синтезированными ранее аминами **190a,b,e,f**, **197** (Схема 114) в условиях, использовавшихся для синтеза изомерных амидов 1-адамантанкарбоновой кислоты (Схема 112), а именно в сухом толуоле в присутствии избытка триэтиламина при охлаждении.

Схема 114.

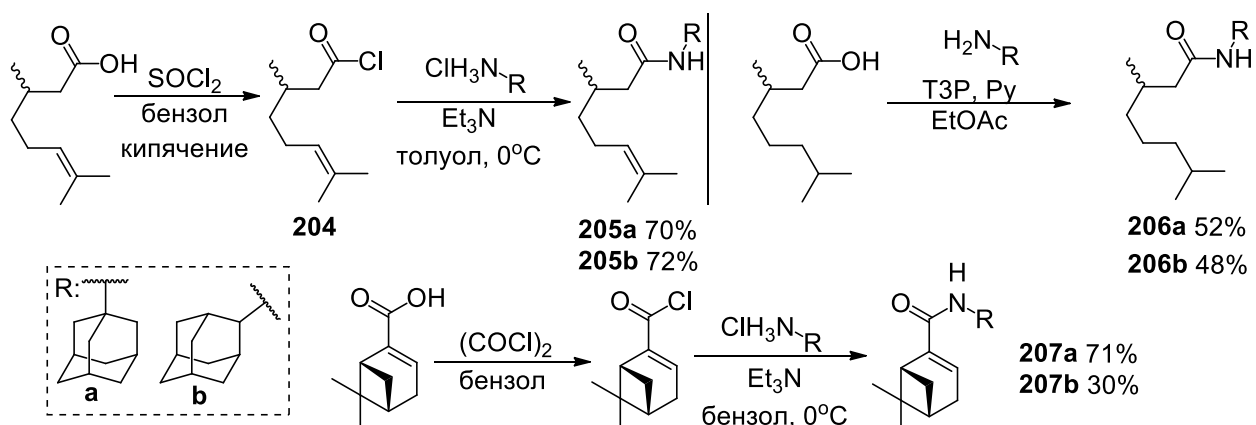


Для удаления примеси, образующейся в результате частичного гидролиза хлорангидрида 2-адамантанкарбоновой кислоты **199**, реакционные смеси промывали 7% раствором гидроксида калия. Выходы полученных амидов **203a-e** после выделения колоночной хроматографией с последующей перекристаллизацией из серного эфира составили от 12 до 54%.

2.2.4 Синтез амидов монотерпеновых кислот

Для изучения зависимости «структура-биологическая активность» для полученных амидов, также нами были получены соединения, сочетающие монотерпеноидные и адамантановый фрагменты, но отличающиеся «направлением» амидного фрагмента, а именно амиды цитронеловой, 3,7-диметилоктановой и миртеновой кислот, полученные на основе 1- и 2-аминоадамантанов. Синтез осуществляли взаимодействием хлорангидридов соответствующих кислот с гидрохлоридами адамантансодержащих аминов в сухом толуоле в присутствии 2 эквивалентов триэтиламина (Схема 115). Для этого первоначально были получены хлорангидриды соответствующих кислот с использованием оксалилхлорида в случае миртеновой кислоты. В случае цитронеловой кислоты в этих условиях происходило присоединение хлороводорода по двойной связи, в связи с чем синтез хлорангидрида **204** осуществляли кипячением соответствующей карбоновой кислоты с тионилхлоридом в сухом бензоле. Получение амидов 3,7-диметилоктановой кислоты осуществляли с использованием реагента пептидного синтеза – ангидрида пропилфосфорной кислоты (ТЗР).

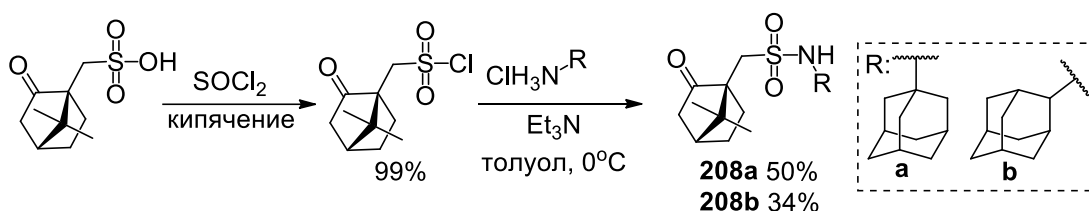
Схема 115.



Полученные амиды монотерпеновых кислот **205a,b-207a,b** как и полученные ранее амиды 1- и 2-адамантанкарбоновых кислот, выделяли колоночной хроматографией, их выходы составили от 30% до 72%.

Также были синтезированы сульфамиды камфорной сульфокислоты **208a,b**, для этого кипячением раствора камфорной сульфокислоты в тионилхлориде был получен соответствующий сульфохлорид, который далее вводили во взаимодействие с гидрохлоридами 1- и 2-аминоадамантанов в сухом толуоле при охлаждении в присутствии избытка триэтиламина (Схема 116).

Схема 116.

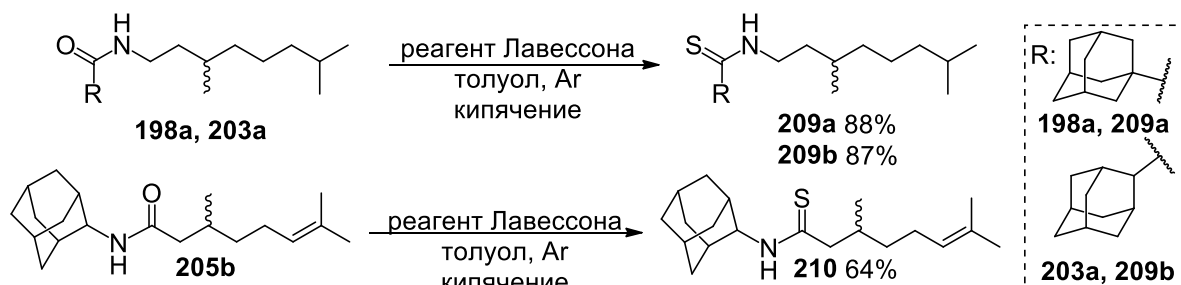


Сульфамиды **208a,b** выделяли колоночной хроматографией, их выходы составили 50 и 34%.

2.2.5 Синтез тиамидов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты

Для более полного анализа зависимости «структура-биологическая активность», в частности, для определения влияния замены атома кислорода на серу в амидном фрагменте, был осуществлен синтез ряда тиамидов исходя из амидов, проявивших наибольшую активность по отношению к ферменту репарации ДНК человека Tdp1 (см. главу 2.5). Для этого полученные ранее соединения кипятили с реагентом Лавессона в сухом толуоле (Схема 117), причем, было показано, что реакция протекает количественно в процессе нагрева реакционной смеси до температуры кипения толуола.

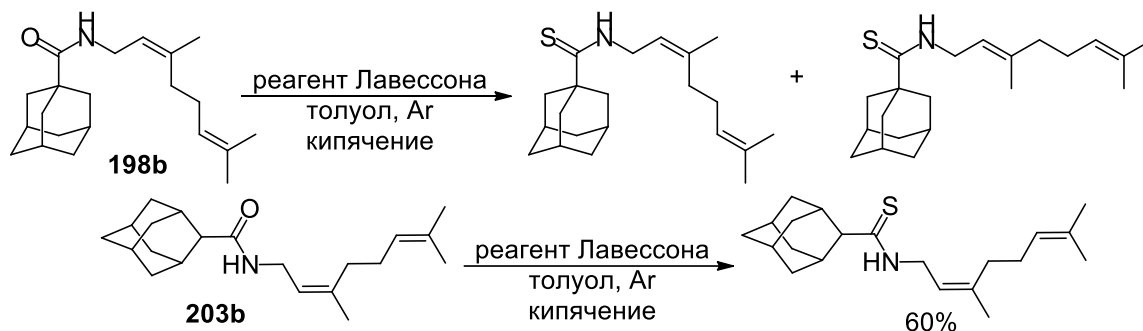
Схема 117.



Выходы полученных соединений после выделения колоночной хроматографией составили от 64 до 88%. Также была осуществлена попытка получения тиамидных производных соединений, содержащих фрагмент нерола исходя из амидов **198b, 203b** (Схема 118). Соответствующий тиамид удалось получить исходя из амида 2-адамантанкарбоновой кислоты

203b с выходом 60%, в случае же изомерного амида **198b** при его кипячении с реагентом Лавессона с последующей очисткой колоночной хроматографией была получена смесь, содержащая продукт изомеризации по двойной связи монотерпенового фрагмента, производное гераниола в соотношении 1:0.8 (по данным ЯМР). Оптимизация методики получения соответствующего тиамида нами не осуществлялась.

Схема 118.



Полученные тиамиды, содержащие фрагмент нерола, оказались неустойчивыми даже при относительно недлительном хранении, в связи с чем не изучались на наличие какой-либо биологической активности.

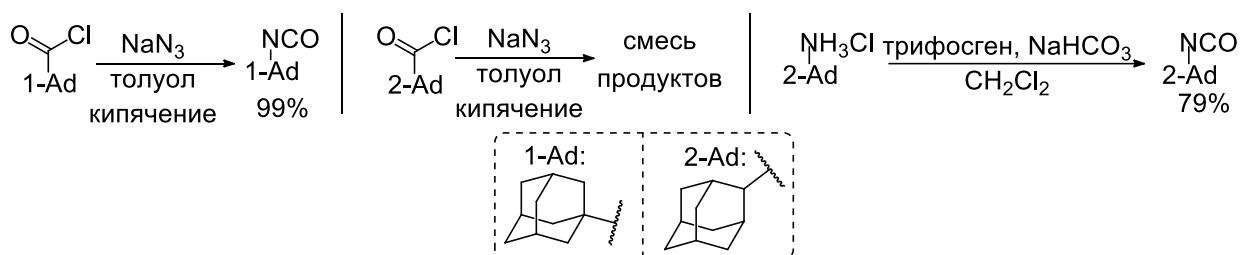
2.3 Синтез мочевин, тиомочевин, уретанов и тиоуретанов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты

Следующим этапом работы стал синтез соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты через мочевиный, тиомочевинный, уретановый и тиоуретановый линкеры. В частности, исходя из полученных данных по активности полученных сложных эфиров, амидов, тиамидов и сульфамидов по отношению к ферменту репарации ДНК человека Tdp1 (см главу 2.5) для их получения были выбраны производные тех структурно отличных друг от друга монотерпенов, полученные ранее производные которых проявили наибольшую активность. В частности, для синтеза были выбраны производные 3,7-диметилоктанола, (-)-нопола, (+)-борнеола и *L*-ментола. Получение новых производных осуществлялось в первую очередь для более тщательного изучения связывания полученных соединений с белком-мишенью, в контексте определения SAR. Также, для достижения этой цели было решено получить полный набор возможных соединений, в которых меняется три структурных параметра — монотерпеноидный заместитель, положение замещения адамантанового фрагмента, а также атом кислорода/серы в гетероатомном линкере — в частности, исходя из этого был осуществлен синтез пар мочевина/тиомочевина и уретана/тиоуретана.

2.3.1 Синтез мочевин и тиомочевин, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты

Для получения соответствующих мочевин и тиомочевин был осуществлен синтез соответствующих изоцианатов и изотиоцианатов, содержащих 1- и 2-адамантанзамещенные фрагменты. Синтез адамант-1-илизоцианата осуществляли согласно методике [160], а именно перегруппировкой Курциуса соответствующего азидо, образующегося в результате взаимодействия хлорангидрида 1-адамантанкарбоновой кислоты **12** с азидом натрия в сухом толуоле в атмосфере аргона (Схема 119). После фильтрования полученной смеси и отгонки растворителя полученный изоцианат использовался для дальнейших синтезов без дополнительной очистки. В случае изомерного хлорангидрида 2-адамантанкарбоновой кислоты в результате реакции образовывалась сложноанализируемая смесь продуктов, в связи с чем синтез адамант-2-илизоцианата осуществляли взаимодействием гидрохлорида 2-аминоадамантана с трифосгеном [161]. Выходы изоцианатов составили 99 и 79%.

Схема 119.

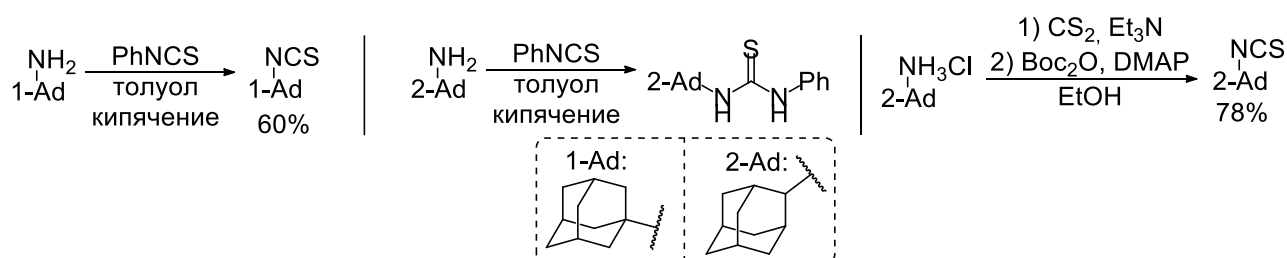


Интересно отметить, что полученные изоцианаты подвергаются гидролизу с образованием аминокатамантанов следовыми количествами воды даже при хранении в атмосфере аргона при -20°C . Для очистки изоцианатов от продуктов гидролиза, непосредственно перед осуществлением реакций, соединения суспендировали в сухом гексане, при этом выпадали осадки *N,N*-адамантилзамещенных мочевин, образующихся в результате взаимодействия аминокатамантанов с самим изоцианатом. Использование свежеприготовленных фильтратов с последующей отгонкой растворителя позволяло в дальнейшем получать реакционные смеси, содержащие меньшее количество примесей.

Также было осуществлено получение изотиоцианатов, содержащих адамантильные фрагменты. Синтез адамант-1-илизотиоцианата осуществляли согласно методике [162] кипячением избытка 1-аминоадамантана с фенилизотиоцианатом в сухом толуоле (Схема 120). Первоначально происходит образование осадка соответствующей фениладамантилтиомочевины, которая затем расщепляется, приводя к анилину и адамант-1-илизотиоцианату, избыток аминокатамантана при этом реагирует с образующимся адамант-1-илизотиоцианатом, приводя к симметричной диадамантилтиомочевине в качестве побочного продукта. После отгонки растворителя с последующей перекристаллизацией из этанола был получен адамант-1-

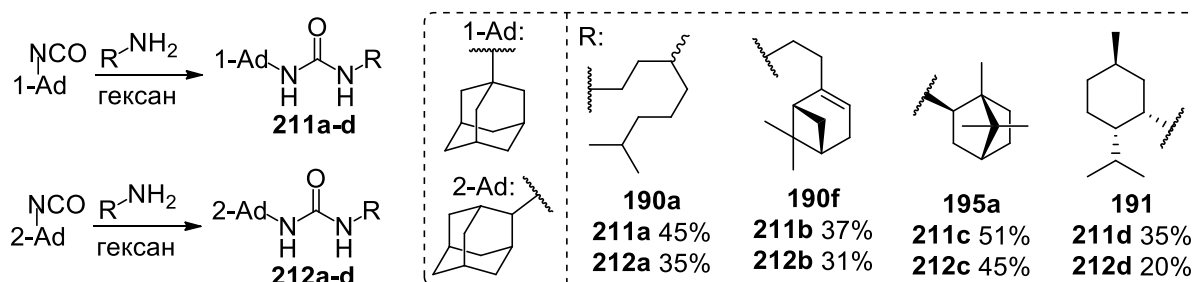
илизотиоцианат с выходом 60%. В случае изомерного адамант-2-илизотиоцианата, при попытке его получения аналогичным образом, конечным продуктом реакции является промежуточная фениладамантилтиомочевина. В связи с этим синтез адамант-2-илизотиоцианата осуществляли взаимодействием гидрохлорида 2-аминоадамантана с сероуглеродом в присутствии Woc_2O , при этом в реакционную смесь добавляли триэтиламин для перевода аминоадамантана в амин из гидрохлорида и DMAP в качестве катализатора [163]. Последующая отгонка растворителей и выделение продукта реакции перекристаллизацией из этанола позволила получить изотиоцианат адамант-2-илизотиоцианат с выходом 78%

Схема 120.



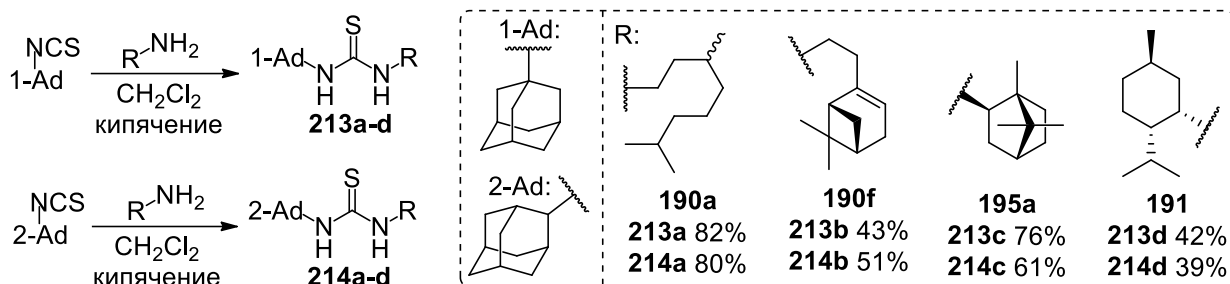
С использованием полученных ранее аминов – 3,7-диметилоктиламина-1 **190a**, (-)-нопиламина **190f**, экзо-борниламина **195** и неоментиламина **191**, а также синтезированных адамантансодержащих изоцианатов и изотиоцианатов, был осуществлен синтез *N,N*-замещенных мочевин **211a-d**, **212a-d** и тиомочевин **213a-d**, **214a-d**. Синтез мочевин **211a-d**, **212a-d** осуществляли взаимодействием соответствующих изоцианатов с эквимольными количествами аминов в сухом гексане при комнатной температуре (Схема 121). Полученные мочевины выделяли колоночной хроматографией, выходы соединений **211a-d**, **212a-d** составили от 20 до 45%.

Схема 121.



Получение тиомочевин **213a-d**, **214a-d** также осуществляли взаимодействием эквимольных количеств аминов и изотиоцианатов, однако было показано, что превращение не протекает при использовании гексана в качестве растворителя. В связи с этим синтез осуществляли в дихлорметане (Схема 122), также потребовалось кипячение реакционных смесей в течение 2 часов для полной конверсии исходных соединений.

Схема 122.

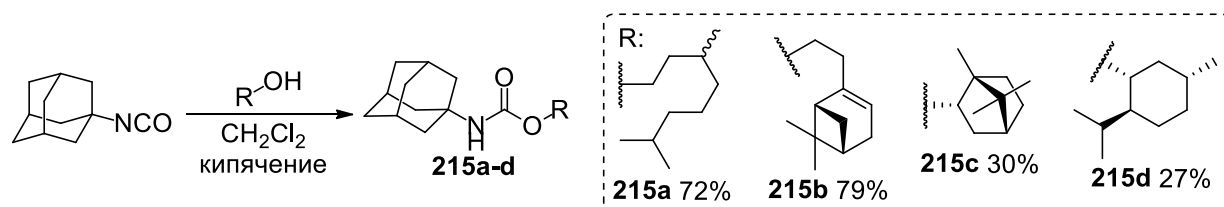


Полученные тиомочевины выделяли колоночной хроматографией, их выходы составили от 39 до 82%

2.3.2 Синтез уретанов и тиоуретанов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты

Среди различных возможных способов получения уретанов [164] первоначально нами было выбрано непосредственное взаимодействие полученных адамантансодержащих изоцианатов с соответствующими спиртами, как наиболее простое и эффективное. Первоначально на примере адамант-1-илизоцианата и 3,7-диметилгексанола-1 были опробованы различные условия, как без катализатора (в качестве растворителей использовались гексан, толуол, ТГФ, MeCN), так кислотный (CuCl в MeCN; ионообменная смола Amberlyst 15® в MeCN, ТГФ; глина K-10 в MeCN, ТГФ) и основной катализ (пиридин, Et₃N в гексане, толуоле, MeCN; NaN в толуоле). Было показано, что наиболее оптимальным является взаимодействие эквимольных количеств исходных соединений в сухом ацетонитриле при комнатной температуре в течение 24 часов в отсутствие какого-либо катализатора (Схема 123), при этом происходит наиболее полная конверсия реагентов, что упрощает выделение продукта. В оптимизированных условиях были получены соответствующие уретаны **215a-d** с выходами от 27-79% после выделения колоночной хроматографией с последующей перекристаллизацией из серного эфира в случае **215c,d**.

Схема 123.

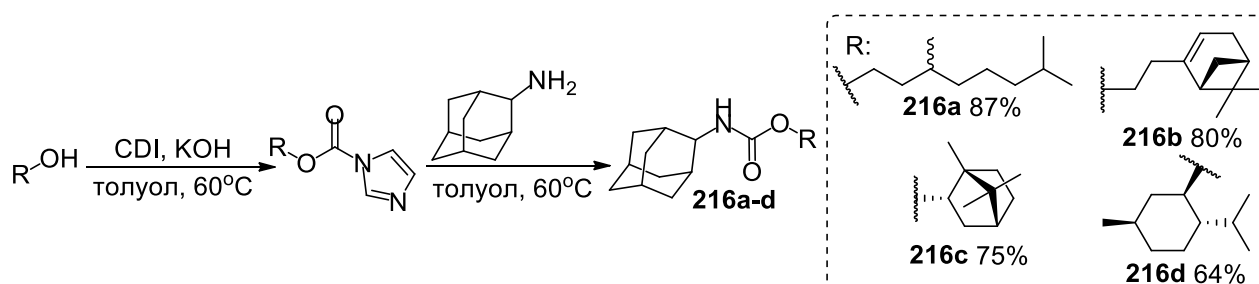


С использованием отработанной методики была осуществлена попытка синтезировать изомерное соединение **215a**, 2-адамантилзамещенный уретан **216a** (Схема 124), однако реакция не протекала даже при длительном кипячении. Для осуществления превращения были опробованы различные условия кислотного, а также основного катализа при проведении реакции в сухом ацетонитриле. В качестве катализаторов были опробованы ионообменная смола

Amberlyst 15®, TsOH, MsOH, уксусная и трифторуксусная кислоты, DMAP и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), при этом реакция протекает во всех случаях при кипячении, однако в случае кислотных катализаторов, содержащих сульфогруппы наблюдалось взаимодействие исходного изоцианата с катализатором в качестве побочного превращения, так же во всех случаях не достигалась полная конверсия исходного изоцианата. В связи с чем был опробован другой подход, а именно первоначальное взаимодействие 2-х эквивалентов исходных монотерпеновых спиртов с CDI с последующим добавлением в реакционную смесь 1 экв. 2-аминоадамантана (Схема 124).

При попытке выделения колоночной хроматографией полученных уретанов **216a-d** было обнаружено, выделяемые соединения обладают практически идентичной подвижностью, что и исходный монотерпеновые спирты. Так были получены фракции, содержащие целевые соединения с примесью исходных спиртов, даже при проведении хроматографии с соотношением «реакционная смесь:силикагель» 1:100 (m/m) и использовании чистого петролейного эфира в качестве элюента, при этом не удавалось выделить продукты в чистом виде. В связи с этим соединения **216a-d** выделяли методом препаративной ТСХ, после чего их выходы составили от 64 до 87%.

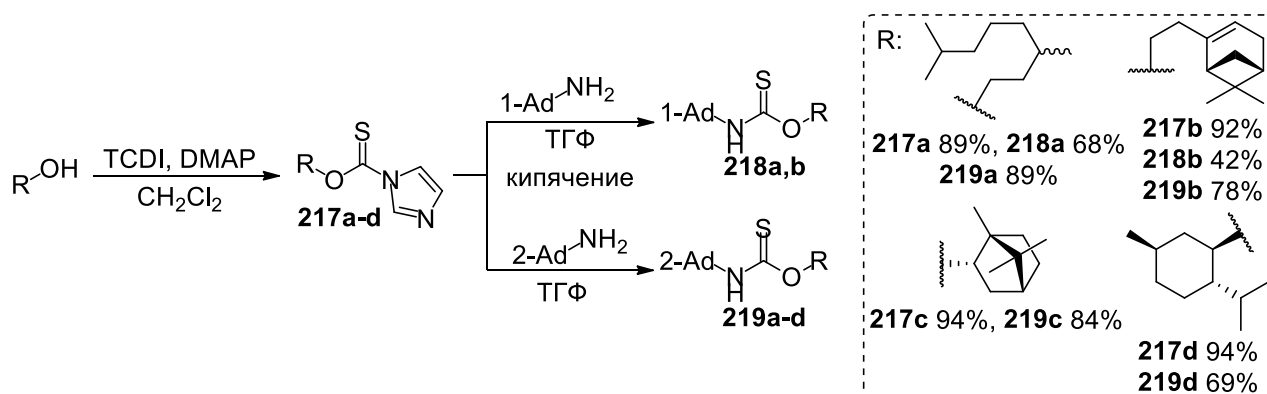
Схема 124.



Следующим этапом работы стал синтез тиоуретанов аналогичной структуры. Поскольку изотиоцианаты менее реакционноспособны по сравнению с изоцианатами, получение соответствующих тиоуретанов первоначально планировалось осуществить в более жестких условиях, а именно с первоначальным образованием соответствующих алколюатов взаимодействием монотерпеновых спиртов с избытком гидроксида натрия в пиридине и последующим добавлением в реакционную смесь соответствующих изотиоцианатов после прекращения выделения газа. Однако, как было продемонстрировано на примере производных 3,7-диметилоктанола-1, целевые соединения удастся выделить лишь с незначительными выходами (до 30%) в связи со схожей подвижностью тиоуретанов и исходных спиртов на хроматографической колонке или пластине ТСХ. В связи с чем был опробован иной подход, аналогичный, использовавшемуся при получении уретанов **216a-d**, содержащих 2-адамантанзамещенный фрагмент.

Так, взаимодействием соответствующих монотерпеновых спиртов с TCDI был получен ряд соответствующих производных **217a-d**, причем, благодаря их более высокой устойчивости по сравнению с карбонильными производными, эти соединения были выделены в индивидуальном виде. Преимуществом использованного подхода является отсутствие примеси исходного спирта в итоговой реакционной смеси, при этом остальные примеси значительно отличаются по подвижности в используемых системах выделения от целевых соединений. Далее, имидазольные производные **217a-d** вводили во взаимодействие с 0.5 экв. 1- и 2-аминоадамантанов (Схема 125) в сухом ТГФ.

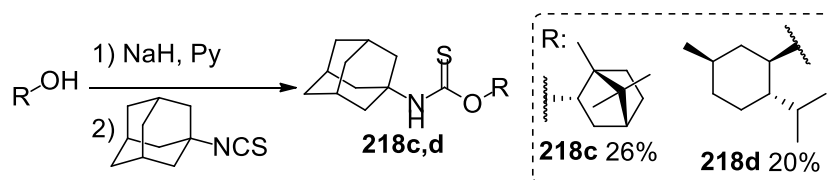
Схема 125.



Интересно отметить, что с использованием этого подхода не удавалось достичь полной конверсии в случае производных, содержащих 1-адамantanзамещенный фрагмент **218a,b**, причем реакция не протекала вообще в случае производных борнеола **218c** и ментола **218d**. Предположительно, это может быть связано с несколько большей стерической затрудненностью 1-адамantanзамещенного фрагмента по сравнению с 2-адамantanзамещенным.

В связи с этим, синтез соединений **218c,d** осуществляли исходя из борнеола и ментола посредством их взаимодействия с гидридом натрия и последующей реакцией образующихся алколюлятов с 1-адамантилизотиоцианатом (Схема 126).

Схема 126.



Выходы полученных тиоуретанов **218c,d** после выделения колоночной хроматографией с последующей перекристаллизацией составили 26 и 20%.

Необходимо отметить, что в спектрах ¹H- и ¹³C-ЯМР наблюдалось удвоение практически всех сигналов в случае соединений **219a-d**, что может свидетельствовать о заторможенном равновесии *E*- и *Z*-изомерами относительно -N-C(S)- связи [165]. Согласно данным ¹H-ЯМР спектров, соотношение между изомерами в растворе дейтерохлороформа близко 1:1 для всех

соединений **219a-d**, причем уширения сигналов, соответствующих атомам водорода $-\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}-$ не наблюдалось даже при регистрации спектра при 70°C. Для отнесения ЯМР спектров индивидуальных изомеров были рассчитаны хим. сдвиги для атомов водорода $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}-$, $-\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}-$, $-\text{O}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$ для производного 3,7-диметилоктанола **219a** с использованием квантово-химических методов.

2.4 Анализ данных по активности синтезированных амидов по отношению к ортопоксвирусам

Несмотря на то, что в 1980 г. ВОЗ объявила об искоренении вируса натуральной оспы, Независимая консультативная группа по последствиям для общественного здравоохранения технологии синтетической биологии, связанной с оспой, в докладе генеральному директору ВОЗ отметила необходимость продолжения разработки новых низкомолекулярных агентов, активных по отношению к вирусу натуральной оспы. Это вызвано рядом причин, наиболее важными из которых являются снижение широты вакцинации населения, опасности распространения вируса из вечной мерзлоты, биотерроризм, потенциальная опасность других ортопоксвирусов, циркулирующих в популяции животных [166]. В настоящее время единственным доступным препаратом для лечения натуральной оспы является тековеримат, созданный на основе соединения ST-246, разработанного SIGA Technologies Inc (США) [167]. Среди других соединений, проявляющих активность по отношению к вирусу осповакцины, стоит выделить аналог ST-246, NIOCH-14 [168], цидофовир [169] и бринцидофовир (CMX001) [170] (рис. 3).

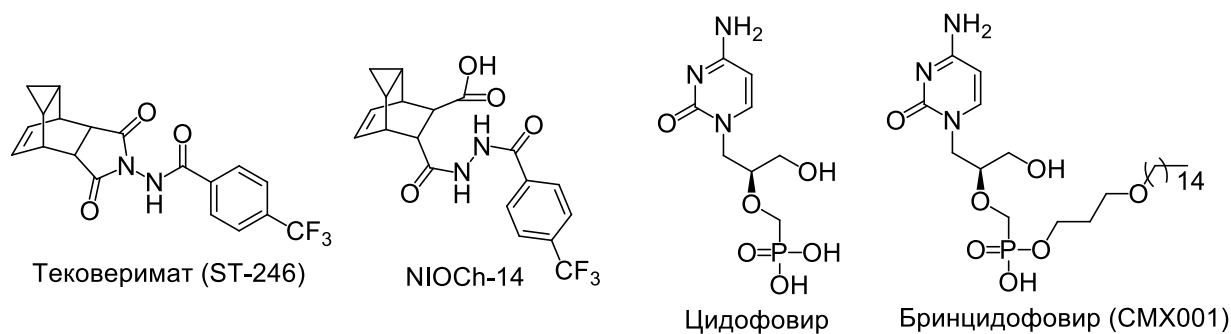


Рисунок 3.

Производные адамантана проявляют разнообразную биологическую активность, в том числе и противовирусную активность, в частности, наиболее хорошо изучена активность адамантансодержащих соединений по отношению к вирусу гриппа [2]. Тем не менее, известны соединения (рис. 4), обладающие активностью к вирусу осповакцины, например, в работе [12] было показано наличие активности к вирусу осповакцины у ряда производных адамантана, наиболее активным оказалось соединение **220** (рис. 3), обработка раствором (2 мг/мл) которого клеточной культуры в течение 3 часов уменьшала концентрацию вирусных частиц на 42%. Также была продемонстрирована активность к вирусу осповакцины для некоторых замещенных

аминоацетил-адамантиламинов (соединение **221**) [11]. Более того, в работе [10] была продемонстрирована способность ацетамида **222** снижать концентрацию вирионов осповакцины в клеточной культуре на 72-100% при концентрации 2 мг/мл. К сожалению, в литературе не представлены данные о цитотоксичности соединений **220-222**, что не позволяет оценить их индекс селективности, что препятствует прогнозу их практической применимости в качестве лекарственных препаратов.

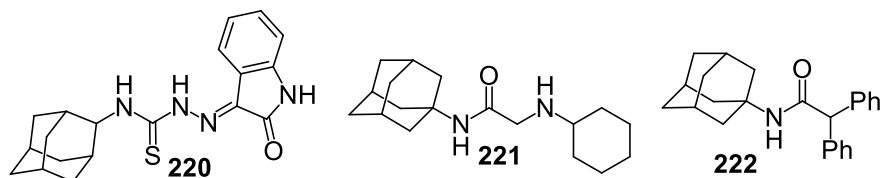


Рисунок 4.

С другой стороны, наличие противовирусной активности было показано и для монотерпеновых производных, в частности соединений, содержащих в своей структуре борнанный фрагмент [1]. Более того, для производных камфоры **223-226** (рис. 5) было продемонстрировано наличие активности по отношению к вирусу осповакцины. Так, для амида **223** [14] и тиазола **224** [13] была показана умеренная активность к вирусу осповакцины в нижнем микромолярном диапазоне концентраций с умеренной цитотоксичностью по отношению к клеткам линии Vero. Для *N*-ацилгидразонов **225** и **226** были получены более высокие значения индекса селективности (280 и 79 соответственно) с IC_{50} 5.1 мкМ и 6.2 мкМ одновременно с CC_{50} 1430 мкМ и 490 мкМ соответственно. В частности, соединения **223-226** оказались практически на порядок более активными по сравнению с препаратом сравнения цидофовиром [9].

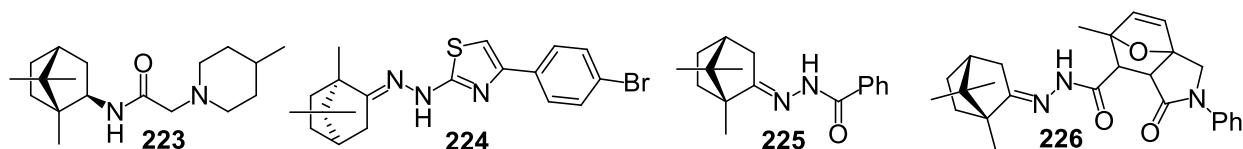
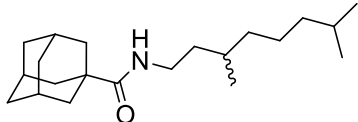
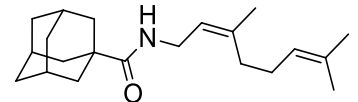
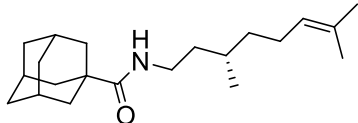
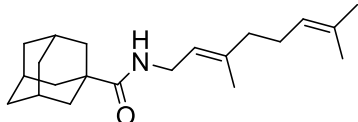
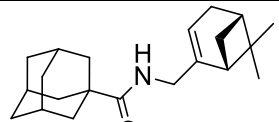
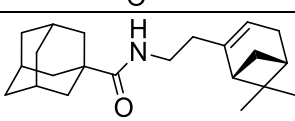
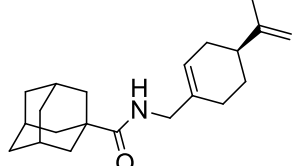
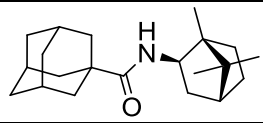
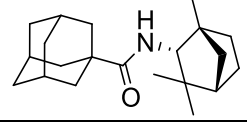
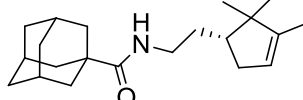
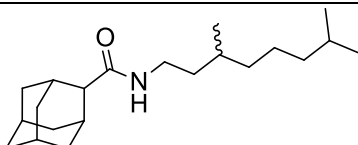


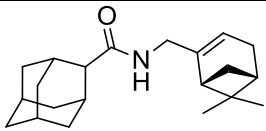
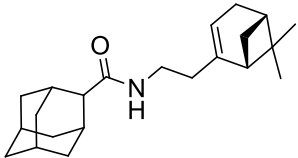
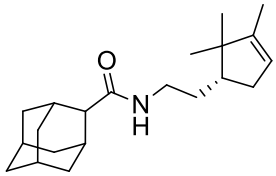
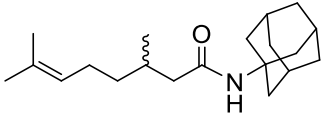
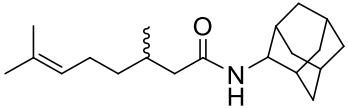
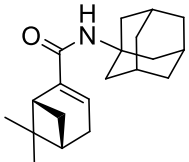
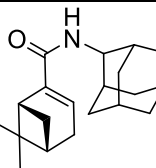
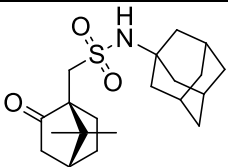
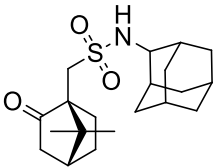
Рисунок 5.

Таким образом, соединения, сочетающие в своей структуре адамантановый и монотерпеновый фрагменты, являются перспективными в контексте поиска новых малых молекул, активных к ортопоксвирусам. В связи с этим, большинство из полученных нами амидов **198a-j**, **203a,c,d,e**, **205a,b**, **207a,b**, и сульфамидов **208a,b** были исследованы на наличие активности по отношению к вирусу осповакцины. Биологические исследования осуществлялись сотрудниками Отдела профилактики и лечения особо опасных инфекций ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», в работе использовался штамм Copenhagen вируса осповакцины, эксперименты по определению активности полученных соединений проводились на линии клеток Vero. Полученные результаты представлены в таблице 3. Цитотоксичность определялась с использованием той же линии клеток (Vero), эксперименты по определению 50%

цитотоксической и полуингибирующей концентрации выполнялись с использованием колориметрического метода [171], в качестве препаратов сравнения использовались цидовофир и тековеримат.

Таблица 3. Значения IC_{50} , CC_{50} и SI для **198a-j**, **203a,c,d,e**, **205a,b**, **207a,b**, **208a,b**, полученные в результате изучения их активности к вирусу осповакцины.

№	Структура	CC_{50} , мкМ	IC_{50} , мкМ	SI
198a		17.3	н.а.	н.а.
198b		12.9	н.а.	н.а.
198c		18.1 ± 2.2	3.6 ± 0.2	5
198d		18.9 ± 2.3	5.9 ± 0.6	3
198e		1908.6 ± 101.4	1.7 ± 0.2	1123
198f		750.2 ± 84.6	1.8 ± 0.2	417
198g		319.0 ± 39.6	12.3 ± 0.8	26
198h		316.7 ± 39.3	10.6 ± 0.7	30
198i		316.9 ± 39.3	14.4 ± 0.9	22
198j		316.9 ± 39.3	2.5 ± 0.2	126
203a		13.7 ± 1.7	2.8 ± 0.2	5

203c		1225.9 ± 143.9	4.6 ± 0.2	267
203d		372.5 ± 97.7	4.4 ± 0.1	85
203e		316.7 ± 39.3	2.6 ± 0.2	122
205a		37.0 ± 4.6	3.1 ± 0.2	12
205b		329.5 ± 40.8	14.8 ± 0.9	22
207a		7.9 ± 0.9	0.7 ± 0.1	11
207b		811.5 ± 110.5	2.5 ± 0.1	325
208a		164.2 ± 20.3	2.3 ± 0.1	71
208b		95.8 ± 11.8	0.6 ± 0.04	160
Цидофовир		475.3 ± 30.1	40.0 ± 1.2	12
Тековеримат		1276 ± 202	0.01 ± 0.003	127 600

CC₅₀ – концентрация соединений, вызывающая 50% гибель клеток, IC₅₀ концентрация соединений, вызывающая 50% выживание клеток в колонии, инфицированной вирусом. Значения CC₅₀ и IC₅₀ определялись из 3 экспериментов и представлены в виде «среднее значение ± стандартное отклонение», SI – индекс селективности, определенный как CC₅₀/ IC₅₀.

Представленные данные свидетельствуют о том, что цитотоксичность большинства исследованных соединений до 2 раз ниже, чем для препарата сравнения цидофовира. При этом соединения, содержащие фрагменты ациклических монотерпеноидов (**198a-c**, **203a**, **205a,b**) в основном не проявляют или проявляют незначительную активность (IC₅₀ 2.8–14.8 мкМ) по

отношению к вирусу осповакцины и одновременно обладают относительно высокой цитотоксичностью (CC_{50} : 12.9–37.0 мкМ), что в свою очередь, соответствует низким значениям индекса селективности. Среди этих соединений для производного цитронелловой кислоты и 2-аминоадамантана **205b** было показано наименьшее значение цитотоксической концентрации (CC_{50} : 330 мкМ), что, в сочетании с $IC_{50} = 14.8$ мкМ, соответствует $SI = 22$. Данные результаты сравнимы с полученными для производного моноциклического периллового спирта **198g**. Амиды **198a** и **198b**, являющиеся производными 3,7-диметилоктанола и нерола, не проявили активности к вирусу осповакцины, но оказались высокотоксичными (CC_{50} 17 мкМ и 13 мкМ соответственно).

С другой стороны, соединения, содержащие фрагмент моноциклического камфоленового альдегида **198j** и **198e** проявили активность, сравнимую с показанной для производных ациклических монотерпеноидов, однако, их более низкая цитотоксичность соответствует SI 126 и 122 соответственно, причем, по видимому, положение места заместителя адамантанового фрагмента практически не оказывает влияния на активность этих соединений.

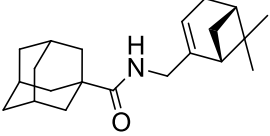
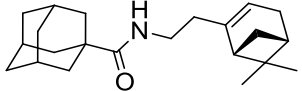
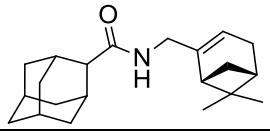
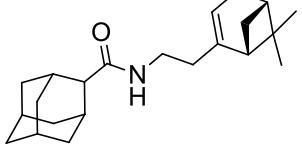
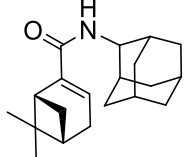
Наибольшую активность среди изученных соединений проявили соединения, содержащие бициклические монотерпеновые заместители – пиненовый **198c,f**, **203c,d**, **207a,b**, борнанный **198h**, **208a,b** и фенханный **198i**, причем наиболее активным среди изученных соединений оказалось производное **198c** с индексом селективности 1123. При сравнении активности амидов **198c**, **203c** и **198f**, **203d** можно заметить, что увеличение длины линкера между адамантановым и пиненовым фрагментом приводит к увеличению цитотоксичности соответствующих соединений. С другой стороны, производные 1-адамантанкарбоновой кислоты проявляют более высокую активность, по сравнению с изомерными амидами 2-адамантанкарбоновой кислоты. При переходе к производным камфоры и фенхона наблюдается уменьшение активности соединений (**208a,b**), причем сульфамиды **208a,b** проявляют более высокую активность по сравнению с производными борниламина и фенхиламина **198h** и **i**, однако одновременно с этим обладают большей цитотоксичностью. Интересно отметить, что в отличие от производных адамантанкарбоновых кислот, для сульфамидов наблюдается более высокая активность в случае соединений, содержащих 2-адамантанзамещенный фрагмент. При этом производное 2-аминоадамантана **208b**, несмотря на более высокую цитотоксичность чем изомерное **208a**, обладает практически в 2 раза более высоким индексом селективности. Большинство амидов, содержащих в своей структуре бициклический монотерпеновый фрагмент, проявили более высокую активность (IC_{50} 0.6–14.4 мкМ) чем препарат сравнения цидофовир (IC_{50} 40 мкМ) одновременно с более высоким индексом селективности.

Для структурно схожих соединений, которые можно рассматривать как амиды, отличающиеся «направлением» амидного фрагмента, были обнаружены противоречивые закономерности. В частности, амиды монотерпеновых кислот **205a,b**, **207a,b** проявляют более

высокую активность по сравнению с соответствующими амидами адамантанкарбоновых кислот **198c,e**, **203c**, при этом производные миртеновой кислоты **207a,b** обладают более высокой цитотоксичностью, чем их аналоги – амиды **198c** и **203c**. С другой стороны, амид цитронелловой кислоты **205a** оказался почти в 2 раза менее токсичным по сравнению с амидом 1-адамантанкарбоновой кислоты **198c**. Таким образом, можно сделать вывод о наличии нелинейного влияния особенностей структуры исследуемых соединений на цитотоксичность и активность по отношению к вирусу осповакцины.

Соединения **198e,f**, **203c,d**, **208b**, для которых были показаны наибольшие значения индекса селективности также были изучены на наличие активности к вирусу оспы коров (CPXV, штамм Grishak) и мышей (ECTV, штамм К-1). Полученные значения IC_{50} представлены в таблице 4.

Таблица 4. Значения IC_{50} , CC_{50} и SI для **198e,f**, **203c,d**, **208b**, полученные в результате изучения их активности к вирусам оспы коров (CPXV) и оспы мышей (ECTV).

№	Структура	CC_{50} , мкМ	CPXV		ECTV	
			IC_{50} , мкМ	SI	IC_{50} , мкМ	SI
198e		1908.6 ± 101.4	4.7 ± 0.2	406	2.7 ± 0.2	707
198f		750.2 ± 84.6	4.1 ± 0.6	183	1.6 ± 0.6	469
203c		1225.9 ± 143.9	15.0 ± 0.2	82	12.6 ± 0.2	97
203d		372.5 ± 97.7	12.5 ± 0.1	30	9.5 ± 0.1	39
208b		95.8 ± 11.8	7.2 ± 0.2	113	1.7 ± 0.2	477

В целом, можно отметить, что соединения **198e,f**, **203c,d**, **208b** проявили более высокую активность по отношению к вирусу оспы мышей, чем оспы коров. При этом производные 1-адамантанкарбоновой кислоты **198e,f** оказались более активными, чем изомерные **203c,d**, и эта закономерность наблюдается по отношению к всем исследовавшимся ортопоксвирусам.

2.5 Анализ данных по активности полученных соединений по отношению к ферменту репарации ДНК человека Tdp1

Производные камптотецина (CPTs), такие как топотекан, иринотекан или белотекан, в настоящее время используются в противораковой терапии для лечения мелкоклеточного рака легких, метастатической карциномы толстого и тонкого кишечника [172, 173], относительно недавно белотекан был одобрен для лечения немелкоклеточного рака легких и рака яичников в Южной Корее [172]. Основной мишенью производных камптотецина является топоизомераза 1 (TOP1) [174], релаксаза, которая играет ключевую роль в транскрипции, репликации и ДНК-репарации [175]. Ее ингибирование приводит к образованию и накоплению ковалентных ДНК-TOP1 комплексов в клетке, нарушению нормального протекания клеточных процессов, и, как следствие, гибели клетки [176].

Фермент репарации ДНК человека, тирозил-ДНК-фосфодиэстераза (Tdp1), расщепляет ковалентные комплексы ДНК-TOP1, восстанавливая целостность ДНК. Кроме того, Tdp1 участвует в удалении различных повреждений 3'-конца ДНК, репарации апурин/апириимидиновых сайтов [176–178], активность Tdp1 связывают с возникновением лекарственной устойчивости некоторых линий раковых клеток [179–181]. Таким образом, ингибирование Tdp1 может усилить эффективность противораковой терапии, как производными камптотецина [8], так и другими препаратами, вызывающими повреждение ДНК [182, 183].

В настоящее время известен ряд ингибиторов Tdp1 разнообразной структуры (рис. 6), стоит отметить, что наличие ингибирующей активности по отношению к Tdp1 было показано как для производных адамантана (**227** [184]) и монотерпенов (**228** [185], **229** [186]), так и для соединений, сочетающих оба этих фрагмента (**121'a** [5]). В частности, соединения **227-229**, **121'a** проявили активность по отношению к Tdp1 с IC₅₀ от 0.33 мкМ (**228**) до 14.8 мкМ (**229**). Для соединений **228** и **121'a** было показано наличие синергетического эффекта при совместной обработке ими раковых клеток с CPTs, 7-гидроксикумарин **228** увеличил цитотоксичность камптотецина в 8 раз на линии клеток легочной аденокарциномы MCF-7, а **121'a** в 2 раза цитотоксичность топотекана по отношению к линии клеток карциномы тонкого кишечника HCT-116.

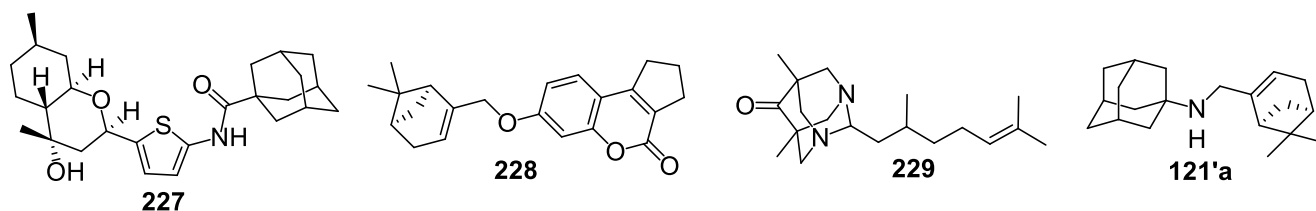


Рисунок 6.

Таким образом, сочетающие адамантановый и монотерпеновый фрагменты соединения, полученные нами, могут проявлять активность по отношению к Tdp1.

Изучение ингибирующей активности было выполнено сотрудниками ЛБФХ СО РАН под руководством д.х.н., акад. РАН, проф. О.И. Лаврик. Определение активности осуществлялось *in vitro* с использованием самокомплементарного одноцепочечного олигодезоксирибонуклеотида [187], с введенными на 5'-конец флуорофором (FAM) и 3'-гасителем флуоресценции (BHQ1), причем BHQ1 связан с олигонуклеотидом через фосфодиэфирный линкер. Расщепление линкера в результате активности Tdp1 приводило к удалению гасителя флуоресценции дальше Ферстеровского радиуса, что вызывало разгорание флуоресценции. Полученные средние значения концентрации полуингибирования Tdp1 определялись минимум из 2 экспериментов и представлены в соответствующих таблицах в виде «среднее значение $\pm$ стандартное отклонение», в качестве препарата сравнения использовался фурамин [188].

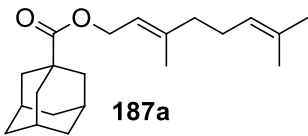
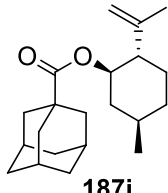
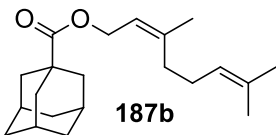
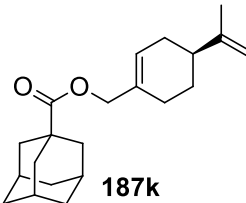
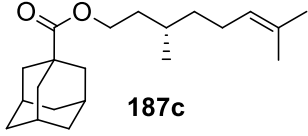
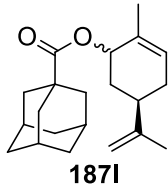
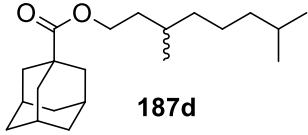
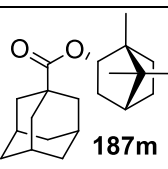
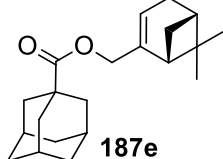
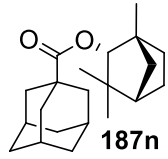
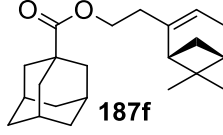
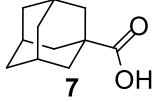
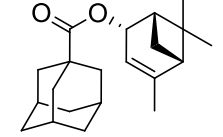
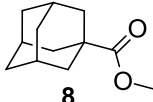
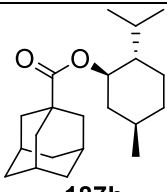
Синтезированные нами соединения отличаются между собой по ряду структурных параметров, каждый из которых может оказывать определенное влияние на проявляемую активность. Нами варьировались следующие параметры: тип линкера, соединяющий адамантановый и монотерпеноидный фрагменты, атом кислорода/серы в структурно схожих линкерах, положение замещения адамантанового фрагмента, тип монотерпеноидного заместителя. Кроме этого, по типу монотерпеноидного заместителя все полученные соединения можно разделить на 4 группы – содержащие ациклический, моноциклический и бициклический пиненовый и борнанный/фенханный фрагменты. Дальнейший анализ SAR для изучаемых соединений будет осуществлен в контексте вышеперечисленных структурных параметров.

2.5.1 Анализ данных по активности синтезированных сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты, содержащих монотерпеноидные фрагменты

Несмотря на то, что сложные эфиры относительно неустойчивы в условиях организма [189] и нечасто представляют интерес в качестве лекарственных препаратов, нами был получен ряд сложных эфиров, сочетающих адамантановый и монотерпеноидные фрагменты, тем не менее, мы ограничились производными 1-адамантанкарбоновой кислоты.

Полученные значения концентраций полуингибирования для синтезированных сложных эфиров **187a-n** представлены в таблице 5. Для определения влияния липофильного монотерпеноидного заместителя на проявляемую активность были также получены и изучены на наличие активности к Tdp1 1-адамантанкарбоновая кислота **7** и ее метиловый эфир **8**.

Таблица 5. Значения концентраций полунгибирования для сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты **187a-n** в отношении Tdp1.

Структура	IC ₅₀ , мкМ	Структура	IC ₅₀ , мкМ
 187a	1.8±0.1	 187i	2.1±0.2
 187b	4.1±0.1	 187k	3.1±0.3
 187c	0.9±0.1	 187l	1.94±0.03
 187d	0.9±0.4	 187m	1.7±0.4
 187e	1.95±0.01	 187n	3.3±0.6
 187f	1.6±0.1	 7	>15
 187g	1.6±0.1	 8	>15
 187h	1.57±0.02	Фурамин	1.2±0.3

Исходя из представленных данных можно заключить, что все синтезированные сложные эфиры 1-адамантанкарбоновой кислоты, содержащие монотерпеноидные фрагменты, проявили ингибирующую активность в нижнем микромолярном диапазоне концентраций с IC₅₀ от 0.86 до 4.08 мкМ. Интересно отметить, что ни сама 1-адамантанкарбоновая кислота, ни ее метиловый

эфир не проявили изучаемой активности, что говорит о ключевом влиянии липофильного заместителя.

При этом, наиболее и наименее активные соединения относятся к одному структурному типу относительно монотерпенового заместителя, а именно являются производными ациклических монотерпенов – цитронеллола (**187c**, $IC_{50} = 0.86$ мкМ) и нерола (**187b**, $IC_{50} = 4.08$ мкМ). Переход к *E*-изомеру относительно двойной связи цитралевого фрагмента **187a** приводит практически к двухкратному увеличению проявляемой активности. Отсутствие двойной связи рядом со сложноэфирным фрагментом приводит к дальнейшему росту активности (**187c**, $IC_{50} = 0.86$ мкМ), однако наличие или отсутствие ненасыщенной С-С связи при гем-диметильной группе практически не оказывает влияния на ингибирующую активность (**187c**, $IC_{50} = 0.86$ мкМ; **187d**, $IC_{50} = 0.96$ мкМ). В целом, можно отметить, что производные ациклических монотерпеноидов **187a-d** проявили несколько более высокую активность, чем соединения, содержащие моноциклический **187h-l** или бициклический **187e-g,m,n** фрагмент.

Все производные моноциклических монотерпенов продемонстрировали схожую активность (**187h-l**, IC_{50} 1.57-3.09 мкМ). При этом сложно определить влияние наличия или отсутствия двойной связи в изопропильном и циклогексильном фрагменте, а также положение исходной спиртовой группы на проявляемую активность полученных соединений.

Интересно отметить, что в отношении производных бициклических монотерпенов можно сделать схожий вывод о незначительном влиянии небольших структурных изменений, вроде увеличении длины линкера между пиненовым фрагментом и сложноэфирной группой (**187e**, $IC_{50} = 1.95$; **187f**, $IC_{50} = 1.62$) и положением гидроксильной группы исходного спирта (**187e**, $IC_{50} = 1.95$; **187g**, $IC_{50} = 1.61$) на активность к Tdp1. Тем не менее, стоит отметить тенденцию к снижению значений концентраций полуингибирования при переходе от производного миртенола **187e** к производному нопола **187f**, так же в паре сложных эфиров, содержащих каркасный борнанный/фенханный фрагменты, большая активность была продемонстрирована для производного борнеола **187m**.

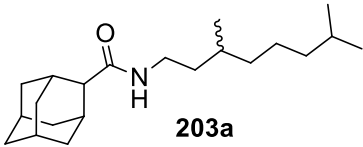
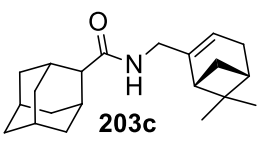
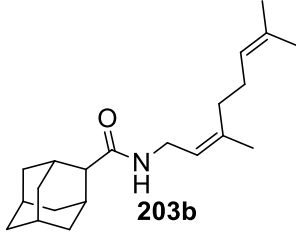
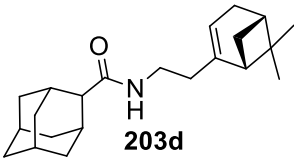
2.5.2 Анализ данных по активности синтезированных амидов, тиамидов и сульфамидов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты

В продолжение изучения ингибирующей активности соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты, по отношению к Tdp1, были получены значения концентраций полуингибирования для синтезированных амидов, тиамидов и сульфамидов, представленные в таблицах 6-8.

Первоначально были изучены амиды 1-адамантанкарбоновой кислоты **198a-g**. Выбор исходных аминов для получения соответствующих амидов определялся активностью сложных эфиров, содержащих аналогичные монотерпеновые заместители, а также синтетической

доступностью самих аминов. Также ряд был расширен использованием моноциклического камфолениламина. Амиды 1-адамантанкарбоновой кислоты практически не проявили ингибирующей активности по отношению к белку-мишени в исследуемом диапазоне концентраций, что не позволяет сделать существенных наблюдений о закономерности структуры и проявляемой активности. Можно лишь отметить ключевое влияние линкера, связывающего адамантановый и монотерпеноидный фрагменты. Более интересные результаты были получены для амидов 2-адамантанкарбоновой кислоты **203a-e**. Выбор монотерпеновых заместителей в этом случае определялся также структурой наиболее активных сложных эфиров.

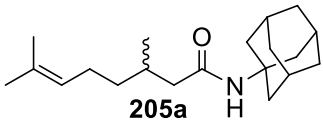
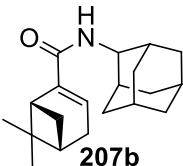
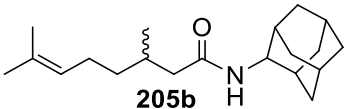
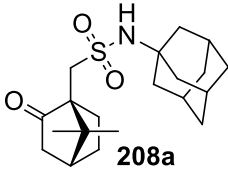
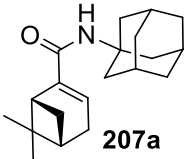
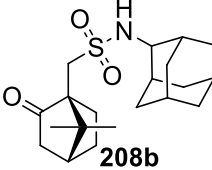
Таблица 6. Значения концентраций полуингибирования для амидов 2-адамантанкарбоновой кислоты **203a-e**.

Структура	IC ₅₀ , мкМ	Структура	IC ₅₀ , мкМ
 203a	5.2±0.2	 203c	>15
 203b	2.5±0.1	 203d	5.6±0.2
Фурамин	1.2±0.3	---	---

Практически все полученные производные 2-адамантанкарбоновой кислоты проявили ингибирующую активность к Tdp1, при этом можно отметить сохранение тенденции, наблюдаемой в ряду сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты (таблица 5) к увеличению активности при переходе к соединениям, содержащим ациклический монотерпеноидный фрагмент. При этом, в отличие от сложных эфиров **187b,d**, производное нерола **203b** оказалось практически в 2 раза более активным, чем производное 3,7-диметилоктанола **203a**. Также стоит отметить более низкое значение концентрации полуингибирования для производного нопола **203d**, по сравнению с производным миртенола **203c**, что согласуется с закономерностями, выявленными для сложных эфиров.

В таблице 7 представлены данные по ингибирующей активности амидов и сульфамидов монотерпеновых кислот, содержащих 1- и 2-адамантанзамещенные фрагменты.

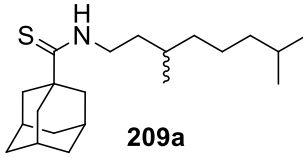
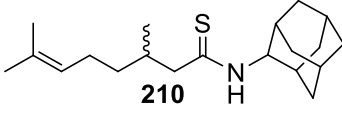
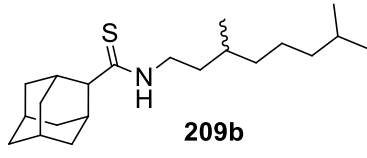
Таблица 7. Значения концентраций полуингибирования для амидов и сульфамидов **205a,b, 207a,b, 208a,b**.

Структура	IC ₅₀ , мкМ	Структура	IC ₅₀ , мкМ
 205a	>15	 207b	>15
 205b	13.4±3.0	 208a	>15
 207a	>15	 208b	>15
Фураминдин	1.2±0.3	---	---

Производные монотерпеновых карбоновых кислот и камфорной сульфокислоты практически не проявили активности по отношению к Tdp1. Однако, наличие ингибирующей активности было показано для амида **205b**, производного ациклической цитронеловой кислоты и 2-аминоадамантана. Этот факт подтверждает гипотезу о том, что производные, содержащие 2-адамантанзамещенный фрагмент активнее соединений, изомерных по положению замещения адамантана. С другой стороны, активность проявил амид ациклической монотерпеновой кислоты, в то время как амиды бициклической миртеновой оказались неактивны, что согласуется с предыдущими наблюдениями о влиянии структуры монотерпеноидного фрагмента.

Синтез тиоамидов нами был осуществлен исходя из амидов, проявивших наибольшую активность по отношению к Tdp1, при этом мы старались выбрать соединения, значения IC₅₀ для тиопроизводных которых потенциально могли бы оказаться наиболее информативными в контексте выявления SAR. Таким образом нами были получены производные **209a,b, 210**, содержащие ациклические монотерпеноидные фрагменты, при этом у синтезированных соединений варьируется положение замещения адамантанового остова, а также «направление» тиоамидного фрагмента. Значения IC₅₀ для соединений **209a,b, 210** представлены в таблице 8.

Таблица 8. Значения концентраций полуингибирования для тиамидов **209a,b, 210**.

Структура	IC ₅₀ , мкМ	Структура	IC ₅₀ , мкМ
 209a	3.3±0.5	 210	2.3±0.8
 209b	0.6±0.2	Фураминдин	1.2±0.3

Можно заметить, что при переходе к тиамидам наблюдается значительное увеличение ингибирующей активности по отношению к белку-мишени, в частности, для тиамида **209a** было показано наличие активности с IC₅₀ = 3.3 мкМ, в то время как исходный амид **198a** не проявил активности в исследуемом диапазоне концентраций. Также стоит отметить практически на порядок более высокую активность тиамида 2-адамантанкарбоновой кислоты **209b** по сравнению с аналогичным амидом **203a**.

В целом, исходя из полученных значений концентраций полуингибирования для синтезированных нами сложных эфиров, амидов, сульфамидов и тиамидов можно сделать вывод о наличии некоторых общих закономерностей влияния структуры соединений на проявляемую активность, а именно:

а) производные, содержащие 2-адамантанзамещенный фрагмент, демонстрируют более высокую активность, чем изомерные производные, содержащие заместитель в 1 положении адамантана;

б) замена атома кислорода на серу приводит к значительному росту ингибирующей активности;

в) производные ациклических монотерпенов в целом демонстрируют более высокую активность, чем соединения, содержащие моноциклический или бициклический монотерпеновый фрагменты:

г) выявленные закономерности по большей части суммируются между собой и оказывают согласованное влияние.

2.5.3 Анализ данных по активности синтезированных мочевины и тиомочевины, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты

Основываясь на полученных значениях концентраций полуингибирования приведенных в таблицах 6-8 и выявленных закономерностях, было решено сократить набор варьируемых монотерпеноидных фрагментов при дальнейшем получении соединений. В частности, было

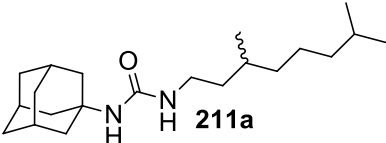
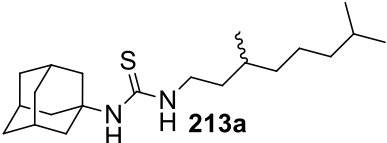
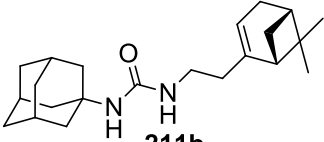
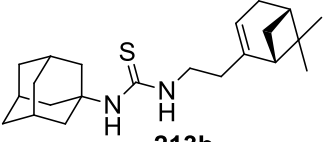
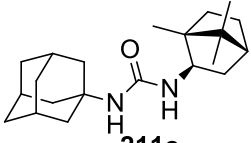
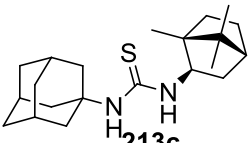
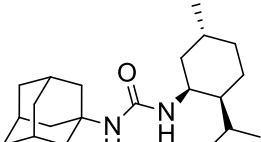
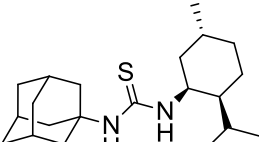
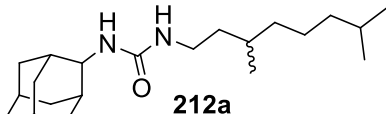
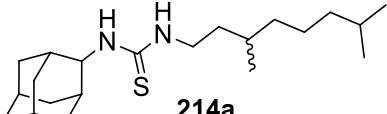
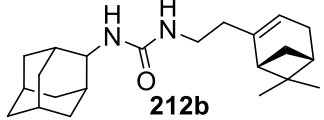
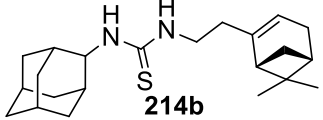
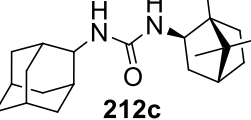
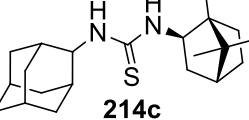
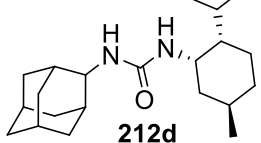
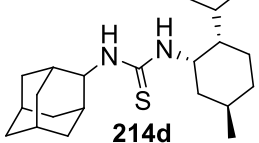
решено сосредоточиться на представителе каждого структурного типа в контексте монотерпенового остова (ациклический, моноциклический, бициклический пиненовый, бициклический борнанный/фенханный), при этом проявившего наибольшую активность в составе полученных соединений. Так, среди ациклических производных, исходя из активностей полученных сложных эфиров, амидов и тиамидов был сделан выбор в пользу соединений, не содержащих двойную связь вблизи спиртовой группы исходного монотерпеноида. Также было решено осуществлять получение производных, содержащих 3,7-диметилгексанный фрагмент, вместо цитронеллового, в связи с большей синтетической доступностью производных 3,7-диметилгексанола.

Среди производных моноциклических монотерпеноидов были выбраны к синтезу соединения, содержащие параментанный остов, в первую очередь исходя из активности соответствующих сложных эфиров. Аналогичным образом, исходя из полученных данных об активности полученных соединений, содержащих пиненовый и каркасные борнанный и фенханный фрагменты, было решено сосредоточиться на получении производных нопала и борнеола.

С другой стороны, в связи с общими тенденциями к увеличению ингибирующей активности при переходе к производным 2-замещенного адамантана, а также замене атома кислорода на серу в гетероатомном линкере, соединяющем липофильные адамантанный и монотерпеновый фрагменты, а также существенном влиянии этих тенденций на проявляемую активность, было решено синтезировать соответствующие производные других классов соединений. При этом, для определения согласованности и одновременности влияния указанных структурных параметров на активность соединений, нами был получен полный набор производных, комбинирующих изучаемые структурные параметры – один из выбранных 4 монотерпеноидных заместителей, место замещения адамантанового остова, атом кислорода или серы в линкере, связывающем липофильные фрагменты.

Значения концентраций полуингибирования для синтезированных мочевины и тиомочевины представлены в таблице 9. Соединение **211d** оказалось нерастворимым в смеси ДМСО/вода, использовавшейся при определении концентрации полуингибирования фермента, в связи с чем не удалось определить активность этой мочевины по отношению к Tdrp1.

Таблица 9. Значения концентраций полуингибирования для мочевин и тиомочевин **211a-d** - **214a-d**.

Структура	IC ₅₀ , мкМ	Структура	IC ₅₀ , мкМ
 211a	8.0±2.1	 213a	7.2±1.9
 211b	8.6±2.1	 213b	2.6±0.7
 211c	6.6±1.2	 213c	7.6±0.5
 211d	н.р.	 213d	2.4±0.6
 212a	8.0±2.5	 214a	5.3±1.3
 212b	3.8±0.7	 214b	3.0±0.3
 212c	6.3±0.8	 214c	3.0±0.3
 212d	6.1±2.2	 214d	1.9±0.6
Фурамин	1.2±0.3	---	---

Все полученные соединения проявили активность в узком диапазоне концентраций от 1.9 до 8.6 мкМ. Можно заметить, что при определении зависимостей «структура-биологическая активность» из полученных значений IC₅₀, в связи с близкими значениями концентраций полуингибирования, полученных для соединений **211a-d** - **214a-d**, а также высокими стандартными отклонениями для полученных значений, вероятно, можно выявить скорее только тенденции зависимостей «структура-биологическая активность», чем строгие закономерности. Так, исходя из представленных данных можно заметить, что производные 2-аминоадамантана

212a-d, 214a-d проявляют более высокую ингибирующую активность по сравнению с соединениями, содержащими 1-адамантанзамещенный фрагмент **211a-c, 213a-d**, причем эта тенденция наблюдается как для мочевины, так и для тиомочевины. С другой стороны, при замене атома кислорода на серу в гетероатомном линкере также происходит повышение активности, причем, с учетом стандартного отклонения значений, наибольшее повышение наблюдается в случае производных ментола **212d-214d** с уменьшением IC_{50} с 6.1 до 1.9 мкМ, а также 1-адамантанзамещенных производных нопола **211b, 213b** (8.6 и 2.6 мкМ соответственно) и 2-адамантанзамещенных производных борниламина **212c, 214c** (6.3 и 3.0 мкМ соответственно). Обнаруженная закономерность подтверждается литературными данными, в частности, в работе [190], посвященной синтезу новых производных дегидрообиетиламина и изучению их активности по отношению к Tdpl, было показано, что соответствующие замещенные тиомочевинны обладают более высокой активностью по сравнению с соответствующими мочевины (рис. 7).

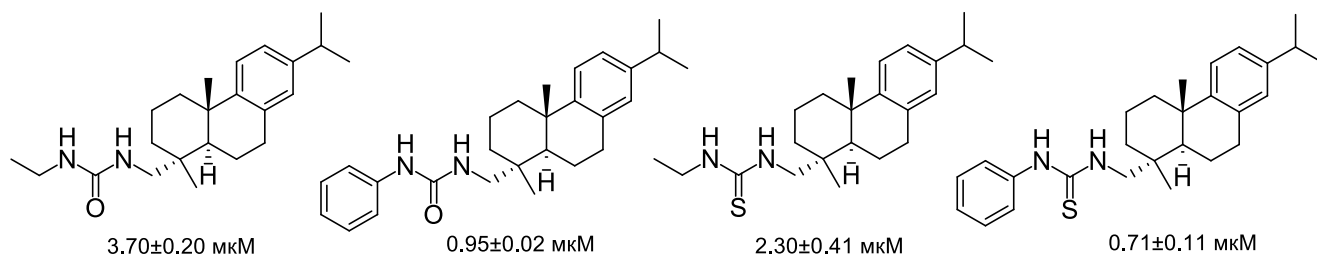


Рисунок 7.

Интересно отметить, что обнаруженное влияние на ингибирующую активность соединений **211a-d - 214a-d** положения замещения адамантанового фрагмента и типа линкера может суммироваться, и, таким образом, в случае каждого монотерпеноидного фрагмента наиболее активным соединением является соответствующая тиомочевина, содержащая 2-адамантанзамещенный фрагмент. Обнаруженные закономерности согласуются с данными, полученными для синтезированного ряда амидов и тиоамидов цитронеловой и 1- и 2-адамантанкарбоновых кислот, где наибольшую активность проявили тиоамид 2-адамантанкарбоновой кислоты **219b** ($IC_{50} = 0.64 \pm 0.17$ мкМ) и тиоамид цитронеловой кислоты, содержащий адамантан-2-замещенный фрагмент **210** ($IC_{50} = 2.3 \pm 0.8$ мкМ).

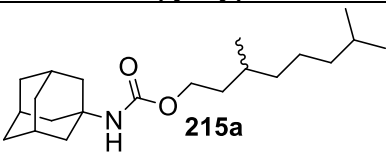
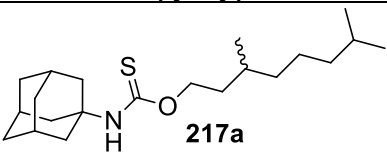
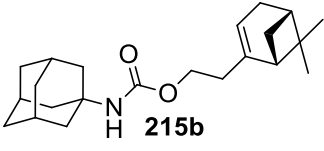
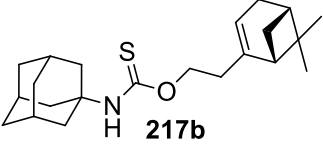
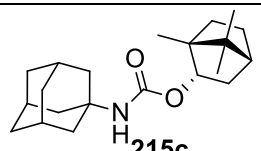
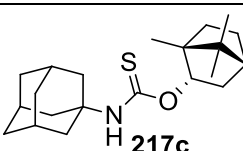
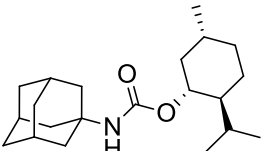
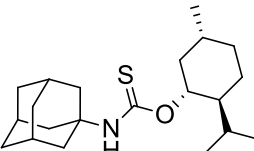
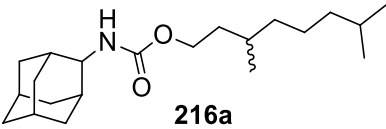
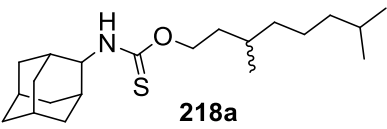
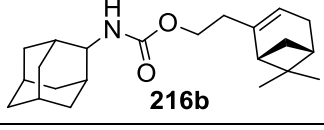
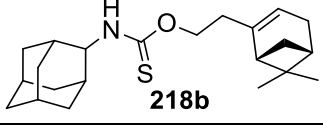
При сравнении производных различных монотерпеноидов между собой, можно заметить, что наименьшую активность проявляют соединения, содержащие ациклический 3,7-диметилоктановый **211a-214a** и бициклический борнанный **211c-214c** фрагменты, в то время как наиболее активными оказались соединения, содержащие параментановый фрагмент **212d-214d**. Интересно отметить, по сравнению с полученными ранее амидами и тиоамидами, в случае мочевины и тиомочевины монотерпеноидный фрагмент оказывает гораздо меньшее влияние на проявляемую активность, при этом соединением-лидером оказалось производное не

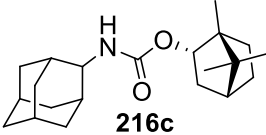
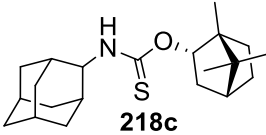
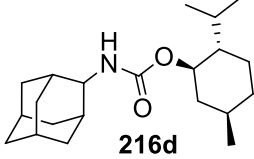
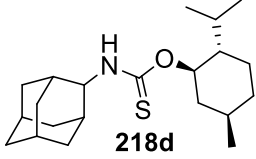
ациклического монотерпеноида, а моноциклического ментола. Это может быть связано с тем, что в случае мочевин и тиомочевин **211a-d - 214a-d** полярный гетероатомный линкер оказывает более сильное влияние на связывание с белком-мишенью по сравнению гидрофобным взаимодействием монотерпенового фрагмента. С другой стороны, узкий диапазон концентраций полунгибирования, показанный для мочевин и тиомочевин **211a-d - 214a-d** может свидетельствовать о том, что соответствующие линкеры однозначно определяют положение лиганда в активном центре фермента.

2.5.4 Анализ данных по активности синтезированных уретанов и тиоуретанов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты

Полученные уретаны и тиоуретаны также были исследованы на наличие ингибирующей активности по отношению к ферменту репарации ДНК человека Tdp1, данные представлены в таблице 10.

Таблица 10. Значения концентраций полунгибирования для уретанов **215a-d**, **216a-d** и тиоуретанов **217a-d**, **218a-d**.

Структура	IC ₅₀ , мкМ	Структура	IC ₅₀ , мкМ
 215a	0.7±0.1	 217a	3.2±1.5
 215b	0.6±0.2	 217b	3.5±1.5
 215c	>20	 217c	3.1±1.2
 215d	1.1±0.3	 217d	1.9±0.8
 216a	0.5±0.1	 218a	2.2±0.9
 216b	1.0±0.1	 218b	3.2±1.5

 216c	4.1±0.3	 218c	2.8±1.2
 216d	1.2±0.4	 218d	4.5±1.0
Фураминдин	1.2±0.3	---	---

Интересно отметить, что за исключением производного борнеола **215c** – соединения **215a-d** - **218a-d** также проявили активность в узком диапазоне концентраций (IC_{50} от 0.5 до 4.5 мкМ), как и мочевины и тиомочевины **211a-d** - **214a-d** (IC_{50} от 1.9 до 8.6 мкМ), однако оказались практически в 2 раза более активными. При этом соединения **215a-d** - **218a-d** оказались близкими по активности к сложным эфирам 1-адамантанкарбоновой кислоты **187a-n**, а также тиамидам **209a,b**, **210**.

С другой стороны, тенденция к увеличению активности при переходе к тиопроизводным, наблюдавшаяся для всех полученных нами соединений, сохраняется только в случае производных борнеола **215c-218c**, в то время, как для производных других монотерпенов наблюдается аномальный рост активности в случае соединений **215a,b,d**, **216a,b,d** по сравнению с тиоуретанами **217a,b,d**, **218a,b,d**. Также необходимо отметить, что для изученных соединений **215a-d** - **218a-d** не прослеживается явной закономерности увеличения ингибирующей активности при переходе к производным 2-аминоадамантана – тенденция прослеживается в случае уретанов и их тиопроизводных, содержащих ациклический 3,7-диметилгексаноидный фрагмент **215a-218a**, в то время как для производных нопала **215b**, **216b** и **217b**, **218b** были показаны близкие значения концентраций полуингибирования попарно. В случае производных борнеола **215c-218c** можно заметить тенденцию к росту активности в случае производных 2-аминоадамантана – уретан **215c** не проявил активности в исследованном диапазоне концентраций ($IC_{50} > 20$), в то время как его изомер – **216c** – проявил относительно высокую активность по отношению к Tdp1 (IC_{50} 4.1±0.3 мкМ), при этом для тиоуретанов **217c** и **218c** были показаны близкие значения IC_{50} (3.1±1.2 и 2.8±1.2 мкМ соответственно). Для производных ментола была обнаружена обратная закономерность – уретаны **215d** и **216d** проявили близкую активность (IC_{50} 1.1±0.3 и 1.2±0.4 мкМ соответственно), в то время как тиоуретан – производное 1-аминоадамантана **217d** – оказалось практически в 2 раза более активным по сравнению с изомерным производным 2-аминоадамантана **218d**.

При сравнении монотерпеновых производных между собой, можно отметить, что в целом наблюдается тенденция к более высокой активности в случае производных 3,7-диметилгексаноидола

215a-218a, в то время как соединения, содержащие бициклический борнанный остов **215c-218c**, оказались наименее активными. Производные нопала проявили активность, близкую к активности производных 3,7-диметилоктанола, однако в среднем оказались менее активными. При этом производные ментола несколько выбиваются из общей тенденции – уретаны **215d, 216d** (IC_{50} 1.1 ± 0.3 и 1.2 ± 0.4 мкМ) проявили схожую активность по сравнению с производными нопала **215b, 216b** (IC_{50} 0.6 ± 0.2 и 1.0 ± 0.1 мкМ) и 3,7-диметилоктанола **215a, 216a** (IC_{50} 0.7 ± 0.1 и 0.5 ± 0.1 мкМ), однако тиюретан **217d** (IC_{50} 1.9 ± 0.8 мкМ) оказался наиболее активным среди соединений **217a-d**, а его изомер – **218d** (IC_{50} 4.5 ± 1.0 мкМ) наименее активным среди **218a-d**.

Таким образом, обобщая выводы, полученные в отношении активности синтезированных соединений – сложных эфиров, амидов, сульфамидов, тиюамидов, мочевины, тиомочевины, уретанов и тиюретанов – по отношению к Tdrl, можно заключить, что:

а) производные, содержащие 2-адамантанзамещенный фрагмент, демонстрируют более высокую активность, чем изомерные производные, содержащие заместитель в 1-м положении адамантана. Однако возможны исключения, в частности, обратная тенденция при определенных типе линкера и монотерпеноидном фрагменте. Среди полученных нами соединений этими исключениями, как было показано, являлись уретаны и тиюретаны **215a,b,d - 218a,b,d**;

б) замена атома кислорода на серу приводит к росту ингибирующей активности, однако, как в случае уретанов и тиюретанов **215a-d - 218a-d** это может зависеть от типа линкера, соединяющего адамантановый и монотерпеноидный фрагменты, а также монотерпеноидного фрагмента;

в) производные ациклических монотерпенов в целом демонстрируют более высокую активность, чем соединения, содержащие моноциклический или бициклический монотерпеновый фрагменты:

г) выявленные закономерности по большей части суммируются между собой и оказывают согласованное влияние.

Глава 3. Экспериментальная часть

Спектральные и аналитические исследования проводились в Химическом сервисном центре коллективного пользования НИОХ СО РАН. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C полученных соединений регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500 (^1H : 500.13 МГц, ^{13}C : 125.76 МГц) и Bruker AV-400 (^1H : 400.13 МГц, ^{13}C : 125.76 МГц) в растворе CDCl_3 или растворе CDCl_3 с добавлением CD_3OD . В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы растворителя (CHCl_3 δH 7.24 м.д. и CDCl_3 δC 76.90 м.д.). Строение устанавливали на основе анализа спектров ЯМР ^1H с использованием спектров двойного резонанса ^1H - ^1H , а также анализа спектров ^{13}C с привлечением двумерной гетероядерной корреляционной спектроскопии ^{13}C - ^1H на прямых и дальних константах спин-спинового взаимодействия ($^1J_{\text{C,H}}=160$ Гц, $^{2,3}J_{\text{C,H}}=10$ Гц). Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C определяли по спектрам, записанным в режиме J-модуляции (JMOD). Нумерация атомов соединений приведена для отнесения сигналов ЯМР-спектров и не совпадает с номенклатурной.

Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Merck Silica gel 50 F₂₅₄; системы элюирования: гексан-серный эфир, гексан-этилацетат, хлороформ-метанол в различных соотношениях. Разделение и выделение продуктов реакции проводили методом колоночной хроматографии с использованием силикагеля (Merck, 60-200 mesh Masherey-Nagel GmbH & Co. KG) или методом препаративной ТСХ (гипсосодержавший Merck Silica gel 60 PF₂₅₄). Все растворители, используемые в работе, очищены по известным литературным методикам [191].

Анализ и объединение фракций при очистке веществ колоночной хроматографией, а также определение соотношения дериватизованных борнил- и фенхиламинов осуществляли по данным ГХ, записанных на приборе Agilent 7820A, кварцевая колонка HP-5 длиной 30 м, детектор пламенно-ионизационный (газ-носитель – гелий, 5 мл/мин, анализ реакционных смесей – 120-280°C, 20°C/мин, удержание на 280°C 2 мин; определение соотношения диастереомерных аминов 50-110°C, 20°C/мин, удержание на 110°C 20 мин, 110-280°C, 20°C/мин, удержание на 280°C 2 мин). Хромато-масс-спектры были записаны на газовом хроматографе Agilent 7890 A (кварцевая колонка HP-5MS длиной 30 м; детектор – квадрупольный масс спектрометр Agilent 5975C, газ-носитель – гелий). Точные значения масс молекулярных ионов определяли на масс-спектрометре высокого разрешения с двойной фокусировкой «DFS» (Double Focusing Sector Mass Spectrometer, DFS High Resolution GC/MS) Thermo Scientific в режиме полного сканирования (15-500 m/z, ионизация электронным ударом 70 эВ, прямое введение образца).

Величины удельного вращения $[\alpha]_{589}$ определяли на спектрометре PolAAR 3005, в качестве растворителя использовали метанол, либо смесь метанол-хлороформ в случае мочевины,

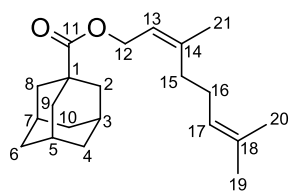
нерастворимых в метаноле, либо хлороформ в случае монотерпенимидазолтиокарбониллов, уретанов и тиоуретанов.

Значения хим. сдвигов атомов $-\underline{\text{CH}}-\text{NH}-$, $-\underline{\text{NH}}-$, $-\text{O}-\underline{\text{CH}}_2-$ ^1H -ЯМР спектра тиоуретана **219a** были рассчитаны с использованием метода функционала плотности (оптимизация геометрии молекул B3LYP-D3BJ/6-31+G(d) с учетом хлороформа как растворителя в модели C-PCM, химические сдвиги рассчитаны с помощью метода градиентно-инвариантных атомных орбиталей (GIAO) в функционале B3LYP-D3BJ/6-311+G(2d,p) с учетом хлороформа как растворителя в модели C-PCM).

Общая методика синтеза сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты (**187a-n**)

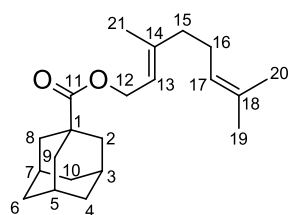
К суспензии карбоната калия (0.17 г, 1.2 ммоль) в 5 мл толуола последовательно добавляли хлорангидрид 1-адамантанкарбоновой кислоты (0.2 г, 1.0 ммоль) и соответствующий спирт (1.0 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до окончания протекания реакции. Растворитель отфильтровывали, осадок промывали 2 раза по 5 мл толуола, объединенный фильтрат упаривали на ротационном растворителе, целевые сложные эфиры **187a-n** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюент гексан-этилацетат, 0-5%.

(Z)-3,7-Диметилокта-2,6-диен-1-иладамантил-1-карбоксилат **187a**



Выход 80%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.58 (ш. с, 3H, 3H-20), 1.65 (м, 3H, все $J \leq 2.0$ Гц, 3H-19), 1.63-1.72 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.73 (м, 3H, все $J \leq 2.0$ Гц, 3H-21), 1.83-1.87 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.95-2.00 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 2.02-2.11 (м, 4H, 2H-15, 2H-16), 4.50 (дк, 2H, $J_{12, 13} = 7.1$ Гц, $J_{12, 21} = 1.0$ Гц, 2H-12), 5.07 (тм, 1H, $J_{17, 16} = 7.0$ Гц, другие $J \leq 2.0$ Гц, H-17), 5.30 (тм, 1H, $J_{13, 12} = 7.1$ Гц, другие $J \leq 2.0$ Гц, H-13). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 40.57 (с, C-1), 38.75 (т, C-2, C-8, C-9), 27.90 (д, C-3, C-5, C-7), 36.43 (т, C-4, C-6, C-10), 177.59 (с, C-11), 60.70 (т, C-12), 119.52 (д, C-13), 141.78 (с, C-14), 32.07 (т, C-15), 26.58 (т, C-16), 123.57 (д, C-17), 131.91 (с, C-18), 25.53 (к, C-19), 17.53 (к, C-20), 23.35 (к, C-21). Вывод о цис-положении атома H-13 и метильной группы C^{21}H_3 относительно двойной связи $\text{C}^{13}=\text{C}^{14}$ был сделан в результате сравнения хим. сдвигов атомов C-15 и C-21 ^{13}C -ЯМР спектра соединения **187a** с соответствующими хим. сдвигами цис-/транс-цитралей (и других соединений, содержащих аналогичный алкенильный фрагмент) [192]. HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2^+$ (M^+) 316.2397, найдено 316.2393.

(E)-3,7-Диметилокта-2,6-диен-1-иладамантил-1-карбоксилат **187b**



Выход 77%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.58 (ш. с, 3H, 3H-20), 1.66 (м, 3H, все $J \leq 2.5$ Гц, 3H-19), 1.67 (м, 3H, все $J \leq 2.5$ Гц, 3H-21), 1.64-1.73 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.84-1.88 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.96-2.04 (м, 5H, H-3, H-5, H-7, 2H-15), 2.04-2.11 (м, 2H, 2H-16), 4.53 (д, 2H, $J_{12, 13} = 7.0$ Гц,

2H-12), 5.06 (ткк, 1H, $J_{17,16} = 7.0$ Гц, $J_{17,19} = J_{17,20} = 1.4$ Гц, H-17), 5.29 (ткт, 1H, $J_{13,12} = 7.0$ Гц, $J_{13,21} = J_{13,15} = 1.3$ Гц, H-13). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 40.62 (с, C-1), 38.75 (т, C-2, C-8, C-9), 27.90 (д, C-3, C-5, C-7), 36.44 (т, C-4, C-6, C-10), 177.60 (с, C-11), 60.94 (т, C-12), 118.73 (д, C-13), 141.44 (с, C-14), 39.37 (т, C-15), 26.19 (т, C-16), 123.69 (д, C-17), 131.59 (с, C-18), 25.54 (к, C-19), 17.57 (к, C-20), 16.35 (к, C-21). Вывод о транс-положении атома H-13 и метильной группы C^{21}H_3 относительно двойной связи $\text{C}^{13}=\text{C}^{14}$ был сделан в результате сравнения хим. сдвигов атомов C-15 и C-21 ^{13}C -ЯМР спектра соединения **187b** с соответствующими хим. сдвигами цис-/транс-цитралей (и других соединений, содержащих аналогичный алкенильный фрагмент) [192]. HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2^+$ (M^+) 316.2397, найдено 316.2394.

(S)-3,7-диметилокт-6-ен-1-иладамантил-1-карбоксилат **187c**

Выход 80%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.89 (д, 3H, $J_{21,14} = 6.6$ Гц, 3H-21), 1.12-1.20 (м, 1H, H-15), 1.28-1.43 (м, 2H, H-13, H-15'), 1.49-1.57 (м, 1H, H-14), 1.57 (ш. с, 3H, 3H-20), 1.65 (м, 3H, все $J \leq 2.0$ Гц, 3H-19), 1.58-1.73 (м, 7H, 2H-4, 2H-6, 2H-10, H-13'), 1.83-1.87 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.88-2.01 (м, 5H, H-3, H-5, H-7, 2H-16), 4.00-4.10 (м, 2H, 2H-12), 5.06 (ткк, 1H, $J_{17,16} = 7.1$ Гц, $J_{17,19} = J_{17,20} = 1.4$ Гц, H-17). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 40.55 (с, C-1), 38.76 (т, C-2, C-8, C-9), 27.89 (д, C-3, C-5, C-7), 36.44 (т, C-4, C-6, C-10), 177.58 (с, C-11), 62.38 (т, C-12), 35.38 (т, C-13), 29.30 (д, C-14), 36.82 (т, C-15), 25.26 (т, C-16), 124.50 (д, C-17), 131.11 (с, C-18), 25.54 (к, C-19), 17.50 (к, C-20), 19.33 (к, C-21). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_2^+$ (M^+) 318.2553, найдено 318.2551. $[\alpha]_D^{25} = -1$ (4.0 г/100 мл, MeOH).

3,7-Диметилоктиладамантил-1-карбоксилат **187d**

Выход 54%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.84 (д, 6H, $J_{19,18} = J_{20,18} = 6.6$ Гц, 3H-19, 3H-20), 0.88 (д, 3H, $J_{21,14} = 6.6$ Гц, 3H-21), 1.06-1.16 (м, 3H, H-15, 2H-17), 1.19-1.32 (м, 3H, H-15', 2H-16), 1.35-1.43 (м, 1H, H-13), 1.45-1.55 (м, 2H, H-14, H-18), 1.58-1.73 (м, 7H, 2H-4, 2H-6, 2H-10, H-13'), 1.84-1.87 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.95-2.00 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 4.00-4.10 (м, 2H, H-12). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 40.57 (с, C-1), 38.78 (т, C-2, C-8, C-9), 27.89 (д, C-3, C-5, C-7), 36.45 (т, C-4, C-6, C-10), 177.63 (с, C-11), 62.50 (т, C-12), 35.44 (т, C-13), 29.75 (д, C-14), 36.99 (т, C-15), 24.50 (т, C-16), 39.08 (т, C-17), 27.82 (д, C-18), 22.47 к и 22.55 к (C-19, C-20), 19.49 (к, C-21). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_2^+$ (M^+) 320.2710, найдено 320.2714.

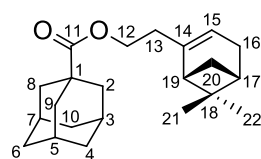
((1R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метиладамантил-1-карбоксилат **187e**

Выход 47%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.82 (с, 3H, 3H-21), 1.16 (д, 1H, $J_{19\text{анти}}, 19\text{син}} = 8.6$ Гц, H-анти-19), 1.27 (с, 3H, 3H-20), 1.64-1.73 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.84-1.88 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.95-2.01 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 2.05-2.10 (м, 2H, H-16, H-18), 2.22 (дм, 1H, $J_{15,15'} = 17.8$ Гц, другие $J \leq 4.0$ Гц, H-

15), 2.29 (дм, 1H, $J_{15', 15} = 17.8$ Гц, H-15'), 2.37 (ддд, 1H, $J_{19\text{син}}, 19\text{анти} = 8.6$ Гц, $J_{19\text{син}}, 16 = J_{19\text{син}}, 18 = 5.6$ Гц, H_{син}-19), 4.38 (дм, 1H, $J_{12, 12'} = 12.7$ Гц, другие $J \leq 2.0$ Гц, H-12), 4.42 (дм, 1H, $J_{12', 12} = 12.7$ Гц, другие $J \leq 2.0$ Гц, H-12'), 5.49-5.52 (м, 1H, H-14). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 40.75 (с, C-1), 38.83 (т, C-2, C-8, C-9), 27.90 (д, C-3, C-5, C-7), 36.45 (т, C-4, C-6, C-10), 177.35 (с, C-11), 66.36 (т, C-12), 143.30 (с, C-13), 120.69 (д, C-14), 31.13 (т, C-15), 40.70 (д, C-16), 37.93 (с, C-17), 43.41 (д, C-18), 31.33 (т, C-19), 26.09 (к, C-20), 21.07 (к, C-21). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2^+$ (M^+) 314.2240, найдено 314.2241. $[\alpha]_D^{28} = -16$ (5.6 г/100 мл, MeOH).

2-((1R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этиладамантил-1-карбоксилат

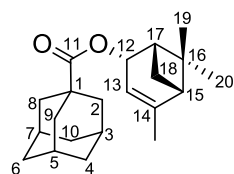
187f



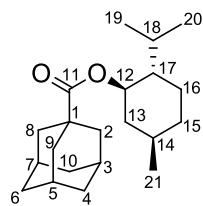
Выход 67%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.80 (с, 3H, 3H-22), 1.12 (д, 1H, $J_{20\text{анти}}, 20\text{син}} = 8.5$ Гц, H_{анти}-20), 1.24 (с, 3H, 3H-21), 1.62-1.73 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.81-1.86 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.94-2.01 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 2.02-2.07 (м, 2H, H-17, H-19), 2.16 (дм, 1H, $^2J = 17.6$ Гц, другие $J \leq 3.5$ Гц, H-16), 2.19-2.26 (м, 3H, 2H-13, H-16'), 2.33 (ддд, 1H, $J_{20\text{син}}, 20\text{анти}} = 8.5$ Гц, $J_{20\text{син}}, 17 = J_{20\text{син}}, 19 = 5.6$ Гц, H_{син}-20), 4.00 (дт, 1H, $^2J = 10.8$ Гц, $J_{12, 13} = 6.7$ Гц, H-12), 4.04 (дт, 1H, $^2J = 10.8$ Гц, $J_{12', 13} = 6.7$ Гц, H-12'), 5.23-5.27 (м, 1H, H-15). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 40.89 (с, C-1), 38.75 (т, C-2, C-8, C-9), 27.86 (д, C-3, C-5, C-7), 36.42 (т, C-4, C-6, C-10), 177.54 (с, C-11), 62.21 (т, C-12), 35.94 (т, C-13), 144.19 (с, C-14), 118.52 (д, C-15), 31.24 (т, C-16), 40.63 (д, C-17), 37.84 (с, C-18), 45.62 (д, C-19), 31.51 (т, C-20), 26.14 (к, C-21), 21.01 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2^+$ (M^+) 328.2397, найдено 328.2398. $[\alpha]_D^{25} = -20$ (0.5 г/100 мл, MeOH).

(1S,2S,5S)-4,6,6-Триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ен-2-иладамантил-1-карбоксилат

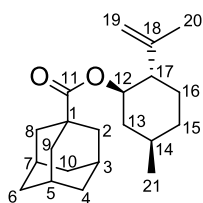
187g



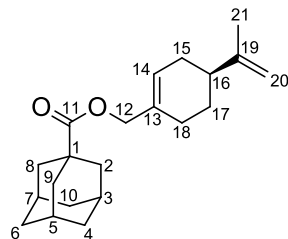
Выход 43%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.01 (с, 3H, 3H-20), 1.32 (с, 3H, 3H-19), 1.37 (д, 1H, $J_{18\text{анти}}, 18\text{син}} = 9.2$ Гц, H_{анти}-18), 1.64-1.72 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.72 (м, 3H, все $J \leq 2.0$ Гц, 3H-21), 1.85 (д, 6H, $J = 3.0$ Гц, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.95-2.00 (м, 4H, H-3, H-5, H-7, H-15), 2.23-2.28 (м, 1H, H-17), 2.45 (ддд, 1H, $J_{18\text{син}}, 18\text{анти}} = 9.2$ Гц, $J_{18\text{син}}, 17 = 6.3$ Гц, $J_{18\text{син}}, 15 = 5.4$ Гц, H_{син}-18), 5.26-5.28 (м, 1H, H-13), 5.42-5.45 (м, 1H, H-12). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 40.63 (с, C-1), 38.75 (т, C-2, C-8, C-9), 27.92 (д, C-3, C-5, C-7), 36.48 (т, C-4, C-6, C-10), 177.38 (с, C-11), 74.61 (д, C-12), 115.82 (д, C-13), 149.06 (с, C-14), 47.55 (д, C-15), 39.55 (с, C-16), 45.47 (д, C-17), 35.36 (т, C-18), 26.65 (к, C-19), 22.91 (к, C-20), 22.59 (к, C-21). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2^+$ (M^+) 314.2240, найдено 314.2238. $[\alpha]_D^{27} = +64$ (1.1 г/100 мл, MeOH).

(1R,2S,5R)-2-Изопропил-5-метилциклогексиладамантил-1-карбоксилат 187h

Выход 90%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.71 д, 0.869 д (каждый 3H, $J_{19,18} = J_{20,18} = 7.0$ Гц, 3H-19, 3H-20), 0.866 (д, 3H, $J_{21,14} = 6.5$ Гц, 3H-21), 0.79-0.88 (м, 1H, H_a -15), 0.90 (ддд, 1H, $J_{13\text{a},13\text{e}} = J_{13\text{a},14} = 12.0$ Гц, $J_{13\text{a},12\text{a}} = 10.8$ Гц, H_a -13), 0.98-1.07 (м, 1H, H_a -16), 1.37 (дддд, 1H, $J_{17\text{a},16\text{a}} = 12.5$ Гц, $J_{17\text{a},12\text{a}} = 10.8$ Гц, $J_{17,16\text{e}} = J_{17,18} = 3.2$ Гц, H_a -17), 1.40-1.51 (м, 1H, H_a -14), 1.61-1.74 (м, 8H, 2H-4, 2H-6, 2H-10, H_e -15, H_e -16), 1.82-1.88 (м, 7H, 2H-2, 2H-8, 2H-9, H-18), 1.88-1.93 (м, 1H, H_e -13), 1.95-2.00 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 4.60 (ддд, 1H, $J_{12\text{a},13\text{a}} = J_{12\text{a},17\text{a}} = 10.8$ Гц, $J_{12\text{a},13\text{e}} = 4.4$ Гц, H_a -12). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 40.54 (с, C-1), 38.65 (т, C-2, C-8, C-9), 27.82 (д, C-3, C-5, C-7), 36.37 (т, C-4, C-6, C-10), 176.93 (с, C-11), 73.19 (д, C-12), 40.66 (т, C-13), 31.15 (д, C-14), 34.17 (т, C-15), 23.14 (т, C-16), 46.89 (д, C-17), 25.94 (д, C-18), 15.94 к, 20.64 к (C-19, C-20), 21.82 (к, C-21). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_2^+$ ($\text{M} - \text{CH}_3^+$) 303.2319, найдено 303.2318. $[\alpha]_D^{28} = -42$ (1.6 г/100 мл, MeOH).

(1R,2S,5R)-5-Метил-2-(проп-1-ен-2-ил)циклогексиладамантил-1-карбоксилат 187i

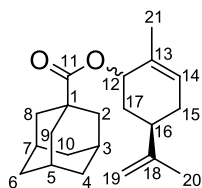
Выход 80%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.88-0.97 (м, 1H, H_a -15), 0.90 (д, 3H, $J_{21,14} = 6.6$ Гц, 3H-21), 0.96 (ддд, 1H, $J_{13\text{a},13\text{e}} = 12.2$ Гц, $J_{13\text{a},14\text{a}} = 12.2$ Гц, $J_{13\text{a},12\text{a}} = 11.1$ Гц, H_a -13), 1.31-1.41 (м, 1H, H_a -16), 1.47-1.58 (м, 1H, H_a -14), 1.62 (м, 3H, все $J \leq 2.5$ Гц, 3H-20), 1.61-1.75 (м, 8H, 2H-4, 2H-6, 2H-10, H_e -15, H_e -16), 1.79-1.83 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.89-1.98 (м, 4H, H-3, H-5, H-7, H_e -13), 2.10 (ддд, 1H, $J_{17\text{a},16\text{a}} = 12.4$ Гц, $J_{17\text{a},12\text{a}} = 10.8$ Гц, $J_{17\text{a},16\text{e}} = 3.5$ Гц, H_a -17), 4.67-4.70 (м, 2H, 2H-19), 4.72 (ддд, 1H, $J_{12\text{a},13\text{a}} = 11.1$ Гц, $J_{12\text{a},17\text{a}} = 10.8$ Гц, $J_{12\text{a},13\text{e}} = 4.4$ Гц, H_a -12). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 40.54 (с, C-1), 38.74 (т, C-2, C-8, C-9), 27.92 (д, C-3, C-5, C-7), 36.48 (т, C-4, C-6, C-10), 176.89 (с, C-11), 72.45 (д, C-12), 40.30 (т, C-13), 31.26 (д, C-14), 34.10 (т, C-15), 30.41 (т, C-16), 50.71 (д, C-17), 146.05 (с, C-18), 111.55 (т, C-19), 19.30 (к, C-20), 21.93 (к, C-21). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2^+$ (M^+) 316.2397, найдено 316.2400. $[\alpha]_D^{28} = -18$ (1.3 г/100 мл, MeOH).

((S)-4-(Проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метиладамантил-1-карбоксилат 187k

Выход 48%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.42-1.51 (м, 1H, H_a -17), 1.64-1.74 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.71 (м, 3H, все $J \leq 2.5$ Гц, 3H-21), 1.82 (дм, 1H, $J_{17\text{e},17\text{a}} = 12.8$ Гц, другие $J \leq 5.0$ Гц, H_e -17), 1.86-1.90 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.90-1.96 (м, 1H, H-15), 1.96-2.01 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 2.01-2.06 (м, 2H, 2H-18), 2.09-2.17 (м, 2H, H-15', H-16), 4.40 (дм, 1H, $J_{12,12'} = 12.5$ Гц, другие $J \leq 3.0$ Гц, H-12), 4.43 (дм, 1H, $J_{12',12} = 12.5$ Гц, другие $J \leq 3.0$ Гц, H-12'), 4.68 (м, 1H, все $J \leq 2.5$ Гц, H-20), 4.70 (м, 1H, все $J \leq 2.5$ Гц, H-20'), 5.67-5.71 (м, 1H, H-14). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 40.73 (с, C-1), 38.78 (т, C-2, C-8, C-9), 27.87 (д, C-3, C-5, C-7), 36.41 (т, C-4, C-6, C-10), 177.33 (с, C-11), 67.71 (т, C-12), 132.85 (с, C-13), 124.54 (д, C-14), 30.32 (т, C-15), 40.80 (д, C-16), 27.21 (т, C-17),

26.14 (т, С-18), 149.50 (с, С-19), 108.61 (т, С-20), 20.60 (к, С-21). HRMS: m/z вычислено для $C_{21}H_{30}O_2^+$ (M^+) 314.2240, найдено 314.2242. $[\alpha]_D^{25} = -37$ (0.7 г/100 мл, MeOH).

(5R)-2-Метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-ен-1-иладамантил-1-карбоксилат 187I



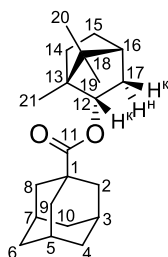
Выход 21% Соединение 306I было получено в виде стереоизомеров *S*-**187I** и *R*-**187I** в соотношении 3:2. Некоторые сигналы 1H -ЯМР спектра не удалось различить для каждого соединения, однако большинство сигналов ^{13}C -ЯМР спектра соотнесены отдельно. Псевдо-экваториальные и псевдо-аксиальные положения атома H-12 в *S*-**187I** и *R*-**187I** были отнесены на основе значений вицинальных констант спин-спинового расщепления протона H_a -17 ($J_{12, 17a} = 4.1$ Гц для *S*-**187I**, $J_{12, 17a} = 10.0$ Гц для *R*-**187I**) HRMS: m/z вычислено для $C_{21}H_{30}O_2^+$ (M^+) 314.2240, найдено 314.2243.

(1S, 5R)-2-Метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-ен-1-иладамантил-1-карбоксилат S-187I

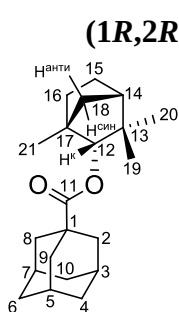
1H -ЯМР ($CDCl_3$): 1.58 (ддд, 1H, $J_{17a, 17e} = 14.1$ Гц, $J_{17a, 16a} = 12.8$ Гц, $J_{17a, 12e} = 4.1$ Гц, H_a -17), 1.64 (м, 3H, все $J \leq 3.0$ Гц, 3H-21), 1.65-1.73 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.70 (ш. с, 3H, 3H-20), 1.82-1.90 (м, 2H, H_a -15, H_e -17), 1.88 (д, 6H, $J = 3.0$ Гц, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.97-2.01 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 2.13-2.19 (м, 1H, H_e -15), 2.23-2.30 (м, 1H, H_a -16), 4.68 м и 4.72 м (каждый 1H, все $J \leq 2.0$ Гц, H-19, H-19'), 5.17-5.20 (м, 1H, H_e -12), 5.68-5.71 (м, 1H, H-14). ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$): 40.68 (с, C-1), 38.70 (т, C-2, C-8, C-9), 27.88 (д, C-3, C-5, C-7), 36.42 (т, C-4, C-6, C-10), 177.27 (с, C-11), 69.79 (д, C-12), 131.19 (с, C-13), 127.28 (д, C-14), 60.65 (т, C-15), 35.93 (д, C-16), 33.82 (т, C-17), 148.71 (с, C-18), 108.95 (т, C-19), 20.81 (к, C-20), 20.48 (к, C-21).

(1R, 5R)-2-Метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-ен-1-иладамантил-1-карбоксилат R-187I

1H -ЯМР ($CDCl_3$): 1.42 (ддд, 1H, $J_{17a, 17e} = 13.0$ Гц, $J_{17a, 16a} = 11.9$ Гц, $J_{17a, 12a} = 10.0$ Гц, H_a -17), 1.60 (м, 3H, все $J \leq 3.0$ Гц, 3H-21), 1.65-1.73 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.69 (ш. с, 3H, 3H-20), 1.89 (д, 6H, $J = 3.0$ Гц, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.90-1.98 (м, 1H, H_a -15), 1.97-2.01 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 2.03-2.10 (м, 1H, H_e -15), 2.10-2.14 (м, 1H, H_e -17), 2.25-2.32 (м, 1H, H_a -16), 4.69 м и 4.70 м (каждый 1H, все $J \leq 2.5$ Гц, H-19, H-19'), 5.37-5.42 (м, 1H, $J_{max} = 10$ Гц, H_a -12), 5.55-5.58 (м, 1H, H-14). ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$): 40.76 (с, C-1), 38.76 (т, C-2, C-8, C-9), 27.88 (д, C-3, C-5, C-7), 36.43 (т, C-4, C-6, C-10), 177.27 (с, C-11), 72.29 (д, C-12), 133.23 (с, C-13), 125.43 (д, C-14), 30.63 (т, C-15), 40.13 (д, C-16), 30.80 (т, C-17), 148.29 (с, C-18), 109.13 (т, C-19), 20.43 (к, C-20), 18.74 (к, C-21).

(1S,2R,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-иладамантил-1-карбоксилат 187m

Выход 90%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.79 (с, 3H, 3H-21), 0.84 (с, 3H, 3H-20), 0.87 (дд, 1H, $J_{17\text{H}, 17\text{K}} = 13.3$ Гц, $J_{17\text{H}, 12\text{K}} = 3.5$ Гц, $\text{H}_{\text{H}}-17$), 0.88 (с, 3H, 3H-19), 1.20 (ддд, 1H, $J_{15\text{H}, 15\text{K}} = 12.5$ Гц, $J_{15\text{H}, 14\text{H}} = 9.4$ Гц, $J_{15\text{H}, 14\text{K}} = 4.5$ Гц, $\text{H}_{\text{H}}-15$), 1.28 (дддд, 1H, $J_{14\text{K}, 14\text{H}} = 12.8$ Гц, $J_{14\text{K}, 15\text{K}} = 10.0$ Гц, $J_{14\text{K}, 15\text{H}} = 4.5$ Гц, $J_{14\text{K}, 12\text{K}} = 2.2$ Гц, $\text{H}_{\text{K}}-14$), 1.64 (дд, 1H, $J_{16, 15\text{K}} = J_{16, 17\text{K}} = 4.6$ Гц, $\text{H}_{\text{H}}-16$), 1.65-1.76 (м, 7H, 2H-4, 2H-6, 2H-10, $\text{H}_{\text{K}}-15$), 1.84-1.89 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.96 (ддд, 1H, $J_{14\text{H}, 14\text{K}} = 12.8$ Гц, $J_{14\text{H}, 15\text{H}} = 9.4$ Гц, $J_{14\text{H}, 15\text{K}} = 4.5$ Гц, $\text{H}_{\text{H}}-14$), 1.97-2.01 (м, 3H, $\text{H}_{\text{H}}-3$, $\text{H}_{\text{H}}-5$, $\text{H}_{\text{H}}-7$), 2.31 (дддд, 1H, $J_{17\text{K}, 17\text{H}} = 13.3$ Гц, $J_{17\text{K}, 12\text{K}} = 9.9$ Гц, $J_{17\text{K}, 16} = 4.6$ Гц, $J_{17\text{K}, 15\text{K}} = 3.5$ Гц, $\text{H}_{\text{K}}-17$), 4.82 (ддд, 1H, $J_{12\text{K}, 17\text{K}} = 9.9$ Гц, $J_{12\text{K}, 17\text{H}} = 3.5$ Гц, $J_{12\text{K}, 14\text{K}} = 2.2$ Гц, $\text{H}_{\text{K}}-12$). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 40.69 (с, C-1), 38.81 (т, C-2, C-8, C-9), 27.89 (д, C-3, C-5, C-7), 36.46 (т, C-4, C-6, C-10), 177.74 (с, C-11), 78.86 (д, C-12), 48.78 (с, C-13), 27.11 (т, C-14), 27.96 (т, C-15), 44.83 (д, C-16), 36.86 (т, C-17), 47.68 (с, C-18), 18.75 (к, C-19), 19.56 (к, C-20), 13.38 (к, C-21). Наличие дальней W-константы спин-спиновой взаимодействия между атомами H-12 и $\text{H}_{\text{K}}-14$ ($J = 2.2$ Гц) свидетельствует о том, что заместитель при атоме C-12 находится в *эндо*-положении. HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2^+$ (M^+) 316.2397, найдено 316.2392. $[\alpha]_D^{28} = -28$ (0.5 г/100 мл, MeOH).



(1R,2R,4S)-1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-иладамантан-1-карбоксилат 187n

Выход 93%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.74 (с, 3H, 3H-20), 1.00 (с, 3H, 3H-21), 1.07 (дддд, 1H, $J_{16\text{K}, 16\text{H}} \approx J_{16\text{K}, 15\text{K}} \approx 12.3$ Гц, $J_{16\text{K}, 15\text{H}} = 3.2$ Гц, $J_{16\text{K}, 12\text{K}} = 2.0$ Гц, $\text{H}_{\text{K}}-16$), 1.08 (с, 3H, 3H-19), 1.15 (дд, 1H, $J_{18\text{анти}, 18\text{син}} = 10.3$ Гц, $J_{18\text{анти}, 14} = 1.6$ Гц, $\text{H}_{\text{анти}}-18$), 1.43 (дддд, 1H, $J_{15\text{K}, 15\text{H}} \approx J_{15\text{K}, 16\text{K}} \approx 12.3$ Гц, $J_{15\text{K}, 16\text{H}} = 5.6$ Гц, $J_{15\text{K}, 14} = 4.1$ Гц, $\text{H}_{\text{K}}-15$), 1.55 (ддд, 1H, $J_{18\text{син}, 18\text{анти}} = 10.3$ Гц, $J_{18\text{син}, 16\text{H}} = 2.2$ Гц, $J_{18\text{син}, 15\text{H}} = 1.8$ Гц, $\text{H}_{\text{син}}-18$), 1.65-1.80 (м, 9H, 2H-4, 2H-6, 2H-10, $\text{H}_{\text{H}}-14$, $\text{H}_{\text{H}}-15$, $\text{H}_{\text{H}}-16$), 1.88-1.91 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.97-2.02 (м, 3H, $\text{H}_{\text{H}}-3$, $\text{H}_{\text{H}}-5$, $\text{H}_{\text{H}}-7$), 4.29 (д, 1H, $J_{12\text{K}, 16\text{K}} = 2.0$ Гц, $\text{H}_{\text{K}}-12$). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 41.00 (с, C-1), 39.05 (т, C-2, C-8, C-9), 27.96 (д, C-3, C-5, C-7), 36.50 (т, C-4, C-6, C-10), 177.81 (с, C-11), 85.18 (д, C-12), 39.24 (с, C-13), 48.32 (д, C-14), 25.75 (т, C-15), 26.67 (т, C-16), 48.36 (с, C-17), 41.17 (т, C-18), 29.52 (к, C-19), 20.12 (к, C-20), 19.27 (к, C-21). Наличие дальней W-константы спин-спиновой взаимодействия между атомами H-12 и $\text{H}_{\text{K}}-16$ ($J = 2.0$ Гц) свидетельствует о том, что заместитель при атоме C-12 находится в *эндо*-положении. HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2^+$ (M^+) 316.2397, найдено 316.2398. $[\alpha]_D^{28} = +16$ (0.4 г/100 мл, MeOH).

Общая методика восстановления незамещенных иминов камфоры **197a** и фенхона **197b**

При использовании в качестве восстановителя боргидридов, превращение осуществляли следующим образом: к раствору незамещенного имиона **197a,b** (0.15 г, 1 ммоль, 1 экв) в соответствующем растворителе (1 мл) (таблицы 1 и 2) при перемешивании, порциями добавляли соответствующий боргидрид (6 ммоль, 6 экв). При использовании уксусной кислоты (0.06 мл, 1

ммоль, 1 экв.) добавляли 2 ммоль соответствующего боргидрида. К полученной смеси, после перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, добавляли 5% раствор NaOH (20 мл), продукт экстрагировали гексаном (3 раза по 5 мл), объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl (20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняли на ротационном испарителе без нагрева колбы.

В случае восстановления незамещенного ими́на фенхона **197b** синтез был масштабирован до следующих количеств реагентов и растворителей: имин фенхона 13.2 г, 87 ммоль; NaBH₄ 19.9 г, 0.52 моль; MeOH 150 мл; для предотвращения закипания реакцию смесь охлаждали. *Эндо*-фенхиламин **196**, полученный после соответствующей обработки реакционной смеси, далее использовался без дополнительной очистки, его выход составил 89%.

Восстановление ими́на камфоры **197a** с использованием LiAlH₄ осуществляли следующим образом: к раствору незамещенного ими́на **197a** (0.15 г, 1 ммоль, 1 экв) в сухом ТГФ (1 мл) добавляли LiAlH₄ (0.03 г, 9 ммоль, 9 экв), полученную смесь кипятили 2 часа, охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли 0.1 мл H₂O и 0.1 мл 10% KOH, выпавший осадок отфильтровывали и промывали серным эфиром (10 мл), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и отгоняли на ротационном испарителе без нагрева колбы.

Восстановление ими́на камфоры **197a** с использованием BH₃*Me₂S осуществляли следующим образом: к раствору незамещенного ими́на **197a** (0.15 г, 1 ммоль, 1 экв) в сухом ТГФ (1 мл) при 0°C добавляли BH₃*Me₂S (0.12 мл, 3 ммоль, 3 экв), полученную смесь перемешивали при 0°C 4 часа. К смеси добавляли 5 мл H₂O, продукт экстрагировали гексаном (3 раза по 5 мл), объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и отгоняли на ротационном испарителе без нагрева колбы.

Выделение борнил- и фенхил-аминов **195**, **196** при необходимости осуществляли следующим образом: к раствору реакционной смеси в гексане (1 мл) добавляли 5 мл 5% раствора HCl, водную фазу отделяли, промывали гексаном (2 раза по 1 мл). К полученной водной фазе добавляли 5 мл 10% раствора NaOH, полученный раствор промывали гексаном (3 раза по 5 мл), объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и отгоняли на ротационном испарителе без нагрева колбы.

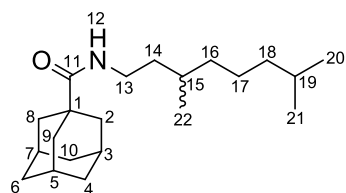
Методика анализа смесей, содержащих смесь *экзо*-/*эндо*-борниламинов или *экзо*-/*эндо*-фенхиламинов

К 10 мкл анализируемой реакционной смеси (0.1 М из расчета на исходный оксим или имин) добавили раствор Woc₂O в *t*-BuOH (0.4 М, 10 мкл) полученную смесь встряхивали 30 с и анализировали методом ГХ.

Общая методика синтеза амидов и сульфамидов, сочетающих адамантовый и монотерпеноидный фрагменты (198a-j, 203a-e, 205a,b-208a,b)

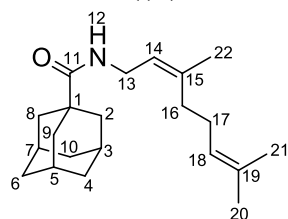
К раствору хлорангидрида соответствующей карбоновой кислоты или сульфокислоты (1.0 ммоль, 1 экв) в сухом толуоле (10 мл) при 0°C и перемешивании последовательно добавляли триэтиламин (0.3 мл, 2.2 ммоль, 2.2 экв в случае амидов монотерпеновых кислот, 0.17 мл, 1.2 ммоль, 1.2 экв в остальных случаях) и раствор соответствующего монотерпенового амина (1.0 ммоль, 1 экв) в толуоле (1 мл). В случае амидов монотерпеновых кислот измельченные в ступке гидрохлориды 1- и 2-аминоадамантанов (0.19 г, 1.0 ммоль, 1 экв) добавляли в твердом виде небольшими порциями. Полученную смесь перемешивали еще 2 часа при 0°C и затем ночь при комнатной температуре, растворитель отгоняли на ротационном испарителе, остаток суспендировали в этилацетате (40 мл) и последовательно промывали 5% раствором NaOH или 7% раствором KOH в случае амидов 2-адамантанкарбоновой кислоты (10 мл), водой (10 мл), насыщенным раствором NaCl (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После отгонки растворителя амиды выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюент гексан-этилацетат 0-5%.

N-(3,7-Диметилоктил)адамантил-1-карбоксамид 198a

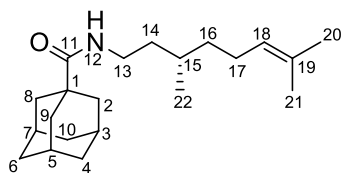


Выход 85%. ¹H-ЯМР (CDCl₃): 0.83 (д, 6H, *J*_{20,19} = *J*_{21,19} = 6.6 Гц, 3H-20, 3H-21), 0.86 (д, 3H, *J*_{22,15} = 6.6 Гц, 3H-22), 1.04-1.14 (м, 3H, H-16, 2H-18), 1.17-1.30 (м, 4H, H-14, H'-16, 2H-17), 1.37-1.52 (м, 3H, H'-14, H-15, H-19), 1.63-1.73 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.81 (д, 6H, ³*J* = 3.0 Гц, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.98-2.03 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 3.15-3.28 (м, 2H, 2H-13), 5.50 (ш. с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (CDCl₃): 40.39 (с, C-1), 39.18 (т, C-2, C-8, C-9), 28.03 (д, C-3, C-5, C-7), 36.42 (т, C-4, C-6, C-10), 177.66 (с, C-11), 37.33 (т, C-13), 36.59 (т, C-14), 30.59 (д, C-15), 36.99 (т, C-16), 24.52 (т, C-17), 39.07 (т, C-18), 27.81 (д, C-19), 22.47. 22.56 (2к, C-20, C-21), 19.46 (к, C-22). HRMS: *m/z* вычислено для C₂₁H₃₇O₁N₁⁺ (M⁺) 319.2870, найдено 319.2871.

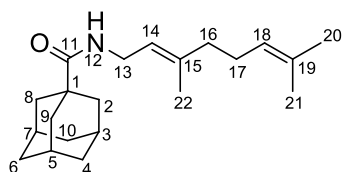
N-((*Z*)-3,7-Диметилוקта-2,6-диен-1-ил)адамантил-1-карбоксамид 198b



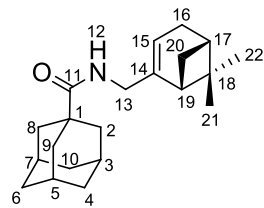
Выход 43%. ¹H-ЯМР (CDCl₃): 1.58 (ш. с, 3H, 3H-21), 1.64-1.74 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.66 (ш. с, 3H, 3H-20), 1.70 (ш. с, 3H, 3H-22), 1.82 (д, 6H, ³*J* = 3.0 Гц, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.98-2.08 (м, 7H, H-3, H-5, H-7, 2H-16, 2H-17), 3.78 (ш. т, 2H, *J*_{13,14} ≈ 7.1 Гц, 2H-13), 5.03-5.08 (м, 1H, H-18), 5.16 (тм, 1H, *J*_{14,13} = 7.1 Гц, H-14), 5.40 (ш. с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (CDCl₃): 40.40 (с, C-1), 39.15 (т, C-2, C-8, C-9), 28.03 (д, C-3, C-5, C-7), 36.42 (т, C-4, C-6, C-10), 177.61 (с, C-11), 37.06 (т, C-13), 120.87 (д, C-14), 140.01 (с, C-15), 31.85 (т, C-16), 26.46 (т, C-17), 123.53 (д, C-18), 131.99 (с, C-19), 25.63 (к, C-20), 17.58 (к, C-21), 23.27 (к, C-22). HRMS: *m/z* вычислено для C₂₁H₃₃O₁N₁⁺ (M⁺) 315.2557, найдено 315.2551.

***N*-((*S*)-3,7-диметилокт-6-ен-1-ил)адамантил-1-карбоксамид 198с**

Выход 32%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.87 (д, 3H, $J_{22,15} = 6.6$ Гц, 3H-22), 1.10-1.17 (м, 1H, H-16), 1.22-1.34 (м, 2H, H-14, H'-16), 1.38-1.50 (м, 2H, H'-14, H-15), 1.57 (ш. с, 3H, 3H-21'), 1.64 (ш. с, 3H, 3H-20), 1.63-1.73 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.81 (д, 6H, $^3J = 3.0$ Гц, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.87-2.02 (м, 5H, H-3, H-5, H-7, 2H-17), 3.16-3.27 (м, 2H, 2H-13), 5.04 (тм, 1H, $J_{18,17} = 7.2$ Гц, H-18), 5.51 (ш. с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 40.37 (с, C-1), 39.14 (т, C-2, C-8, C-9), 28.00 (д, C-3, C-5, C-7), 36.40 (т, C-4, C-6, C-10), 177.68 (с, C-11), 37.23 (т, C-13), 36.47 (т, C-14), 30.06 (д, C-15), 36.79 (т, C-16), 25.23 (т, C-17), 124.45 (д, C-18), 131.20 (с, C-19), 25.57 (к, C-20), 17.54 (к, C-21), 19.30 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_1\text{N}_1^+$ (M^+) 317.2713, найдено 317.2717. $[\alpha]_D^{25} = +6$ (0.9 г/100 мл, MeOH).

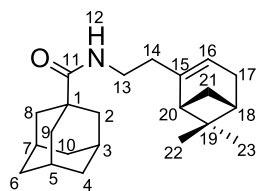
***N*-((*E*)-3,7-Диметилокта-2,6-диен-1-ил)адамантил-1-карбоксамид 198d**

Выход 29%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.58 (ш. с, 3H, 3H-21), 1.64 (ш. с, 3H, 3H-22), 1.66 (м, 3H, 3H-20), 1.64-1.74 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.82 (д, 6H, $^3J = 3.0$ Гц, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.96-2.03 (м, 5H, H-3, H-5, H-7, 2H-16), 2.03-2.09 (м, 2H, 2H-17), 3.80 (ш. т, 2H, $J_{13,14} \approx 7.02$ Гц, 2H-13), 5.05 (тм, 1H, $J_{18,17} = 7.0$ Гц, H-18), 5.15 (тм, 1H, $J_{14,13} = 7.0$ Гц, H-14), 5.43 (ш. с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 40.42 (с, C-1), 39.17 (т, C-2, C-8, C-9), 28.03 (д, C-3, C-5, C-7), 36.43 (т, C-4, C-6, C-10), 177.60 (с, C-11), 37.23 (т, C-13), 120.08 (д, C-14), 139.77 (с, C-15), 39.36 (т, C-16), 26.25 (т, C-17), 123.74 (д, C-18), 131.60 (с, C-19), 25.57 (к, C-20), 17.59 (к, C-21), 16.16 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_1\text{N}_1^+$ (M^+) 315.2557, найдено 315.2554.

***N*-(((1*R*,5*S*)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-метил)адамантил-1-карбоксамид 198е**

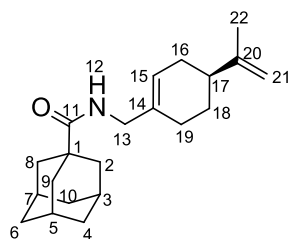
Выход 42%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.81 (с, 3H, 3H-22), 1.12 (д, 1H, $J_{20\text{анти}, 20\text{син}} = 8.6$ Гц, H-анти-20), 1.24 (с, 3H, 3H-21), 1.64-1.74 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.82 (д, 6H, $^3J = 3.0$ Гц, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.99 (ддд, 1H, $J_{19,17} = J_{19,20\text{син}} = 5.6$ Гц, $J_{19,15} = 1.5$ Гц, H-19), 1.99-2.03 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 2.05-2.09 (м, 1H, H-17), 2.18 (дм, 1H, $^2J = 17.7$ Гц, H-16), 2.25 (дм, 1H, $^2J = 17.7$ Гц, H'-16), 2.35 (ддд, 1H, $J_{20\text{син}, 20\text{анти}} = 8.6$ Гц, $J_{20\text{син}, 17} = J_{20\text{син}, 19} = 5.6$ Гц, H-син-20), 3.69 (ддм, 1H, $^2J = 15.2$ Гц, $J_{13, \text{NH}} = 5.4$ Гц, H-13), 3.78 (ддм, 1H, $^2J = 15.2$ Гц, $J_{13', \text{NH}} = 6.0$ Гц, H'-13), 5.32-5.35 (м, 1H, H-15), 5.45-5.52 (ш. м, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 40.58 (с, C-1), 39.26 (т, C-2, C-8, C-9), 28.04 (д, C-3, C-5, C-7), 34.42 (т, C-4, C-6, C-10), 177.54 (с, C-11), 43.70 (т, C-13), 144.82 (с, C-14), 118.20 (д, C-15), 31.02 (т, C-16), 40.65 (д, C-17), 37.82 (с, C-18), 43.90 (д, C-19), 31.39 (т, C-20), 26.00 (к, C-21), 21.13 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_1\text{N}_1^+$ (M^+) 313.2400, найдено 313.2396. $[\alpha]_D^{25} = -19$ (0.8 г/100 мл, MeOH).

***N*-(2-((1*R*,5*S*)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-этил)адамантил-1-карбоксамид 198f**



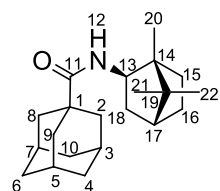
Выход 31%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.81 (с, 3H, 3H-23), 1.08 (д, 1H, $^2J = 8.6$ Гц, $\text{H}_{\text{анти-21}}$), 1.24 (с, 3H, 3H-22), 1.62-1.73 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.79 (д, 6H, $^3J = 3.0$ Гц, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.97-2.04 (м, 4H, H-3, H-5, H-7, H-20), 2.05-2.14 (м, 3H, 2H-14, H-18), 2.19 (дм, 1H, $^2J = 17.7$ Гц, H-17), 2.25 (дм, 1H, $^2J = 17.7$ Гц, H'-17), 2.36 (ддд, 1H, $^2J = 8.6$ Гц, $J_{21\text{цис}, 18} = 5.6$ Гц, $J_{21\text{цис}, 20} = 5.6$ Гц, $\text{H}_{\text{цис-21}}$), 3.14-3.29 (м, 2H, 2H-13), 5.25-5.28 (м, 1H, H-16), 5.59 (ш. с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 40.41 (с, C-1), 39.12 (т, C-2, C-8, C-9), 28.00 (д, C-3, C-5, C-7), 36.41 (т, C-4, C-6, C-10), 177.57 (с, C-11), 36.36 (т, C-13), 36.30 (т, C-14), 145.47 (с, C-15), 118.59 (д, C-16), 31.24 (т, C-17), 40.54 (д, C-18), 37.72 (с, C-19), 45.10 (д, C-20), 31.67 (т, C-21), 26.05 (к, C-22), 21.12 (к, C-23). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_1\text{N}_1^+$ (M^+) 327.2557, найдено 327.2552. $[\alpha]_D^{24} = -20$ (1.3 г/100 мл, MeOH).

***N*-(2-((1*S*)-4-(Проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)-адамантил-1-карбоксамид 198g**



Выход 23%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.38-1.48 (м, 1H, H_a -18), 1.64-1.75 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.70 (с, 3H, 3H-22), 1.76-1.82 (м, 1H, H_e -18), 1.84 (д, 6H, $^3J = 3.0$ Гц, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.85-2.14 (м, 8H, H-3, H-5, H-7, 2H-16, H-17, 2H-19), 3.68-3.79 (м, 2H, 2H-13), 4.66-4.70 (м, 2H, 2H-21), 5.50-5.54 (м, 1H, H-15), 5.55-5.62 (ш. м, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 40.56 (с, C-1), 39.22 (т, C-2, C-8, C-9), 28.00 (д, C-3, C-5, C-7), 36.39 (т, C-4, C-6, C-10), 177.68 (с, C-11), 44.54 (т, C-13), 134.42 (с, C-14), 122.01 (д, C-15), 30.33 (т, C-16), 40.90 (д, C-17), 27.31 (т, C-18), 26.85 (т, C-19), 149.62 (с, C-20), 108.53 (т, C-21), 20.63 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_1\text{N}_1^+$ (M^+) 313.2400, найдено 313.2402. $[\alpha]_D^{24} = -46$ (1.6 г/100 мл, MeOH).

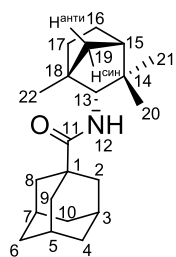
***N*-(2-((1*R*,2*R*,4*R*)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)адамантил-1-карбоксамид 198h**



Выход 98%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.78 (с, 3H, 3H-20), 0.80 (с, 3H, 3H-21), 0.89 (с, 3H, 3H-22), 1.12 (ддд, 1H, $^2J = 12.3$ Гц, $J_{16\text{эндо}, 15\text{эндо}} = 9.4$ Гц, $J_{16\text{эндо}, 15\text{экзо}} = 4.5$ Гц, $\text{H}_{\text{эндо-16}}$), 1.26 (ддд, 1H, $^2J = 12.8$ Гц, $J_{15\text{эндо}, 16\text{эндо}} = 9.4$ Гц, $J_{15\text{эндо}, 16\text{экзо}} = 4.1$ Гц, $\text{H}_{\text{эндо-15}}$), 1.45-1.56 (м, 2H, $\text{H}_{\text{экзо-15}}$, $\text{H}_{\text{экзо-18}}$), 1.62-1.74 (м, 8H, 2H-4, 2H-6, 2H-10, $\text{H}_{\text{экзо-16}}$, H-18), 1.79 (д, 6H, $^3J = 2.7$ Гц, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.82 (дд, 1H, $^2J = 13.3$ Гц, $J_{18\text{эндо}, 13\text{эндо}} = 9.1$ Гц, $\text{H}_{\text{эндо-18}}$), 1.96-2.04 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 3.86 (ддд, 1H, $J_{13\text{эндо}, 18\text{эндо}} = 9.1$ Гц, $J_{13, 12} = 8.9$ Гц, $J_{13\text{эндо}, 18\text{экзо}} = 5.0$ Гц, $\text{H}_{\text{эндо-13}}$), 5.54 (ш. д, 1H, $J_{12, 13} = 8.9$ Гц, NH). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 40.41 (с, C-1), 39.27 (т, C-2, C-8, C-9), 28.08 (д, C-3, C-5, C-7), 36.44 (т, C-4, C-6, C-10), 176.78 (с, C-11), 55.82 (д, C-13), 48.31 (с, C-14), 35.74 (т, C-15), 26.90 (т, C-16), 44.80 (д, C-17), 39.14 (т, C-

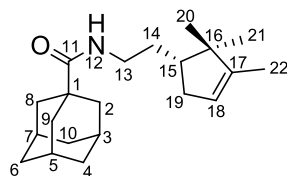
18), 46.89 (с, C-19), 11.49 (к, C-20), 20.13, 20.14 (2к, C-21, C-22). HRMS: m/z вычислено для $C_{21}H_{33}O_1N_1^+$ (M^+) 315.2557, найдено 315.2553. $[\alpha]_D^{25} = -38$ (0.9 г/100 мл, MeOH).

***N*-((1*R*,2*R*,4*S*)-1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)адамантил-1-карбоксамид 198i**



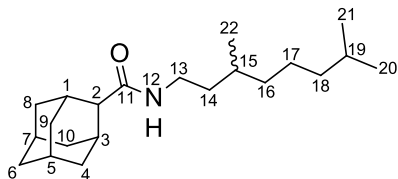
Выход 99%. 1H -ЯМР ($CDCl_3$): 0.72 (с, 3H, 3H-21), 0.99 (с, 3H, 3H-22), 1.09 (с, 3H, 3H-20), 1.12-1.21 (м, 3H, 2H-17, $H_{анти}$ -19), 1.39-1.47 (м, 1H, $H_{экзо}$ -16), 1.60-1.65 (м, 2H, $H_{эндо}$ -16, $H_{син}$ -19), 1.66-1.75 (м, 7H, 2H-4, 2H-6, 2H-10, H-15), 1.85 (д, 6H, $^3J = 2.6$ Гц, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.00-2.04 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 3.54 (дд, 1H, $J_{13экзо, 12} = 9.0$ Гц, $J_{13экзо, 17экзо} = 1.6$ Гц, $H_{экзо}$ -13), 5.60 (ш. д, 1H, $J_{12, 13} \approx 9.0$ Гц, NH). ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$): 40.85 (с, C-1), 39.48 (т, C-2, C-8, C-9), 28.11 (д, C-3, C-5, C-7), 36.45 (т, C-4, C-6, C-10), 178.23 (с, C-11), 62.34 (д, C-13), 38.94 (с, C-14), 48.06 (д, C-15), 25.75 (т, C-16), 27.35 (т, C-17), 48.21 (с, C-18), 42.42 (т, C-19), 30.60 (к, C-20), 20.87 (к, C-21), 19.84 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $C_{21}H_{33}O_1N_1^+$ (M^+) 315.2557, найдено 315.2560. $[\alpha]_D^{20} = +22$ (0.6 г/100 мл, MeOH).

***N*-(2-((*R*)-2,2,3-Триметилциклопент-3-ен-1-ил)этил)-адамантил-1-карбоксамид 198j**



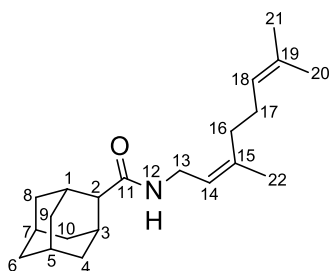
Выход 55%. 1H -ЯМР ($CDCl_3$): 0.71 (с, 3H, 3H-21), 0.92 (с, 3H, 3H-20), 1.35-1.43 (м, 1H, H-14), 1.55 (м, 3H, 3H-22), 1.55-1.72 (м, 8H, 2H-4, 2H-6, 2H-10, H'-14, H-15), 1.80 (д, 6H, $^3J = 3.0$ Гц, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.80-1.85 (м, 1H, H-19), 1.97-2.01 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 2.23-2.29 (м, 1H, H'-19), 3.13-3.20 (м, 1H, H-13), 3.23-3.30 (м, 1H, H'-13), 5.16-5.19 (м, 1H, H-18), 5.62 (ш. с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$): 40.36 (с, C-1), 39.14 (т, C-2, C-8, C-9), 27.99 (д, C-3, C-5, C-7), 36.38 (т, C-4, C-6, C-10), 177.62 (с, C-11), 38.68 (т, C-13), 29.92 (т, C-14), 47.93 (д, C-15), 46.66 (с, C-16), 148.35 (с, C-17), 121.42 (д, C-18), 35.37 (т, C-19), 25.56 (к, C-20), 19.51 (к, C-21), 12.41 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $C_{21}H_{33}O_1N_1^+$ (M^+) 315.2557, найдено 315.2553. $[\alpha]_D^{19} = -11$ (0.4 г/100 мл, MeOH).

***N*-(3,7-Диметилоктил)адамантил-2-карбоксамид 203a**



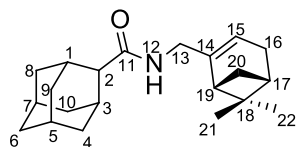
Выход 54%. 1H -ЯМР ($CDCl_3$): 0.83 (д, 6H, $J_{20, 19} = J_{21, 19} = 6.6$ Гц, 3H-20, 3H-21), 0.87 (д, 3H, $J_{22, 15} = 6.6$ Гц, 3H-22), 1.05-1.13 (м, 3H, H-16, 2H-18), 1.17-1.32 (м, 4H, H-14, H'-16, 2H-17), 1.38-1.52 (м, 3H, H'-14, H-15, H-19), 1.56-1.61 (ш. д, 2H, $^2J \approx 12.5$ Гц, H-4, H-9), 1.68-1.77 (м, 4H, 2H-6, H-8, H-10), 1.79-1.83 (м, 1H, H-5 или H-7), 1.83-1.93 (м, 5H, H'-4, H-7 или H-5, H'-8, H'-9, H'-10), 2.20-2.25 (м, 2H, H-1, H-3), 2.41 (ш. с, 1H, H-2), 3.21-3.34 (м, 2H, 2H-13), 5.55 (ш. с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$): 29.88 и 29.89 (2д, C-1, C-3), 49.87 (д, C-2), 39.19 (т, C-4, C-9), 27.28 и 27.37 (2д, C-5, C-7), 37.26 (т, C-6), 38.25 (т, C-8, C-10), 173.81 (с, C-11), 37.32 (т, C-13), 36.76 (т, C-14), 30.59 (д, C-15), 37.00 (т, C-16), 24.54 (т, C-17), 39.07 (т, C-18), 27.81 (д, C-19), 22.46, 22.55 (2к, C-20, C-21), 19.40 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $C_{21}H_{37}O_1N_1^+$ (M^+) 319.2870, найдено 319.2873.

***N*-((*Z*)-3,7-Диметилокта-2,6-диен-1-ил)адамантил-2-карбоксамид 203b**



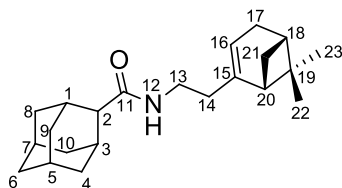
Выход 43%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.57-1.62 (м, 2H, H-4, H-9), 1.58 (м, 3H, все $J < 1.5$ Гц, 3H-21), 1.66 (м, 3H, все $J < 1.5$ Гц, 3H-20), 1.69-1.75 (м, 4H, 2H-6, H-8, H-10), 1.70 (м, 3H, все $J < 2.0$ Гц, 3H-22), 1.79-1.95 (м, 6H, H'-4, H-5, H-7, H'-8, H'-9, H'-10), 2.01-2.09 (м, 4H, 2H-16, 2H-17), 2.20-2.25 (м, 2H, H-1, H-3), 2.40-2.43 (м, 1H, H-2), 3.82-3.86 (м, 2H, 2H-13), 5.03-5.08 (м, 1H, H-18), 5.18 (тм, 1H, $J_{14,13} = 7.2$ Гц, H-14), 5.41 (ш. с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 29.89 (д, C-1, C-3), 49.89 (д, C-2), 33.19 (т, C-4, C-9), 27.29, 27.39 (2д, C-5, C-7), 37.28 (т, C-6), 38.26 (т, C-8, C-10), 173.70 (с, C-11), 39.99 (т, C-13), 121.01 (д, C-14), 139.81 (с, C-15), 31.83 (т, C-16), 26.41 (т, C-17), 123.57 (д, C-18), 131.98 (с, C-19), 25.57 (к, C-20), 17.56 (к, C-21), 23.24 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_1\text{N}_1^+$ (M^+) 315.2557, найдено 315.2553.

***N*-(((1*R*,5*S*)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-метил)адамантил-2-карбоксамид 203c**



Выход 46%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.80 (с, 3H, 3H-22), 1.13 (д, 1H, $J_{20\text{анти},20\text{син}} = 8.7$ Гц, $\text{H}_{\text{анти-20}}$), 1.24 (с, 3H, 3H-21), 1.57-1.62 (м, 2H, H-4, H-9), 1.69-1.77 (м, 4H, 2H-6, H-8, H-10), 1.80-1.84 (м, 1H, H-5 или H-7), 1.84-1.95 (м, 5H, H-7 или H-5, H'-8, H'-10, H'-4, H'-9), 2.04 (ддд, 1H, $J_{19,17} = J_{19,20\text{син}} = 5.6$ Гц, $J_{19,15} = 1.4$ Гц, H-19), 2.05-2.09 (м, 1H, H-17), 2.18 (дм, 1H, $^2J = 17.7$ Гц, H-16), 2.20-2.28 (м, 3H, H-1, H-3, H'-16), 2.35 (ддд, 1H, $J_{20\text{син},20\text{анти}} = 8.7$ Гц, $J_{20\text{син},17} = J_{20\text{син},19} = 5.6$ Гц, $\text{H}_{\text{син-20}}$), 2.42-2.45 (ш. с, 1H, H-2), 3.76 (ддм, 1H, $^2J = 15.1$ Гц, $J_{13,\text{NH}} = 6.0$ Гц, H-13), 3.83 (ддм, 1H, $^2J = 15.1$ Гц, $J_{13',\text{NH}} = 6.0$ Гц, H'-13), 5.34-5.37 (м, 1H, H-15), 5.45-5.56 (ш. м, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 29.81 и 30.00 (2д, C-1, C-3), 49.98 (д, C-2), 33.21 и 33.28 (2т, C-4, C-9), 27.30 и 27.39 (2д, C-5, C-7), 37.26 (т, C-6), 38.25 (т, C-8, C-10), 173.71 (с, C-11), 43.85 (т, C-13), 144.92 (с, C-14), 118.47 (д, C-15), 31.03 (т, C-16), 40.65 (д, C-17), 37.83 (с, C-18), 43.93 (д, C-19), 31.44 (т, C-20), 25.99 (к, C-21), 21.02 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_1\text{N}_1^+$ (M^+) 313.2400, найдено 313.2402. $[\alpha]_D^{25} = -16$ (0.6 г/100 мл, MeOH).

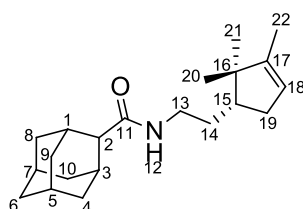
***N*-((2-((1*R*,5*S*)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-этил)адамантил-2-карбоксамид 203d**



Выход 31%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.78 (с, 3H, 3H-23), 1.06 (д, 1H, $^2J = 8.7$ Гц, $\text{H}_{\text{анти-21}}$), 1.22 (с, 3H, 3H-22), 1.53-1.58 (ш. д, 2H, $^2J = 12.8$ Гц, H-4, H-9), 1.66-1.73 (м, 4H, 2H-6, H-8, H-10), 1.76-1.80 (м, 1H, H-5 или H-7), 1.81-1.91 (м, 5H, H'-4, H-7 или H-5, H'-8, H'-9, H'-10), 2.01 (ддд, 1H, $J_{20,18} = J_{20,21\text{цис}} = 5.6$ Гц, $J_{20,16} = 1.3$ Гц, H-20), 2.03-2.07 (м, 1H, H-18), 2.09-2.24 (м, 6H, H-1, H-3, 2H-14, 2H-17), 2.33 (ддд, 1H, $^2J = 8.7$ Гц, $J_{21\text{цис},18} = 5.6$ Гц, $J_{21\text{цис},20} = 5.6$ Гц, $\text{H}_{\text{цис-21}}$),

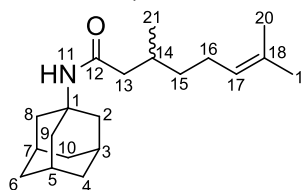
2.36-2.39 (м, 1H, H-2), 3.21-3.33 (м, 2H, 2H-13), 5.23-5.26 (м, 1H, H-16), 5.64-5.70 (ш. м, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 29.75 и 29.80 (2д, C-1, C-3), 49.85 (д, C-2), 33.12 и 33.13 (2т, C-4, C-9), 27.23 и 27.31 (2д, C-5, C-7), 37.19 (т, C-6), 38.19 (т, C-8, C-10), 173.63 (с, C-11), 36.49 (т, C-13, C-14), 145.38 (с, C-15), 118.35 (д, C-16), 31.17 (т, C-17), 40.52 (д, C-18), 37.69 (с, C-19), 45.14 (д, C-20), 31.55 (т, C-21), 26.02 (к, C-22), 20.95 (к, C-23). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_1\text{N}_1^+$ (M^+) 327.2557, найдено 327.2560. $[\alpha]_D^{24} = -19$ (0.9 г/100 мл, MeOH).

***N*-(2-((*R*)-2,2,3-Триметилциклопент-3-ен-1-ил)этил)-адамантил-2-карбоксамид 203е**



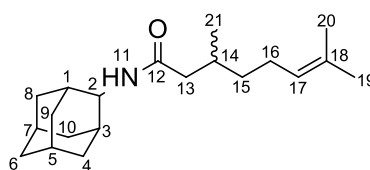
Выход 33%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.74 (с, 3H, 3H-21), 0.95 (с, 3H, 3H-20), 1.39-1.47 (м, 1H, H-14), 1.58 (м, 3H, все $J < 3.0$ Гц, 3H-22), 1.58-1.67 (м, 3H, H-4, H-9, H'-14), 1.70-1.77 (м, 5H, 2H-6, H-8, H-10, H-15), 1.79-1.95 (м, 7H, H'-4, H-5, H-7, H'-8, H'-9, H'-10, H-19), 2.22-2.26 (м, 2H, H-1, H-3), 2.30 (ддм, 1H, $^2J = 15.3$ Гц, $J_{19,15} = 7.8$ Гц, другие $J \leq 3.0$ Гц, H'-19), 2.41 (ш. с, 1H, H-2), 3.20-3.28 (м, 1H, H-13), 3.32-3.39 (м, 1H, H'-13), 5.19-5.22 (м, 1H, H-18), 5.64 (ш. с, 1H, H-12). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 29.89 и 29.94 (2д, C-1, C-3), 49.89 (д, C-2), 33.22 (т, C-4, C-9), 27.29 и 27.39 (2д, C-5, C-7), 37.27 (т, C-6), 38.27 (т, C-8, C-10), 173.90 (с, C-11), 38.73 (т, C-13), 30.11 (т, C-14), 47.90 (д, C-15), 46.72 (с, C-16), 148.44 (с, C-17), 121.46 (д, C-18), 35.36 (т, C-19), 25.64 (к, C-20), 19.59 (к, C-21), 12.47 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_1\text{N}_1^+$ (M^+) 315.2557, найдено 315.2558. $[\alpha]_D^{19} = -11$ (0.7 г/100 мл, MeOH).

***N*-(Адамант-1-ил)-3,7-диметилгокт-6-енамид 205а**



Выход 70%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.90 (д, 3H, $J_{21,14} = 6.6$ Гц, 3H-21), 1.11-1.20 (м, 1H, H-15), 1.29-1.37 (м, 1H, H'-15), 1.57 (ш. с, 3H, 3H-20), 1.61-1.68 (м, 9H, 2H-4, 2H-6, 2H-10, 3H-19), 1.81 (дд, 1H, $^2J = 13.6$ Гц, $J_{13,14} = 8.4$ Гц, H-13), 1.87-2.02 (м, 9H, H-14, 2H-16, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.02-2.06 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 2.09 (дд, 1H, $^2J = 13.6$ Гц, $J_{13',14} = 5.9$ Гц, H'-13), 5.06 (тм, 1H, $J_{17,16} = 7.2$ Гц, H-17), 5.20 (ш. с, 1H, H-11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 51.81 (с, C-1), 41.56 (т, C-2, C-8, C-9), 29.32 (д, C-3, C-5, C-7), 36.24 (т, C-4, C-6, C-10), 171.79 (с, C-12), 45.35 (т, C-13), 30.46 (д, C-14), 36.73 (т, C-15), 25.34 (т, C-16), 124.33 (д, C-17), 131.29 (с, C-18), 25.58 (к, C-19), 17.54 (к, C-20), 19.31 (к, C-21). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_1\text{N}_1^+$ (M^+) 303.2557, найдено 303.2558.

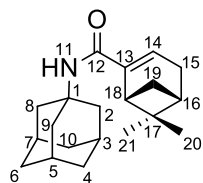
***N*-(Адамант-2-ил)-3,7-диметилгокт-6-енамид 205б**



Выход 72%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.92 (д, 3H, $J_{21,14} = 6.6$ Гц, 3H-21), 1.15-1.22 (м, 1H, H-15), 1.32-1.39 (м, 1H, H'-15), 1.57 (ш. с, 3H, 3H-20), 1.60-1.65 (м, 2H, H-4, H-9), 1.65 (м, 3H, все $J < 2.0$ Гц, 3H-19), 1.70-1.76 (м, 4H, H'-4, 2H-6, H'-9), 1.77-1.85 (м, 6H, H-5, H-7, 2H-8, 2H-10), 1.86-1.90 (м, 2H, H-1, H-3), 1.90-2.05 (м, 4H, H-13, H-14, 2H-16), 2.15-2.22 (м, 1H, H'-13), 4.03-4.06 (м, 1H, H-2), 5.06 (тм, 1H, $J_{17,16} = 7.2$ Гц, H-17), 5.70 (ш. д, 1H, $J_{11,2} \approx 8.0$ Гц, NH).

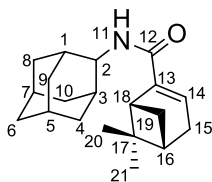
^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 31.82, 31.86 (2д, C-1, C-3), 52.90 (д, C-2), 31.85 (т, C-4, C-9), 27.01, 27.12 (2д, C-5, C-7), 37.43 (т, C-6), 36.98, 37.01 (2т, C-8, C-10), 171.41 (с, C-12), 44.87 (т, C-13), 30.55 (д, C-14), 36.79 (т, C-15), 25.34 (т, C-16), 124.26 (д, C-17), 131.37 (с, C-18), 25.58 (к, C-19), 17.54 (к, C-20), 19.41 (к, C-21). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_1\text{N}_1^+$ (M^+) 303.2557, найдено 303.2562.

(1R,5S)-N-(Адамант-1-ил)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-карбоксамид 207a



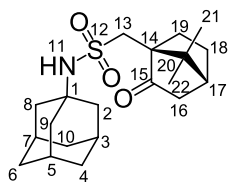
Выход 71%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.79 (с, 3H, 3H-21), 1.11 (д, 1H, $J_{19\text{анти}, 19\text{син}} = 9.0$ Гц, $\text{H}_{\text{анти-19}}$), 1.30 (с, 3H, 3H-20), 1.62-1.70 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 2.00 (д, 6H, $^3J = 3.0$ Гц, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.03-2.11 (м, 4H, H-3, H-5, H-7, H-16), 2.30 (ддд, 1H, $^2J = 19.0$ Гц, $J_{15, 14} = J_{15, 16} = 3.0$ Гц, H-15), 2.36 (ддд, 1H, $^2J = 19.0$ Гц, $J_{15', 14} = J_{15', 16} = 3.0$ Гц, H'-15), 2.42 (ддд, 1H, $J_{19\text{син}, 19\text{анти}} = 9.0$ Гц, $J_{19\text{син}, 16} = J_{19\text{син}, 18} = 5.7$ Гц, $\text{H}_{\text{син-19}}$), 2.56 (ддд, 1H, $J_{18, 16} = J_{18, 19\text{син}} = 5.7$ Гц, $J_{18, 14} = 1.7$ Гц, H-18), 5.35 (ш. с, 1H, H-11), 6.20-6.23 (м, 1H, H-14). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 51.53 (с, C-1), 41.60 (т, C-2, C-8, C-9), 29.37 (д, C-3, C-5, C-7), 36.30 (т, C-4, C-6, C-10), 166.47 (с, C-12), 144.87 (с, C-13), 127.24 (д, C-14), 31.46 (т, C-15), 40.31 (д, C-16), 37.61 (с, C-17), 41.92 (д, C-18), 31.32 (т, C-19), 25.89 (к, C-20), 20.84 (к, C-21). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_1\text{N}_1^+$ (M^+) 299.2244, найдено 299.2242. $[\alpha]_D^{25} = -32$ (0.4 г/100 мл, MeOH).

(1R,5S)-N-(Адамант-2-ил)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-енил-2-карбоксамид 207b



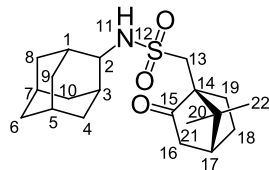
Выход 30%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.80 (с, 3H, 3H-21), 1.15 (д, 1H, $J_{19\text{анти}, 19\text{син}} = 9.0$ Гц, $\text{H}_{\text{анти-19}}$), 1.31 (с, 3H, 3H-20), 1.61-1.66 (м, 2H, H-4, H-9), 1.70-1.77 (м, 4H, H'-4, H'-9, 2H-6), 1.79-1.86 (м, 6H, H-5, H-7, 2H-8, 2H-10), 1.90-1.94 (м, 2H, H-1, H-3), 2.09-2.13 (м, 1H, H-16), 2.33 (ддд, 1H, $^2J = 19.0$ Гц, $J_{15, 14} = J_{15, 16} = 3.0$ Гц, H-15), 2.39 (ддд, 1H, $^2J = 19.0$ Гц, $J_{15', 14} = J_{15', 16} = 3.0$ Гц, H'-15), 2.44 (ддд, 1H, $J_{19\text{син}, 19\text{анти}} = 9.0$ Гц, $J_{19\text{син}, 16} = J_{19\text{син}, 18} = 5.7$ Гц, $\text{H}_{\text{син-19}}$), 2.60 (ддд, 1H, $J_{18, 16} = J_{18, 19\text{син}} = 5.7$ Гц, $J_{18, 14} = 1.7$ Гц, H-18), 4.03-4.07 (м, 1H, H-2), 5.98 (ш. д, 1H, $J_{11, 2} \approx 8.0$ Гц, H-11), 6.30-6.33 (м, 1H, H-14). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 31.77 и 31.78 (2д, C-1, C-3), 52.85 (д, C-2), 31.96 и 31.97 (2т, C-4, C-9), 27.00 и 27.13 (2д, C-5, C-7), 37.42 (т, C-6), 36.98 (т, C-8, C-10), 166.21 (с, C-12), 144.27 (с, C-13), 127.93 (д, C-14), 31.52 (т, C-15), 40.37 (д, C-16), 37.69 (с, C-17), 42.01 (д, C-18), 31.32 (т, C-19), 25.90 (к, C-20), 20.85 (к, C-21). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_1\text{N}_1^+$ (M^+) 299.2244, найдено 299.2242. $[\alpha]_D^{27} = -34$ (0.6 г/100 мл, MeOH).

***N*-(Адамант-1-ил)-1-((1*S*,4*R*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил)метилсульфонамид 208a**



Выход 50%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.88 (с, 3H, 3H-21), 1.02 (с, 3H, 3H-22), 1.40 (ддд, 1H, $^2J = 12.5$ Гц, $J_{18\text{эндо}, 19\text{эндо}} = 9.4$ Гц, $J_{18\text{эндо}, 19\text{экзо}} = 4.0$ Гц, $\text{H}_{\text{эндо-18}}$), 1.61-1.65 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.84 (ддд, 1H, $^2J = 14.3$ Гц, $J_{19\text{эндо}, 18\text{эндо}} = 9.4$ Гц, $J_{19\text{эндо}, 18\text{экзо}} = 4.8$ Гц, $\text{H}_{\text{эндо-19}}$), 1.90 (д, 1H, $^2J = 18.6$ Гц, $\text{H}_{\text{эндо-16}}$), 1.94-2.04 (м, 7H, 2H-2, 2H-8, 2H-9, $\text{H}_{\text{экзо-18}}$), 2.05-2.10 (м, 4H, H-3, H-5, H-7, H-17), 2.30 (ддд, 1H, $^2J = 14.3$ Гц, $J_{19\text{экзо}, 18\text{экзо}} = 11.7$ Гц, $J_{19\text{экзо}, 18\text{эндо}} = 4.0$ Гц, $\text{H}_{\text{экзо-19}}$), 2.37 (ддд, 1H, $^2J = 18.6$ Гц, $J_{16\text{экзо}, 17} = 4.8$ Гц, $J_{16\text{экзо}, 18\text{экзо}} = 3.2$ Гц, $\text{H}_{\text{экзо-16}}$), 2.98 (д, 1H, $^2J = 15.0$ Гц, H-13), 3.46 (д, 1H, $^2J = 15.0$ Гц, H'-13), 4.99 (ш. с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 55.24 (с, C-1), 43.03 (т, C-2, C-8, C-9), 29.51 (д, C-3, C-5, C-7), 35.85 (т, C-4, C-6, C-10), 54.31 (т, C-13), 59.20 (с, C-14), 216.61 (с, C-15), 42.77 (т, C-16), 42.62 (д, C-17), 26.87 (т, C-18), 26.09 (т, C-19), 48.33 (с, C-20), 19.79 (к, C-21), 19.59 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}_1\text{S}_1^+$ (M^+) 365.2019, найдено 365.2023. $[\alpha]_D^{25} = +26$ (0.9 г/100 мл, MeOH).

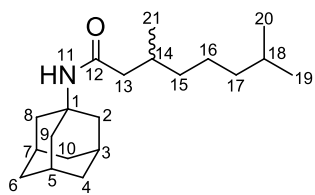
***N*-(Адамант-2-ил)-1-((1*S*,4*R*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил)метилсульфонамид 208b**



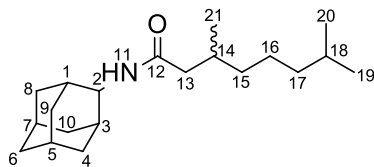
Выход 34%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.88 (с, 3H, 3H-21), 1.01 (с, 3H, 3H-22), 1.39-1.45 (м, 1H, $\text{H}_{\text{эндо-18}}$), 1.57-1.62 (ш. д, 2H, $^2J = 12.8$ Гц, H-4, H-9), 1.71 (ш. с, 2H, 2H-6), 2.11 (дд, 1H, $J_{17, 16\text{экзо}} = 4.7$ Гц, $J_{17, 18\text{экзо}} = 4.3$ Гц, H-17), 2.18-2.24 (м, 1H, $\text{H}_{\text{экзо-19}}$), 2.38 (ддд, 1H, $^2J = 18.5$ Гц, $J_{16\text{экзо}, 17} = 4.7$ Гц, $J_{16\text{экзо}, 18\text{экзо}} = 3.2$ Гц, $\text{H}_{\text{экзо-16}}$), 2.96 (д, 1H, $^2J = 15.0$ Гц, H-13), 3.35 (д, 1H, $^2J = 15.0$ Гц, H'-13), 3.63 (ш. с, 1H, H-2), 5.65 (ш. с, 1H, NH), 1.76-2.05 (м, 13H, сигналы неуказанных протонов). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 32.84 и 33.52 (2д, C-1, C-3), 58.14 (д, C-2), 31.16 и 31.24 (2т, C-4, C-9), 26.93 и 26.80 (2д, C-5, C-7), 37.34 (т, C-6), 37.07 и 37.30 (2т, C-8, C-10), 51.57 (т, C-13), 59.36 (с, C-14), 216.77 (с, C-15), 42.84 (т, C-16), 42.69 (д, C-17), 26.91 (т, C-18), 26.76 (т, C-19), 48.57 (с, C-20), 19.82 (к, C-21), 19.46 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}_1\text{S}_1^+$ (M^+) 365.2019, найдено 365.2015. $[\alpha]_D^{25} = +24$ (2.3 г/100 мл, MeOH).

Общая методика получения амидов 206a,b

К раствору 3,7-диметил октановой кислоты (0.15 г, 0.9 ммоль, 1 экв) в EtOAc (0.5 мл) добавляли 1- или 2-аминоадамантан (0.15 г, 1.0 ммоль, 1.1 экв), пиридин (0.24 мл, 3.0 ммоль, 3.3 экв) и ТЗР (50% в EtOAc, 1.1 мл, 1.8 ммоль, 2 экв). К полученной смеси, после перемешивания в течение 12 часов при комнатной температуре, добавляли воду (10 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (10 мл), сушили, продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле.

N-(Адамант-1-ил)-3,7-диметилоктиламид 206a

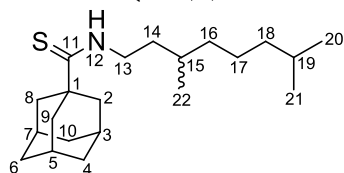
Выход 52%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.827 и 0.829 (2д, 3H, $J_{19,18} = J_{20,18} = 6.6$ Гц, 3H-19, 3H-20), 0.88 (д, 3H, $J_{21,14} = 6.6$ Гц, 3H-21), 1.05-1.16 (м, 3H, H-15, 2H-17), 1.17-1.33 (м, 3H, H-15', 2H-16), 1.43-1.53 (м, 1H, H-18), 1.60-1.68 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.78 (дд, 1H, $^2J = 13.6$ Гц, $J_{13,14} = 8.3$ Гц, H-13), 1.84-1.93 (м, 1H, H-14), 1.94-1.99 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.01-2.06 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 2.05 (дд, 1H, $^2J = 13.6$ Гц, $J_{13',14} = 6.0$ Гц, H'-13), 5.08 (ш. с, 1H, H-11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 51.65 (с, C-1), 41.60 (т, C-2, C-8, C-9), 29.33 (д, C-3, C-5, C-7), 36.27 (т, C-4, C-6, C-10), 171.69 (с, C-12), 45.56 (т, C-13), 30.72 (д, C-14), 36.90 (т, C-15), 24.57 (т, C-16), 38.99 (т, C-17), 27.81 (д, C-18), 22.45, 22.54 (2к, C-19, C-20), 19.46 (к, C-21). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{O}_1\text{N}_1^+$ (M^+) 305.2713, найдено 305.2715.

N-(Адамант-2-ил)-3,7-диметилоктиламид 206b

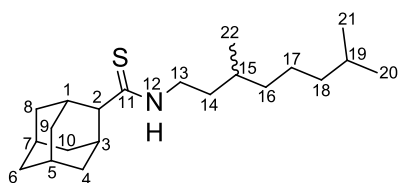
Выход 48%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.87 (д, 6H, $J_{20,18} = J_{19,18} = 6.6$ Гц, 3H-19, 3H-20), 0.94 (д, 3H, $J_{21,14} = 6.6$ Гц, 3H-21), 1.10-1.23 (м, 3H, H-15, 2H-17), 1.23-1.39 (м, 3H, H-15', 2H-16), 1.45-1.58 (м, 1H, H-18), 1.61-1.71 (м, 2H, H-4, H-9), 1.72-1.81 (м, 4H, H'-4, 2H-6, H'-9), 1.82-1.89 (м, 6H, H-5, H-7, 2H-8, 2H-10), 1.89-2.02 (м, 4H, H-1, H-3, H-13, H-14), 2.20 (м, 1H, H'-13), 4.04-4.14 (м, 1H, H-2), 5.75 (ш. д, 1H, $J_{11,2} \approx 8.0$ Гц, H-11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 31.78, 31.80 (2д, C-1, C-3), 52.79 (д, C-2), 31.80 (т, C-4, C-9), 26.93, 27.03 (2д, C-5, C-7), 37.37 (т, C-6), 36.90, 36.94 (2т, C-8, C-10), 171.53 (с, C-12), 44.97 (т, C-13), 30.89 (д, C-14), 36.93 (т, C-15), 24.55 (т, C-16), 38.97 (т, C-17), 27.79 (д, C-18), 22.44, 22.54 (2к, C-19, C-20), 19.50 (к, C-21). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{O}_1\text{N}_1^+$ (M^+) 305.2713, найдено 305.2709.

Общая методика получения тиамидов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты

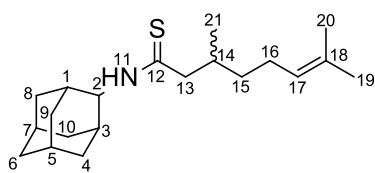
К раствору соответствующего амида (0.16 ммоль, 1 экв.) в сухом толуоле (10 мл) добавляли пиридин (6.6 мкл, 82 мкмоль, 0.5 экв.) и реагент Лавессона (0.2 г, 0.49 ммоль, 3 экв), полученную смесь нагревали до температуры кипения, охлаждали, растворитель отгоняли на ротационном испарителе, остаток растворяли в серном эфире (40 мл), последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (20 мл) и насыщенным раствором NaCl (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, растворитель упаривали. Целевые соединения выделяли колоночной хроматографией, элюент гексан-этилацетат 0-5%.

N-(3,7-Диметилоктил)адамантил-1-карботиоамид 209a

Выход 88%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.84 (д, 6H, $J_{20,19} = J_{21,19} = 6.6$ Гц, 3H-20, 3H-21), 0.91 (д, 3H, $J_{22,15} = 6.5$ Гц, 3H-22), 1.07-1.17 (м, 3H, H-16, 2H-18), 1.18-1.32 (м, 3H, H'-16, 2H-17), 1.40-1.54 (м, 3H, H-14, H-15, H-19), 1.61-1.74 (м, 7H, 2H-4, 2H-6, 2H-10, H'-14), 1.94 (д, 6H, $^3J = 3.0$ Гц, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.04-2.09 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 3.60-3.71 (м, 2H, 2H-13). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 45.79 (с, C-1), 41.74 (т, C-2, C-8, C-9), 28.49 (д, C-3, C-5, C-7), 36.30 (т, C-4, C-6, C-10), 212.60 (с, C-11), 44.32 (т, C-13), 34.92 (т, C-14), 30.88 (д, C-15), 36.92 (т, C-16), 24.52 (т, C-17), 39.04 (т, C-18), 27.81 (д, C-19), 22.45, 22.55 (2к, C-20, C-21), 19.54 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{N}_1\text{S}_1^+$ (M^+) 335.2641, найдено 335.2638.

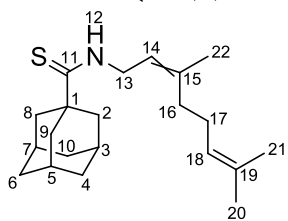
N-(3,7-Диметилоктил)адамантил-2-карботиоамид 209b

Выход 87%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.83 (д, 6H, $J_{20,19} = J_{21,19} = 6.6$ Гц, 3H-20, 3H-21), 0.91 (д, 3H, $J_{22,15} = 6.5$ Гц, 3H-22), 1.07-1.17 (м, 3H, H-16, 2H-18), 1.18-1.33 (м, 3H, H'-16, 2H-17), 1.41-1.53 (м, 3H, H-14, H-15, H-19), 1.56-1.62 (м, 2H, H-4, H-9), 1.63-1.70 (м, 1H, H'-14), 1.70-1.73 (м, 2H, 2H-6), 1.76-1.94 (м, 8H, H'-4, H-5, H-7, 2H-8, H'-9, 2H-10), 2.60-2.63 (м, 2H, H-1, H-3), 2.65-2.69 (м, 1H, H-2), 3.67-3.79 (м, 2H, H-13), 7.34 (ш. с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 31.41, 31.42 (2д, C-1, C-3), 56.15 (д, C-2), 32.56 (т, C-4, C-9), 27.11, 27.25 (2д, C-5, C-7), 37.09 (т, C-6), 38.40 (т, C-8, C-10), 206.53 (с, C-11), 44.32 (т, C-13), 35.00 (т, C-14), 30.85 (д, C-15), 36.89 (т, C-16), 24.53 (т, C-17), 39.01 (т, C-18), 27.80 (д, C-19), 22.44, 22.54 (2к, C-20, C-21), 19.47 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{N}_1\text{S}_1^+$ (M^+) 335.2641, найдено 335.2637.

N-(Адмант-2-ил)-3,7-диметилокт-6-ентиоамид 210

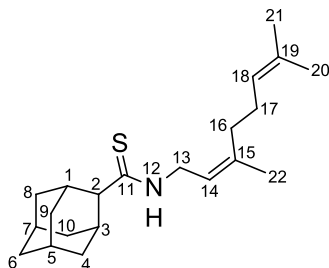
Выход 64%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.90 (д, 3H, $J_{21,14} = 6.7$ Гц, 3H-21), 1.13-1.21 (м, 1H, H-15), 1.33-1.40 (м, 1H, H'-15), 1.56 (ш. с, 3H, H-20), 1.64 (ш. с, 3H, 3H-19), 1.68-1.72 (м, 4H, 2H-9, 2H-10), 1.72-1.76 (м, 2H, 2H-6), 1.82-1.85 (м, 4H, 2H-4, 2H-8), 1.85-1.89 (м, 2H, H-5, H-7), 1.91-2.05 (м, 2H, 2H-16), 2.08-2.16 (м, 3H, H-1, H-3, H-14), 2.37 (дд, 1H, $^2J = 13.1$ Гц, $J_{13,14} = 8.4$ Гц, H-13), 2.67 (дд, 1H, $^2J = 13.1$ Гц, $J_{13,14} = 6.2$ Гц, H'-13), 4.56 (ддд, 1H, $J_{2,\text{NH}} = 8.0$ Гц, $J_{2,1} \approx J_{2,3} \approx 3.0$ Гц, H-2), 5.05 (тм, 1H, $J_{17,16} = 7.1$ Гц, остальные $J < 2.0$ Гц, H-17), 7.40 (ш. д, 1H, $J_{\text{NH},2} = 8.0$ Гц, NH). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 30.47, 30.49 (2д, C-1, C-3), 58.84 (д, C-2), 36.67, 36.71 (2т, C-4, C-8), 26.89 (д, C-5, C-7), 37.20 (т, C-6), 32.24 (т, C-9, C-10), 202.97 (с, C-12), 55.52 (т, C-13), 33.45 (д, C-14), 36.34 (т, C-15), 25.28 (т, C-16), 124.09 (д, C-17), 131.43 (с, C-18), 25.55 (к, C-19), 17.53 (к, C-20), 18.75 (к, C-21). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_1\text{S}_1^+$ (M^+) 319.2328, найдено 319.2327.

***N*-(3,7-Диметилокта-2,6-диен-1-ил)адамантил-1-карботиоамид**



Выход 31%. ЯМР-спектры для *Z*- и *E*-изомеров были получены для их смеси в соотношении 1.0:0.8. В ^1H -ЯМР спектре сигналы соответствующих атомов изомеров накладываются друг на друга, в ^{13}C -ЯМР спектре большинство сигналов *Z*- и *E*-изомеров наблюдаются отдельно. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.57 (ш. с, 3H-21 обоих изомеров), 1.63-1.74 (м, 2H-4, 2H-6, 2H-10 обоих изомеров), 1.65 (м, 3H-20 обоих изомеров, 3H-22 *E*-изомера), 1.72 (м, 3H-22 *Z*-измера), 1.92-1.95 (м, 2H-2, 2H-8, 2H-9 обоих изомеров), 1.98-2.12 (м, H-3, H-5, H-7, 2H-16, 2H-17 обоих изомеров), 4.14-4.19 (м, 2H-13 обоих изомеров), 5.01-5.06 (м, H-18 обоих изомеров), 5.26-5.31 (м, H-14 обоих изомеров), 7.09 (ш. с, NH обоих изомеров). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) *E*-изомера: 45.69 (с, C-1), 41.69 (т, C-2, C-8, C-9), 28.45 (д, C-3, C-5), 36.25 (т, C-4, C-6, C-10), 212.19 (с, C-11), 44.35 (т, C-13), 117.84 (д, C-14), 142.31 (с, C-15), 39.27 (т, C-16), 26.10 (т, C-17), 123.48 (д, C-18), 131.71 (с, C-19), 25.52 (к, C-20), 17.56 (к, C-21), 16.38 (к, C-22). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) *Z*-изомера: 45.68 (с, C-1), 41.69 (т, C-2, C-8, C-9), 28.45 (д, C-3, C-5, C-7), 36.25 (т, C-4, C-6, C-10), 212.22 (с, C-11), 44.13 (т, C-13), 118.57 (д, C-14), 142.52 (с, C-15), 31.96 (т, C-16), 26.39 (т, C-17), 123.24 (д, C-18), 132.14 (с, C-19), 25.56 (к, C-20), 17.58 (к, C-21), 23.25 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_1\text{S}_1^+$ (M^+) 331.2328, найдено 330.2249 ($\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_1\text{S}_1^+$ ($\text{M} - \text{H}^+$)).

***N*-((*Z*)-3,7-Диметилокта-2,6-диен-1-ил)адамантил-2-карботиоамид**



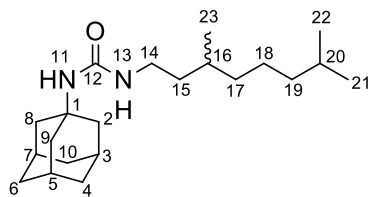
Выход 60%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.57-1.62 (м, 2H, H-4, H-9), 1.58 (ш. с, 3H, 3H-21), 1.66 (м, 3H, все $J < 1.5$ Гц, 3H-20), 1.70-1.73 (м, 2H, 2H-6), 1.75 (м, 3H, все $J < 2.0$ Гц, 3H-22), 1.76-1.95 (м, 8H, H'-4, H-5, H-7, 2H-8, 2H-10, H'-9), 2.02-2.12 (м, 4H, 2H-16, 2H-17), 2.60-2.63 (м, 2H, H-1, H-3), 2.65-2.68 (м, 1H, H-2), 4.23-4.27 (м, 2H, 2H-13), 5.03-5.08 (м, 1H, H-18), 5.31 (тм, 1H, $J_{14,13} = 7.1$ Гц, H-14), 7.17 (ш. с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 31.42 (д, C-1, C-3), 56.06 (д, C-2), 32.59 (т, C-4, C-9), 27.14, 27.29 (2д, C-5, C-7), 37.15 (т, C-6), 38.43 (т, C-8, C-10), 206.22 (с, C-11), 44.22 (т, C-13), 118.56 (д, C-14), 142.59 (с, C-15), 32.03 (т, C-16), 26.42 (т, C-17), 123.29 (д, C-18), 132.27 (с, C-19), 25.57 (к, C-20), 17.60 (к, C-21), 23.30 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_1\text{S}_1^+$ (M^+) 331.2328, найдено 330.2245 ($\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_1\text{S}_1^+$ ($\text{M} - \text{H}^+$)).

Общая методика получения мочевины, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты 211a-d, 212a-d

К раствору соответствующего изоцианата (0.18 г, 1.0 ммоль, 1 экв) в гексане (5 мл) при перемешивании добавляли раствор аминопроизводного соответствующего монотерпеноида (1.0 ммоль, 1 экв) в гексане (5 мл), полученную смесь перемешивали ночь при комнатной температуре. Растворитель отгоняли на ротационном испарителе, продукт выделяли

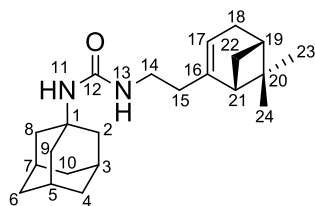
колоночной хроматографией на силикагеле, элюент гексан-этилацетат с последующей перекристаллизацией из серного эфира.

1-(Адамант-1-ил)-3-(3,7-диметилоктил)мочевина 211a



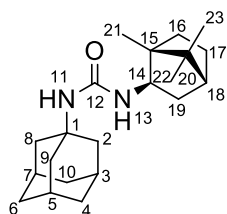
Выход 45%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.83 (д, 6H, $J_{21,20} = J_{22,20} = 6.6$ Гц, 3H-21, 3H-22), 0.85 (д, 3H, $J_{23,16} = 6.6$ Гц, 3H-23), 1.03-1.15 (м, 3H, H-17, 2H-19), 1.16-1.32 (м, 4H, H-15, H'-17, 2H-18), 1.38-1.53 (м, 3H, H'-15, H-16, H-20), 1.62-1.65 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.91-1.95 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.01-2.06 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 3.01-3.16 (м, 2H, 2H-14), 4.14 (ш. с, 1H, H-11), 4.16-4.21 (м, 1H, H-13). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 50.70 (с, C-1), 42.45 (т, C-2, C-8, C-9), 29.46 (д, C-3, C-5, C-7), 36.33 (т, C-4, C-6, C-10), 157.17 (с, C-12), 38.40 (т, C-14), 37.25 (т, C-15), 30.54 (д, C-16), 37.08 (т, C-17), 24.57 (т, C-18), 39.11 (т, C-19), 27.83 (д, C-20), 22.47, 22.58 (2к, C-21, C-22), 19.41 (к, C-23). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_1\text{N}_2^+$ (M^+) 334.2979, найдено 334.2975.

1-(Адамант-1-ил)-3-(2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)мочевина 211b



Выход 37%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.78 (с, 3H, 3H-23), 1.08 (д, 1H, $^2J = 8.6$ Гц, $\text{H}_{\text{анти-22}}$), 1.22 (с, 3H, 3H-24), 1.59-1.63 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.88-1.92 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.98-2.05 (м, 5H, H-3, H-5, H-7, H-19, H-21), 2.06-2.11 (м, 2H, 2H-15), 2.14 (дм, 1H, $^2J = 17.7$ Гц, H-18), 2.21 (дм, 1H, $^2J = 17.7$ Гц, H'-18), 2.28-2.34 (м, 1H, $\text{H}_{\text{син-22}}$), 3.02-3.15 (м, 2H, 2H-14), 4.48 (ш. с, 1H, H-11), 4.64 (ш. с, 1H, H-13), 5.20-5.24 (м, 1H, H-17). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 50.51 (с, C-1), 42.39 (т, C-2, C-8, C-9), 29.40 (д, C-3, C-5, C-7), 36.28 (т, C-4, C-6, C-10), 157.37 (с, C-12), 37.77 (т, C-14), 37.12 (т, C-15), 145.55 (с, C-16), 118.02 (д, C-17), 31.16 (т, C-18), 40.57 (д, C-19), 38.73 (с, C-20), 45.26 (д, C-21), 31.50 (т, C-22), 21.01 (к, C-24), 26.07 (к, C-23). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_1\text{N}_2^+$ (M^+) 342.2666, найдено 342.2664. $[\alpha]_D^{28} = -13$ (0.3 г/100 мл, MeOH).

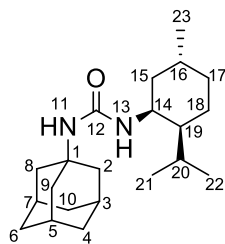
1-(Адамант-1-ил)-3-((1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)мочевина 211c



Выход 51%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.79 (с, 3H, 3H-23), 0.83 (с, 3H, 3H-21), 0.87 (с, 3H, 3H-22), 1.06-1.12 (м, 1H, $\text{H}_{\text{эндо-17}}$), 1.20 (ддд, 1H, $^2J = 12.5$ Гц, $J_{16\text{эндо}}$, $17\text{эндо} = 9.1$ Гц, $J_{16\text{эндо}}$, $17\text{экзо} = 3.2$ Гц, $\text{H}_{\text{эндо-16}}$), 1.48-1.55 (м, 2H, $\text{H}_{\text{экзо-16}}$, $\text{H}_{\text{экзо-19}}$), 1.61-1.65 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.63-1.69 (м, 2H, $\text{H}_{\text{экзо-17}}$, H-18), 1.80 (дд, 1H, $^2J = 13.1$ Гц, $J_{19\text{эндо}}$, $14\text{эндо} = 9.0$ Гц, $\text{H}_{\text{эндо-19}}$), 1.90-1.93 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.01-2.06 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 3.55-3.62 (м, 1H, H-14), 4.08-4.12 (м, 1H, H-11), 4.17-4.22 (м, 1H, H-13). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 50.64 (с, C-1), 42.46 (т, C-2, C-8, C-9), 29.44 (д, C-3, C-5, C-7), 36.32 (т, C-4, C-6, C-10), 156.78 (с, C-12), 57.47 (д, C-14), 48.35 (с, C-15), 36.00 (т, C-16), 26.92 (т, C-17), 44.73 (д, C-18), 39.70 (т, C-19), 46.79 (с, C-20), 11.71 (к, C-21), 20.24, 20.28 (2к, C-22, C-23).

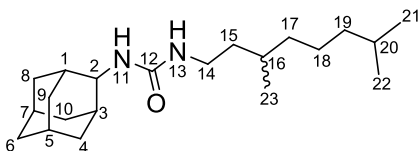
HRMS: m/z вычислено для $C_{21}H_{34}O_1N_2^+$ (M^+) 330.2666, найдено 330.2669. $[\alpha]_D^{28} = -49$ (0.5 г/100 мл, $CHCl_3/MeOH$, 1:1, v/v).

1-(Адамант-1-ил)-3-((1S,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил)мочевина 211d



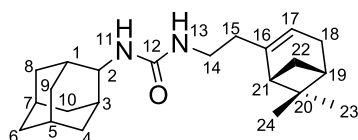
Выход 35%. 1H -ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$): 0.65-0.73 (м, 1H, H-17), 0.67 (д, 3H, $J_{23,16} = 6.5$ Гц, 3H-23), 0.69 д и 0.70 д (3H каждый, $J_{21,20} = J_{22,20} = 6.5$ Гц, 3H-21, 3H-22), 0.75-0.86 (м, 3H, H-15, H-18, H-19), 1.13-1.21 (м, 1H, H-20), 1.22-1.32 (м, 1H, H-16), 1.44-1.49 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.49-1.54 (м, 1H, H'-17), 1.55-1.62 (м, 2H, H'-15, H'-18), 1.71-1.78 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 1.83-1.89 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 3.79-3.83 (м, 1H, H-14). ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$): 49.97 (с, C-1), 42.01 (т, C-2, C-8, C-9), 29.18 (д, C-3, C-5, C-7), 36.04 (т, C-4, C-6, C-10), 157.73 (с, C-12), 45.75 (д, C-14), 24.76 (т, C-18), 26.28 (д, C-16), 34.55 (т, C-17), 40.56 (т, C-15), 46.26 (д, C-19), 29.14 (д, C-20), 20.19 к, 20.42 к (C-21, C-22), 21.81 (к, C-23). HRMS: m/z вычислено для $C_{21}H_{36}O_1N_2^+$ (M^+) 332.2822, найдено 332.2818. $[\alpha]_D^{28} = +23$ (0.3 г/100 мл, $CHCl_3/MeOH$, 1:1, v/v).

1-(Адамант-2-ил)-3-(3,7-диметилоктил)мочевина 212a



Выход 35%. 1H -ЯМР ($CDCl_3$): 0.82 (д, 6H, $J_{21,20} = J_{22,20} = 6.6$ Гц, 3H-21, 3H-22), 0.85 (д, 3H, $J_{23,16} = 6.6$ Гц, 3H-23), 1.02-1.14 (м, 3H, H-17, 2H-19), 1.16-1.30 (м, 4H, H-15, H'-17, 2H-18), 1.38-1.51 (м, 3H, H'-15, H-16, H-20), 1.51-1.58 (м, 2H, H-4, H-9), 1.66-1.70 (м, 2H, 2H-6), 1.73-1.82 (м, 8H, H'-4, H-5, H-7, H'-9, 2H-8, 2H-10), 1.82-1.87 (м, 2H, H-1, H-3), 3.06-3.20 (м, 2H, 2H-14), 3.75-3.80 (м, 1H, H-2), 4.93 (ш. с, 1H, H-13), 5.12-5.29 (м, 1H, H-11). ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$): 32.55 (д, C-1, C-3), 53.86 (д, C-2), 31.64 (т, C-4, C-9), 27.03, 27.20 (2д, C-5, C-7), 37.51 (т, C-6), 37.16 (т, C-8, C-10), 157.93 (с, C-12), 38.46 (C-14), 37.35 (т, C-15), 30.56 (д, C-16), 37.12 (т, C-17), 24.54 (т, C-18), 39.12 (т, C-19), 27.81 (д, C-20), 22.45, 22.55 (2к, C-21, C-22), 19.39 (к, C-23). HRMS: m/z вычислено для $C_{21}H_{38}O_1N_2^+$ (M^+) 334.2979, найдено 334.2977.

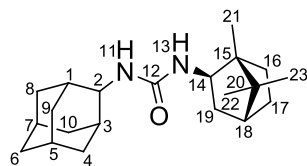
1-(Адамант-2-ил)-3-(2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)мочевина 212b



Выход 31%. 1H -ЯМР ($CDCl_3$): 0.80 (с, 3H, 3H-23), 1.08 (д, 1H, $^2J = 8.6$ Гц, H_{анти}-22), 1.24 (с, 3H, 3H-24), 1.54-1.60 (м, 2H, H-4, H-9), 1.68-1.71 (м, 2H, 2H-6), 1.73-1.84 (м, 8H, H'-4, H-5, H-7, 2H-8, H'-9, 2H-10), 1.85-1.89 (м, 2H, H-1, H-3), 2.02 (ддд, 1H, $J_{21,19} = J_{21,22\text{син}} = 5.6$ Гц, $J_{21,17} = 1.3$ Гц, H-21), 2.04-2.09 (м, 1H, H-19), 2.13 (тм, 2H, $J_{15,14} = 6.7$ Гц, 2H-15), 2.17 (дм, 1H, $^2J = 17.6$ Гц, H-18), 2.24 (дм, 1H, $^2J = 17.6$ Гц, H'-18), 2.34 (ддд, 1H, $^2J = 8.6$ Гц, $J_{22\text{син},19} = 5.6$ Гц, $J_{22\text{син},21} = 5.6$ Гц, H_{син}-22), 3.13-3.23 (м, 2H, 2H-14), 3.65-3.72 (м, 1H, H-2), 4.46 (ш. с, 1H, H-13), 4.74-4.80 (м, 1H, H-11), 5.24-5.27 (м, 1H, H-17). ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$): 32.41, 32.43 (2д, C-1, C-3), 54.28 (д, C-2), 31.58 (т, C-4, C-9), 27.00, 27.09 (2д, C-5, C-7), 37.44 (т, C-6), 37.12, 37.14 (2т, C-8, C-10), 157.40 (с, C-12), 37.76 (т, C-

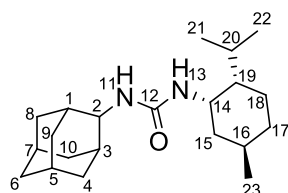
14), 37.03 (т, C-15), 145.53 (с, C-16), 118.39 (д, C-17), 31.24 (т, C-18), 40.59 (д, C-19), 37.79 (с, C-20), 45.21 (д, C-21), 31.62 (т, C-22), 26.09 (к, C-24), 21.04 (к, C-23). HRMS: m/z вычислено для $C_{22}H_{34}O_1N_2^+$ (M^+) 342.2666, найдено 342.2660. $[\alpha]_D^{28} = -18$ (0.4 г/100 мл, MeOH).

1-(Адамант-2-ил)-3-((1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)мочевина 212с



Выход 45%. 1H -ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$): 0.71 (с, 3H, 3H-23), 0.73 (с, 3H, 3H-21), 0.80 (с, 3H, 3H-22), 0.99-1.05 (м, 1H, $H_{\text{эндо-17}}$), 1.11 (ддд, 1H, $^2J = 12.8$ Гц, $J_{16\text{эндо}, 17\text{эндо}} = 9.9$ Гц, $J_{16\text{эндо}, 17\text{экзо}} = 3.9$ Гц, $H_{\text{эндо-16}}$), 1.41-1.52 (м, 4H, H-4, H-9, $H_{\text{экзо-16}}$, $H_{\text{экзо-19}}$), 1.55-1.63 (м, 4H, 2H-6, $H_{\text{экзо-17}}$, H-18), 1.66-1.78 (м, 11H, H-1, H-3, H'-4, H-5, H-7, 2H-8, H'-9, 2H-10, $H_{\text{эндо-19}}$), 3.46-3.53 (м, 1H, H-14), 3.61-3.66 (м, 1H, H-2). ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$): 32.32, 32.33 (2д, C-1, C-3), 53.70 (д, C-2), 31.38, 31.39 (2т, C-4, C-9), 26.89, 27.04 (2д, C-5, C-7), 37.33 (т, C-6), 36.98, 37.01 (2т, C-8, C-10), 157.95 (с, C-12), 57.18 (д, C-14), 48.19 (с, C-15), 35.88 (т, C-16), 26.74 (т, C-17), 44.63 (д, C-18), 39.34 (т, C-19), 46.54 (с, C-20), 11.36 (к, C-21), 19.67 (к, C-22), 20.04 (к, C-23). HRMS: m/z вычислено для $C_{21}H_{34}O_1N_2^+$ (M^+) 330.2666, найдено 330.2662. $[\alpha]_D^{28} = -47$ (0.3 г/100 мл, $CHCl_3/MeOH$, 1:1, v/v).

1-(Адамант-2-ил)-3-((1S,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил)мочевина 212d

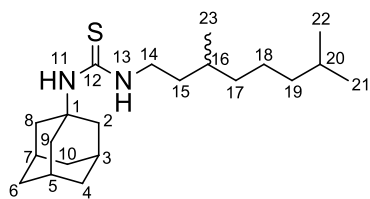


Выход 20%. 1H -ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$): 0.73-0.79 (м, 1H, H-17), 0.74 (д, 3H, $J_{23, 16} = 6.5$ Гц, 3H-23), 0.76 д, 0.77 д (3H каждый, $J_{21, 20} = J_{22, 20} = 6.5$ Гц, 3H-21, 3H-22), 0.83-0.94 (м, 3H, H-15, H-18, H-19), 1.20-1.29 (м, 1H, H-20), 1.30-1.40 (м, 1H, H-16), 1.44-1.50 (м, 2H, H-4, H-9), 1.55-1.62 (м, 3H, 2H-6, H'-17), 1.64-1.77 (м, 12H, H-1, H-3, H'-4, H-5, H-7, 2H-8, H'-9, 2H-10, H'-15, H'-18), 3.63-3.67 (м, 1H, H-2), 3.92-3.96 (м, 1H, H-14). ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$): 32.34, 32.40 (2д, C-1, C-3), 53.52 (д, C-2), 31.36 (т, C-4, C-9), 26.90, 27.06 (2д, C-5, C-7), 37.34 (т, C-6), 36.98, 37.02 (2т, C-8, C-10), 157.90 (с, C-12), 46.25 (д, C-14), 40.63 (т, C-15), 26.39 (д, C-16), 34.65 (т, C-17), 24.86 (т, C-18), 46.40 (д, C-19), 29.22 (д, C-20), 20.57 к, 20.37 к (C-21, C-22), 21.96 (к, C-23). HRMS: m/z вычислено для $C_{21}H_{36}O_1N_2^+$ (M^+) 332.2822, найдено 332.2824. $[\alpha]_D^{28} = +28$ (0.3 г/100 мл, $CHCl_3/MeOH$, 1:1, v/v).

Общая методика получения тиомочевин, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты 213a-d, 214a-d

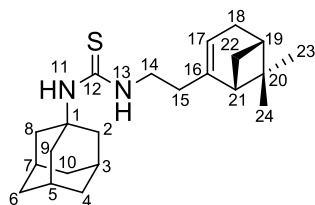
Раствор соответствующего изотиоцианата (0.19 г, 1.0 ммоль, 1 экв) и аминоксидного соответствующего монотерпена (1.0 ммоль, 1 экв) в дихлорметане (10 мл) кипятили 2 часа, растворитель отгоняли, продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюент гексан-этилацетат. Тиомочевины, содержащие фрагменты нопола **213b**, **214b** и ментола **213d**, **214d** далее перекристаллизовывали из серного эфира.

1-(Адамант-1-ил)-3-(3,7-диметилоктил)тиомочевина 213a



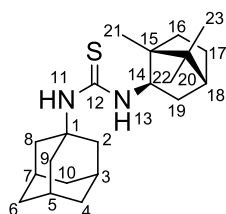
Выход 82%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.83 (д, 6H, $J_{21,20} = J_{22,20} = 6.6$ Гц, 3H-21, 3H-22), 0.90 (д, 3H, $J_{23,16} = 6.6$ Гц, 3H-23), 1.06-1.14 (м, 3H, H-17, 2H-19), 1.17-1.33 (м, 3H, H'-17, 2H-18), 1.36-1.54 (м, 3H, H-15, H-16, H-20), 1.56-1.63 (м, 1H, H'-15), 1.61-1.71 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.93-2.03 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.08-2.13 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 3.52 (ш. с, 2H, 2H-14), 5.53-5.60 (м, 1H, H-13), 5.77 (ш. с, 1H, H-11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 53.71 (с, C-1), 42.26 (т, C-2, C-8, C-9), 29.25 (д, C-3, C-5, C-7), 35.93 (т, C-4, C-6, C-10), 180.54 (с, C-12), 43.66 (т, C-14), 36.11 (т, C-15), 30.69 (д, C-16), 36.96 (т, C-17), 24.58 (т, C-18), 39.03 (т, C-19), 27.82 (д, C-20), 22.44, 22.55 (2к, C-21, C-22), 19.45 (к, C-23). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{S}_1^+$ ($M - \text{H}^+$) 349.2672, найдено 349.2667.

1-(Адамант-1-ил)-3-(2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)тиомочевина 213b

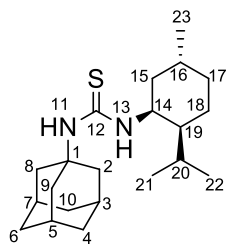


Выход 43%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.81 (с, 3H, 3H-23), 1.05 (д, 1H, $^2J = 8.7$ Гц, $\text{H}_{\text{анти-22}}$), 1.25 (с, 3H, 3H-24), 1.58-1.70 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.88-1.96 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.03-2.11 (м, 5H, H-3, H-5, H-7, H-19, H-21), 2.16-2.28 (м, 4H, 2H-15, 2H-18), 2.37 (ддд, 1H, $^2J = 8.7$ Гц, $J_{22\text{син},19} = 5.6$ Гц, $J_{22\text{син},21} = 5.6$ Гц, $\text{H}_{\text{син-22}}$), 3.48-3.60 (м, 1H, H-14), 3.63-3.74 (м, 1H, H'-14), 5.32-5.35 (м, 1H, H-17), 5.69-5.75 (м, 1H, H-13), 5.88 (ш. с, 1H, H-11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 53.53 (с, C-1), 42.10 (т, C-2, C-8, C-9), 29.21 (д, C-3, C-5, C-7), 35.84 (т, C-4, C-6, C-10), 180.19 (с, C-12), 43.00 (т, C-14), 31.27 (т, C-18), 145.98 (с, C-16), 119.14 (д, C-17), 36.13 (т, C-15), 40.47 (д, C-19), 37.95 (с, C-20), 44.90 (д, C-21), 31.50 (т, C-22), 26.01 (к, C-24), 20.95 (к, C-23). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{S}_1^+$ (M^+) 358.2437, найдено 358.2438. $[\alpha]_D^{21} = -15$ (0.8 г/100 мл, MeOH).

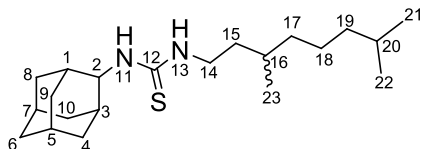
1-(Адамант-1-ил)-3-((1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)тиомочевина 213c



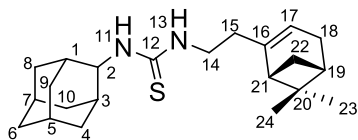
Выход 76%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.83 (с, 3H, 3H-23), 0.91 (с, 3H, 3H-21), 0.94 (с, 3H, 3H-22), 1.13-1.20 (м, 1H, $\text{H}_{\text{эндо-17}}$), 1.28-1.37 (м, 1H, $\text{H}_{\text{эндо-16}}$), 1.54-1.61 (м, 1H, $\text{H}_{\text{экзо-16}}$), 1.63-1.73 (м, 2H, $\text{H}_{\text{экзо-17}}$, $\text{H}_{\text{экзо-19}}$), 1.58-1.71 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.73-1.76 (м, 1H, H-18), 1.87-2.03 (м, 7H, 2H-2, 2H-8, 2H-9, $\text{H}_{\text{эндо-19}}$), 2.08-2.13 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 4.36 (ш. с, 1H, H-14), 5.70-5.92 (м, 2H, H-11, H-13). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 53.46 (с, C-1), 42.27 (т, C-2, C-8, C-9), 29.20 (д, C-3, C-5, C-7), 35.90 (т, C-4, C-6, C-10), 179.66 (с, C-12), 63.05 (д, C-14), 48.81 (с, C-15), 35.96 (т, C-16), 26.77 (т, C-17), 44.61 (д, C-18), 39.43 (т, C-19), 47.14 (с, C-20), 12.30 (к, C-21), 20.55 (к, C-22), 20.00 (к, C-23). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{S}_1^+$ (M^+) 346.2437, найдено 346.2438. $[\alpha]_D^{28} = -34$ (0.4 г/100 мл, MeOH).

1-(Адамант-1-ил)-3-((1S,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил)тиомочевина 213d


Выход 42%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.78-0.88 (м, 1H, 1H-18), 0.86 (д, 3H, $J_{23,16} = 6.5$ Гц, 3H-23), 0.88-0.97 (м, 1H, H-17), 0.90 д и 0.93 д (3H каждый, $J_{21,20} = J_{22,20} = 6.5$ Гц, 3H-21, 3H-22), 0.97-1.03 (м, 1H, H-15), 1.04-1.11 (м, 1H, H-19), 1.21-1.33 (м, 1H, H-20), 1.28-1.39 (м, 1H, H-16), 1.59-1.65 (м, 3H, H-4, H-6, H-10), 1.66-1.72 (м, 3H, H'-4, H'-6, H'-10), 1.76 (дм, 1H, $^2J = 13.0$ Гц, $^3J = 2.7$ Гц, H'-17), 1.88-2.01 (м, 7H, 2H-2, 2H-8, 2H-9, H'-18), 2.10-2.15 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 2.14-2.22 (м, 1H, H'-15), 4.65 (ш. с, 1H, H-14), 5.71-5.77 (м, 1H, H-13), 5.84 (ш. с, 1H, H-11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 53.46 (с, C-1), 42.47 (т, C-2, C-8, C-9), 29.20 (д, C-3, C-5, C-7), 35.95 (т, C-4, C-6, C-10), 179.75 (с, C-12), 52.70 (д, C-14), 26.69 (т, C-18), 27.56 (д, C-16), 34.53 (т, C-17), 39.00 (т, C-15), 46.51 (д, C-19), 30.06 (д, C-20), 20.80 к, 21.15 к (C-21, C-22), 22.12 (к, C-23). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{S}_1^+$ (M^+) 348.2594, найдено 348.2596. $[\alpha]_D^{28} = +10$ (0.3 г/100 мл, MeOH).

1-(Адамант-2-ил)-3-(3,7-диметилоктил)тиомочевина 214a


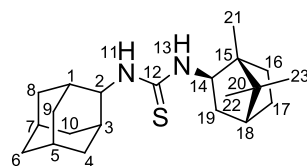
Выход 80%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.84 (д, 6H, $J_{21,20} = J_{22,20} = 6.6$ Гц, 3H-21, 3H-22), 0.89 (д, 3H, $J_{23,16} = 6.6$ Гц, 3H-23), 1.06-1.16 (м, 3H, H-17, 2H-19), 1.16-1.33 (м, 3H, H'-17, 2H-18), 1.36-1.43 (м, 1H, H-15), 1.43-1.53 (м, 2H, H-16, H-20), 1.57-1.64 (м, 1H, H'-15), 1.63-1.68 (м, 2H, H-4, H-9), 1.71-1.74 (м, 2H, 2H-6), 1.74-1.89 (м, 8H, H'-4, H-5, H-7, H'-9, 2H-8, 2H-10), 2.00-2.05 (м, 2H, H-1, H-3), 3.24-3.55 (ш. с, 2H, 2H-14), 4.07 (ш. с, 1H, H-2), 5.69, 6.04 (2ш. с, 2H, H-11, H-13). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 31.62 (д, C-1, C-3), 57.85 (д, C-2), 31.88 (т, C-4, C-9), 26.86 (C-5, C-7), 37.23 (т, C-6), 36.89 (т, C-8, C-10), 180.19 (с, C-12), 42.32 (т, C-14), 35.95 (т, C-15), 30.60 (д, C-16), 36.98 (т, C-17), 24.53 (т, C-18), 39.04 (т, C-19), 27.82 (д, C-20), 22.45, 22.55 (2к, C-21, C-22), 19.43 (к, C-23). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{S}_1^+$ (M^+) 349.2672, найдено 349.2669.

1-(Адамант-2-ил)-3-(2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)тиомочевина 214b


Выход 51%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.81 (с, 3H, 3H-23), 1.05 (д, 1H, $^2J = 8.6$ Гц, $\text{H}_{\text{анти-22}}$), 1.25 (с, 3H, 3H-24), 1.59-1.65 (м, 2H, H-4, H-9), 1.70-1.88 (м, 10H, H'-4, H-5, 2H-6, H-7, 2H-8, H'-9, 2H-10), 1.96-2.01 (м, 2H, H-1, H-3), 2.03 (т, 1H, $J_{21,19} = J_{21,22\text{син}} = 5.6$ Гц, H-21), 2.06-2.11 (м, 1H, H-19), 2.16-2.28 (м, 4H, 2H-15, 2H-18), 2.37 (ддд, 1H, $^2J = 8.6$ Гц, $J_{22\text{син},19} = 5.6$ Гц, $J_{22\text{син},21} = 5.6$ Гц, $\text{H}_{\text{син-22}}$), 3.38-3.64 (м, 2H, 2H-14), 3.73 (ш. с, 1H, H-2), 5.29-5.33 (м, 1H, H-17), 5.65 (ш. с, 1H, H-13), 6.12 (ш. с, 1H, H-11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 31.53, 31.56 (2д, C-1, C-3), 57.63 (д, C-2), 31.58 (т, C-4, C-9), 31.75 (т, C-22), 26.75, 26.81 (2д, C-5, C-7), 37.12 (т, C-6), 36.86, 36.91 (2т, C-8, C-10), 179.78 (с, C-12), 41.62 (т, C-14), 35.87 (т, C-15), 145.27 (с, C-16), 119.29 (д, C-17), 31.28 (т, C-18), 40.49 (д, C-19), 37.79

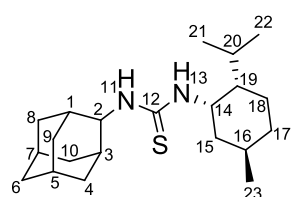
(с, C-20), 45.01 (д, C-21), 26.01 (к, C-24), 21.03 (к, C-23). HRMS: m/z вычислено для $C_{22}H_{34}N_2S_1^+$ (M^+) 358.2437, найдено 358.2439. $[\alpha]_D^{21} = -14$ (0.7 г/100 мл, MeOH).

1-(Адамант-2-ил)-3-((1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)тиомочевина 214с



Выход 61%. 1H -ЯМР ($CDCl_3$): 0.83 (с, 3H, 3H-23), 0.91 (с, 3H, 3H-21), 0.92 (с, 3H, 3H-22), 1.16 (ддд, 1H, $^2J = 13.1$ Гц, $J_{17\text{эндо}, 17\text{эндо}} = 9.5$ Гц, $J_{17\text{эндо}, 17\text{экзо}} = 4.4$ Гц, $H_{\text{эндо-17}}$), 1.20-1.30 (м, 1H, $H_{\text{эндо-16}}$), 1.57-1.69 (м, 3H, H-4, H-9, $H_{\text{экзо-16}}$), 1.69-1.82 (м, 9H, H'-4, 2H-6, H-8, H'-9, H-10, $H_{\text{экзо-17}}$, H-18, $H_{\text{экзо-19}}$), 1.82-1.92 (м, 5H, H-5, H-7, H'-8, H'-10, $H_{\text{эндо-19}}$), 1.99-2.09 (м, 2H, H-1, H-3), 2.98-4.69 (2ш. с, 2H, H-2, H-14), 5.81, 5.96 (2ш. с, 2H, H-11, H-13). ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$): 31.65, 31.67 (2д, C-1, C-3), 58.19 (д, C-2), 31.95 (т, C-4, C-9), 26.85 (д, C-5, C-7), 37.22 (т, C-6), 36.86 (т, C-8, C-10), 178.98 (д, C-12), 61.45 (д, C-14), 48.71 (с, C-15), 36.20 (т, C-16), 26.90 (т, C-17), 44.85 (д, C-18), 39.55 (т, C-19), 47.11 (с, C-20), 12.07 (к, C-21), 20.01 (к, C-23), 20.06 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $C_{21}H_{34}N_2S_1^+$ (M^+) 346.2437, найдено 346.2435. $[\alpha]_D^{28} = -39$ (0.4 г/100 мл, MeOH).

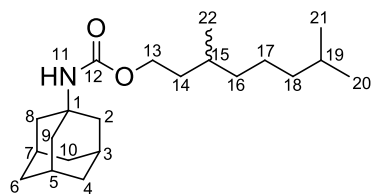
1-(Адамант-2-ил)-3-((1S,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил)тиомочевина 214d



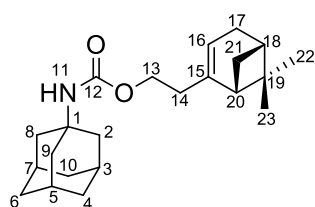
Выход 39%. 1H -ЯМР ($CDCl_3$): 0.84 (д, 3H, $J_{23, 16} = 6.5$ Гц, 3H-23), 0.88 (д, 6H, $J_{21, 20} = J_{22, 20} = 6.5$ Гц, 3H-21, 3H-22), 0.85-0.94 (м, 2H, H-17, H-18), 0.99-1.10 (м, 2H, H-15, H-19), 1.26-1.37 (м, 1H, H-20), 1.35-1.48 (м, 1H, H-16), 1.60-1.69 (м, 2H, H-4, H-9), 1.69-1.75 (м, 3H, 2H-6, H'-17), 1.74-1.90 (м, 9H, H'-4, H-5, H-7, 2H-8, H'-9, 2H-10, H'-18), 1.98-2.07 (м, 3H, H-1, H-3, H'-15), 4.01 (ш. с, 1H, H-2), 4.35 (ш. с, 1H, H-14), 5.78, 6.08 (2ш. с, 2H, H-11, H-13). ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$): 31.72, 31.74 (2д, C-1, C-3), 57.97 (д, C-2), 31.78 (т, C-4, C-9), 26.83 (д, C-5, C-7), 37.21 (т, C-6), 36.88, 36.85 (2т, C-8, C-10), 179.41 (с, C-12), 51.05 (д, C-14), 39.04 (т, C-15), 26.92 (д, C-16), 34.38 (т, C-17), 25.62 (т, C-18), 46.34 (д, C-19), 29.62 (д, C-20), 20.70 к, 20.91 к (C-21, C-22), 22.04 (к, C-23). HRMS: m/z вычислено для $C_{21}H_{36}N_2S_1^+$ (M^+) 348.2594, найдено 348.2587. $[\alpha]_D^{28} = +13$ (0.2 г/100 мл, MeOH).

Общая методика получения уретанов, сочетающих 1-адамантильный и монотерпеноидный фрагменты 215a-d

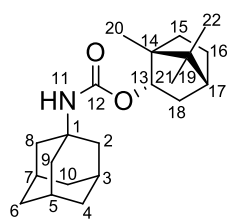
К раствору 1-адамантилизоцианата (0.18 г, 1.0 ммоль, 1 экв) в сухом ацетонитриле (5 мл) при перемешивании добавляли раствор соответствующего монотерпенового спирта (1.0 ммоль, 1 экв) в сухом ацетонитриле (1 мл), полученную смесь перемешивали ночь при комнатной температуре. Растворитель отгоняли на ротационном испарителе, продукт выделяли методом препаративной ТСХ, элюент – 15% серный эфир в гексане.

3,7-Диметилоксиладамант-1-ил-карбамат 215a

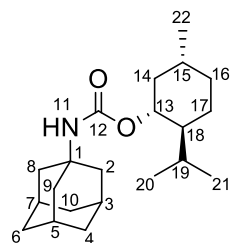
Выход 72%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.84 (2д, 6H, $J_{20,19} = J_{21,19} = 6.6$ Гц, 3H-20, 3H-21), 0.86 (д, 3H, $J_{22,15} = 6.6$ Гц, 3H-22), 1.05-1.15 (м, 3H, H-16, 2H-18), 1.16-1.32 (м, 3H, H'-16, 2H-17), 1.32-1.41 (м, 1H, H-14), 1.44-1.54 (м, 2H, H-15, H-19), 1.55-1.67 (м, 7H, H'-14, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.89 (ш. с, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.02-2.07 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 3.92-4.10 (м, 2H, 2H-13), 4.47 (с, 1H, H-11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 50.45 (с, C-1), 41.77 (т, C-2, C-8, C-9), 29.33 (д, C-3, C-5, C-7), 36.20 (т, C-4, C-6, C-10), 154.62 (с, C-12), 62.49 (т, C-13), 35.87 (т, C-14), 29.68 (д, C-15), 37.06 (т, C-16), 24.52 (т, C-17), 39.08 (т, C-18), 27.82 (д, C-19), 22.48, 22.58 (2к, C-20, C-21), 19.43 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{N}_1^+$ (M^+) 335.2819, найдено 335.2823.

2-((1R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этиладамант-1-илкарбамат 215b

Выход 79%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.79 (с, 3H, 3H-22), 1.11 (д, 1H, $^2J = 8.5$ Гц, $\text{H}_{\text{анти-21}}$), 1.23 (с, 3H, 3H-23), 1.59-1.67 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.84-1.94 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.00-2.07 (м, 5H, H-3, H-5, H-7, H-18, H-20), 2.16 (дм, 1H, $^2J = 17.6$ Гц, H-17), 2.19-2.28 (м, 3H, 2H-14, H'-17), 2.29-2.35 (м, 1H, $\text{H}_{\text{син-21}}$), 3.87-4.07 (м, 2H, 2H-13), 4.47 (ш. с, 1H, H-11), 5.23-5.29 (м, 1H, H-16). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 50.49 (с, C-1), 41.78 (т, C-2, C-8, C-9), 29.35 (д, C-3, C-5, C-7), 36.20 (т, C-4, C-6, C-10), 154.46 (с, C-12), 62.22 (т, C-13), 36.30 (т, C-14), 144.29 (с, C-15), 118.41 (д, C-16), 31.25 (т, C-17), 40.64 (д, C-18), 37.88 (с, C-19), 45.55 (д, C-20), 31.50 (т, C-21), 26.16 (к, C-23), 20.98 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_1^+$ (M^+) 343.2506, найдено 343.2504. $[\alpha]_D^{26} = -20$ (0.8 г/100 мл, CHCl_3).

(1R,2S,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-иладамант-1-илкарбамат 215c

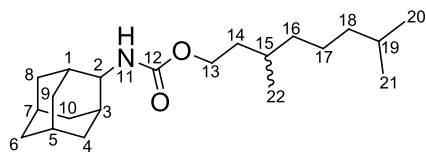
Выход 30%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.82 (с, 3H, 3H-20), 0.83 (с, 3H, 3H-22), 0.87 (с, 3H, 3H-21), 0.94-1.01 (м, 1H, H-18), 1.16-1.32 (м, 2H, H-15, H-16), 1.60-1.67 (м, 7H, 2H-4, 2H-6, 2H-10, H-17), 1.65-1.76 (м, 1H, H'-16), 1.79-1.96 (м, 7H, 2H-2, 2H-8, 2H-9, H'-15), 2.02-2.08 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 2.23-2.36 (м, 1H, H'-18), 4.48 (ш. с, 1H, H-11), 4.71-4.83 (м, 1H, H-13). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 50.49 (с, C-1), 41.81 (т, C-2, C-8, C-9), 29.38 (д, C-3, C-5, C-7), 36.25 (т, C-4, C-6, C-10), 155.01 (с, C-12), 79.03 (д, C-13), 47.61 (с, C-14), 27.04 (т, C-15), 27.98 (т, C-16), 44.74 (д, C-17), 36.70 (т, C-18), 48.56 (с, C-19), 11.46 (к, C-20), 18.70 (к, C-21), 19.65 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_1^+$ (M^+) 331.2506, найдено 331.2499. $[\alpha]_D^{26} = -20$ (0.8 г/100 мл, CHCl_3).

(1S,2S,5R)-2-Изопропил-5-метилциклогексиладамант-1-илкарбамат 215d

Выход 27%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.77 (д, 3H, $J_{22,15} = 6.9$ Гц, 3H-22), 0.77-0.86 (м, 1H, H-16), 0.87 (д, 6H, $J_{20,19} = J_{21,19} = 6.9$ Гц, 3H-20, 3H-21), 0.84-0.95 (м, 1H, H-14), 0.98-1.07 (м, 1H, H-17), 1.20-1.29 (м, 1H, H-18), 1.39-1.49 (м, 1H, H-19), 1.59-1.68 (м, 8H, 2H-4, 2H-6, 2H-10, H'-16, H'-17), 1.85-1.95 (м, 7H, 2H-2, 2H-8, 2H-9, H-15), 1.98-2.04 (м, 1H, H'-14), 2.03-2.07 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 4.41 (ш. с, 1H, H-11), 4.42-4.52 (м, 1H, H-13). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 50.47 (с, C-1), 41.84 (т, C-2, C-8, C-9), 29.38 (д, C-3, C-5, C-7), 36.26 (т, C-4, C-6, C-10), 154.45 (с, C-12), 73.54 (д, C-13), 41.49 (т, C-14), 26.21 (д, C-15), 34.27 (т, C-16), 23.50 (т, C-17), 47.43 (д, C-18), 31.31 (д, C-19), 20.72 к, 21.93 к (C-20, C-21), 16.38 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{N}_1^+$ (M^+) 333.2662, найдено 333.2656. $[\alpha]_D^{26} = -51$ (1.1 г/100 мл, CHCl_3).

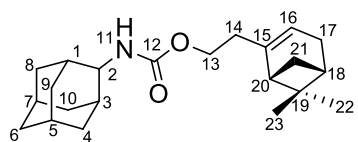
Общая методика получения уретанов, сочетающих 2-адамантанзамещенный и монотерпеноидный фрагменты 216a-d

К раствору соответствующего монотерпенового спирта (2.0 ммоль, 2 экв) в сухом толуоле (2.5 мл) добавляли KOH (3 мг, 0.05 ммоль, 0.05 экв) и CDI (0.32 мг, 2.0 ммоль, 2 экв). Полученную смесь перемешивали 3 часа при 60°C в атмосфере аргона, охлаждали до комнатной температуры, далее к смеси добавляли 2-аминоадамантан (0.15 мг, 1.0 ммоль, 1 экв). Смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона еще 3 часа и затем ночь при комнатной температуре. Растворитель отгоняли, остаток растворяли в дихлорметане (40 мл), промывали водой (3x10 мл), насыщенным раствором NaCl (10 мл), органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , растворитель отгоняли на ротационном испарителе, продукт выделяли методом препаративной ТСХ, элюент – 15% серный эфир в гексане.

3,7-Диметилоктиладамант-2-илкарбамат 216a

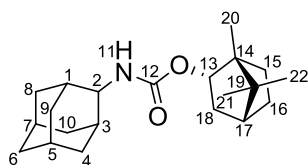
Выход 87%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.84 (2д, 6H, $J_{20,19} = J_{21,19} = 6.6$ Гц, 3H-20, 3H-21), 0.87 (д, 3H, $J_{22,15} = 6.6$ Гц, 3H-22), 1.05-1.16 (м, 3H, H-16, 2H-18), 1.17-1.34 (м, 3H, H'-16, 2H-17), 1.35-1.43 (м, 1H, H-14), 1.44-1.55 (м, 2H, H-15, H-19), 1.56-1.67 (м, 3H, H-4, H-9, H'-14), 1.68-1.72 (м, 2H, 2H-6), 1.72-1.85 (м, 8H, H'-4, H-5, H-7, H'-9, 2H-8, 2H-10), 1.87-1.93 (м, 2H, H-1, H-3), 3.72-3.81 (м, 1H, H-2), 3.98-4.14 (м, 2H, 2H-13), 4.89-5.02 (м, 1H, H-11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 32.13 (д, C-1, C-3), 54.65 (д, C-2), 31.62 (т, C-4, C-9), 26.99, 27.09 (2д, C-5, C-7), 37.44 (т, C-6), 37.05 (т, C-8, C-10), 155.88 (с, C-12), 63.09 (т, C-13), 35.91 (т, C-14), 29.68 (д, C-15), 37.07 (т, C-16), 24.51 (т, C-17), 39.10 (т, C-18), 27.83 (д, C-19), 22.47, 22.57 (2к, C-20, C-21), 19.46 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{N}_1^+$ (M^+) 335.2819, найдено 335.2812.

2-((1R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этиладамант-2-илкарбамат 216b



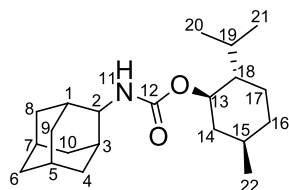
Выход 80%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.80 (с, 3H, 3H-22), 1.12 (д, 1H, $^2J = 8.6$ Гц, $\text{H}_{\text{анти-21}}$), 1.24 (с, 3H, 3H-23), 1.54-1.62 (м, 2H, H-4, H-9), 1.69-1.85 (м, 10H, H'-4, H-5, 2H-6, H-7, 2H-8, H'-9, 2H-10), 1.86-1.92 (м, 2H, H-1, H-3), 2.02-2.08 (м, 2H, H-18, H-20), 2.14-2.19 (м, 1H, H-17), 2.20-2.29 (м, 3H, H'-17, 2H-14), 2.31-2.36 (м, 1H, $\text{H}_{\text{син-21}}$), 3.71-3.80 (м, 1H, H-2), 3.97-4.08 (м, 2H, 2H-13), 4.91-5.00 (м, 1H, H-11), 5.25-5.29 (м, 1H, H-16). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 32.11 (д, C-1, C-3), 54.65 (д, C-2), 31.62 (т, C-4, C-9), 26.98, 27.08 (2д, C-5, C-7), 37.44 (т, C-6), 37.05 (т, C-8, C-10), 155.71 (с, C-12), 62.78 (т, C-13), 36.30 (т, C-14), 144.28 (с, C-15), 118.46 (д, C-16), 31.26 (т, C-17), 40.64 (д, C-18), 37.89 (с, C-19), 45.57 (д, C-20), 31.53 (т, C-21), 26.18 (к, C-23), 20.98 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_1^+$ (M^+) 343.2506, найдено 343.2510. $[\alpha]_D^{26} = -16$ (0.4 г/100 мл, CHCl_3).

(1R,2S,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-иладамант-2-илкарбамат 216c



Выход 75%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.83 (с, 3H, 3H-20), 0.84 (с, 3H, 3H-22), 0.88 (с, 3H, 3H-21), 0.97-1.02 (м, 1H, H-18), 1.18-1.33 (м, 2H, H-15, H-16), 1.56-1.67 (м, 3H, H-17, H-4, H-9), 1.68-1.76 (м, 3H, 2H-6, H'-16), 1.76-1.91 (м, 9H, H'-4, H-5, H-7, 2H-8, H'-9, 2H-10, H'-15), 1.90-1.96 (м, 2H, H-1, H-3), 2.25-2.39 (м, 1H, H'-18), 3.72-3.81 (м, 1H, H-2), 4.78-4.85 (м, 1H, H-13), 4.92-5.01 (м, 1H, H-11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 32.09 (д, C-1, C-3), 54.72 (д, C-2), 31.66 (т, C-4, C-9), 27.02, 27.12 (2д, C-5, C-7), 37.47 (т, C-6), 37.07, 37.09 (2т, C-8, C-10), 156.27 (с, C-12), 79.69 (д, C-13), 48.65 (с, C-14), 27.00 (т, C-15), 27.99 (т, C-16), 44.78 (д, C-17), 36.68 (т, C-18), 47.66 (с, C-19), 13.45 (к, C-20), 18.76 (к, C-21), 19.65 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_1^+$ (M^+) 331.2506, найдено 331.2499. $[\alpha]_D^{26} = -27$ (0.4 г/100 мл, CHCl_3).

(1R,2S,5R)-2-Изопропил-5-метилциклогексиладамант-2-илкарбамат 216d

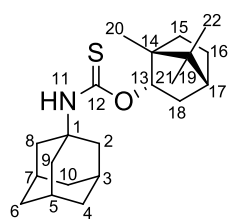


Выход 64%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.77 (д, 3H, $J_{22, 15} = 6.9$ Гц, 3H-22), 0.78-0.87 (м, 1H, H-16), 0.87 (д, 6H, $J_{20, 19} = J_{21, 19} = 6.9$ Гц, 3H-20, 3H-21), 0.88-0.96 (м, 1H, H-14), 0.99-1.08 (м, 1H, H-17), 1.22-1.31 (м, 1H, H-18), 1.41-1.51 (м, 1H, H-19), 1.56-1.68 (м, 4H, H-4, H-9, H'-16, H'-17), 1.69-1.72 (м, 2H, 2H-6), 1.72-1.85 (м, 8H, H'-4, H-5, H-7, 2H-8, H'-9, 2H-10), 1.86-1.95 (м, 3H, H-1, H-3, H-15), 1.99-2.05 (м, 1H, 1H'-14), 3.71-3.82 (м, 1H, H-2), 4.46-4.60 (м, 1H, H-13), 4.87-5.00 (м, 1H, H-11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 32.12 (д, C-1, C-3), 54.59 (д, C-2), 31.64 (т, C-4, C-9), 27.02, 27.11 (2д, C-5, C-7), 37.48 (т, C-6), 37.05, 37.08 (2т, C-8, C-10), 155.60 (с, C-12), 74.03 (д, C-13), 41.50 (т, C-14), 26.25 (д, C-15), 34.25 (т, C-16), 23.51 (т, C-17), 47.45 (д, C-18), 31.28 (д, C-19), 20.71 к, 21.95 к (C-20, C-21), 16.43 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{N}_1^+$ (M^+) 333.2662, найдено 333.2668. $[\alpha]_D^{28} = -44$ (0.6 г/100 мл, CHCl_3).

Общая методика получения тиоуретанов, сочетающих 1-адамантильный и монотерпеноидный фрагменты 218с,d

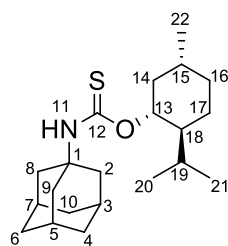
К раствору монотерпенового спирта (1.0 ммоль, 1 экв) в сухом пиридине (5 мл) добавляли избыток 60% суспензии гидрида натрия в минеральном масле, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до прекращения выделения газа. К смеси добавляли соответствующий *N*-1-адамантилизотиоцианат (0.19 г, 1.0 ммоль, 1 экв), полученную смесь перемешивали ночь при комнатной температуре, выливали на лед, экстрагировали серным эфиром (3 раза по 20 мл), объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄. После отгонки растворителя продукт выделяли методом препаративной ТСХ, элюент – 15% серный эфир в гексане.

***O*-(1*R*,2*S*,4*R*)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-иладамант-1-илтиокарбамат 218с**



Выход 26%. ¹H-ЯМР (CDCl₃): 0.87 (с, 3H, 3H-22), 0.90 (с, 3H, 3H-20), 0.91 (с, 3H, 3H-21), 1.01-1.06 (м, 1H, H-18), 1.20-1.26 (м, 1H, H-16), 1.42-1.49 (м, 1H, H-15), 1.60-1.69 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.69-1.72 (м, 1H, H-17), 1.75-1.82 (м, 1H, H'-16), 1.92-2.03 (м, 7H, 2H-2, 2H-8, 2H-9, H'-15), 2.06-2.11 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 2.43-2.51 (м, 1H, H'-18), 5.38-5.44 (м, 1H, H-13), 6.55 (ш. с, 1H, H-11). ¹³C-ЯМР (CDCl₃): 55.04 (с, C-1), 41.57 (т, C-2, C-8, C-9), 29.31 (д, C-3, C-5, C-7), 35.99 (т, C-4, C-6, C-10), 190.68 (с, C-12), 89.21 (д, C-13), 48.94 (с, C-14), 28.41 (т, C-15), 27.86 (т, C-16), 44.54 (д, C-17), 36.92 (т, C-18), 47.77 (с, C-19), 13.69 (к, C-20), 18.95 (к, C-21), 19.55 (к, C-22). HRMS: *m/z* вычислено для C₂₁H₃₃O₁N₁S₁⁺ (M⁺) 347.2277, найдено 347.2272. [α]_D²⁸ = -1 (0.5 г/100 мл, CHCl₃).

***O*-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил)адамант-1-илтиокарбамат 218d**



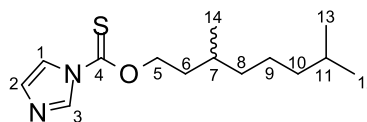
Выход 20%. ¹H-ЯМР (CDCl₃): 0.83 (д, 3H, J_{22,15} = 6.9 Гц, 3H-22), 0.83-0.92 (м, 1H, H-16), 0.90 д, 0.91 д (3H каждый, J_{20,19} = J_{21,19} = 6.9 Гц, 3H-20, 3H-21), 0.93-1.01 (м, 1H, H-14), 1.04-1.13 (м, 1H, H-17), 1.45-1.54 (м, 2H, H-18, H-19), 1.58-1.72 (м, 8H, 2H-4, 2H-6, 2H-10, H'-16, H'-17), 1.88-1.97 (м, 7H, 2H-2, 2H-8, 2H-9, H-15), 2.04-2.08 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 2.17-2.24 (м, 1H, H'-14), 5.26-5.32 (м, 1H, H-13), 6.45 (с, 1H, H-11). ¹³C-ЯМР (CDCl₃): 55.19 (с, C-1), 41.88 (т, C-2, C-8, C-9), 29.35 (д, C-3, C-5, C-7), 36.04 (т, C-4, C-6, C-10), 189.86 (с, C-12), 82.79 (д, C-13), 40.42 (т, C-14), 25.98 (д, C-15), 34.09 (т, C-16), 22.92 (т, C-17), 47.61 (д, C-18), 31.16 (д, C-19), 20.94 к, 21.90 к (C-20, C-21), 16.42 (к, C-22). HRMS: *m/z* вычислено для C₂₁H₃₅O₁N₁S₁⁺ (M⁺) 349.2434, найдено 349.2433. [α]_D²⁸ = -57 (0.4 г/100 мл, CHCl₃).

Общая методика получения тиокарбонилимидазолов 217a-d

Для осуществления превращения в качестве растворителя использовался предварительно перегнанный над безводным CaCl₂ дихлорметан. К раствору TCDI (0.37 г, 2.0 ммоль, 2 экв) в

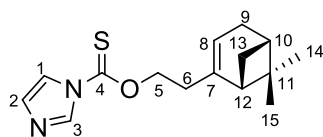
дихлорметане (3 мл) добавляли DMAP (6.0 мг, 0.05 ммоль, 0.05 экв) и раствор соответствующего монотерпенового спирта (1.0 ммоль, 1 экв) в дихлорметане (2 мл). Полученную смесь перемешивали ночь при комнатной температуре, растворитель отгоняли, соединения **217a-d** выделяли колоночной хроматографией, элюент – гексан-EtOAc 0-10%.

3,7-Диметилоктил-1-тиокарбонилимидазол **217a**



Выход 89%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.84 (д, 6H, $J_{12,11} = J_{13,11} = 6.6$ Гц, 3H-12, 3H-13), 0.94 (д, 3H, $J_{14,7} = 6.6$ Гц, 3H-14), 1.09-1.20 (м, 3H, H-8, 2H-10), 1.20-1.35 (м, 3H, H'-8, 2H-9), 1.45-1.55 (м, 1H, H-11), 1.55-1.68 (м, 2H, H-6, H-7), 1.85-1.92 (м, 1H, H'-6), 4.62-4.71 (м, 2H, 2H-5), 6.99-7.01 (м, 1H, H-2), 7.59-7.61 (м, 1H, H-1), 8.31 (ш.с., 1H, H-3). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 117.69 (д, C-1), 130.57 (д, C-2), 136.59 (д, C-3), 184.21 (с, C-4), 72.32 (т, C-5), 34.71 (т, C-6), 29.84 (д, C-7), 36.91 (т, C-8), 24.47 (т, C-9), 38.98 (т, C-10), 27.80 (д, C-11), 22.43, 22.52 (2к, C-12, C-13), 19.41 (к, C-14). HRMS: неустойчив при нагреве.

Нопил-1-тиокарбонилимидазол **217b**



Выход 92%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.79 (с, 3H, 3H-14), 1.13 (д, 1H, $^2J = 8.6$ Гц, $\text{H}_{\text{анти-13}}$), 1.25 (с, 3H, 3H-15), 2.04-2.10 (м, 2H, H-10, H-12), 2.16-2.21 (м, 1H, H-9), 2.23-2.29 (м, 1H, H'-19), 2.34-2.39 (м, 1H, $\text{H}_{\text{син-21}}$), 2.44-2.53 (м, 2H, 2H-6), 4.58-4.67 (м, 2H, 2H-5), 5.34-5.38 (м, 1H, H-8), 6.99-7.00 (м, 1H, H-2), 7.58-7.60 (м, 1H, H-1), 8.29-8.30 (м, 1H, H-3). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 117.73 (д, C-1), 130.57 (д, C-2), 136.54 (д, C-3), 184.06 (с, C-4), 71.51 (т, C-5), 35.19 (т, C-6), 143.11 (с, C-7), 119.59 (д, C-8), 31.22 (т, C-9), 40.51 (д, C-10), 37.89 (с, C-11), 45.49 (д, C-12), 31.53 (т, C-13), 26.05 (к, C-15), 20.94 (к, C-14). HRMS: неустойчив при нагреве. $[\alpha]_D^{22} = -34$ (0.6 г/100 мл, CHCl_3).

Борнил-1-тиокарбонилимидазол **217c**

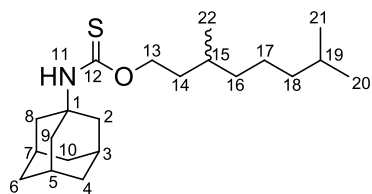
Выход 94%. ^1H - и ^{13}C -ЯМР спектры полученного соединения совпадают с представленными в литературе [193]. HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_1\text{N}_2\text{S}_1^+$ (M^+) 264.1291, найдено 264.1288. $[\alpha]_D^{22} = -32$ (0.6 г/100 мл, CHCl_3).

Ментил-1-тиокарбонилимидазол **217d**

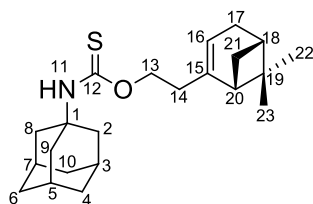
Выход 94%. ^1H - и ^{13}C -ЯМР спектры полученного соединения совпадают с представленными в литературе [193]. HRMS: неустойчив при нагреве. $[\alpha]_D^{22} = -21$ (0.6 г/100 мл, CHCl_3).

Общая методика получения тиоуретанов **218a,b**, **219a-d**

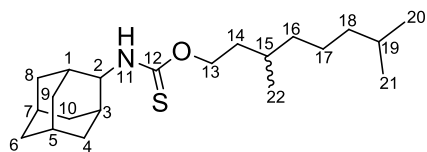
К раствору имидазольного производного соответствующего монотерпенового спирта **217a-d** (1.0 ммоль, 1 экв) в сухом ТГФ (10 мл) добавляли раствор 1- или 2-аминоадамантана (0.15 г, 1.0 ммоль, 1 экв) в сухом ТГФ (10 мл), полученный раствор перемешивали 72 часа, растворитель отгоняли, продукт выделяли методом препаративной ТСХ.

О-3,7-Диметилоктиладамант-1-илтиокарбамат 218a

Выход 68%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.84 (д, 6H, $J_{20,19} = J_{21,19} = 6.6$ Гц, 3H-20, 3H-21), 0.91 (д, 3H, $J_{22,15} = 6.6$ Гц, 3H-22), 1.06-1.18 (м, 3H, H-16, 2H-18), 1.18-1.35 (м, 3H, H'-16, 2H-17), 1.45-1.54 (м, 2H, H-14, H-19), 1.54-1.68 (м, 7H, 2H-4, 2H-6, 2H-10, H-15), 1.73-1.82 (м, 1H, H'-14), 1.88-1.95 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.03-2.08 (м, 3H, H-3, H-5, H-7), 4.45-4.54 (м, 2H, 2H-13), 6.55 (ш. с, 1H, H-11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 55.16 (с, C-1), 41.55 (т, C-2, C-8, C-9), 29.28 (д, C-3, C-5, C-7), 35.98 (т, C-4, C-6, C-10), 190.43 (с, C-12), 70.79 (т, C-13), 35.63 (т, C-14), 29.77 (д, C-15), 37.02 (т, C-16), 24.59 (т, C-17), 39.02 (т, C-18), 27.83 (д, C-19), 22.44, 22.54 (2к, C-20, C-21), 19.34 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_1\text{N}_1\text{S}_1^+$ (M^+) 351.2590, найдено 351.2585.

О-2-((1R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этиладамант-1-илтиокарбамат 218b

Выход 42%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.82 (с, 3H, 3H-22), 1.13 (д, 1H, $^2J = 8.6$ Гц, $\text{H}_{\text{анти-21}}$), 1.25 (с, 3H, 3H-23), 1.57-1.68 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-10), 1.91-1.94 (м, 6H, 2H-2, 2H-8, 2H-9), 2.01-2.10 (м, 5H, H-3, H-5, H-7, H-18, H-20), 2.13-2.25 (м, 2H, 2H-17), 2.31-2.37 (м, 2H, $\text{H}_{\text{син-21}}$, H-14), 2.38-2.45 (м, 1H, H'-14), 4.44-4.54 (м, 2H, 2H-13), 5.30-5.34 (м, 1H, H-16), 6.54 (ш.с, 1H, H-11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 55.22 (с, C-1), 41.47 (т, C-2, C-8, C-9), 29.32 (д, C-3, C-5, C-7), 35.95 (т, C-4, C-6, C-10), 190.31 (с, C-12), 70.11 (т, C-13), 36.03 (т, C-14), 143.82 (с, C-15), 118.77 (д, C-16), 31.24 (т, C-17), 40.60 (д, C-18), 37.97 (с, C-19), 45.39 (д, C-20), 31.34 (т, C-21), 26.13 (к, C-23), 20.88 (к, C-22). HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_1\text{N}_1\text{S}_1^+$ (M^+) 359.2277, найдено 359.2279. $[\alpha]_D^{28} = -16$ (0.5 г/100 мл, CHCl_3).

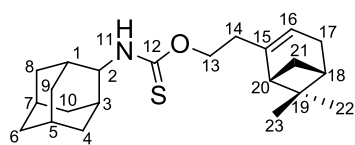
О-3,7-Диметилоктиладамант-2-илтиокарбамат 219a

Выход 89%. Соединение **219a** было получено в виде смеси *E*-**219a** и *Z*-**219a** изомеров относительно -NH-C(S)- связи в соотношении 10:11. HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_1\text{N}_1\text{S}_1^+$ (M^+) 351.2590, найдено 351.2593.

E-**219a** ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.84 (д, 6H, $J_{20,19} = J_{21,19} = 6.6$ Гц, 3H-20, 3H-21), 0.90 (д, 3H, $J_{22,15} = 6.6$ Гц, 3H-22), 1.07-1.17 (м, 3H, H-16, 2H-18), 1.19-1.34 (м, 3H, H'-16, 2H-17), 1.43-1.56 (м, 3H, H-14, H-15, H-19), 1.63-1.68 (м, 2H, H-4, H-9), 1.68-1.77 (м, 7H, H'-4, 2H-6, H-8, H'-9, H-10, H'-14), 1.79-1.88 (м, 6H, H'-4, H-5, H-7, H'-8, H'-9, H'-10), 1.91-1.95 (м, 2H, H-1, H-3), 3.88-3.92 (м, 1H, H-2), 4.45-4.53 (м, 2H, 2H-13), 6.78-6.92 (ш.д, 1H, $J_{11,2} = 6.8$ Гц, H-11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 31.56, 31.59 (2д, C-1, C-3), 57.41 (д, C-2), 32.04 (т, C-4, C-9), 26.84, 26.93 (2д, C-5, C-7), 37.19 (т, C-6), 36.91 (т, C-8, C-10), 189.30 (с, C-12), 70.46 (т, C-13), 35.49 (т, C-14), 29.86 (д, C-15), 37.01 (т, C-16), 24.60 (т, C-17), 39.03 (т, C-18), 27.84 (д, C-19), 22.47, 22.57 (2к, C-20, C-21), 19.48 (к, C-22).

Z-219a ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.84 (д, 6H, $J_{20,19} = J_{21,19} = 6.6$ Гц, 3H-20, 3H-21), 0.89 (д, 3H, $J_{22,15} = 6.6$ Гц, 3H-22), 1.07-1.17 (м, 3H, H-16, 2H-18), 1.19-1.34 (м, 3H, H'-16, 2H-17), 1.43-1.56 (м, 3H, H-14, H-15, H-19), 1.57-1.62 (м, 2H, H-4, H-9), 1.67-1.77 (м, 5H, 2H-6, H-8, H-10, H'-14), 1.79-1.88 (м, 8H, H'-4, H-5, H-7, 2H-8, H'-9, 2H-10), 2.06-2.11 (м, 2H, H-1, H-3), 4.26-4.30 (м, 1H, H-2), 4.37-4.46 (м, 2H, 2H-13), 6.45-6.58 (ш.д, $J_{11,2} = 7.4$ Гц, 1H, H-11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 31.05, 31.06 (2д, C-1, C-3), 58.44 (д, C-2), 31.38 (т, C-4, C-9), 26.81, 26.95 (2д, C-5, C-7), 37.33 (т, C-6), 36.90 (т, C-8, C-10), 189.14 (с, C-12), 68.66 (т, C-13), 35.51 (т, C-14), 29.72 (д, C-15), 37.05 (т, C-16), 24.49 (т, C-17), 39.10 (т, C-18), 27.83 (д, C-19), 22.47, 22.57 (2к, C-20, C-21), 19.51 (к, C-22).

O-2-((1R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этиладамант-2-илтиокарбамат 219b



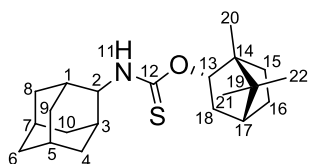
Выход 78%. Соединение **219b** было получено в виде смеси *E*-**219b** и *Z*-**219b** изомеров относительно -NH-C(S)- связи в соотношении 11:10. HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_1\text{N}_1\text{S}_1^+$ (M^+)

359.2277, найдено 359.2268. $[\alpha]_D^{28} = -25$ (0.6 г/100 мл, CHCl_3).

E-**219b** ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.81 (с, 3H, 3H-22), 1.11 (д, 1H, $^2J = 8.6$ Гц, $\text{H}_{\text{анти-21}}$), 1.25 (с, 3H, 3H-23), 1.56-1.74 (м, 4H, H-4, 2H-6, H-9), 1.77-1.87 (м, 8H, H'-4, H-5, H-7, 2H-8, H'-9, 2H-10), 2.03-2.09 (м, 4H, H-1, H-3, H-18, H-20), 2.14-2.26 (м, 2H, 2H-17), 2.28-2.39 (м, 3H, 2H-14, $\text{H}_{\text{син-21}}$), 3.90-3.94 (м, 1H, H-2), 4.43-4.52 (м, 2H, 2H-13), 5.26-5.28 (м, 1H, H-16), 6.80-6.91 (ш.д, $J_{11,2} = 6.8$ Гц, 1H, H-11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 31.05, 31.06 (2д, C-1, C-3), 57.31 (д, C-2), 31.36 (т, C-4, C-9), 26.81, 26.94 (2д, C-5, C-7), 37.18 (т, C-6), 36.90, 36.91 (2т, C-8, C-10), 189.12 (с, C-12), 69.68 (т, C-13), 36.00 (т, C-14), 144.07 (с, C-15), 118.68 (д, C-16), 31.27 (т, C-17), 40.61 (д, C-18), 37.87 (с, C-19), 45.52 (д, C-20), 31.53 (т, C-21), 26.14 (к, C-23), 20.93 (к, C-22).

Z-**219b** ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.80 (с, 3H, 3H-22), 1.13 (д, 1H, $^2J = 8.6$ Гц, $\text{H}_{\text{анти-21}}$), 1.24 (с, 3H, 3H-23), 1.61-1.74 (м, 6H, 2H-4, 2H-6, 2H-9), 1.77-1.87 (м, 6H, H-5, H-7, 2H-8, 2H-10), 1.91-1.96 (м, 2H, H-1, H-3), 2.03-2.09 (м, 2H, H-18, H-20), 2.14-2.25 (м, 2H, 2H-17), 2.28-2.39 (м, 3H, 2H-14, $\text{H}_{\text{син-21}}$), 4.24-4.29 (м, 1H, H-2), 4.39 (т, 2H, $J_{13,14} = 7.0$ Гц, 2H-13), 5.27-5.30 (м, 1H, H-16), 6.44-6.56 (ш.д, 1H, $J_{11,2} = 7.4$ Гц, H-11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 31.51, 31.55 (2д, C-1, C-3), 58.38 (д, C-2), 32.01, 32.03 (2т, C-4, C-9), 26.83, 26.92 (2д, C-5, C-7), 37.33 (т, C-6), 36.89, 36.93 (2т, C-8, C-10), 188.92 (с, C-12), 68.06 (т, C-13), 35.82 (т, C-14), 144.05 (с, C-15), 118.62 (д, C-16), 31.24 (т, C-17), 40.62 (д, C-18), 37.90 (с, C-19), 45.56 (д, C-20), 31.53 (т, C-21), 26.15 (к, C-23), 20.96 (к, C-22).

O-(1R,2S,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-иладамант-2-илтиокарбамат 219c

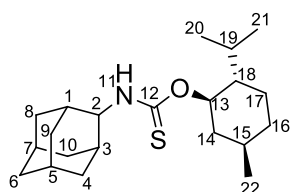


Выход 84%. Соединение **219c** было получено в виде смеси *E*-**219c** и *Z*-**219c** изомеров относительно -NH-C(S)- связи в соотношении 17:10. HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_1\text{N}_1\text{S}_1^+$ (M^+) 347.2277, найдено 347.2274. $[\alpha]_D^{28} = -10$ (0.4 г/100 мл, CHCl_3).

E-219c ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.86 (с, 6H, 3H-20, 3H-22), 0.90 (с, 3H, 3H-21), 1.03 (дд, 1H, $^2J=14.0$ Гц, $J_{18,13}=3.4$ Гц, H-18), 1.17-1.25 (м, 1H, H-16), 1.33-1.40 (м, 1H, H-15), 1.58-1.64 (м, 2H, H-4, H-9), 1.64-1.79 (м, 4H, 2H-6, H'-16, H-17), 1.80-1.88 (м, 9H, H'-4, H-5, H-7, 2H-8, H'-9, 2H-10, H'-15), 1.94-1.99 (м, 2H, H-1, H-3), 2.41-2.48 (м, 1H, H'-18), 3.89-3.96 (м, 1H, H-2), 5.27-5.34 (м, 1H, H-13), 6.74-6.91 (ш.д, 1H, $J_{11,2} = 6.8$ Гц, H-11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 31.56, 31.78 (2д, C-1, C-3), 57.60 (д, C-2), 31.39, 31.41 (2т, C-4, C-9), 26.84 (д, C-5, C-7), 37.19 (т, C-6), 36.95, 36.90 (2т, C-8, C-10), 189.32 (с, C-12), 87.54 (д, C-13), 49.14 (с, C-14), 27.86 (т, C-15, C-16), 44.73 (д, C-17), 36.98 (т, C-18), 47.60 (с, C-19), 13.52 (к, C-20), 18.88 (к, C-21), 19.49 (к, C-22).

Z-219c ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.84 (с, 6H, 3H-20, H-22), 0.90 (с, 3H, 3H-21), 1.00 (дд, 1H, $^2J=14.0$ Гц, $J_{18,13}=3.4$ Гц, H-18), 1.17-1.25 (м, 1H, H-16), 1.28-1.34 (м, 1H, H-15), 1.64-1.79 (м, 8H, 2H-4, 2H-6, 2H-9, H'-16, H-17), 1.80-1.88 (м, 6H, H-5, H-7, 2H-8, 2H-10), 1.88-1.93 (м, 1H, H'-15), 2.08-2.13 (м, 2H, H-1, H-3), 2.36-2.43 (м, 1H, H'-18), 4.25-4.31 (м, 1H, H-2), 5.34-5.39 (м, 1H, H-13), 6.42-6.55 (ш.д, 1H, $J_{11,2} = 7.4$ Гц, H-11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 31.02, 31.03 (2д, C-1, C-3), 58.45 (д, C-2), 32.05, 32.10 (2т, C-4, C-9), 26.95, 26.97 (2д, C-5, C-7), 37.35 (т, C-6), 36.94, 36.89 (2т, C-8, C-10), 189.43 (с, C-12), 85.29 (д, C-13), 48.88 (с, C-14), 27.48 (т, C-15), 27.86 (т, C-16), 44.73 (д, C-17), 36.68 (т, C-18), 47.60 (с, C-19), 13.49 (к, C-20), 18.84 (к, C-21), 19.56 (к, C-22).

O-((1R,2S,5R)-2-Изопропил-5-метилциклогексил)адамант-2-илтиокарбамат 219d



Выход 69%. Соединение **219d** было получено в виде смеси **E-219d** и **Z-219d** изомеров относительно -NH-C(S)- связи в соотношении 13:10. HRMS: m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_1\text{N}_1\text{S}_1^+$ (M^+) 349.2434, найдено 349.2439. $[\alpha]_D^{28} = -69$ (0.5 г/100 мл, CHCl_3).

E-219d ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.80-0.90 (м, 1H, H-16), 0.81 (д, 3H, $J_{22,15} = 6.9$ Гц, 3H-22), 0.88-0.96 (м, 1H, H-14), 0.88, 0.89 (2д, 3H, $J_{20,19} = J_{21,19} = 6.9$ Гц, 3H-20, 3H-21), 1.03-1.13 (м, 1H, H-17), 1.45-1.54 (м, 2H, H-18, H-19), 1.57-1.76 (м, 8H, H-4, 2H-6, H-8, H-9, H-10, H'-16, H'-17), 1.79-1.87 (м, 7H, H'-4, H-5, H-7, H'-8, H'-9, H'-10, H-15), 1.88-1.95 (м, 2H, H-1, H-3), 2.19-2.24 (м, 1H, 1H'-14), 3.86-3.93 (м, 1H, H-2), 5.18-5.27 (м, 1H, H-13), 6.74-6.87 (ш.д, 1H, $J_{11,2} = 7.0$ Гц, H-11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 31.66, 31.83 (2д, C-1, C-3), 57.14 (д, C-2), 31.35, 31.36 (т, C-4, C-9), 26.80, 26.83 (2д, C-5, C-7), 37.21 (т, C-6), 36.89, 36.92 (2т, C-8, C-10), 188.69 (с, C-12), 82.21 (д, C-13), 40.42 (т, C-14), 26.34 (д, C-15), 34.11 (т, C-16), 23.37 (т, C-17), 47.34 (д, C-18), 31.10 (д, C-19), 20.71, 21.89 (2к, C-20, C-21), 16.76 (к, C-22).

Z-219d ^1H -ЯМР (CDCl_3): 0.79 (д, 3H, $J_{22,15} = 6.9$ Гц, 3H-22), 0.80-0.90 (м, 1H, H-16), 0.84-0.92 (м, 1H, H-14), 0.87, 0.88 (2д, 3H, $J_{20,19} = J_{21,19} = 6.9$ Гц, 3H-20, 3H-21), 1.03-1.13 (м, 1H, H-17), 1.38-1.44 (м, 1H, H-18), 1.45-1.54 (м, 1H, H-19), 1.57-1.76 (м, 10H, 2H-4, 2H-6, H-8, 2H-9, H-10, H'-16, H'-17), 1.79-1.87 (м, 5H, H-5, H-7, H'-8, H'-10, H-15), 2.06-2.12 (м, 2H, H-1, H-3), 2.14-2.18 (м, 1H, 1H'-14), 4.24-4.33 (м, 1H, H-2), 5.18-5.27 (м, 1H, H-13), 6.38-6.54 (ш.д, 1H, $J_{11,2} = 7.7$ Гц, H-11).

11). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 30.99, 31.10 (2д, C-1, C-3), 58.22 (д, C-2), 32.03, 32.04 (2т, C-4, C-9), 26.93, 26.95 (2д, C-5, C-7), 37.35 (т, C-6), 36.89 (т, C-8, C-10), 188.58 (с, C-12), 79.67 (д, C-13), 40.55 (т, C-14), 26.42 (д, C-15), 34.21 (т, C-16), 23.62 (т, C-17), 47.41 (д, C-18), 31.10 (д, C-19), 20.59, 21.91 (2к, C-20, C-21), 16.93 (к, C-22).

Заключение

1. Разработаны и адаптированы способы получения сложных эфиров, амидов, тиамидов, сульфамидов, мочевин, тиомочевин, уретанов, тиюретанов, соединений сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты, осуществлен их синтез. Впервые получены тиамиды 2-адамантанкарбоновой кислоты, а именно соединения, содержащие фрагмент 3,7-диметилоктанола-1 и цитраля, а также *N*-2-адамантилзамещенные тиюретаны - соединения, содержащие фрагменты 3,7-диметилоктанола-1, (-)-нопола, (-)-ментола, борнеола.

2. Впервые показано, что восстановление имида фенхона боргидридом натрия в метаноле приводит к образованию *эндо*-фенхиламина с высоким диастереомерным избытком и выходом.

3. В реакциях получения уретанов и тиюретанов, содержащих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты показана различная реакционная способность синтонов, содержащих адамантановый фрагмент, замещенный по 1- и 2- положению, в использованных нами превращениях. Взаимодействие 1-адамантилизоцианата с монотерпеновыми спиртами в ацетонитриле приводит к образованию уретанов со значительными выходами (до 79%), в то время как изомерный *N*-2-адамантилизоцианат не реагирует в этих условиях. Обнаружено, что замещение имидазола в монотерпензамещенных тиокарбонилимидазолах 2-аминоадамантаном приводит к образованию тиюретанов с высокими выходами (до 89%), в то же время как при реакции с 1-аминоадамантаном выходы продуктов значительно снижаются, либо реакция не протекает вообще.

4. Амиды, сочетающие адамантановый и монотерпеноидный фрагменты проявили противовирусную активность в отношении ортопоксвирусов – вируса осповакцины, а также вирусов оспы коров и мышей. Наибольшую активность одновременно с низкой цитотоксичностью проявили соединения, содержащие пиненовый остов.

5. Большинство соединений показали ингибирующую активность к ферменту репарации ДНК человека Tdp1 в нижнем микромолярном диапазоне концентраций. Анализ данных об активности позволил выявить некоторые закономерности «структура-биологическая активность» для полученных соединений.

Список сокращений

1-Ad – 1-адамантил
2-Ad – 2-адамантил
9-BBN – 9-борбицикло[3.3.1]нонан
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
ГХ – газовая хроматография
ГХ-МС – газовая хроматография-масс спектрометрия
ДМСО – диметилсульфоксид
ДМФА – диметилформамид
МТБ – метилтретбутиловый эфир
ТГФ – тетрагидрофуран
ТСХ – тонкослойная хроматография
ЯМР – ядерный магнитный резонанс
Вос₂O – ди-трет-бутилдикарбонат
ВОР – бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат
BTFFH – фтор-N,N,N',N'-бис(тетраметиле)нформамидиниум гексафторфосфат
Bu – бутил
CC₅₀ – полумаксимальная цитотоксическая концентрация
CDI – карбонилдиимидазол
DABCO – 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан
DBDMH – 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин
DBU – диазабициклоундецен
DCC – 1,3-дициклогексилкарбодиимид
DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
de – диастереомерный избыток
DIAD – диизопропилазодикарбоксилат
DIPEA – диизопропилэтиламин
DMAP - 4-диметиламинопиридин
DPPA – дифенилфосфорилазид
EC₅₀ – полумаксимальная эффективная концентрация
EDC, EDCI – 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
Et – этил
HATU – 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1H-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата
HOAT – 1-гидрокси-7-азабензотриазол

HOBT – 1-гидроксибензотриазол

HRMS – масс-спектрометрия высокого разрешения

IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования

KHMDS – бис(триметилсилил)амид калия

Me – метил

MIC – минимальная ингибирующая концентрация

MNO – 2,4,6-триметилбензонитрил-N-оксид

MsOH – метансульфоновая кислота

NBS – *N*-бромсукцинимид

Ph – фенил

Pr – пропил

Pu – пиридин

PuBOP – бензотриазол-1-илокситрипирролидинфосфоний гексафторфосфат

Red-Al – бис(2-метоксиэтокс)алюминий гидрид натрия

SAR – зависимость «структура-активность»

sEH – растворимая эпоксигидролаза

Selectfluor – дитетрафторборат 1-фтор-4-хлорметил-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октана

SI – индекс селективности

T3P – пропилфосфорный ангидрид

TBTU – 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиний тетрафторборат

TCDI – тиокарбонилдиимидазол

Tf – трифторметансульфонат

TFA – трифторуксусная кислота

THF – тетрагидрофуран

TMS – триметилсилил

TsOH – *p*-толуолсульфокислота

Список литературы

1. Salakhutdinov, N.F., Volcho, K.P., Yarovaya, O.I. Monoterpenes as a renewable source of biologically active compounds // *Pure Appl. Chem.* – 2017. – V. 89. – N. 8. – P. 1105–1117.
2. Wanka, L., Iqbal, K., Schreiner, P.R. The lipophilic bullet hits the targets: Medicinal chemistry of adamantane derivatives // *Chem. Rev.* – 2013. – V. 113. – N. 5. – P. 3516–3604.
3. Newman, D.J., Cragg, G.M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010 // *J. Nat. Prod.* – 2012. – V. 75. – N. 3. – P. 311–335.
4. Zakharenko, A.L., Mozhaitsev, E.S., Suslov, E. V., Korchagina, D. V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Lavrik, O.I. Synthesis and Inhibitory Properties of Imines Containing Monoterpenoid and Adamantane Fragments Against DNA Repair Enzyme Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 (Tdp1) // *Chem. Nat. Compd.* – 2018. – V. 54. – N. 4. – P. 672–676.
5. Ponomarev, K.Y., Suslov, E. V., Zakharenko, A.L., Zakharova, O.D., Rogachev, A.D., Korchagina, D. V., Zafar, A., Reynisson, J., Nefedov, A.A., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Lavrik, O.I. Aminoadamantanes containing monoterpene-derived fragments as potent tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitors // *Bioorg. Chem.* – 2018. – V. 76. – P. 392–399.
6. Kapitsa, I.G., Suslov, E. V., Teplov, G. V., Korchagina, D. V., Komarova, N.I., Volcho, K.P., Voronina, T.A., Shevela, A.I., Salakhutdinov, N.F. Synthesis and anxiolytic activity of 2-aminoadamantane derivatives containing monoterpene fragments // *Pharm. Chem. J.* – 2012. – V. 46. – N. 5. – P. 263–265.
7. Teplov, G. V., Suslov, E. V., Zarubaev, V. V., Shtro, A.A., Karpinskaya, L.A., Rogachev, A.D., Korchagina, D. V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Kiselev, O.I. Synthesis of New Compounds Combining Adamantanamine and Monoterpene Fragments and their Antiviral Activity Against Influenza Virus A(H1N1)pdm09 // *Lett. Drug Des. Discov.* – 2013. – V. 10. – N. 6. – P. 477–485.
8. Alagoz, M., C. Gilbert, D., El-Khamisy, S., J. Chalmers, A. DNA Repair and Resistance to Topoisomerase I Inhibitors: Mechanisms, Biomarkers and Therapeutic Targets // *Curr. Med. Chem.* – 2012. – V. 19. – N. 23. – P. 3874–3885.
9. Kovaleva, K.S., Zubkov, F.I., Bormotov, N.I., Novikov, R.A., Dorovatovskii, P. V., Khrustalev, V.N., Gatilov, Y. V., Zarubaev, V. V., Yarovaya, O.I., Shishkina, L.N., Salakhutdinov, N.F. Synthesis of d-(+)-camphor-based: N -acylhydrazones and their antiviral activity // *Medchemcomm.* – 2018. – V. 9. – N. 12. – P. 2072–2082.
10. Kreutzberger, A., Schröders, H.-H. Die aliphatische Säureamidgruppierung als Partialstruktur in Virustatika 3. Mitt. Antivirale Wirkstoffe // *Arch. Pharm. (Weinheim).* – 1974. – V. 307. – N. 10. – P. 766–774.

11. May, G., Peteri, D. Synthese und Prüfung von Adamantan-Abkömmlingen als Virustatika. – 1973. – V. 23. – P. 718.
12. Kreutzberger, A., Schröders, H.-H., Stratmann, J. 4-(2-Adamantyl)thiosemicarbazone // Arch. Pharm. (Weinheim). – 1984. – V. 317. – N. 9. – P. 767–771.
13. Sokolova, A.S., Yarovaya, O.I., Bormotov, N.I., Shishkina, L.N., Salakhutdinov, N.F. Synthesis and antiviral activity of camphor-based 1,3-thiazolidin-4-one and thiazole derivatives as Orthopoxvirus-reproduction inhibitors // Medchemcomm. – 2018. – V. 9. – N. 10. – P. 1746–1753.
14. Sokolova, A.S., Yarovaya, O.I., Bormotov, N.I., Shishkina, L.N., Salakhutdinov, N.F. Discovery of a New Class of Inhibitors of Vaccinia Virus Based on (–)-Borneol from *Abies sibirica* and (+)-Camphor // Chem. Biodivers. – 2018. – V. 15. – N. 9.
15. Lamoureux, G., Artavia, G. Use of the Adamantane Structure in Medicinal Chemistry // Curr. Med. Chem. – 2010. – V. 17. – N. 26. – P. 2967–2978.
16. Spasov, A.A., Khamidova, T. V., Bugaeva, L.I., Morozov, I.S. Adamantane derivatives: Pharmacological and toxicological properties (Review) // Pharm. Chem. J. – 2000. – V. 34. – N. 1. – P. 1–7.
17. Spilovska, K., Zemek, F., Korabecny, J., Nepovimova, E., Soukup, O., Windisch, M., Kuca, K. Adamantane – A Lead Structure for Drugs in Clinical Practice // Curr. Med. Chem. – 2016. – V. 23. – N. 29. – P. 3245–3266.
18. Органическая химия: в 4 ч. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – Ч. 3. – 544 с.
19. Pham, V.H., Phuong, T., Phan, D., Phan, D.C., Vu, B.D. Synthesis and Bioactivity of Hydrazone-Hydrazones with the 1-Adamantyl-Carbonyl Moiety. – 2019. – P. 1–11.
20. Čebular, K., Božić, B., Stavber, S. Esterification of aryl/alkyl acids catalysed by n-bromosuccinimide under mild reaction conditions. – 2018. – V. 23. – N. 9.
21. Čebular, Božić, Stavber. 1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin as a Precatalyst for Activation of Carbonyl Functionality. – 2019. – V. 24. – N. 14. – P. 2608.
22. Hou, F., Wang, X.-C., Quan, Z.-J. Efficient synthesis of esters through oxone-catalyzed dehydrogenation of carboxylic acids and alcohols // Org. Biomol. Chem. – 2018. – V. 16. – N. 48. – P. 9472–9476.
23. Zhu, X., Qian, B., Wei, R., Huang, J.D., Bao, H. Protection of COOH and OH groups in acid, base and salt free reactions // Green Chem. – 2018. – V. 20. – N. 7. – P. 1444–1447.
24. Zhang, N., Yang, R., Zhang-Negrerie, D., Du, Y., Zhao, K. Direct conversion of N -alkoxyamides to carboxylic esters through tandem nbs-mediated oxidative homocoupling and thermal denitrogenation // J. Org. Chem. – 2013. – V. 78. – N. 17. – P. 8705–8711.

25. Subramanian, K., Yedage, S.L., Bhanage, B.M. An electrochemical method for carboxylic ester synthesis from N-alkoxyamides // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – N. 19. – P. 10025–10032.
26. Chen, Y., Su, L., Gong, H. Copper-Catalyzed and Indium-Mediated Methoxycarbonylation of Unactivated Alkyl Iodides with Balloon CO // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – N. 12. – P. 4689–4693.
27. Al-Aboudi, A., Al-Qawasmeh, R.A., Shahwan, A., Mahmood, U., Khalid, A., Ul-Haq, Z. In-silico identification of the binding mode of synthesized adamantyl derivatives inside cholinesterase enzymes // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2015. – V. 36. – N. 7. – P. 879–886.
28. Kulkarni, A., Deng, W., Hyun, S.H., Thompson, D.H. Development of a low toxicity, effective pdna vector based on noncovalent assembly of bioresponsive amino- β -cyclodextrin:adamantane-poly(vinyl alcohol)-poly(ethylene glycol) transfection complexes // *Bioconjug. Chem.* – 2012. – V. 23. – N. 5. – P. 933–940.
29. Kozlov, N.G., Dikumar, E.A., Potkin, V.I. Preparative Synthesis of Functionally Substituted Esters of 1-Adamantanecarboxylic Acid // *Russ. J. Appl. Chem.* – 2003. – V. 76. – N. 1. – P. 105–107.
30. Wang, Y.X., Liu, L., Zeng, Q.X., Fan, T.Y., Jiang, J.D., Deng, H. Bin, Song, D.Q. Synthesis and identification of novel berberine derivatives as potent inhibitors against TNF- α -induced nf-kb activation. – 2017. – V. 22. – N. 8.
31. Gregory, M., Yin, M.X., McConville, M.J., Williams, E., Bullock, A.N., Conway, S.J., Burgess, A.W., Catimel, B., Holmes, A.B. Synthesis of highly water-soluble adamantyl phosphoinositide derivatives // *Aust. J. Chem.* – 2015. – V. 68. – N. 4. – P. 543–548.
32. Litvinova, L.A., Andronati, S.A., Lempart, G. V., Lyakhov, S.A., Dimitrishchuk, G. V., Denisenko, R. V., Belen'kaya, I.A., Yasinskaya, O.G., Ivanova, V. V. 3,6-Disubstituted fluorene-9-ones and their antiviral activity // *Pharm. Chem. J.* – 1983. – V. 17. – N. 10. – P. 702–704.
33. Pat. US 20160168122A1. Novel triazine derivative / Kavahata W., Asami T., Sawa M., Asamitsu Y., Irie T., Miyake T., Kiyoi T. – 2016. – pp. 45.
34. Wang, Y.X., Pang, W.Q., Zeng, Q.X., Deng, Z.S., Fan, T.Y., Jiang, J.D., Deng, H. Bin, Song, D.Q. Synthesis and biological evaluation of new berberine derivatives as cancer immunotherapy agents through targeting IDO1 // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 143. – P. 1858–1868.
35. Fawzy, I.M., Youssef, K.M., Ismail, N.S.M., Gullbo, J., Abouzid, K.A.M. Newly designed and synthesized curcumin analogs with in vitro cytotoxicity and tubulin polymerization activity // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2015. – V. 86. – N. 1. – P. 860–870.
36. Mukherjee, S., Garza-Sanchez, R.A., Tlahuext-Aca, A., Glorius, F. Alkynylation of Csp² (O)–H Bonds Enabled by Photoredox-Mediated Hydrogen-Atom Transfer // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2017. – V. 56. – N. 46. – P. 14723–14726.

37. Pat. WO2013163835A1. (E)-1-[8-(5-methoxyl-2, 2-dimethyl-2H-benzopyranyl)]-3-(4-methoxyphenyl)- 2-propylene-1-ketone and analogs thereof, as well as preparation method and use thereof / Chen L., Wei Y. – 2013. – pp. 123.
38. Xu, S., Li, D., Pei, L., Yao, H., Wang, C., Cai, H., Yao, H., Wu, X., Xu, J. Design, synthesis and antimycobacterial activity evaluation of natural oridonin derivatives // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 24. – N. 13. – P. 2811–2814.
39. Xiao, L., Zhao, W., Li, H.-M., Wan, D.-J., Li, D.-S., Chen, T., Tang, Y.-J. Design and synthesis of the novel DNA topoisomerase II inhibitors: Esterification and amination substituted 4'-demethylepipodophyllotoxin derivatives exhibiting anti-tumor activity by activating ATM/ATR signaling pathways // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 80. – P. 267–277.
40. Pat. CN110463704A. Applications of 1-adamantanecarboxylic acid-2-(substituted benzoyloxy)ethyl ester compound as bactericides / Weng J., Kong Y., Pang K., Liu X. – 2019. – pp. 11.
41. Peniche, A.G., Yaneth, O., Renslo, A.R., Frantz, D.E., Melby, P.C., Travi, B.L. Development of an ex vivo lymph node explant model for identification of novel molecules active against leishmania major // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – V. 58. – N. 1. – P. 78–87.
42. Pat. WO2016116054A1. Modulators of farnesoid X receptor and methods for the use thereof / Li Y., Jin L., Zheng W., Zhu Y., Guo F. – 2016. – pp. 40.
43. Liu, X., Zhang, N., Liu, Y., Liu, L., Zeng, Q., Yin, M., Wang, Y., Song, D., Deng, H. MPB, a novel berberine derivative, enhances lysosomal and bactericidal properties via TGF- β -activated kinase 1-dependent activation of the transcription factor EB // *FASEB J.* – 2019. – V. 33. – N. 1. – P. 1468–1481.
44. Nacro, K., Bienfait, B., Lewin, N.E., Blumberg, P.M., Marquez, V.E. Corrigendum to “Diacylglycerols with lipophilically equivalent branched acyl chains display high affinity for protein kinase C (PK-C). a direct measure of the effect of constraining the glycerol backbone in DAG lactones” // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2000. – V. 10. – N. 12. – P. 1401.
45. Pat. CN103936771A. Adamantyl pyridinecarboxamide complex as well as intermediate, preparation method and application thereof / Zhou Y., Chen L., Sun D. – 2014. – pp. 16.
46. Larrosa, M., Zonker, B., Volkmann, J., Wech, F., Logemann, C., Hausmann, H., Hrdina, R. Directed C–H Bond Oxidation of Bridged Cycloalkanes Catalyzed by Palladium(II) Acetate // *Chem. - A Eur. J.* – 2018. – V. 24. – N. 23. – P. 6269–6276.
47. Larrosa, M., Heiles, S., Becker, J., Spengler, B., Hrdina, R. C-H Bond Arylation of Diamondoids Catalyzed by Palladium(II) Acetate // *Adv. Synth. Catal.* – 2016. – V. 358. – N. 13. – P. 2163–2171.

48. Rühle, B., Datz, S., Argyo, C., Bein, T., Zink, J.I. A molecular nanocap activated by superparamagnetic heating for externally stimulated cargo release // *Chem. Commun.* – 2016. – V. 52. – N. 9. – P. 1843–1846.
49. Osman, N.A., Ligresti, A., Klein, C.D., Allarà, M., Rabbito, A., Di Marzo, V., Abouzid, K.A., Abadi, A.H. Discovery of novel Tetrahydrobenzo[b]thiophene and pyrrole based scaffolds as potent and selective CB2 receptor ligands: The structural elements controlling binding affinity, selectivity and functionality // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 122. – P. 619–634.
50. Kaupang, Å., Kase, E.T., Vo, C.X.T., Amundsen, M., Vik, A., Hansen, T.V. Synthesis of 5-trifluoromethyl-2-sulfonylpyridine PPAR β/δ antagonists: Effects on the affinity and selectivity towards PPAR β/δ // *Bioorganic Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – N. 2. – P. 247–260.
51. Khalil, A., Edwards, J.A., Rappleye, C.A., Tjarks, W. Design, synthesis, and biological evaluation of aminothiazole derivatives against the fungal pathogens *Histoplasma capsulatum* and *Cryptococcus neoformans* // *Bioorganic Med. Chem.* – 2015. – V. 23. – N. 3. – P. 532–547.
52. Mugnaini, C., Rabbito, A., Brizzi, A., Palombi, N., Petrosino, S., Verde, R., Di Marzo, V., Ligresti, A., Corelli, F. Synthesis of novel 2-(1-adamantanylethylcarboxamido)thiophene derivatives. Selective cannabinoid type 2 (CB2) receptor agonists as potential agents for the treatment of skin inflammatory disease // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 161. – P. 239–251.
53. Braddock, D.C., Lickiss, P.D., Rowley, B.C., Pugh, D., Purnomo, T., Santhakumar, G., Fussell, S.J. Tetramethyl Orthosilicate (TMOS) as a Reagent for Direct Amidation of Carboxylic Acids // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20. – N. 4. – P. 950–953.
54. Yang, Z., Chen, S., Yang, F., Zhang, C., Dou, Y., Zhou, Q., Yan, Y., Tang, L. PPh₃/Selectfluor-Mediated Transformation of Carboxylic Acids into Acid Anhydrides and Acyl Fluorides and Its Application in Amide and Ester Synthesis // *European J. Org. Chem.* – 2019. – V. 2019. – N. 34. – P. 5998–6002.
55. Wang, S.M., Zhao, C., Zhang, X., Qin, H.L. Clickable coupling of carboxylic acids and amines at room temperature mediated by SO₂F₂: A significant breakthrough for the construction of amides and peptide linkages // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – V. 17. – N. 16. – P. 4087–4101.
56. Smedley, C.J., Barrow, A.S., Spiteri, C., Giel, M.C., Sharma, P., Moses, J.E. Sulfur–Fluoride Exchange (SuFEx)-Mediated Synthesis of Sterically Hindered and Electron-Deficient Secondary and Tertiary Amides via Acyl Fluoride Intermediates // *Chem. - A Eur. J.* – 2017. – V. 23. – N. 42. – P. 9990–9995.
57. Due-Hansen, M.E., Pandey, S.K., Christiansen, E., Andersen, R., Hansen, S.V.F., Ulven, T. A protocol for amide bond formation with electron deficient amines and sterically hindered substrates // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V. 14. – N. 2. – P. 430–433.

58. Tenora, L., Alt, J., Dash, R.P., Gadiano, A.J., Novotná, K., Veeravalli, V., Lam, J., Kirkpatrick, Q.R., Lemberg, K.M., Majer, P., Rais, R., Slusher, B.S. Tumor-Targeted Delivery of 6-Diazo-5-oxo-1-norleucine (DON) Using Substituted Acetylated Lysine Prodrugs // *J. Med. Chem.* – 2019. – V. 62. – N. 7. – P. 3524–3538.
59. Pat. WO2019071110A1. Novel glutamine antagonists and uses thereof / Slusher B., Rais R., Majer P., Tenora L., Novotna K., Alt J. – 2019. – pp. 118.
60. Pat. US2013345222A1. Identification of human T2R receptors that respond to bitter compounds that elicit the bitter taste in compositions, and the use thereof in assays to identify compounds that inhibit (block) bitter taste in compositions and use thereof / Karanewsky D. S., Fotsing J. R., Tachdjian C., Arellano M. – 2013. – pp. 256.
61. Pat. WO2019074824A1. Inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase and methods of their use / Seitz S. P., Cherney E. C., Zhu X. – 2019. – pp. 103.
62. Mishiro, K., Yushima, Y., Kunishima, M. Phototriggered Dehydration Condensation Using an Aminocyclopropanone // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19. – N. 18. – P. 4912–4915.
63. Mishiro, K., Kimura, T., Furuyama, T., Kunishima, M. Phototriggered Active Alkyne Generation from Cyclopropanones with Visible Light-Responsive Photocatalysts // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – N. 11. – P. 4101–4105.
64. Funder, E.D., Trads, J.B., Gothelf, K. V. Oxidative activation of dihydropyridine amides to reactive acyl donors // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V. 13. – N. 1. – P. 185–198.
65. Zhu, Y.P., Sergeyev, S., Franck, P., Orru, R.V.A., Maes, B.U.W. Amine Activation: Synthesis of N-(Hetero)arylamides from Isothioureas and Carboxylic Acids // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18. – N. 18. – P. 4602–4605.
66. Zhao, S., Mankad, N.P. Synergistic Copper-Catalyzed Reductive Aminocarbonylation of Alkyl Iodides with Nitroarenes // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – N. 24. – P. 10106–10110.
67. Pat. WO2019140254A1. Multicyclic compounds and use of same for treating tuberculosis / Kahne D., Baidin V., Rubin E., Audette R. – 2019. – pp. 125.
68. Pat. WO2019169158A1. Novel Antimycobacterial heterocyclic amides / Day J., Graham J., Jarvis T., Mcfaddin E., Oochsner U., Sun X., Wong C. – 2019. – pp. 61.
69. Pat. US2014045779A1. Compounds containing an alicyclic structure and anti-tumor application / Xu L. – 2014. – pp. 56.
70. Pat. US2012028938A1. Pyrrole compounds as CRTH2 antagonists / Oost T., Anderskewitz R., Hamprecht D. W., Hoenke C., Martyres D., Rist W., Seither P. – 2012. – pp. 81.
71. Fukuyama, T., T. Reding, M., Kaburagi, Y., Tokuyama, H. Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles by Radical Cyclization with Hypophosphorous Acid and Its Application to Total Synthesis of (±)-Catharanthine // *Heterocycles*. – 2002. – V. 56. – N. 1–2. – P. 313.

72. Tokuyama, H., Yamashita, T., Reding, M.T., Kaburagi, Y., Fukuyama, T. Radical Cyclization of 2-Alkenylthioanilides: A Novel Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – V. 121. – N. 15. – P. 3791–3792.
73. Pat. US3624086A. Adamantanecarboxamidoalkanoic acid amides / Krimmel C. P. – 1971. – pp. 4.
74. Sung, H.H., Tsai, H.J., Liu, J.Y., Morisseau, C., Hammock, B.D. Orally bioavailable potent soluble epoxide hydrolase inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50. – N. 16. – P. 3825–3840.
75. Pat. WO2018132759A1. Compounds and methods use / Voronkov M., Perez E., Healy J., Fernandez J. – 2018. – pp. 139.
76. Pat. CN102464631A. Piperazine substituted 1,3-disubstituted urea compounds and piperazine substituted amide compounds, preparation method, and use thereof / Yaqiu L., Shaoxu H. – 2012. – pp. 80.
77. Krátký, M., Mandíková, J., Trejtnar, F., Buchta, V., Stolaříková, J., Vinšová, J. Synthesis and antimicrobial activity of sulphamethoxazole-based ureas and imidazolidine-2,4,5-triones // *Chem. Pap.* – 2015. – V. 69. – N. 8. – P. 1108–1117.
78. Lukin, A., Kramer, J., Hartmann, M., Weizel, L., Hernandez-Olmos, V., Falahati, K., Burghardt, I., Kalinchenkova, N., Bagnyukova, D., Zhurilo, N., Rautio, J., Forsberg, M., Ihalainen, J., Auriola, S., Leppänen, J., Konstantinov, I., Pogoryelov, D., Proschak, E., Dar'in, D., Krasavin, M. Discovery of polar spirocyclic orally bioavailable urea inhibitors of soluble epoxide hydrolase // *Bioorg. Chem.* – 2018. – V. 80. – N. May. – P. 655–667.
79. Pat. KR20130115696A. Urea analogs as neuroprotective agents / Choo H. A., Pae A. N., Kim J. Y., Park B. G., Lee J. Y., Roh E. J., Park J. E., Ra H. H. – 2013. – pp. 104.
80. Pat. WO2019241311A1. Selective ligands for modulation of girk channels / Thakur G., Logothetis D., Cantwell L., Xu Y., Shekar A. – 2019. – pp. 157.
81. Burmistrov, V. V., Butov, G.M., Karlov, D.S., Palyulin, V.A., Zefirov, N.S., Morisseau, C., Hammock, B.D. Synthesis and properties of diadamantyl-containing symmetric diureas as target-oriented inhibitors of human soluble epoxide hydrolase // *Russ. J. Bioorganic Chem.* – 2016. – V. 42. – N. 4. – P. 404–414.
82. Butov, G.M., Burmistrov, V. V., Danilov, D. V., Pitushkin, D.A., Morisseau, C., Hammock, B.D. Synthesis of adamantyl-containing 1,3-disubstituted diureas and thioureas, efficient targeted inhibitors of human soluble epoxide hydrolase // *Russ. Chem. Bull.* – 2015. – V. 64. – N. 7. – P. 1569–1575.
83. Codony, S., Valverde, E., Leiva, R., Brea, J., Isabel Loza, M., Morisseau, C., Hammock, B.D., Vázquez, S. Exploring the size of the lipophilic unit of the soluble epoxide hydrolase inhibitors // *Bioorganic Med. Chem.* – 2019. – V. 27. – N. 20. – P. 115078.

84. Burmistrov, V., Morisseau, C., D'yachenko, V., Rybakov, V.B., Butov, G.M., Hammock, B.D. Fluoroaromatic fragments on 1,3-disubstituted ureas enhance soluble epoxide hydrolase inhibition // *J. Fluor. Chem.* – 2019. – V. 220. – N. October 2018. – P. 48–53.
85. Pat. US2016083355A1. Compounds which have a protective activity with respect to the action of toxins and of viruses with an intracellular mode of action / Lopez R., Hebbe S., Gillet D., Barbier J. – 2016. – pp. 85.
86. Pat. CN110627689A. Hemigossypol amantadine derivative, preparation therefor and application of hemigossypol amantadine derivative / Zhang B., Shi L. – 2019. – pp. 6.
87. Sroor, F.M., Abbas, S.Y., Basyouni, W.M., El-Bayouki, K.A.M., El-Mansy, M.F., Aly, H.F., Ali, S.A., Arafa, A.F., Haroun, A.A. Synthesis, structural characterization and in vivo anti-diabetic evaluation of some new sulfonylurea derivatives in normal and silicate coated nanoparticle forms as anti-hyperglycemic agents // *Bioorg. Chem.* – 2019. – V. 92. – N. July. – P. 103290.
88. Tassini, S., Sun, L., Lanko, K., Crespan, E., Langron, E., Falchi, F., Kissova, M., Armijos-Rivera, J.I., Delang, L., Mirabelli, C., Neyts, J., Pieroni, M., Cavalli, A., Costantino, G., Maga, G., Vergani, P., Leyssen, P., Radi, M. Discovery of Multitarget Agents Active as Broad-Spectrum Antivirals and Correctors of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator for Associated Pulmonary Diseases // *J. Med. Chem.* – 2017. – V. 60. – N. 4. – P. 1400–1416.
89. Bora, P., Bez, G. Chemoselective isocyanide insertion into the N-H bond using iodine-DMSO: Metal-free access to substituted ureas // *Chem. Commun.* – 2018. – V. 54. – N. 60. – P. 8363–8366.
90. Song, H.X., Han, Z.Z., Zhang, C.P. Concise and Additive-Free Click Reactions between Amines and CF₃SO₃CF₃ // *Chem. - A Eur. J.* – 2019. – V. 25. – N. 46. – P. 10907–10912.
91. Xu, M., Jupp, A.R., Ong, M.S.E., Burton, K.I., Chitnis, S.S., Stephan, D.W. Synthesis of Urea Derivatives from CO₂ and Silylamines // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2019. – V. 58. – N. 17. – P. 5707–5711.
92. Schulz, A., Villinger, A., Westenkirchner, A. Synthesis of 1,3-dichloro- cyclo -1,3-diphosphadiazanes from silylated amino(dichloro)phosphanes // *Inorg. Chem.* – 2013. – V. 52. – N. 19. – P. 11457–11468.
93. Spilovska, K., Korabecny, J., Horova, A., Musilek, K., Nepovimova, E., Drtinova, L., Gazova, Z., Siposova, K., Dolezal, R., Jun, D., Kuca, K. Design, synthesis and in vitro testing of 7-methoxytacrine-amantadine analogues: A novel cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease // *Med. Chem. Res.* – 2015. – V. 24. – N. 6. – P. 2645–2655.
94. Burmistrov, V. V., Butov, G.M. Synthesis and Properties of N-[R-Adamantan-1(2)-yl]-N'-(2-fluorophenyl)ureas—Target-Oriented Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors // *Russ. J. Org. Chem.* – 2018. – V. 54. – N. 9. – P. 1307–1312.

95. Burmistrov, V. V., Butov, G.M., D'yachenko, V.S. Synthesis of N-adamantan-1(2)-yl ureidoacetic acids as precursors of soluble epoxide hydrolase inhibitors // *Russ. J. Org. Chem.* – 2016. – V. 52. – N. 4. – P. 582–584.
96. Burmistrov, V., Morisseau, C., Lee, K.S.S., Shihadih, D.S., Harris, T.R., Butov, G.M., Hammock, B.D. Symmetric adamantyl-diureas as soluble epoxide hydrolase inhibitors // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 24. – N. 9. – P. 2193–2197.
97. Peng, J., Zhao, L., Wang, L., Chen, H., Qiu, Y., Wang, J., Yang, H., Liu, J., Liu, H. Design, synthesis, and biological evaluation of 2-(phenoxyaryl)-3-urea derivatives as novel P2Y1 receptor antagonists // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 158. – P. 302–310.
98. Pat. WO2019178248A1. Inhibitors of integrin α 2 β 1 and methods of use / Sheppard D., Sundaram A., Degrado W., Jo H. – 2019. – pp. 299.
99. Pat. WO2020018970A1. Sulfonylurea compounds as inhibitors of interleukin-1 activity / Stafford J., Veal J., Trzoss L., Mcbrise C., Pastor R., Staben S., Stivala C., Volgraf M. – 2020. – pp. 200.
100. Schwartz, B.D., Skinner-Adams, T.S., Andrews, K.T., Coster, M.J., Edstein, M.D., MacKenzie, D., Charman, S.A., Koltun, M., Blundell, S., Campbell, A., Pouwer, R.H., Quinn, R.J., Beattie, K.D., Healy, P.C., Davis, R.A. Synthesis and antimalarial evaluation of amide and urea derivatives based on the thiaplakortone A natural product scaffold // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V. 13. – N. 5. – P. 1558–1570.
101. Abdelazeem, A.H., Habash, M., Maghrabi, I.A., Taha, M.O. Synthesis and evaluation of novel diphenylthiazole derivatives as potential anti-inflammatory agents // *Med. Chem. Res.* – 2015. – V. 24. – N. 10. – P. 3681–3695.
102. Taha, M., Ismail, N.H., Imran, S., Wadood, A., Rahim, F., Riaz, M. Synthesis of potent urease inhibitors based on disulfide scaffold and their molecular docking studies // *Bioorganic Med. Chem.* – 2015. – V. 23. – N. 22. – P. 7211–7218.
103. Al-Abdullah, E.S., Al-Tuwaijri, H.M., Hassan, H.M., Al-Alshaikh, M.A., Habib, E.E., El-Emam, A.A. Synthesis, antimicrobial and hypoglycemic activities of novel N-(1-adamantyl)carbothioamide derivatives. – 2015. – V. 20. – N. 5. – P. 8125–8143.
104. Mibu, N., Yokomizo, K., Murakami, K., Ono, Y., Ishimaru, M., Otsubo, M., Inao, H., Ono, Y., Zhou, J.R., Sumoto, K. Antiviral activity and molecular geometry of some new symmetrical tris(aminoalkyl)amine derivatives // *Chem. Pharm. Bull.* – 2016. – V. 64. – N. 12. – P. 1769–1780.
105. Burmistrov, V., Morisseau, C., Pitushkin, D., Karlov, D., Fayzullin, R.R., Butov, G.M., Hammock, B.D. Adamantyl thioureas as soluble epoxide hydrolase inhibitors // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2018. – V. 28. – N. 13. – P. 2302–2313.

106. Pat. CN110054577A. Compound comprising urea and thiourea structures and synthesis method and application of compound / Cheng M., Meng X., Meng Y., Tang H., Xu W., Zhang Y. – 2019. – pp. 28.
107. Gallego-Yerga, L., Lomazzi, M., Sansone, F., Mellet, C.O., Casnati, A., Fernández, J.M.G. Glycoligand-targeted core-shell nanospheres with tunable drug release profiles from calixarene-cyclodextrin heterodimers // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – N. 56. – P. 7440–7443.
108. Pat. WO2019178119A1. Aminocoumarin compounds and methods of their use / Kahne D., Mandler M. – 2018. – pp. 238.
109. Pat. WO2018112382A1. Imidazopyrrolopyridine as inhibitors of the jak family of kinases / Bacani G., Chai W., Koudriakova T., Krawczuk P., Kreutter K., Leonard K., Rizzolio M., Seierstad M., Smith R., Tichenor M., Venable J., Wang A. – 2018. – pp. 452.
110. Krátký, M., Vinšová, J. Salicylanilide N-monosubstituted carbamates: Synthesis and in vitro antimicrobial activity // *Bioorganic Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – N. 6. – P. 1322–1330.
111. Krátký, M., Štěpánková, Š., Vorčáková, K., Vinšová, J. Investigation of salicylanilide and 4-chlorophenol-based N-monosubstituted carbamates as potential inhibitors of acetyl- and butyrylcholinesterase // *Bioorg. Chem.* – 2018. – V. 80. – N. July. – P. 668–673.
112. Pat. WO2014100417A1. Compounds, compositions, and methods for the treatment of cancers / Aargova R., Barder T., Bilodeau M., Dunbar C., Lee E., Rockwood D., Shinde R., Soo P. – 2014. – pp. 96.
113. Ettari, R., Previti, S., Cosconati, S., Kesselring, J., Schirmeister, T., Grasso, S., Zappalà, M. Synthesis and biological evaluation of novel peptidomimetics as rhodesain inhibitors // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2016. – V. 31. – N. 6. – P. 1184–1191.
114. Pat. US2016083355A1. Compounds which have a protective activity with respect to the action of toxins and of viruses with an intracellular mode of action / Barbier J., Gillet D., Hebbe S., Lopez R. – 2016. – pp. 85.
115. Pat. FR2272651A1. Nouveaux composes d'ammonium quaternaire, leur procede de preparation et leur application / 1975. – pp. 24.
116. Pat. US3992431A. Quaternary compounds having anti-microbial activity / Bauman R. – 1976. – pp. 6.
117. Hui, Z., Zhang, M., Cong, L., Xia, M., Dong, J. Synthesis and Antiproliferative Effects of Amino-Modified Perillyl Alcohol Derivatives. – 2014. – V. 19. – N. 5. – P. 6671–6682.
118. Pat. CN104945335A. Perilla amine compound as well as preparation and application thereof / Dong J., Hui Z., Tao S., Xia M., Xu L., Zhang M. – 2015. – pp. 10.

119. Chen, J., Lu, M., Jing, Y., Dong, J. The synthesis of l-carvone and limonene derivatives with increased antiproliferative effect and activation of ERK pathway in prostate cancer cells // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 14. – N. 19. – P. 6539–6547.
120. Ardashov, O. V., Pavlova, A. V., Korchagina, D. V., Volcho, K.P., Tolstikova, T.G., Salakhutdinov, N.F. Antiparkinsonian activity of some 9-N-, O-, S- and C-derivatives of 3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – V. 21. – N. 5. – P. 1082–1087.
121. Anzaldi, M., Viale, M., Macciò, C., Castagnola, P., Oliveri, V., Rosano, C., Balbi, A. Synthesis of short retinoidal amides related to fenretinide: antioxidant activities and differentiation-inducing ability // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2017. – V. 79. – N. 4. – P. 725–736.
122. Evans, B.E., Lundell, G.F., Gilbert, K.F., Bock, M.G., Rittle, K.E., Carroll, L.A., Williams, P.D., Pawluczyk, J.M., Leighton, J.L. Nanomolar-affinity, non-peptide oxytocin receptor antagonists // *J. Med. Chem.* – 1993. – V. 36. – N. 25. – P. 3993–4005.
123. Ortar, G., Petrocellis, L. De, Morera, L., Moriello, A.S., Orlando, P., Morera, E., Nalli, M., Marzo, V. Di. (–)-Menthylamine derivatives as potent and selective antagonists of transient receptor potential melastatin type-8 (TRPM8) channels // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 20. – N. 9. – P. 2729–2732.
124. Schopohl, M.C., Bergander, K., Kataeva, O., Fröhlich, R., Waldvogel, S.R. Synthesis and Characterization of Enantiomerically Pure Menthylamines and Their Isocyanates // *Synthesis (Stuttg.)*. – 2003. – N. 17. – P. 2689–2694.
125. Li, K., Grooms, G.M., Khan, S.M., Hernandez, A.G., Witola, W.H., Stec, J. Novel acyl carbamates and acyl / diacyl ureas show in vitro efficacy against *Toxoplasma gondii* and *Cryptosporidium parvum* // *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.* – 2020. – V. 14. – N. August. – P. 80–90.
126. Pat. WO2006045119A2. Improved inhibitors for the soluble epoxide hydrolase / Hammock B., Kim I.-H., Morisseau C., Newman J., Watanabe T. – 2006. – pp. 179.
127. Pat. US20040033986A1. Anti tubercular drug: compositions and methods / Barry C., Bogatcheva E., Einck L., Lee R., Protopopova M., Slayden R. – February 2004. – pp. 156.
128. Meng, Q., Luo, H., Liu, Y., Li, W., Zhang, W., Yao, Q. Synthesis and evaluation of carbamate prodrugs of SQ109 as antituberculosis agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – N. 10. – P. 2808–2810.
129. Meng, Q., Luo, H., Chen, Y., Wang, T., Yao, Q. Synthesis of novel [1,2]-diamines with antituberculosis activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – N. 18. – P. 5372–5375.

130. Onajole, O.K., Govender, P., Helden, P.D. van, Kruger, H.G., Maguire, G.E.M., Wiid, I., Govender, T. Synthesis and evaluation of SQ109 analogues as potential anti-tuberculosis candidates // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45. – N. 5. – P. 2075–2079.
131. Pat. WO2015035234A2. Anti-microbial compounds and compositions / Li K., Oldfield E. – 2015. – pp. 60.
132. Feng, X., Zhu, W., Schurig-Briccio, L.A., Lindert, S., Shoen, C., Hitchings, R., Li, J., Wang, Y., Baig, N., Zhou, T., Kim, B.K., Crick, D.C., Cynamon, M., McCammon, J.A., Gennis, R.B., Oldfield, E. Antiinfectives targeting enzymes and the proton motive force // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2015. – V. 112. – N. 51. – P. E7073–E7082.
133. Greidanus, J.W. Chemistry of 2-substituted adamantanes. II. Preparation of 2-adamantanethiol and some of its derivatives. Aromatic solvent-induced shifts in their n.m.r. spectra // *Can. J. Chem.* – 1970. – V. 48. – N. 22. – P. 3593–3597.
134. Dikumar, E.A., Kozlov, N.G., Potkin, V.I., Kovganko, N. V. 1-Adamantanecarboxylic acid esters of certain terpenols, sterols, and plant phenols // *Chem. Nat. Compd.* – 2003. – V. 39. – N. 3. – P. 276–279.
135. Akgun, B., Hall, D.G. Fast and Tight Boronate Formation for Click Bioorthogonal Conjugation // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2016. – V. 55. – N. 12. – P. 3909–3913.
136. Godeau, J., Fontaine-Vive, F., Antoniotti, S., Duñach, E. Experimental and theoretical studies on the bismuth-triflate-catalysed cycloisomerisation of 1,6,10-trienes and aryl polyenes // *Chem. - A Eur. J.* – 2012. – V. 18. – N. 52. – P. 16815–16822.
137. Ottenbacher, R. V., Samsonenko, D.G., Talsi, E.P., Bryliakov, K.P. Highly efficient, regioselective, and stereospecific oxidation of aliphatic C-H groups with H₂O₂, catalyzed by aminopyridine manganese complexes // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – N. 17. – P. 4310–4313.
138. Szczerbowski, D., Schulz, S., Zarbin, P.H.G. Total synthesis of four stereoisomers of methyl 4,8,12-trimethylpentadecanoate, a major component of the sex pheromone of the stink bug: *Edessa mediatubunda* // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – V. 18. – N. 26. – P. 5034–5044.
139. Kobayashi, S., Tamura, T., Yoshimoto, S., Kawakami, T., Masuyama, A. 4-Methyltetrahydropyran (4-MeTHP): Application as an Organic Reaction Solvent // *Chem. - An Asian J.* – 2019. – V. 14. – N. 21. – P. 3921–3937.
140. Alcaraz Janßen, M., Thiele, C.M. Poly- γ -S-perillyl-l-glutamate and Poly- γ -S-perillyl-d-glutamate: Diastereomeric Alignment Media Used for the Investigation of the Alignment Process // *Chem. - A Eur. J.* – 2020. – V. 26. – N. 35. – P. 7831–7839.
141. Liu, H.X., Tan, H.B., He, M.T., Li, L., Wang, Y.H., Long, C.L. Isolation and synthesis of two hydroxychavicol heterodimers from *Piper nudibaccatum* // *Tetrahedron.* – 2015. – V. 71. – N. 16. – P. 2369–2375.

142. Mukherjee, S., Maji, B., Tlahuext-Aca, A., Glorius, F. Visible-Light-Promoted Activation of Unactivated C(sp³)-H Bonds and Their Selective Trifluoromethylthiolation // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – V. 138. – N. 50. – P. 16200–16203.
143. Saito, T., Yagai, S. Hierarchical self-assembly of an azobenzene dyad with inverted amide connection into toroidal and tubular nanostructures // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – V. 18. – N. 21. – P. 3996–3999.
144. Mo, J.Y., Epifanov, M., Hodgson, J.W., Dubois, R., Sammis, G.M. One-Pot Substitution of Aliphatic Alcohols Mediated by Sulfuryl Fluoride // *Chem. - A Eur. J.* – 2020. – V. 26. – N. 22. – P. 4958–4962.
145. Sen, S.E., Roach, S.L. A Convenient Two-Step Procedure for the Synthesis of Substituted Allylic Amines from Allylic Alcohols // *Synthesis (Stuttg.)*. – 1995. – V. 1995. – N. 07. – P. 756–758.
146. Zhou, Y., Dong, J., Zhang, F., Gong, Y. Synthesis of C 1 -Symmetric Chiral Secondary Diamines and Their Applications in the Asymmetric Copper(II)-Catalyzed Henry (Nitroaldol) Reactions // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – N. 2. – P. 588–600.
147. Demidova, Y.S., Suslov, E. V., Simakova, O.A., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Simakova, I.L., Murzin, D.Y. Selective one-pot carvone oxime hydrogenation over titania supported gold catalyst as a novel approach for dihydrocarvone synthesis // *J. Mol. Catal. A Chem.* – 2016. – V. 342. – P. 142–148.
148. Breitner, E., Roginski, E., Rylander, P.N. Hydrogenation of oximes with platinum metal catalysts // *J. Chem. Soc.* – 1959. – N. 2918. – P. 2918.
149. Sankar, M., He, Q., Engel, R. V., Sainna, M.A., Logsdail, A.J., Roldan, A., Willock, D.J., Agarwal, N., Kiely, C.J., Hutchings, G.J. Role of the Support in Gold-Containing Nanoparticles as Heterogeneous Catalysts // *Chem. Rev.* – 2020. – V. 120. – N. 8. – P. 3890–3938.
150. Becerra, J.A., Arbeláez, Ó.F., Villa, A.L. Transformation of monoterpenes and monoterpenoids using gold-based heterogeneous catalysts // *Brazilian J. Chem. Eng.* – 2020. – V. 37. – N. 1. – P. 1–27.
151. Shimizu, K.I., Miyamoto, Y., Kawasaki, T., Tanji, T., Tai, Y., Satsuma, A. Chemoselective hydrogenation of nitroaromatics by supported gold catalysts: mechanistic reasons of size- and support-dependent activity and selectivity // *J. Phys. Chem. C.* – 2009. – V. 113. – N. 41. – P. 17803–17810.
152. Corma, A., Serna, P., García, H. Gold catalysts open a new general chemoselective route to synthesize oximes by hydrogenation of α,β -unsaturated nitrocompounds with H₂ // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – N. 20. – P. 6358–6359.
153. Wang, X., Perret, N., Keane, M.A. Gas phase hydrogenation of nitrocyclohexane over supported gold catalysts // *Appl. Catal. A Gen.* – 2013. – V. 467. – P. 575–584.

154. Demidova, Y.S., Mozhaitsev, E.S., Suslov, E. V., Nefedov, A.A., Saraev, A.A., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Simakov, A., Simakova, I.L., Murzin, D.Y. Menthylamine synthesis via gold-catalyzed hydrogenation of menthone oxime // *Appl. Catal. A Gen.* – 2020. – V. 605. – N. August. – P. 117799.
155. Demidova, Y.S., Mozhaitsev, E.S., Munkuev, A.A., Suslov, E. V., Saraev, A.A., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Simakova, I.L., Murzin, D.Y. Monoterpenoid Oximes Hydrogenation Over Platinum Catalysts // *Top. Catal.* – 2020. – V. 63. – N. 1–2. – P. 187–195.
156. Bulman Page, P.C., Murrell, V.L., Limousin, C., Laffan, D.D.P., Bethell, D., Slawin, A.M.Z., Smith, T.A.D. The first stable enantiomerically chiral pure N-H oxaziridines: Synthesis and reactivity // *J. Org. Chem.* – 2000. – V. 65. – N. 13. – P. 4204–4207.
157. Mukherjee, A., Wu, Q., le Noble, W.J. Face Selection in Claisen Rearrangements // *J. Org. Chem.* – 1994. – V. 59. – N. 12. – P. 3270–3274.
158. Maddar, A., Sebastian, S., Van Haver, D., J. De Clercq, P., Maskill, H. Mechanism of esterification of 1,3-dimethylamino alcohols by N-acetylimidazole in acetonitrile and the influence of alkyl and geminal dialkyl substitution upon the rate // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* – 1997. – V. 2. – N. 12. – P. 2787.
159. Molle, G., Bauer, P., Dubois, J.E. Formation of cage-structure organomagnesium compounds. Influence of the degree of adsorption of the transient species at the metal surface // *J. Org. Chem.* – 1982. – V. 47. – N. 21. – P. 4120–4128.
160. Бурмистров, В.В., Першин, В.В., Бутов, Г.М. Синтез и химические свойства 1-изоцианато-3,5-диметиладамантана. – 2012. – V. 5. – N. 92. – P. 62–66.
161. Pat. WO2009131669A2. Carbamate and urea inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 / Claremon D. A., Singh S. B., Tice C. M., Ye Y., Zhuang L., Ye Y., Singh S. B., Tice C. M. – 2009. – pp. 152.
162. Burmistrov, V. V., Butov, G.M., Pitushkin, D.A. Synthesis of adamantyl-containing isothiocyanates // *Russ. J. Org. Chem.* – 2015. – V. 51. – N. 12. – P. 1795–1796.
163. Pitushkin, D.A., Burmistrov, V. V., Butov, G.M. Synthesis of Homologs of 1-Isothiocyanatoadamantane // *Russ. J. Org. Chem.* – 2018. – V. 54. – N. 10. – P. 1475–1479.
164. Ghosh, A.K., Brindisi, M. Organic Carbamates in Drug Design and Medicinal Chemistry // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – N. 7. – P. 2895–2940.
165. Yoder, C.H., Komoriya, A., Kochanowski, J.E., Suydam, F.H. Hindered Rotation in Some Organometallic Carbamates, Thiocarbamates, and Dithiocarbamates // *J. Am. Chem. Soc.* – 1971. – V. 93. – N. 24. – P. 6515–6518.

166. Всемирная Организация Здравоохранения: официальный сайт [Электронный ресурс] / URL: <https://www.who.int/csr/resources/publications/smallpox/synthetic-biology-technology-smallpox/en/> (дата обращения: 15.09.2020).
167. U.S. Food and Drug Administration [Электронный ресурс] / URL: <https://www.fda.gov/%0ANewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm613496.%0Ahtm> (дата обращения: 20.07.2018).
168. Mazurkov, O.Y., Kabanov, A.S., Shishkina, L.N., Sergeev, A.A., Skarnovich, M.O., Bormotov, N.I., Skarnovich, M.A., Ovchinnikova, A.S., Titova, K.A., Galahova, D.O., Bulychev, L.E., Sergeev, A.A., Taranov, O.S., Selivanov, B.A., Tikhonov, A.Y., Zavjalov, E.L., Agafonov, A.P., Sergeev, A.N. New effective chemically synthesized anti-smallpox compound NIOCH-14 // J. Gen. Virol. – 2016. – V. 97. – N. 5. – P. 1229–1239.
169. Damon, I.K., Damaso, C.R., McFadden, G. Are We There Yet? The Smallpox Research Agenda Using Variola Virus // PLoS Pathog. – 2014. – V. 10. – N. 5. – P. 3–5.
170. Parker, S., Chen, N.G., Foster, S., Hartzler, H., Hembrador, E., Hruby, D., Jordan, R., Lanier, R., Painter, G., Painter, W., Sagartz, J.E., Schriewer, J., Mark Buller, R. Evaluation of disease and viral biomarkers as triggers for therapeutic intervention in respiratory mousepox - An animal model of smallpox // Antiviral Res. – 2012. – V. 94. – N. 1. – P. 44–53.
171. Selivanov, B.A., Tikhonov, A.Y., Belanov, E.F., Bormotov, N.I., Kabanov, A.S., Mazurkov, O.Y., Serova, O.A., Shishkina, L.N., Agafonov, A.P., Sergeev, A.N. Synthesis and Antiviral Activity of 1-Aryl-3-(3,5-Dioxo-4-Azatetracyclo-[5.3.2.02,6.08,10]Dodec-11-EN-4-YL)Ureas // Pharm. Chem. J. – 2017. – V. 51. – N. 6. – P. 439–443.
172. Hevener, K.E., Verstak, T.A., Lutat, K.E., Riggsbee, D.L., Mooney, J.W. Recent developments in topoisomerase-targeted cancer chemotherapy // Acta Pharm. Sin. B. – 2018. – V. 8. – N. 6. – P. 844–861.
173. Li, F., Jiang, T., Li, Q., Ling, X. Camptothecin (CPT) and its derivatives are known to target topoisomerase I (Top1) as their mechanism of action: Did we miss something in CPT analogue molecular targets for treating human disease such as cancer? // Am. J. Cancer Res. – 2017. – V. 7. – N. 12. – P. 2350–2394.
174. Hsiang, Y.H., Hertzberg, R., Hecht, S., Liu, L.F. Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I // J. Biol. Chem. – 1985. – V. 260. – N. 27. – P. 14873–14878.
175. Cuya, S.M., Bjornsti, M.-A., van Waardenburg, R.C.A.M. DNA topoisomerase-targeting chemotherapeutics: what's new? // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2017. – V. 80. – N. 1. – P. 1–14.

176. Pommier, Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond // *Nat. Rev. Cancer.* – 2006. – V. 6. – N. 10. – P. 789–802.
177. Iyama, T., Wilson, D.M. DNA repair mechanisms in dividing and non-dividing cells // *DNA Repair (Amst).* – 2013. – V. 12. – N. 8. – P. 620–636.
178. Lebedeva, N.A., Rechkunova, N.I., Lavrik, O.I. AP-site cleavage activity of tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 // *FEBS Lett.* – 2011. – V. 585. – N. 4. – P. 683–686.
179. Jakobsen, A.-K., Lauridsen, K.L., Samuel, E.B., Proszek, J., Knudsen, B.R., Hager, H., Stougaard, M. Correlation between topoisomerase I and tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 activities in non-small cell lung cancer tissue // *Exp. Mol. Pathol.* – 2015. – V. 99. – N. 1. – P. 56–64.
180. Perego, P., Cossa, G., Tinelli, S., Corna, E., Carenini, N., Gatti, L., De Cesare, M., Ciusani, E., Zunino, F., Luison, E., Canevari, S., Zaffaroni, N., Beretta, G.L. Role of tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 and inter-players in regulation of tumor cell sensitivity to topoisomerase i inhibition // *Biochem. Pharmacol.* – 2012. – V. 83. – N. 1. – P. 27–36.
181. Meisenberg, C., Gilbert, D.C., Chalmers, A., Haley, V., Gollins, S., Ward, S.E., El-Khamisy, S.F. Clinical and cellular roles for TDP1 and TOP1 in modulating colorectal cancer response to irinotecan // *Mol. Cancer Ther.* – 2015. – V. 14. – N. 2. – P. 575–585.
182. Blasiak, J. DNA-Damaging Anticancer Drugs – A Perspective for DNA Repair- Oriented Therapy // *Curr. Med. Chem.* – 2017. – V. 24. – N. 15. – P. 1488–1503.
183. Pommier, Y., Huang, S.N. yin N., Gao, R., Das, B.B., Murai, J., Marchand, C. Tyrosyl-DNA-phosphodiesterases (TDP1 and TDP2) // *DNA Repair (Amst).* – 2014. – V. 19. – P. 114–129.
184. Li-Zhulanov, N., Zakharenko, A., Chepanova, A., Patel, J., Zafar, A., Volcho, K., Salakhutdinov, N., Reynisson, J., Leung, I., Lavrik, O. A Novel Class of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Inhibitors That Contains the Octahydro-2H-chromen-4-ol Scaffold. – 2018. – V. 23. – N. 10. – P. 2468–2481.
185. Khomenko, T., Zakharenko, A., Odarchenko, T., Arabshahi, H.J., Sannikova, V., Zakharova, O., Korchagina, D., Reynisson, J., Volcho, K., Salakhutdinov, N., Lavrik, O. New inhibitors of tyrosyl-DNA phosphodiesterase I (Tdp 1) combining 7-hydroxycoumarin and monoterpene moieties // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – N. 21. – P. 5573–5581.
186. Zakharenko, A.L., Ponomarev, K.U., Suslov, E. V., Korchagina, D. V., Volcho, K.P., Vasil'eva, I.A., Salakhutdinov, N.F., Lavrik, O.I. Inhibitory properties of nitrogen-containing adamantane derivatives with monoterpene fragments against tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 // *Russ. J. Bioorganic Chem.* – 2015. – V. 41. – N. 6. – P. 657–662.

187. Jensen, P.W., Falconi, M., Kristoffersen, E.L., Simonsen, A.T., Cifuentes, J.B., Marcussen, L.B., Frøhlich, R., Vagner, J., Harmsen, C., Juul, S., Ho, Y.-P., Withers, M.A., Lupski, J.R., Koch, J., Desideri, A., Knudsen, B.R., Stougaard, M. Real-time detection of TDP1 activity using a fluorophore–quencher coupled DNA-biosensor // *Biosens. Bioelectron.* – 2013. – V. 48. – P. 230–237.
188. Antony, S., Marchand, C., Stephen, A.G., Thibaut, L., Agama, K.K., Fisher, R.J., Pommier, Y. Novel high-throughput electrochemiluminescent assay for identification of human tyrosyl-DNA phosphodiesterase (Tdp1) inhibitors and characterization of furamidine (NSC 305831) as an inhibitor of Tdp1 // *Nucleic Acids Res.* – 2007. – V. 35. – N. 13. – P. 4474–4484.
189. Laizure, S.C., Herring, V., Hu, Z., Witbrodt, K., Parker, R.B. The role of human carboxylesterases in drug metabolism: have we overlooked their importance? // *Pharmacotherapy.* – 2013. – V. 33. – N. 2. – P. 210–222.
190. Kovaleva, K., Oleshko, O., Mamontova, E., Yarovaya, O., Zakharova, O., Zakharenko, A., Kononova, A., Dyrkheeva, N., Cheresiz, S., Pokrovsky, A., Lavrik, O., Salakhutdinov, N. Dehydroabietylamine Ureas and Thioureas as Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Inhibitors That Enhance the Antitumor Effect of Temozolomide on Glioblastoma Cells // *J. Nat. Prod.* – 2019. – V. 82. – N. 9. – P. 2443–2450.
191. Гордон, А., Форд, Р. Спутник химика: пер. с англ. – М.: Мир, 1976. – 541 с.
192. Ferreira, M.J., Emerenciano, V., Linia, G.A., Romoff, P., Macari, P.A., Rodrigues, G.. ¹³C NMR spectroscopy of monoterpenoids // *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* – 1998. – V. 33. – N. 3–4. – P. 153–206.
193. Hagiwara, H., Ohtsubo, S., Kato, M. Facile preparation of thiocarbonylimidazolid by organic solid state reaction // *Tetrahedron.* – 1997. – V. 53. – N. 7. – P. 2415–2420.