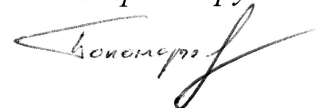


Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук

На правах рукописи



Пономарев Константин Юрьевич

Синтез ди- и триазаадамантанов, содержащих монотерпеновые фрагменты

02.00.03 – органическая химия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор РАН
Волчо Константин Петрович

Новосибирск – 2017

Оглавление

Список сокращений.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	3
ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	7
Глава 1. Синтез и биологическая активность 1,3-диаза- и 1,3,5-триазаадамантанов.	7
1.1 Синтез 1,3-диазаадамантан-6-онов из уротропина и биспидинов.....	8
1.2 Синтез биспидинов конденсацией альдегидов, кетонов и ацетата аммония. Синтез 1,3- диазаадамантанов из биспидинов.....	23
1.3 Синтез 1,3-диазаадамантанов конденсацией пиперидина с аммиаком и формальдегидом.....	27
1.4 Реакции по 6 положению 5,7-замещенных диазаадамантанов	28
1.5 Получение ЧАО из 5,7-замещенных диазаадамантанов.....	30
1.6 Синтез 7-замещенных 1,3,5-триазаадамантанов	30
1.7 Синтез 2,4,6-замещенных 1,3,5-триазаадамантанов	37
Заключение	41
Глава 2. Обсуждение результатов.....	43
2.1 Синтез 2-замещенных 1,3-диазаадамантан-6-онов конденсацией 1,5-диметилбиспидинона с альдегидами монотерпенового ряда.....	45
2.2 Результаты исследования анальгетической активности соединений 113а-г	57
2.3 Исследование активности соединений 113а,b,h,j,p на наличие ингибирующей активности в отношении Tdp1	62
2.4 Синтез 1,3-диазаадамантанов, замещенных по 5, 6 и 7 положению	63
2.5. Результаты фармакологических исследований 1,3-диазаадамантанов, замещенных по 5, 6 и 7 положениям.....	68
2.6 Синтез 6-амино-1,3-диазаадамантанов, содержащих монотерпеновый фрагмент	70
2.7 Результаты исследования анальгетической активности 6-амино-1,3-диазаадамантанов, содержащих монотерпеновый фрагмент.....	72
2.8 Результаты исследования противовирусной активности 6-амино-1,3-диазаадамантанов, содержащих монотерпеновый фрагмент.....	74
2.9 Синтез 2-замещенных 1,3-диазаадамантан-6-онов конденсацией 1,5-диметилбиспидинона с кетонами	76
2.10 Результаты фармакологических исследований 2-замещенных 1,3-диазаадамантан-6-онов.....	80
2.11 Синтез N-замещенных 7-амино-1,3,5-триазаадамантанов	82
Глава 3. Экспериментальная часть	84
ВЫВОДЫ.....	106
Список литературы	107

Список сокращений

TPO – торможение роста опухоли

МПД – максимально переносимая доза

МДК – минимальная действующая концентрация

LD₅₀ – средняя доза вещества, вызывающая гибель половины членов испытываемой группы.

LD₁₀₀ – наименьшее количество (концентрация) вещества, которое вызывает гибель всех членов испытываемой группы.

IC₅₀ (концентрация полумаксимального ингибирования) – показатель эффективности лиганда при ингибирующем биохимическом или биологическом взаимодействии

DFT (Density functional theory) – Теория функционала плотности

AIM (Atoms in molecules) – «Атомы в молекулах»

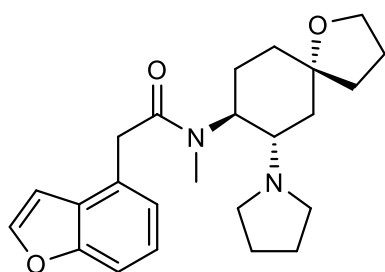
IBX – *o*-йодоксибензойная кислота

Tween-80 – (Твин-80) полисорбат, неионогенное ПАВ

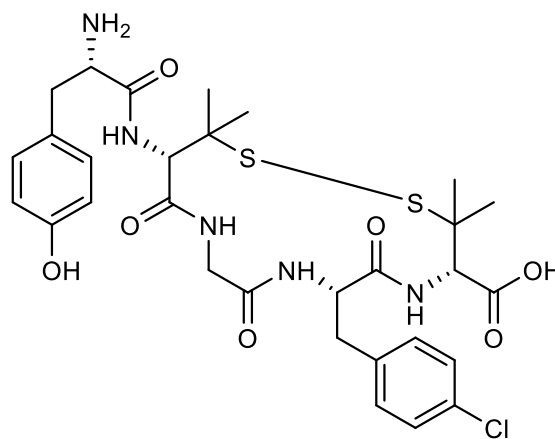
Cl-977 – «Энадолин», 2-(бензофуран-4-ил)-*N*-метил-*N*-((5*R*,7*S*,8*S*)-7-(пирролидин-1-ил)-1-оксаспиро[4.5]декан-8-ил)этанамид

pCl-DPDPE – Tyr-D-Pen-Gly-p-chloro-Phe-D-Pen-энкефалин

mPEG – метиловый эфир полиэтиленгликоля



Cl-977



pCl-DPDPE

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Значительный интерес исследователей к химическим превращениям монотерпеновых соединений обусловлен их высокой доступностью и разнообразной биологической активностью. Медицинское применение монотерпенов и монотерпеноидов основано на их антисептических, спазмолитических, седативных, противовоспалительных, бактерицидных, анальгетических и других свойствах.

Широкое применение в медицинской химии и клинической практике находят производные адамантана, обладающие выраженной нейротропной, психотропной, антикаталептической, антипаркинсонической, антибактериальной, противовирусной и анальгетической активностями. Однако их применение в ряде случаев сталкивается с различными проблемами: это и большое количество побочных эффектов, и возникновение резистентности у вирусов и бактерий к препаратам данного типа. В Лаборатории физиологически активных соединений НИОХ СО РАН было обнаружено, что производные адамантана, содержащие монотерпеноидный остаток, проявляют противовирусную активность в отношении штаммов вируса гриппа, резистентного к имеющимся адамантансодержащим лекарственным препаратам. Однако эффективность синтезированных веществ оказалась недостаточной для выбора соединения-лидера.

С другой стороны, интересная биологическая активность была обнаружена у некоторых азаадамантанов, являющихся аналогами адамантанов, но содержащих атомы азота в узловых положениях молекулы. В то же время, исследования биологической активности азаадамантанов проведены лишь по нескольким направлениям на достаточно узком круге субстратов, содержащих в качестве заместителей ароматические или простейшие алифатические заместители.

Весьма перспективным с точки зрения изучения биологической активности представляется объединение фрагментов монотерпенов и азаадамантанов в одной молекуле. Следует отметить, что описан лишь один пример использования монотерпена для синтеза производного азаадамантана, при этом биологическая активность полученного продукта не изучалась.

Цель и задачи работы. Синтез соединений, сочетающих азаадамантановый и монотерпеноидный фрагменты, для последующего изучения их биологической активности.

Основные задачи данного исследования:

- Разработка методик и синтез библиотек производных 1,3-диазаадамантанов, содержащих монотерпеновый фрагмент, для дальнейшего изучения их биологической активности и выявления зависимости «структура-активность».

- Разработка методик и синтез библиотек производных 1,3,5-триазаадамантанов, содержащих монотерпеновый фрагмент, для дальнейшего изучения их биологической активности и выявления зависимости «структура-активность».

- Синтез структурных аналогов и стереоизомеров соединений, проявивших существенную биологическую активность.

Научная новизна и практическая значимость. В результате проведенной работы были впервые изучены реакции монотерпеноидных альдегидов с 1,5-дизамещенными-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онами, 6-амино-5,7-диметил-1,3-диаза- и 7-амино-1,3,5-триазаадамантанами и получен набор 1,3-диаза- и 1,3,5-триазаадамантанов, содержащих монотерпеновый фрагмент, для последующего изучения их биологической активности. Взаимодействием монотерпеноидного кетона дигидрокарвона с 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оном был получен соответствующий спироциклический продукт. Показано, что в случае взаимодействия 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с кетонами ψ -иононом и ментоном протекание реакции возможно при добавке кислотных катализаторов (ионообменная смола «Amberlyst 15», муравьиная кислота) и в более жестких условиях, чем в случае с монотерпеноидными альдегидами.

Для 2-((1*R*,5*S*)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)- и 2-(2,6-диметилгепт-5-ен-1-ил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-онов, полученных взаимодействием 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с (-)-миртеналем и цитралем, соответственно, и проявивших высокую анальгетическую активность, синтезирован ряд структурных аналогов. Направленным синтезом получены соединения, являющиеся изомерами, гомологами или аналогами наиболее физиологически активных соединений. Проведенный анализ зависимости «структура – биологические свойства» позволил выявить фрагменты молекул, имеющие важное значение для проявления биологической активности. Так, наибольшую анальгетическую активность проявили производные цитронеллала и (-)-миртеналя. Наличие дополнительной двойной связи, гидроксигруппы или отсутствие двойных связей в молекуле ациклического фрагмента, а также переход к (+)-энантиомеру, увеличение длины боковой цепи или наличие кето-группы в случае бициклического монотерпенового заместителя, приводило к снижению или исчезновению анальгетической активности 2-замещенных-5,7-диметил-1,3-диазаадамантанов. Увеличение длины боковых цепей по положениям 5 и 7 молекулы 2-замещенного 1,3-диазаадамантана или переход к замещенным 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантанам (кроме производного с (-)-миртеналем) также приводили к исчезновению анальгетической активности.

Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, обладающие высокой анальгетической и противовирусной активностями, а так же ингибиторы фермента репарации ДНК человека Tdp1. Практическая значимость работы подтверждена патентом РФ, посвященному обнаружению у синтезированных в работе соединений высокой анальгетической активности в сочетании с низкой токсичностью.

Структура диссертации. Работа изложена на 116 страницах машинописного текста, содержит 76 схем, 13 рисунков, 8 таблиц. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы (109 литературных источников). Литературный обзор посвящен синтезу и исследованию биологической активности производных 1,3-диаза- и 1,3,5-триазаадамантанов.

Для удобства чтения, публикации соискателя в списке литературы выделены жирным шрифтом.

Апробация работы. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых международных журналах и 1 патент РФ, а также тезисы четырех докладов на российских и международных конференциях.

Результаты работы докладывались на следующих конференциях: Молодежная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2015), Международный кластер конференций по медицинской химии «MedChem-2015» (Новосибирск, 2015), Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии-2017» (Новосибирск, 2017), 3-я Российская конференция по медицинской химии «MedChem-2017» (Казань, 2017).

Работа была поддержана грантами РФФИ 15-33-20198а и 15-03-01092а, а также грантом РНФ № 16-13-10074.

Благодарности. Автор выражает глубокую признательность своему научному руководителю д.х.н., профессору РАН, Волчо Константину Петровичу за ценные научные консультации и требовательное отношение к соискателю, к.х.н. Сулову Евгению Владимировичу за внимательность, терпение и поддержку при освоении соискателем новых экспериментальных методик, всему коллективу Лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН и, конечно, заведующему лабораторией д.х.н., профессору Салахутдинову Нариману Фаридовичу за проявленное участие, полезные советы и дружескую атмосферу.

Также автор выражает глубокую благодарность к.х.н. Корчагиной Д. В. за запись спектров ЯМР и помощь в установлении строения полученных соединений. Автор также выражает признательность всем сотрудникам Лаборатории физических методов исследования НИОХ СО РАН за запись ЯМР-, масс-спектров и определение удельного оптического вращения полученных соединений.

Отдельную благодарность автор выражает сотрудникам Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН, к.б.н. Павловой А. В. и к.б.н. Морозовой Е.А., а также заведующей лабораторией д.б.н., профессору Толстиковой Т.Г. за изучение анальгетической активности полученных в работе соединений; сотрудникам Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН, в лице её руководителя д.х.н. Лаврик О.И. и сотрудников Захаренко А.Л. и Васильевой И.А. за исследование влияния синтезированных диазаадамантанов на фермент репарации ДНК человека (Tdp1). Кроме того, автор выражает благодарность сотрудникам Лаборатории

химиотерапии вирусных инфекций, ФГБУ Научно-исследовательского института гриппа Министерства здравоохранения РФ, под руководством к.б.н. Зарубаева В.В. за исследование противовирусной активности полученных в работе соединений.

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Глава 1. Синтез и биологическая активность 1,3-диаза- и 1,3,5-триазаадамантанов.

Производные адамантана находят широкое применение в медицинской химии и клинической практике. Изучение их биологической активности и фармакологических свойств показало наличие среди них соединений, обладающих выраженной нейротропной, психотропной, антикаталептической, антипаркинсонической, антибактериальной и противовирусной активностями [1, 2]. Кроме того, введение адамантильного фрагмента в молекулы лекарственных препаратов нередко приводит к уменьшению токсичности и значительному улучшению терапевтического эффекта, что связано с изменением пространственного строения и растворимости в полярных и неполярных средах [1].

Большой практический и теоретический интерес представляют азотистые аналоги адамантана – азаадамантаны, у которых один или несколько атомов углерода замещены на азот [3, 4]. Частичное замещение атомов углерода на азот приводит к комплексу специфических как химических, так и физических свойств, например, более высокой растворимости в воде азаадамантанов по сравнению с адамантанами, содержащими исключительно углерод и водород.



1,3-диазаадамантан 1,3,5-триазаадамантан

Рис. 1 Структуры ди- и триазаадамантанов, содержащих атомы азота в узловых положениях молекулы

Азаадамантаны и их производные проявляют различную биологическую активность [3, 5, 6, 7, 8, 9], например, блокируют натриевые каналы, связываются с опиоидными рецепторами, являются антагонистами серотониновых рецепторов 5-HT₃ и агонистами рецепторов 5-HT₄, у них обнаружена противовирусная и противораковая активности.

Отметим, что соединения, содержащие фрагменты моно- и диазаадамантанов, обнаружены в природе. Так, дафназамин (daphnezomine) и его ацетат (daphnezomine acetate), содержащие фрагмент моноазаадамантана, были выделены из волчелистника низкого (*Daphniphyllum humile*) [10] (Рис. 2). Три биологически активных алкалоида: акосмин (acosmine), ацетат акосмина (acosmine acetate) и панакосмин (panacosmine) (Рис. 2), являющиеся производными 1,3-диазаадамантана, выделены из семян *Acosmium panamense* [11]. Производные триазаадамантанов в настоящий момент в природе не найдены.



Рис. 2 Структуры некоторых природных соединений, содержащих в своем составе фрагменты моно- и диазаадамантанов

В данной работе рассмотрены методы синтеза и результаты исследований биологической активности ди- и триазаадамантанов с узловым расположением атомов азота (Рис. 1). В настоящее время разработано несколько вариантов получения азаадамантанов [3, 5, 12]. В целом, эти методы хорошо освещены в обзорных работах [3, 12], в которых обсуждались статьи, опубликованные до 2007 года; биологические свойства азаадамантанов упоминаются в этих обзорах вскользь. Настоящий литературный обзор включает в себя публикации, не вошедшие в работы [3, 12], а также статьи и патенты, описывающие биологическую активность синтезированных азаадамантанов.

1.1 Синтез 1,3-диазаадамантан-6-онов из уротропина и биспидинов

Наиболее часто используемым методом, приводящим с хорошими выходами к 5,7-дизамещенным 1,3-диазаадамантанам, содержащим два атома азота в узловых положениях, является конденсация различных кетонов с гексаметилентетрамином (уротропином) **1** (схема 1). При этом, по-видимому, протекает несколько последовательных реакций Манниха [3, 12].

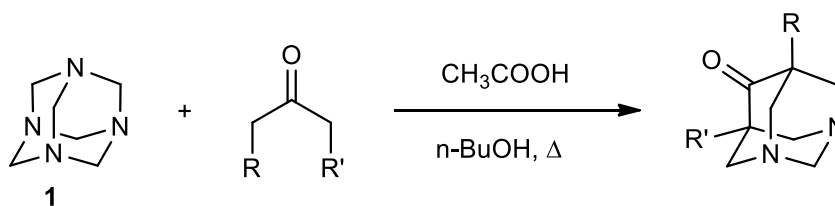


Схема 1

Вероятный механизм взаимодействия уротропина с кетонами был предложен Кузнецовым и соавторами [13] (схема 2).

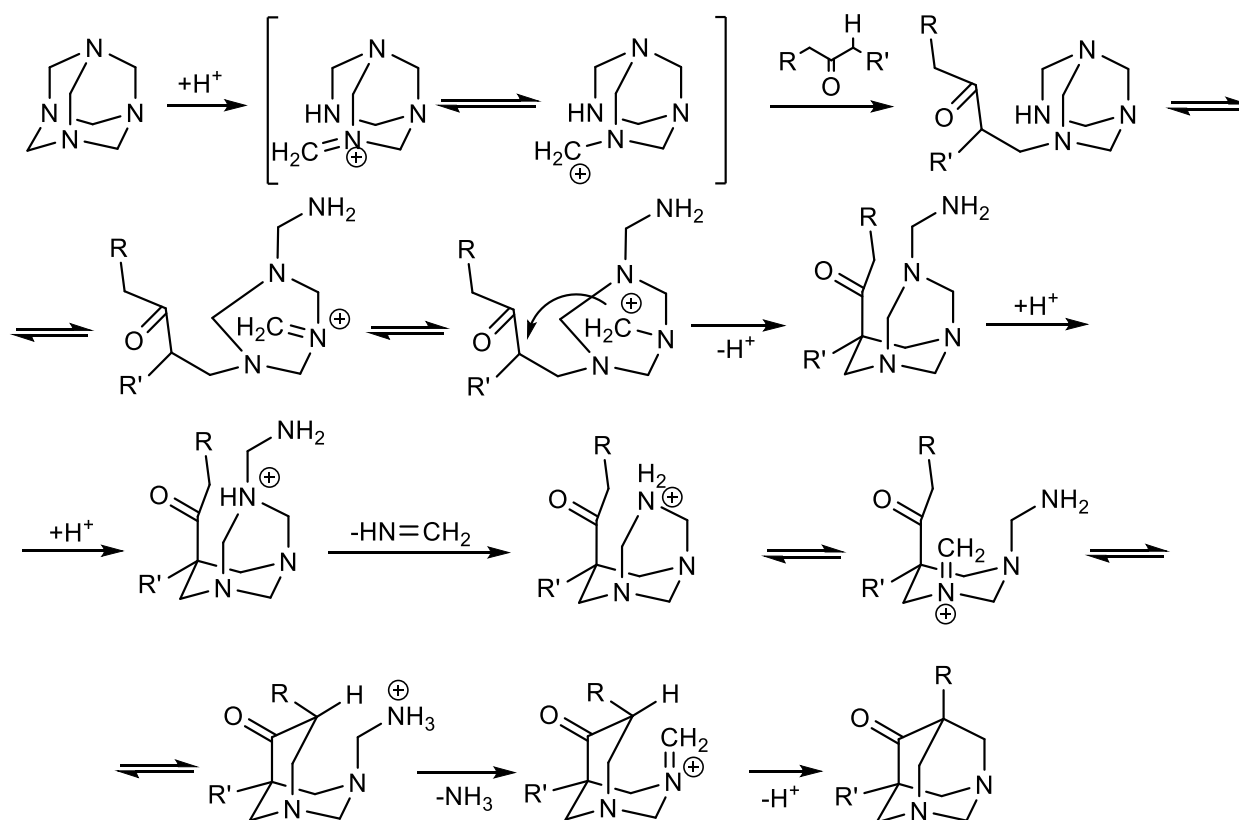


Схема 2

Содержащаяся в 1,3-диазаадамтане аминальная метиленовая группа относительно легко может быть замещена на другие функциональные группы. Для этого проводится последовательное раскрытие диазаадамтанового цикла под действием различных реагентов, например, уксусного ангидрида с последующим снятием ацильных групп в жестких условиях, приводящим к образованию соответствующего 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана. Полученный биспидин затем может быть обратно превращен в диазаадамтан под действием различных кетонов, альдегидов или дигалогенидов (схема 3).

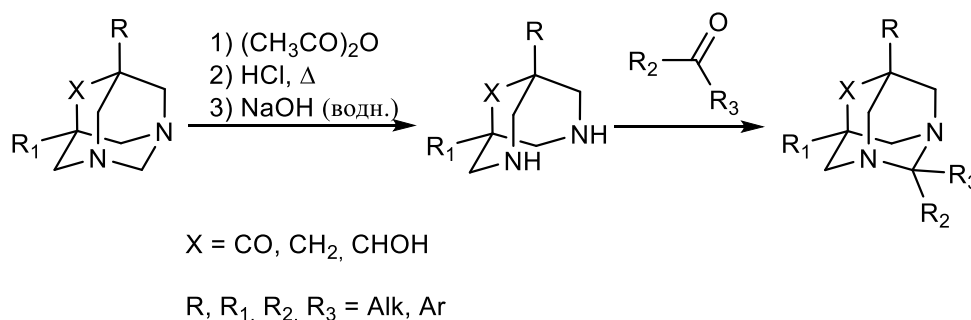


Схема 3

Одна из первых работ, включающая в себя синтез большого количества различных 2-замещенных 5,7-диметил-1,3-диазаадамтанов, была представлена Саакяном и соавторами [14] (схема 4).

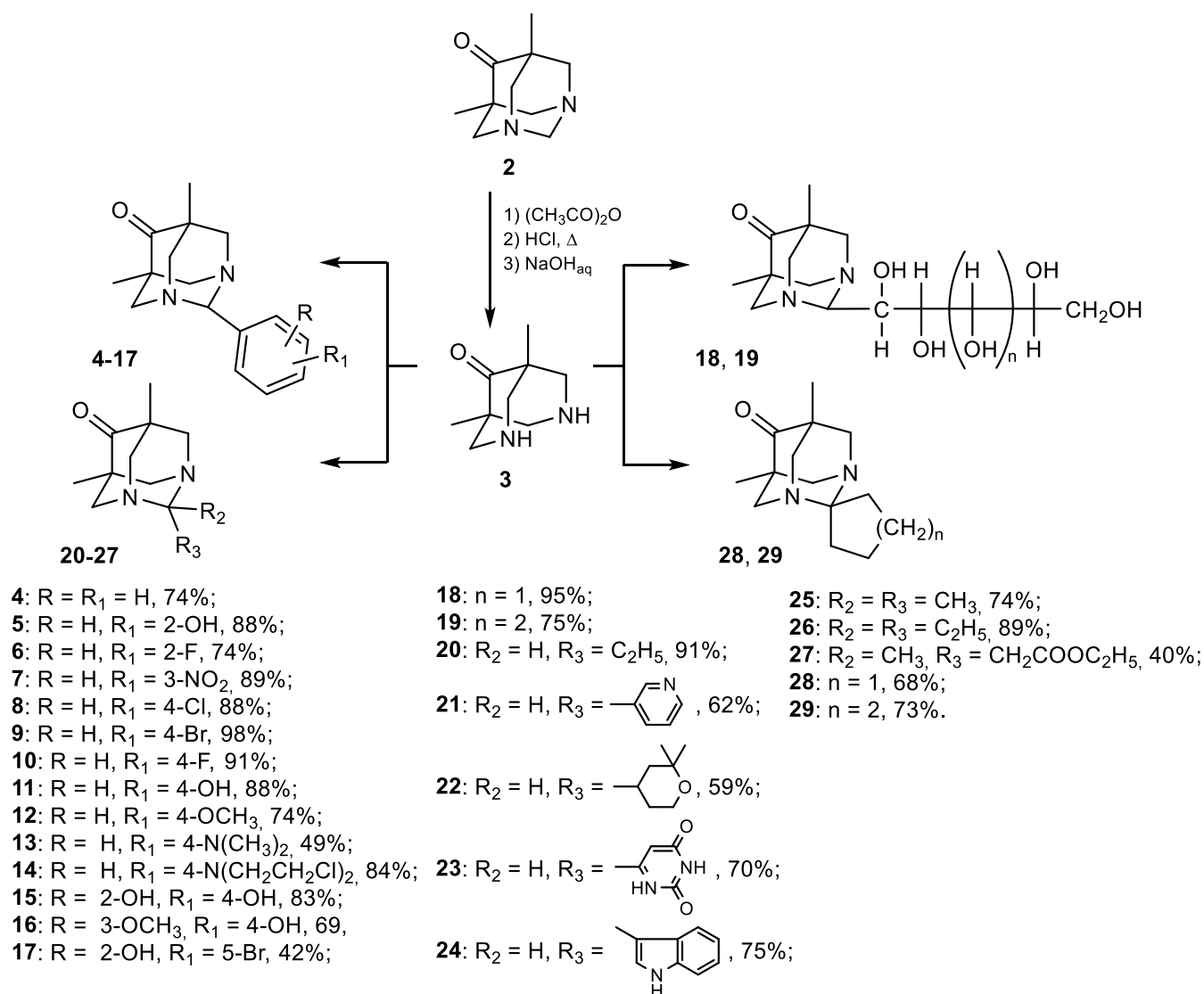


Схема 4

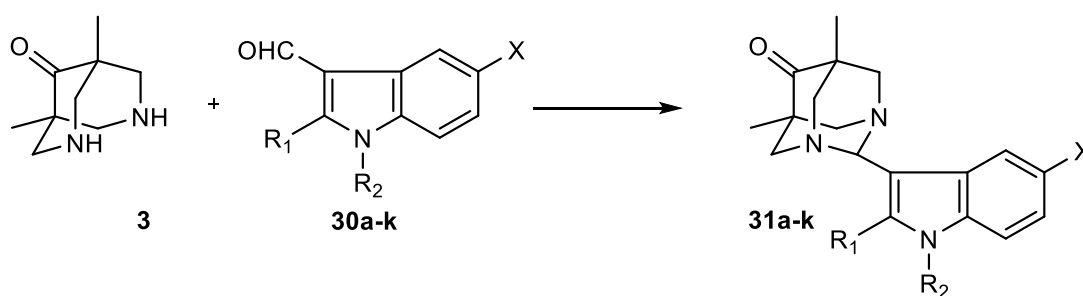
Взаимодействием биспидинона **3** с бензальдегидом и замещенными ароматическими альдегидами был получен ряд 5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-онов, содержащих во втором положении гетероадамантанового цикла незамещенное (**4**), моно- (**5-14**) и дизамещенное (**15-17**) бензольное кольцо [14]. Введением в аналогичную реакцию конденсации моносахаридов – альдопентозы (D-ксилозы) и альдогексозы (D-галактозы), авторами синтезированы 5,7-диметилдиазаадамантаны **18** и **19**, содержащие остатки четырех- или пятиатомного спирта. Взаимодействие с пропионовым альдегидом, гетероциклическими альдегидами, алифатическими и алициклическими кетонами привело к соответствующим 2-замещенным (**20-24**), 2,2-дизамещенным (**25-27**) или 2-спироциклическим (**28, 29**) 5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-онам. Конденсацию проводили при кипячении спиртовых растворов исходных реагентов в течение нескольких (1-10) часов. При этом выходы реакции составили от 40 до 98%. Наименьшие выходы (40 и 42%) были получены в случае соединений **27** и **17**. В случае соединений **14** и **24** в качестве растворителя был использован н-бутанол. Для синтеза соединения **8** использовали метанол, для соединения **23** –

изопропанол. 2,2-Диметилпроизводное **25** было получено взаимодействием биспидинона с ацетоном, который использовался так же в качестве растворителя.

Авторы отмечают, что исходный биспидинон **3** остается неизменным при выдерживании его растворов при более высоких температурах, чем при реакциях конденсации, т.е. его кетогруппа, по-видимому, из-за стерических препятствий, не вступает в реакцию с NH-группами другой молекулы биспидинона. Так же биспидинон не вступает в реакцию конденсации и с менее экранированной кето-группой камфоры [14].

Противобактериальная активность соединений **4**, **14**, **21**, **22**, **24**, **28**, **29** была изучена на модели генерализированной стафилококковой инфекции белых мышей, вызванной *Staphylococcus aureus*, штамм 4-О [14]. Результаты исследований изложены не очень подробно. Так, авторы отмечают, что исследованные соединения малотоксичны и хорошо переносятся при однократном введении в дозах 1500-2000 мг/кг, в зависимости от соединения. Соединения **21** и **22** в дозах 800 или 1500 мг/кг при однократном введении достоверно продлевают жизнь зараженных животных на 20-30%. Остальные соединения не оказали влияния на продолжительность жизни зараженных животных.

Чачояном и соавторами [15] было установлено, что сульфамидные производные индола, в частности 5-диметиламиносульфонилиндол-3-карбоновая кислота, проявляют противоопухолевую активность. Обладая низкой токсичностью ($LD_{100} > 5000$ мг/кг), в терапевтических дозах (250 мг/кг в сутки) оно подавляет рост саркомы 45 ($TPO = 65\%$), умеренно угнетает рост лимфосаркомы Плисса ($TPO = 45\%$), и увеличивает продолжительность жизни подопытных мышей с асцитной карциномой Эрлиха на 20% по сравнению с контролем.



31a: R₁ = H, R₂ = CH₃, X = H, 64%;

31b: R₁ = CH₃, R₂ = H, X = H, 54%;

31c: R₁ = R₂ = CH₃, X = H, 54%;

31d: R₁ = R₂ = H, X = OCH₃, 67%;

31e: R₁ = R₂ = CH₃, X = OCH₃, 62%;

31f: R₁ = R₂ = H, X = SO₂N(CH₃), 52%;

31g: R₁ = H, R₂ = CH₃, X = SO₂N(CH₃)₂, 55%;

31h: R₁ = R₂ = H, X = SO₂N(C₂H₅)₂, 52%;

31i: R₁ = H, R₂ = CH₃, X = SO₂N(C₂H₅)₂, 56%;

31j: R₁ = R₂ = H, X = SO₂-морфолино, 58%;

31k: R₁ = R₂ = H, X = SO₂N(CH₂CH₂Cl)₂, 60%.

Схема 5

С целью поиска эффективных противоопухолевых веществ коллективом авторов [16] был выполнен синтез 2-индолил-1,3-диазаадамантанов путем конденсации 3-формил-5-диметиламиносульфонилиндолов **30a-k** с биспидиноном **3** (схема 5). Реакция протекала при

гидратом с образованием 1,4,5,6-тетрагидропиридазин-6-он-[3,4-*e*]-7-гидразинокарбонилметил-1,3-диазаадамантана **33** (схема 6).

Исследование токсичности полученных соединений показало, что диазаадамантан **32a** является малотоксичным веществом ($LD_{100} = 2500$ мг/кг, МПД = 2000 мг/кг), как и синтезированный пиридазинон **33** ($LD_{100} > 5000$ мг/кг) [17]. Изучение противоопухолевых свойств полученных диазаадамантанов продемонстрировало, что соединение **32a** проявляет слабую активность в отношении саркомы 45 ($TPO = 50\%$), а в дозе 250 мг/кг стимулирует рост саркомы 180 и не оказывает противоопухолевого действия на лейкоз Швеца. По действию на перевиваемые опухоли мышей пиридазинон **33** в дозе 500 мг/кг дает наилучший эффект ($TPO = 62\%$) в отношении саркомы 37, проявляет слабую противоопухолевую активность при саркоме 180 ($TPO = 46\%$) и продлевает на 28% жизнь подопытных мышей с асцитной карциномой Эрлиха по сравнению с контролем. При этом указанное соединение не оказывает действия на саркому 45, карциносаркому Уокера, лейкоз Швеца и солидную форму карциномы Эрлиха.

Арутюняном и соавторами [8] был осуществлен синтез ряда спироциклических производных 5,7-диметилдиазаадамантана **35a,b**, **36**, полученных взаимодействием 1,5-диметилбиспидин-9-она **3** с гетероциклическими (**34a,b**) кетонами (схема 7). Как и в описанных ранее реакциях, взаимодействие между кетонами и биспидином проводили при кипячении в этаноле в течение 4 часов. Продукт **36**, был получен в аналогичных условиях, однако время реакции составило 2 часа. Выходы реакции составили 81 и 67% для соединений **35a** и **35b**, соответственно.

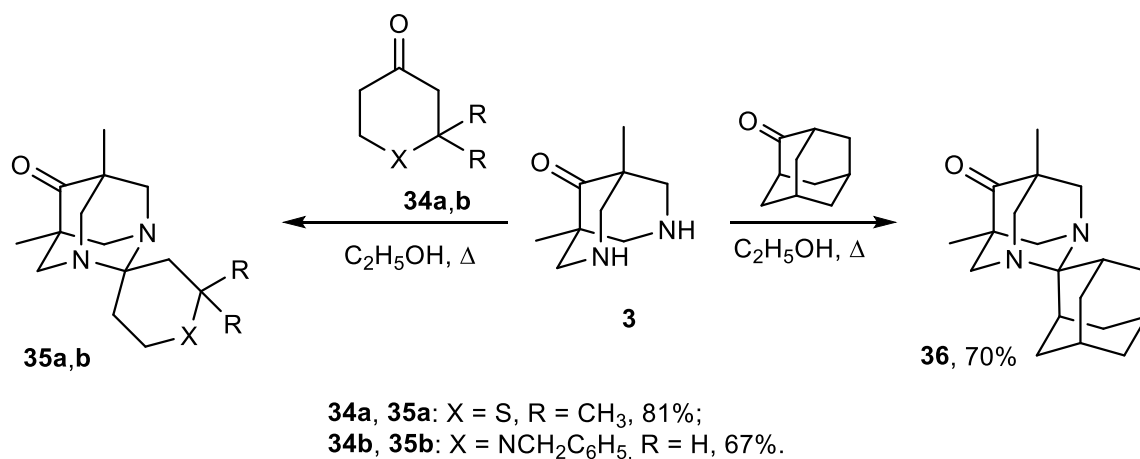


Схема 7

Исследование синтезированных спироциклических диазаадамантанов, а также соединений **22**, **28** и **29**, полученных ранее, (схема 4) показало, что они малотоксичны: для соединений **28** и **35a** $LD_{100} = 1400$ и >2500 мг/кг, для соединений **29b**, **22** и **36** $LD_{100} = 500-800$ мг/кг. Наибольшей токсичностью обладает соединение **35b** с $LD_{100} = 300$ мг/кг [18]. Противоопухолевая активность полученных диазаадамантанов изучалась в отношении саркомы 45, лейкоза Швеца (у крыс), саркомы 180, асцитной карциномы Эрлиха (у мышей). Соединения **28**, **35b** и **36** вводили внутривенно с

изотоническим раствором хлорида натрия, соединения **22**, **29** и **35a** вводили в форме суспензии в 0.5% растворе карбоксиметилцеллюлозы. Дозы составляли 1/20 от LD₁₀₀ (у мышей) для крыс и 1/10 для мышей.

Результаты противоопухолевого исследования показали, что спиропроизводные **28** и **29**, содержащие циклопентановый и циклогексановый фрагменты, соответственно, проявляют незначительную противоопухолевую активность в отношении саркомы 45 и 180 (ТРО 50 и 40%, соответственно). Значительную активность проявило соединение **35b** содержащее бензилпиперидиновый заместитель, ингибируя рост саркомы 180 на 76% и лейкоза Швеца на 69%, при этом не оказывая значимого токсического воздействия на животных. Кроме того, соединения **35b** и **36** привели к достоверному увеличению (на 26-39%) продолжительности жизни у мышей с асцитной карциномой Эрлиха [18].

Для соединения **35b** было найдено, что оно обладает α -адреноблокирующей активностью [18]. Об этих свойствах судили по уменьшению сокращений изолированных семявыносящих протоков белых крыс, вызванных трансмуральным электрическим раздражением и норадреналином в концентрации $1.0 \cdot 10^{-5}$ г/мл. В качестве контрольных препаратов были использованы α -адреноблокаторы пипероксан и фентоламин и симпатолитик октадин, вводимые в концентрациях 0.05 μ М.

В течение первых минут воздействия соединение **35b** не проявляет существенного влияния на сокращение семявыносящего протока, вызванного норадреналином (уменьшение сокращений протока 6%). Однако его блокирующее действие развивается постепенно и на 60-й минуте соединение **35d** приводит к 50%-ному уменьшению реакции. Адреноблокирующее действие препаратов сравнения – пипероксана и фентоламина развивается очень быстро (уменьшение сокращений протока через 10 минут после введения препаратов составляет 30 и 55% соответственно), после чего на 60-й минуте эффект пипероксана уменьшается наполовину, а фентоламина держится на исходном уровне. Соединение **35b** не влияет на сокращения протока, вызванного трансмуральным электрическим раздражением, т.е. не обладает симпатолитической активностью (не оказывает тормозящего влияния на передачу нервного импульса) [18].

Аругюняном и соавторами были исследованы противосудорожные и анксиолитические (успокоительные) свойства 1,3-диазадамантанов [19] (схема 8). Взаимодействием уротропина **1** с 1-фенилпентан-3-оном **37a** и 1-фенилбутан-2-оном **37b** были синтезированы несимметрично замещенные 5-бензил- и 5-фенилзамещенные 7-метил-6-оксо-1,3-диазаадамантаны **38a** и **38b** с выходами 39 и 62%. Конденсацией биспидинона **3** с альдегидами **39a** и **39b** с выходами 85 и 80% были синтезированы 2-замещенные 5,7-диметилдиазаадамантаны **40a,b**. 2-(2-Карбоксиэтил)-6-оксо-2,5,7-триметил-1,3-диазаадамантан **40c** был получен взаимодействием биспидинона **3** и левулиновой кислоты **39c** с выходом 41%. Восстановлением оксима 5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-она **41**

системой «сплав Ренея – NaOH» был получен 6-аминодиазаадамантан **42**, при этом был достигнут выход 92% [20].

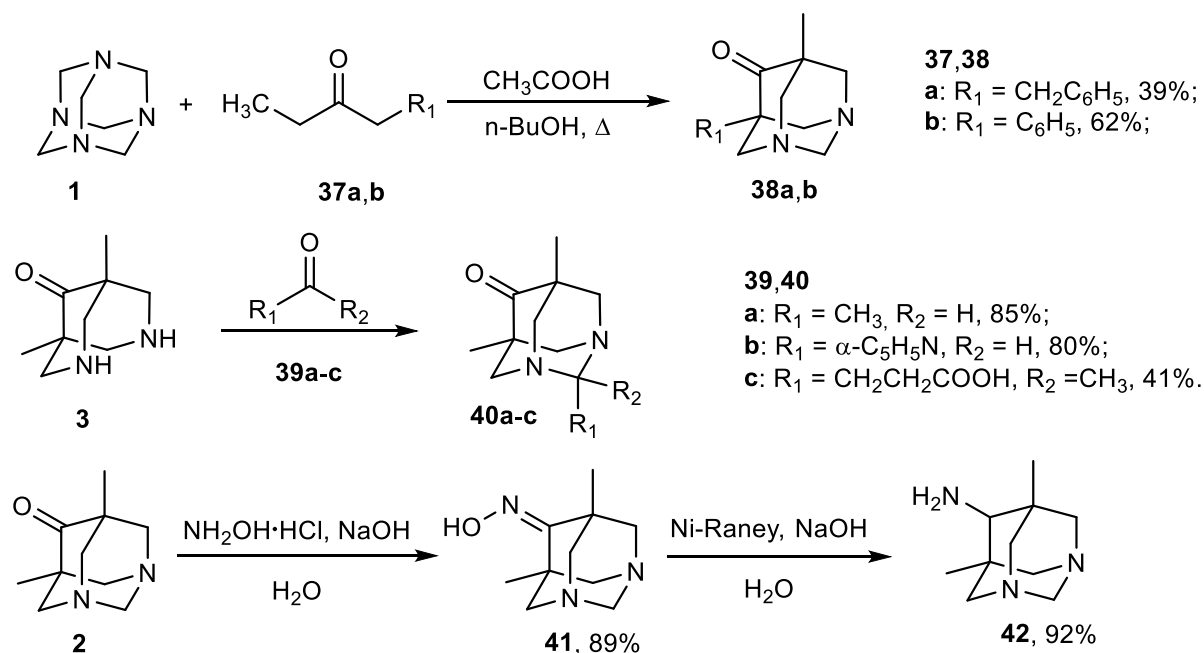


Схема 8

Синтезированные соединения, а также биспидион **3** вводили мышам в виде суспензий с Tween-80 в дозе 50 мг/кг за 45 мин до введения коразола или помещения животных в установку «открытое поле». В качестве положительного контроля применяли диазепам. При этом было установлено, что все производные 1,3-диазаадамантана проявляют противосудорожное действие, которое менее выражено по сравнению с действием диазепама ($\text{ED}_{50} = 30\text{-}35$ мг/кг для соединений **38a**, **38b**, **40a**, **40b**, **42**, 50 мг/кг для **40c** и 120 мг/кг для **3**). Большинство веществ (исключая **3** и **40c**, не проявивших активности) снижают у животных как латеральную (в горизонтальной плоскости), так и вертикальную (стойки) двигательную активность, что, по предположению авторов, может быть связано с седативным воздействием исследуемых веществ [19].

Исследование антибактериальных свойств многочисленных производных 1,3-диазаадамантана **43a-p**, а так же ранее синтезированных соединений **38b**, **40b** и **42** (схема 9), полученных Аругтюняном и соавторами, представлено в работе [21].

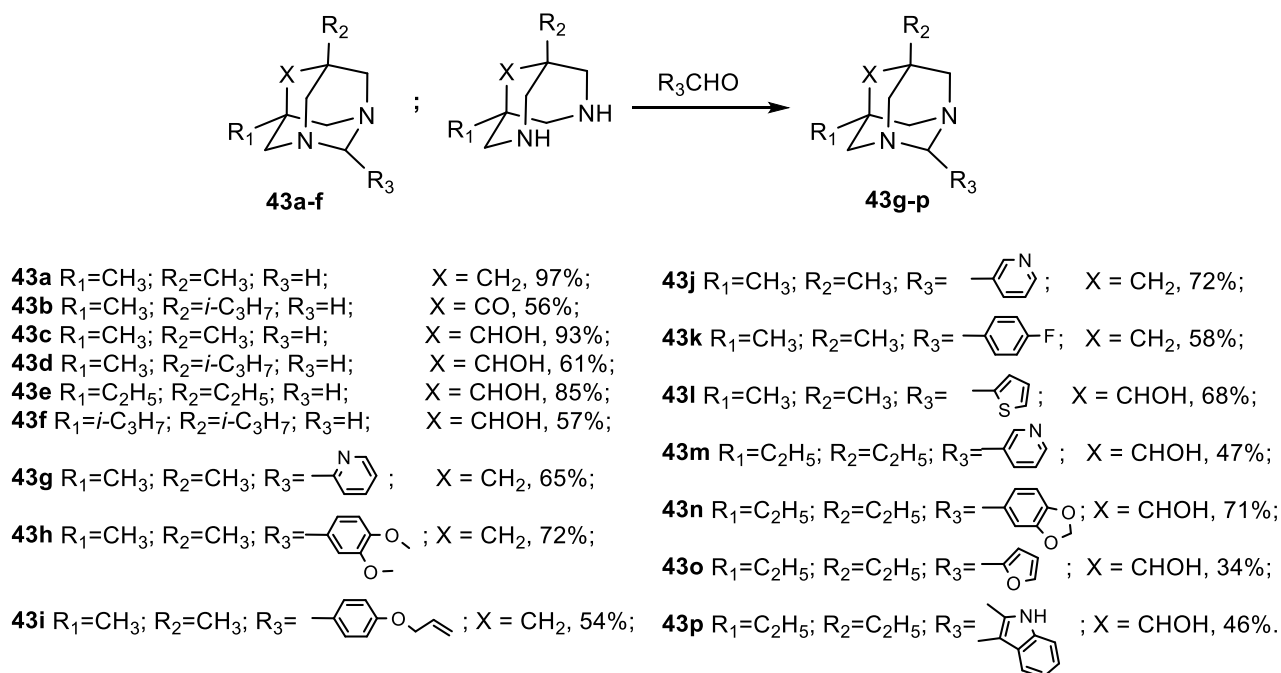


Схема 9

Диазаадамантан **43a** был синтезирован восстановлением диазаадамантанона **2** по реакции Кижнера-Вольфа [20]. Соединение **43b** было получено с выходом 56% по реакции Манниха взаимодействием уротропина с этилизобутилкетонем. 5-Метил-7-изопропил-6-гидрокси-1,3-диазаадамантан **43d** синтезировали восстановлением соединения **43b** тетраборгидридом натрия, выход продукта **43d** составил 61%. Диазаадамантаны **43e** и **43f** были получены аналогично соединению **43d** из соответствующих 5,7-диэтил- и 5,7-диизопропил-6-оксо-1,3-диазаадамантанов с выходами 85 и 65%, соответственно. Стоит отметить, что на выход реакции восстановления карбонильной группы по положению 6 молекулы диазаадамантана влияет количество и величина алкильных заместителей в положениях 5 и 7. Так, диметилзамещенный продукт **43c** был получен с выходом 93%, а диизопропилзамещенный **43f** – с выходом 57%. При этом выход реакции в случае несимметричного метилизопропилзамещенного диазаадамантана **43d** составил 61%. Соединения **43g-p** получали кипячением смеси биспидинов с альдегидами в этаноле в течение 5 часов. Диазаадамантаны **43g-k** были синтезированы взаимодействием восстановленного по реакции Кижнера-Вольфа 1,5-диметилбиспидина с соответствующими альдегидами с выходами от 54 до 72%. Соединения **43l-p** были синтезированы исходя из 1,5-диметил- и 1,5-диэтилзамещенных биспидин-9-олов с выходами от 34 до 71%. С наименьшим выходом в 34% был получен 5,7-диэтил-1,3-диазаадамантанол **43o**, содержащий 2-фурильный заместитель по 2-му положению [21].

Антибактериальная активность соединений **38b**, **40b**, **42** и **43a-p** в виде растворов в ДМСО (1:10) изучалась агар-диффузионным методом с микробным инокулянтном содержащим $2.0 \cdot 10^6$ клеток/мл в отношении грамположительных стафилококков (*S. aureus* 209p, *S. aureus* 1) и грамотрицательных палочек (*Shigella dysenteriae*, *E. typhae*). Наиболее активные соединения изучали также в отношении

штаммов стафилококка 34, 118, стафилококка Макарова (*S. aureus Makarov*) и грамотрицательных бактерий *E.coli* и *Proteus*. Исследования показали, что наиболее активными соединениями против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов являются 5,7-диметил-1,3-диазадамантантан **43a** (диаметры зон ингибирования роста бактерий в отношении бактерий *S. aureus 209p* и *S. aureus 1* составили 22 ± 0.6 и 13 ± 0.7 мм) и его 2-пиридилзамещенный аналог **43g** (22 ± 1.1 и 20 ± 1.0 мм в отношении тех же штаммов бактерий). Эти соединения были более активны, чем сульфадимезин (14 ± 0.8 мм), но менее активны, чем норсульфазол (30 ± 2.9 мм). Введение карбонильной, гидроксильной или аминогруппы в положение 6 (соединения **38b**, **42**, **43b**, **43c**, **43e-g**) и 3-пиридил- (**43j**, **43m**) или фурильной группы (**43o**) в положении 2 привело к снижению антибактериальной активности соединений ($\leq 10\pm 1.0$ мм). При введении замещенных ароматических (**43h**, **43i**, **43k**, **43n**), тиенильных (**43l**) или индольных (**43p**) групп в положении 2 наблюдалась потеря антибактериальной активности [21].

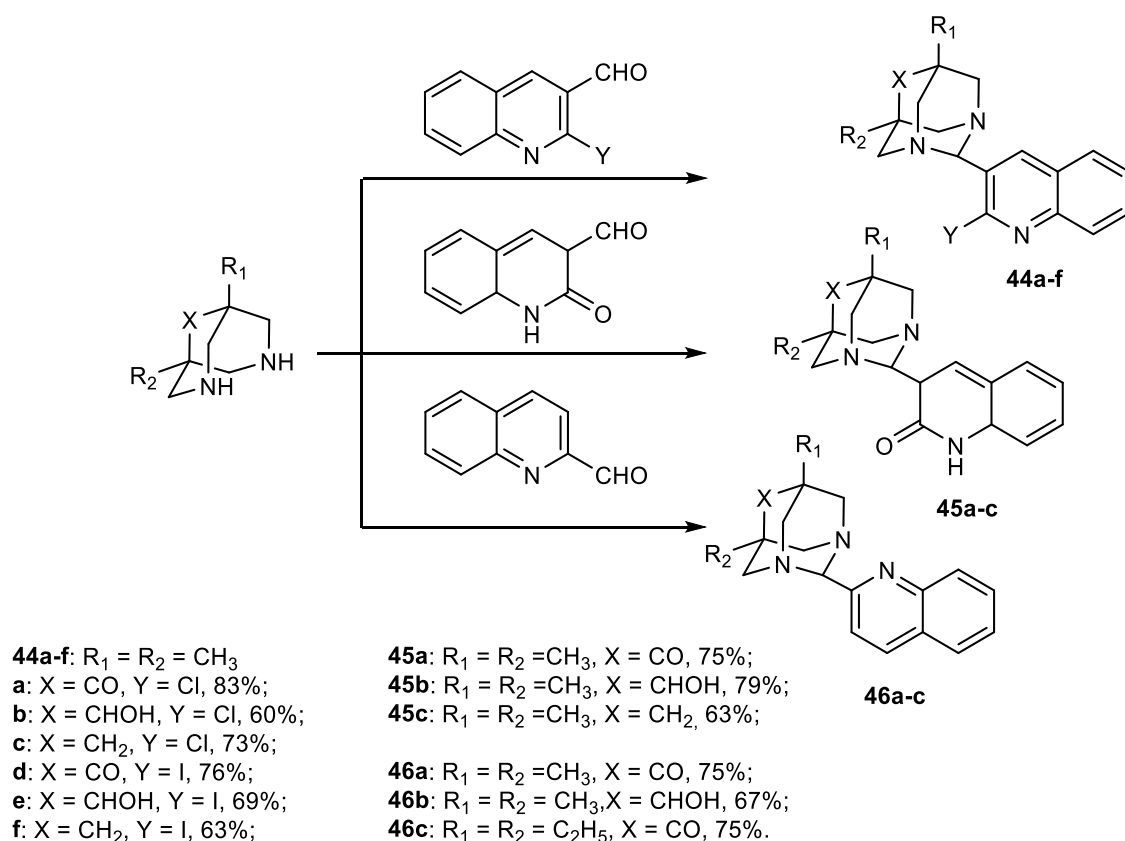


Схема 10

Ещё одна работа, представленная Арутюняном и соавторами [22], посвящена изучению антибактериальных свойств 5,7-диалкил-1,3-диазаадамantanов **44-46**, полученных кипячением хинолинкарбальдегидов с биспидамином в этаноле в течение 3-10 часов (схема 10). Выходы составили от 47 до 83%. Интерес к производным хинолина обусловлен их широким применением в медицине

как противомикробных, в частности, противотуберкулезных (8-гидрокси-, 4-гидрокси- и фтор-производные хинолина) и противомаларийных препаратов (природные алкалоиды хинина, 8- и 4-хинолина) [23].

Полученные соединения были исследованы на антибактериальную активность в отношении грамположительных (*S. aureus* 209p) и грамотрицательных (*Sh. Dysenteriae Flexneri* 6858, *E. coli* 0-55) бактерий. Антибактериальную активность оценивали аналогично работе [21]. В качестве эталона использовали нитрохинолин. Данные по результатам исследования антибактериальных свойств синтезированных соединений изложены сжато. Так, в статье указывается, что диазаадамантаны **44b,c,e,f**, **45b,c** и **46a-c** показали незначительную противомикробную активность против всех используемых штаммов бактерий ($d = 10-13$ мм) и были значительно менее активны, чем нитрохинолин ($d = 20-28$ мм), а остальные соединения оказались неактивны. Общим для наиболее активных соединений было отсутствие карбонильной группы в положении 6, восстановленной до СНОН у соединений **44b** и **44e**, и до СН₂ у соединений **44c** и **44f** и метильные заместители в 5 и 7 положениях молекулы диазаадамантана. Исключение – в структурном плане – составили соединения **46a** и **46c**, содержащие карбонильную групп (**46a**) и этильные заместители по 5 и 7 положению (**46c**).

Синтез и исследование биологической активности полигетероатомных диазаадамантанов представлены всего двумя работами [24, 25]. Одна из первых таких работ, описывающая получение 1,3-диаза-2-фосфаадамантана, а также различных производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нона и 1,3-диазаадамантана, содержащих фосфорильную группу и изучение их противоопухолевой активности, была представлена Арутюняном и соавторами [24] (схема 11).

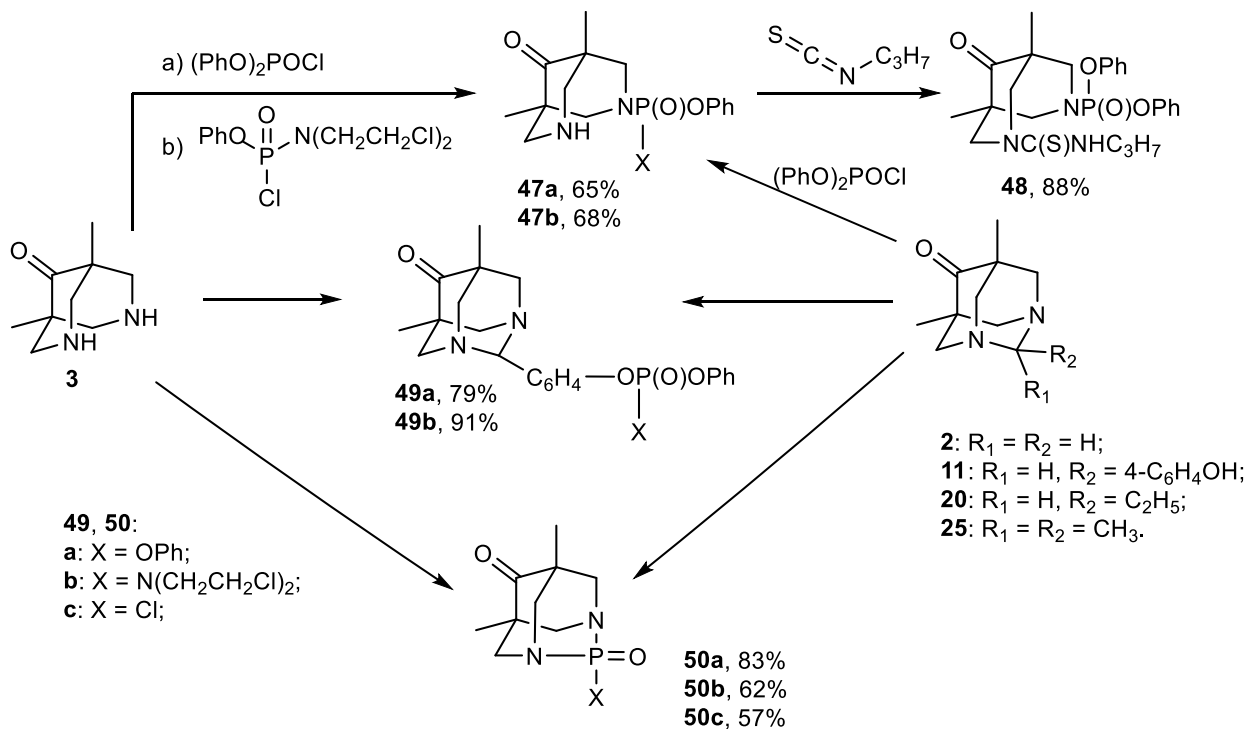


Схема 11

3-Фосфорилзамещенные биспидиноны **47a,b** были синтезированы взаимодействием диазабициклононана **3** с хлорангидридами дифенилфосфорной кислоты и бис(2-хлорэтил)амида фенилфосфорной кислоты в соотношении 1:1 [24]. Использование избытка хлорангидрида дифенилфосфорной кислоты (1:2) не приводило к образованию соответствующего 3,7-дизамещенного производного 3,7-диазабициклононана. Авторами было показано, что диазабициклононан **47a** легко реагирует с пропилизотиоцианатом с образованием смешанного 3,7-дизамещенного производного 3,7-диазабициклононана **48**. К диазабициклононану **47a** приводит также взаимодействие 1,3-диазаадамантанов, содержащих незамещенную (**2**), С-моно- (**20**) и С,С-дизамещенную (**25**) метилендиаминную группу, с хлорангидридом дифенилфосфорной кислоты.

Производные 2-фенил-1,3-диазаадамантана с замещенной фосфорильной группой в бензольном кольце **49a,b** синтезированы конденсацией диазабициклононана **3** с фенокси- или бис(2-хлорэтил)-производными О-4-формилфенил-О-фенилфосфорной кислоты. Последние были получены из 4-формилфенолята натрия и хлорангидридов дифенилфосфорной кислоты или бис(2-хлорэтил)амида фенилфосфорной кислоты. Диазаадамантан **49a** получен также встречным синтезом, исходя из 2-(4-оксифенил)-5,7-диметил-6-оксо-1,3-диазаадамантана **11** и хлорангидрида дифенилфосфорной кислоты [24].

Производные 1,3-диаза-2-фосфаадамантана **50a-c** были синтезированы взаимодействием 1,5-диметилбиспидинона **3** с дихлорангидридами фенилфосфорной кислоты и бис(2-хлорэтил)амида фосфорной кислоты, а также POCl_3 . Кроме того, авторами работы [24] было установлено, что взаимодействие диазаадамантана **2** с дихлорангидридом фенилфосфорной кислоты и POCl_3 также приводит к диазафосфаадамантанам **50a** и **50b** соответственно. Взаимодействием диазафосфаадамантана **50c** с фенолятом натрия был получен диазафосфаадамантан **50a**. Авторами найдено, что наилучший выход диазафосфаадамантана **50a** наблюдается при проведении реакции с 20% избытком дихлорангидрида кислоты по отношению к диазаадамантану в присутствии триэтиламина или пиридина, взятых в 3-кратном количестве по отношению к дихлорангидриду кислоты, в бензоле при комнатной температуре в течение 4 ч. Аналогичным образом с дихлорангидридом фенилфосфорной кислоты с образованием диазафосфаадамантана **50a** реагируют также 1,3-диазаадамантаны, содержащие С-моно- (**20**) или С,С-дизамещенную (**25**) метилендиаминную группу. Таким образом, в вышеуказанных случаях имеет место разрыв N–С-связей метилендиаминной или С-замещенной метилендиаминной группы диазаадамантанового кольца с образованием производного диазабициклононана **47a** в случае хлорангидрида дифенилфосфорной кислоты и производных диазафосфаадамантана (вследствие последующего замыкания диазабициклононанового кольца) **50a** и **50c** в случае дихлорангидрида фенилфосфорной кислоты и POCl_3 . Описанные соединения были получены с выходами от 52 до 91%.

Соединения **48**, **49a,b**, **11** оказались нетоксичными ($LD_{100} = 4000-5000$ мг/кг), **2** (в виде солянокислой соли), **20**, **25**, и **50a** – малотоксичными ($LD_{100} = 1100-1250$ и 2500 мг/кг). Наибольшей токсичностью обладают биспидиноны **3** (в виде солянокислой соли) и **47a,b** ($LD_{100} = 300, 550$ и 500 мг/кг) [24]. Противоопухолевая активность синтезированных (**47-50**) и исходных соединений (**2, 3, 11, 20, 25**) изучалась на крысах с саркомой 45, лейкозом Швеца, карциносаркомой Уокера и мышцах с саркомой 180, 37 и асцитной карциномой Эрлиха. Терапевтическая доза для каждого вещества устанавливалась на основании изучения их острой токсичности на белых беспородных мышях при внутрибрюшинном введении и составляла 1/10 и 1/20 LD_{100} для крыс и мышей соответственно. Соединения вводились животным внутрибрюшинно: **11, 20, 25, 47a, 50a,b** – в виде взвеси, приготовленной на 0.5% растворе карбоксиметилцеллюлозы, **2, 3** (в виде солянокислой соли), **47b, 48** и **49a,b** – в изотоническом растворе хлорида натрия, предварительно растворив в 0.1 мл 96% этилового спирта. Активные вещества были испытаны и при пероральном введении.

Соединение **3** проявило слабую активность лишь в отношении саркомы 45 ($TPO = 38\%$). Соединение **47a** проявляет слабую противоопухолевую активность в отношении сарком 45 и 180 ($TPO = 34$ и 31%) и стимулирует рост лейкоза Швеца, а соединение **47b**, содержащее бис(2-хлорэтил)аминную группу вместо одной из фенокси групп, не проявило активности. Соединение **48**, полученное введением в соединение **47a** пропилтиокарбамоильной группы у второго азота, обладает значительно меньшей токсичностью, при этом сохраняет противоопухолевую активность ($TPO = 47$ и 26% для сарком 45 и 180 соответственно). Среди производных 1,3-диазаадамантина противоопухолевая активность в отношении саркомы 45 и 180 наблюдалась лишь у 1,3-диазаадамантина **2**, исследуемого в виде солянокислой соли ($TPO = 52$ и 33%) [24].

Соединение **50a** с фенокси группой проявило сравнительно большую противоопухолевую активность, чем соединение **50b** с бис(2-хлорэтил)аминной группой. Так, соединение **50a** достоверно подавляет рост саркомы 45 на 52%. Оно проявляет активность на данной линии клеток и при пероральном применении, однако менее активно ($TPO = 33\%$ при 120 мг/кг и $TPO = 48$ при 240 мг/кг). Соединение **50b** в тех же условиях угнетает рост саркомы 45 на 35%. Рост саркомы 180 соединение **50a** подавляет на 42%, а эффективность соединения **50b** на этом штамме составляет 33%. Стоит отметить, что все синтезированные соединения не оказали противоопухолевого действия в отношении лейкоза Швеца, карциносаркомы Уокера и асцитной карциномы Эрлиха [24].

Ещё одна работа, в которой описано получение фосфор- и сера-содержащих диазаадамантинов и исследование их антинеопластической активности в отношении клеток меланомы мышей линии B16-F10, была представлена Шараби и соавторами [25] (схема 12).

Кипячением смеси уротропина с симметричными кетонами **51a-f** в этаноле в течение 15 часов были получены диазаадамантины **52a-f**. Выдерживание их растворов в хлороформе с аллилхлорформиатом в течение пяти дней при комнатной температуре привело к раскрытию

диазаадамантового цикла по аминальному положению с образованием N,N-замещенных биспидинонов **53a-f**. Взаимодействием растворов соединений **53a-f** в хлороформе с трибутилстаннатом в присутствии тетракис(трифенилфосфин)палладия и уксусной кислоты были получены 1,5-замещенные диазабициклононаны. Для этого к раствору N,N-замещенного диамина, Pd(PPh₃)₄ и уксусной кислоты в хлороформе при интенсивном перемешивании добавляли Bu₃SnH и выдерживали несколько часов. Продукт выделяли экстракцией. Выходы составили от 27 до 81%.

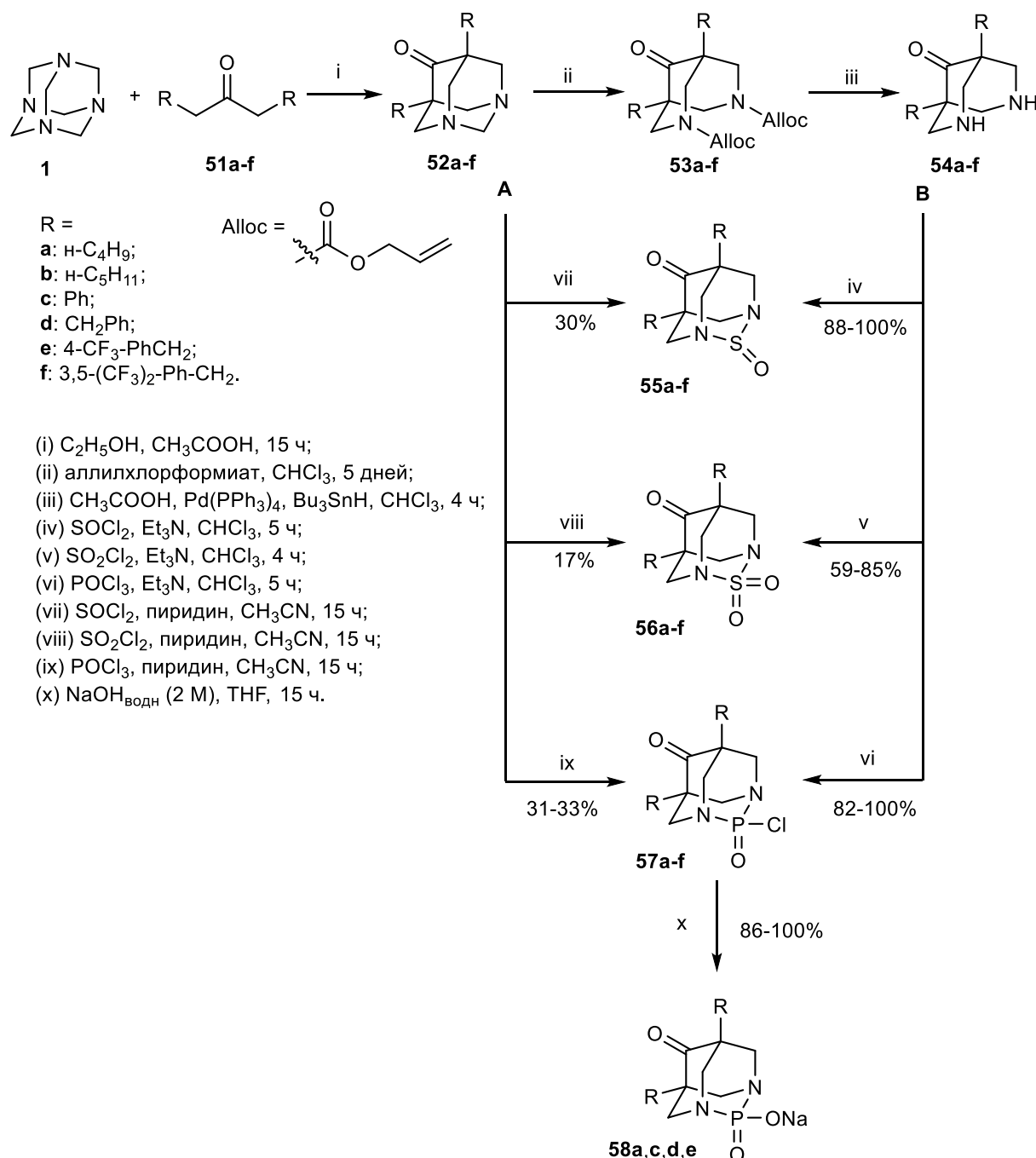


Схема 12

Синтез целевых 2-замещенных 1,3-диазаадамантов **55-57** был выполнен двумя способами: выдерживанием растворов диазаадамантонов **52a-f** в ацетонитриле с SOCl₂, SO₂Cl₂ и POCl₃ в присутствии пиридина и взаимодействием указанных хлорангидридов с растворами биспидинонов

53a-f в присутствии триэтиламина. Все реакции протекали при комнатной температуре, при этом время взаимодействия хлорангидридов с диазаадамантанами составило 15 часов, а с биспидинонами – 5 часов. Получение целевых диазаадамантанов первым способом (**A**) позволило избежать двух дополнительных стадий синтеза биспидинов, однако привело к невысоким выходам (17-33%). Второй путь (**B**) предполагал расщепление диазаадамантанов **52a-f** по аминальному положению и последующее превращение N,N-диаллилформиат замещенных биспидинов **53a-f** в свободные основания **54a-f**. Использование полученных соединений **54a-f** позволило получить целевые продукты с более высокими выходами (59-100%). Для диазаадамантанов **57a,c,d,e** кипячением их растворов в ТГФ в присутствии водного раствора NaOH в течение 15 часов были получены натриевые соли **58a,c,d,e** [25].

Относительно недавно было найдено, что некоторые производные диазаадамантанов благодаря своей амфифильности способны взаимодействовать с молекулами ДНК [26] (Рис. 3). Так, для 1'-бензил-5,7-дипропил-1,3-диазаспиро[адамантан-2,4'-пиперидин]-6-она **59b** было показано, что он связывается с ДНК, увеличивая скорость реакции обмена цепочек в коротких нуклеотидах. Авторы отмечают, что ускорению реакции обмена нитей способствует большая длина гидрофобных боковых групп [27]. Для соединения **59a** было найдено, что оно незначительно связывается с цепочками ДНК.

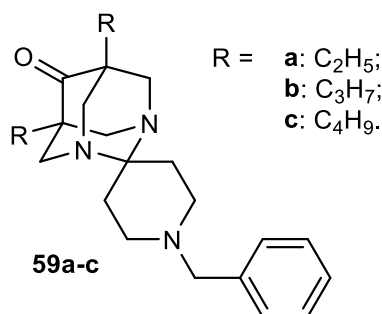


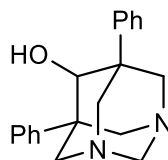
Рис. 3 Некоторые производные диазаадамантана, способные связываться с ДНК

Сравнительная характеристика по скорости связывания авторами [28] приводится только для двух соединений – 5,7-дипропил (**59b**) и 5,7-ди-н-бутил замещенных (**59c**) 1,3-диазаадамантанов. Для регистрации взаимодействия 1,3-диазаадамантанов с ДНК был выбран флуоресцентный метод вытеснения красителя тиазолового оранжевого из его комплекса с ДНК в фосфатном буфере при помощи лигандов – 1,3-диазаадамантанов **59b,c** при pH 6.5 и 7.8. Константу диссоциации комплексов ТО (тиазолового оранжевого) с ДНК ($K_{ТО} = 1 \text{ мкМ}$) определяли методом спектрофлуориметрии. Было найдено, что при pH = 7.8 у диазаадамантана с н-бутильными заместителями **59c** $K_a = 180 \text{ М}^{-1}$, а для диазаадамантана с пропиловыми заместителями **59b** $K_a = 15 \text{ М}^{-1}$. При pH=6.5 сродство обоих 1,3-диазаадамантанов к ДНК увеличивается. Константы ассоциации 5,7-диалкилзамещенных диазаадамантанов с ДНК становятся близкими и равными $K_a = 1.4 \times 10^3 \text{ М}^{-1}$ и $K_a = 0.5 \times 10^3 \text{ М}^{-1}$ соответственно. Таким образом, диазаадамантан **59c** ($K_a = 180 \text{ М}^{-1}$ при pH = 7.8, $1.4 \times 10^3 \text{ М}^{-1}$ при pH

= 6.5) более эффективно по сравнению с **59b** ($K_a = 15 \text{ M}^{-1}$ при $\text{pH} = 7.8$, $0.5 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ при $\text{pH} = 6.5$) вытесняет ТО из комплекса с ДНК, т.е. обладает большей афинностью к ДНК.

1.2 Синтез биспидинов конденсацией альдегидов, кетонов и ацетата аммония. Синтез 1,3-диазаадамантанов из биспидинов

Стрихнино-подобная активность 5,7-дифенил-1,3-диазаадамтан-6-ола **60** ($\text{LD}_{50} = 1.1$ и 2.0 мг/кг для мышей и крыс соответственно) была обнаружена Лонго и соавторами [²⁹] (рис. 4).



60

Рис. 4 6-Гидрокси-5,7-дифенил-1,3-диазаадамтан, обладающий стрихнино-подобной активностью

С целью изучения зависимости «структура-токсичность» различных 6-замещенных 5,7-дифенилдиазаадамтанов, Кьяварелли и соавторами [³⁰], взаимодействием кетона **52c** с литийорганическими соединениями с количественным выходом были получены соединения **61a-h** (схема 13). Исходный кетон **52c** был получен взаимодействием 1,3-бис-фенилацетона **51c** с параформом и ацетатом аммония в кипящем этаноле с выходом 59%

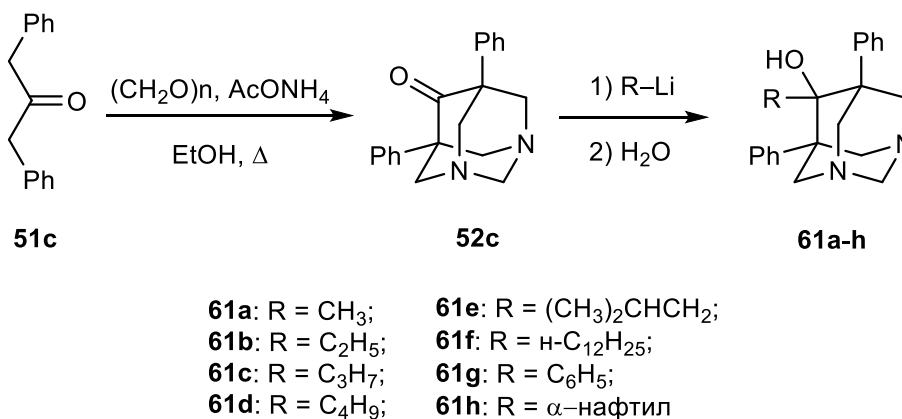
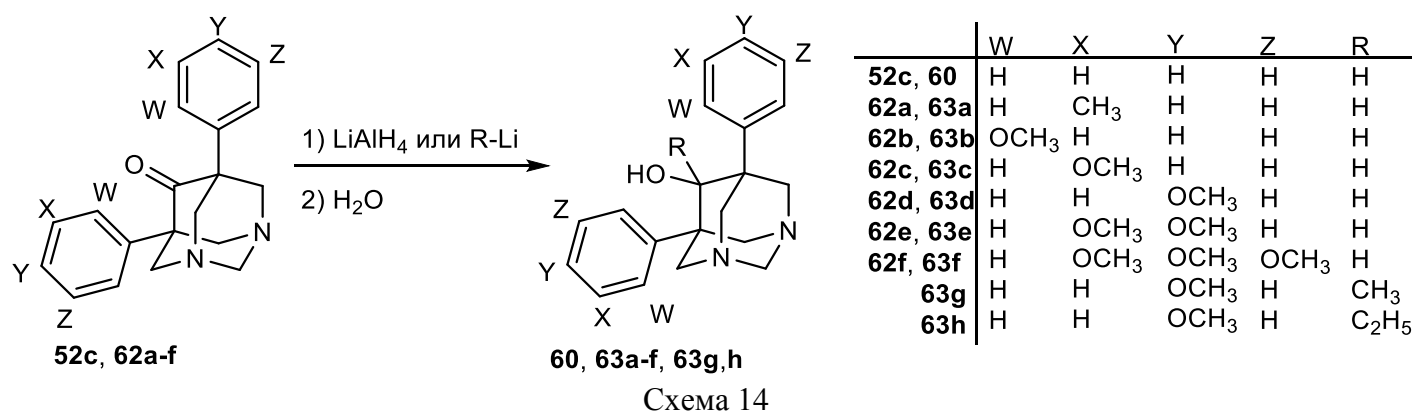


Схема 13

Тесты на токсичность, проведенные на лабораторных животных (мыши и крысы), показали, что алкилирование диазаадамтанона **52c** по 6 положению приводит к снижению токсичности соединений (**61a** $\text{LD}_{50} = 12.5 \text{ мг/кг}$, для остальных соединений $\text{LD}_{50} > 20 \text{ мг/кг}$; соединения **61f** и **61h** оказались малорастворимы и на токсичность не исследовались), но судорожное стрихнино-подобное действие сохраняется [²⁹]. 6-Фенил производное **61g**, однако, дало иную клиническую картину: вначале наблюдались мелкие толчки и только затем клонические судороги.

В продолжение этой работы Кьяварелли и соавторами [31] были исследованы на наличие стрихниноподобной активности фенил- и метоксифенил замещенные диазаадамантаны **52c**, **62a-f** и **63a-h**, (схема 14).



Диазаадамантан-6-оны **52c**, **62a-f** были синтезированы взаимодействием 1,3-бис-фенилацетонов, параформальдегида и ацетата аммония в кипящем этаноле. Выходы реакций составили 22-60%. С наименьшими выходами были получены 5,7-(2-метокси-дифенил)-производное (22%) **63b** и 3,4,5-триметоксифенил-производное **63f** (33%) Восстановление кетонов до спиртов было проведено с высокими выходами (60-87%), кроме 5,7-бис(3,4-метоксифенил)диазаадамантана **63e** (25%). Кроме того, с выходом 95% были синтезированы 6-алкилзамещенные 5,7-бис(4-метоксифенил)диазаадамантаны **63g** и **63h**, являющиеся замещенными аналогами наиболее активных соединений **61a,b** [31].

Исходные фенилзамещенные диазаадамантанолы **52c**, **62a**, **62c-f** показали полное или почти полное отсутствие стрихниноподобной активности ($LD_{50} > 30$ мг/кг, отсутствие конвульсий); соединение **63f** оказалось не активно. Исключение составило *o*-метоксифенилпроизводное **63b** ($LD_{50} = 20$ мг/кг). Восстановление кетогруппы привело к значительному увеличению токсичности и появлению стрихниноподобной активности у соединений **63a-d** ($LD_{50} = 1.5-20.0$ мг/кг). Токсичность 5,7-бис(3,4-метоксифенил)диазаадамантола **63e**, напротив, снизилась по сравнению с исходным кетодиазаадамантаном **62e** ($LD_{50} = 300$ и 100 мг/кг, соответственно), при этом соединение сохранило отсутствие судорожного эффекта. Диазаадамантан **63f**, как и исходное соединение **62f** оказался не активен. 6-Метил- (**63g**) и 6-этил- (**63h**) замещенные третичные спирты оказались умеренно токсичны ($LD_{50} = 100$ и 150 мг/кг, соответственно) и обладают конвульсивной активностью [31].

Реакционная способность и противомикробная активности полученных производных 4,8,9,10-тетрафенил-1,3-диазаадамантанов **64a,b** были описаны Байсалбаевой и соавторами [32] (схема 15).

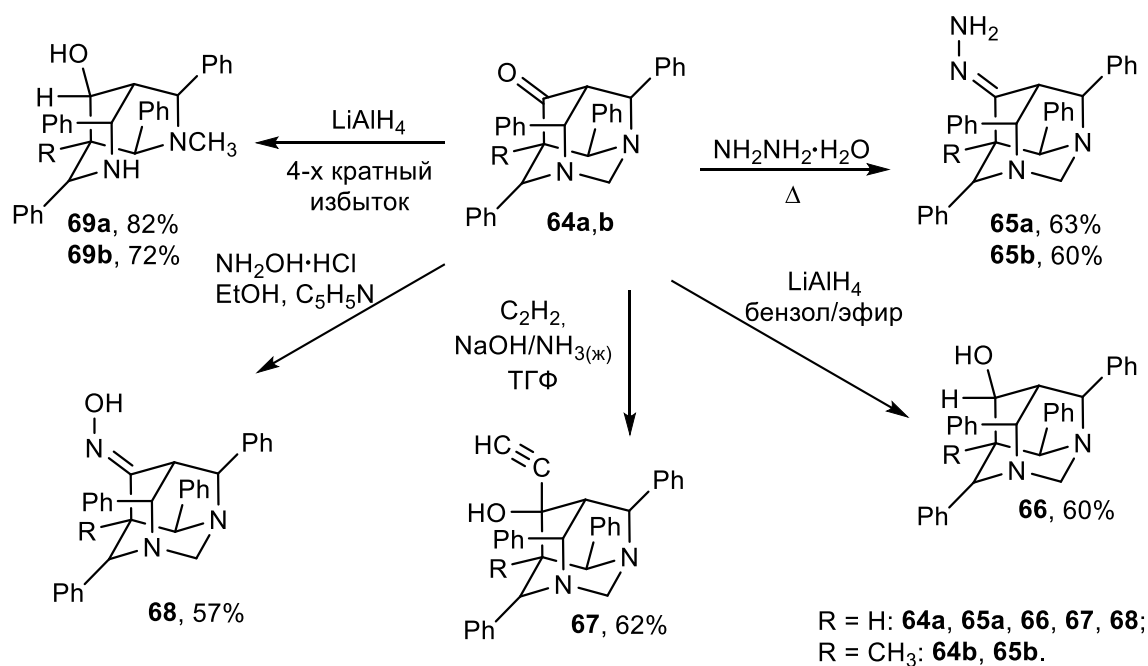


Схема 15

Гидразоны **65a,b** были получены с выходами 63 и 60% выдерживанием диазаадамантанов **64a,b** с гидразин-гидратом в триэтиленгликоле при температуре 175-180 °С. Восстановлением диазаадамантана **64a** натрием в изопропиловом спирте был получен вторичный спирт **66** с выходом 70%. Спирт **66** был получен с почти количественным выходом при восстановлении соединения **64a** эквимолярным количеством алюмогидрида лития в смеси бензола и диэтилового эфира. Восстановить соединение **64b** в аналогичных условиях авторам не удалось, что они связывают со стерическими затруднениями, создаваемыми метильной группой. Для синтеза соединения **67** ацетилен барботировали через взвесь твердой щелочи в жидком аммиаке с одновременным прибавлением раствора **64a** в абсолютном ТГФ. Продукт **67** был выделен экстракцией с выходом 62% после гидролиза реакционной смеси. Оксим **68** был получен с выходом 57% кипячением этанольного раствора смеси диазаадамантана **64a** с солянокислым гидроксиламином в присутствии пиридина. Авторы отмечают [32], что для 5-метил-1,3-диазаадамантана **64b** получить продукты изомерные соединениям **67** и **68** в подобных условиях не удалось.

Восстановление карбонильной группы соединения **64b** протекает при четырёхкратном избытке алюмогидрида лития с одновременным расщеплением метиленового мостика, что приводит к образованию 3,7-диазабициклононанового производного **69b** с метильной группой у одного из атомов азота [32]. При восстановлении диазаадамантанона **64a** избытком алюмогидрида лития образуется аналогичное соединение **69a**. N-Метилзамещенные биспидиноны **69a,b** были получены с выходами 82 и 72% соответственно.

Противомикробную и противогрибковую активность синтезированных соединений изучали методом серийных разведений на жидкой питательной среде в отношении бактерий *Bac. mycoides*,

Bac. subtilis, *Bac. anthracoides*, *Staph. aureus*, *Bact. carativorum*, *Corynebacterium*, *Escherichia coli*, *Sacch. cerevisiae*, *Sarcina lutea*, *Ep. rubrum*, *Trich. gypseum*, и грибов *Fusarium aolani*, *Candida albicans*. Активность соединений оценивали по минимальной бактериостатической или микостатической концентрации. Полученные соединения диазаадамантанового ряда показали умеренную (минимальная подавляющая концентрация, МПК > 10 мкг/мл) антимикробную и антимикотическую активность, за исключением соединений **64a,b** и **66**. Соединения **64a** и **66** проявили высокую избирательную активность против *Corynebacterium* (МПК = 7.4 и 0.3 мкг/мл), а соединение **65b** – против *Sarcina lutea* (МПК = 0.5 мкг/мл) [32].

Баладжи и соавторами [33] был предложен способ синтеза 2,4,6,8-тетраарилбиспидинов взаимодействием арилальдегидов с кетонами и ацетатом аммония в этаноле под действием микроволнового излучения (схема 16). Это взаимодействие было проведено в условиях кипячения реакционных смесей в этиловом спирте в течение нескольких часов, однако это привело к низким выходам продуктов **70a-g** (15-40%).

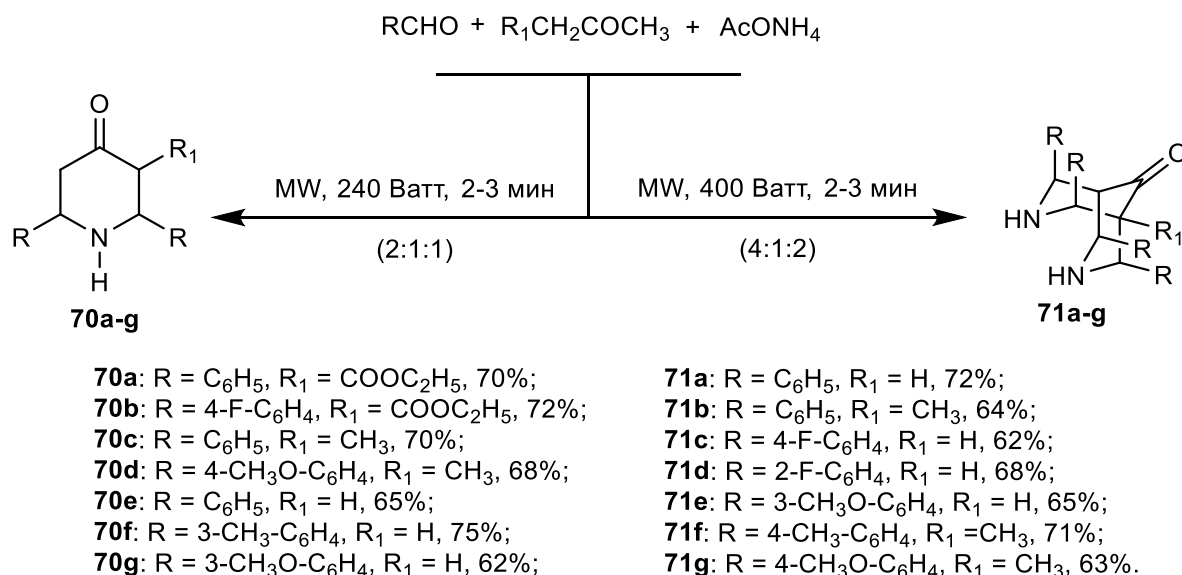
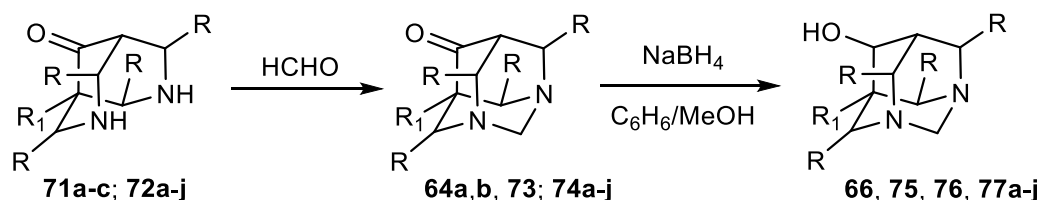


Схема 16

Авторами было найдено, что взаимодействие исходных реагентов – альдегида, кетона и ацетата аммония, – взятых в соотношении 2:1:1 при мощности излучения в 240 Ватт, приводит к образованию пиперидинов **70a-g** с выходами 62-75%. Изменение соотношения исходных компонентов до 4:1:2 и увеличение мощности микроволнового излучения до 400 Ватт приводит к образованию биспидинов **71a-g** с выходами 62-72% (схема 16) [33].



71a, 64a, 66: R' = H, R = C₆H₅;
71b, 64b, 75: R' = CH₃, R = C₆H₅;
71c, 73, 76: R = 4-F-C₆H₄, R₁ = H;

72, 74, 77: R₁ = H,
a: R = 2-Cl-C₆H₄; **b:** R = 4-Cl-C₆H₄;
c: R = 4-Br-C₆H₄; **d:** R = 4-CH₃-C₆H₄;
e: R = 2-CH₃O-C₆H₄; **f:** R = 4-CH₃O-C₆H₄;
g: R = 4-C₂H₅O-C₆H₄; **h:** R = 2,5-CH₃O-C₆H₃;
i: R = 3,4-CH₃O-C₆H₃; **j:** R = 3,4,5-CH₃O-C₆H₂

Схема 17

Взаимодействием бензольных растворов биспидинонов **71a-c** и **72a-j** с формалином были получены 4,8,9,10-тетраарил-1,3-диазаадамантаны **64a,b, 73, 74a-j** с выходами 70-80% (схема 17) [34]. Восстановлением их растворов в смеси метанол-бензол (2:1) с помощью NaBH₄ были получены диазаадамантолы **65, 75, 76, 77a-j**. Авторы отмечают, что в случае проведения восстановления в изопропаноле выходы реакций не превышают 65%, в то время как использование метанол-бензольной смеси позволяет достигать выходов свыше 90%. Однако, это не согласуется с указанными в статье выходами продуктов восстановления **65, 75, 76, 77a-j** – от 56 до 79%.

Антибактериальная активность диазаадамантанов **64a,b, 73, 74a-j** и вторичных спиртов **65, 75, 76, 77a-j** в отношении *Bacillus*, *S. aureus* и *E. coli* изучалась агар-диффузионным методом с микробным инокулянтном, содержащим 2·10⁶ клеток/мл. Соединения **74g, 76, 77b, 77c** и **77h** показали наибольшую активность против бактерий *Bacillus* (минимальная действующая концентрация (МДК) составила от 6.25 до 12.50 мкг/мл). Соединения **64b, 74h, 74j, 76c** и **77c** проявили наибольшую активность в отношении *S. aureus* (МДК = 6.25 мкг/мл), а соединения **74i** и **77j** – в отношении бактерий *E. coli* (МДК = 12.50 и 6.25 мкг/мл соответственно). Стоит отметить соединения **76** и **75c**, эффективность которых в отношении *Bacillus* и *S. aureus* превысила эффективность стрептоцида в два раза (минимальная действующая концентрация составила от 6.25 мкг/мл), однако они оказались почти не активны в отношении *E. coli*. В целом, фтор-, хлор-, бром- или алкокси-замещенные соединения **77a-j** показали большую активность в сравнении с незамещенными производными [34].

1.3 Синтез 1,3-диазаадамантанов конденсацией пиперидина с аммиаком и формальдегидом

Синтез и исследование анальгетической активности 1,3-диазаадамантан-6-онов рассмотрены в статье [35]. Авторами было найдено, что выдерживание метанольных растворов пиперидинов **78a-c** с параформом и аммиаком приводит к образованию симметричных 8,9-замещенных диазаадамантанов **79a-c**. Взаимодействие пиперидинов **78a-c** с уротропином (ГМТА) при его кислотном расщеплении приводит к образованию рацемической смеси продуктов **80a-c**, изомерных **79a-c** (схема 18). Выходы продуктов составили от 28 до 50%.

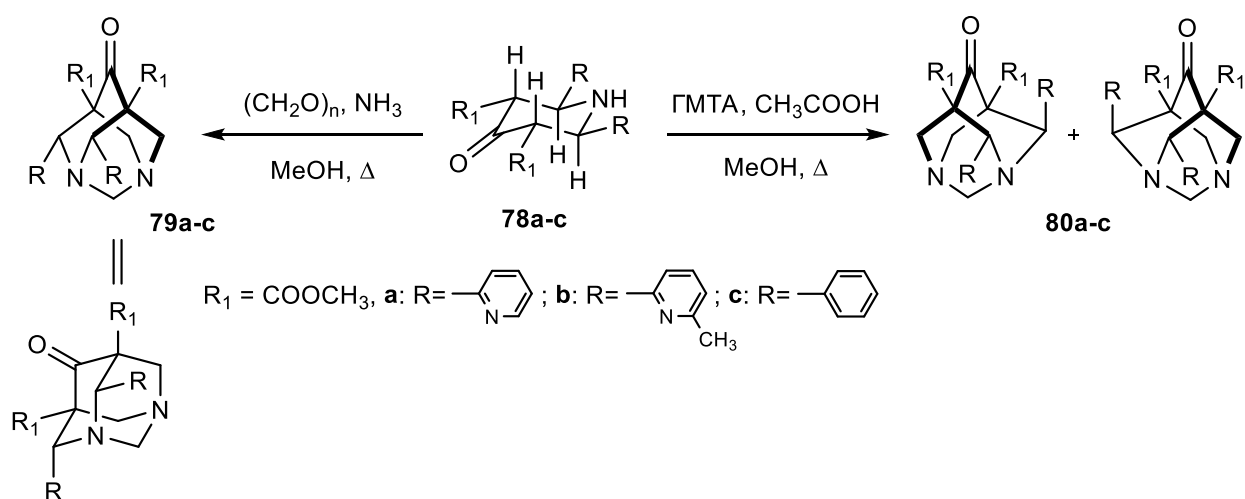


Схема 18

Исследование анальгетической активности соединений **79a-c** на мышах показало, что соединение **79a**, вводимое перорально в дозе 1 мг/кг, на 80% снижает боль в тесте Рандалла-Селитто (сдавливание лапы) [36].

В статье [7] сообщается о поиске возможных агонистов опиоидных рецепторов среди 1,5-диалкоксикарбонил-замещенных биспидинонов и арилацетамидов. В качестве антагонистов были использованы: для μ -опиоидных рецепторов – налоксон, для κ -рецепторов – CI-977 [37], для σ -рецепторов – pCl-DPDPE [38]. Связывание с рецепторами соединения **79a**, вводимого в дозе 10 μM , оказалось слишком мало: <12% с κ - и σ -рецепторами и <1% с μ -опиоидным рецептором.

1.4 Реакции по 6 положению 5,7-замещенных диазаадамантанов

Иммунодепрессивная активность 5-фенилдиазаадамантанов, содержащих различные заместители по 7 положению C-7, была изучена Якушевым и соавторами [39]. Восстановлением растворов соединений **81a,c** в безводном диоксане с помощью алюмогидрида лития были получены соединения **82a,c** с выходами 52 и 48%. Взаимодействием диазаадамантана **81b** с фениллитием в сухом эфире был синтезирован соответствующий 6-гидрокси-6-фенил-диазаадамантан **82b** с выходом 49% (схема 19).

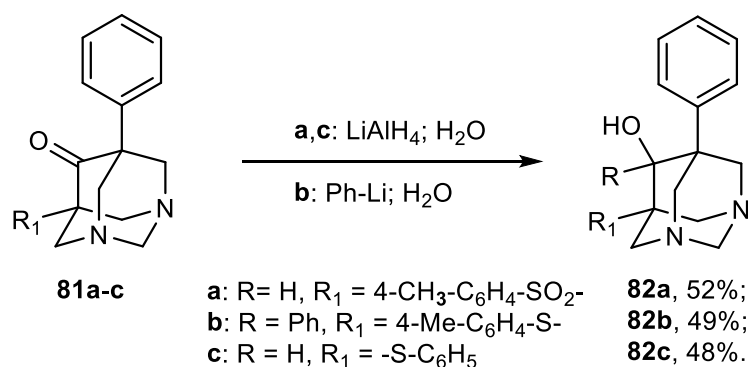


Схема 19

Исследования проводили на самцах мышей-тетрагибридов, иммунизированных внутрибрюшинным введением эритроцитов барана (0.5 мл 5% взвеси). Исследуемые вещества вводили ежедневно в дозах 0.5, 5.0 и 50.0 мг/кг по одному разу в течение трёх дней до иммунизации. Через 5 дней после иммунизации мышей забивали и отбирали кровь, в сыворотке которой определяли титры гемолизинов и гемогликинов, т.е. антител с лизирующими и агглютинирующими свойствами. Было установлено, что соединения **82a** и **82c** проявляют иммунодепрессивную активность в отношении антител с лизирующими и агглютинирующими свойствами в дозах 0.5 мг/кг, при этом в дозах 5.0 и 50.0 мг/кг указанной активности не наблюдается. Соединение **82b** проявляет иммунодепрессивную активность в дозе 5.0 мг/кг в отношении обоих исследуемых антител; в дозе 50.0 мг/кг соединение **82b** активно в отношении антител с агглютинирующими свойствами и, при этом, в дозе 0.5 мг/кг не активно в отношении обоих исследуемых типов антител [39].

Одним из направлений в поиске новых соединений, обладающих желаемым лечебным эффектом, является модификация уже известных молекул с выраженной биологической активностью. С целью синтеза новых производных антибиотика брунеомицина **83** с более выраженными цитотоксическими и противовирусными свойствами с выходом 58% был получен амид **84**, сочетающий фрагменты брунеомицина **83** и 5,7-диметил-6-амино-1,3-дизаадамантана **42** [40] (схема 20). Реакцию проводили в диоксане, при комнатной температуре, в течение 72 часов. Результаты исследования биологической активности амида **84** показали, что полученное соединение не обладает антибактериальной активностью в отношении *B. mycoides* и *B. subtilis* и не проявляет цитотоксической активности в отношении карциномы яичника человека (линия CaOv). По предположению авторов, это может быть связано со стерической затрудненностью амидной связи.

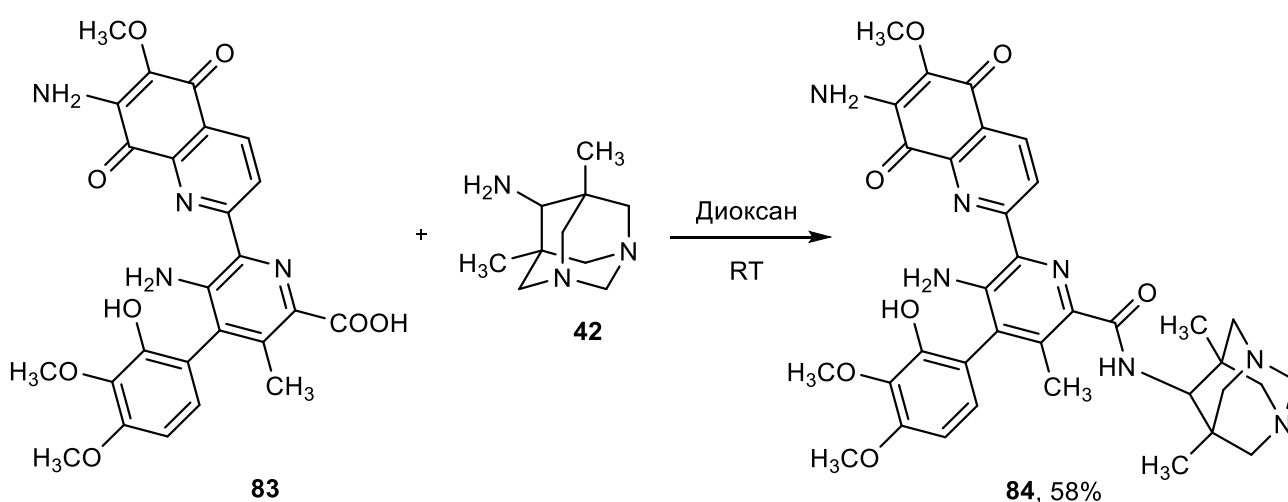


Схема 20

1.5 Получение ЧАО из 5,7-замещенных диазаадамантов

С целью выявления возможных ингибиторов трипанотионредуктазы [41] авторами работы [42] был разработан новый подход для проведения виртуального скрининга и идентификации перспективных лигандов, которые связываются с трипанотионредуктазой (TryR).

Природный трипептид глутатион в восстановленной форме действует как донор, а в окисленной — как акцептор водорода. В клетках трипаносом (род паразитических одноклеточных организмов семейства трипаносоматид) глутатион присутствует в форме трипанотиона — уникального конъюгата со спермидином. Посредством трипанотионредуктазы трипанотион выполняет важную роль в поддержании в восстановленном состоянии тиолов клеточных мембран. Известные противопаразитарные препараты — нифуртимокс и меларсопрол [43,44] — ингибируют активность этого фермента, что приводит к избыточному накоплению токсических кислородных продуктов в трипаносомах. В результате происходит окисление тиолов и гибель паразитов, так как они не синтезируют каталазы и глутатионпероксидазы [41].

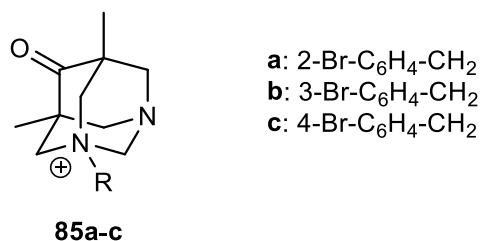


Рис. 5 Четвертичные аммониевые соли 5,7-диметил-1,3-диазаадамантана, обладающие антипротозойной активностью

В результате было предложено нескольких хемотипов, ранее не сообщавшихся как антипротозойные агенты, включающих в себя, в том числе, и полициклические катионные структуры, такие как четвертичные аммониевые соли 5,7-диметил-1,3-диазаадамантов (Рис. 5). Найденные в результате виртуального скрининга N-(2-бромбензил)- (**85a**), N-(3-бромбензил)- (**85b**), N-(4-бромбензил)- (**85c**) 5,7-диметил-1,3-диазаадамантов были изучены на наличие ингибирующего действия этих соединений на *T. cruzi* и *T. brucei* TryR. Из трёх предложенных соединений наиболее активным оказалось N-(3-бромбензил)-производное диазаадамантана **85b**, однако даже в этом случае IC₅₀ было более 100 μM, что в 2-10 раз превышало предсказание компьютерного моделирования. Таким образом, авторами была найдена и показана возможность использования четвертичных аммониевых солей 5,7-диметил-1,3-диазаадамантана в качестве противопаразитарических препаратов, однако их активность оказалась недостаточно высокой [42].

1.6 Синтез 7-замещенных 1,3,5-триазаадамантов

Удобными способами получения 7-замещенных триазаадамантов являются конденсация нитрометана с параформом и ацетатом аммония или взаимодействие нитрометана с уротропином в присутствии кислоты, приводящие к 7-нитро-1,3,5-триазаадамантану **86** с выходами 70-85%.

Полученное нитропроизводное может быть подвергнуто последующим превращениям, в частности, восстановлению нитрогруппы до аминогруппы **87** (схема 21) с помощью гидразин-гидрата на никеле Ренея с выходом 90% [14], и последующему ее замещению [3, 12].

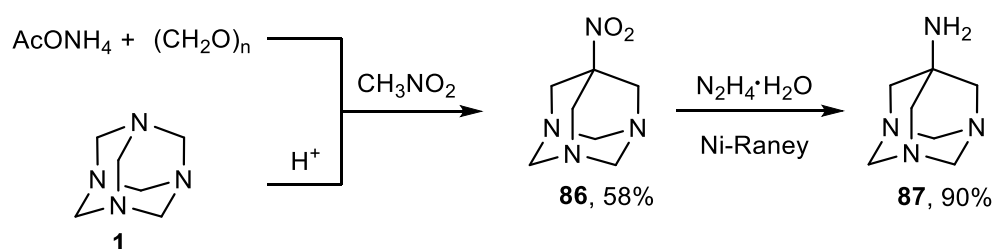


Схема 21

Один из двух указанных (схема 21) подходов к синтезу 7-нитро-1,3,5-триазаадамантана **86** – конденсация нитрометана с параформом и ацетатом аммония в кипящем этаноле – был использован Вагнером и соавторами [45] в ходе синтеза оксидиазолиновых комплексов Pt (II) со смешанными лигандами. Целевые продукты **89a-l** были получены взаимодействием растворов *транс*- $\text{PtX}_2(\text{PhCN})(\text{оксидиазолинов})$ **88a-l** ($\text{X} = \text{Cl}; \text{Br}$) и нитросоединения **86** в хлороформе при комнатной температуре в течение 2 недель (схема 22). Выходы продуктов реакции составили от 48 до 82%, при этом для хлор-содержащих комплексов выходы были выше на 3-18%.

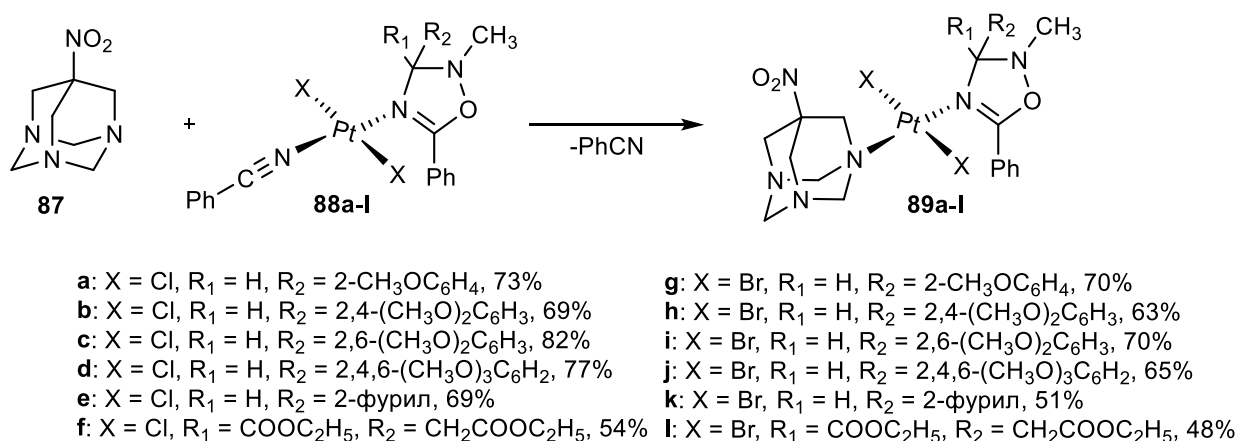


Схема 22

Исследование реакционной способности полученных комплексов было проведено только для одного соединения, **89a** [45]. Авторами было найдено, что триазаадамантан может быть достаточно легко и селективно замещен пиридином: выдерживание смеси эквимольных количеств соединения **89a** и пиридина в хлороформе при 37 °C в течение 96 часов приводит к замещению гетероадамантанового лиганда. Расчеты методами DFT и AIM позволяют предположить, что эта реакция должна проходить легче в водных растворах из-за протонирования триазаадамантана. На основании этого авторами было выдвинуто предположение, что подобное замещение осуществимо и в случае с пуриновыми основаниями ДНК. После замещения подвижного лиганда могут быть

сформированы внутрипочечные аддукты d(GpG), аналогичные тем, которые наблюдаются с цисплатином.

Известно [46], что замещение алкильной группы на 1-адамантильную в структуре некоторых антидиабетических препаратов (хлорпропамид, бутаамид) приводит к увеличению гипогликемической активности полученных соединений. С целью исследования гипогликемической активности структурных аналогов указанных антидиабетических препаратов Агаджаняном и соавторами [47] было выполнено замещение алкильной группы на 1,3,5-триазаадамантан (схема 23). Кипячением толуольных растворов этоксикарбониламинов *para*-хлорбензолсульфокислоты **90a** и *para*-толуолсульфокислоты **90b** с 7-амино-1,3,5-триазаадамантаном **87** в течение 10 часов были получены соответствующие N-(*para*-хлорбензолсульфонил)- и N-(*para*-толуолсульфонил)-N'-[7-(1,3,5-триазаадамантил)]мочевины **91a,b** с выходами 70 и 80%, соответственно.

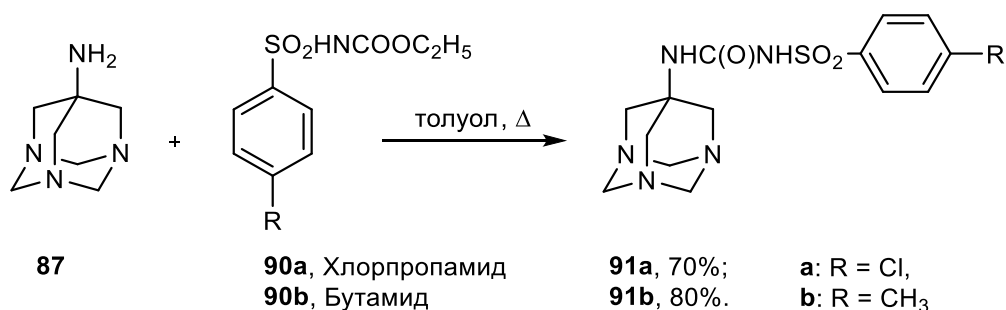


Схема 23

Гипогликемическую активность полученных соединений исследовали на лабораторных крысах с экспериментальным диабетом, вызванным аллоксаном (170 мг/кг, внутривенно) [47]. После развития сахарного диабета (3-4 дня после введения аллоксана) синтезированные соединения вводили перорально в дозе 100 или 250 мг/кг дважды в день в течение 5-6 дней. Содержание глюкозы в крови крыс, отбираемой для анализа через 2-2.5 часа после введения вещества, определяли с помощью диагностического реагента *o*-толуидина (тест-система «Глюкоза»). Эффект каждой дозы изучался в 5 экспериментальных сериях, каждая из которых включала группу из 8-10 животных. Острую токсичность определяли при однократном внутривенном введении препарата белым беспородным мышам. LD₅₀ исследуемых соединений составило: 5000 мг/кг и 3000 мг/кг у соединений **91a** и **91b**, соответственно, и 1430 мг/кг для бутамида **90b**. Было найдено, что соединение **91a**, вводимое в дозах 100 и 250 мг/кг, снижает содержание глюкозы в крови крыс на 13 и 18% соответственно. Соединение **91b** не оказывает эффекта в дозе 100 мг/кг, а в дозе 250 мг/кг ненадолго снижает содержание глюкозы на 12%. Те же дозы бутамида уменьшали содержание глюкозы на 12 и 20% соответственно. У крыс с аллоксановым диабетом соединение **91a** (250 мг/кг) достоверно уменьшало содержание глюкозы на 31%, влияние соединения **91b** составляло 13%, а бутамида – 23%. Таким образом, замещение алкильного фрагмента на 1,3,5-триазаадамантильную группу в изученных соединениях увеличивает гипогликемическую активность и снижает острую токсичность препаратов.

Наиболее активным и наименее токсичным оказалось соединение **91a**, содержащее хлорбензолсульфонильный остаток [47].

Ещё одно производное антибиотика брунеомицина **83** было получено взаимодействием последнего с 7-аминоадамантаном **87** в диоксане, в течение 72 часов, [40] с выходом 62% (схема 24). Однако, как и у производного с диазаадамантаном, полученное соединение **92** не обладает антибактериальной активностью в отношении *B. mycoides* и *B. subtilis*, но обладает умеренной цитотоксичностью (50 мкг/мл) в отношении клеток карциномы яичника человека (линия CaOv).

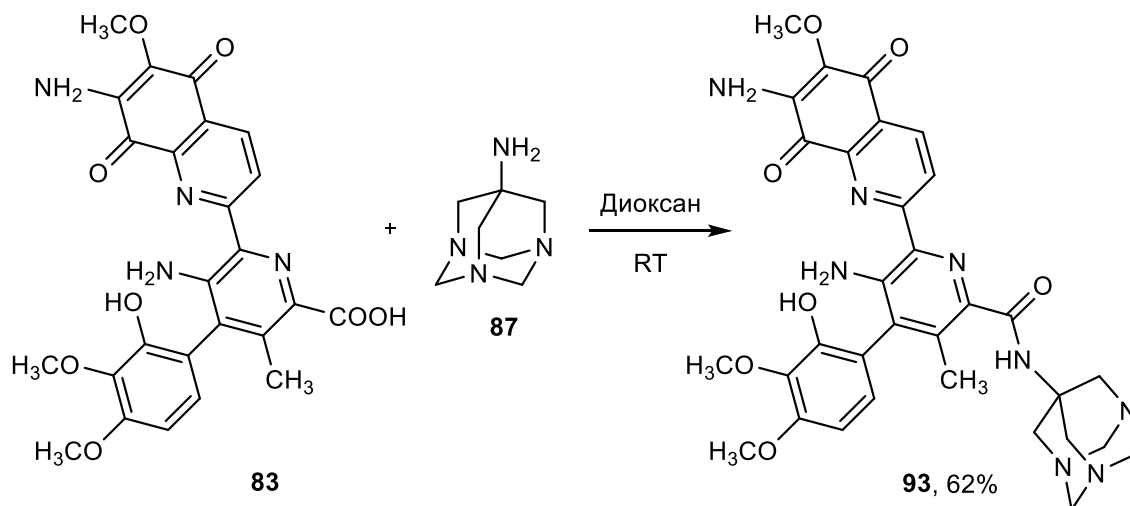


Схема 24

В работе [48] авторами был синтезирован ряд новых соединений, содержащих 1,3,5-триазаадамантановый фрагмент. По предположению авторов, некоторые из этих соединений могут обладать полезными биологическими свойствами, т.к. при их введении в организм, после облучения, возможно выделение СО, для которого показано, что при применении в небольших дозах (<200 ppm) СО проявляет противовоспалительные и антиапоптотические свойства на здоровых клетках [49], а воздействие СО во время химиотерапии вызывает апоптоз клеток рака предстательной железы [50].

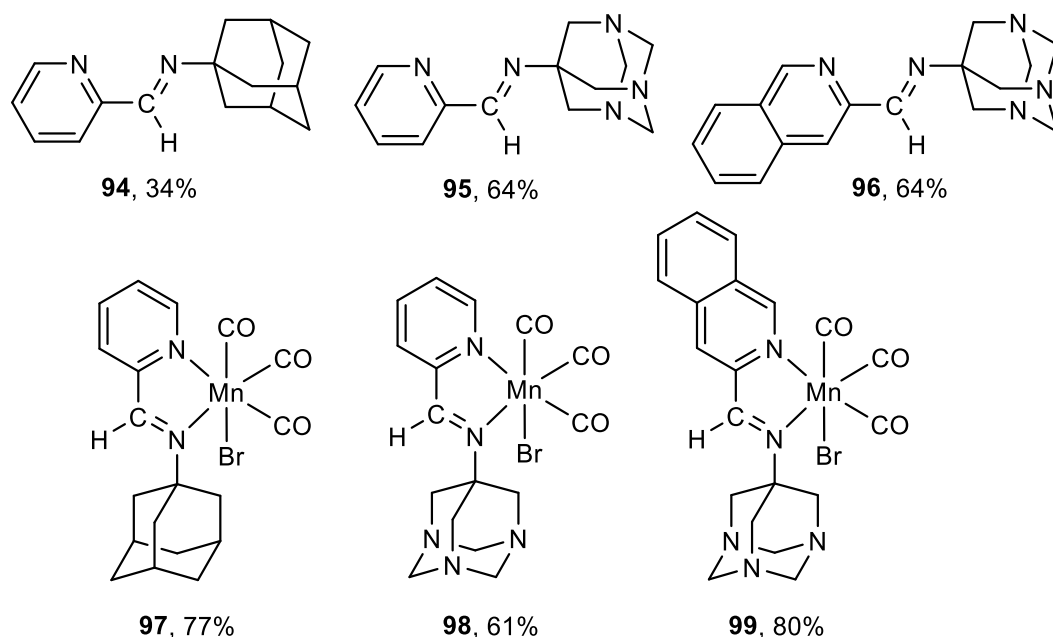


Рис 6 Производные 7-амино-1,3,5-тризаадамантана, обладающие потенциальной противораковой активностью

Выдерживанием смеси 1-аминоадамантана с 2-пиридинальдегидом в метаноле при комнатной температуре в течение 16 часов был получен имин **94** с выходом 34% ^[48] (Рис. 6). При взаимодействии в аналогичных условиях 7-аминоадамантана с 2-пиридинальдегидом и 2-хинолинальдегидом были получены имины **95** и **96** с выходами 64%. Взаимодействие соединений **94** и **95** с $[\text{MnBr}(\text{CO})_5]$ в среде дихлорметана при комнатной температуре, в темноте, в течение 18 часов привело к образованию смешанных комплексов марганца **97** и **98** с выходами 77 и 61% соответственно. Продукт **99** (Рис. 6) был получен в схожих условиях с выходом 80%, однако в качестве растворителя использовалась смесь метанола с хлороформом (3:1), а взаимодействие заняло 20 часов.

Соединение **97** оказалось нерастворимым в воде и натрий-фосфатном буферном растворе. Комплекс **99**, содержащий фрагмент хинолина, также оказался малорастворимым в указанных средах. В то же время, соединение **98** показало хорошую растворимость в водной среде, что определило выбор его как кандидата для дальнейших исследований. Исследование устойчивости растворов **98** в воде, фосфатном буфере и ДМСО показало, что растворы достаточно стабильны и могут храниться в темноте при пониженной температуре в течение нескольких дней ^[48].

Важной характеристикой соединения **98** является зависимость растворимости от pH, обеспечивающая дополнительное преимущество в адресной доставке соединения. При физиологическом pH (pH = 7.4) фрагмент тризаадамантана не несет заряда и может диффундировать через липидные мембраны. Однако в раковых клетках с относительно низким уровнем pH происходит протонирование и захват тризаадамантанового фрагмента. Эта характеристика способствует накоплению молекул лекарство/пролекарство преимущественно на участке-мишени (в

больной ткани). Протонированный фрагмент триазадамантана также способствует усиленному повреждению ДНК. Кроме того, комплекс **98** быстро высвобождает 3 молекулы СО при воздействии видимого света низкой мощности, а его водные растворы стабильны в темноте и нечувствительны к восстановителям, таким как дитионит натрия и глутатион, и могут храниться длительное время при низкой температуре [48]. В настоящее время проводятся исследования его противораковых свойств.

Синтез N,N-диалкилзамещенных триазадамантанов был предложен Нильсоном [51] (схема 25). Взаимодействием 7-амино-1,3,5-триазадамантана **87** с альдегидами **100a-e** в 95% этаноле с последующим восстановлением водородом на платиновом катализаторе были получены 7-(N-алкиламино)-триазадамантаны **101a-e**. Введением метанольных растворов полученных вторичных аминов во взаимодействие с 37% формалином с последующим восстановлением водородом на никеле Ренея были получены N,N-дизамещенные триазадамантаны **102a-e** с почти количественными выходами (90-100%). В статье не рассматривается биологическая активность полученных соединений, однако она изучалась позже различными группами исследователей.

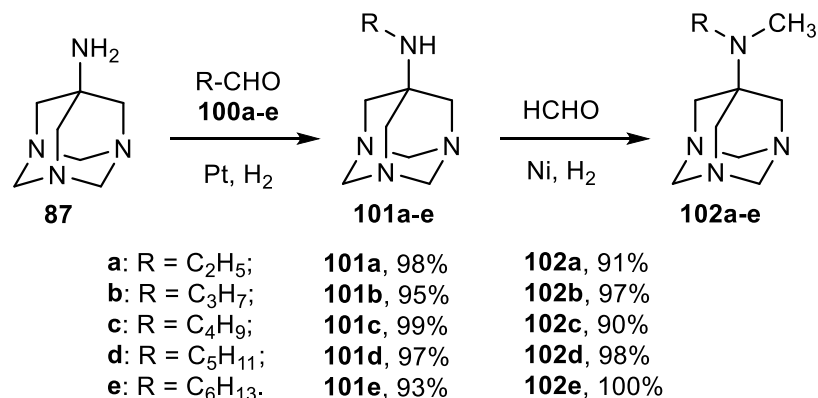


Схема 25

Влияние малых молекул, в том числе содержащих триазадамантановый фрагмент, на нарушение связывания фокальной адгезивной киназы (ФАК или протеин тирозинкиназы 2, РТК2) с белком p53 и его реактивация с блокированием роста опухоли были рассмотрены в работе Голубовской [52]. Белок p53 – транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл. Он выполняет функцию супрессора (подавителя) образования злокачественных опухолей, являясь, таким образом, антионкогеном [53]. ФАК (РТК2) – протеинкиназа, отвечающая за клеточную адгезию (спайка клеток друг с другом и с их окружением) и процессы распространения (перемещения) клеток [54]. Блокирование ФАК приводит к уменьшению метастазирования раковых клеток из-за снижения подвижности [55].

Соединения для исследования – N-бутил-N-метил- **102c** и N-гексил-N-метил- **102e** 1,3,5-триазадамантаны (схема 25) – были выбраны в результате молекулярного докинга [52]. Триазадамантаны **102c** и **102e** показали достоверное снижение жизнеспособности у клеток рака

линии HCT116 p53^{+/+}, однако их аффинность к ФАК оказалась недостаточно высока, чтобы нарушить её связывание с p53 [52].

В работе [56] было показано, что N-бутил-N-метилтриазаадамантан (**102с**, схема 25) способен конкурентно связываться с геном DQ8 ($IC_{50} < 100 \mu M$), снижая его взаимодействие с инсулином. Однако его активность оказалась недостаточно высока, что бы рассматривать его как средство профилактики аутоиммунных заболеваний.

Противоопухолевая активность широкого ряда производных 7-амино-1,3,5-триазаадамантана, включающего замещенные оксииндолин-, эпоксиизоиндол-, пирролидин-, ацетамид- а также 6,6-дизамещенные триазаадамантаны, содержащие заместители ароматического ряда, была изучена в работе [57]. Наибольшую антипролиферативную активность *in vitro* в отношении рака прямой кишки (линия клеток HT₂₉, $IC_{50} = 1.03 \text{ мкг/кг}$), молочной железы (MCF7, $IC_{50} = 2.28 \text{ мкг/кг}$), поджелудочной железы (Panc-1, $IC_{50} = 3.40 \text{ мкг/кг}$), легких (NCI-H₄₆₀, $IC_{50} = 3.38 \text{ мкг/кг}$) проявило соединение **102d** (схема 25). Кроме того, исследование противоопухолевой активности соединения **102d** на мышах в отношении саркомы 180 показало, что в дозе 70 мг/кг оно подавляет рост опухоли на 54% [58].

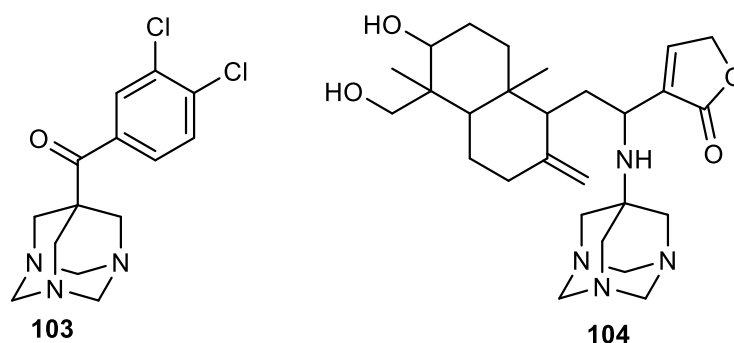


Рис. 7 Производные триазаадамантана, обладающие широким спектром действия

Аффинность к рецептору CCR1 ($IC_{50} = 2 \mu M$) была обнаружена у соединения **103** [58] (Рис 7). Связывание этого рецептора приводит к ингибированию его взаимодействия с хемокинами, которые вовлечены в развитие и поддержание многочисленных воспалительных и иммунологических состояний и других нарушений. Ингибирование отдельных хемокинов может, по меньшей мере, частично, смягчить симптомы некоторых болезней [59].

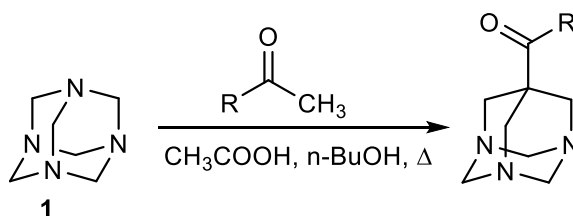


Схема 26

Синтез соединения **103** в работе [58] не описывается, однако Шкулевым и соавторами был предложен метод получения подобных 7-ароилтриазаадамантанов путем взаимодействия

замещенных ацетофенонов с уротропином в присутствии уксусной кислоты [60]. Выходы подобных реакций зависят от заместителей в ароматическом кольце и составляют от 13 до 88% (схема 26).

Противовирусная активность в отношении широкого спектра возбудителей была найдена у соединения **104**, являющегося структурным аналогом дитерпеноида андрографолида (Рис. 7) [61]. Целевой продукт был получен в результате взаимодействия ацилированного андрографолида с аминотриазаадамантаном **87** в кипящем этаноле в присутствии щелочи в течение двух часов. Информация о выходе соединения **104** в работе не приводится.

В дозе 1 мкг/мл *in vitro* соединение **104** подавляет коронавирус SARS (штамм Urbani), вирус лихорадки Рифта-Валли (штамм MP-12) и энтеровирус-71 (штамм Tainan/4643/98). В дозе 50 мкг/мл оно эффективно в отношении лихорадки Денге (тип 2, Новая Гвинея С), японского энцефалита (SA14 / V1), вирусов конского энцефалита венесуэльского происхождения (ТС-83), гриппа (А H1N1/09), гепатита А (pHM175), гепатита В (02094), гепатита С (CON1), простого герпеса (тип 2), папилломы человека (тип 8), ВИЧ-1 (группы М). Кроме того, при внутрибрюшинном введении в дозе 200 мг/кг оно на 41% подавляет рост саркомы 180 [61].

1.7 Синтез 2,4,6-замещенных 1,3,5-триазаадамантанов

Ещё одним методом синтеза 1,3,5-триазаадамантанов, в том числе и 2,4,6-замещенных, является взаимодействие трис-(аминометил)метанов с различными соединениями, содержащими карбонильную группу (схема 27) [49].

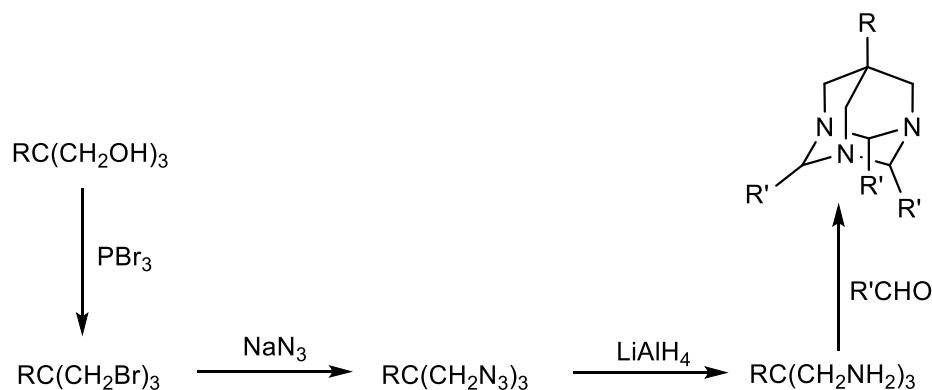


Схема 27

Бактерио- и микостатическое действие 7-замещенных 1,3,5-триазаадамантанов было изучено Ходжем [62]. 7-Нитротриазаадамантан **86** был получен взаимодействием трис(гидроксиметил)нитрометана **105** с 28% водным раствором аммиака (схема 28). Восстановлением нитрогруппы на никеле Ренея был синтезирован 7-аминозамещенный продукт **87**. Гидроксиламино-производное **106** было получено при восстановлении проведенном в аналогичных условиях, но с использованием 5% Pd на угле. Выходы реакции были невелики и составили от 5 до 20%

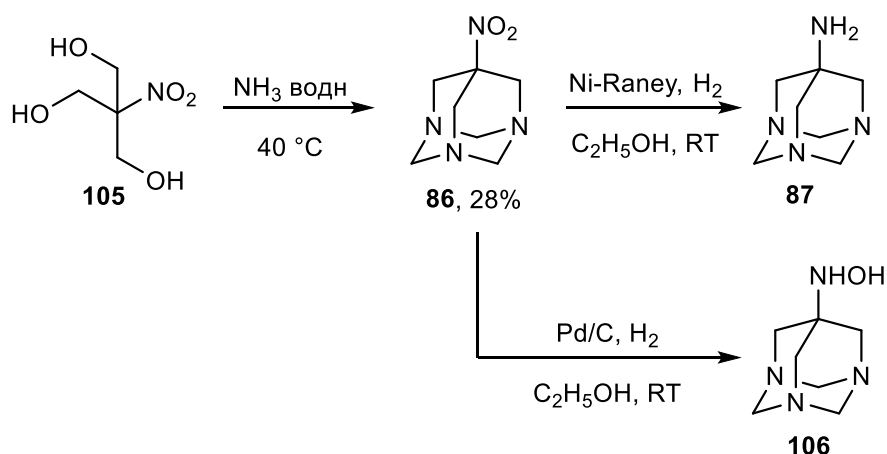


Схема 28

Исследование действия водных растворов соединений **86** и **87** с использованием метода штрихов на среде Субаро при $\text{pH} = 5.6$ показало, что в высокой концентрации 500-1000 мкг/мл они проявляют фунгистатирующее действие в отношении грибов вида *Fusarium oxysporum*. Кроме того, соединение **87** при тех же концентрациях оказалось активным в отношении *Aspergillus fumigatus*. Исследование бактериостатических свойств водных растворов соединения **106** было проведено с использованием метода штрихов на триптиказо-соевом агаре при $\text{pH} = 7.3$. Минимальные ингибирующие концентрации составили 250-500 мкг/мл в отношении *S. aureus* и *Pasteurella pseudotuberculosis*, 500-750 мкг/мл для *Streptococcus fecalis*, и 500-1000 мкг/мл для *Streptococcus hemolyticus* и *Shigella dysenteriae* [62], что говорит об их низкой активности.

Биосовместимые и разлагаемые полимеры, дающие при распаде нетоксичные побочные продукты, представляющие из себя различные 2,4,6-триарилпроизводные 7-гидрокси-1,3,5-триазаадамантаны, были синтезированы и изучены различными группами ученых [63, 64] (схема 29, **109a-c**; Рис. 8, **110a-c**). Указанные соединения были получены кипячением метанольных растворов солянокислого трис(аминометил)этанола **107** с 3,4,5-замещенными бензальдегидами **106a-c** в течение нескольких часов. Выходы реакций зависят от заместителей в ароматическом кольце и составляют от 19 до 76%.

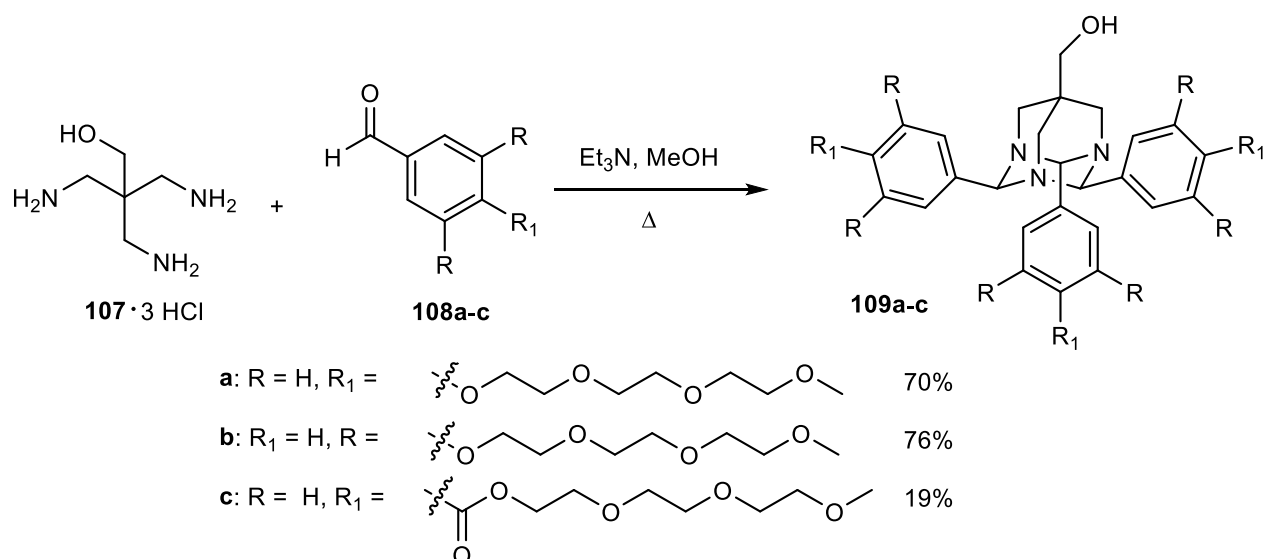


Схема 29

Варьирование заместителей в ароматическом кольце позволило получить продукты с различной устойчивостью в водных средах. Так, соединение **109a** в основной среде обладает наибольшей скоростью гидролиза (время полураспада соединения $T_{1/2} < 200$ минут), соединение **109b** – наименьшей ($T_{1/2} > 900$ минут). В кислой среде ($\text{pH} < 5$) гидролиз всех соединений происходит очень быстро ($T_{1/2} \approx 1$ минута) [64].

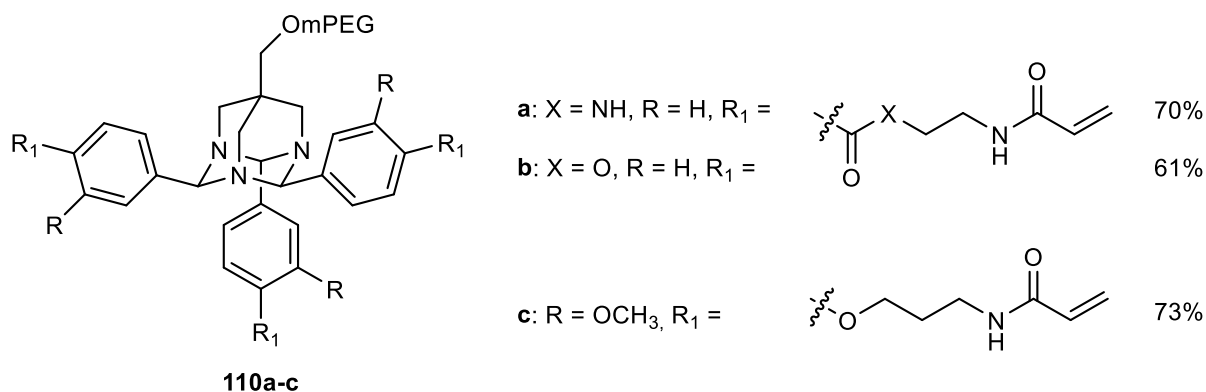


Рис. 8 Структурные формулы некоторых 2,4,6-замещенных триазаадамантанов, обладающих сшивающим действием в отношении полиакриламида

Функциональные особенности триазаадамантанов позволяют использовать их для получения дендримеров **111** (Рис. 9). Исследование влияния продуктов распада соединений **110a-c** и **111** на жизнеспособность клеток показало, что они являются нетоксичными в стандартных физиологических условиях.

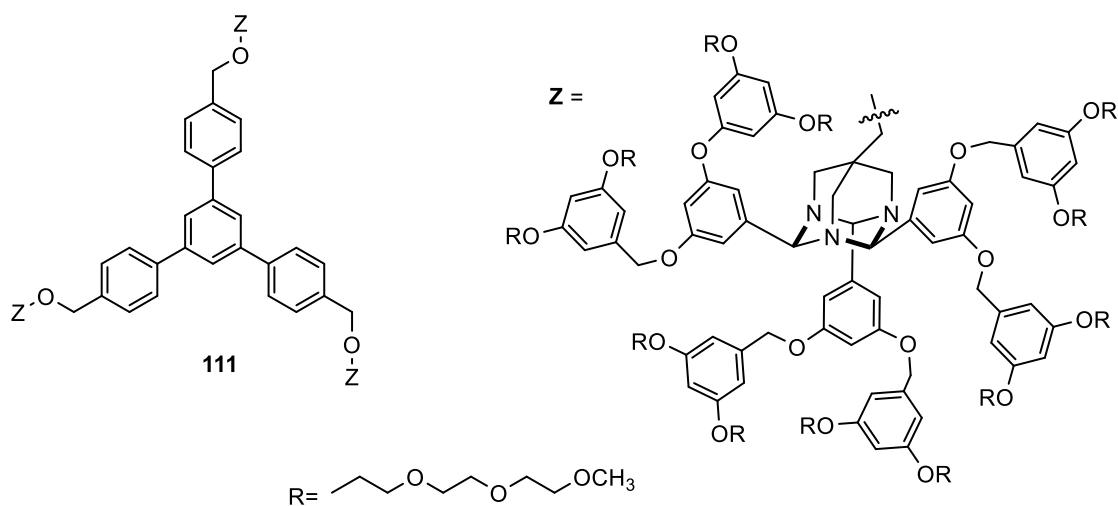


Рис. 9 Структурная формула дендримера, полученного клик-реакцией

Использование 2,4,6-замещенных триазаадамантанов в качестве сшивающих агентов для водорастворимых гелей было предложено авторами статьи [65]. Добавкой 0.5% соединений **110a-c** к полиакриlamиду были получены гидрогели, способные давать комплексы включения. Подобные соединения обладают значительным потенциалом в биологическом применении, например, позволяют контролировать выделение высокомолекулярных лекарственных средств в течение длительного времени.

Заключение

Как видно из представленного обзора литературы, наиболее удобными и доступными путями синтеза 1,3-диазаадамантанов, позволяющими получать целевые продукты с хорошими (до 95%) выходами, является взаимодействие уротропина с кетонами или конденсация 1,5-диазабицило[3.3.1]нонанов с карбонильными соединениями, кетонами и альдегидами. Полученные диазаадамантаны могут быть достаточно легко функционализированы различными гетероатомными заместителями.

Обзор литературы по изучению биологических свойств производных 1,3-диазаадамантанов показал, что наибольшее число работ посвящено исследованию противоопухолевой и антибактериальной активности данных соединений. При этом противобактериальные свойства были обнаружены у тетрафенилзамещенных диазаадамантанов и производных, содержащих гетероциклические группировки по второму положению молекулы азаадамантана. Противоопухолевая активность была найдена у различных 2-функционализированных производных, а также у спиро- и конденсированных производных, содержащих гетероатомы. Кроме того, небольшой набор работ посвящен исследованию воздействия производных диазаадамантана на ЦНС, а именно: влиянию на опиоидные рецепторы, натриевые каналы. Найдены соединения, обладающие психотропным и стрихниноподобным действием. Было обнаружено, что амфифильность каркасного гетероцикла позволяет производным диазаадамантана связываться с молекулами ДНК. При этом многие исследованные соединения показали умеренную или низкую токсичность в тестах *in vivo*.

Удобным и эффективным методом синтеза 1,3,5-триазаадамантанов, позволяющим достигать выходов в 70-85% является конденсация уротропина с нитрометаном в кислой среде. Дальнейшие модификации полученного соединения, зачастую, направлены на восстановление его нитрогруппы и получение производных по аминогруппе.

Исследование биологических свойств производных 1,3,5-триазаадамантанов показало, что соединения подобного типа, как и замещенные диазаадамантаны, проявляют противоопухолевую и антибактериальную активность. Для некоторых производных триазаадамантана найдено, что они способны проявлять гипогликемическую активность. Наличие в адамантановом остове трех атомов азота приводит к увеличению растворимости в воде, что позволяет использовать его в качестве лиганда для модификации как существующих лекарственных соединений, так и для создания новых. Кроме того, триазаадамантаны способны расщепляться по аминальному положению в кислых средах, что позволяет использовать их для адресной доставки лекарственных соединений.

Из анализа литературных данных по синтезу и изучению биологической активности производных 1,3-диаза- и 1,3,5-триазаадамантанов можно сделать следующие выводы. Ввиду возможности синтеза различными путями из доступных реагентов и наличия разнообразных видов биологической активности в сочетании с низкой токсичностью азаадамантаны являются

привлекательными в плане поиска фармакологически активных соединений. Накоплен большой экспериментальный материал, позволяющий связать наличие различных заместителей с влиянием на противоопухолевую, противовирусную и антибактериальную активность ди- и триазаадамантанов. Стоит отметить, что в случае диазаадамантанов биологически активные соединения, как правило, создаются на основе диазаадамантанового остова ввиду его химической устойчивости. Триазаадамантан был использован как заместитель для увеличения растворимости уже существующих лекарственных форм.

Рассмотренные в обзоре результаты позволяют рассматривать азаадамантаны как перспективные молекулы для их модификации и поиска новых биологически активных соединений.

Глава 2. Обсуждение результатов

Одним из важных подходов к созданию новых перспективных лекарственных агентов является трансформация биологически активных природных метаболитов. Весомым аргументом в пользу этого подхода является тот факт, что около половины новых лекарственных препаратов, созданных и введенных в медицинскую практику в период с 1981 по 2010 гг., так или иначе, связаны с природными соединениями [66].

Известно, что монотерпеноиды – вторичные метаболиты растений – обладают различными видами биологической активности. Так, например, они проявляют анальгетическую, противовоспалительную, противосудорожную, противовирусную, антибактериальную и другие виды активности [67]. Однако, несмотря на высокую доступность нативных монотерпеноидов, быстрый метаболизм и низкая селективность действия делают затруднительным их использование в качестве лекарственных препаратов без предварительной химической модификации.

Как уже отмечалось ранее, широкое применение в медицинской химии и клинической практике находят производные адамантана, обладающие выраженной нейротропной, психотропной, антикаталептической, антипаркинсонической, антибактериальной, противовирусной и анальгетической активностями [2, 68, 69, 70, 71]. Однако их применение в ряде случаев сталкивается с различными проблемами: это и большое количество побочных эффектов, и возникновение резистентности у вирусов и бактерий к препаратам данного типа. Например, одними из первых противовирусных препаратов, открытых более полувека назад, действующими на вирус гриппа, были амантадин и ремантадин (рис. 10).

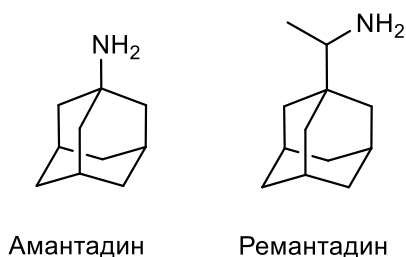


Рис. 10 Коммерчески доступные противовирусные препараты на основе адамантана

Противовирусный эффект этих лекарств реализуется путем блокирования ионных M2-каналов вируса, что сопровождается нарушением его способности проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид. Тем самым ингибируется важнейшая стадия репликации вирусов [72]. Однако, резистентность вируса гриппа А к амантадину и римантадину в 2006 году составила 92%. Исследования центра по контролю и профилактике заболеваний в США (CDC) в 2009 году показали, что 100% изолированных штаммов вируса (H3N2) и (H1N1) полностью не восприимчивы к препаратам данного типа [73].

В лаборатории физиологически активных соединений НИОХ СО РАН было обнаружено, что производные амантадина, содержащие монотерпеноидный остаток, проявляют противовирусную

активность в отношении штаммов вируса гриппа, резистентного к лекарственным препаратам, содержащим в своей структуре молекулу адамантана [74]. Однако эффективность синтезированных веществ оказалась недостаточной для выбора кандидата на доклинические испытания.

В то же время, у некоторых азаадамантанов – аналогов адамантана, содержащих атомы азота в узловых положениях молекулы (структурные типы некоторых азаадамантанов представлены на рисунке 1), была обнаружена противовирусная активность в отношении вируса гриппа [75]. Кроме того, азаадамантаны и их производные проявляют и другие виды биологической активности. Например, они блокируют натриевые каналы, связываются с κ - и σ -опиоидными рецепторами; у них обнаружена и противораковая активность. [3, 5, 7, 8, 76, 77, 78].

Обзор литературы показал, что существует лишь один пример использования монотерпена для синтеза производного азаадамантана. В работе [79] показано, что действие системы азид натрия/трифторид бора в эфире на α - и β -пинены с последующим восстановлением реакционной смеси алюмогидридом лития и взаимодействием образующегося амина с формальдегидом в кислой среде приводит к образованию 4,8,8-триметил-1-азаадамантан-4-ола (схема 30).

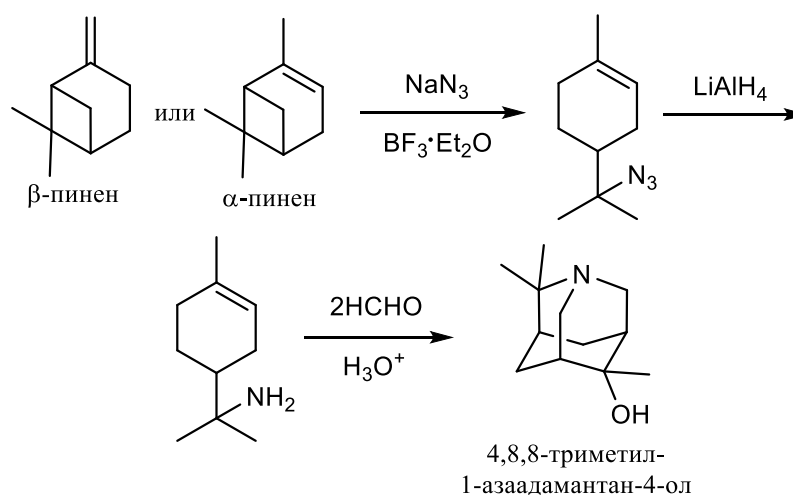


Схема 30

Недостатком этого подхода является жесткое ограничение по приемлемым для этой реакции субстратам, что делает затруднительным получение ряда структурно-родственных веществ, необходимого для изучения зависимости «структура-биологическая активность». Биологическая активность полученного продукта не изучалась.

Несмотря на высокую доступность монотерпеноидов, являющихся вторичными метаболитами растений, отсутствуют работы посвященные изучению возможности применения карбонильных соединений монотерпенового ряда для получения азотсодержащих каркасных веществ адамантанового типа.

В то же время, обзор литературы, а так же работы, проведенные в нашей лаборатории ранее, дают основания предполагать наличие интересной биологической активности у азаадамантанов, синтезированных с использованием монотерпеноидов.

В связи с этим, целью настоящей работы стал синтез соединений, сочетающих азаадамантановый и монотерпеноидный фрагменты, для изучения их биологической активности.

2.1 Синтез 2-замещенных 1,3-дизаадамантан-6-онов конденсацией 1,5-диметилбиспидинона с альдегидами монотерпенового ряда

Единственным примером изучения взаимодействия биспидинов с карбонильными соединениями монотерпенового ряда является статья [80], в которой упоминается о попытке провести взаимодействие между биспидином **3** и бициклическим монотерпеновым кетоном, камфорой. При этом авторам не удалось получить продукт конденсации, что они связывают со стерическими затруднениями для атаки по карбонильной группе камфоры.

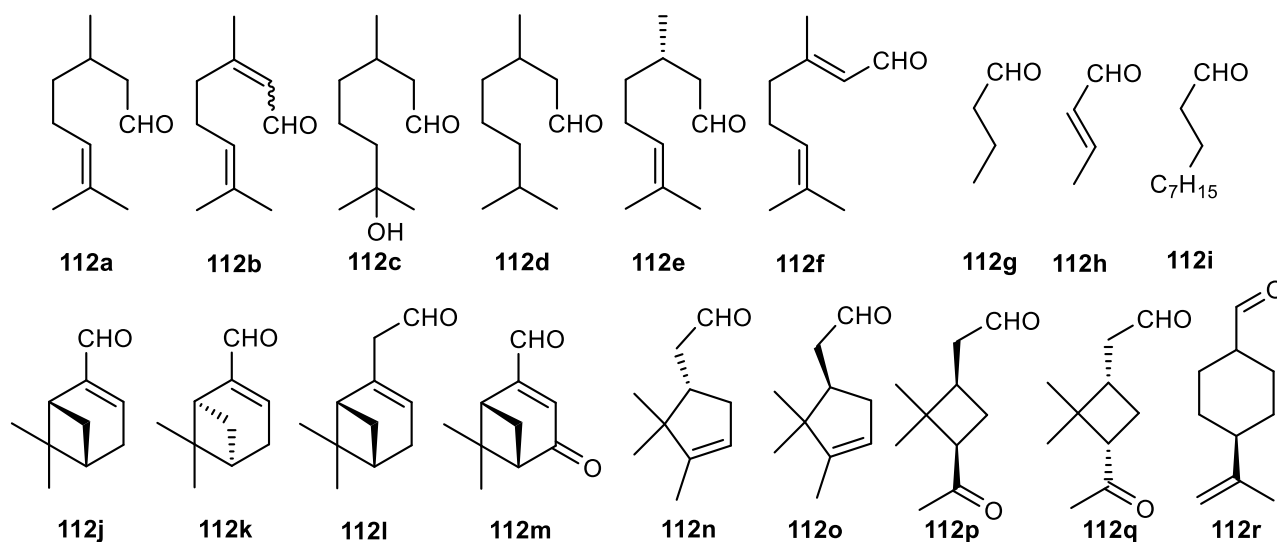


Рис. 11 Альдегиды, использованные для синтеза диазаадамантанов **113a-r**

В настоящей работе в качестве карбонильной компоненты мы использовали коммерчески доступные альдегиды монотерпенового ряда, а также монотерпеноидные карбонильные соединения, синтезированные нами (Рис. 11). Цитронеллаль **112a**, цитраль **112b** (смесь цис- и транс-изомеров, 1:1), гидроксцитронеллаль **112c**, (-)-миртеналь **112j**, (-)-переллиловый альдегид **112r**, а так же использовавшиеся для сравнения бутаналь **112g**, кротоновый альдегид **112h** и деканаль **112i** являются коммерчески доступными соединениями. Синтез 3,7-диметилоктаняля **112d**, (S)-(-)-(β)-цитронеллала **112e**, (+)-миртенала **112k**, 2-(6,6-диметилбицкло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)ацетальдегида **112l**, камфоленовых альдегидов **112n,o**, и кетоальдегидов **112p,q** был выполнен автором работы. Гераниаль **112f** и кетоальдегид **112m** были синтезированы и предоставлены сотрудниками Лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН.

На начальном этапе работы нами был проведен синтез 1,5-диметилбиспидин-9-она **3** (схема 31). При попытке воспроизведения литературной методики синтеза [3, 81] было отмечено, что выход целевого биспидинона ниже, чем сообщается в статье, и составляет всего 39% вместо 60%. Снижение выхода, по-видимому, связано с потерями целевого продукта при отгонке растворителя из-за достаточно большой летучести диамина **3**. Выход солянокислого биспидинона **3·2HCl** (по последней стадии) составлял 92%, и, чтобы избежать потерь искомого диамина при его выделении, нами было принято решение использовать биспидинон в виде его солянокислой соли.

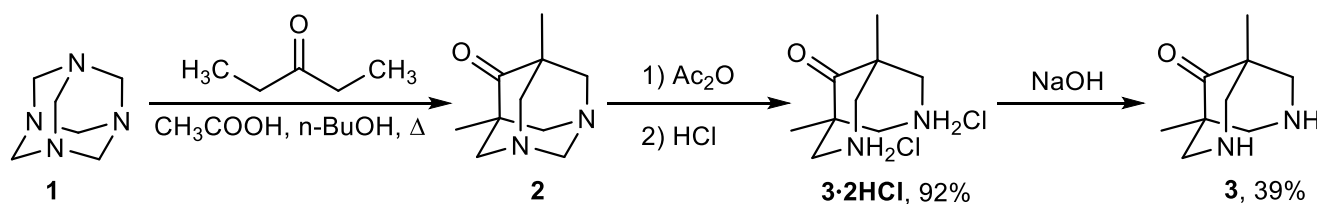


Схема 31

Для того чтобы перевести его в свободное основание при взаимодействии с карбонильными соединениями, в реакционную смесь добавляли 2.5 мольных эквивалента триэтиламина. В качестве растворителя для проведения реакций с альдегидами использовался, в основном, метиловый спирт, реакции проводили при комнатной температуре (20±2 °С). Контроль протекания реакции осуществлялся с помощью ГЖХ.

Таким образом, в нашем распоряжении имелся биспидинон **3**, как в виде свободного основания, так и в виде солянокислой соли, что позволило изучить процесс образования диазаадамантов из карбонильных соединений в разных условиях.

Забегая вперёд, отметим, что использование биспидинона в виде солянокислой соли не оказало существенного влияния на выходы диазаадамантов и, в случае некоторых альдегидов, позволило значительно сократить время реакции. В связи с этим, для синтеза значительного числа соединений, биспидинон **3** в виде свободного основания не использовался.

Изучение реакционной способности карбонильных соединений монотерпенового ряда при взаимодействии с 1,5-диметилбиспидин-9-ом **3** и его солянокислой солью **3·2HCl** мы начали с ациклических монотерпеновых альдегидов. Конденсацией цитронеллала **112a** с биспидиноном **3** был получен диазаадамантан **113a**, при этом полная конверсия исходных соединений наблюдалась через 10 минут после смешивания всех реагентов (схема 32). Выход продукта после выделения из реакционной смеси методом колоночной хроматографии на SiO₂ составил 54%. Аналогичное время реакции и сравнимый выход продукта были получены и при использовании биспидинона **3** в виде солянокислой соли.

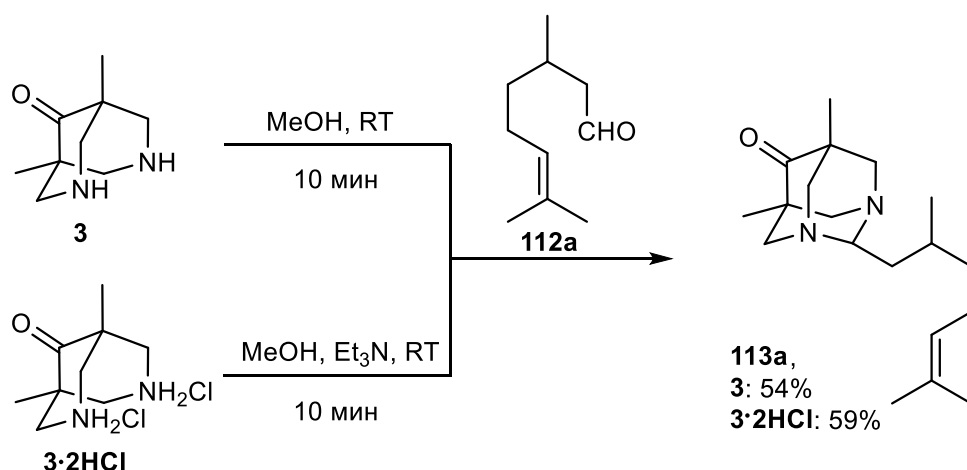


Схема 32

Известно, что реакционная способность α,β -ненасыщенных альдегидов в подобных превращениях ниже, чем у их насыщенных аналогов, что мы могли наблюдать при использовании цитрала **112b**. Его взаимодействие с биспидином **3** привело к образованию диазаадаманта **113b** с выходом в 55%, но время реакции при этом составило 30 минут (схема 33), вместо 10 минут для цитронеллала. В случае взаимодействия цитрала **112b** с гидрохлоридом биспидина **3·2HCl** полная конверсия сходных соединений наблюдалась уже через 10 минут, при этом выход продукта оказался почти аналогичен и составил 51%. Изучение спектров ЯМР ¹H и ¹³C диазаадаманта **113b** показало, что продукт получен в виде смеси *Z*- и *E*- изомеров, содержание которых в смеси составило 1:1, как и в исходном цитрале.

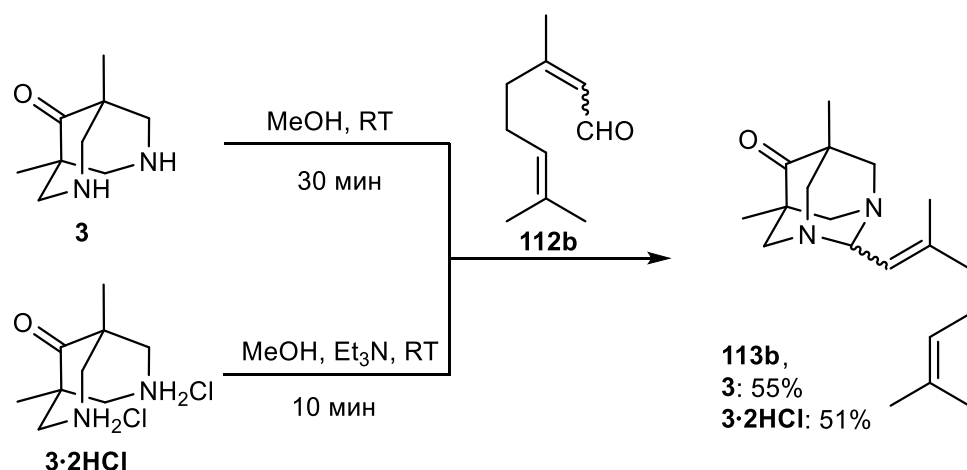


Схема 33

Значительно больший выход продукта был достигнут при взаимодействии солянокислого биспидина **3·2HCl** с 7-гидрокси-3,7-диметилоктаналем – гидроксцитронеллалем **112c**. Диазаадамант **113c** был выделен с выходом 95%, при этом реакция протекает за 10 минут (схема 34).

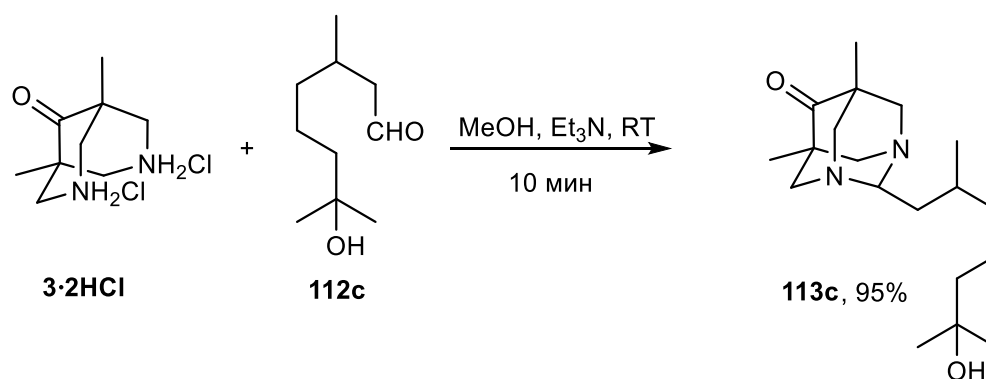
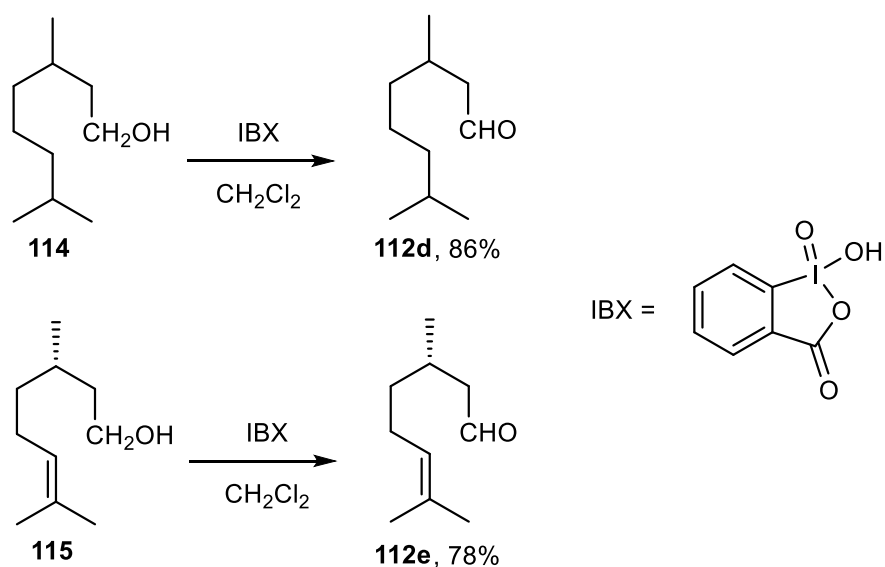


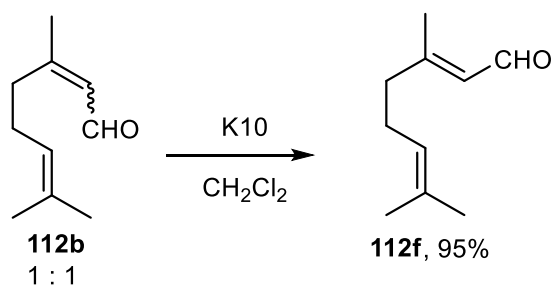
Схема 34

Расширяя круг используемых монотерпеноидных альдегидов, мы провели окисление некоторых монотерпеноидных спиртов. Эту процедуру выполняли с помощью мягкого окисляющего агента – *o*-йодоксибензойной кислоты [82]. Применение этого реагента имеет ряд преимуществ перед использованием таких окислителей, как пиридиний хлорхромат или других реагентов, содержащих соединения Cr (VI), реакции которых с субстратами приводят к образованию побочных продуктов и смол, затрудняющих выделение целевого продукта. Применение не содержащих хром соединений для выполнения подобных синтезов более уместно и ввиду дальнейшего изучения биологической активности соединений, синтезируемых из получаемых альдегидов. Окисление по Сверну с применением диметилсульфида в роли окислителя является более трудоемким и требует охлаждения реакционной смеси до низких температур (-78 °C) [83]. Проведение окисления с применением *o*-йодоксибензойной кислоты (IBX) позволяет выполнять синтезы при комнатной температуре и нейтральном pH, давая высокие выходы продуктов (58-100%). Немаловажным является и тот факт, что IBX отличает высокая хемоселективность и отсутствие вовлечения в реакцию окисления прочих функциональных групп молекул спиртов [84].

Окислением 3,7-диметилоктанола **114** с помощью *o*-йодоксибензойной кислоты был получен насыщенный аналог цитронеллала – 3,7-диметилоктаналь **112d** (схема 35). Как известно, большое влияние на биологическую активность молекул оказывает конфигурация хиральных центров. Поскольку используемый ранее цитронеллаль **112a** представляет из себя рацемическую смесь (*S*)- и (*R*)-изомеров, интересно было получить и исследовать диазаадамantan, содержащий остаток индивидуального энантиомера цитронеллала. Коммерчески доступным является (*S*)-(-)-(β)-цитронеллол **115**, использующийся в синтезе (-)-ментона. Из него был получен (*S*)-(-)-(β)-цитронеллаль **112e** с выходом в 78% окислением *o*-йодоксибензойной кислотой (схема 35) [84].



Методика получения *E*-изомера цитраля – гераниаля **112f**, была разработана в лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН. Было обнаружено, что *Z*-изомер, нераль, селективно претерпевает превращение в высокомолекулярный продукт на монтмориллонитовой глине K10, а последующее разделение реакционной смеси на chromatографической колонке позволяет с почти количественным выходом получить гераниаль **112f** [⁸⁵] (схема 36). Соединение **112f** было любезно предоставлено к.х.н. Ильиной И.В.



Взаимодействием альдегидов **112d,e,f** с гидрохлоридом биспидинона **3·2HCl** были получены соответствующие диазаадамантаны **113d,e,f** с выходами 58, 63 и 58% соответственно. Время реакции во всех трёх случаях не превысило 10 минут (схема 37).

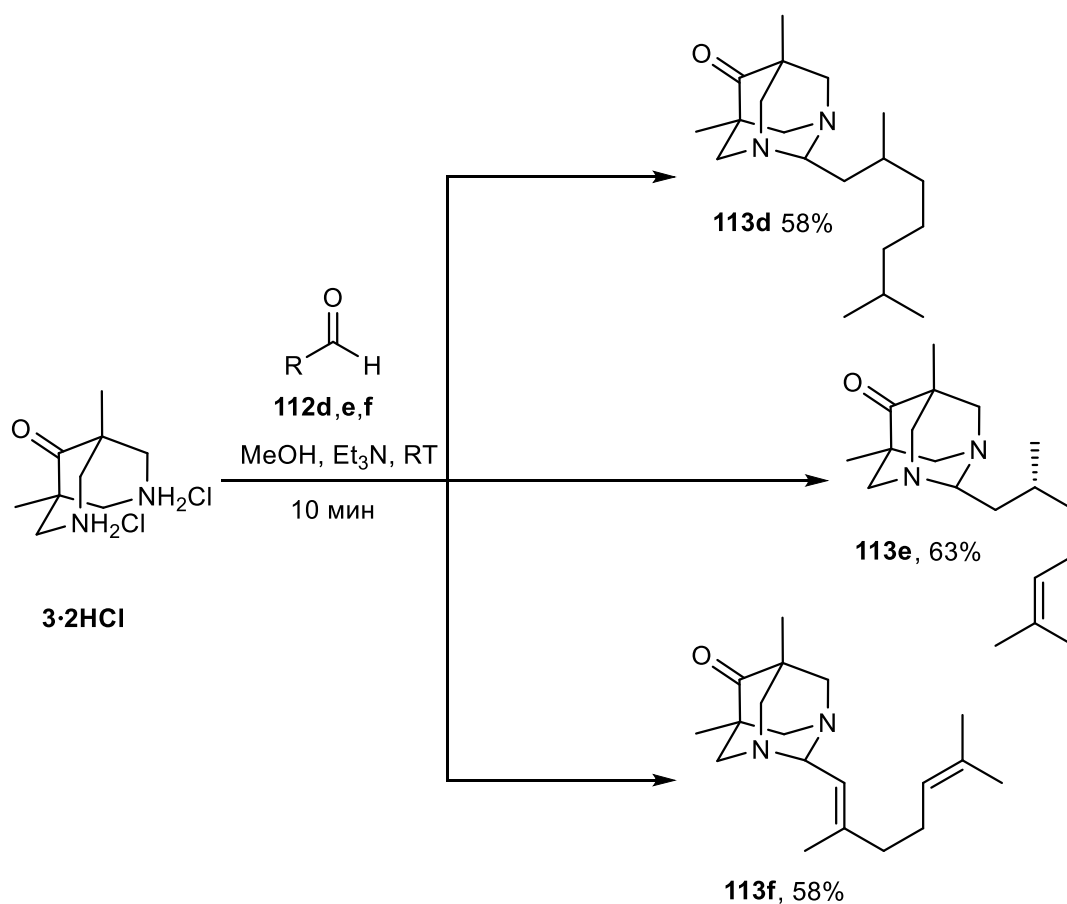


Схема 37

Для исследования влияния длины углеродной цепочки алифатических ациклических заместителей на биологические свойства молекулы и важности наличия именно монотерпенового остатка, были получены диазаадамантаны содержащие остатки бутанала **112g**, кротонового альдегида **112h** и деканала **112i** в аминальном положении. Взаимодействие бутанала **112g** с гидрохлоридом биспидинона **3·2HCl** привело к образованию соответствующего продукта **113g**, с незначительным выходом, составляющим 17% (схема 38). Время реакции составило 20 минут; при этом не была достигнута полная конверсия исходного биспидинона **3** и, по данным газовой хроматографии, в реакционной смеси отсутствовал бутаналь. По-видимому, это связано с тем, что в условиях реакции происходит конденсация исходного альдегида, однако детального изучения реакционной смеси не проводилось. Взаимодействие α,β -ненасыщенного аналога бутанала, кротонового альдегида **112h**, с диамином **3·2HCl** протекало за 15 минут, при этом выход целевого диазаадамантана был значительно выше и составил 67%.

Образование диазаадамантана **113i** из деканала **112i** шло соизмеримо по времени с предыдущими реакциями и закончилось через 20 минут (схема 38). Несмотря на его структурную аналогию с бутаналем **112g**, была достигнута полная конверсия исходных соединений, а выход продукта оказался выше и составил 76%.

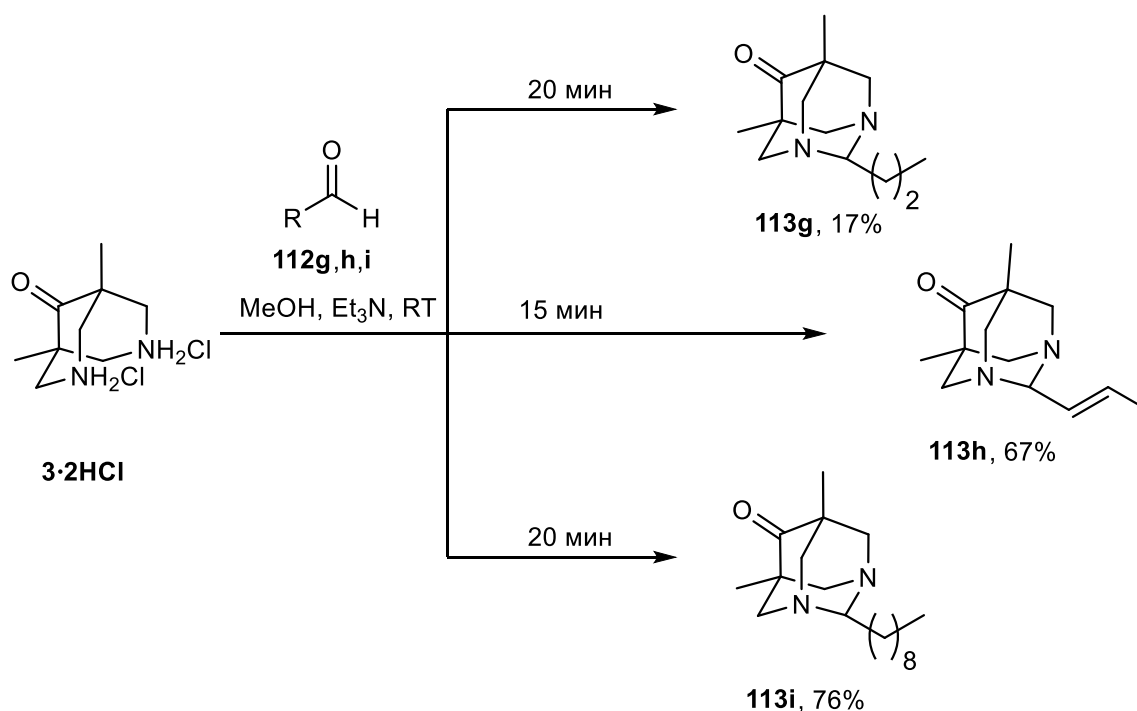


Схема 38

Следующим этапом нашей работы стало изучение взаимодействия биспидинона **3** и его солянокислой соли с более стерически затрудненными бициклическими альдегидами монотерпенового ряда. Первым в подобном взаимодействии был изучен (–)-миртеналь **112j**, при этом были получены интересные результаты: существенно различалось время достижения полной конверсии исходных соединений, в зависимости от того, в какой форме использовался биспидинон **3** – в виде свободного основания или солянокислой соли. Реакция между (–)-миртеналем **112j** и свободным основанием **3** протекает за 7.5 часов, а в случае использования гидрохлорида **3·2HCl** за 2 часа. Выход диазаадамантина **113j** в обоих случаях составил около 70% (схема 39).

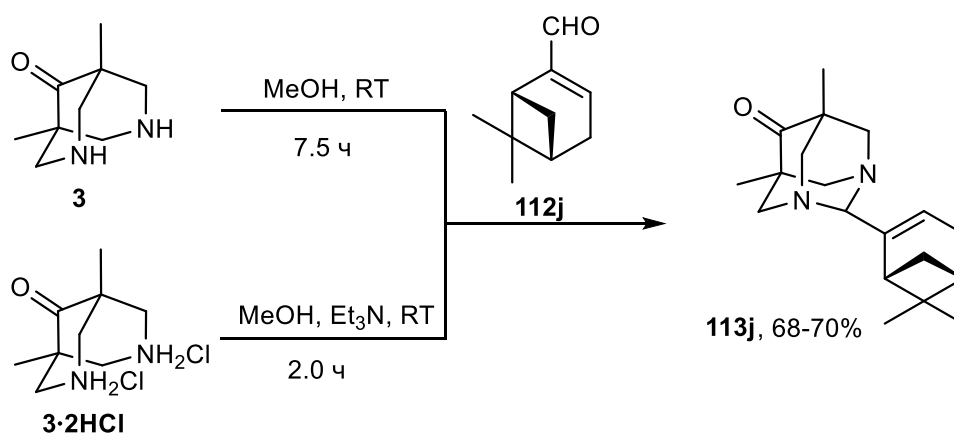


Схема 39

Возможное объяснение этому явлению заключается в следующем. Основность аминов в протонных растворителях уменьшается в ряду: $\text{R}_2\text{NH} > \text{RNH}_2 \sim \text{R}_3\text{N}$ [⁸⁶], что не согласуется с влиянием $+I$ -эффекта алкильной группы на основность аминов, поскольку третичные амины

проявляют свойства более слабых оснований по сравнению со вторичными аминами. Обычно это связывают со стерическими препятствиями для переноса протона и сольватации в случае третичных аминов, поэтому ожидаемо, что в смеси протонированного вторичного амина, триэтиламина и метанола большая часть протонов будет связана вторичным амином. Однако, ввиду того, что в смеси присутствует избыток триэтиламина, будет достигаться равновесие 1, смещенное влево (схема 40). Ещё один равновесный процесс, устанавливающийся в системе – это протонирование альдегида.

Альдегид в протонированной форме значительно легче вступает в реакцию с вторичным амином, приводя к образованию аминспирта (реакция 3) который, отщепляя воду и взаимодействуя с ещё одной аминогруппой биспидинона, даёт диазаадамантан. Расходование вторичного амина и протонированного альдегида приводит к смещению равновесий 1 и 2 вправо.

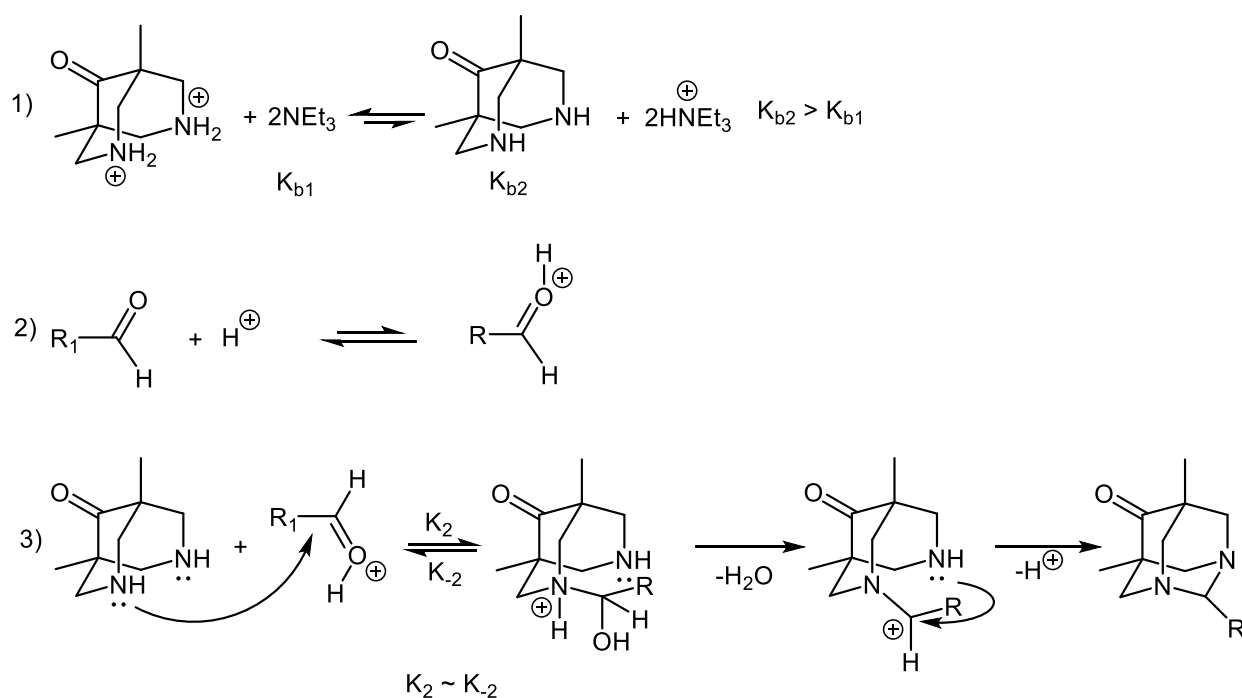


Схема 40

Кроме того, на примере взаимодействия цитронеллала **112a** с гидрохлоридом биспидинона **3·2HCl** было обнаружено, что взаимодействие между протонированной формой амина и альдегидом в отсутствие триэтиламина тоже возможно (схема 41). В этом случае полная конверсия исходных соединений достигается примерно через сутки, против 10 минут, при использовании амина в виде свободного основания или при использовании солянокислой соли с добавкой триэтиламина. Образование продукта было зарегистрировано методами ИГХ и ГХ-МС.

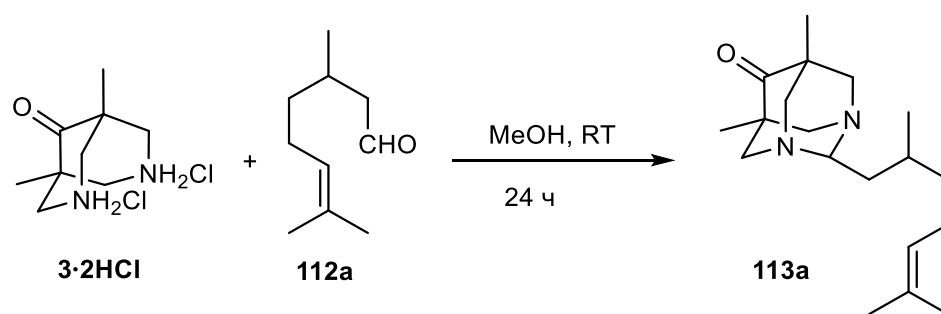


Схема 41

Коммерчески доступным является только (–)-изомер миртеналя. Для получения его энантиомера, (+)-миртеналя **112k**, было проведено региоселективное окисление (+)- α -пинена **116** системой SeO_2 – $t\text{-BuOOH}$ по методике [87] (схема 42). Разделение реакционной смеси на хроматографической колонке позволило выделить (+)-миртеналя с выходом 65%.

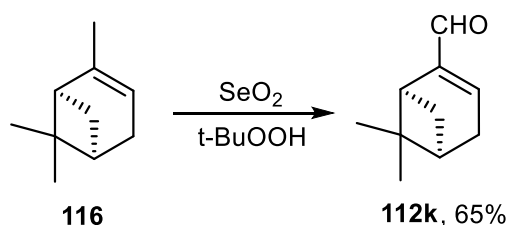


Схема 42

Структурный аналог миртеналя, содержащий дополнительную метиленовую группу в боковой цепи, нопиналь **112l**, был синтезирован окислением нопола **117**. Методика выполнения данного синтеза с использованием нонагидрата цинкхлорхромата описана в работе [88]. В статье отмечается, что при проведении реакции при комнатной температуре и использования хлористого метилена в качестве растворителя окисление проходит за 2 часа, позволяя получить альдегид с выходом в 90%. Однако детальное повторение описанного синтеза давало за 2 часа лишь 58% конверсию исходного спирта (по данным ГХ МС), а выход продукта **112l** (с учетом конверсии) после разделения реакционной смеси на хроматографической колонке с SiO_2 составил 32% (схема 43). Значительные потери альдегида, по всей видимости, связаны с его осмолением на колонке.

Нами впервые был выполнен синтез соединения **112l** из нопола **117** с применением *o*-йодоксибензойной кислоты (В). При этом достигалась конверсия в 83%, а выход продукта после очистки составил 56% (схема 43).

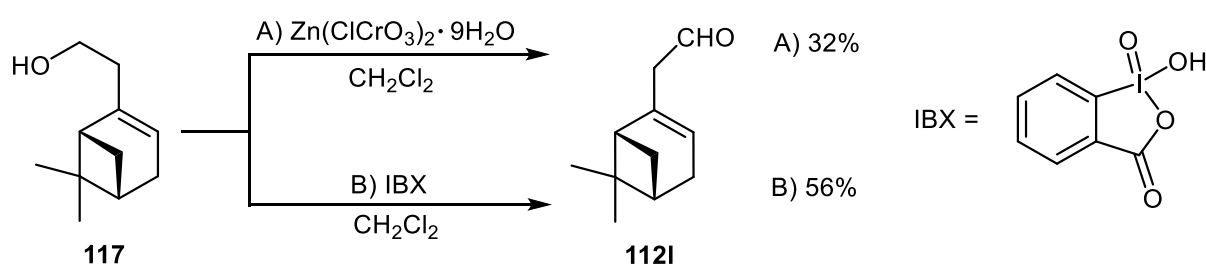


Схема 43

Взаимодействие дигидрохлорида **3·2HCl** с альдегидом **112k**, как и в случае с (-)-миртеналем **112j**, протекает за 2 часа и приводит к образованию соединения **113k** с выходом 62%. Значительно быстрее протекает реакция между соединением **3·2HCl** и нопальдегидом **112l**. Полная конверсия исходных соединений достигается всего за 20 минут, что сопоставимо со скоростью взаимодействия биспидинона с ациклическими альдегидами, при этом выход продукта **113l** после колоночной хроматографии составляет 38% (схема 44).

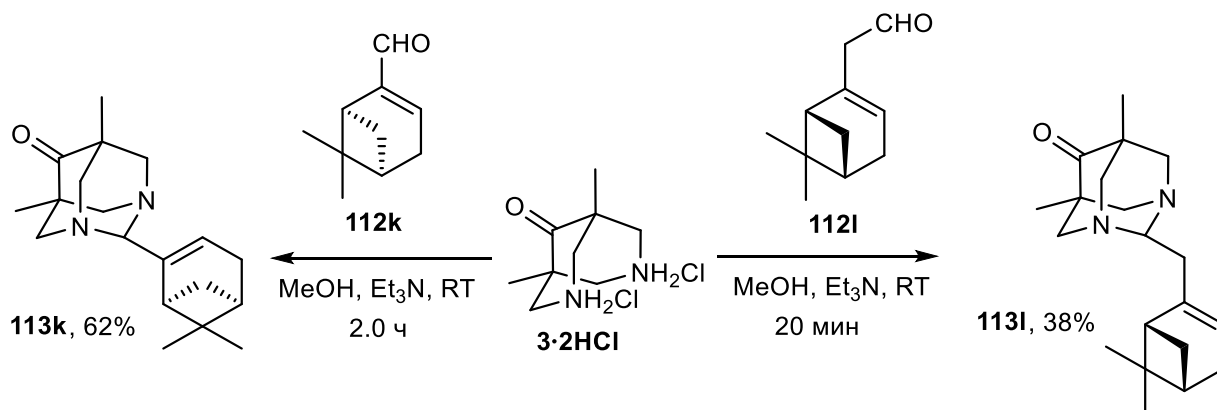


Схема 44

Ещё один структурный аналог (-)-миртеналя, кетоальдегид **112m**, был получен из (-)-вербенона **118**. Методика его получения была разработана в лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН [89]. Путем последовательного получения бромида по аллильной метильной группе соединения **118** с помощью *N*-бромсукцинимид (NBS), замещением брома на ацетатную группу в присутствии ацетата натрия, восстановлением полученного соединения с использованием LiAlH₄ был получен соответствующий диол. Окислением диола с помощью MnO₂ был получен кетоальдегид **112m** (схема 45). Конечный продукт **112m** был любезно предоставлен сотрудником лаборатории физиологически активных веществ к.х.н. Ардашовым О.В.

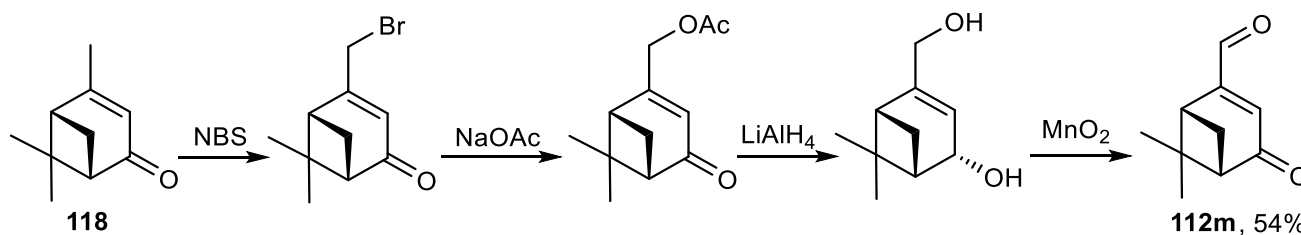


Схема 45

Диазаадамантан **113m**, содержащий фрагмент кетоальдегида **112m**, был синтезирован взаимодействием последнего с диамином **3·2HCl** (схема 46). Полная конверсия исходных соединений достигалась за 2 часа, однако выход целевого продукта составил всего 10%, что обусловлено низкой устойчивостью исходного терпеноида и его осмолением в условиях реакции.

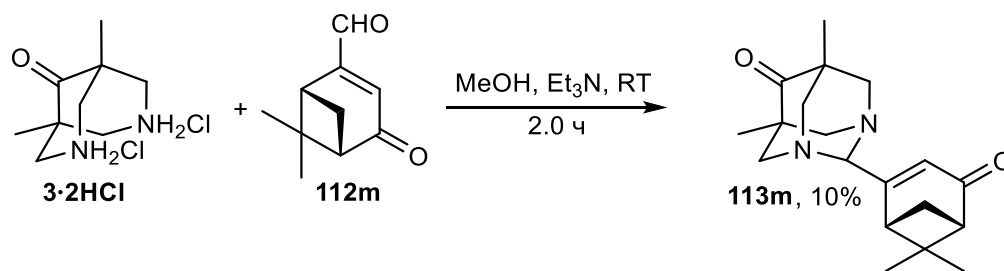


Схема 46

Для расширения ряда используемых альдегидов, нами, с использованием различных методов окисления, были синтезированы производные (–)- (**119**) и (+)- (**116**) α -пиненов. Применение надуксусной кислоты позволило синтезировать соответствующие эпоксиды **120** и **121** по методике [90]. Изомеризацией полученных эпоксидов в бензоле в присутствии безводного ZnCl_2 были получены (+)- и (–)-камфоленовые альдегиды **112n** и **112o** (схема 47). Выход соединений **112n** и **112o** составил 61 и 60%, соответственно.

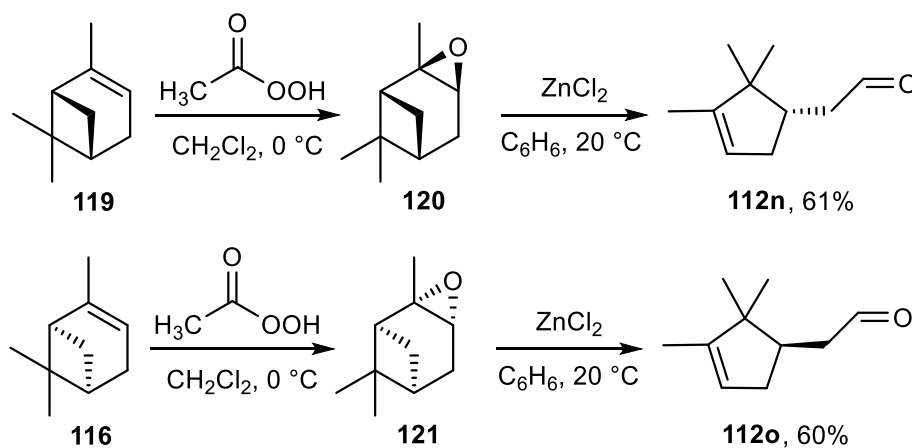


Схема 47

Ещё один дешёвый и эффективный способ получения альдегидов из непредельных соединений, это озонлиз. Окислением (–)- (**119**) и (+)- (**116**) α -пиненов с помощью озона по методике, представленной в работе [91], был получен ещё один набор стереоизомеров – кетоальдегидов **112p** и **112q** (схема 48).

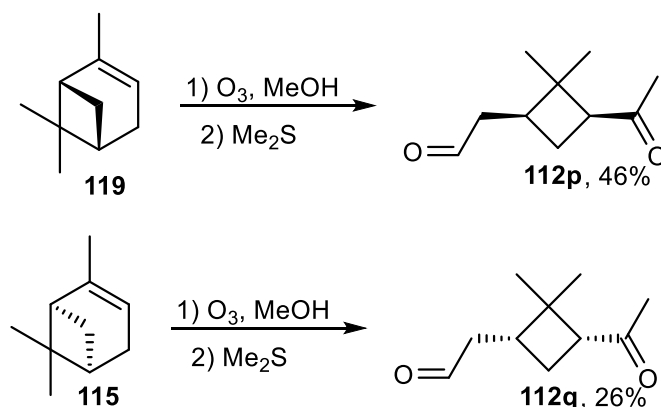
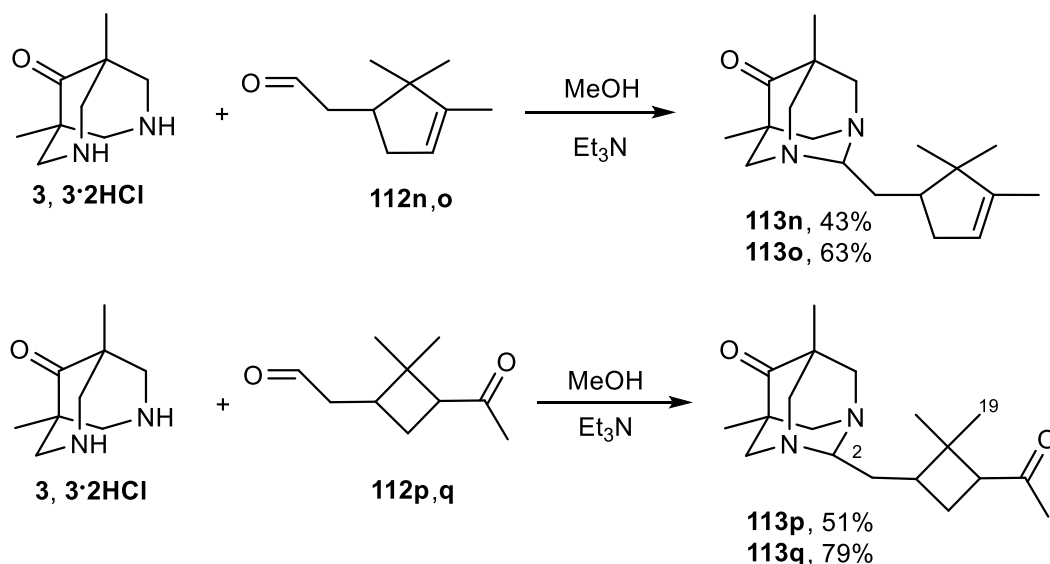
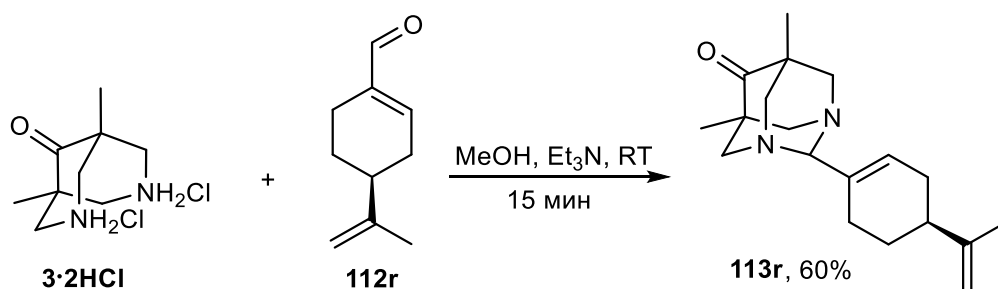


Схема 48

Реакции альдегидов **112n,o** и кетоальдегидов **112p,q** как с биспидином **3**, так и с его солянокислой солью **3·2HCl** протекают за 15 минут. Диазаадамantan **113n**, содержащий остаток (+)-камфоленового альдегида, был получен с выходом в 43%. Выход его энантиомера **113o** оказался выше и составил 63%. Гетероадамantanы **113p** и **113q**, синтезированные из кетоальдегидов, были выделены с выходами в 51 и 79% (схема 49). Несколько большие выходы в случае использования (–)-изомеров объясняется тем, что исходные альдегиды были лучше очищены после получения.



Ещё один диазаадамantan, содержащий моноциклический заместитель, был синтезирован из (*S*)-(–)-переллилового альдегида **112r**. Взаимодействие последнего с солянокислым биспидином **3·2HCl** протекало за 15 минут, давая диазаадамantan **113r** с выходом в 60% (схема 50).

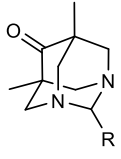


2.2 Результаты исследования анальгетической активности соединений 113а-г

Изучение всех полученных диазаадамантанов на наличие анальгетической активности было выполнено сотрудниками Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН под руководством д.б.н. Т. Г. Толстиковой.

Данный вид активности синтезированных соединений изучался в тестах «уксусные корчи» и «горячая пластинка». Для этого агенты вводили внутривентрикулярно за 1 час до тестирования. Тест «уксусные корчи» заключается во внутривентрикулярном введении уксусной кислоты (0.75% по 0.1 мл на 10 г веса тела животного), что вызывает у подопытных животных висцеральную боль (локализирующуюся во внутренних органах). Оценка активности исследуемого агента осуществляется спустя 5 минут, путем подсчета количества корчей в течение 3 мин. «Горячая пластинка» – тест, характеризующий термическое раздражение (соматическая боль, возникающая при возбуждении периферических болевых рецепторов). Животное помещают на медную пластину, нагретую до 54 ± 0.5 °С, а эффект оценивают по продолжительности нахождения животного на горячей пластине до первой вокализации в секундах.

Таблица 1. Анальгетическая активность соединения **113j** в разных дозах

Соединение	Доза (мг/кг)	Уксусные корчи ^а		Горячая пластинка ^б	
		Контроль	Значение ± отклонение	Контроль	Значение ± отклонение
	10	8.6 ± 1.3	6.1 ± 0.7	17.4 ± 2.5	18.0 ± 2.7
113j	20	11.0 ± 0.7	5.4 ± 1.0 (51)[§]	10.7 ± 1.4	21.1 ± 3.2 (97)[*]
113j	30	8.4 ± 0.6	3.3 ± 0.9 (61)[§]	10.4 ± 1.2	18.9 ± 2.2 (82)[#]
Диклофенак натрия	10	10.1 ± 1.9	5.0 ± 1.1 (50)[§]	9.6 ± 1.6	15.6 ± 2.4 (62)[#]

^а % снижения боли = $(A_{\text{контр}} - A_{\text{эсп}}) / A_{\text{контр}} \cdot 100\%$, где А – измеренное количество корчей

^б % защиты = $(t_{\text{эсп}} - t_{\text{контр}}) / t_{\text{контр}} \cdot 100\%$, латентное время нахождения на пластине

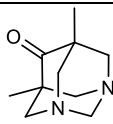
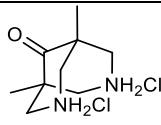
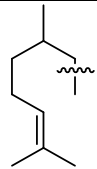
* $P < 0.05$; # $P < 0.01$; § $P < 0.001$ по сравнению с контрольной группой

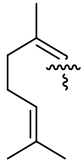
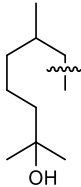
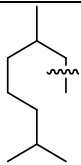
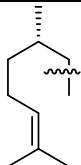
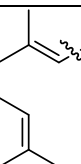


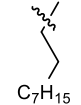
Исследования начали с изучения анальгетической активности соединения **113j** в дозах 10, 20 и 30 мг/кг. Результаты, полученные в ходе экспериментов, показали, что введение подопытным животным соединения **113j** в дозе 10 мг/кг не влияет на количество корчей и латентное время в тесте «горячая пластинка». Увеличение дозы до 20 и 30 мг/кг вызывало значительное уменьшение количества корчей

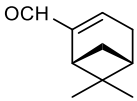
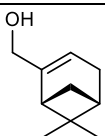
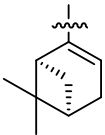
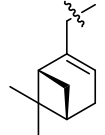
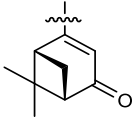
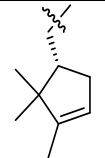
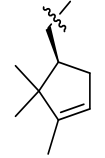
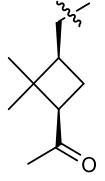
и увеличение времени пребывания животных на горячей пластине (табл. 1). Таким образом, проявление анальгетической активности соединения **113j** имеет дозозависимый характер. Следует отметить, что эффективность соединения **113j** в дозах 20 и 30 мг/кг была сопоставима с эффективностью препарата сравнения, диклофенака натрия, в обоих испытаниях. Доза 20 мг/кг была выбрана для проведения дальнейшего тестирования, так как не наблюдалось существенных различий в анальгетической эффективности соединения **113j** в дозах 20 и 30 мг/кг.

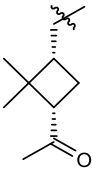
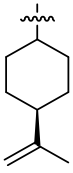
Соединение **113j**, полученное из коммерчески доступного (–)-миртеналя **112j** и проявляющее выраженную обезболивающую активность в обоих тестах, является перспективным для дальнейшего исследования. Следует отметить, что ранее, в работе [92] была обнаружена выраженная анальгетическая активность (–)-миртеналя в тесте «уксусные корчи», но в значительно большей дозе (75 мг/кг). Поэтому в дополнение к этим исследованиям была изучена анальгетическая активность (–)-миртеналя **112j** в дозах 20 мг/кг (табл. 2). Монотерпеноид **112j**, проявляет слабое обезболивающее действие в тесте на висцеральную боль («уксусные корчи»), при этом полностью неактивен в тесте на тактильную боль («горячая пластинка»), в то время как (–)-миртенол не активен в обоих тестах. Добавление диазадамантанового фрагмента к (–)-миртеналю **112j** приводит к резкому увеличению его анальгетической активности.

Таблица 2. Анальгетическая активность соединений **2**, **3·2HCl**, (–)-миртеналя, **112j**, **113a-r** в дозе 20 мг/кг

Соединение	Уксусные корчи ^a		Горячая пластинка ^b	
	Контроль	Значение ± отклонение	Контроль	Значение ± отклонение
 2	9.40 ± 0.89	7.40 ± 0.68	7.30 ± 1.11	7.90 ± 1.88
 3·2HCl	9.40 ± 0.89	6.60 ± 0.73 (30%)*	7.30 ± 1.11	6.30 ± 0.75
 113a	11.1 ± 1.0	7.6 ± 0.8 (32)*	12.5 ± 1.0	24.3 ± 3.2 (94) [#]

 <p>113b</p>	11.10 ± 1.00	9.40 ± 0.90	12.50 ± 1.00	22.90 ± 2.00 (83) [§]
 <p>113c</p>	9.10 ± 0.90	4.80 ± 1.50 (47) [*]	10.50 ± 2.10	9.60 ± 1.10
 <p>113d</p>	14.30 ± 2.66	13.80 ± 2.53	9.50 ± 1.02	9.10 ± 1.26
 <p>113e</p>	14.30 ± 2.66	13.60 ± 2.24	9.50 ± 1.02	8.60 ± 1.29
 <p>113f</p>	9.10 ± 0.90	9.30 ± 0.80	10.50 ± 2.10	11.45 ± 1.10
 <p>113g</p>	6.90 ± 0.90	7.10 ± 1.20	12.80 ± 1.70	15.10 ± 2.70
 <p>113h</p>	11.10 ± 1.00	7.00 ± 0.90 (37) [*]	12.50 ± 1.00	17.60 ± 2.80
 <p>113i</p>	6.90 ± 0.90	7.20 ± 1.33	12.80 ± 1.70	14.24 ± 1.80

 112j	8.80 ± 0.94	6.40 ± 0.60 (27)*	8.20 ± 0.55	9.40 ± 0.87
 (-)-миртенол	7.50 ± 0.50	6.50 ± 1.10	10.90 ± 1.14	10.90 ± 1.14
 113k	9.30 ± 0.40	6.50 ± 1.10 (30)*	20.90 ± 2.00	16.90 ± 3.10
 113l	9.30 ± 0.40	7.90 ± 0.60	20.90 ± 2.00	21.80 ± 2.90
 113m	7.50 ± 1.40	7.40 ± 1.50	11.60 ± 0.80	13.30 ± 1.50
 113n	10.0 ± 0.9	7.9 ± 1.7	12.3 ± 1.6	20.0 ± 3.0 (63)*
 113o	10.00 ± 0.90	8.60 ± 0.80	12.30 ± 1.60	12.10 ± 2.90
 113p	10.00 ± 0.90	9.30 ± 1.50	12.30 ± 1.60	16.80 ± 4.50

 113q	8.60 ± 0.70	2.50 ± 0.80 (70%) [§]	9.40 ± 1.50	14.60 ± 1.90 (35%) [*]
 113r	11.20 ± 1.30	7.10 ± 0.80 (37%) [*]	8.80 ± 0.90	10.60 ± 1.80
Диклофенак натрия	10.10 ± 1.90	5.00 ± 1.10 (50) [§]	9.60 ± 1.60	15.60 ± 2.40 (62) [#]
^a % снижения боли = $(A_{\text{контр}} - A_{\text{эксп}}) / A_{\text{контр}} \cdot 100\%$, где A – измеренное количество корчей ^b % защиты = $(t_{\text{эксп}} - t_{\text{контр}}) / t_{\text{контр}} \cdot 100\%$, латентное время нахождения на пластине [*] $P < 0.05$; [#] $P < 0.01$; [§] $P < 0.001$ по сравнению с контрольной группой				

Соединения **113a** и **113b**, которые были синтезированы с использованием цитронеллала **112a** и цитрала **112b**, продемонстрировали высокую обезболивающую активность в тесте «горячая пластина» (таблица 2). Кроме того, соединение **113a** проявило значительную обезболивающую активность в тесте «уксусные корчи» (таблица 2). Интересно, что соединение **113h**, полученное с использованием кротонового альдегида **112h** и имеющее значительно более короткую алифатическую цепь, чем соединения **113a** и **113b**, напротив, проявило анальгетическую активность только в тесте «уксусные корчи» (таблица 2). Сопоставимой анальгетической активностью обладают ещё два соединения: диазаадамантан **113k**, являющийся энантиомером соединения **113j**, и диазаадамантан **113c**, структурно аналогичный соединению **113a**, но насыщенный и имеющий гидроксигруппу в 6 положении молекулы-заместителя. Соединения **113d,i**, имеющие насыщенные заместители с разветвленным и линейным углеродным скелетом, соответственно, не проявили анальгетической активности в обоих тестах. Отсутствие анальгетической активности было обнаружено для соединений **113f** и **113e**, являющихся индивидуальными изомерами соединений **113a** и **113b**, обладающих значительной активностью.

Среди соединений **113n-q** и **113r** с моноциклическим скелетом обезболивающую активность проявили соединения **113n** и **113q**. Примечательно, что абсолютная конфигурация соединений в этом случае также имеет решающее значение: в парах изомеров анальгетическая активность была обнаружена у (*S*)- (**113n**) и (*S,R*)- (**113q**) изомеров, тогда как (*R*)- (**113o**) и (*R,S*)- (**113p**) изомеры оказались неактивными. Соединение **113q** обладает выраженной анальгетической активностью в тесте «уксусные корчи» и умеренно активно в тесте «горячая пластинка».

Соединение **113j**, которое проявляло наибольший анальгезирующий эффект, испытывали на острую токсичность у белых беспородных мышей, используя одно внутрижелудочное введение согласно методу Кербера [93]. Соединение **113j** оказалось умеренно токсичным веществом, и его LD₅₀ превышал 1000 мг/кг (для сравнения: LD₅₀ диклофенака натрия составляет 370 мг/кг [94]).

Одним из наиболее серьезных побочных эффектов, связанных с использованием ненаркотических анальгетиков, в частности нестероидных противовоспалительных лекарств, является желудочная токсичность [95]. Была исследована ulcerогенная активность соединения **113j** по сравнению с индометацином. Во время эксперимента восьми самкам крыс породы Wistar вводили внутрижелудочно соединение **113j** в дозе 30 мг/кг или индометацин в дозе 20 мг/кг ежедневно, в течение 3 дней. Животных подвергали эвтаназии на четвертый день, желудки извлекали и рассекали вдоль меньшего радиуса. Проведена макроскопическая оценка повреждения слизистой оболочки желудка. В группе, получавшей индометацин, до окончания эксперимента погибло четыре животных, а у остальных четырех были обнаружены эрозии и язвы (4-11 язв на животное). В группе животных, получавших соединение **113j**, все животные выжили до конца эксперимента, а язв не было обнаружено [96].

Таким образом, соединение **113j**, проявляющее высокую обезболивающую активность в сочетании с низкой острой токсичностью и отсутствием ulcerогенного эффекта, является весьма перспективным для дальнейших исследований.

2.3 Исследование активности соединений 113a,b,h,j,p на наличие ингибирующей активности в отношении Tdp1

Исследование влияния полученных диазаадамантанов на рекомбинантный фермент репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 человека (Tdp1) было выполнено сотрудниками Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН, под руководством д.х.н. Лаврик О.И.

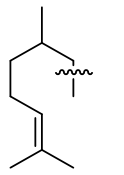
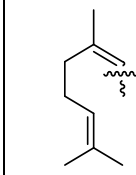
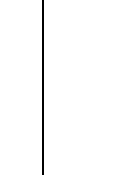
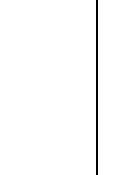
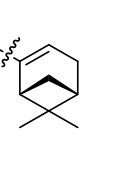
Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) – фермент, который разрушает фосфодиэфирную связь [97] – является многообещающей мишенью для лечения онкологических и нейродегенеративных заболеваний [98]. Предполагается, что Tdp1 отвечает за резистентность некоторых видов рака к лекарственным средствам [99, 100]. Использование препаратов, нацеленных на ингибирование Tdp1, может значительно повысить эффективность химиотерапии.

Исследование влияния соединений, сочетающих диазаадамантановый и монотерпеноидный фрагменты на рекомбинантный фермент репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 человека (Tdp1) показало, что некоторые из этих соединений являются эффективными ингибиторами нового структурного типа фермента Tdp1 (таблица 3).

Было найдено, что соединения **113a** и **113b**, содержащие фрагменты цитронеллала и цитраля, соответственно, оказали наиболее сильное ингибирующее действие на Tdp1 (IC₅₀ 14.8 ± 1.6 и 16.7 ± 0.6 мкМ, соответственно). Соединение **113h**, имеющее более короткий и более жесткий заместитель,

остаток кротонового альдегида, не оказало влияния на активность Tdp1 в концентрации 100 мкМ. Соединение **113p**, полученное из производного моноциклического альдегида **112p**, оказывает значительно меньшее влияние на активность фермента по сравнению с ациклическими производными **113a** и **113b** (IC_{50} 67.8±4.6 мкМ). Это, вероятно, связано с наличием более жесткого четырехчленного кольца в структуре соединения **113p**, по сравнению с ациклическими производными. Соединение **113j**, содержащее объемный заместитель, (-)-миртеналь, также не повлияло на активность Tdp1 в дозе 100 мкМ.

Таблица 3. Ингибирующая активность производных диазаадамантана против Tdp1

Соединение					
	113a	113b	113h	113j	113p
IC_{50} , μ M	14.8±1.6	16.7±0.6	>100	>100	67.8±4.6

Таким образом, можно сделать следующие выводы. Введение ациклического заместителя в положение 2 молекулы диазаадамантана (соединения **113a** и **113b**) приводит к появлению у производных диазаадамантанов ингибирующей активности в отношении Tdp1 в микромолярных концентрациях. Наличие двойной связи возле аминального положения, а также наличие короткого **113h** или объемного **113j** заместителя приводит к снижению ингибирующей активности соединений [101]. В целом, эти соединения проявили умеренную активность против Tdp1, т.к. в настоящее время известны соединения, ингибирующие Tdp1 в субмикромолярном диапазоне [102]

2.4 Синтез 1,3-диазаадамантанов, замещенных по 5, 6 и 7 положению

Хотя обезболивающая активность была обнаружена в нескольких соединениях различных структурных типов, соединения **113a** и **113j**, которые проявили выраженную обезболивающую активность в обоих тестах, являются наиболее перспективными для дальнейших исследований. С целью изучения зависимости «структура-активность», варьированием заместителей по 5, 6 и 7 положениям диазаадамантанового остова с сохранением монотерпенового заместителя нами были синтезированы структурные аналоги соединений **113a,j**.

Одним из подходов в изменении биодоступности лекарственных средств является варьирование их растворимости в различных физиологических средах. Наличие алкильных цепей и их удлинение может повышать липофильность лекарственных веществ и облегчать их прохождение через биологические мембраны. В случае 5,7-замещенных 1,3-диазаадамантанов одним из способов

изменения липофильности молекулы является увеличение длины боковых цепей по 5 и 7 положению молекулы гетераоадамантиана. Подобный результат может быть достигнут на стадии синтеза диазаадамантиана при использовании кетона с длинной углеродной цепью. Так, по аналогии с синтезом 5,7-диметилдиазаадамантиана, нагреванием уротропина **1** с гептан-4-оном **122** или нонан-5-оном **123** в присутствии уксусной кислоты (схема 50) были синтезированы соответствующие диазаадамантианоны, содержащие этильные **124** или пропильные **125** заместители по 5 и 7 положениям. Выход целевого диазаадамантиана **124**, содержащего этильные группы, составил 65% и сопоставим с литературным (60%), а выход дипропильного производного **125** составил 89%, что заметно выше литературного (63%) [3].

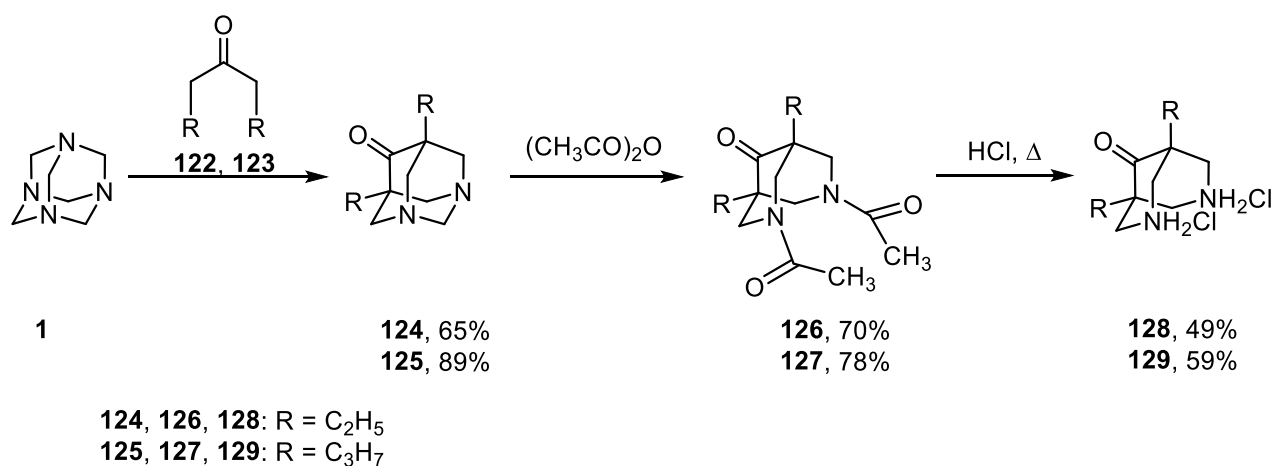


Схема 51

Далее, по ранее описанной методике (схема 1, схема 51), исходя из 5,7-диэтил- (**124**) и 5,7-дипропил- (**125**) диазаадамантианов были получены N,N-диацетилпроизводные **126** и **127** которые, затем, были превращены в солянокислые биспидиноны **128·2HCl** и **129·2HCl**, соответственно. Взаимодействием солянокислого 1,5-диэтилбиспидинона **128** с цитронеллалем **112a** и (–)-миртеналем **112j** были синтезированы структурные аналоги соединений, проявивших высокую анальгетическую активность (схема 52). Выходы замещенных 5,7-диэтил-1,3-диазаадамантианов **130a,j** составили 73 и 95% соответственно.

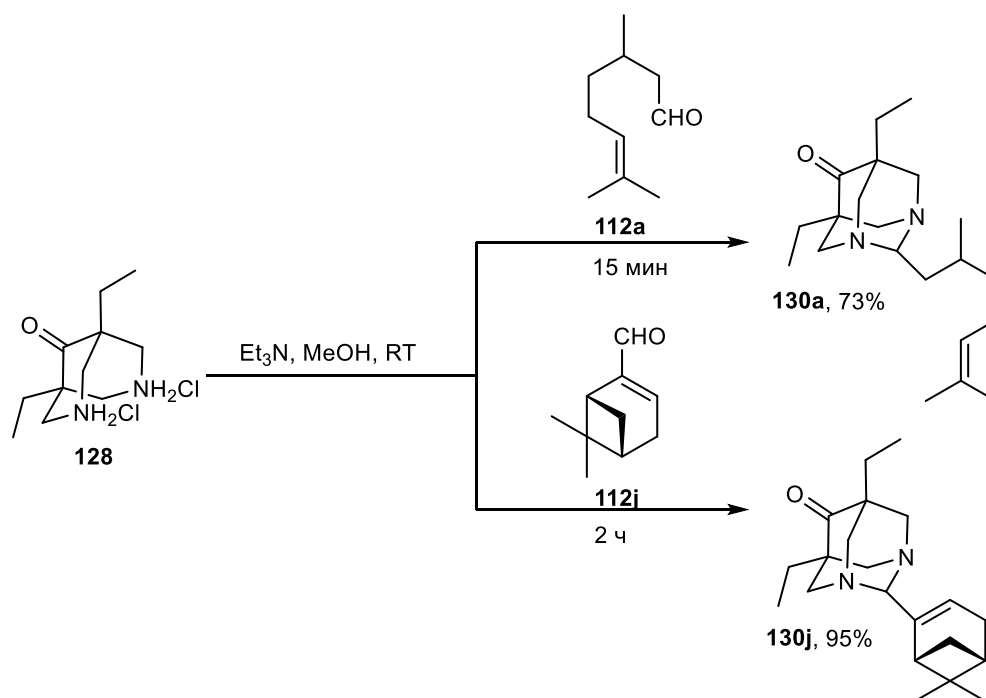


Схема 52

Аналогичным образом (схема 53) были получены производные 5,7-дипропил-1,3-диазаадамантана.

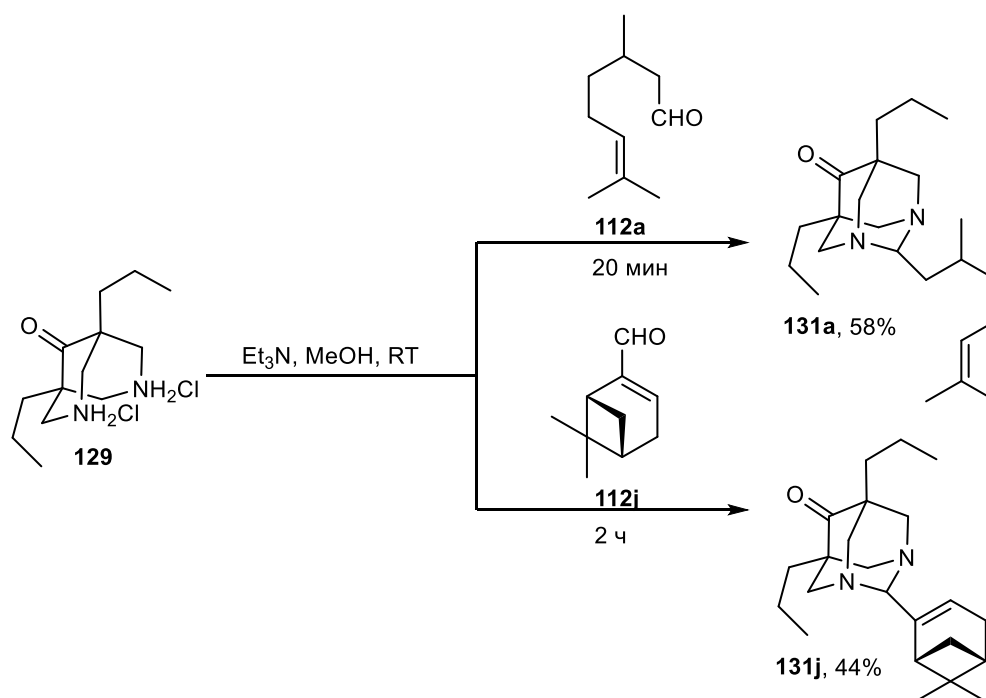


Схема 53

Стоит отметить, что увеличение длины боковых цепей в положениях 1 и 5 молекул биспиинонов **128·2HCl** и **129·2HCl** не приводит к изменению времени реакции. При их взаимодействии с цитронеллалем полная конверсия исходных соединений наблюдается через 10 минут, как и в случае с 1,5-диметил-биспидином **3·2HCl**. С (-)-миртеналем в обоих случаях реакция протекала за 2 часа. Тем не менее, увеличение длины алкильных заместителей приводит к снижению выходов целевых

продуктов. Так, диэтил-замещенные диазаадамантаны **130a,j** были получены с выходами 73 и 95%, а увеличение длины боковой цепи на один CH_2 -фрагмент снизило выход дипропил-замещенных производных **131a,j** до 58 и 44%.

Для изучения влияния заместителя по 6 положению молекулы диазаадамантана на анальгетическую активность, восстановлением карбонильной группы мы синтезировали структурные аналоги соединения **113j**, содержащие гидроксид- или метиленовую группу вместо кетогруппы. Получение диазаадамантанов, содержащих спиртовую группу, не представляет сложности и протекает гладко и с хорошими выходами. Так, восстановление диазаадамантана **113j** боргидридом натрия в метаноле приводит к образованию спирта **132**, содержащего остаток (–)-миртеналя, с 96% выходом (схема 54). Образующийся продукт представляет из себя смесь изомерных по 6 положению спиртов, образующихся в соотношении 1:1. Полученные спирты в индивидуальном виде не выделялись и в дальнейших исследованиях были использованы в виде смеси.

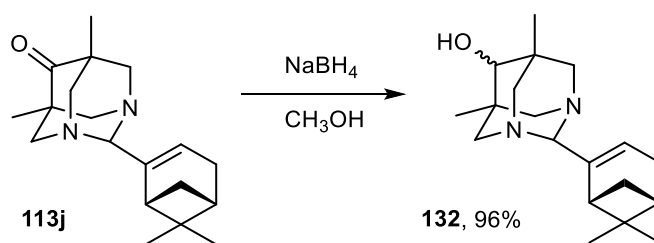


Схема 54

Ещё один структурный аналог соединения **113j**, содержащий метиленовую группу в 6 положении молекулы диазаадамантана, был получен восстановлением кетогруппы. Поскольку 2-замещенные диазаадамантаны не устойчивы по аминальному положению в сильно кислых и основных средах, то провести восстановление карбонильной группы в соединении **113j**, содержащего замещенную аминальную группу, не представлялось возможным. Для получения соединения, содержащего метиленовую группу в 6 положении молекулы гетероадамантана, нами был проведен синтез 5,7-диметилдиазаадамантана **43a** исходя из гетероадамантана **2**.

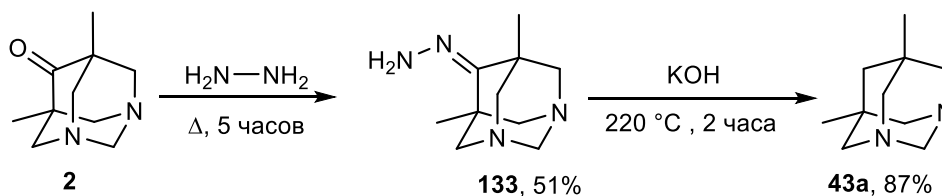


Схема 55

Известен ряд методов восстановления группы $\text{C}=\text{O}$ до группы CH_2 . Два основных из них – это восстановление по Клемменсену и реакция Кижнера-Вольфа. Реакция Клемменсена заключается в нагревании карбонильных соединений с амальгамой цинка в водном растворе HCl . При восстановлении по Кижнеру-Вольфу карбонильные соединения нагревают с гидразингидратом и основанием (обычно NaOH или KOH). Восстановление по Клемменсену на практике легче, однако,

требует работы с токсичной ртутью, в связи с чем нами было выбрано восстановление по методу Кижнера-Вольфа.

Смесь гидразингидрата и диазаадамантана **2** подвергли кипячению в течение 5 часов. После отгонки жидкой фазы, включающей в себя воду и остаточный гидразингидрат, и перекристаллизации остатка из серного эфира, был выделен гидразид диазаадамантана **133** с выходом 51%. Сплавлением его с безводным гидроксидом калия в запаянной ампуле при 220 °С в течение 2 часов и последующей экстракцией эфиром был выделен 5,7-диметил-1,3-диазаадамантан **43a**, выход которого составил 87% (схема 55).

Повторный синтез диазаадамантана **43a** выполнили с применением модификации Хуанг-Минлона реакции Кижнера-Вольфа, согласно которой восстановление проводят в высококипящем растворителе (схема 56). Для этого смесь карбонильного соединения **2**, гидразингидрата и гидроксида калия нагревали в течение 24 часов в этиленгликоле. Несмотря на то, что в этом случае реакция восстановления кетогруппы занимает больше времени, этот метод оказался более удобным, поскольку позволил получить желаемый продукт в одну стадию с выходом в 65% в пересчете на исходный кетон **2** (против 44%, достигнутых по первому методу).

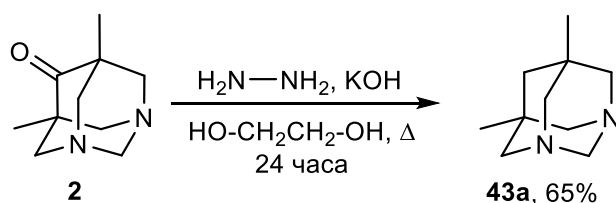


Схема 56

Ацилированием полученного диазаадамантана **43a** уксусным ангидридом и последующим снятием ацильных групп в присутствии соляной кислоты был получен солянокислый биспидин **135·2HCl**. Введение его во взаимодействие с (-)-миртенамем **112j** привело к образованию ожидаемого продукта **136**. Разделение реакционной смеси на хроматографической колонке позволило выделить продукт **136** с общим выходом в 13% по всем стадиям, стартуя с соединения **2** (схема 57).

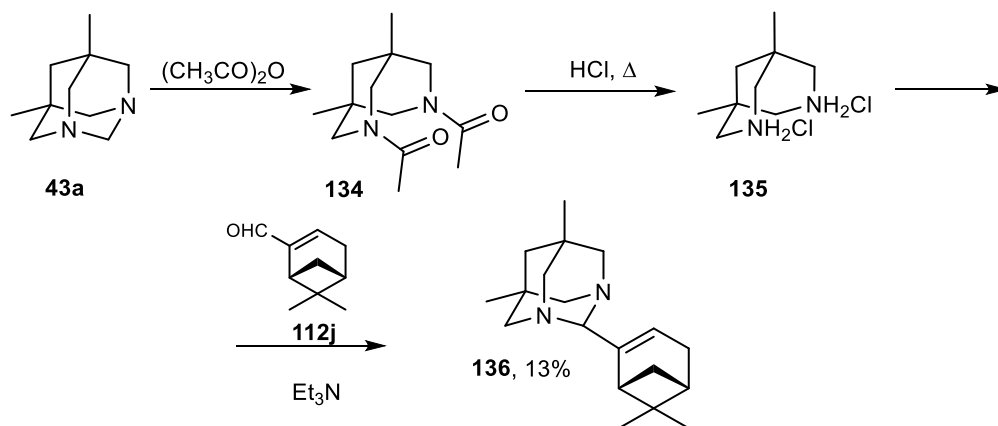
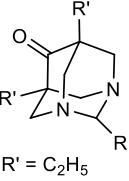
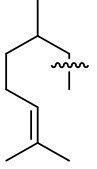

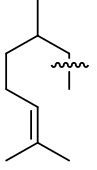



Схема 57

2.5. Результаты фармакологических исследований 1,3-диазаадамантанов, замещенных по 5, 6 и 7 положениям

Изучение всех полученных диазаадамантанов на наличие анальгетической активности было выполнено сотрудниками Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН под руководством д.б.н. Т. Г. Толстиковой.

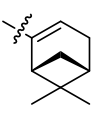
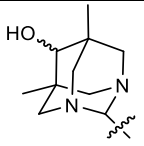
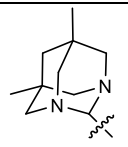
Таблица 4. Изучение анальгетической активности соединений **130a,j**, **131a,j** в дозе 20 мг/кг

Соединение  R' = C ₂ H ₅	Доза (мг/кг)	Укусные корчи ^a		Горячая пластинка ^b	
		Контроль	Значение ± отклонение	Контроль	Значение ± отклонение
 130a	20	9.8±0.8	7.6±1.0	11.5±0.9	11.1±0.8
 130j	20	9.8±0.8	8.1±0.8	11.5±0.9	11.9±1.4
R' = C ₃ H ₇					
 131a	20	9.8±0.8	7.4±0.9	11.5±0.9	11.8±1.7
 131j	20	9.8±0.8	10.0±0.8	11.5±0.9	10.6±2.0
^a % снижения боли = (A _{контр} -A _{эсп}) / A _{контр} · 100%, где A – измеренное количество корчей ^b % защиты = (t _{эсп} -t _{контр}) / t _{контр} · 100%, латентное время нахождения на пластине * P < 0.05; # P < 0.01; § P < 0.001 по сравнению с контрольной группой					

В таблице 4 представлены данные по анальгетической активности синтезированных соединений. Видно, что увеличение длины боковой цепи в положениях 5 и 7 гетероадамантанового остова для

соединений **130a,j** и **131a,j** приводит к исчезновению анальгетической активности, наблюдавшейся для соединений **113a,j** в обоих тестах.

Таблица 5. Изучение анальгетической активности соединений **132**, **136** в дозе 20 мг/кг

Соединение 	Доза (мг/кг)	Уксусные корчи ^a		Горячая пластинка ^b	
		Контроль	Значение ± отклонение	Контроль	Значение ± отклонение
 131	20	9.1±0.9	4.9±1.2 (46%) [*]	10.5±2.1	18.0 ± 2.7
 135	20	9.8±0.8	9.7±0.9	11.5±0.9	11.4±1.1
Диклофенак натрия	10	10.1 ± 1.9	5.0 ± 1.1 (50) [§]	9.6 ± 1.6	15.6 ± 2.4 (62) [#]

^a % снижения боли = $(A_{\text{контр}} - A_{\text{эксп}}) / A_{\text{контр}} \cdot 100\%$, где A – измеренное количество корчей

^b % защиты = $(t_{\text{эксп}} - t_{\text{контр}}) / t_{\text{контр}} \cdot 100\%$, латентное время нахождения на пластине

^{*} $P < 0.05$; [#] $P < 0.01$; [§] $P < 0.001$ по сравнению с контрольной группой

Соединение **132**, содержащее гидроксигруппу в шестом положении молекулы диазаадамантана, вместо кетогруппы в соединении **113j**, оказалось активным в тесте висцеральной боли («уксусные корчи»), однако не проявило анальгетической активности в тесте на тактильную боль (Таблица 5). По своей эффективности в тесте «уксусные корчи» соединение **132** было сопоставимо с соединением **113j**. В то же время, соединение **136**, в котором карбонильная группа заменена на метиленовую группировку, не проявило анальгетических свойств в обоих тестах (таблица 5). Следует отметить, что в случае использования соединения **136** в исследуемой группе животных в течение часа после ввода препарата погибло две мыши, тогда как во всех остальных случаях за время фармакологических испытаний гибели подопытных животных не наблюдалось.

Таким образом, увеличение длины алкильных заместителей в положениях 5 и 7 на одну или две CH_2 -группы в монотерпен-замещенных по аминальному положению 5,7-диалкил-1,3-диазаадамантан-6-онах приводит к полной потере анальгетической активности. В случае диазаадамантанов **132** и **136**, содержащих остаток (–)-миртеналя в аминальном положении гетероадамантановой структуры, показано, что восстановление кетогруппы до метиленовой

приводит к исчезновению анальгетической активности. Однако при восстановлении кето-группы до спиртовой соединения теряет активность только в тесте на тактильную боль, но при этом в тесте на висцеральную боль высокая активность сохраняется.

2.6 Синтез 6-амино-1,3-диазаадамантанов, содержащих монотерпеновый фрагмент

Для изучения зависимости «структура-активность» нами была проведена ещё одна модификация 5,7-диметилдиазаадамантанона **2** по 6 положению, а именно – выполнено замещение кетогруппы на аминогруппу. Для этого нами, согласно методике [20] был выполнен синтез 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантана. Первой стадией синтеза 6-аминодиазаадамантана является взаимодействие диазаадамантанона **2** с гидроксилмином, приводящее к образованию оксима **41** (схема 8, схема 58). Восстановлением полученного оксима сплавом Ренея в щелочной среде был получен амин **42** с выходом в 63%, что заметно ниже, чем выход, приведенный в статье – 92% [20].

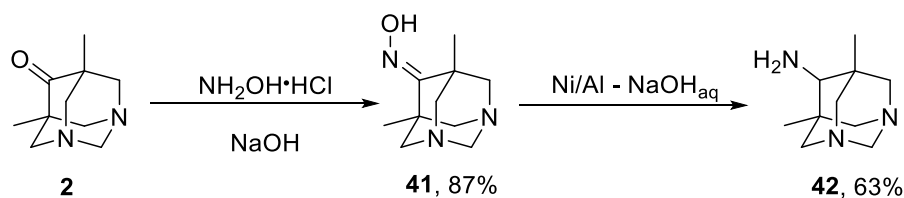


Схема 58

Для изучения реакционной способности карбонильных соединений монотерпенового ряда в реакциях с первичными аминами по общей схеме были получены производные амина **42** с цитронеллалем **112a**, цитралем **112b**, гидроксцитронеллалем **112c** и (–)-миртеналем **112j** (схема 59).

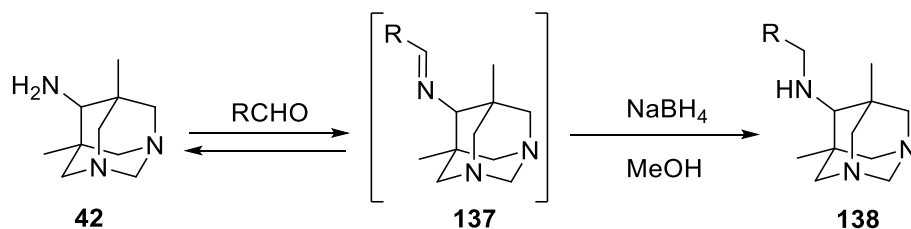


Схема 59

Стоит отметить существенное различие в протекании взаимодействия альдегидов **112a,b,c,j** с амином **42** по сравнению с реакциями этих альдегидов с 2-аминоадамантаном [74]. Так, время реакции 2-аминоадамантана с цитронеллалем **112a** составляло 72 часа, с цитралем **112b** – 24 часа, а в случае с (–)-миртеналем **112j** – около 20 минут при кипячении с обратным холодильником, при этом наблюдалась полная конверсия исходных соединений. Взаимодействие альдегидов **112a,b,c,j** с амином **42** примерно через 3 часа приводило к образованию системы, содержащей как исходные соединения, так и продукт реакции, имин. Выдерживание реакционных смесей до 24 часов не приводило к увеличению содержания продукта реакции. При оставлении реакционной смеси на более длительное время (свыше суток) происходило осмоление реагентов, по данным ГХ. Одной из возможных причин остановки реакции может быть образование воды в ходе получения оснований

Шиффа, наличие которой тормозит дальнейшее протекание реакции. Добавление к реакционной смеси таких осушающих агентов, как сульфат натрия или молекулярные сита, не привело к образованию продукта. Попытки выделить образующиеся имины **137a,j** методом колоночной хроматографии на SiO_2 так же не увенчались успехом. В связи с этим, для получения целевых аминов **138**, восстановление проводили без выделения иминов из реакционной смеси. Для этого через 3 часа после смешения исходных реагентов в реакционную смесь добавляли 6-ти кратный избыток NaBH_4 . Стоит отметить тот факт, что добавление восстановителя приводило к образованию аминов, в то время как образование спиртов из исходных альдегидов в условиях реакции не наблюдалось.

Взаимодействием амина **42** с цитронеллалем **112a**, с последующим восстановлением образовавшегося имина боргидридом натрия, был получен вторичный амин **138a** с выходом 89% (схема 60):

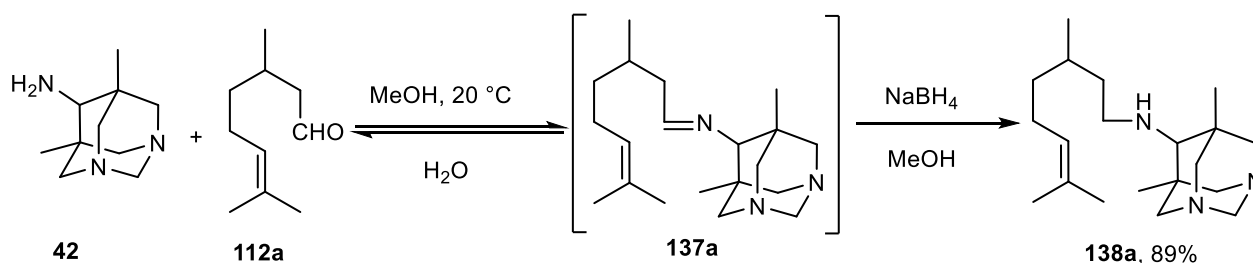


Схема 60

Продукт сочетания цитраля **112b** и амина **42** – диазаадамантан **138b** – был выделен из реакционной смеси с выходом 80% (схема 61):

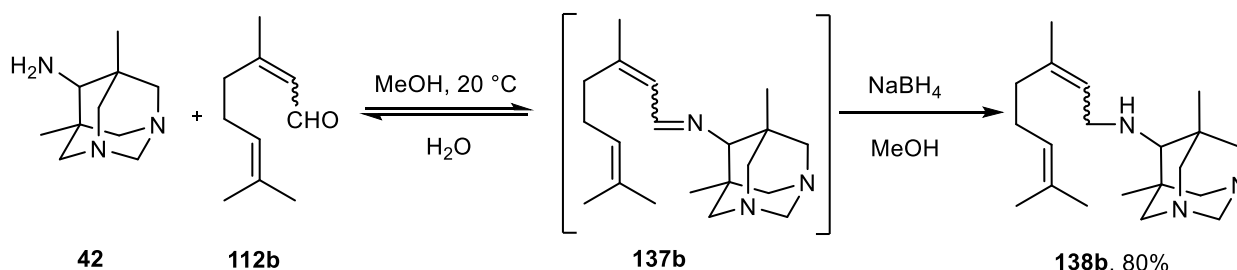


Схема 61

Наибольший выход реакции – 95% – был получен в случае вторичного амина **138c**, полученного в результате взаимодействия диазаадаманта **42** с гидроксцитронеллалем **112c** (схема 62):

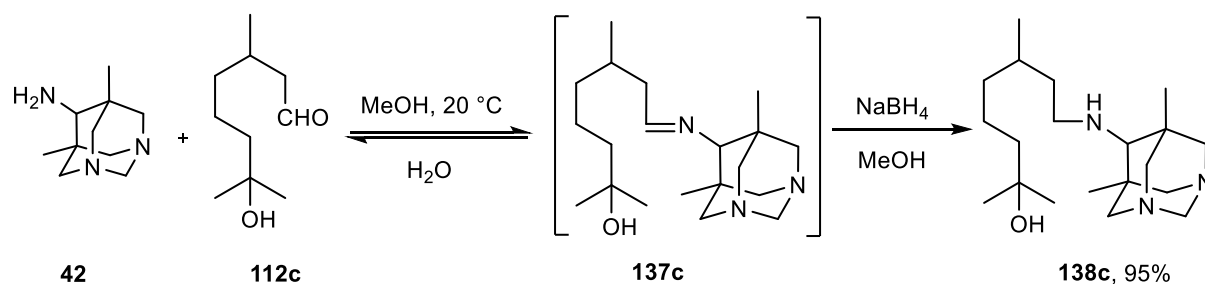


Схема 62

Вторичный амин **138j** был получен в результате взаимодействия соединения **42** с (–)-миртеналем **112j**. Выход продукта составил 83% (схема 63):

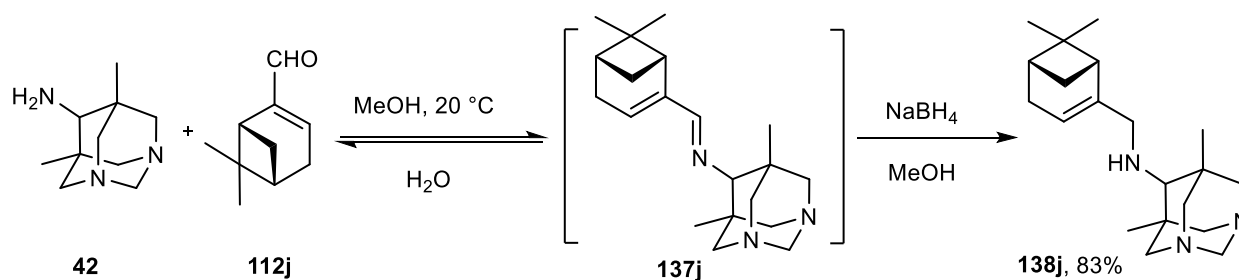


Схема 63

На первом этапе выделение продуктов реакции мы выполняли с использованием колоночной хроматографии на SiO₂. Однако этот способ очистки приводил к снижению выходов, что могло быть связано с тем, что полученные нами вторичные амины осаждались на кислотных центрах силикагеля. Добавление в элюент триэтиламина для связывания кислотных центров не привело к существенному улучшению результатов. Поэтому нами был разработан подход, включающий в себя выделение аминов **138a,b,c,j** из реакционной смеси путем осаждения их из раствора в диэтиловом эфире в виде солянокислых солей. Для этого к растворам указанных соединений добавляли этилацетат, насыщенный хлороводородом. выпадающий осадок отфильтровывали, промывали эфиром и обрабатывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Из водного раствора целевые соединения экстрагировали серным эфиром. Выход аминов **138a,b,c,j** составил 80-95%, что примерно в полтора раза больше, чем при выделении продуктов методом колоночной хроматографии.

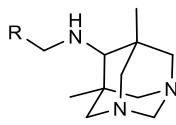
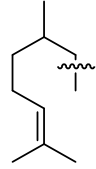
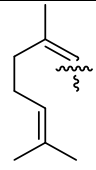
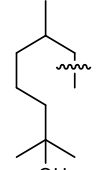
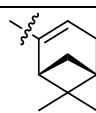
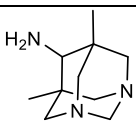
2.7 Результаты исследования анальгетической активности 6-амино-1,3-диазаадамантанов, содержащих монотерпеновый фрагмент

Изучение всех полученных диазаадамантанов на наличие анальгетической активности было выполнено сотрудниками Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН под руководством д.б.н. Т. Г. Толстиковой.

В таблице 6 представлены данные по анальгетической активности соединений **42**, **138a,b,c,j**. Из анализа данных таблицы 6 можно видеть, что активность соединения **138j**, содержащего остаток (–)-миртеналя, сопоставима анальгетической активности соединения **113j** в обоих тестах.

В случае вторичного амина **138a**, содержащего остаток цитронеллала, наблюдается исчезновение анальгетической активности в тесте «уксусные корчи», а в тесте «горячая пластинка» соединение **138a** и вовсе проявило гипералгезивные свойства.

Таблица 6. Анальгетическая активность соединений **138a,b,c,j** в дозе 20.0 мг/кг

Соединение 	Доза (мг/кг)	Уксусные корчи ^a		Горячая пластинка ^b	
		Контроль	Значение ± отклонение	Контроль	Значение ± отклонение
 138a	20	8.00 ± 0.80	8.00 ± 1.60	15.10 ± 1.90	9.60 ± 1.30 (-36)*
 138b	20	9.10 ± 0.90	4.90 ± 1.20 (46)*	10.50 ± 2.10	8.90 ± 1.00
 138c	20	8.00 ± 0.80	6.80 ± 1.60	15.10 ± 1.90	12.90 ± 1.40
 138j	20	11.20 ± 1.30	6.00 ± 1.70 (46)*	8.80 ± 0.90	16.60 ± 2.70 (89)*
 42	20	8.80 ± 0.90	8.30 ± 1.10	8.20 ± 0.60	9.90 ± 1.20
Диклофенак натрия	10	10.10 ± 1.90	5.00 ± 1.10 (50) [§]	9.60 ± 1.60	15.60 ± 2.40 (62) [#]

^a % снижения боли = $(A_{\text{контр}} - A_{\text{эксп}}) / A_{\text{контр}} \cdot 100\%$, где A – измеренное количество корчей

^b % защиты = $(t_{\text{эксп}} - t_{\text{контр}}) / t_{\text{контр}} \cdot 100\%$, латентное время нахождения на пластине

* $P < 0.05$; # $P < 0.01$; § $P < 0.001$ по сравнению с контрольной группой

Интересно отметить, что соединения **113b** и **138b**, содержащие остаток цитраля **112b**, проявили активность в разных тестах. Так, соединение **113b** оказалось активно в тесте тактильной боли и практически не активно при висцеральных болях. В то же время, соединение **138b**, с остатком цитраля при вторичной аминогруппе, активно в тесте висцеральной боли и не оказывает влияние на тактильную боль.

При исследовании обезболивающей активности вторичных аминов было обнаружено, что положение остатка гидроксицитронеллала **112c** в молекуле диазаадамантана оказывает значительное влияние на биологические свойства диазаадамантанов. Так, вторичный амин **138c**, в отличие от соединения **113c**, содержащего фрагмент гидроксицитронеллала в аминальном положении, не обладает анальгетической активностью в тестах «уксусные корчи» и «горячая пластинка». В тоже время, аминальное расположение фрагмента **112c** приводит к появлению анальгетической активности соединения **113c** при висцеральных болях.

Так же была исследована анальгетическая активность исходного амина **42**. При этом было найдено, что соединение **42** в дозе 20 мг/кг не проявляет обезболивающего действия в обоих тестах.

Анализируя данные по обезболивающей активности для соединений **113a,b** и **138a,b**, содержащих ациклические монотерпеноидные фрагменты, можно увидеть, что диазаадамантаны с монотерпеновым фрагментом в аминальном положении более анальгетически активны, чем соединения типа **138a,b**. Исключением является соединение **138j**, которое проявило высокую активность в обоих тестах и не уступает по эффективности диклофенаку натрия [¹⁰³].

2.8 Результаты исследования противовирусной активности 6-амино-1,3-диазаадамантанов, содержащих монотерпеновый фрагмент

Синтезированные 6-амино-1,3-диазаадамантаны **138a,b,c,j**, а также исходный амин **42**, были изучены на наличие противовирусной активности в отношении вируса гриппа, штамм A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) (таблица 7).

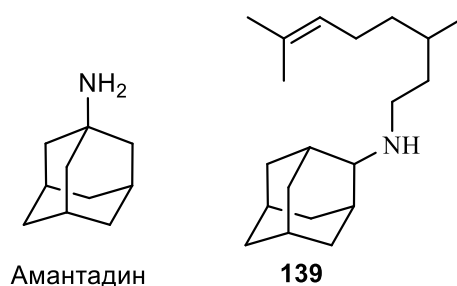
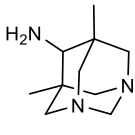
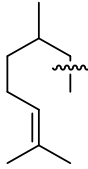
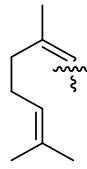
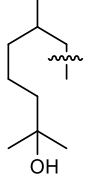
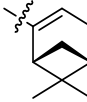
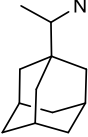


Рис. 12 Аминоадамантаны, обладающие противовирусной активностью

Прежде чем переходить к соединениям типа **138**, была изучена антивирусная активность амина **42**, который можно рассматривать в качестве структурного аналога амантадина (Рис. 10, Рис. 12), для которого известно наличие противовирусных свойств. Оказалось, что соединение **42** обладает

умеренной активностью против ремантадин-устойчивого штамма гриппа, индекс селективности составил 13.

Таблица 7. Противовирусная активность и цитотоксичность соединений **138a,b,c,j** в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) в клетках MDCK.

Соединение						
	42	138a	138b	138c	138j	Ремантадин
CC ₅₀ ^a , μM	>1823	239 ± 21	>1041	979 ± 55	196 ± 11	360 ± 21
IC ₅₀ ^b , μM	143 ± 16	8 ± 2	>1041	134 ± 12	64 ± 6	42 ± 6
SI ^c	13	30	1	7	3	8

^a CC₅₀ Цитотоксическая концентрация, вызывающая смерть 50% клеток
^b IC₅₀ Концентрация исследуемого вещества, вызывающая 50% подавление репликации вируса.
^c SI = CC₅₀/IC₅₀ индекс селективности,

Добавление бициклической монотерпеновой части к амину **42** в соединении **138j** приводит к небольшому увеличению активности но, также, и сопутствующему увеличению цитотоксичности и уменьшению индекса селективности. Соединение **138b**, содержащее остаток цитраля полностью неактивно. Однако производное цитронеллала, соединение **138a**, отличающееся от **138b** отсутствием одной из двойных связей, проявляет высокую противовирусную активность (IC₅₀=8 μM) и умеренную цитотоксичность, что приводит к наивысшему индексу селективности, равному 30. Ранее, высокая активность (SI=22, IC₅₀=18 μM) была обнаружена у *N*-(3,7-диметил-окт-6-ен-1-ил)адамantan-2-амина **139** (Рис. 12), производного 2-аминоадаманта, содержащего фрагмент цитронеллала – структурного аналога соединения **138a**, не содержащего атомов азота в цикле [74]. Следует отметить, что введение дополнительной двойной связи в производные соединения **139** приводило к десятикратному уменьшению их активности [74], такая же картина наблюдалась для соединений **138a** и **138b**. Добавление гидроксильной группы к монотерпеновой части (**138c**) вызывало резкое снижение противовирусной активности.

Компьютерное моделирование взаимодействия наиболее активного соединения **138a** с белковым каналом M2, любезно проведенное Даниэлем Аин-Тора (Daniel Ayine-Tora) и Йоханнесом Рейниссоном (Jóhannes Reynisson) с применением программы ChemPLP, позволяет предположить, что диазаадамantan **138a** может достаточно прочно связываться с белковым каналом M2, однако

нельзя исключить, что действие соединения **138a** на вирус гриппа опосредованно и его воздействием на другие вирусные мишени (Рис. 13).

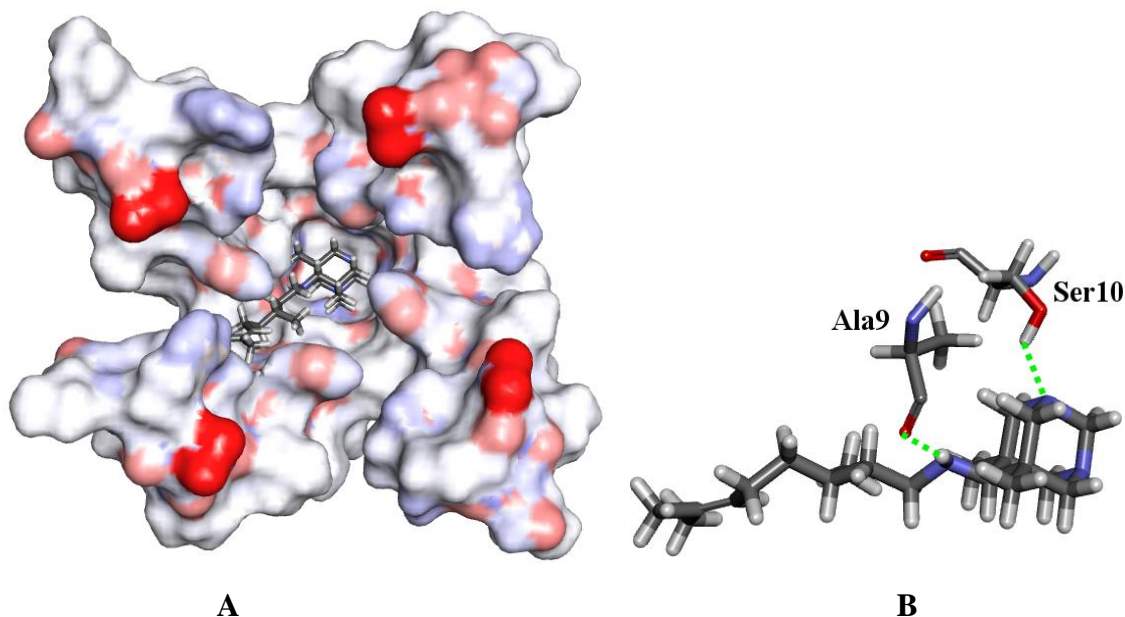


Рис. 13 Конфигурация связи соединения **138a** в белковом канале M2, спрогнозированная в ChemPLP [104].

2.9 Синтез 2-замещенных 1,3-диазаадамантан-6-онов конденсацией 1,5-диметилбиспидинона с кетонами

С целью расширения ряда используемых карбонильных соединений, нами был проведен синтез диазаадамантанов с применением кетонов.

Из литературы известно, что биспидин **3** вступает в реакцию с кетонами (схема 7, схема 64), [14], например кетоадамантаном **140** при кипячении в EtOH с образованием соответствующего диазаадамантана **141** с выходом в 70% [8] (схема 63).

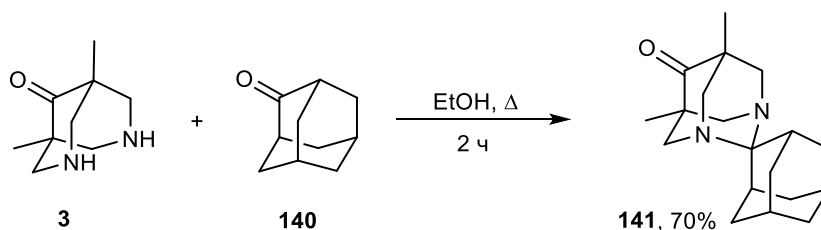


Схема 64

Нами показано, что достаточно легко в подобное взаимодействие с биспидиноном **3** вступает дигидрокарвон **142** (схема 65). Конденсация протекает за 24 часа при комнатной температуре, давая диазаадамантан **143** с выходом 58%.

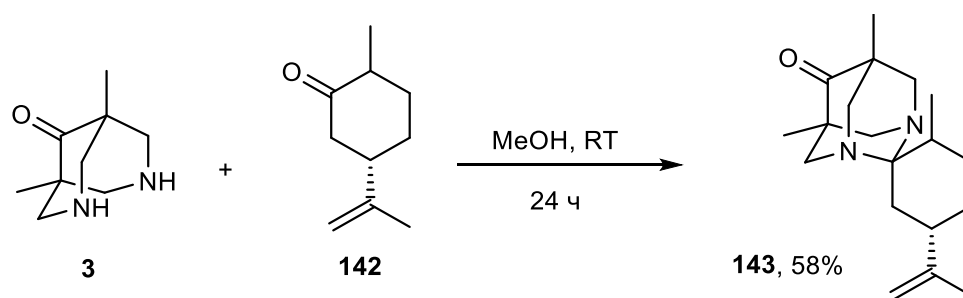


Схема 65

Имеющий более стерически затрудненную кетогруппу чем соединение **142** (–)-(L)-ментон **144** не вступает во взаимодействие ни с биспидином **3**, ни с его солянокислой солью (схема 66) при выдерживании реакционной смеси при комнатной температуре.

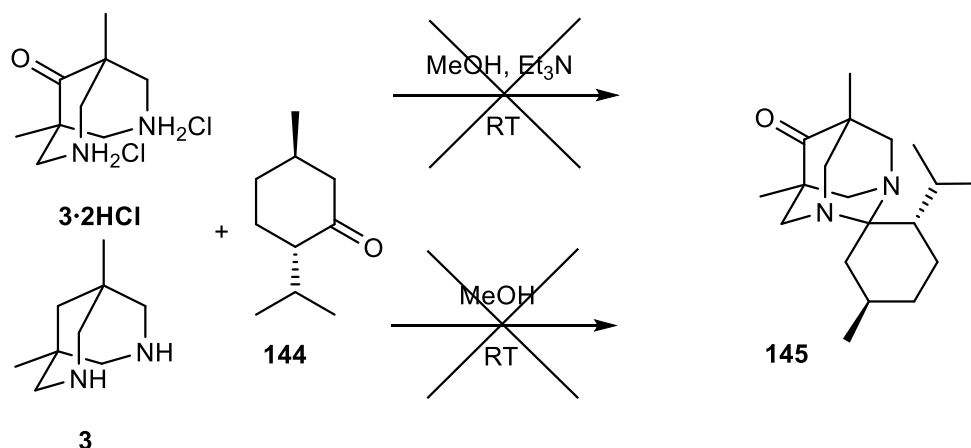


Схема 66

Было обнаружено, что кипячение смеси биспидинона **3** с ментоном **144** в н-бутаноле, в присутствии ионообменной смолы «Amberlyst 15» (10 мольных %) в течение 3-5 часов приводит к образованию незначительного количества продукта реакции **145**, осмоляющегося при более длительном нагревании реакционной смеси. Добавление гомогенного катализатора, муравьиной кислоты, в количестве 20 мольных процентов и выдерживание реакционной смеси в течение 3 часов при температуре кипения приводит к образованию продукта **145**, однако и в этом случае его содержание в реакционной смеси было незначительно, а увеличение времени кипячения до 8 часов приводило к уменьшению содержания целевого продукта в реакционной смеси. Изменение условий нагревания, а именно: нагрев реакционной смеси с добавкой муравьиной кислоты до 110 °С под действием микроволнового излучения и выдерживание в течение 15 минут, позволило получить целевой диазаадамantan с выходом в 40% (схема 67).

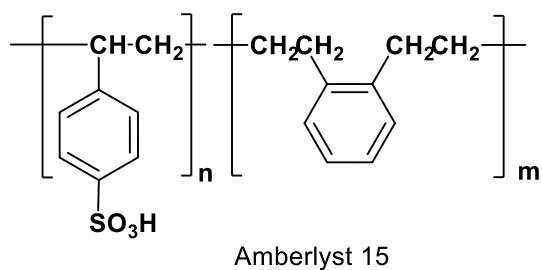
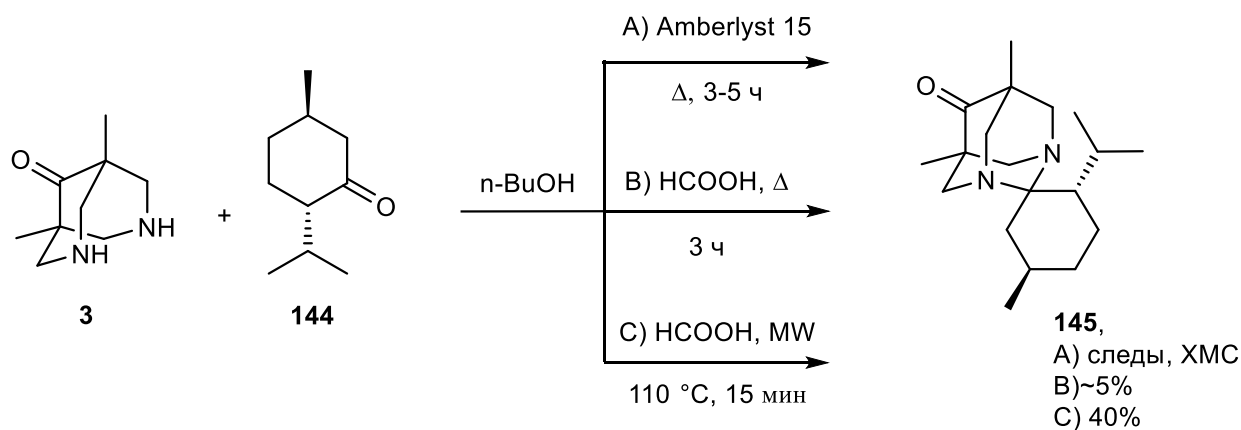


Схема 67

Легко протекает конденсация биспидинона **3·2HCl** с 2-метилпентан-4-оном **146**, давая диазаадамтан **147** (схема 68). В этом случае полная конверсия исходных соединений достигается за 2 часа при комнатной температуре, давая целевой продукт с выходом 40%

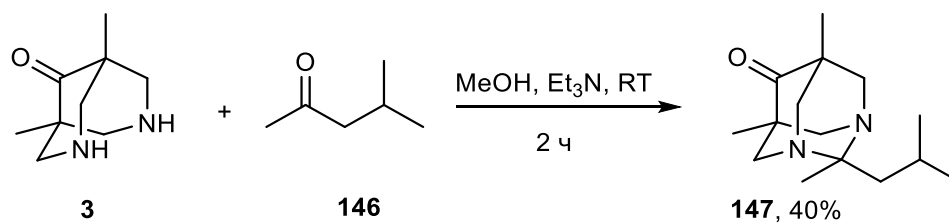


Схема 68

Взаимодействие α,β -ненасыщенного кетона, ψ -иона (смесь *цис*- и *транс*-изомеров, соотношение интенсивностей сигналов в спектре ЯМР Н ~1:1) **148**, с 1,5-диметилбиспидин-9-оном **3** (схема 69) в условиях кипячения как в метиловом, так и в этиловом или н-бутиловом спиртах не привело к существенному содержанию в ней продуктов **149**. При кипячении реакционных смесей в течение 8 ч доля продуктов не превышала 5%, по данным ГХ.

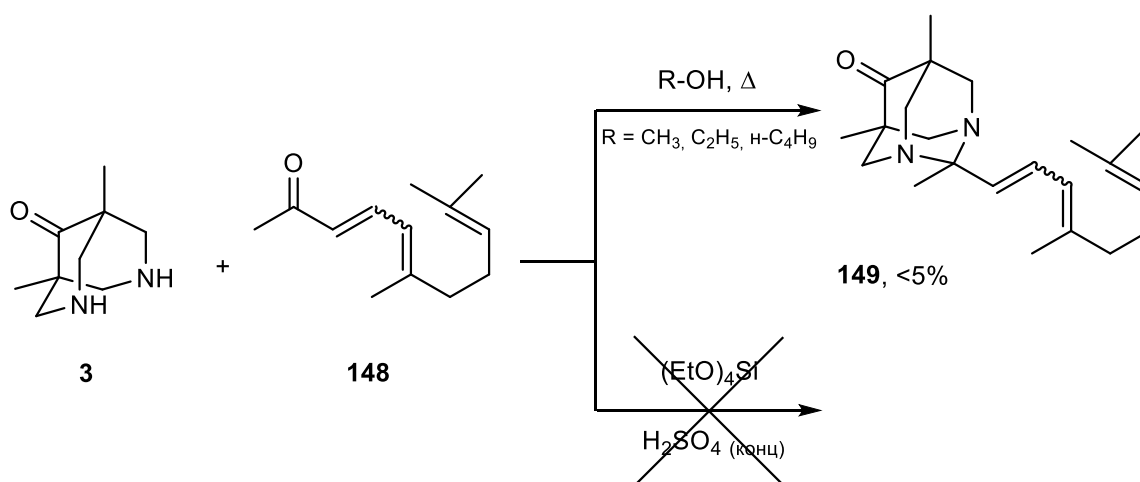


Схема 69

Ранее, в нашей лаборатории было показано [105], что высокие выходы иминов могут быть достигнуты при взаимодействии различных алифатических аминов с камфорой в случае проведения реакции в $\text{Si}(\text{OEt})_4$ с добавлением каталитических количеств серной кислоты. Однако проведение реакции ψ -иона **148** с 1,5-диметилбиспидин-9-оном **3** в подобных условиях приводило к осмолению реакционной смеси (схема 68). Добавление различных конденсирующих агентов, таких как молекулярные сита, сульфат натрия или серная кислота так же не оказало положительного влияния.

Нами было обнаружено, что проведение данного взаимодействия в кипящем метаноле в присутствии ионообменной смолы «Amberlyst 15», содержащей SO_3H -группы, в качестве гетерогенного катализатора (10 мольных %), приводит к увеличению скорости реакции (схема 70).

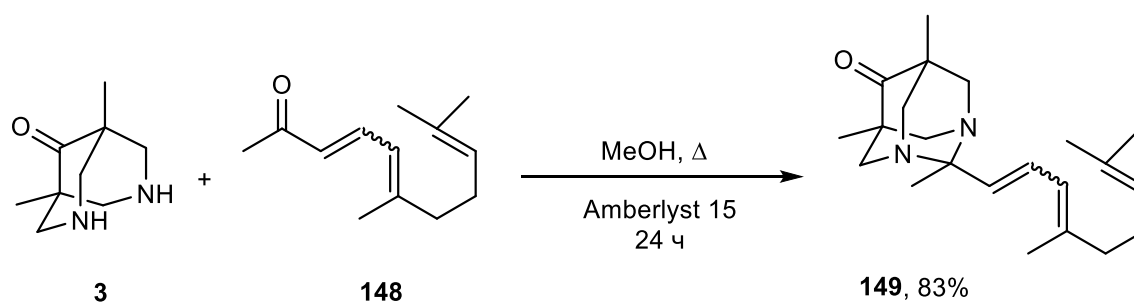


Схема 70

Уже через 8 часов кипячения содержание продуктов в реакционной смеси по данным ГХ составило около 20%. Через 24 часа кипячения в реакционной смеси проявилась тенденция к уменьшению содержания продуктов, что может быть связано с их осмолением. Поэтому кипячение остановили, не достигая полной конверсии исходных компонентов. С помощью колоночной хроматографии был выделен исходный ψ -ион **148** и продукт реакции **149**. Конверсия ψ -иона составила 72%. Выход продукта **149**, в пересчете на прореагировавший ψ -ион, составил 83%.

Значительно меньшей, по сравнению с ψ -ионом **148**, реакционной способностью обладает (*R*)-(-)-карвон **150**. Введение его во взаимодействие с 1,5-диметилбиспидин-9-оном **3** в

тетраэтоксисилане $\text{Si}(\text{OEt})_4$ с добавлением серной кислоты приводило к осмолению реакционной смеси (схема 71). Даже после кипячения исходных реагентов в *n*-бутаноле в присутствии «Amberlyst 15» в течение двух суток, содержание продукта в реакционной смеси не превышало ~2% (по данным ГХ). Не удалось получить продукт реакции и при выдерживании смеси в микроволновом реакторе. По-видимому, столь низкая реакционная способность связана с совместным влиянием электронных эффектов сопряженной двойной связи и стерическим затруднением кетогруппы в соединении **150**.

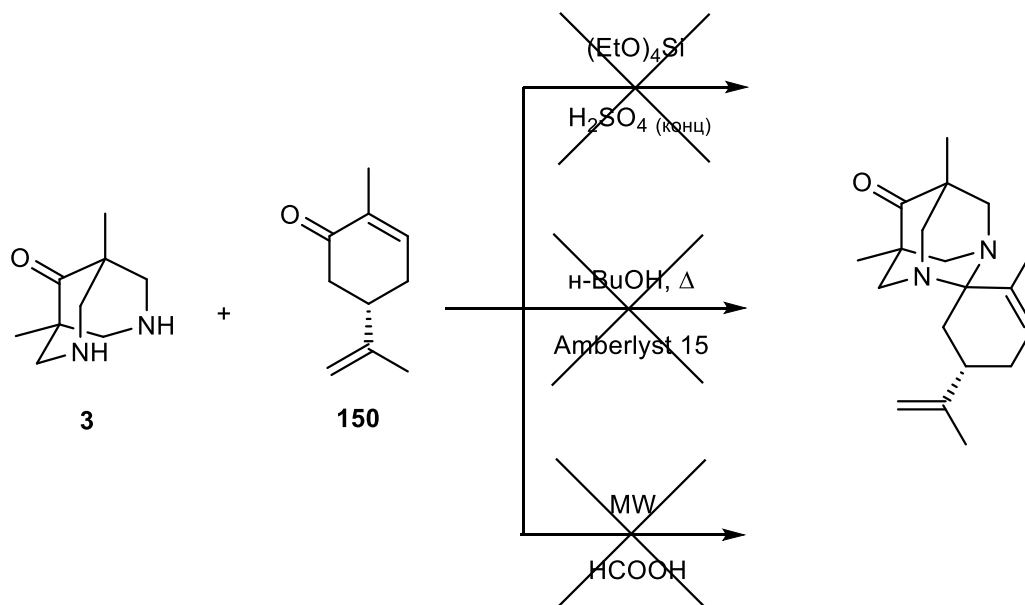


Схема 71

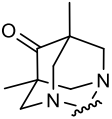
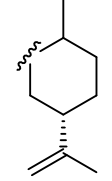
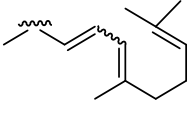
2.10 Результаты фармакологических исследований 2-замещенных 1,3-диазаадамантан-6-онов

Изучение анальгетической активности полученных диазаадамантанов было выполнено сотрудниками Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН под руководством д.б.н. Т. Г. Толстиковой.

Результаты исследования анальгетической активности соединений **143**, **147** и **149** представлены в таблице 8.

Среди диазаадамантанов, являющихся производными кетонов, слабая анальгетическая активность в тесте «горячая пластина» была обнаружена только у соединения **147**, содержащего остаток 2-метилпентан-4-она, прочие соединения не проявили анальгетической активности.

Таблица 8. Анальгетическая активность соединений **143**, **147** и **149**

Соединение	Доза (мг/кг)	Уксусные корчи ^a		Горячая пластинка ^b	
		Контроль	Значение ± отклонение	Контроль	Значение ± отклонение
 143	20	9.8 ± 0.8	8.4 ± 0.9	11.5 ± 0.9	11.0 ± 0.7
 147	20	10 ± 0.9	9.6 ± 1.1	12.3 ± 1.6	17.6 ± 2.1(30%)*
 149	20	8.00 ± 0.80	8.34 ± 1.20	15.10 ± 1.90	14.80 ± 1.10
Диклофенак натрия	10	10.1 ± 1.9	5.0 ± 1.1 (50) [§]	9.6 ± 1.6	15.6 ± 2.4 (62) [#]

^a % снижения боли = $(A_{\text{контр}} - A_{\text{эксп}}) / A_{\text{контр}} \cdot 100\%$, где A – измеренное количество корчей

^b % защиты = $(t_{\text{эксп}} - t_{\text{контр}}) / t_{\text{контр}} \cdot 100\%$, латентное время нахождения на пластине

* $P < 0.05$; # $P < 0.01$; § $P < 0.001$ по сравнению с контрольной группой

2.11 Синтез N-замещенных 7-амино-1,3,5-триазаадамантанов

Расширяя номенклатуру исходных азаадамантанов, нами на основе нитрометана и уротропина по методике [13] был синтезирован 7-нитро-1,3,5-триазаадамантан **86** (схема 72) с выходом 70%. Последующее восстановление соединения **86** гидразингидратом в присутствии никеля Ренея по методике [106] привело к амину **87** с выходом 64%.

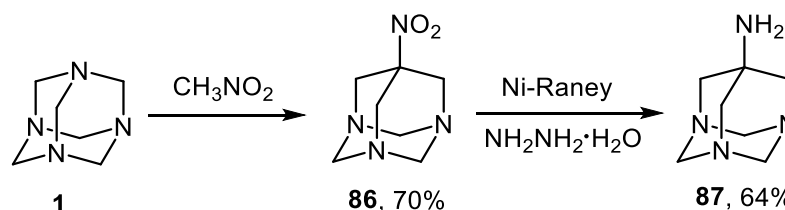


Схема 72

Процедура синтеза замещенных 6-амино-1,3,7-триазаадамантанов аналогична синтезу соединений вторичных аминов **138**. По общей схеме были получены производные амина **87** с цитронеллалем **112a**, цитралем **112b** и (-)-миртеналем **112j** (схема 73).

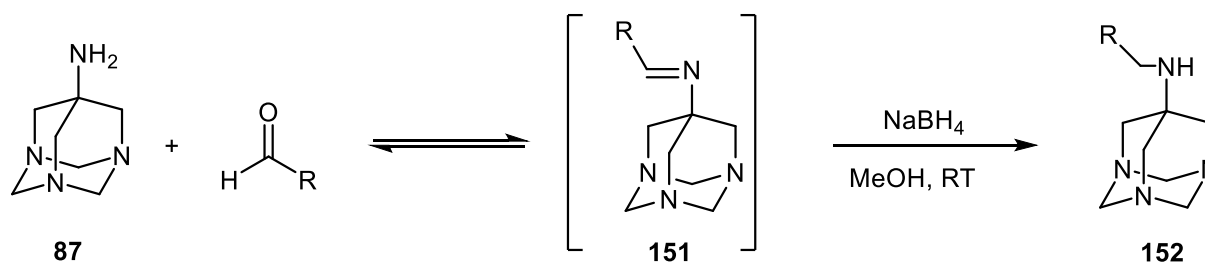
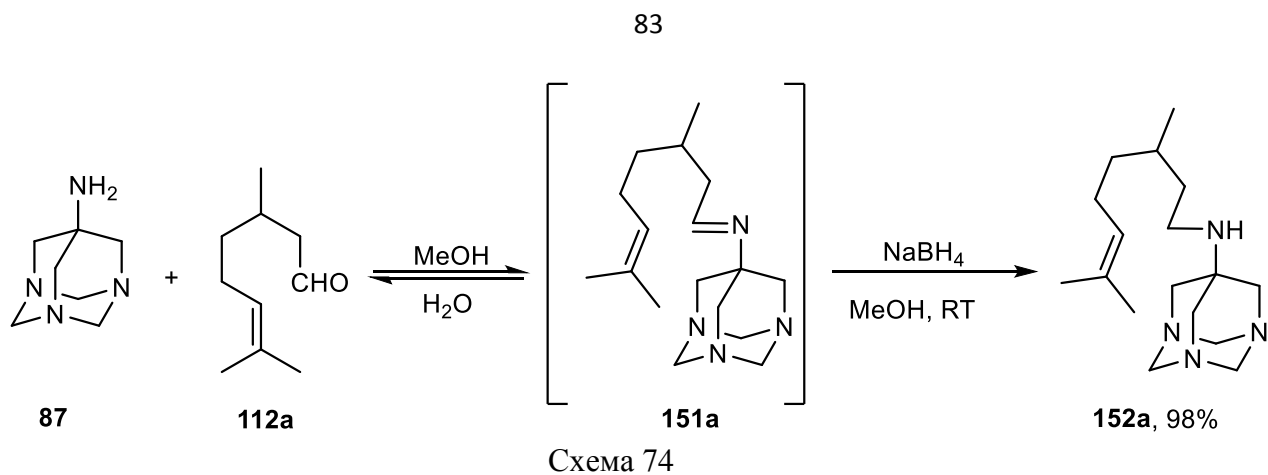


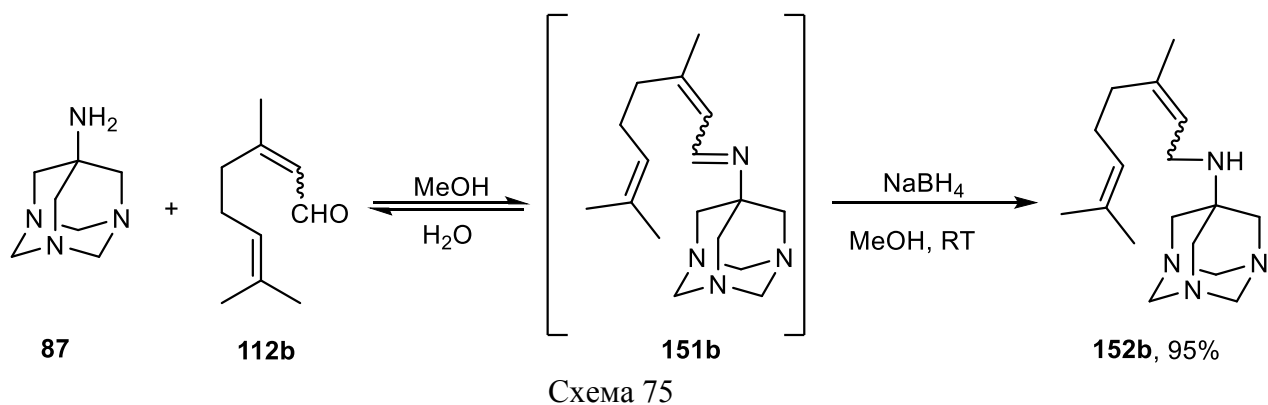
Схема 73

Нами обнаружено, что выдерживание реакционной смеси около 30 минут приводит к образованию системы, содержащей как исходные реагенты, так и продукт реакции, имин (схема 73). Более длительное время выдерживания (до 24 часов) приводило к постепенному распаду иминов и образованию исходных реагентов. Добавление осушающих агентов, таких как молекулярные сита 3\AA и сульфат натрия, не привело к улучшению ситуации. Попытка выделить основания Шиффа **151** в чистом виде методом колоночной хроматографии не увенчалась успехом, поэтому реакционную смесь восстанавливали NaBH_4 без выделения промежуточных соединений.

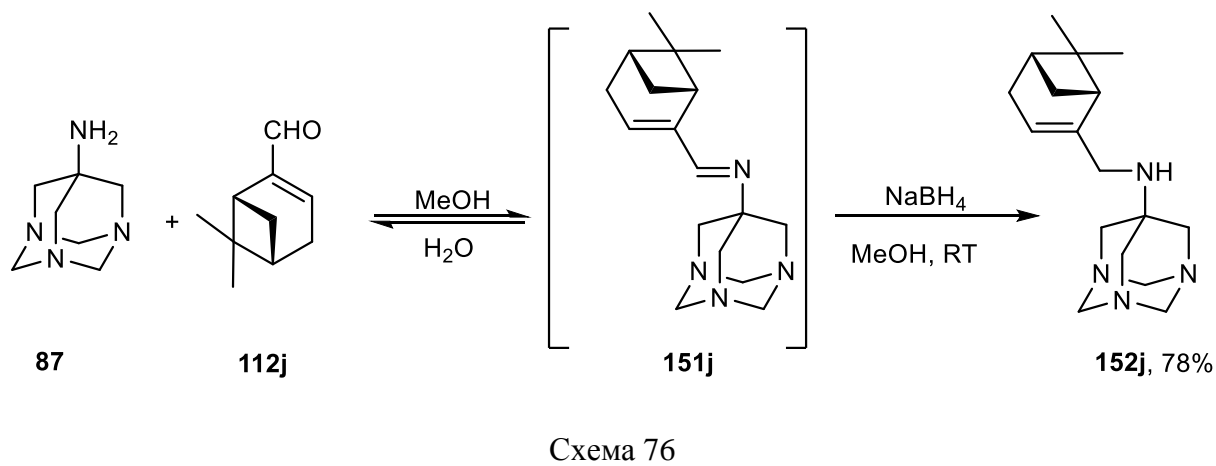
Наибольший выход целевого продукта был достигнут при введении во взаимодействие с триазааминоадамантаном **87** цитронеллала **112a** и составил 98% (схема 74).



Гетероадамантан **152b** был получен взаимодействием амина **87** с цитралем **112b** с выходом 95% (схема 75).



Взаимодействием амина **87** с (-)-миртеналем был получен триазаадамантан **152j**. Выход продукта составил 78% (схема 76).



Глава 3. Экспериментальная часть

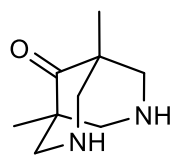
В работе использовались коммерчески доступные реагенты с чистотой не менее 95%.

Разделение реакционных смесей проводили с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (Macherey-Nagel 60-200 μ), элюент – EtOAc в гексане, от 0 до 100%. Анализ фракций осуществляли методом ГЖХ на приборе Agilent 7820A, кварцевая колонка HP-5 (сополимер 5%–дифенил–95%–диметилсилоксан) длиной 30 м, внутренний диаметр 0.25 мм, толщина стационарной фазы 0.25 мкм, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель He (скорость потока 2 мл/мин., деление потока 99:1). Элементный состав определяли по данным масс-спектров, зарегистрированных на DFS спектрометре Thermo Scientific в режиме полного сканирования в диапазоне 15-500 *m/z*, ионизация электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца.

Оптическое вращение измерялось на спектрометре *polAar 3005* концентрация приведена в г на 100 мл растворителя, растворитель – метанол.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометрах Bruker DRX-500 (¹H: 500.13 МГц, ¹³C: 125.76 МГц), Bruker AV-400 (¹H: 400.13 МГц, ¹³C: 100.78 МГц), и Bruker AV-300 (¹H: 300.13 МГц, ¹³C: 75.48 МГц). В качестве растворителя использовали CDCl₃. В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы хлороформа (δH 7.24, δC 76.90 м.д.). Строение полученных соединений устанавливали на основе анализа спектров ЯМР ¹H и ¹³C с привлечением спектров двойного резонанса ¹H - ¹H, двумерных спектров гомоядерной ¹H - ¹H корреляции (¹H - ¹H COSY) и двумерных спектров гетероядерной ¹³C - ¹H корреляции на прямых константах спин-спинового взаимодействия (C - H COSY, ¹J C,H 160 Гц). Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ¹³C определяли по спектрам, записанным в режиме J-модуляции (JMOD). Нумерация атомов соединений для описаний спектров ЯМР отличается от нумерации по правилам ИЮПАК. Нумерация атомов приведена на рисунках.

1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (3)



Смесь 10.00 г гексаметилентетрамина **1** (71 ммоль), 7.40 г 3-пентанона (86 ммоль) и 9.5 мл ледяной уксусной кислоты в 41 мл *n*-бутанола выдержали при температуре кипения в течение 1 часа. Содержимое колбы упаривали под вакуумом до 1/5 исходного объема, остаток экстрагировали горячим гексаном (8 порций по 20 мл).

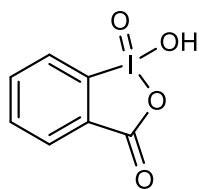
Объединенные гексановые фракции подвергли горячему фильтрованию через слой Al₂O₃. После отгонки растворителя получили 9.38 г 5,7-диметил-1,3-диазаадамантина **2** (73%).

К 5.40 г (30 ммоль) соединения **2** добавили 30 мл уксусного ангидрида и выдержали при температуре кипения 4 часа. Растворитель отогнали досуха, сухой остаток промыли холодной водой (15 мл). Получили 5.21 г смеси 5,7-диметил-1,3-диазаадамантин-6-она **2** с *N,N*-диацетил-1,5-диметилбиспидин-9-она в соотношении ~ 1:6 (по данным ЯМР). Выход диацетилпроизводного 59%

К полученной смеси добавили 24 мл концентрированной HCl (1.176 г/см³) и 26 мл воды. Смесь кипятили с обратным холодильником на протяжении 16 часов, затем вакуумировали досуха. Остаток промыли холодной водой (3 порции по 5 мл). Получено 4.62 г смеси биспидинонхлорида **3·2HCl** и диацетилбиспидинона

Остаток полностью растворили в 50 мл дистиллированной воды, добавили 4 г (100 ммоль) NaOH и перемешивали 10 минут. Из водной фазы продукт экстрагировали 5 порциями по 25 мл CHCl₃. Органические фракции объединили и осушили над Na₂SO₄. После отгонки растворителя получено 0.94 г смеси содержащей, по данным ЯМР ¹H, 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он **3** и 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она **2** в молярном соотношении 1.0:0.65. Выход продукта **3** составил 11%. Спектры соединений **2** и **3** совпадают с литературными [82].

Синтез *o*-йодоксибензойной кислоты, IBX

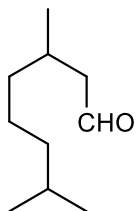


В колбе на 500 мл суспендировали 8.52 г (34.35 ммоль) 2-йодбензойной кислоты в 73 мл 0.73 M H₂SO₄ при 55 °C. К суспензии в течение получаса внесли 7.60 г KBrO₃, после чего смесь нагрели до 68 °C и выдержали ещё 3.5 часа. Полученную смесь охладил до 0 °C, выпавший осадок отделили на стеклянном фильтре, промыли холодной дистиллированной водой (50 мл) и абсолютным спиртом (50 мл). Получили 8.65 г (90%) *o*-йодоксибензойной кислоты.

Окисление спиртов с помощью IBX, типовая методика

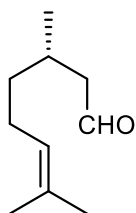
К раствору 500 мг спирта в 20 мл CH₂Cl₂ добавляли 1.35 г IBX в 10 мл CH₂Cl₂. Смесь выдерживали при перемешивании в течение 30 минут, затем разбавили 50 мл серного эфира, полученную суспензию обработали 35 мл 1M NaOH. Раствор перемешивали 10 минут, затем органический отделяли и промывали 30 мл 1M NaOH и 30 мл воды. Воду декантировали, органическую фазу сушили над Na₂SO₄. Полученный после отгонки растворителя остаток делили на хроматографической колонке.

3,7-диметилоктаналь **112d**



Получено 424 мг соединения **112d**. Выход 86%.

Спектр ЯМР ¹H синтезированного соединения **112d** совпадает с литературным [107]

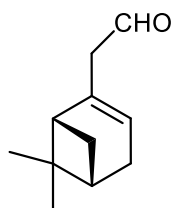


(S)-3,7-диметилокт-6-еналь **112e**

Получено 404 мг соединения **112e**. Выход 78%.

Спектр ЯМР ¹H синтезированного соединения **112e** совпадает с литературным [108]

2-((1S,5R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)ацетальдегид **112i**



Метод А: Синтез нопахальдегида **112i** по методике [88] В раствор 2.7г $ZnCl_2$ в 10 мл дистиллированной воды при тщательном перемешивании внесли 4.0 г CrO_3 . После полного растворения оксида хрома (VI) смесь убрали в холодильник до выпадения осадка. В круглодонную колбу на 250 мл внесли 1г (6 ммоль) нопола **117** в 70 мл хлористого метилена. Хлорхромат цинка (4.5г, 9 ммоль) внесли 4-мя порциями в течение одного часа и выдержали раствор при перемешивали ещё 2 часа.

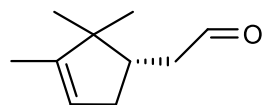
Смесь разбавили 60 мл CH_2Cl_2 и отфильтровали на стеклянном фильтре через слой силикагеля. Остаток на фильтре промыли 2 порциями дихлорметана по 60 мл. Фильтраты объединили, добавили 4 г SiO_2 и перемешивали 30 минут. Смесь отфильтровали через слой силикагеля, растворитель отогнали. Выход альдегида **112i** составил 32%.

Метод В:

Окисление нопола **117** с помощью IBX. Выделено 85 мг исходного спирта и 230 мг целевого продукта. Конверсия 83%, выход 56%.

Спектр ЯМР 1H синтезированного соединения **112i** совпадает с литературным [88]

Синтез (+)-камфоленового альдегида **112n**

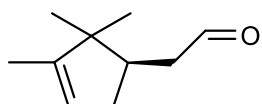


В конической колбе на 1 л смешали 15.06 г (–)- α -пинена **119**, 55 г карбоната натрия и 140 мл сухого CH_2Cl_2 . Колбу поместили на ледяную баню, охладили до $0^\circ C$ и внесли небольшими порциями 160 мл свежеприготовленного раствора надуксусной кислоты. Смесь перемешивали при охлаждении ($0^\circ C$) в течение 3.5 ч. По истечении указанного времени охлаждение сняли, в колбу добавили 130 мл холодной воды. После прекращения выделения углекислого газа внесли еще 260 мл воды. Водную фазу декантировали и промыли 4-мя порциями по 50 мл CH_2Cl_2 . Органические фазы объединили и промыли 2 раза 50 мл насыщенного раствора соды. Сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровали, растворитель отогнали. Получили 15.76 г эпоксида (–)- α -пинена **120**. Выход продукта составил 86%.

К 5.04 г эпоксида (–)- α -пинена **120** в 35 мл сухого бензола добавили 0.50 г свежесушенного хлорида цинка. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, затем в колбу прилили по 2 мл ледяной уксусной кислоты и воды. Органический слой отделили, водный промыли 5 мл бензола. Органические фазы объединили и промыли насыщенным раствором соды. Бензольную фракцию сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровали, растворитель отогнали под вакуумом. Получили 3.14 г (+)-камфоленового альдегида. Выход составил 61%.

Спектр ЯМР 1H синтезированного (+)-камфоленового альдегида совпал с литературным [90].

Синтез (-)-камфоленового альдегида **112o**

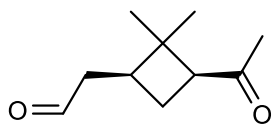


Синтез (-)-камфоленового альдегида аналогичен синтезу (+)-изомера. На первой стадии было получено 16.82 г эпоксида (+)- α -пинена **121**. Выход продукта составил 92%.

На второй стадии было получено 3.08 г (-)-камфоленового альдегида. Выход составил 60%.

Спектр ЯМР ^1H синтезированного (-)-камфоленового альдегида совпал с литературным [89].

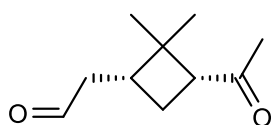
Синтез 2-((1*S*,3*S*)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил)ацетальдегида **112p**



Озонолиз соединения **116** был выполнен согласно методике [91]. В трехгорлой колбе, снабженной термометром, механической мешалкой и барботером, приготовили раствор 5.0 г (36.8 ммоль) (+)- α -пинена **116** в 50 мл метанола. Смесь охладили до $-70\text{ }^\circ\text{C}$ системой изопропанол-жидкий азот. Озонировали смесью O_3/O_2 до достижения реакционной смесью голубого цвета. При производительности озонатора в 32.0 ммоль/час время озонирования составило 2 часа. После окончания озонирования реакционную смесь продули аргоном.

В колбу внесли 4.6 мл (62.3 ммоль) Me_2S при $-40\text{ }^\circ\text{C}$; через три дня растворитель отогнали, добавили 50 мл серного эфира, промыли насыщенными растворами NaHCO_3 (2x25 мл) и NaCl (2x25 мл). Сушили над MgSO_4 в течение 24 часов. После отгонки растворителя получено 1.57 г кето-альдегида **112p** в виде желтого масла, выход 26%. Спектр ЯМР ^1H синтезированного соединения совпал с литературным [109].

Синтез 2-((1*R*,3*R*)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил)ацетальдегид **112q**

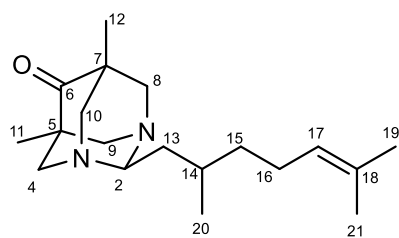


Озонолиз (-)- α -пинена **119** проведен по методике [91], как для соединения **112p**. При производительности озонатора 28.4 ммоль/час время озонирования составило 2 часа; по окончании реакции раствор приобрел сине-фиолетовый цвет. Для восстановления озонидов было использовано 5.0 мл (67.7 ммоль) Me_2S . После обработки реакционной смеси было получено 2.86 г (46%) кето-альдегида **111q** в виде желтого масла. Спектр ЯМР ^1H синтезированного соединения совпал с литературным [109].

Взаимодействие 1,5-диметил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана **3** или его солянокислой соли **3·2HCl** с альдегидами **111a-g**: основная процедура

К раствору альдегида (1 ммоль) в 3 мл метилового спирта добавляли 1 ммоль амина **3** или 1 ммоль солянокислой соли **3·2HCl** и 2.5 ммоль Et_3N . Смесь выдерживали до полной конверсии исходных соединений. Растворитель отгоняли под вакуумом, продукт выделяли методом колоночной хроматографии.

2-(2,6-диметилгепт-5-ен-1-ил)-5,7-диметил-1,3-дизаадамантан-6-он 113а



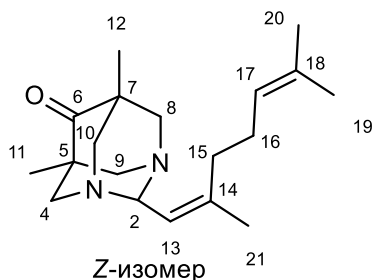
Время реакции 10 минут, выход 54%.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д. J, Гц): 0.84 и 0.87 (2шс, по 3H, H11, H12), 0.94 (д, 3H, $J_{20,14}=6.6$, H20), 1.21 (дддд, 1H, $^2J=13.5$, $J_{15,16}=9.8$, $J_{15,14}=7.6$, $J_{15,16'}=6.0$, H15), 1.38 (дддд, 1H, $^2J=13.5$, $J_{15',16'}=9.8$, $J_{15',14}=7.6$, $J_{15',16}=5.8$, H15'), 1.49 (ддд, 1H, $^2J=13.7$, $J_{13,14}=8.6$, $J_{13,2}=5.9$, H13), 1.59 (шс, 3H, H21), 1.53-1.63 (м, 3H, H14), 1.66 (м, 3H, все $J \leq 2.5$, H19), 1.92 (ддд, 1H, $^2J=13.7$, $J_{13',2}=8.1$, $J_{13',14}=5.2$, H13'), 1.90-2.08 (м, 2H, 2H16), 2.73 (дд, 1H, $^2J=13.7$, $^4J=3.0$), 2.74 (дд, $^2J=13.7$, $^4J=3.0$), 3.07-3.12 (м, 2H), 3.27 (дд, 1H, $^2J=13.0$, $^4J=3.3$), 3.29 (дд, 1H, $^2J=13.0$, $^4J=3.3$), 3.39 (дд, 1H, $^2J=13.7$, $^4J=3.3$), 3.44 (дд, 1H, $^2J=13.7$, $^4J=3.3$) – 4NCH₂, 3.93 (дд, 1H, $J_{2,13}=8.1$, $J_{2,13}=5.9$, H2), 5.09 (ткк, 1H, $J_{17,16}=7.0$, $J_{17,19}=J_{17,21}=1.5$, H17).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д. J, Гц): 76.14 (д, C2), 58.74, 59.00, 67.93, 67.96 (4т, C4, C8, C9, C10), 45.63, 45.86 (2с, C5, C7), 211.87 (с, C6), 15.78, 16.36 (2к, C11, C12), 37.28 (т, C13), 29.71 (д, C14), 37.13 (т, C15), 25.33 (т, C16), 124.63 (д, C17), 131.09 (с, C18), 25.59 (к, C19), 19.41 (к, C20), 17.57 (к, C21).

Найдено [M^+]: 304.2511. C₁₉H₃₂N₂O⁺. Вычислено [M^+]: 304.2509.

2-(2,6-диметилгепта-1,5-диен-1-ил)-5,7-диметил-1,3-дизаадамантан-6-он 113б



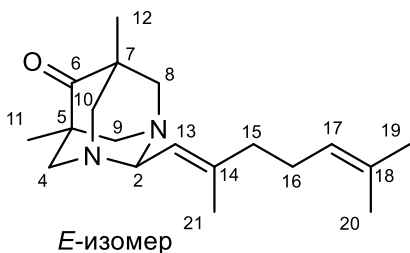
Время реакции 10 минут, выход 55%.

Спектры ЯМР записывались для смеси цис- и транс-изомеров в соотношении ~ 1.0 к 0.8, соответственно.

Z-изомер, ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д. J, Гц): 0.84 и 0.87* (2с, по 3H, H11, H12), 1.58 (шс, 3H, H21), 1.65 (м, 3H, все $J \leq 2.5$, H19), 1.77 (м, 3H, все $J \leq 2.5$, H20) 2.02-2.08 (м, 2H, H16), 2.11-2.16 (м, 2H, H15), 2.72-2.76 (м, 2H), 3.05-3.09 (м, 2H), 3.28-3.33 (м, 2H), 3.45-3.51 (м, 2H) – 4NCH₂, 4.61 (шд, 1H, $J_{2,13}=5.5$, H2), 5.11 (ткк, 1H, $J_{17,16}=7.2$, $J_{17,19}=J_{17,21}=1.5$, H17), 5.48 (м, 1H, $J_{13,2}=5.5$, H13).

Z-изомер, ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д. J, Гц): 75.34* (д, C2), 59.74, 59.77, 67.13, 67.19 (4т, C4, C8, C9, C10), 45.17*, 45.97* (2с, C5, C7), 212.07* (с, C6), 15.89*, 16.28* (2к, C11, C12), 121.35 (д, C13), 141.95 (с, C14), 32.50 (т, C15), 26.11 (т, C16), 124.07 (д, C17), 131.62 (с, C18), 25.56 (к, C19), 23.39 (к, C20), 17.40 (к, C21).

E-изомер, ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д. J, Гц): 0.84 и 0.88* (2с, по 3H, H11, H12), 1.59 (шс, 3H, H20), 1.66 (м, 3H, все $J \leq 2.5$, H19), 1.72 (шс, H20), 2.04-2.09 (м, 2H, 2H15), 2.10-2.14 (м, 2H, 2H16), 2.73-2.77 (м, 2H), 3.07-3.11 (м, 2H), 3.31-3.36 (м, 2H), 3.45-3.51 (м, 2H) – 4NCH₂, 4.61 (шд, 1H, $J_{2,13}=5.5$, H2), 5.08 (ткк, 1H, $J_{17,16}=7.0$, $J_{17,19}=J_{17,21}=1.4$, H17), 5.48 м. (1H, $J_{13,2}=5.5$, H13).

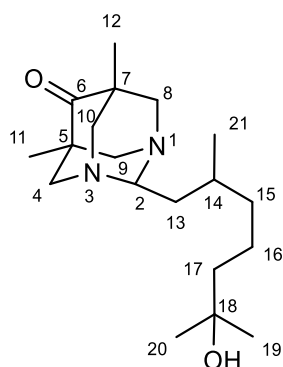


E-изомер, ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 75.55* (д, C2), 59.74, 59.77, 67.13, 67.19 (4т, C4, C9, C8, C10), 45.21*, 45.96* (2с, C5, C7), 212.07* (с, C6), 15.89*, 16.61* (2к, C11, C12), 120.68 (д, C13), 141.60 (с, C14), 39.68 (т, C15), 26.27 (т, C16), 124,88 (д, C17), 131.55 (с, C18), 25.60 (к, C19), 16.81 (к, C20), 17.59 к. (C21).

Сигналы отмеченные * могут быть поменяны местами для *Z*- и *E*-изомеров.

Найдено [M^+]: 302.2351. $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}^+$. Вычислено [M^+]: 302.2353.

2-(6-гидрокси-2,6-диметилгептил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-он 113с



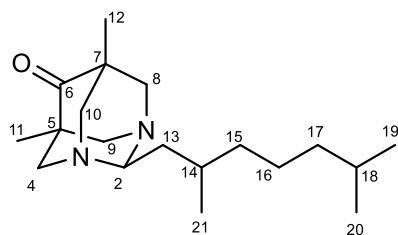
Время реакции 10 минут, выход 95%.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 0.79 и 0.82 (2с, по 3H, H11, H12), 0.88 (д, 3H, $J_{21,14}=6.5$, H21), 1.12 (с, 6H, H19, H20), 1.07-1.19 (м, 1H, H15), 1.22-1.43 (м, 5H, H15', 2H16, 2H17). 1.47 (ддд, 1H, $J_{13,13'}=13.6$, $J_{13,14}=8.2$, $J_{13,2}=5.9$, H13), 1.48-1.59 (м, 1H, H14), 1.88 (ддд, 1H, $J_{13',13}=13.6$, $J_{13',2}=7.8$, $J_{13',14}=5.1$, H13'), 2.68 (шд, 2H, $^2J=13.7$), 3.02 (шд, 2H, $^2J=13.1$), 3.22 (дд, 1H, $^2J=13.1$, $^4J=3.3$), 3.44 (дд, 1H, $^2J=13.7$, $^4J=3.3$), 3.38 (дд, 1H, $^2J=13.7$, $^4J=3.3$) – 4NCH_2 , 3.87 (дд, 1H, $J_{2,13'}=7.8$, $J_{2,13}=5.9$, H2).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 76.06 (д, C2), 58.64, 58.83, 67.76, 67.78 (4т, C4, C8, C9, C10), 45.46, 45.72 (2с, C5, C7), 211.68 (с, C6), 15.65, 16.24 (2к, C11, C12), 37.35, 37.37 (2т, C13, C15), 29.86 (д, C14), 21.29 (т, C16), 43.86 (т, C17), 70.51 (с, C18), 29.01, 29.17 (2к, C19, C20), 19.39 (к, C21).

Найдено [M^+]: 332.4932. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}^+$. Вычислено [M^+]: 322.2615.

2-(2,6-диметилгептил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-он 113d



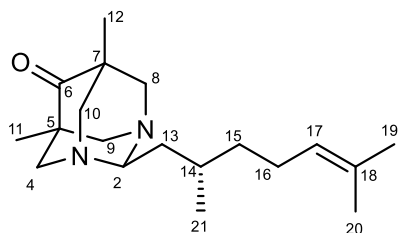
Время реакции 10 минут, выход 58%.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 0.82 и 0.88 (2с, по 3H, H11, H12), 0.91 (д, 3H, $J_{21,14}=6.8$, H21), 0.97 (д, 6H, $J_{19,18}=J_{20,18}=7.2$, H19, H20), 1.04-1.16 (м, 1H, H15), 1.19-1.34 (м, 5H, H15', 2H16, 2H17). 1.45 (ддд, 1H, $J_{13,13'}=13.3$, $J_{13,14}=8.5$, $J_{13,2}=6.0$, H13), 1.49-1.61 (м, 1H, H14), 1.87 (ддд, 1H, $J_{13',13}=13.4$, $J_{13',2}=8.0$, $J_{13',14}=5.9$, H13'), 2.66 (шд, 2H, $^2J=13.6$), 3.08 (шд, 2H, $^2J=13.3$), 3.24 (дд, 1H, $^2J=13.0$, $^4J=3.3$), 3.38 (дд, 1H, $^2J=13.5$, $^4J=3.6$) – 4NCH_2 , 3.82 (дд, 1H, $J_{2,13'}=8.0$, $J_{2,13}=6.5$, H2)

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 76.22 (д, C2), 57.64, 58.69, 66.89, 67.93 (4т, C4, C8, C9, C10), 45.73, 45.88 (2с, C5, C7), 211.77 (с, C6), 15.69, 16.28 (2к, C11, C12), 35.44, 35.51 (2т, C13, C15), 30.16 (д, C14), 24.41 (т, C16), 39.58 (т, C17), 29.04 (с, C18), 22.97, 23.09 (2к, C19, C20), 19.45 (к, C21).

Найдено [M^+]: 306.2673. $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}^+$. Вычислено [M^+]: 306.2671.

2-((S)-2,6-диметилгепт-5-ен-1-ил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-он 113e

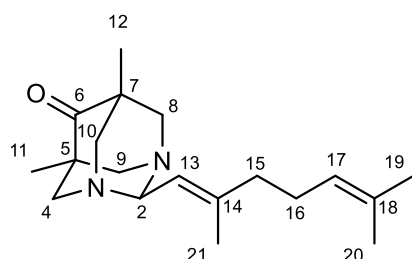


Время реакции 10 минут, выход 63%. $\alpha_{589}^{27.0} = -14.43$

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C для соединения **113e** совпадают со спектрами соединения 1R,3S,5r,7r)-2-(2,6-диметилгепт-5-ен-1-ил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-он **113a**.

Найдено $[M^+]$: 304.2514. $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}^+$. Вычислено $[M^+]$: 304.2516.

2-((E)-2,6-диметилгепта-1,5-диен-1-ил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-он 113f

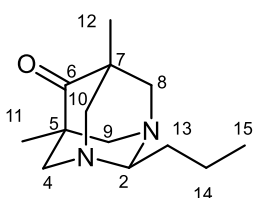


Время реакции 10 минут, выход 58%

ЯМР ^1H и ^{13}C полученного соединения совпадают со спектрами *E*-изомера 2-(2,6-диметилгепта-1,5-диен-1-ил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-она, соединение **113b**.

Найдено $[M^+]$: 302.2354. $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}^+$. Вычислено $[M^+]$: 302.2353.

5,7-диметил-2-пропил-1,3-диазаадамантан-6-он 113g



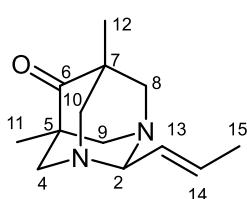
Время реакции 20 минут, выход 17%.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 0.83 и 0.88 (2с, по 3H, H11, H12), 0.89 (т, 3H, J=7.0, H15), 1.33-1.45 (м, по 2H, H13, H14), 2.72 (шд, 2H, $^2J=12.6$), 3.04-3.11 (м, 2H), 3.17-3.22 (м, 2H), 3.34-3.39 (м, 2H) – 4NCH₂, 3.89 (дд, 1H, H2).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 79.23 (д, C2), 57.42, 58.23, 65.13, 67.07 (4т, C4, C8, C9, C10), 43.14, 44.09 (2с, C5, C7), 209.03 (с, C6), 15.41, 16.23 (2к, C11, C12), 31.02 (д, C13), 24.83 (д, C14), 13.91 (к, C15).

Найдено $[M^+]$: 222.1731. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}^+$. Вычислено $[M^+]$: 222.1733.

5,7-диметил-2-((E)-проп-1-ен-1-ил)-1,3-диазаадамантан-6-он 113h



Время реакции 15 минут, выход 67%.

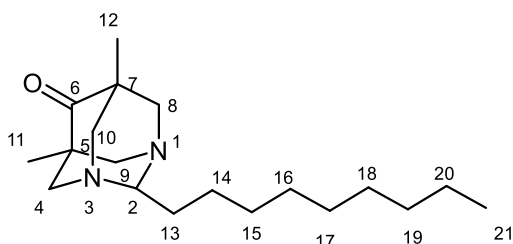
ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 0.82 и 0.89 (2с, по 3H, H11, H12), 1.78 (ддд, 3H, $J_{15,14}=6.6$, $J_{15,2}=2.1$, $J_{15,13}=1.7$, H15), 2.73 (дм, 2H, $^2J=13.4$), 3.11 (дм, 2H, $^2J=13.2$), 3.33 (дм, 2H, $^2J=13.2$), 3.47 (дм, 2H, $^2J=13.4$), – 4NCH₂, 4.53 (м, 1H, все $J \leq 3.5$, H2), 5.55 (ддк, 1H, $J_{13,14}=15.7$, $J_{13,2}=3.4$, $J_{13,15}=1.7$, H13), 5.87 (дкд, 1H, $J_{14,13}=15.7$, $J_{14,15}=6.6$, $J_{14,2}=2.1$, H14).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 77.48 (д, C2), 59.44, 67.20, (4т, C4, C8, C9, C10), 45.49, 46.05 (2с, C5, C7), 211.97 (с, C6), 15.84, 16.26 (2к, C11, C12), 128.36 (д, C13), 129.76 (д, C14), 17.90 (к, C15).

Найдено $[M^+]$: 220.1569. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}^+$. Вычислено $[M^+]$: 220.1570.

5,7-диметил-2-нонил-1,3-диазаадамантан-6-он 113i

Время реакции 20 минут, выход 76%.



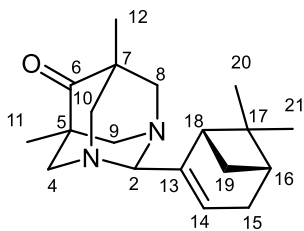
ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д. J, Гц): 0.84 и 0.87 (2с, по 3Н, Н11, Н12), 0.85 (т, 3Н, $J_{21,20}=7.0$, Н21), 1.18-1.41 (м, 14Н, протоны групп 2Н14-2Н20), 1.78-1.83 (м, 2Н, Н13), 2.72 (шд, 2Н, $^2J=13.7$), 3.06-3.11 (м, 2Н), 3.24-3.29 (м, 2Н), 3.39-3.44 (м, 2Н) – 4NCH₂, 3.84 (дд, 1Н, $J_{2,13}=7.7$, $J_{2,13'}=6.6$, Н2).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д. J, Гц): 78.09 (д, С2), 58.80, 67.94 (4т, С4, С8, С9, С10), 45.69, 45.84 (2с, С5, С7), 211.80 (с, С6), 15.76, 16.33 (2к, С11, С12), 30.34 (т, С13), 26.45 (т, С14), 29.17, 29.40, 29.42, 29.42 (4т, С15, С16, С17, С18), 31.75 (т, С19), 22.53 (к, С20), 13.95 (к, С21).

Найдено [M^+]: 306.2669. $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}^+$. Вычислено [M^+]: 306.2670.

2-((1S,5R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-он, 113j

Время реакции 120 минут, выход 58%. $\alpha_{589}^{27.0} = -21.63$



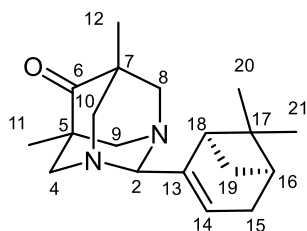
ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д. J, Гц): 0.79 и 0.89 (2с, по 3Н, Н11, Н12), 0.88 (с, 3Н, Н21), 1.14 (д, 1Н, $J_{19\text{анти},19\text{син}}=8.0$, Н19анти), 1.28 (с, 3Н, Н20), 2.09-2.14 (м, 1Н, Н16), 2.30 (дддд, 1Н, $^2J=18.0$, $J_{15,14}=J_{15,16}=J_{15,2}=3.0$, Н¹⁵), 2.37 (дддд, 1Н, $^2J=18.0$, $J_{15',14'}=J_{15',16'}=J_{15',2'}=3.0$, Н^{15'}), 2.42-2.47 (м, 2Н, Н18, Н19син), 2.68-2.75 (м, 2Н), 3.08-3.16 (м, 2Н), 3.26-3.33 (м, 3Н), 3.45 (дд, 1Н, $^2J=13.2$, $^4J=3.3$) – 4NCH₂, 4.35 (м, 1Н, все $J \leq 3.5$, Н2), 5.72 (м, 1Н, все $J \leq 3.5$, Н14).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д. J, Гц): 79.33 д. (С2), 67.60 и 67.40 (2т, С8, С10 или С4, С9), 45.61, 45.89 (2с, С5, С7), 212.31 (с, С6) 59.95, 60.51 (2т, С4, С9 или С8, С10), 15.82, 16.31 (2к, С11, С12), 144.28 (с, С13), 120.97 (д, С14), 31.38 (т, С15), 40.86 (д, С16), 37.60 (с, С17), 41.58 (д, С18), 31.83 (т, С19), 26.14 (к, С20), 21.02 (к, С21).

Найдено [M^+]: 300.2196. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}^+$. Вычислено [M^+]: 300.2196.

2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-он, 113к

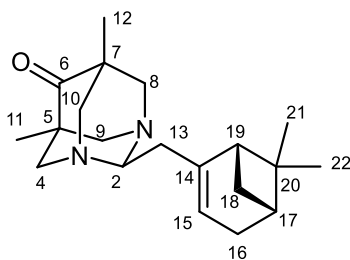
Время реакции 120 минут, выход 62%. $\alpha_{589}^{27.0} = 21.59$



Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C для соединения **113к** совпали со спектрами для соединения (1R,3S,5S,7S)-2-((1S,5R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-он, **113j**.

Найдено [M^+]: 300.2195. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}^+$. Вычислено [M^+]: 300.2196.

2-(((1S,5R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-он 113l



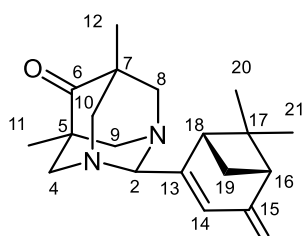
Время реакции 20 минут, выход 38%. $\alpha_{589}^{27.0} = -27.67$

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д **J, **Гц**):** 0.83 (с, 3H, H22), 0.86 и 0.87 (2с, по 3H, H11, H12), 1.17 (д, 1H, $J_{18\text{анти},18\text{син}}=8.5$, H18анти), 1.26 (с, 3H, H21), 2.06 (ддддд, 1H, $J_{17,19}=J_{17,20\text{син}}=5.7$, $J_{17,16}=J_{17,16'}=2.8$, $J_{17,15}=1.5$, H¹⁷), 2.09 (ддд, 1H, $J_{19,17}=J_{19,20\text{син}}=5.7$, $J_{19,15}=1.5$, H19), 2.19 (дм, 1H, $^2J=17.5$, H16), 2.27 (дм, 1H, $^2J=17.5$, H16'), 2.35 (ддд, 1H, $^2J=8.5$, $J_{20\text{син},17}=J_{20\text{син},19}=5.7$, H20син), 2.48 (ддд, 1H, $^2J=14.4$, $J_{13,2}=6.7$, другие $J \leq 2.0$, H13), 2.54 (ддм, 1H, $^2J=14.4$, $J_{13',2}=6.7$, другие $J \leq 2.0$, H13'), 2.76 (шд, 2H, $^2J=13.7$), 3.08 (шд, 2H, $^2J=13.1$), 3.26 (дд, 1H, $^2J=13.1$, $^4J=3.4$), 3.27 (дд, 1H, $^2J=13.1$, $^4J=3.4$), 3.42-3.48 (2H) – 4NCH₂, 3.93 (т, 1H, $J_{2,13}=6.7$, H2), 5.30 (м, 1H, все $J \leq 2.0$, H15).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д **J, **Гц**):** 79.36 (д, C2), 67.85, 67.79 (2т, C8, C10 или C4, C9), 45.91, 45.47 (2с, C5, C7), 211.75 (с, C6), 60.52, 59.95 (2т, C4, C9 или C8, C10), 15.72, 16.35 (2к, C11, C12), 58.91 (т, C13), 144.72 (с, C14), 118.44 (д, C15), 31.24 (т, C16), 40.72 (д, C17), 31.54 (т, C18), 45.77 (д, C19), 38.25 (с, C20), 21.02 (к, C21), 26.27 (к, C22).

Найдено [M^+]: 314.2349. C₂₀H₃₀N₂O⁺. Вычислено [M^+]: 314.2353.

2-(((1S,5R)-6,6-диметил-4-оксобицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-он 113m



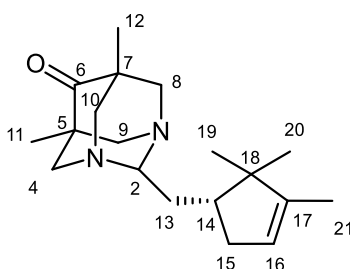
Время реакции 120 минут, выход 10%. $\alpha_{589}^{26.0} = -12.40$

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д **J, **Гц**):** 0.78 и 0.90 (2с, по 3H, H11, H12), 1.03 (3H, H21), 1.50 (с, 3H, H20), 2.08 (д, 1H, $^2J=9.3$, H19анти), 2.69 (ддд, 1H, $J_{16,18}=6.3$, $J_{16,19\text{син}}=5.5$, $J_{16,14}=1.7$, H16), 2.89 (ддд, 1H, $^2J=9.3$, $J_{19\text{син},16}=J_{19\text{син},18}=5.5$, H19син), 2.95 (ддд, 1H, $J_{18,16}=6.3$, $J_{18,19\text{син}}=5.5$, $J_{18,14}=1.5$, H18), 2.75-2.82 (м, 2H), 3.08 (дд, 1H, $^2J=13.2$, $^4J=3.3$), 3.10-3.17 (м, 2H), 3.23 (дд, 1H, $^2J=13.4$, $^4J=3.3$), 3.28-3.33 (м, 2H) – 4NCH₂, 4.53 (м, 1H, все $J \leq 2.5$, H2), 6.12 (ддд, 1H, $J_{14,2}=2.2$, $J_{14,16}=1.7$, $J_{14,18}=1.8$, H14).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д **J, **Гц**):** 79.10 (д, C2), 60.37, 61.10, 67.24, 67.38, (C4, C8, C9, C10), 45.41, 45.60 (2с, C5, C7), 211.32 (с, C6), 15.66, 16.18 (2к, C11, C12), 167.62 (с, C13), 122.88. (д, C14), 203.45 (с, C15), 58.19 (д, C16), 53.56 (с, C17), 43.98 (д, C18), 41.42 (т, C19), 26.45 (к, C20), 22.15 (к, C21).

Найдено [M^+]: 314.1986. C₁₉H₂₆N₂O₂⁺. Вычислено [M^+]: 314.1989.

5,7-диметил-2-(((R)-2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)метил)-1,3-диазаадамantan-6-он 113n



Время реакции 15 минут, выход 43%. $\alpha_{589}^{25.5} = 7.28$

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д **J, **Гц**):** 0.77 (с, 3H, H20), 0.84 и 0.86 (2с, по 3H, H11, H12), 0.97 (с, 3H, H19), 1.57 (м, 3H, все $J \leq 3.0$, H21), 1.56-1.62

(м, 1H, H13), 1.83-1.92 (м, 2H, H14, H18), 2.11 (ддд, $^2J=13.8$, $J_{13,2}=9.3$, $J_{13',14}=2.9$, H13'), 2.25-2.33 (м, 1H, H18'), 2.72 (дд, 1H, $^2J=13.6$, $^4J=3.0$), 2.75 (дд, 1H, $^2J=13.6$, $^4J=3.0$), 3.07 (дд, 1H, $^2J=13.2$, $^4J=3.0$), 3.08 (дд, 1H, $^2J=13.2$, $^4J=3.0$), 3.24 (дд, 1H, $^2J=13.2$, $^4J=3.3$), 3.28 (дд, 1H, $^2J=13.2$, $^4J=3.3$), 3.37 (дд, 1H, $^2J=13.6$, $^4J=3.3$), 3.48 дд (1H, $^2J=13.6$, $^4J=3.3$) – 4NCH₂, 3.88 (дд, 1H, $J_{2,13'}=9.3$, $J_{2,13}=4.8$, H2), 5.19 (м, 1H, все $J \leq 4.0$, H17).

ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ , м.д J, Гц): 77.04 (д, C2), 58.47, 58.94, 67.80, 67.88 (4т, C4, C8, C9, C10), 45.63, 45.84 (2с, C5, C7), 211.71 (с, C6), 15.71, 16.32 (2к, C11, C12), 30.35 (т, C13), 46.71 (т, C14), 46.49 (с, C15), 148.23 (с, C16), 121.49 (д, C17), 35.15 (т, C18), 25.46 (к, C19), 19.60 к (C20), 12.43 (C21).

Найдено [M^+]: 302.2348. C₁₉H₃₀N₂O⁺. Вычислено [M^+]: 302.2353.

**5,7-диметил-2-(((S)-2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)метил)-1,3-диазаадамantan-6-он
113o**

Время реакции 15 минут, выход 63%. $\alpha_{589}^{25.5} = -7.23$

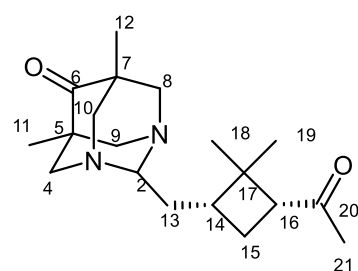
Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C для соединения **113o** совпадают со спектрами соединения 5,7-диметил-2-(((R)-2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)метил)-1,3-диазаадамantan-6-он, **113n**.

Найдено [M^+]: 302.2350. C₁₉H₃₀N₂O⁺. Вычислено [M^+]: 302.2353.

**2-(((1R,3R)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил)метил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-он
113q**

113q

Время реакции 15 минут, выход 79%. $\alpha_{589}^{25.5} = 26.53$



ЯМР ^1H (CDCl₃, δ , м.д J, Гц): 0.80 и 0.82 (2с, по 3H, H11, H12), 0.83 (с, 3H, H18), 1.24 (с, 3H, H19), 1.63. (ддд, 1H, $^2J=13.8$, $J_{13,14}=9.2$, $J_{13,2}=6.5$, H13), 1.79-1.94 (м, 3H, H13', 2H17), 1.97 (с, 3H, H21), 1.98-2.07 (м, 1H, H14), 2.69 (шд, 2H, $^2J=13.7$), 3.02 (дд, 1H, $^2J=13.1$, $^4J=3.2$), 3.03 (дд, 1H, $^2J=13.1$, $^4J=3.2$), 3.19 (дд, 1H, $^2J=13.1$, $^4J=3.2$), 3.21 (дд, 1H, $^2J=13.1$, $^4J=3.2$), 3.33 (дм, 1H, $^2J=13.7$, другие $J \leq 4.0$), 3.36 (дм, 1H, $^2J=13.7$, другие $J \leq 4.0$) – 4NCH₂, 2.76 (дд, 1H, $J_{16,17'}=10.3$, $J_{16,17}=7.4$, H16), 3.74 (дд, 1H, $J_{2,13'}=7.7$, $J_{2,13}=6.5$, H2).

ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ , м.д J, Гц): 76.26 (д, C2), 58.40, 58.67, 67.60, 67.61 (4т, C4, C8, C9, C10), 45.48, 45.70 (2с, C5, C7), 211.44 (с, C6), 15.62, 16.20 (2к, C11, C12), 30.27 (т, C13), 38.63 (д, C14), 42.96 (с, C15), 54.08 (д, C16), 22.98 (т, C17), 17.14 (к, C18), 30.07 (к, C19), 207.51 (с, C20), 29.88 (к, C21).

Найдено [M^+]: 318.2307. C₁₉H₃₂N₂O₂⁺. Вычислено [M^+]: 318.2302.

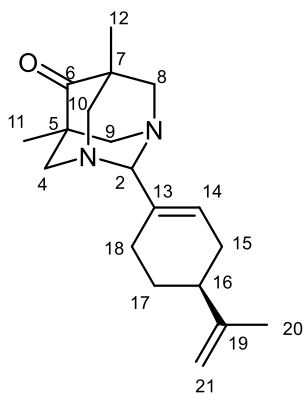
**2-(((1S,3S)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил)метил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-он
113p**

Время реакции 15 минут, выход 51%. $\alpha_{589}^{25.5} = -25.56$

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C для соединения **113p** совпадают со спектрами соединения 2-(((1R,3R)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил)метил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-он **113q**.

5,7-диметил-2-((S)-4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)-1,3-диазаадамантан-6-он 113г

Время реакции 15 минут, выход 60%. $\alpha_{589}^{25.5} = -73.24$



ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 0.80 и 0.89 (2с, по 3H, H11, H12), 1.74 (с, 3H, H20), 1.93 (дддд, 1H, $J_{16,15}=J_{16,17}=12.6$, $J_{16,19}=8.0$, H19), 2.06-2.28 (дм, 2H, $J=11.4$, остальные $J < 6.0$, 2H15), 2.43-2.68 (м, 3H, H16, 2H17), 2.69 (шд, 2H, $^2J=13.7$), 3.02 (дд, 1H, $^2J=13.1$, $^4J=3.2$), 2.69-2.76 (м, 2H), 2.84-2.90 (м, 2H), 3.22-3.28 (м, 2H), 3.37 (дд, 1H, $^2J=13.0$, $^4J=3.3$), 3.45 (дд, 1H, $^2J=13.0$, $^4J=3.3$) – 4NCH₂, 4.92-4.96 (дд, 2H, все $J \leq 1.8$, H21), 4.71 (м, 1H, все $J \leq 2.7$, H2), 5.39 (дд, 1H, $^2J=8.0$, $^4J=6.5$, H14).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 79.20 (д, C2), 57.65, 58.43, 67.56, 67.61 (4т, C4, C8, C9, C10), 45.51, 45.62 (2с, C5, C7), 210.89(с, C6), 15.64, 16.18 (2к, C11, C12), 136.13 (с, C13), 123.62 (д, C14), 27.19 (с, C15), 38.11 (д, C16), 23.41 (т, C17), 150.12 (к, C18), 30.07 (к, C19), 20.59 (к, C20), 109.51 (с, C20).

Найдено [M^+]: 300.2205. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}^+$. Вычислено [M^+]: 300.2202.

Синтез 5,7-диэтил-1,3-диазаадамантана 124

Смесь 1.40 г (10 ммоль) уротропина **1**, 1.14 г (10 ммоль) гептанона-4 **122**, 1.8 мл ледяной уксусной кислоты в 5 мл н-бутанола выдержали при температуре кипения в течение 1 часа. Растворитель отогнали до 1/5 исходного объема; остаток экстрагировали горячим гексаном (6x10 мл). Экстракт подвергали горячему фильтрованию через Al_2O_3 . Растворитель отогнали. Выход продукта **124** составил 1.35 г (65%).

Спектр ЯМР ^1H синтезированного соединения **124** совпал с литературным [3].

Синтез 5,7-дипропил-1,3-диазаадамантана 125

Смесь 1.40 г (10 ммоль) уротропина **1**, 1.43 г (10 ммоль) нонанона-5 **123**, 1.8 мл ледяной уксусной кислоты в 5 мл н-бутанола выдержали при температуре кипения в течение 1 часа. Содержимое колбы вакуумировали до 1/5 исходного объема и экстрагировали горячим гексаном (6x10 мл). Экстракт подвергали горячему фильтрованию через Al_2O_3 . Растворитель отогнали. Выход продукта **125** – 1.88 г (89%).

Спектр ЯМР ^1H синтезированного соединения **125** совпал с литературным [3].

Синтез 1,1'-(1,5-диэтил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис(этан-1-она) 126

К 1.00 г (4.8 ммоль) диазаадамантанона **124** добавили 5 мл уксусного ангидрида и выдержали при комнатной температуре сутки. Смесь разбавили 5 мл дистиллированной воды и перемешивали 30 минут. Растворитель отогнали. Процедуру выполнили два раза. Сухой остаток перенесли на фильтр и промыли 10 мл холодной воды. Масса продукта – 942 мг (70%)

Синтез 1,1'-(1,5-дипропил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис(этан-1-она) 127

К 1.00 г (4.2 ммоль) диазаадамантана **125** добавили 5 мл уксусного ангидрида и выдержали при комнатной температуре сутки. В смесь добавили 5 мл дистиллированной воды и перемешивали 30 минут. Растворитель отогнали. Процедуру выполнили два раза. Сухой остаток перенесли на фильтр и промыли 10 мл холодной воды. Масса продукта – 1.15 г (78%)

Синтез солянокислого 1,5-диэтил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она 128

К 1.00 г (3.6 ммоль) соединения **126** добавили 5 мл соляной кислоты (1.176 г/см³) и 5 мл воды. Смесь кипятили с обратным холодильником на протяжении 5 часов. После кипячения, содержимое колбы упарили до 1/3 изначального объёма, обработали 10 мл воды и упарили досуха. Сухой остаток промыли на фильтре 10 мл холодной воды и высушили. Масса продукта – 503 мг (49%).

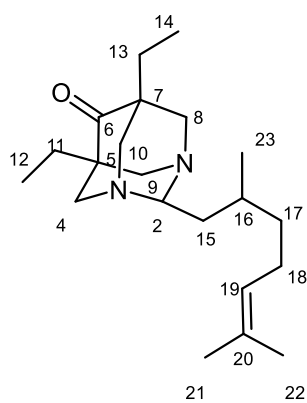
Синтез солянокислого 1,5-дипропил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она 129

К 1.00 г (3,2 ммоль) соединения **127** добавили 5 мл соляной кислоты (1.176 г/см³) и 5 мл воды. Смесь кипятили с обратным холодильником на протяжении 5 часов. После кипячения, содержимое колбы упарили до 1/3 изначального объёма, растворили 10 мл воды и упарили досуха. Сухой остаток промыли на фильтре 10 мл холодной воды и высушили. Масса продукта – 351 мг (59%).

Синтез 5,7-диэтил- (130а,ж) и 5,7-дипропил- (131а,ж) 1,3-диазаадамантан-6-онов аналогичен синтезу 5,7-диметил-1,3-диазаадамантанов 113а-г

2-(2,6-диметилгепт-5-ен-1-ил)-5,7-диэтил-1,3-диазаадамантан-6-он 130а

Время реакции 15 минут, выход 95%.



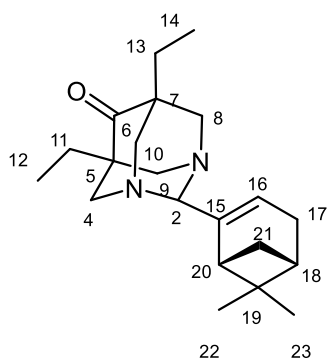
ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д J, Гц): 0.85 и 0.86 (2т, по 3Н, J=7.6, H12, H14), 0.94 (д, 3Н, J_{23,16}=6.6, H23), 1.17-1.25 (м, 1Н, H17), 1.32-1.42 (м, 1Н, H17'), 1.35 (к, 2Н, J=7.6), 1.39 (к, 2Н, J=7.6, H11, H13), 1.49 (ддд, 1Н, J_{15,15'}=13.8, J_{15,16}=8.5, J_{15,2}=5.9, H15), 1.54-1.63 (м, 1Н, H16), 1.58 (шс, 3Н, H22), 1.66 (м, 3Н, все J ≤ 2.5, H21), 1.92 (ддд, 1Н, J_{15',15}=13.8, J_{15',2}=8.0, J_{15',16}=5.3, H15'), 1.92-2.08 (м, 2Н, H18), 2.73 (дд, 1Н, ²J=13.7, ⁴J=3.0), 2.75 (дд, 1Н, ²J=13.7, ⁴J=3.0), 3.09 (шд, 2Н, ²J=13.2), 3.26-3.33 (м, 2Н), 3.40 (дд, 1Н, ²J=13.7, ⁴J=3.2), 3.45 (дд, 1Н, ²J=13.7, ⁴J=3.2) – 4NCH₂, 3.93 (дд, 1Н, J_{2,15'}=8.0, J_{2,15}=5.9, H2), 5.09 (ткк, 1Н, J_{19,18}=1.4, J_{19,21}=J_{19,22}=1.4, H19).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д J, Гц): 76.57 (д, C2), 56.42, 56.63, 65.62, 65.66 (4т, C-4, C-8, C-9, C-10), 47.95, 48.17 (2с, C5, C7), 211.54 (с, C6), 23.36, 23.88 (2т, C11, C13), 7.25, 7.42 (2к, C12, C14), 37.32 (т, C15), 29.71 (д, C16), 37.14 (т, C17), 25.34 (т, C18), 124.61 (д, C19), 131.10 (с, C20), 25.58 (к, C21), 17.52 (к, C22), 19.44 (к, C23).

Найдено [M⁺]: 332.2832. C₂₁H₃₆N₂O⁺. Вычислено [M⁺]: 332.2827.

2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-5,7-диэтил-1,3-диазаадамантан-6-она

130j



Время реакции 120 минут, выход 73%. $[\alpha]_{589}^{25.0} = -20.92$.

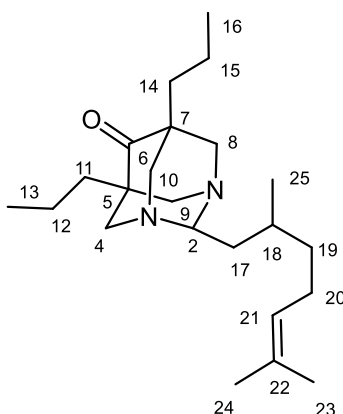
ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 0.79 и 0.86 (2т, по 3H, $J_{12,11}=J_{14,13}=7.6$, H12, H14), 0.87 (с, 3H, H23), 1.13 (д, 1H, $J_{21\text{анти},21\text{син}}=8.0$, H21анти), 1.28 (с, 3H, H22), 1.30, 1.40 (2к, по 2H, $J_{11,12}=J_{13,14}=7.6$, 2H11, 2H13), 2.11 (дддд, 1H, $J_{18,20}=J_{18,21\text{син}}=5.6$, $J_{18,17}=J_{18,17'}=2.8$, $J_{18,16}=1.4$, H18), 2.29 (дм, 1H, $^2J=18.0$, другие $J\leq 3.0$, H17), 2.37 (дм, 1H, $^2J=18.0$, другие $J\leq 3.0$, H17'), 2.41-2.48 (м, 2H, H20, H21син), 2.66-2.74 (м, 2H), 3.08-3.16 (м, 2H), 3.28-3.34 (м, 3H), 3.48 (дд, 1H, $^2J=13.1$, $^4J=3.3$) – 4N-CH₂, 4.34 (м, 1H, все $J\leq 3.5$, H2), 5.71-5.74 (м, 1H, H16).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 79.79 (д, C2), 57.61, 58.15, 65.13, 65.31 (4т, C4, C8, C9, C10), 47.89, 48.21 (2с, C5, C7), 211.99 (с, C6), 23.39, 23.80 (2т, C11, C13), 7.20, 7.43 (2к, C12, C14), 144.38 (с, C15), 120.93 (д, C16), 31.37 (т, C17), 40.85 (д, C18), 37.57 (с, C19), 41.53 (д, C20), 31.86 (т, C21), 26.13 (к, C22), 21.09 (к, C23).

Найдено $[M^+]$: 328.2511. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}^+$. Вычислено $[M^+]$: 328.2515.

2-(2,6-диметилгепт-5-ен-1-ил)-5,7-дипропил-1,3-диазаадамантан-6-она 131a

Время реакции 15 минут, выход 44%.



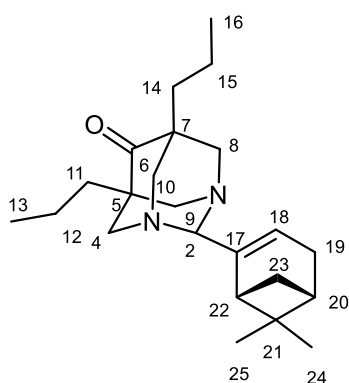
ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 0.886 и 0.890 (2т, по 3H, $J_{13,12}=J_{16,15}=6.6$, H16), 0.93 (д, 3H, $J_{25,18}=6.6$, H25), 1.15-1.33 (м, 9H, 2H11, 2H12, 2H14, 2H15, H19), 1.36 (дддд, 1H, $^2J=13.3$, $J_{19',20}=9.7$, $J_{19',18}\approx J_{19',20}=5.8$, H19'), 1.47 (ддд, 1H, $^2J=13.8$, $J_{17,18}=8.5$, $J_{17,2}=5.9$, H17), 1.53-1.61 (м, 1H, H18), 1.58 (шс, 3H, H24), 1.65 (м, 3H, все $J\leq 2.0$, H23), 1.91 (ддд, 1H, $^2J=13.8$, $J_{17',2}=8.0$, $J_{17',18}=5.3$, H17'), 1.90-2.07 (м, 2H, H20), 2.69-2.76 (м, 2H), 3.08 (шд, 2H, $^2J=13.1$), 3.25-3.33 (шд, 2H), 3.40 (дд, 1H, $^2J=13.7$, $^4J=3.2$), 3.46 (дд, 1H, $^2J=13.7$, $^4J=3.2$) – 4N-CH₂, 3.91 (дд, 1H, $J_{2',17}=8.0$, $J_{2,17}=5.9$, H2), 5.08 (ткк, 1H, $J_{21,20}=7.0$, $J_{21,23}=J_{21,24}=1.4$, H21).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 76.57 (д, C2), 56.85, 57.09, 66.12 (двойной интенсивности) (4т, C4, C8, C9, C10), 48.17, 48.39 (2с, C5, C7), 211.66 (с, C6), 33.12, 33.64 (2т, C11, C14), 16.07, 16.24 (2т, C12, C15), 14.83, 14.87 (2к, C13, C16), 37.37 (т, C17), 29.69 (д, C18), 37.14 (т, C19), 25.33 (т, C20), 124.61 (д, C21), 131.07 (с, C22), 25.57 (к, C23), 17.55 (к, C24), 19.42 (к, C25).

Найдено $[M^+]$: 360.3144. $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}^+$, Вычислено $[M^+]$: 360.3141

2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]герт-2-ен-2-ил)-5,7-дипропил-1,3-диазаадамтан-6-она
131j

Время реакции 120 минут, выход 58%. $[\alpha]_{589}^{25.0} = -19.43$

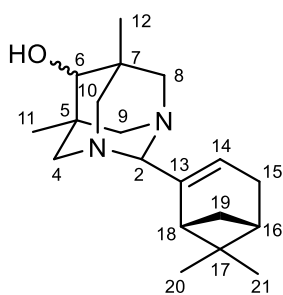


ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 0.87 и 0.91 (2т, по 3H, $J_{13,12}=J_{16,15}=6.8$, H13, H16), 0.88 (с, 3H, H25), 1.14 (д, 1H, $J_{23\text{анти},23\text{син}}=8.2$, H23анти), 1.18-1.34 (м, 8H, 2H11, 2H12, 2H14, 2H15), 1.29 (с, 3H, H24), 2.12 (дддд, 1H, $J_{20,22}=J_{20,23\text{син}}=5.8$, $J_{20,19}=J_{20,19'}=3.0$, $J_{20,18}=1.3$, H20), 2.30 (дддд, 1H, $^2J=18.0$, $J_{18,19}=J_{19,20}=J_{19,2}=3.0$, H19), 2.38 (дддд, 1H, $^2J=18.0$, $J_{19',18}=J_{19',20}=J_{19,2}=3.0$, H19'), 2.42-2.47 (м, 2H, H22, H23син), 2.67-2.74 (м, 2H), 3.09-3.17 (м, 2H), 3.30-3.35 (м, 3H), 3.50 (дд, 1H, $^2J=13.0$, $^2J=3.2$) – 4N-CH₂, 4.33-4.36 (м, 1H, H2), 5.70-5.74 (м, 1H, H18).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 79.83 (д, C2), 58.04, 58.60, 65.57, 65.76 (4т, C4, C8, C9, C10), 48.14, 48.45 (2с, C5, C7), 212.13 (с, C6), 33.18, 33.62 (2т, C11, C14), 16.02, 16.28 (2т, C12, C15), 14.87, 14.92 (2к, C13, C16), 144.44 (с, C17), 120.90 (д, C18), 31.39 (т, C19), 40.88 (д, C20), 37.60 (с, C21), 41.57 (д, C22), 31.89 (т, C23), 26.15 (к, C24), 21.11 (к, C25).

Найдено $[M^+]$: 356.2834. $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}^+$. Вычислено $[M^+]$: 356.2828.

2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамтан-6-ол
132



К раствору 0.930 г (3,1 ммоль) соединения **113j** в 19 мл MeOH небольшими порциями, в течение 1 часа добавили 700 мг (18,5 ммоль) NaBH₄. Смесь выдержали при перемешивании 1.5 часа, после чего обработали 8 мл насыщенного водного раствора NaCl. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (5x15 мл) и сушили над Na₂SO₄. Осушитель отфильтровали, растворитель вакуумировали. Продукт выделяли на chromatографической колонке. Выход спирта **132** составил 561 мг (60%). $[\alpha]_{589}^{25.0} = -28.82$

Спирт **132** получен в виде смеси двух изомеров по атому C⁶. Выделить изомеры в индивидуальном виде не удалось. Спектры ЯМР записаны для их смеси в соотношении 1:1.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 0.62 и 0.71 (2с, по 6H, 2H11, 2H12), 0.84 (с, 6H, 2H21), 1.106 (д, 1H, $J_{19\text{анти},19\text{син}}=8.1$), 1.11 (д, 1H, $J_{19\text{анти},19\text{син}}=7.8$, 2H19анти), 1.26 (с, 6H, 2H20), 2.05-2.10 (м, 2H, 2H16), 2.26 (дддд, 2H, $J_{15,2}=J_{15,14}=J_{15,16}=3.0$, 2H15), 2.34 (дддд, 2H, $J_{15',2}=J_{15',14}=J_{15',16}=3.0$, 2H15'), 2.37-2.74 (м, 3H), 2.83-3.05 (м, 8H), 3.14 (дд, 1H, $^2J=13.3$, $^4J=2.5$), 3.33-3.39 (м, 2H) – 8NCH₂, 3.30-3.33 (м, 2H, 2H6), 4.13-4.17 (м, 2H, 2H2), 5.62-5.66 (м, 2H, 2H14).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 79.90 (д, 2C2), 50.30, 50.99, 57.47, 58.08, 58.56, 58.83, 65.33, 65.55 (8т, 2C4, 2C8, 2C9, 2C10), 30.38 (двойной интенсивности), 30.50, 30.53, (4с, 2C5, 2C7), 80.63, 80.69

(2д, 2С6), 19.69, 19.70, 20.19, 20.21 (4к, 2С11, 2С12), 144.89, 144.94 (с, 2С13), 120.19, 120.22 (2д, 2С14), 31.37 (т, 2С15), 40.91 (д, 2С16), 37.55, 37.59 (2с, 2С17), 31.84, 31.87 (2т, 2С19), 26.15 (к, 2С20), 20.96, 20.97 (2к, 2С22).

Найдено $[M^+]$: 302.2361. $C_{19}H_{30}N_2O^+$. Вычислено $[M^+]$: 302.2358

1,1'-(1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис(этан-1-он) 134

Смесь 6.70 г (37.17 ммоль) диазаадаматана **2** и 35 мл (721 ммоль) гидразин гидрата кипятили с обратным холодильником 5 ч, затем остатки гидразина отогнали. Продукт экстрагировали $CHCl_3$ (4x20 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Выход гидразида диазаадаматана **133** составил 3.68 г (51%). 1.35 г (6.95 ммоль) соединения **133** растерли с 1.35 г (24.06 ммоль) КОН и сплавляли в течение 2 ч в запаянной стеклянной ампуле при температуре 220 °С. Продукт **43а** экстрагировали из полученного твердого остатка Et_2O (5x15 мл). Выход соединения **43а** составил 1.00 г (87%).

К 1.00 г (6.02 ммоль) соединения **43а** добавили 5 мл $(CH_3CO)_2O$ и перемешивали 24 ч при 20 °С. Затем смесь разбавили 5 мл воды и перемешивали ещё 0.5 ч. Растворитель отогнали до 1/3 начального объема, выпавший белый осадок отфильтровали и промыли холодной водой. Получили 0.64 г соединения **133**. Выход 45%.

Спектр ЯМР 1H синтезированных соединений **43а** и **134** совпал с литературным $[^{81}]$.

1,5-Диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана гидрохлорид 135

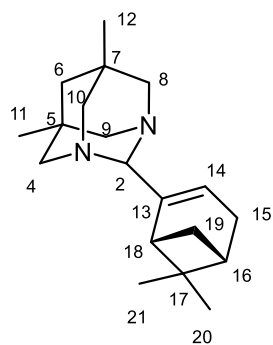
К 0.60 г (2.51 ммоль) соединения **133** добавили 6 мл соляной кислоты (1.176 г/см³) и 6 мл воды. Смесь кипятили с обратным холодильником на протяжении 5 ч. После кипячения содержимое колбы упарили до 1/3 изначального объема, растворили в 15 мл воды и упарили досуха. Сухой остаток промыли на фильтре 10 мл ледяной воды и высушили. После отгонки растворителя получено 0.32 г соединения **135** (56%).

Спектр ЯМР 1H записан для свободного основания, выделенного по аналогичной схеме, что и соединение **3** и хорошо соотносится с литературными данными $[^{81}]$.

2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамтан 136

Время реакции 120 минут, выход 90%. $[\alpha]_{589}^{23.0} = -24.16$

ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д J, Гц): 0.56 и 0.65 (2с, по 3H, H11, H12), 0.82 (с, 3H, H21), 1.09 (д, 1H, J=8.0, H19), 1.23 (м, 3H, H20) 1.42 (шс, 2H, 2H6), 2.05 (ддддд, 1H, J=5.6, 5.6, 3.0, 3.0, 1.3, H16), 2.24 (дм, 1H, J=17.9, другие J \leq 3.0, H15), 2.32 (дм, 1H, J=17.9, другие J \leq 3.0, H15'), 2.34-2.40 (м, 2H, H18, H19), 2.45-2.50 (м, 2H), 2.88 (дд, 1H, J=12.8, $^2J=3.1$), 2.91 (дд, 2H, J=13.2, 3.1), 2.98 (шд, 2H, J \approx 13.0), 3.08 (шд, 1H, J=13.2) – 4NCH₂, 4.21-4.24 (м, 1H, H2), 5.64-5.68 (м, 1H,



H14).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д. J, Гц): 79.37 (д, C2), 56.36, 56.99, 64.57, 64.68 (4т, C4, C8, C9, C10), 26.14, 26.23 (2с, C5, C7), 49.57 (т, C6), 23.86, 24.41 (2к, C11, C12), 144.39 (с, C13), 120.44 (д, C14), 31.35 (т, C15), 40.73 (д, C16), 37.51 (с, C17), 41.54 (д, C18), 31.77 (т, C19), 26.06 (к, C20), 20.92 (д, C21).

Найдено [M^+]: 286.2409. $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2^+$. Вычислено [M^+]: 286.2409.

Синтез оксима 5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-он 41

Смешали растворы 6.03 г (33.2 ммоль) 5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-она в 20 мл воды, 3.19 г (45.8 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina в 16 мл воды и 3.54 г (88.4 ммоль) NaOH в 8 мл воды. Смесь выдержали на глицериновой бане при температуре кипения смеси в течение 6 часов. Осадок, выпавший после охлаждения смеси, отфильтровали на стеклянном фильтре, промыли 10 мл холодной дистиллированной воды и 10 мл этилового спирта. Выход продукта 5.68 г (87%).

Спектр ЯМР ^1H синтезированного соединения **41** совпадает с литературным [20].

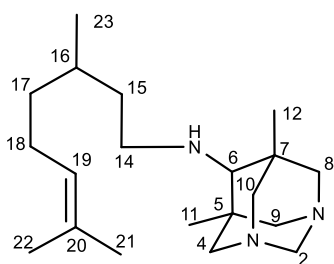
Синтез 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-он 42

Смесь 3.4 г оксима **41** и 10.2 г сплава Ni-Al суспендировали в 20 мл воды. К суспензии при интенсивном перемешивании добавили 20 мл 50% раствора NaOH в течение 2 часов, после чего выдержали смесь на глицериновой бане при 60 °C ещё 1 час. В реакционную смесь добавили 10 мл насыщенного раствора NaCl и экстрагировали продукт диэтиловым эфиром (8x10 мл). Экстракт сушили над NaOH, растворитель отгоняли под вакуумом. Выход продукта – 2.0 г (63%).

Спектр ЯМР ^1H синтезированного соединения **42** совпадает с литературным [20].

Взаимодействие амина 42 с альдегидами 112a,b,c,j: основная процедура

К раствору 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантана в 4 мл метанола при перемешивании добавляли соответствующий альдегид в эквимолярном количестве и выдерживали смесь в течение 3 часов. Затем вносили шестикратный мольный избыток NaBH_4 и перемешивали ещё 1.5 часа. Реакционную смесь обрабатывали 8 мл насыщенного раствора NaCl и выдерживали ещё 30 минут. Экстрагировали шестью порциями по 10 мл серного эфира. Амины **138a,b,c,j** осаждали из растворов в эфире в виде солянокислых солей добавлением этилацетата, насыщенного хлороводородом. Осадок отфильтровывали, промывали серным эфиром и обрабатывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Целевые соединения получали экстракцией из водного раствора серным эфиром.



***N*-(3,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-ил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-амин 138a**

Выход 89%

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д. J, Гц): 0.60 (с, 6H, H11, H12), 0.81 (д, 3H, $J_{23,16}=6.6$, H23), 1.03-1.12 (м, 1H, H17), 1.15-1.30 (м, 2H, H15, H17'), 1.35-1.49 (м, 2H, H15', H16), 1.53 (шс, 3H, H22), 1.60 (м, 3H, все $J \leq 2.5$, H21), 1.82-1.98 (м, 2H, H18), 2.10 (шт, 1H, $J_{6,14} < 3.0$, H6), 2.53-2.64 (м, 4H, H14, $\text{NCH}_2\text{-C}$), 2.76-2.81 (м,

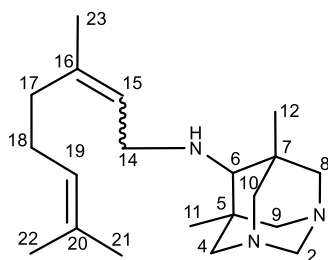
2H), 2.87-2.92 (м, 2H), 2.99 (шдд, $J=13.0$, $J=3.0$, 2H) – $3NCH_2$, 3.86 (шс, 2H, H2), 5.02 (ткк, 1H, $J_{19,18}=7.1$, $J_{19,21}=J_{19,22}=1.4$, H19).

ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д J, Гц): 73.18 (т, C2), 57.61 (двойной интенсивности) и 64.57 (двойной интенсивности) (4т, C4, C8, C9, C10), 31.06 (2с, C5, C7), 69.86 (д, C6), 20.71 (к, C11, C12), 50.41 (т, C14), 37.94 (т, C15), 30.01 (д, C16), 36.91 (т, C17), 25.22 (т, C18) 124.58 (д, C19), 130.79 (с, C20), 25.47 (к, C21), 17.38 (к, C22), 19.46 (к, C23).

Найдено [M^+]: 319.2984. $C_{20}H_{33}N_3^+$. Вычислено [M^+]: 319.2982.

***N*-(3,7-Диметиллокта-2,6-диен-1-ил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-амин 138b**

Выход 80%.



Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны для смеси изомеров, находящихся в соотношении ~ 1.0 к 0.9 . В спектрах ЯМР 1H сигналы большинства соответствующих протонов налагаются друг на друга, поэтому для них указываются одинаковые области химических сдвигов. Лишь для некоторых случаев наблюдаются разные области поглощения соответствующих протонов.

***E*-изомер ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д J, Гц):** 0.664 (с, 6H, H11, H12), 1.57 (шс, 3H, H22), 1.61 (м, 3H, все $J \leq 2.5$, H23), 1.65 (шс, 3H, H21), 1.95-2.01 (м, 2H, 2H17), 2.02-2.04 (м, 2H, 2H18), 2.19 (м, 1H, все $J \leq 2.0$, H6), 2.60-2.66 (м, 2H), 2.81-2.86 (м, 2H), 2.93-2.97 (м, 2H), 3.04-3.10 (м, 2H) – $4NCH_2$, 3.22 (шд, 2H, $J_{14,15}=7.0$, 2H14), 3.91 (шс, 2H, 2H2), 5.03-5.09 (м, 1H, H19), 5.22-5.27 (м, 1H, H15).

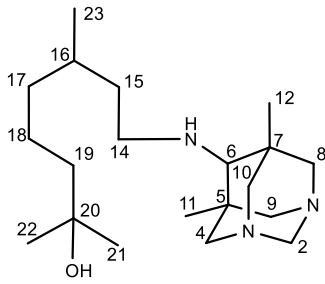
***E*-изомер ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д J, Гц):** 73.35 (т, C2), 57.73 (двойной интенсивности), 64.75 (двойной интенсивности) (4т, C4, C8, C9, C10), 31.10 (с, C5, C7), 69.19 (д, C6), 20.90 (к, C11, C12), 49.64 (т, C14), 123.13 (д, C15), 137.39 (с, C16), 39.49 (т, C17), 26.37 (т, C18), 123.96 (д, C19), 131.37 (с, C20), 25.55 (к, C21), 25.58 (к, C22), 16.17 (к, C23).

***Z*-изомер ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д J, Гц):** 0.657 (с, 6H, H11, H12), 1.57 (шс, 3H, H22), 1.65 (шс, 3H, H21), 1.69 (м, 3H, все $J \leq 2.5$, H23), 2.00-2.10 (м, 4H, 2H17, 2H18), 2.18 (м, 1H, все $J \leq 2.0$, H6), 2.60-2.66 (м, 2H), 2.81-2.86 (м, 2H), 2.93-2.97 (м, 2H), 3.04-3.10 (м, 2H) – $4NCH_2$, 3.20 (дм, 2H, $J_{14,15}=7.0$, остальные $J < 1.5$, 2H14), 3.91 (шс, 2H, 2H2), 5.03-5.09 (м, 1H, H19), 5.22-5.27 (м, 1H, H15).

***Z*-изомер ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д J, Гц):** 73.35 (т, C2), 57.73 (двойной интенсивности), 64.73 (двойной интенсивности) (4т, C4, C8, C9, C10), 31.10 (с, C5, C7), 69.33 (д, C6), 20.86 (к, C11, C12), 49.54 (т, C14), 123.96 (д, C15), 137.57 (с, C16), 32.00 (т, C17), 26.63 (т, C18), 123.78 (д, C19), 131.64 (с, C20), 25.58 (к, C21), 25.55 (к, C22), 23.21 (к, C23).

Найдено [M^+]: 317.5206. $C_{20}H_{35}N_3^+$. Вычислено [M^+]: 317.5210.

8-[(5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-ил)амино]-2,6-диметилоктан-2-ол 138с



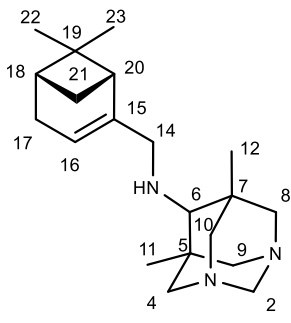
Выход 95%.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д. J, Гц): 0.60 (с, 6H, H11, H12), 0.80 (д, 3H, $J_{22,15}=6.6$, H22), 1.00-1.12 (м, 1H, H16), 1.10 (с, 6H, H20, H21), 1.14-1.50 (м, 8H, 2H14, H15, H16', 2H17, 2H18), 2.10 (м, 1H, все $J<3.5$, H6), 2.50-2.63 (м, 4H, N- CH_2 , 2H13), 2.74-2.80 (м, 2H), 2.86-2.91 (м, 2H), 3.95-3.01 (м, 2H) – 3N CH_2 , 3.84 (шс, 2H, 2H2).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д. J, Гц): 73.04 (т, C2), 57.50 (двойной интенсивности), 64.45 (двойной интенсивности) (4т, C4, C8, C9, C10), 31.06 (с, C5), 31.07 (с, C7), 69.83 (д, C6), 20.71 (к, C11), 20.72 (к, C12), 50.46 (т, C14), 38.03 (т, C15), 30.47 (д, C16), 37.48 (т, C17), 21.49 (т, C18), 44.08 (т, C19), 70.13 (с, C20), 29.01 (к, C21) 29.08 (к, C22), 19.50 (к, C23).

Найдено [M^+]: 337.3089. $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}^+$. Вычислено [M^+]: 337.3088.

N-(((1S,5R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-амин 138j



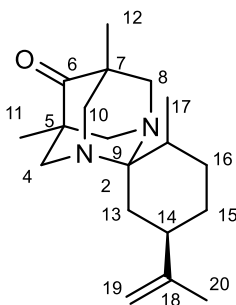
Выход 83%. $[\alpha]_D^{25,6} = -18.00$ (MeOH).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д. J, Гц): 0.63 и 0.65 (2с, по 3H, H11, H12), 0.80 (с, 3H, H23), 1.14 (д, 1H, $J_{21\text{анти},21\text{син}}=8.5$, H21анти), 1.26 (с, 3H, H22), 2.04-2.09 (м, 1H, H18), 2.11 (ддд, 1H, $J_{20,18}=J_{20,21\text{син}}=5.6$, $J_{20,16}=1.4$, H20), 2.17 (дм, 1H, $J_{17,17'}=17.6$, остальные $J<3.5$, H17), 2.18 (м, 1H, все $J<2.0$, H6), 2.26 (дм, 1H, $J_{17',17}=17.6$, остальные $J<3.5$, H17'), 2.35 (ддд, 1H, $J_{21\text{син},21\text{анти}}=8.5$, $J_{21\text{син},18}=J_{21\text{син},20}=5.6$, H21син), 2.61-2.67 (м, 2H), 2.83-2.88 (м, 2H), 2.93-2.97 (м, 2H), 3.03-3.09 (м, 2H) – 4N CH_2 , 3.10 (дм, 1H, $J_{14,14'}=13.0$, остальные $J<3.0$, H14), 3.15 (дм, 1H, $J_{14',14}=13.0$, остальные $J<3.0$, H14'), 3.92 (шс, 2H, H2), 5.33-5.38 (м, 1H, H16).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д. J, Гц): 73.47 (т, C2), 57.89, 57.90, 64.80, 64.86, (4т, C4, C8, C9, C10), 31.38, 31.42 (2с, C5, C7), 69.55 (д, C6), 20.91, 21.03 (2к, C11, C12), 57.86 (т, C14), 147.50 (с, C15), 117.24 (д, C16), 31.12 (т, C17), 40.80 (д, C18), 37.89 (с, C19), 44.75 (д, C20), 31.56 (т, C21), 26.15 (к, C22), 21.03 (к, C23).

Найдено [M^+]: 315.2661. $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_3^+$. Вычислено [M^+]: 315.2669.

(1R,3S,5R,5'R,7R)-2',5,7-триметил-5'-(проп-1-ен-2-ил)-1,3-диазаспиро[адамантан-2,1'-циклогесан]-6-он 143



Синтезирован согласно основному методу получения соединений **113a-r**.
Время реакции 24 часа, выход 58%.

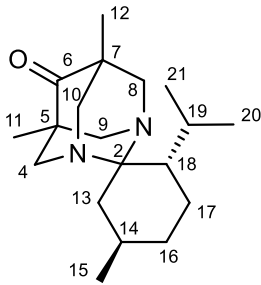
ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д. J, Гц): 0.88 и 0.89 (2с, по 3H, H11, H12), 1.03 (д, 3H, $J_{21,17}=7.0$, H21), 1.36-1.50 (м, 3H, H13a, H15a, H16e), 1.50-1.57 (м, 1H, H15), 1.74

(шс, 3H, H20), 1.83-1.93 (м, 1H, H16a), 2.24 (тм, 1H, $J_{14a,13a} \approx J_{14a,15a} \approx 12.5$, другие $J < 4.0$, H14a), 2.49 (дм, 1H, $J_{13a,13e} = 14.1$, другие $J < 3.5$, H13e), 2.87-2.94 (м, 1H, H17e), 2.68-2.78 (м, 4H), 3.55 (дд, 1H, ${}^2J = 13.8$, ${}^4J = 3.6$), 3.58 (дд, 1H, ${}^2J = 13.8$, ${}^4J = 3.6$), 3.68-3.76 (м, 2H) – 4NCH₂, 4.71 (м, 1H, все $J < 2.5$, H19), 4.73 (м, 1H, все $J \leq 2.5$, H19').

ЯМР ${}^{13}\text{C}$ (CDCl₃, δ , м.д J, Гц): 74.62 (с, C2), 58.66, 58.86, 59.12, 59.48 (4т, C4, C8, C9, C10), 44.69, 44.72 (2с, C5, C7), 211.56 (с, C6), 15.95, 16.02 (C11, C12), 30.37 (т, C13), 39.58 (д, C14), 24.83 (т, C15), 27.15 (т, C16), 29.61 (д, C17), 150.12 (с, C18), 108.69 (т, C19), 20.60 (с, C20), 13.61 (к, C21).

Найдено [M^+]: 302.2355. C₂₀H₃₀N₂O⁺. Вычислено [M^+]: 302.2358.

2'-изопропил-5,5',7-триметил-1,3-диазаспиро[адамантан-2,1'-циклогексан]-6-он 145



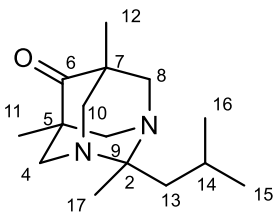
К раствору 46.0 мг (0.30 ммоль) (–)-(L)-ментона **144** в 2 мл н-бутанола добавили 50.1 мг (0.30 ммоль) 1,5-диметилбиспидин-9-она и 3.0 мг муравьиной кислоты. Смесь нагрели в микроволновом реакторе до 110 °С и выдержали 15 минут. Растворитель отогнали, остаток делили на хроматографической колонке. Получено 36.2 мг продукта **145**. Выход 40%.

ЯМР ${}^1\text{H}$ (CDCl₃, δ , м.д J, Гц): 0.87 и 0.88 (2с, по 3H, H11, H12), 0.93 (д, 3H, $J_{15,14} = 6.9$, H15), 0.96 (д, 6H, $J_{20,19} = J_{21,20} = 7.0$, H20, H21), 1.37-1.66 (м, 3H, H13, H16, H17'), 1.85-2.03 (м, 1H, H16'), 1.94-2.20 (дд, 1H, ${}^2J = 9.6$, ${}^4J = 6.8$, H13'), 2.31 (дм, 1H, $J_{14,15} = J_{14,13} = 13.5$, H14), 2.42-2.78 (м, 4H), 2.81-3.07 (м, 2H), 3.14-3.25 (дд, 1H, ${}^2J = 13.6$, ${}^4J = 3.7$), 3.33-3.42 (дд, 1H, ${}^2J = 13.6$, ${}^4J = 3.7$) – 4NCH₂.

ЯМР ${}^{13}\text{C}$ (CDCl₃, δ , м.д J, Гц): 95.22 д. (C2), 57.66, 57.68, 65.34, 65.47 (4т, C4, C8, C9, C10), 47.61, 47.77 (2с, C5, C7), 208.06 (с, C6), 15.93, 16.14 (2к, C11, C12), 35.28 (с, C13), 31.89 (д, C14), 20.61 (т, C15), 35.37 (д, C16), 35.41 (с, C17), 42.16 (д, C18), 28.17 (т, C19), 22.15 (к, C20), 22.19 (к, C21).

Найдено [M^+]: 304.2518. C₁₉H₂₈N₂O⁺. Вычислено [M^+]: 304.2516.

2-изобутил-2,5,7-триметил-1,3-дизаадамантан-6-он 147

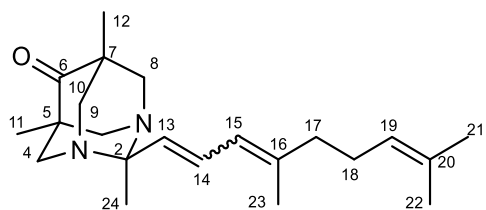


Синтезирован согласно основному методу получения соединений **113a-r**.
Время реакции 120 минут, выход 40%.

ЯМР ${}^1\text{H}$ (CDCl₃, δ , м.д J, Гц): 0.852 и 0.854 (2с, по 3H, H11, H12), 0.99 (д, 6H, $J_{15,14} = J_{16,14} = 7.0$, H15, H16), 1.55 (с, 3H, H17), 1.81-1.90 (м, 3H 2H13, H14), 2.68-2.77 (м, 4H), 3.68-3.74 (м, 4H) – 4NCH₂.

ЯМР ${}^{13}\text{C}$ (CDCl₃, δ , м.д J, Гц): 73.31 (с, C2), 59.96, 60.34 (4т, C4, C8, C9, C10), 44.21, 44.74 (2с, C5, C7), 211.20 (с, C6), 15.91, 15.93 (2к, C11, C12), 44.69 (т, C13), 24.67 (д, C14), 24.41 (C15, C16), 22.19 (к, C17).

Найдено [M^+]: 250.2044. C₁₅H₂₆N₂O. Вычислено [M^+]: 250.2045

(1R,3S,5r,7r)-2-(4,8-диметилнона-1,3,7-триен-1-ил)-2,5,7-триметил-1,3-диазаадамantan-6-он**149**

К раствору 67.5 мг (0.35 ммоль) ψ -иона **148** в 2 мл метанола добавили 59 мг (0.35 ммоль) 1,5-диметилбиспидин-9-она 10 мг «Amberlyst 15». Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов. Растворитель отогнали, остаток делили на хроматографической колонке. После очистки выделен исходный ψ -ион (19 мг) и 71 мг продукт **149**. Конверсия ψ -иона составила 72%. Выход **149**, с учетом конверсии исходного ψ -иона, составил 83%. Спектры ЯМР записаны для смеси изомерных соединений в соотношении ~ 1:1.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д. J, Гц): 0.80* и 0.81* (шс, по 3H, H12) 0.9* (с, 6H, H11), 1.56-1.59 (шс, по 3H, H24), 1.60-1.69 м. (6H, H21 и H22), 1.75 и 1.79 (2шс, по 1.5H, H23), 2.03-2.26 (м, 4H, H17 и H18), 2.86 (шд, 2H, $^2J=12.44$, H4e и H9e), 3.65-3.77 (м, 4H, H4a, H8a, H9a, H10a), 5.03-5.12 (м, 1H, H19), 5.63 (дд, 1H, $J_{13,15}=5.54$, $J_{13,14}=15.68$, H13), 5.88 (дд, 1H, $J_{15,13}=5.42$, $J_{15,14}=11.53$, H13'), 6.58 (дд, 1H, $J_{14,15}=11.02$, $J_{14,13}=15.64$, H14)

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д. J, Гц): 75.07, 75.01 (2с, C2), 61.85 (т, C4), 44.73 (с, C5), 211.48 (с, C6), 44.69 (с, C7), 59.49 (т, C8), 59.68 (т, C9), 61.69 (т, C10), 15.75 (к, C11), 16.02 (к, C12), 124.01, 123.80 (2д, C13), 135.69, 135.57 (2д, C14), 126.91, 126.68 (2д, C15), 139.53, 139.40 (2с, C16), 39.86 (т, C17), 32.27 (т, C18), 125.04 (д, C19), 131.68 (с, C20), 25.62 (к, C21), 16.08 (к, C22), 17.57 (к, C23), 26.49, 26.46 (2к, C24).

Найдено [M^+]: 342.2669. $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}^+$. Вычислено [M^+]: 342.2671.

Синтез 7-нитро-1,3,5-триазаадамantана 86

Смесь 7.57 г (54 ммоль) уротропина, 3.62 г (59 ммоль) нитрометана и 7.7 мл ледяной уксусной кислоты выдержали при температуре кипения в течение 1 часа. Реакционную смесь вакуумировали до 1/5 исходного объема. Выпавший осадок отфильтровали и промыли 25 мл ледяной дистиллированной воды. Выход продукта **86** – 70%.

Спектр ЯМР ^1H синтезированного соединения **83** совпадает с литературным [106].

Синтез 7-амино-1,3,5-триазаадамantана 87

К суспензии 1.00 г (5,4 ммоль) нитропроизводного **83** и 0.1 г свежеприготовленного никеля Ренея в 2.0 мл воды и 2.0 мл изопропилового спирта по каплям, в течение 2 часов, добавили 0.6 мл гидразингидрата. Смесь, при интенсивном перемешивании, выдержали на глицириновой бане при комнатной температуре. Через 2 часа добавили еще 0.1 г катализатора и перемешивали еще 2 часа. Затем осадок никеля отфильтровали, фильтрат упарили досуха и перекристаллизовали из 3 мл толуола.

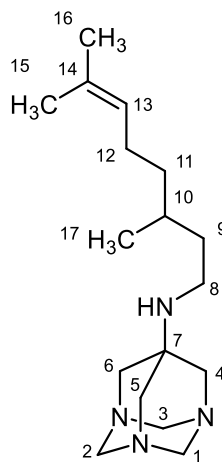
Выход продукта **87** составил 64%.

Спектр ЯМР ^1H синтезированного соединения **87** совпадает с литературным [106].

Методика синтеза соединений **152a,b** и **152j** аналогична синтезу аминов **138a-c,j**.

***N*-(3,7-диметилокт-6-ен-1-ил)-1,3,5-триазаадамантан-7-амин 152a**

Выход 98%.



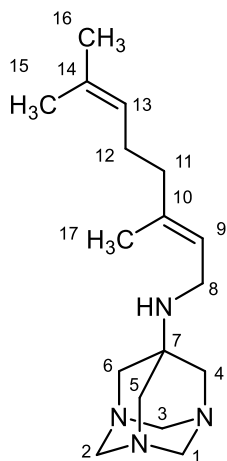
ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 0.94 (д. 3H, $J_{17,10}=6.6$, H17), 1.05-1.50 м. (5H, 2H^9 , H 10 , 2H^{11}), 1.41 (тгк, 1H, $J_{10,9}=J_{10,11}=7.2$, $J_{10,17}=6.6$), 1.56 и 1.61 (шс, по 3H, $J \leq 2.5$, H15, H16), 1.83-1.97 (м, 2H, 2H^{12}), 2.63-2.73 (м, 4H, 2H^8), 3.06-3.14 (д, 6H, все $J \leq 12.6$, 2H^4 , 2H^5 , 2H^6), 3.89 (шд, 1H), 3.97 (шд, 2H), 4.11 (шд, 1H), 4.25 (шд, 2H, 2H^1 , 2H^2 , 2H^3), 5.04 т.к.к. (1H, $J_{13,12}=7.0$, $J_{13,15}=J_{13,16}=1.5$, H13).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 76.89, 77.23, 77.96 (3т, C1, C2, C3), 66.36, 66.08, 67.01 (3т, C4, C5, C6), 59.98 (с, C7), 42.37 (т, C8), 38.14 (т, C9), 30.21 (д, C10), 37.89 (т, C11), 25.14 (т, C12), 124.45 (д, C13), 133.22 (с, C14), 22.41, 22.49 (2к, C15, C16), 17.53 (к, C17). Найдено [M^+]: 292.2627. $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_4$. Вычислено

[M^+]: 292.2628.

***N*-(3,7-диметилокт-2,6-диен-1-ил)-1,3,5-триазаадамантан-7-амин 152b**

Выход 95%.



Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны для смеси изомеров, находящихся в соотношении ~ 1.0 к 0.9 . В спектрах ЯМР ^1H сигналы большинства соответствующих протонов накладываются друг на друга; для них указаны одинаковые области химических сдвигов.

***E*-изомер, ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц):** 1.52, 1.56 (2с, по 3H, H15, H16), 1.74 (м, 3H, все $J \leq 3.0$, H17), 2.06-2.13 (м, 2H, 2H^{11}), 2.15-2.21 (м, 2H, 2H^{12}), 3.04-3.11 (д, 6H, все $J \leq 12.0$, 2H^4 , 2H^5 , 2H^6), 3.34 (д, 2H, $J_{8,9}=7.2$, 2H^8), 3.93 (шд, 1H), 3.96 (шд, 2H), 4.09 (шд, 1H), 4.21-4.24 (м, 2H, 2H^1 , 2H^2 , 2H^3), 5.24 (т, 1H, $J_{13,12}=7.2$, $J_{13,15}=J_{13,16}=3.0$, H13), 5.37-5.42 (м, 1H, H9).

***E*-изомер, ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц):** 77.03 (двойной интенсивности) 77.37 (3т, C1, C2, C3), 65.83 (двойной интенсивности), 66.42 (3т, C4, C5, C6), 60.33 (с, C7), 46.92 (т, C8), 124.73 (т, C9), 136.81 (д, C10), 39.41 (т, C11), 29.63 (т, C12), 121.58 (д, C13), 130.42 (с, C14), 21.83, 21.93 (2к, C15, C16), 20.51 (к, C17).

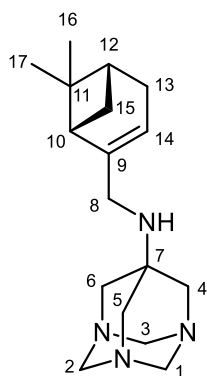
***Z*-изомер, ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц):** 1.62, 1.64 (2с, по 3H, H15, H16), 1.81 (м, 3H, все $J \leq 3.0$, H17), 2.11-2.18 (м, 2H, 2H^{11}), 2.17-2.24 (м, 2H, 2H^{12}), 3.09-3.13 (д, 6H, все $J \leq 12.0$, 2H^4 , 2H^5 , 2H^6), 3.40 (д, 2H, $J_{8,9}=7.2$, 2H^8), 3.92-3.96 (м, 1H), 3.98-4.06 (м, 2H), 4.14-4.20 (м, 1H), 4.25 (шд, 2H, 2H^1 , 2H^2 , 2H^3), 5.24 (т, 1H, $J_{13,12}=7.2$, $J_{13,15}=J_{13,16}=3.0$, H13), 5.37-5.42 (м, 1H, H9).

Z-изомер, ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 79.24 (двойной интенсивности) 78.81 (3т, C1, C2, C3), 65.12 (двойной интенсивности), 66.09 (3т, C4, C5, C6), 60.33 (с, C7), 45.88 (т, C8), 123.14 (т, C9), 137.11(д, C10), 40.04 (т, C11), 29.90 (т, C12), 122.64 (д, C13), 131.39 (с, C14), 22.94, 22.87 (2к, C15, C16), 21.01 (к, C17).

Найдено $[M^+]$: 290.2471. $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_4$. Вычислено $[M^+]$: 290.2470.

N-(((1S,5R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)-1,3,5-триазаадамантан-7-амин

152j



Выход 78%. $[\alpha]_D^{25,6} = -17.63$ (MeOH).

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны для смеси изомерных по атому C6 соединений, находящихся в соотношении ~1.0 к 0.2.

Спектр основного изомера. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 0.89 и 0.93 (2с, по 3H, H16, H17), 1.63 (д, 1H, $J_{15\text{анти},15\text{син}}=13.6$, H15анти), 1.74 (д, 1H, $J_{15\text{син},15\text{анти}}=13.6$, H15син), 2.19-2.27 (м, 2H, H10, H12), 2.06-2.32 (м, 1H, $^2J=13.6$, другие J < 3.0, H13), 2.34-2.51 (м, 1H, $^2J=13.6$, другие J < 3.0, H13') 3.08 (м, 2H, 2H8), 3.12. (шс, 6H, 2H4, 2H5, 2H6), 3.93 (д, 1H), 3.98 (д, 2H), 4.12 (д, 1H), 4.25 (д, 2H, все J~12.6, 2H1, 2H2, 2H3), 5.34 (шс, 1H, H14).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 77.92, 77.98, 78.13 (3т, C1, C2, C3), 71.31 и 65.99 (2т, C4, C5), 59.87 (т, C6), 59.89 (C7), 45.27 (C8), 146.09 (C9), 31.04 (C10), 37.88 (C11), 40.65 (C12), 31.53 (C13), 117.84 (C14), 29.57 к. (C15), 26.02 (C16), 20.97 (C17).

Спектр минорного изомера. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 0.91 и 0.96 (2с, по 3H, H16, H17), 1.70 (д, 1H, $J_{15\text{анти},15\text{син}}=13.6$, H15анти), 1.78 (д, 1H, $J_{15\text{син},15\text{анти}}=13.6$, H15син), 2.23-2.28 (м, 2H, H10, H12), 2.06-2.32 (м, 1H, $^2J=13.0$, другие J < 2.5, H13), 2.34-2.51 (м, 1H, $^2J=13.0$, другие J < 2.5, H13'). Сигналы других протонов попадают под сигналы соответствующих атомов водорода основного изомера.

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д J, Гц): 78.02, 78.09, 78.17 (3т, C1, C2, C3), 71.45 и 66.29 (2т, C4, C5), 60.13 (т, C6), 60.64 (C7), 45.42 (C8), 147.60 (C9), 31.75 (C10), 37.65 (C11), 40.89 (C12), 32.08 (C13), 118.14 (C14), 29.83 к. (C15), 26.21 (C16), 21.13 (C17).

Найдено $[M^+]$: 288.2316. $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено $[M^+]$: 288.2314.

ВЫВОДЫ

1) Впервые продемонстрирована возможность получения гетероадамантанов с узловым расположением атомов азота при взаимодействии 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с альдегидами монотерпенового ряда. Синтезирована библиотека соединений, сочетающих монотерпеновые и диазаадамантановые фрагменты, для последующего изучения их биологической активности.

2) Показано, что реакция 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с монотерпеноидным кетоном дигидрокарвоном протекает при комнатной температуре с образованием соответствующего диазаадамантана. В случае взаимодействия 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с монотерпеноидными кетонами ψ -иононом и ментоном найдены условия, приводящие к образованию соответствующих 5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-онов. Так, для ψ -иона образование гетероадамантана возможно в условиях кипячения реакционной смеси в присутствии ионообменной смолы «Amberlyst 15»; для ментона найдено, что образование целевого 1,3-диазаадамантана возможно при нагревании реакционной смеси микроволновым излучением в присутствии муравьиной кислоты.

3) Взаимодействием 1,5-диэтил-, 1,5-дипропил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она и 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантана с альдегидами монотерпенового ряда получены соответствующие 2-замещенные 5,7-диэтил-, 5,7-дипропил-1,3-диазаадамантан-6-оны и 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантаны. Для вторичных аминов, полученных из 6-амино-гетероадамантана, найдены условия, позволяющие получать целевые продукты с высокими выходами.

4) Взаимодействием 7-амино-1,3,5-триазаадамантана с цитронеллалем, цитралем и (-)-миртеналем, с последующим восстановлением, получены соответствующие *N*-(3,7-диметилокт-6-ен-1-ил)-, *N*-(3,7-диметилокта-2,6-диен-1-ил)- и *N*-[$\{(1R,5S)\}$ -6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил}метил]-1,3,5-триазаадамантан-7-амины.

5) Среди полученных производных азаадамантанов выявлены соединения, обладающие высокой анальгетической активностью, новые ингибиторы фермента репарации ДНК Tdp1 и соединения, проявляющие активность против вируса гриппа А.

Список литературы

- 1 Морозов, И.С., Петров, В.И., Сергеева, С.А. Фармакология адамантанов / Волгоград: Волгоградская мед. академия – 2001. – 320 с.
- 2 Wanka, L., Iqbal, K., Schreiner, P.R. The lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives // *Chem. Rev.* – 2013. – V. 113 – P. 3516-3604.
- 3 Кузнецов, А.И., Зефилов, Н.С. Азаадамтананы с атомами азота в узловых положениях // *Успехи химии* – 1989. – Т. 58. – Вып. 11. – P. 1815-1843.
- 4 Parchinsky, V., Shumsky, A., Krasavin, M. Microwave-assisted aza-Prins reaction. Part 2: straightforward access to 2,6-disubstituted 1-azaadamantanes // *Tetr. Lett.* – 2011. – V. 52. – P. 7161-7163.
- 5 Izumi, H., Yamagami, S., Futamura, S. 1-Azaadamantanes: Pharmacological Applications and Synthetic Approaches // *Curr. Med. Chem. – Cardiovascular & Hematological Agents* – 2003. – V. 1. – P. 99-111.
- 6 Yamawaki, I., Bukovac, S.W., Sunami, A. Synthesis and Biological Activity of the Metabolites of syn-3-Ethyl-7-methyl-3, 7-diazabicyclo[3.3.1]non-9-yl 4-Chlorobenzoate Hydrochloride // *Chem. Pharm. Bull.* – 1994. – V. 42. – P. 2365-2369.
- 7 Brandt, W., Drosihn, S., Haurand, M., Holzgrave, U., Nachtsheim, C. Search for the pharmacophore in Kappa-agonistic diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one-1,5-diester and arylacetamides // *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* – 1996. – V. 329. – P. 311-323.
- 8 Arutyunyan, G.L., Chachoyan, A.A., Agadzhanian, T.E., Garibdzhanian, B.T. Synthesis and antitumor properties of some spirocyclic 1,3-diazaadamantanes // *Pharm. Chem. J.* – 1996. – V. 30. – P. 739-741.
- 9 Becker, D.P., Flynn, D.L., Shone, R.L., Gullikson, G. Azaadamantane benzamide 5-HT₄ agonists: gastrointestinal prokinetic SC-54750 // *Bioorg. & Med. Chemistry* – 2004. – Let. 14 – P. 5509-5512.
- 10 Hiroshi, M., Naotoshi, Y., Jun'ichi, K. Daphnezomines A and B, Novel Alkaloids with an Azaadamantane Core from *Daphniphyllum humile* // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64. – N. 19. – P. 7208-7212.
- 11 Nuzillard, J.-M., Connolly, J. D., Delaude, C., Richard, B., Zeches-Hanrot, M., Le Men-Olivier, L. Computer-assisted structural elucidation. Alkaloids with a novel diaza-adamantane skeleton from the seeds of *Acosmium panamense* (Fabaceae) // *Tetrahedron.* – 1999. – V. 55. – N. 38 – P. 11511-11518.
- 12 Кузнецов, А.И. Азаадамтананы. Панорама современной химии России / *Успехи химии адамантана* – М.:Химия, 2007. – С. 195-212.

- 13 Кузнецов, А.И., Космаков, В.А., Закгейм, А.Ю. Оптимизация процесса получения 7-нитро-1,3,5-триазаадамантиана // Изв. ВУЗов., Сер. Химия и хим.технология. – 1985. –Т. 28. –Вып. 10. – С. 111-114.
- 14 Саакян, Г.С., Арутюнян, Г.Л., Агаджанян, Ц.Е., Пароникян, Р.В. Синтез и превращения полиэдрических соединений. X. Синтез 2-замещенных 5,7-диметил-1,3-диазаадамантиан-6-онов // Арм. хим. журнал. – 1986. – Т. 39. – Вып. 4. – С. 242-246.
- 15 Чачоян, А.А., Шкулев, В.А., Самвелян, К.Г., Гарибджанян Б.Т., Папаян Г.Л. Поиск противоопухолевых агентов среди сульфамидопроизводных индола // ХФЖ. – 1989. – Т. 23. – Вып. 2. – С. 166-169.
- 16 Чачоян, А.А., Шкулев, В.А., Писарский, Ю.Б., Саакян, Г.С., Агаджанян, Ц.Е., Гарибджанян, Б.Т. Синтез и превращения полиэдрических соединений. XIII. Поиск противоопухолевых агентов среди индолил-1,3-диазаадамантианов // ХФЖ. – 1991. – Т. 25. – Вып. 4. – С. 45-48.
- 17 Шкулев, В.А., Адамян, Г.Г., Агаджанян, Ц.Е., Чачоян, А.А., Гарибджанян, Б.Г. Получение и противоопухолевые свойства 1,4,5,6-тетрагидропиридазион-6-[3, 4-е]-7-гидразинокарбонилметил-1,3-диазаадамантиана // ХФЖ. – 1995. – Т. 29. – Вып. 3. – С. 36-37.
- 18 Патент СССР № 1221878. 1'-бензил-5,7-диметил-6-оксоспиро-(1,3-диазаадамантиан-2,4-пиперидин), обладающий адреноблокирующей активностью / Агаджанян, Ц.Е., Арутюнян, Г.Л., Авакян, О.М., Калтрикян, А.А., Вартамян, С.А. – 17.08.1984.
- 19 Arutyunyan, G.L., Dzhagatspanyan, I.A., Nazaryan, I.M., Akopyan, A.G., Arutyunyan, A.D. Synthesis and conversion of polyhedral compounds. 28.Synthesis and psychotropic activity of some 1,3-diazaadamantane derivatives // Pharm. Chem. J. – 2007. – V. 41. – N. 11. – P. 591-593.
- 20 Kuznetsov, A.I., Basargin, E.B., Ba, M.Kh., Moskovkin, A.S., Miroshnichenko, I.V., Botnikov M.Ya. Heteroadamantanes and their derivatives. 7.Synthesis and mass-spectrometric study of functional derivatives of 5-mono- and 5,7-disubstituted 1,3-diazaadamantanes // Chem. Heterocycl. Compd. – 1989. – V. 25. – N. 5. – P. 541-547.
- 21 Arutyunyan, G.L., Paronikyan, R.V., Saakyan, G.S., Arutyunyan, A.D., Gevorkyan, K.A. Synthesis and reaction of polyhedral compounds. 29. Synthesis and antibacterial activity of 1,3-diazaadamantane derivatives // Pharm. Chem. J. – 2008. – V. 42. – N. 1. – P. 18-22.
- 22 Arutyunyan, G.L., Gevorkyan, K.A., Arutyunyan, A.D., Paronikyan, R.V., Stepanyan, G.M., Panosyan, G.A. Synthesis and Transformations of Polyhedral Compounds. Synthesis of 2-[Quinolin-3(2)-yl]-1,3-diazaadamantanes // Russ. J. Org. Chem. – 2014. – V. 50. – N. 10. – P. 1480-1484.
- 23 Машковский, М.Д. Лекарственные средства [Текст]: пособие для врачей / М.Д. Машковский. – 16-е изд., перераб. и испр. и доп. – М.: Новая волна: Изд. Умеренков, 2010. – С. 1216.

-
- 24 Арутюнян, Г.Л., Чачоян, А.А., Шкулев, В.А., Адамян, Г.Г., Агаджанян, Ц.Е., Гарибджанян, Б.Г. Синтез и противоопухолевые свойства производных 1,3-диаза-2-фосфаадамантана, фосфорилсодержащих 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана и 1,3-диазаадамантана // ХФЖ. – 1995. – Т. 29. – Вып. 3. – С. 33-35.
- 25 Sharabi-Ronen, Y., Levinger, S., Lellouche, M.B, Albeck, A. Anti-neoplastic activity of 1,3-diaza-2-functionalized-adamantan-6-one compounds against melanoma cells // Med. Chem. – 2014. – V. 10. –N. 1 –P. 27-37.
- 26 Gabrielian, A., Bocharova, T.N., Smirnova, E.A., Volodin, A.A., Harutjunyan, A., Harutjunyan, G. Strand Exchange Reaction Between Short Oligonucleotides Promoted by a Derivative of 1,3-diazaadamantane // J. Biomol. Struct. Dyn. – 2011. – V. 28. – N. 6. – P. 1124-1125.
- 27 Gabrielian, A., Bocharova, T.N., Smirnova, E.A., Volodin, A.A., Harutjunyan, A., Gevorkyan, K., Harutjunyan, G. Some derivatives of 1,3-diazaadamantane strongly stimulate strand exchange reaction between short oligonucleotides. // Biomol. Struct. Dyn. – 2013. – V. 31. – sup. 1. – P. 82-82.
- 28 Mamaeva, O.K., Gabrielyan, A.G., Arutyunyan, G.L., Bocharov, T.N., Smirnov, E.A., Volodin, A.A., Shchyolkina, A.K., Kaluzhnya, D.N. // Promoting DNA Molecules Association by Amphiphilic Derivatives of 1,3-Diazaadamantanes Containing Hydrophobic Side Chains // Mol. Biol. – 2014. – V. 48. – N. 5. – P. 741-748.
- 29 Longo, V.G., Silvestrini, B., Bovet, D. An investigation of convulsant properties of the 5,7-diphenyl-1,3-diazaadamantan-6-ol (1757 I.S.) // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1959. – V. 126 – N. 1. – P. 41-49.
- 30 Chiavarelli, S., Fennoy, L.V. Aryldiazaadamantanols. Alkylation of the 9-Position of 1,5-Diphenyl-3,7-diazaadamantan-9-ol // J. Org. Chem. – 1961. – V. 26. – N. 12. – P. 4895-4898.
- 31 Chiavarelli, S., Fennoy, L.V., Settimj, G., De Baran, L. The effect of Methoxyphenyl Substitutions on the Strychnine-Like Activity of Aryldiazaadamantanones and Aryldiazaadamantanols // J. Med. Pharm. Chem. – 1962. – V. 5. – P. 1293-1297.
- 32 Байсалбаева, С.А., Омаров, Т.Т., Никитина, Е.Т., Казакова, Г.Г. Синтез и противомикробная активность производных диазаадамантана // ХФЖ. – 1987. – Т. 23. – Вып. 2. – С. 191-195.
- 33 Balaji, G.L., Vijayakumar, V., Rajesh, K. Microwave assisted synthesis of 2,6-diaryl-4-piperidones and 2,4,6,8-tetraaryl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ones // Arab. J. Chem. – 2016. – V. 9. – Sup. 2. – P. 1101-1104.
- 34 Balaji, G.L., Sarveswari, S., Vijayakumar, V. Synthesis of diversely substituted adamantanes as a new class of antimicrobial agent // Res. Chem. Intermed. – 2014. – V. 41. –N. 9. – P. 6765-6776.

- 35 Samhammer, A., Holzgrabe, U., Haller, R. Synthese, Stereochemie und analgetische Wirkung von 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-onen und 1,3-Diazaadamantan-6-onen // Arch. Pharm. (Weinheim) – 1989. – V. 322. – P. 551-555.
- 36 Randall, L.O., Selitto, J.J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. – 1957. – V. 111. – P. 409-419.
- 37 Mackay, K.B., Kusumoto, K., Graham, D.I., McCulloch, J. Effect of the kappa-1 opioid agonist CI-977 on ischemic brain damage and cerebral blood flow after middle cerebral artery occlusion in the rat // Brain Res. – 1993. – V. 26. – N. 629. – P. 10-18.
- 38 Meyer, M.E., McLaurin, B.I., Meyer, M.E. Intra-accumbens δ 1-opioid agonist, pCI-DPDPE, differentially affects patterns of locomotor activity // Pharmacol Biochem Behav – 1995. – V. 51. – N. 2. – P. 359-362.
- 39 Патент СССР № 536673. 5-фенил-7-тиофенил- или 5,6-дифенил-7-п-толилсульфонил-6-окси-1,3-диазаадамантаны, проявляющие иммунодепрессивную активность / П.Ф. Якушев, А.И. Кузнецов, Л.И. Дуракова, И.Е. Ковалев, Б.В. Унковский – 12.05.1975.
- 40 Толстикова, В.В., Козлова, Н.В., Ярцева, И.В., Добрынин, Я.В., Синягина, Е.А., Николаева, Т.Г., Финько, В.Е., Арутюнян, А.А., Мелик-Оганджян, Р.Г., Преображенская, М.Н. Получение амидов и эфиров антибиотика брунеомицина и изучение их цитотоксической и антиретровирусной активности // ХФЖ. – 1990. – Т. 24. – N. 2 – С. 130-132.
- 41 Repetto, Y., Orazo, E., Maya, J.D., Agosin, M., Morello, A. Glutathione and trypanothione in several strains of Trypanosoma cruzi: Effect of drugs // Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol. – 1996. – V. 115. – N. 2. – P. 281-285.
- 42 Perez-Pineiro, R., Burgos, As., Deuan, C. Jones, Andrew, L.C., Rodriguez, H., Suarez, M., Fairlamb, A.H., Wishart, D.S. Development of a Novel Virtual Screening Cascade Protocol to Identify Potential Trypanothione Reductase Inhibitors // J. Med. Chem. – 2009. – V. 52. – N. 6. – P. 1670-1680.
- 43 WHO Model List of Essential Medicines: 19th List / World Health Organization. – Geneva, 2015. – P. 55.
http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf
- 44 Bisser, S. Equivalence trial of melarsoprol and nifurtimox monotherapy and combination therapy for the treatment of second-stage Trypanosoma brucei rhodesiense sleeping sickness // J. Infect. Dis. – 2007. – V. 195. – N. 3. – P. 322-329.
- 45 Wagner, G., Marchant, A., Sayer, J., Design, synthesis, characterisation and chemical reactivity of mixed-ligand platinum(II) oxadiazoline complexes with potential cytotoxic properties // Dalton Trans – 2010. – V. 39 – P. 7747-7759.

-
- 46 Gerzon, K., Krumkalns, E.V., Brindle, R.L., Marshall, F.J., Root, M.A. The Adamantyl Group in Medicinal Agents. I. Hypoglycemic N-Arylsulfonyl-N'-adamantylureas // *J. Med. Chem.* – 1963. – V. 6. – N. 6. – P. 760-763.
- 47 Agadzhanyan, Ts.E., Arutyunyan, A.D., Stepanyan, N.O., Bunatyan, Zh.M. Synthesis and Hypoglycemic Activity of N-Arylsulfonyl-N'-[7-(1,3,5-triazaadamantyl)]ureas // *Pharm. Chem. J.* – 1997. – V. 31. – No. 1 – P. 15-16.
- 48 Jimenez, J., Chakraborty, I., Carrington, S.J., Mascharak, P.K. Light-triggered CO delivery by a water-soluble and biocompatible manganese photoCORM // *ChemMedChem.* – 2014. – V. 9. – P. 1266-1274.
- 49 Ryter, S.W., Choi, A.M.K. Carbon monoxide: present and future indications for a medical gas // *Korean J. Intern. Med.* – 2013 – V. 28 – N. 2 – P. 123-140.
- 50 Wegiel, B., Gallo, D., Csizmadia, E., Harris, C., Belcher, J., Vercellotti, G. M., Penacho, N., Seth, P., Sukhatme, V., Ahmed, A., Pandolfi, P.P., Helczynski, L., Bjartell, A., Persson, J.L., Otterbien, L.E. Carbon Monoxide Expedites Metabolic Exhaustion to Inhibit Tumor Growth // *Cancer Res.* – 2013 – V. 73 – N. 23 – P. 7009-7021
- 51 Nielson, A.T. Synthesis of 7-(N-alkylamino)- and 7-(N,N-dialkylamino)-1,3,5-triazaadamantanes // *J. Heterocyclic Chem.* – 1975. – V. 12. – P. 161-164.
- 52 Golubovskaya, V.M., Ho, B., Zheng, M., Magis, A., Ostrov, D., Morrison, C., Cance, W.G. Disruption of focal adhesion kinase and p53 interaction with small molecule compound R2 reactivated p53 and blocked tumor growth // *BMC Cancer* – 2013. – V. 13– P. 342-348.
- 53 Lane, D.P., Benchimol, S. p53: oncogene or anti-oncogene? // *Genes Dev.* – 1990. – V. 4 – N. 1 – P. 1-8.
- 54 Blackshaw, S.E., Dow, J.K., Lackie, J.M. *The dictionary of cell and molecular biology* (3rd ed.). / San Diego: Academic Press, 1999. – P. 502.
- 55 Chan, K.T., Cortesio, C.L., Huttenlocher, A. FAK alters invadopodia and focal adhesion composition and dynamics to regulate breast cancer invasion // *J. Cell Biol.* – 2009. – V. 185. – N. 2. – P. 357-370.
- 56 Patent 9629848 U.S. Eisenbarth, G., Michels, A., Nakayama, M., Ostrov, D. Compounds that modulate autoimmunity and methods of using the same, 25.25.2012.
- 57 Patent 20140045779 U.S. Lifeng, Xu. Compounds containing an alicyclic structure and anti-tumor applications, 13.02.2014.
- 58 Patent 6727241 U.S. McMaster, B. Anti-inflammatory compositions and methods of use, 25.12.2003.

-
- 59 Kasama, T., Strieter, R.M., Lukacs, N.W., Lincoln, P.M., Burdick, M.D., Kunkel, S.L. Interleukin-10 expression and chemokine regulation during the evolution of murine type II collagen-induced arthritis // *J. Clin. Invest.* – 1995. – V. 95. – P. 2868-2876.
- 60 Shkulev, V.A., Saakyan, I.B., Agadzhanian, Ts.E. Synthesis and transformations of polyhedral compounds. 16. Synthesis and some reactions of 7-acyl and 7-hetero-1,3,5-triazaadamantanes // *XGC.* – 1992. – N. 11. – P. 1565-1571.
- 61 Patent 2015150893 U.S. Lifeng, Xu. Andrographolide analog and its medical application, 04.06.2013.
- 62 Patent 3575974 U.S. Hodge, E.B. 7-hydroxylamino-1,3,5-triazaadamantane and its production 20.04.1971.
- 63 Balija, A.M., Kohman, R.E., Zimmerman, S.C., Substituted 1,3,5-Triazaadamantanes: Biocompatible and Degradable Building Blocks // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – V. 47. – P. 8072-8074.
- 64 Kohman, R.E., Zimmerman, S.C. Degradable dendrimers divergently synthesized via click chemistry // *Chem. Commun.* – 2009. – V. 7. – P. 794–796.
- 65 Kohman, R.E., Cha, C., Zimmerman, S.C., Kong, H. Tuning hydrogel properties and function using substituent effects // *Soft Matter.* – 2010. – V. 6. – P. 2150-2152.
- 66 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.
- 67 Salakhutdinov, N.F., Volcho, K.P., Yarovaya, O.I. Monoterpenes as a renewable source of biologically active compounds // *Pure & Applied Chemistry* – 2010. – V. 89. – N. 8. – P. 1105-1118.
- 68 Морозов, И.С., Петров, В.И., Сергеева, С.А. Фармакология адамантанов // Волгоград: Волгоградская мед. академия, 2001. – С. 320.
- 69 Zoidis, G., Papanastasiou, I., Dotsikas, I., Sandoval, A., Dos Santos, R.G., Papadopoulou-Daifoti, Z., Vamvakides, A., Kolocouris, N., Felix, R. The novel GABA adamantane derivative (AdGABA): design, synthesis, and activity relationship with gabapentin // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – V. 13. – P. 2791-2798.
- 70 Zlenko, H.T., Kasyan, L.I., Palchikov, V.A., Golodaeva, H.A., Stefanik, M.I. Analgesic and anticonvulsive activity new compounds with norbornene and adamantane fragments // *Eur. Psychiatry* – 2011. – V. 26. – P. 1007.
- 71 Zarovnaya, I.S., Zlenko, H.T., Palchikov, V.A. Synthesis and neurotropic activity of novel sulfolane-containing cage sulfonamides // *Eur. Chem. Bull.* – 2014. – V. 3. – N. 6. – P. 543-547.
- 72 Schnell, J.R., Chou, J.J. Structure and mechanism of the M2 proton channel of influenza A virus // *Nature* – 2008. – V. 451. – P. 591-595.

- 73 Fiore, A.E., Fry, A., Shay, D., Gubareva, L., Bresee, J.S., Uyeki, T.M. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // Recommendations and Reports – 2011. – V. 60. – N. 1. – P. 1-26.
- 74 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 // Letters in Drug Design and Discovery – 2013. – V. 10. – P. 477-485.
- 75 Обросова-Серова, И.П., Пушкарская, И.Л., Лавров, С.В., Кузнецов, А.И. Действие производных адамантана на репродукцию вируса гриппа в культуре ткани и на животных // Вопросы вирусологии – 1976. – N. 6 – С. 689-691.
- 76 Вичканова, С.А., Горюнова, Л.В., Шипулина, Л.Д., Бадаев, Ф.А., Кузнецов, И.А., Толкачев, О.Н., Унковский, Б.В. Противовирусная активность производных 1,3,5-триазаадамантана // Фармакология и токсикология – 1974. – Т. 37 – С. 76-79.
- 77 Yamawaki, I., Bukovac, S.W., Sunami, A. Synthesis and Biological Activity of the Metabolites of syn-3-ethyl-7-methyl-3, 7-diazabicyclo[3.3.1]non-9-yl 4-Chlorobenzoate Hydrochloride // Chem. Pharm. Bull. – 1994. – V. 42. – N. 11. –P. 2365-2369.
- 78 Becker, D.P., Flynn, D.L., Shone, R.L., Gullikson, G. Azaadamantane benzamide 5-HT₄ agonists: gastrointestinal prokinetic SC-54750 // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Let. 14 – P. 5509-5512.
- 79 Delpech, B., Khuong-Huu, Q. Convenient Two-step Synthesis of Substituted I-Azaadamantanes from α -Pinene // J. Org. Chem. 1978. – V. 43. – N. 25. – P. 4898-4900.
- 80 Саакян, Г.С., Арутюнян, Г.Л., Агаджанян, Ц.Е., Пароникян, Р.В. Синтез и превращения полиэдрических соединений. X. Синтез 2-замещенных 5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-онов // Арм. хим. журнал – 1986 – Т. 39 – N. 4 – С. 242-246.
- 81 Comba, P., Daumann L., Lefebvre, J., Linti, G., Martin, B., Straub, J., Zessin, T. Mono- and Dinuclear Copper(II) and Iron(III) Complexes of a Tetradentate Bispidine-diacetate Ligand // Aust. J. Chem. – 2009. – V. 62. – P. 1238-1245.
- 82 Dess, D.B., Martin, J. C. A useful 12-I-5 triacetoxyperiodinane (the Dess-Martin periodinane) for the selective oxidation of primary or secondary alcohols and a variety of related 12-I-5 species // J. Am. Chem. SOC. – 1991. – V. 113. – N. 19. – P. 7277-7287.
- 83 Dess, D.B., Martin, J.C. Readily accessible 12-I-5 oxidant for the conversion of primary and secondary alcohols to aldehydes and ketones // J. Org. Chem. – 1983. – V. 48. – P. 4155-4156.
- 84 Boeckman, R.K., Shao Jr.P., Joseph J. Mullins. The Dess-Martin periodinane: 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one // Organic Syntheses – 2004. – Coll. V. 10 – P.696.

- 85 П'ина, I.V., Volcho, K.P., Korchagina, D.V., Salakhutdinov, N.F. The Convenient Way for Obtaining Geranial by Acid-Catalyzed Kinetic Resolution of Citral // *Helv. Chim. Acta* – 2016. – V. 99 – N 5 – P. 373-377.
- 86 Реутов, О.А. Органическая химия: в 4 частях / Реутов, О.А., Курц, А.Л., Бутин, К.П. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. – Ч. 3. – 2-е изд. – 2010. – С. 544.
- 87 Kiesgen de Richter, R., Bonato, M., Follet, M., Kamenka, J.M. The (+)- and (–)-[2-(1,3-dithianyl)]myrtanylborane. Solid and stable monoalkylboranes for asymmetric hydroboration // *J. Org. Chem.* – 1990. – V. 55. – N. 9. – P. 2855-2860.
- 88 Firouzabadi, H., Sharifi, A. Chromium (VI) based oxidants; IV. Zinc Chlorochromate Nonahydrate as an Efficient and Mild Oxidizing Agent // *Synthesis* – 1992. – V. 10. – P. 999-1002.
- 89 Ардашов, О.В., Хаид, Е.В., Михальченко, О.С., Корчагина, Д.В., Волчо, К.П. Салахутдинов, Н.Ф. Первый синтез пара-мента-1,8-диенового триола // *Известия АН. Серия химическая.* – 2013. – N. 1. – С. 172-175.
- 90 Lopez, L., Mele, G., Fiandanese, V., Cardillicchio, C., Nacci, A. Aminium Salt Catalyzed Rearrangement of α -Pinene and β -Ionone Oxides // *Tetrahedron.* 1994. – V. 50. – N 30. – P. 9097-9106.
- 91 Barton, D.H.R., Fontana, G. Radical chemistry based on (+)-*cis*-pinononic and (+)-pinonic acids // *Synth. Commun.* – 1996. – V. 26. – N. 10. – P. 1953-1968.
- 92 Silva, R.O., Salvadori, M.S., Sousa, F.B.M., Santos, M.S., Carvalho, N.S., Sousa, D.P., Gomes, B.S., Oliveira, F.A., Barbosa, A.L.R., Freitas, R.M., de Almeida, R.N., Medeiros, J-V.R. Evaluation of the antiinflammatory and antinociceptive effects of myrtenol, a plant derived monoterpene alcohol, in mice // *Flavour. Fragr. J.* – 2014. – V. 29. – P. 184-192.
- 93 Методы экспериментальной химиотерапии: практическое руководство / ред. Г.Н. Першин – Москва: Медицина, 1971. – 539 с.
- 94 Syubaev, R.D., Mashkovskii, M.D., Shvarts, G.Y., Pokryshkin, V.I. Comparative pharmacological activity of modern nonsteroidal antiinflammatory preparations. // *Pharm. Chem. J.* – 1986. – V. 20. – P. 17-22.
- 95 Scarpignato, C., Hunt, R.H. Nonsteroidal antiinflammatory drugrelated injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* – 2010. – V. 39. – P. 433-464.
- 96 Ponomarev, K.Y., Pavlova, A.V., Suslov, E.V., Ardashov, O.V., Korchagina, D.V., Nefedov, A.V., Tolstikova, T.G., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Synthesis and analgesic activity of new compounds combining azaadamantane and monoterpene moieties // *Med. Chem. Res.* – 2015. – V. 24. – P. 4146-4156.

- 97 Interthal, H., Pouliot, J.J., Champoux, J.J. The tyrosyl-DNA phosphodiesterase Tdp1 is a member of the phospholipase D superfamily // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* – 2001. – V. 98. – P. 12009-12014.
- 98 Cortes Ledesma, F., El Khamisy, S.F., Zuma, M.C., Osborn, K., and Caldecott, K.W. A human 5'-tyrosyl DNA phosphodiesterase that repairs topoisomerase-mediated DNA damage // *Nature* – 2009. – V. 461. – P. 674-678.
- 99 Dexheimer, T.S., Antony, S., Marchand, C., Pommier, Y. Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase as a Target for Anticancer Therapy // *Anticancer Agents Med. Chem.* – 2008. – V. 8. – P. 381-389.
- 100 Beretta, G.L., Cossa, G., Gatti, L., Zunino, F., Perego, P. Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 targeting for modulation of camptothecin-based treatment. // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – V. 17. – N. 15. – P. 1500-1508.
- 101 Захаренко, А.Л., Пономарев, К.Ю., Суслов, Е.В., Корчагина, Д.В., Волчо, К.П., Васильева, И.А., Салахутдинов, Н.Ф., Лаврик О.И. Ингибиторные свойства азотсодержащих монотерпеноидных производных адамантана в отношении тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 // *Биоорганическая химия* – 2015. – Т. 41. – N. 6. – С. 731-736.
- 102 Laev, S.S., Salakhutdinov, N.F., Lavrik, O.I. Tyrosyl-DNA phosphodiesterase inhibitors: Progress and potential // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – N. 21. – P. 5017-5027.
- 103 Ponomarev, K., Morozova, E., Pavlova, A., Suslov, E., Korchagina, D., Nefedov, A., Tolstikova, T., Volcho, K., Salakhutdinov, N. Synthesis and Analgesic Activity of Amines Combining Diazaadamantane and Monoterpene Fragments // *J. Med. Chem.* – 2017. – V. 7. – N. 8.
- 104 Suslov, E., Zarubaev, V.V., Slita, A.V., Ponomarev, K., Korchagina, D., Ayine-Tora, D.M., Reynisson, J., Volcho, K., Salakhutdinov, N., Anti-Influenza Activity of Diazaadamantanes Combined with Monoterpene Moieties // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – V. 27. – P.4531-4535.
- 105 Sokolova, A.S., Yarovaya, O.I. Shernyukov, A.V. Pokrovsky, M.A. Pokrovsky, A.G. Lavrinenko, V.A. Zarubaev, V.V. Tretiak, T.S. Anfimov, P.M. Kiselev, O.I. Beklemishev, A.B. Salakhutdinov N.F. New quaternary ammonium camphor derivatives and their antiviral activity, genotoxic effects and cytotoxicity. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – V. 21. – P. 6690-6698.
- 106 Кузнецов, А.И., Космаков, В.А., Унковский, Б.В. Гетероадамантаны и их производные. 4. Синтез 1,3,5-триазаадамантана // *ХГС.* – 1985. – N. 6. – С. 837-840.
- 107 Gan, Y., Blank, D.H., Ney, J.E., Spencer, T.A. Nonsteroidal Benzophenone-Containing Analogues of Cholesterol // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – N. 16. – P. 5864-5869.
- 108 Stepanov, A.V., Lozanova, A.V., Veselovsky, V.V. Stereocontrolled synthesis of the alkaloid (-)-actinidine // *Russ. Chem. Bull.* – 1998. – V. 47. – N. 11. – P. 2286-2291.

109 Boltukhina, E.V., Sheshenev, A.E, Lyapkalo, I.M. Convenient synthesis of non-conjugated alkynyl ketones from keto aldehydes by a chemoselective one-pot nonaflation-base catalyzed elimination sequence // *Tetrahedron*. – 2011. – V. 67. – N. 30. – P. 5382-5388.