

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Самарский государственный технический университет»

На правах рукописи

Шадрикова Вера Андреевна

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ ПИРИДИНИЯ И
1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИНОВ АДАМАНТАНОВОГО РЯДА**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель
доктор химических наук, профессор
Климочкин Юрий Николаевич

Самара 2016

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	8
1.1 Биологическая активность производных адамантана	8
1.2 Химия четвертичных солей пиридиния	17
1.2.1 Получение четвертичных солей пиридиния	18
1.2.2 Химические свойства четвертичных солей пиридиния	22
1.3 Строение и химические свойства 1,2,3,6-тетрагидропиридинов	30
1.3.1 Строение и конформационные особенности 1,2,3,6-тетрагидропиридинов	31
1.3.2 Химические свойства <i>N</i> -алкил-1,2,3,6,-тетрагидропиридинов	37
1.4 Строение и конформационные особенности <i>N</i> -замещенных пиперидинов	46
2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	53
2.1 Алкилирование пиридиновых оснований галогенидами адамантанового ряда	53
2.1.1 Синтез четвертичных солей пиридина и его аналогов	53
2.1.2 Адамантилирование функциональных производных пиридина	60
2.2 Синтез адамантилсодержащих 1,2,3,6-тетрагидропиридинов	66
2.3 Гидроариллирование 1,2,3,6-тетрагидропиридинов	71
2.4 Внутримолекулярные циклизации в ряду 1-(2- <i>R</i> -2-гидроксиэтил)-1,2,3,6-тетрагидропиридинов	81
2.5 Биологическая активность синтезированных соединений	90
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	100
3.1. Реагенты и оборудование	100
3.2. Синтез исходных соединений	100
3.3. Алкилирование пиридиновых оснований галогенидами адамантанового ряда	101
3.4. Адамантилирование функциональных производных пиридинов	110
3.5. Синтез адамантилсодержащих 1,2,3,6-тетрагидропиридинов	115
3.6. Гидроариллирование 1,2,3,6-тетрагидропиридинов	125
3.7. Внутримолекулярные циклизации в ряду 1-(2- <i>R</i> -2-гидроксиэтил)-1,2,3,6-тетрагидропиридинов	130
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	138
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	139

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ad – 1-адамантил

DMAP – 4-Диметиламинопиридин

in situ непосредственно в реакционной смеси

MGAM – кишечная мальтаза-глюкоамилаза (КФ 3.2.1.20)

АИБН – Азо-бис-изобутиронитрил

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – N,N-диметилформамид

МФТП 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин

НПЭ – неподеленная пара электронов

ТБАГС – тетрабутиламмония гидросульфат

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Интерес к химии пиридина и его частично или полностью гидрированным аналогам обусловлен многообразием областей их применения. Пиридиновый, тетрагидропиридиновый и пиперидиновый циклы являются одними из наиболее часто встречающихся фрагментов в природных и синтетических биологически активных веществах. Четвертичные соли пиридиния нашли применение в качестве алкилирующих агентов, катализаторов межфазного переноса, антисептиков, ионных жидкостей, поверхностно-активных и антикоррозионных средств.

1,2,3,6-Тетрагидропиридиновая система широко используется в качестве предшественника новых биологически активных производных пиперидина и его полициклических аналогов. Зачастую превращения 1,2,3,6-тетрагидропиридинон протекают с образованием смеси стереоизомеров из-за конформационной подвижности цикла и инверсии атома азота.

Одним из путей повышения селективности протекания превращений тетрагидропиридинон является введение в исходную молекулу так называемого конформационного якоря – стерически нагруженной функциональной группы, повышающей барьер инверсии цикла. В качестве конформационного якоря обычно используют *трет*-бутильную и 1-адамантильную группы, причем последняя приобретает все большее распространение. Известно, что модификация молекул адамантановым каркасом зачастую приводит к появлению новых или к расширению набора полезных свойств различных соединений. Многие производные аминоадаматана обладают выраженной физиологической активностью, кроме того, адамантилсодержащие молекулы-кандидаты показывают более высокие значения биодоступности по сравнению с неадамантилированными аналогами.

Для 1,2,3,6-тетрагидропиридинон свойственны катионные и радикальные превращения с образованием полициклических структур. В данном контексте интересно изучить поведение в кислой среде 1-[2-(адамантил-1)-2-гидроксиэтил]-1,2,3,6-тетрагидропиридинон, у которых возможно кооперативное участие олефинового фрагмента и прекурсоров катиона адамантилкарбинильного типа, приводящее к новым соединениям повышенной степени молекулярной сложности.

Одним из подходов к *N*-адамантилированным 1,2,3,6-тетрагидропиридинам и пиперидинам является восстановление соответствующих четвертичных солей пиридиния. Известно, что получение солей пиридина с третичными алкилгалогенидами зачастую осложняется протеканием конкурирующих процессов элиминирования. В случае

алкилирования пиридинов галогенидами адамантанового ряда ввиду особенностей строения каркаса элиминирование в большинстве случаев исключено, однако о таких реакциях в литературе встречается лишь несколько упоминаний. Таким образом, изучение особенностей протекания кватернизации пиридина и его аналогов галогенидами адамантанового ряда, а также поиск новых препаративно удобных методов синтеза адамантилсодержащих гидрированных пиридинов представляет значительный интерес.

Цель и задачи исследования.

Целью работы является систематическое изучение взаимодействия пиридиновых оснований с бромпроизводными адамантанового ряда и разработка синтетических подходов к получению *N*-замещенных частично и полностью гидрированных пиридинов. В соответствии с поставленной целью решались следующие основные задачи:

- изучение алкилирования пиридиновых оснований галогенидами адамантанового ряда;
- синтез адамантилсодержащих 1,2,3,6-тетрагидропиридинов и исследование стереоселективности превращения тетрагидропиридиновых систем в фенилпиперидины в условиях реакции Фриделя-Крафтса;
- поиск возможных подходов к получению аналогов некоторых алкалоидов на основе внутримолекулярных кислотно-катализируемых циклизаций в ряду замещенных β -гидроксиэтил-1,2,3,6-тетрагидропиридинов.

Научная новизна. При взаимодействии 1-бромадамантана с изомерными гидроксипиридинами наряду с продуктами *O*- и *N*-алкилирования наблюдается образование продуктов адамантирования по атому углерода пиридинового цикла. Обнаружено каталитическое действие 4-диметиламинопиридина на протекание кватернизации пиридина 1-бромадамантаном.

Алкилирование пиридина 1-бромметиладамантаном протекает только с образованием термодинамически более стабильного продукта адамантановой структуры.

Показано, что гидроарилрование 1,2,3,6-тетрагидропиридинов в кислой среде протекает стереоселективно с образованием фенилпиперидинов преимущественно с экваториальной ориентацией фенильной группы.

Впервые показана возможность синтеза аза-полициклических соединений внутримолекулярной катионной циклизацией замещенных β -гидроксиэтил-1,2,3,6-тетрагидропиридинов.

Практическая значимость работы. Разработаны удобные препаративные методы синтеза адамантилсодержащих пиридинов, тетрагидропиридинов и пиперидинов.

Исследование противовирусной активности *in vitro* серии синтезированных соединений позволило выявить вещества, активные в отношении вирусов гриппа, герпеса и респираторно-синцитиального вируса. Гидрохлорид 1-(адамантил-1)-4,5-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (**27г**) показал способность эффективно ингибировать кишечную мальтазу-глюкоамилазу (MGAM).

Личный вклад автора. В диссертационную работу вошли результаты экспериментальных исследований, выполненных лично автором, либо при его непосредственном участии. Сбор и анализ литературных данных по теме диссертации, а также обсуждение полученных результатов выполнены автором. Интерпретация данных ЯМР и РСА и проведение некоторых спектральных измерений выполнены автором самостоятельно.

Методология и методы диссертационного исследования. В работе использованы стандартные методы органического синтеза и современное научно-исследовательское оборудование для установления структуры синтезированных соединений.

На защиту выносятся следующие положения.

- особенности алкилирования азотистых оснований бромидами адамантанового ряда;
- результаты изучения гидроарилрования адамантилсодержащих 1,2,3,6-тетрагидропиридинов в условиях реакции Фриделя-Крафтса;
- исследование внутримолекулярной циклизации 1-[2-(адамантил-1)-2-гидроксиэтил]-1,2,3,6-тетрагидропиридинов в кислой среде.

Степень достоверности результатов. Структуры всех синтезированных соединений подтверждены совокупностью данных ИК, ЯМР спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа. Отнесение сигналов ЯМР ^1H и ^{13}C для синтезированных соединений проводилось на основе данных спектров ЯМР ^{13}C DEPT-135, а также одномерного эксперимента 1D NOE и двумерных экспериментов ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMQC, HETCOR и HMBC. Конфигурация фенилпиперидинов **31а-д**, **32а-з** и **41** установлена с помощью двумерной ЯМР ^1H - ^1H NOESY спектроскопии. Структура соединений **31г**, **33в** и **34в** доказана методом рентгеноструктурного анализа. Квантовохимические расчеты выполнены на вычислительном кластере СамГТУ с использованием программы GAUSSIAN g09a в рамках теории DFT методом B3LYP в базисе 6-311++(d,p).

Апробация результатов. Основные результаты были представлены на конференциях: VI Всероссийская конференция молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев – 2012» (Санкт-Петербург, 2012); Кластер

конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013); XXVIII Международная научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2014); Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2015, 2016); Международный конгресс по гетероциклической химии «КОСТ-2015» (Москва, 2015).

Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 3 статьях в российских и международных журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК, 1 патенте на изобретение и 6 тезисах докладов конференций.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста, содержит 11 таблиц, 20 рисунков, состоит из введения, литературного обзора, посвященного, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы, включающего 347 наименований.

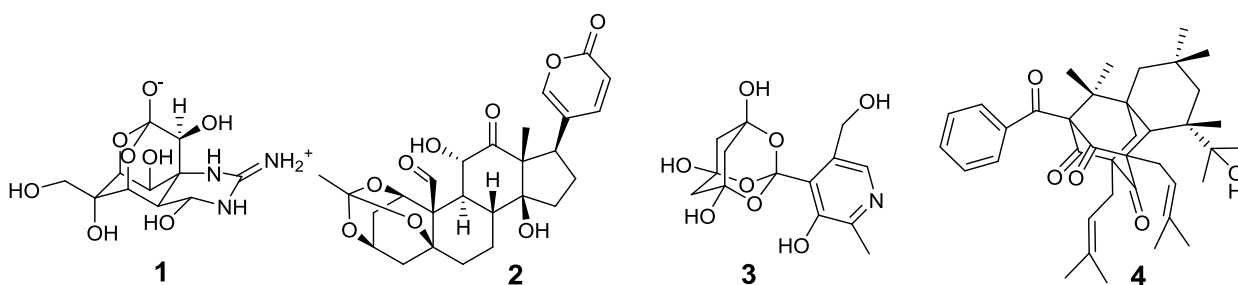
Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках соглашения 14.577.21.0137 (уникальный идентификатор соглашения RFMEFI57714X0137).

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

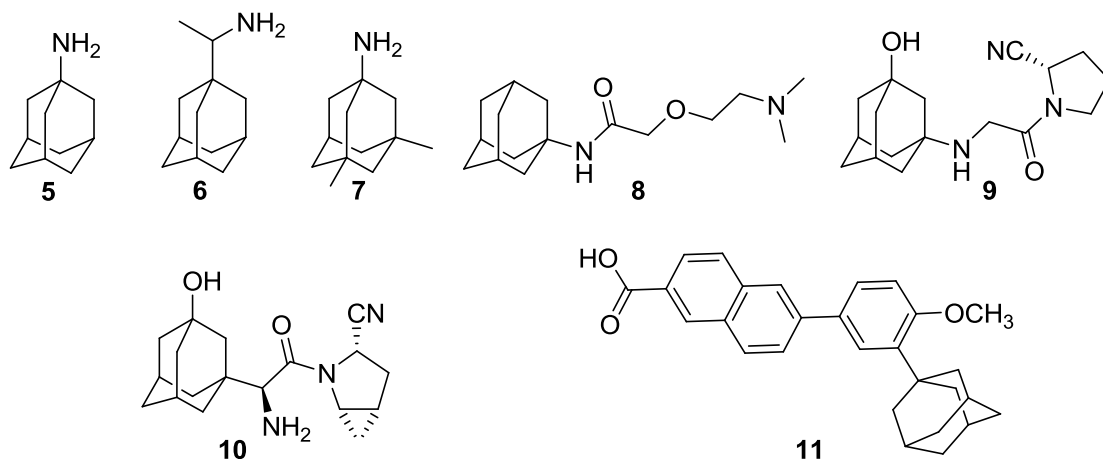
1.1. Биологическая активность производных адамантана

Циклические системы являются одним из неотъемлемых структурных элементов, входящих в состав современных лекарственных средств. Они достаточно часто играют ключевую роль в проявлении молекулой таких свойств как липофильность или полярность, метаболическая стабильность и токсичность [1]. Из 100 наиболее часто встречающихся кольцевых систем в молекулах одобренных к применению лекарственных средств первые три места занимают бензольное, пиридиновое и пиперидиновое кольца; адамантан занимает 50-е место [1].

Трициклический фрагмент адамантана и его гетероаналогов обнаружен в некоторых природных биологически активных веществах [2]. Например, нейротоксин тетродотоксин (**1**), выделенный из рыбы *Tora fugu*, природный стероид дэгрмонтанин (**2**), содержащийся в соке *Kalanchoe daigremontiana* [3]. Природные соединения на основе триоксаадамантанового производного – бананина (**3**), показали хорошую противовирусную активность [2]. Еще одной группой природных веществ, содержащих в составе адамантановый каркас, являются полициклические полипренилированные ацилфлороглюцинолы (PPAP), например, полиизопреноид **4**. Данные соединения обладают антисептическим действием, а также могут использоваться в качестве антидепрессантов и антибиотиков [4, 5].



В настоящее время в мировой медицинской практике применяются семь лекарственных препаратов на основе адамантана: амантадин (**5**), ремантадин (**6**), мемантин (**7**), тромантадин (**8**), вилдаглиптин (**9**), саксаглиптин (**10**) и адапален (**11**) [6].



Интерес к каркасным аминам появился в 1960-х годах после обнаружения у гидрохлорида 1-аминоадамантана (амантадина, **5**) противовирусной активности в отношении вируса гриппа А [7]. Это открытие стимулировало ученых на поиск других производных адамантана, обладающих схожей активностью. В результате в клиническую практику был введен препарат ремантадин (α -метил-1-адамантанметиламин гидрохлорид, **6**), оказавшийся более активным по сравнению с амантадином [8].

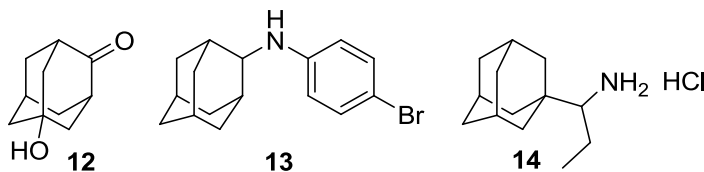
В настоящее время установлен механизм действия амантадина и ремантадина. Они ингибируют репликацию вируса гриппа А, блокируя ионный канал М2 небольшого мембранного белка вируса [9-11].

К настоящему времени установлено, что амантадин обладает противовирусной активностью против ряда вирусов, включая вирус гриппа А, гепатита С и опоясывающего лишая. Так же у амантадина и его диметильного производного – мемантина (**7**), была обнаружена способность купировать симптомы некоторых заболеваний центральной нервной системы [12-15]. Амантадин назначают в комплексной терапии болезни Паркинсона и паркинсонического синдрома из-за его способности повышать внеклеточную концентрацию дофамина и препятствовать его обратному захвату. Мемантин является неконкурентным антагонистом глутаматных *N*-метил-D-аспаратных рецепторов (NMDA-рецепторов) и применяется в терапии болезни Альцгеймера [16, 17].

Тромантадин (гидрохлорид 1-(адамантил-1)-1-[2-(диметиламиноэтокси)]-ацетамида, **8**) применяется в качестве противогерпетического средства, эффективен в отношении вируса простого герпеса первого типа, в том числе резистентного к действию производных нуклеозидов (рибавирин, ацикловир) [18].

Вилдаглиптин (**9**) и саксаглиптин (**10**) - активные антигипергликемические препараты, селективные ингибиторы фермента дипептидилпептидазы IV (DPP-IV), применяются в терапии сахарного диабета II типа [19, 20].

Адапален (**11**) применяется для лечения воспалительных заболеваний кожи, таких как акне, фолликулярный кератоз и других [21].



На российском рынке лекарственных средств представлены еще три препарата на основе адамантана – кемантан (**12**), бромантан (**13**), адапромин (**14**). Кемантан (1-гидроксиадамантан-4-он, **12**) применяется в медицинской практике как противопаркинсоническое и иммуностимулирующее средство [22]. Бромантан (*N*-(адамантил-2)-*N*-(*p*-бромфенил)амин, **13**) применяется как психостимулятор, анксиолитик и иммуотропный препарат [23, 24]. Адапромин (гидрохлорид α -этил-1-адамантилметиламина, **14**) применяется как противопаркинсоническое, антидепрессивное и противовирусное средство [25].

Интерес к фармакологическим свойствам производных адамантана не угасает, подтверждением чему служит издание научных статей, обзоров и монографий, посвященных биологической активности каркасных соединений [26-31].

Данный интерес обусловлен целым набором фармакологически полезных свойств, которыми адамантан наделяет лекарственные вещества. В первую очередь, это способность фиксироваться на сайтах рецепторов за счет жестко фиксированной геометрии липофильного углеводородного каркаса.

Установлено, что введение в молекулу лекарственного вещества адамантанового фрагмента повышает значение коэффициента распределения $\log P$ примерно на три единицы [32]. Такой «липофильный якорь» облегчает транспортировку препарата через клеточные мембраны, позволяет эффективно преодолевать гемато-энцефалический барьер и увеличивает сродство к гидрофобным областям белковых комплексов [33].

Во-вторых, адамантановый фрагмент наделяет лекарственное средство метаболической стабильностью: сложноэфирные и амидные группы, связанные с трициклическим ядром, менее подвержены действию гидролитических ферментов [34]. Помимо этого сам каркасный фрагмент может подвергаться только гидроксигированию по узловому или мостиковому атому углерода под действием оксидоредуктаз группы цитохрома P-450 [35, 36]. Благодаря этому большинство адамантилсодержащих лекарственных средств обладают пролонгированным действием, что, в конечном итоге, позволяет сокращать частоту приёма препарата [26]. Таким образом, адамантановое ядро улучшает фармакокинетические и фармакодинамические характеристики препарата.

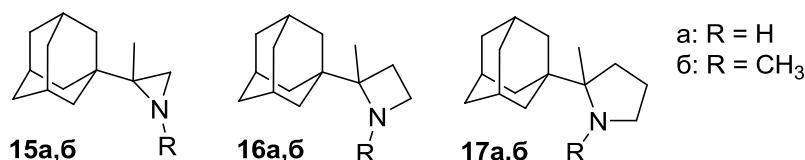
В-третьих, адамантан является своеобразным остовом с зафиксированными размерами и геометрией, позволяющим формировать пространственные структуры с различными функциональными группами со строго определенной ориентацией.

Благодаря большому химическому потенциалу адамантана удалось получить множество новых молекул, содержащих такие заместители, как алициклические, ароматические и гетероциклические фрагменты. Впоследствии оказалось, что введение адамантанового фрагмента в известные лекарственные препараты положительно влияет на их фармакологические свойства. Так были получены модифицированные адамантаном пептиды [37], анаболические стероиды [38], нуклеозиды [39, 40] и антибиотики [41-43].

К настоящему времени синтезированы тысячи веществ, содержащих адамантановый фрагмент, изучены их биологические свойства, при этом поиск новых потенциальных лекарств продолжается [44].

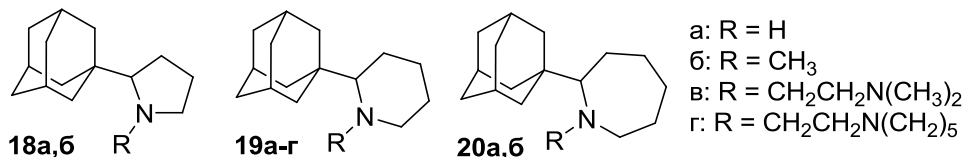
В данном обзоре проиллюстрирован биологический потенциал только адамантилсодержащих насыщенных азотистых гетероциклов с одним гетероатомом. Первичный анализ структур с одинаковым видом биоактивности показал, что размер входящего в состав гетероциклического фрагмента, наличие в нем заместителей и тип его сочленения с адамантановым каркасом может быть чрезвычайно разнообразен. В связи с этим соединения в обзоре классифицированы по видам проявляемой биологической активности, в первую очередь обсуждается противовирусная активность адамантилсодержащих насыщенных гетероциклических соединений.

Синтезу аналогов ремантадина посвящен цикл работ коллектива под руководством Антониоса Колокоуриса. Авторы синтезировали библиотеку соединений, в которых адамантановый каркас связан с азотистыми гетероциклическими фрагментами: азиридином, азетидином, пирролидином, пиперидином. Принцип поиска новых биологически активных молекул заключался в синтезе новых молекул, содержащих в своей структуре фрагмент адамантина или ремантадина, и последующей модификацией полученных молекул фармакофорными группами.



В ряду 2-метилзамещенных циклических аналогов ремантадина **15-17** наилучшую активность в отношении вируса гриппа А H2N2 показал 2-(адамантил-1)-2-метилпирролидин (**17а**), в девять раз превышающий активность ремантадина. Азиридин **15а** оказался практически неактивным, азетидин **16а** – менее активен, по сравнению с

пирролидином **17a**. Таким образом, увеличение размера гетероциклического цикла от азиридина до пирролидина приводит к повышению противовирусной активности. *N*-Метилированные продукты **156-176** оказались практически неактивными в отношении вируса гриппа А [45].

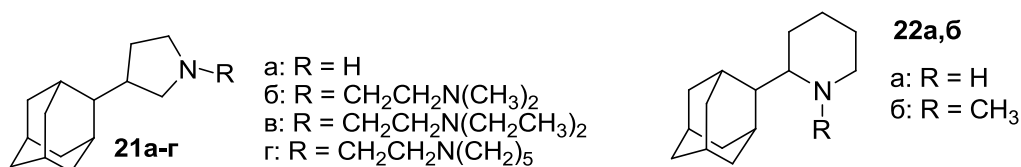


В продолжение исследования по изучению эффекта влияния изменения размера гетероциклического кольца на противовирусную активность были синтезированы аналоги ремантадина **18-20** [46]. Оказалось, что дальнейшее увеличение размера цикла от пирролидина до гидроазепина негативно сказывается на противовирусной активности. Так 2-(адамантил-1)-пирролидин (**18a**) оказался в шесть раз более активен по сравнению с ремантадином; 2-(адамантил-1)-пиперидин (**19a**) – в четыре раза; 2-(адамантил-1)-гексагидроазепин (**20a**) – не обладает активностью. Метилирование по атому привело к неактивным в отношении вируса гриппа А продуктам **18б-20г**.

2-(Адамантил-1)пиперидины **19в, 19г**, синтезированные как потенциальные противогриппозные препараты, показали хорошую активность в отношении вируса ВИЧ-1, но оказались совершенно неактивными по отношению к ВИЧ-2 [47]. Потеря активности в отношении вируса гриппа А аминокатамантами **19в, 19г** обусловлена изменением конформации пиперидинового цикла, вследствие чего увеличилась энергия связывания адамантилпиперидинов с ионным каналом M2 белка.

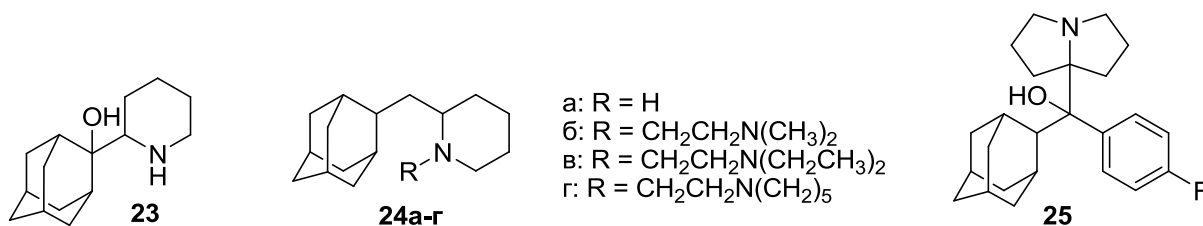
Группа ученых под руководством Васкеса [48] осуществляла поиск новых биологически активных производных амантадина. Синтезированную серию веществ проверяли на биологическую активность в отношении вируса гриппа А. Оказалось, что 2,2-диметил-1-(пиперидил-1)адамantan не обладает биологической активностью, в отличие от некоторых нециклических аминокатамантанов.

В серии производных 2-замещенного адамантана хорошую активность в отношении штаммов вируса гриппа А H2N2 и H3N2 показали 3-(адамантил-2)пирролидины **21a-г** [49].



В случае 2-(адамантил-2)пиперидина и его 1-метилпроизводного активностью обладает только незамещенный по атому азота пиперидин **22a**. Как было доказано

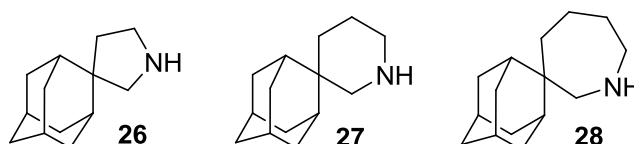
набором спектральных и расчетных методов, в пиперидине **22a**, в четыре раза более активном по сравнению с амантадином и ремантадином, адамантан занимает экваториальное расположение, а протон при азоте – аксиальное. *N*-Метилированный пиперидин **22б**, не обладающий такой биологической активностью, находится в энергетически более выгодной конформации с *транс*-диаксиальным расположением заместителей [50]. Следовательно, замещение по азоту вносит негативный вклад в противовирусную активность. Введение фармакофорной гидроксильной группы в адамантановый фрагмент приводит к неактивному 2-(пиперидил-2)адамантанолу-2 (**23**) [51].



Производные 2-(адамантил-2)-2-метилпиперидина **24a-г**, модифицированные по атому азота диалкиламиноэтильными группами, показали себя как перспективные соединения, обладающие противовирусной активностью, в несколько раз превышающей активность ремантадина [52].

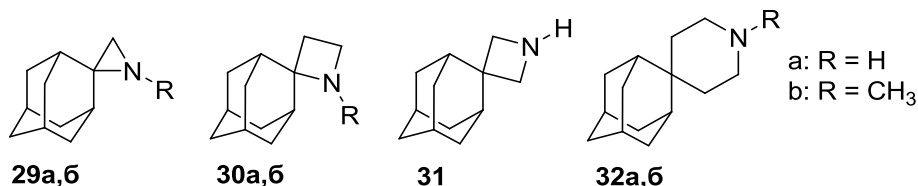
Японскими исследователями показано, что модифицированная адамантильным фрагментом структура известного противопаркинсонического препарата триперидена (**25**) обладает высокой активностью против вируса гриппа А [53].

В 1972 году коллективом ученых из Голландии получена серия спиро-производных адамантана с насыщенными гетероциклами. При исследовании активности *in vivo* и *in vitro* данных соединений в отношении вирусов гриппа А₂ Japan (H2N2) и А₂ Hong Kong оказалось, что спиро[пирролидин-3,2'-адамантан] (**26**) примерно в три раза активнее, чем амантадин; спиро[пиперидин-3,2'-адамантан] (**27**) сравним по активности с амантадином; активность спиро[гексагидроазепин-4,2'-адамантана] (**28**) в два раза превышает активность амантадина [54, 55].

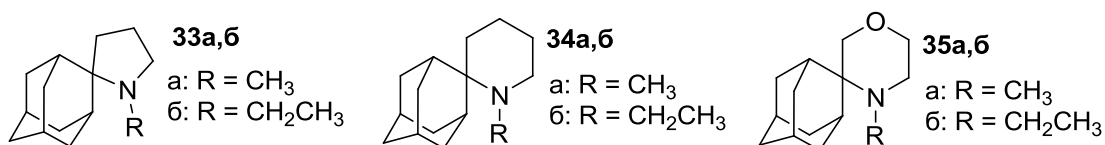


Для изучения биологической активности спирочлененных адамантанов с насыщенными азотистыми гетероциклами был синтезирован ряд соединений **29a,б** – **32a,б**. Было установлено, что с увеличением размера гетероцикла от азиридина до пиперидина биологическая активность в отношении вируса гриппа А H3N2 возрастает.

Наилучшие результаты показал спиро[пиперидин-4,2'-адамантан] (**32a**), который в 12 раз превышает по активности амантадин. Азетидины **30a** и **31** показывают хорошую противовирусную активность, сравнимую с активностью ремантадина, но спиро[азиридин-2,2'-адамантан] (**29a**) проявляет умеренную активность [56]. *N*-Метилирование гетероциклов негативно сказывается на их противогриппозной активности.

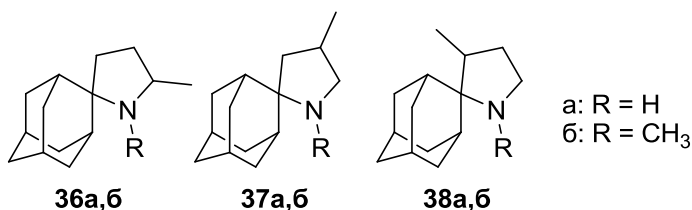


В работе [57] была получена серия спиро[пирролидин-2,2'-адамантанов] и изучена их активность в отношении ряда вирусов. Оказалось, что 1-замещенные спиропирролидины **33a,б** ингибируют цитопатичность вируса гриппа А при более низких концентрациях, по сравнению с амантадином, например, 1-метилспиро[пирролидин-2,2'-адамантан] (**33a**) оказался в 179 раз активнее, чем амантадин. Авторы отметили антигриппозную специфичность полученных соединений, поскольку они оказались совершенно неактивными в отношении других вирусов.



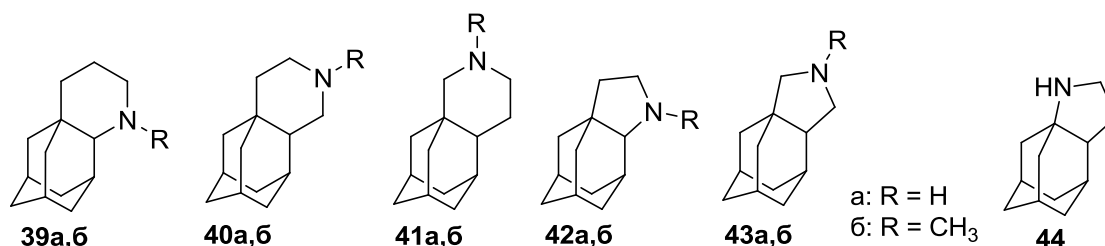
Позже авторами было показано, что 1-метилспиро[пиперидин-2,2'-адамантан] (**34a**) обладает более низкой активностью в отношении гриппа А по сравнению с пирролидиновым аналогом **33a**; морфолиновый аналог **35a** оказался неактивным [58]. Помимо активности против вируса гриппа полученные производные аминоадамантана **34a,б** показали пограничную активность в отношении вируса ВИЧ-1.

Метилированные по атому азота и/или углерода гетероциклического кольца спиро[пирролидин-2,2'-адамантаны] **36-38** показали меньшую активность в отношении вируса гриппа А по сравнению с незамещенным пирролидином **33a** [59].



Еще одним типом соединения адамантанового фрагмента с насыщенными азотистыми гетероциклами является аннелирование. В работе [60] была получена серия 1,2-аннелированных пиперидинами и пирролидинами адамантанов **39a,б** – **43a,б** для

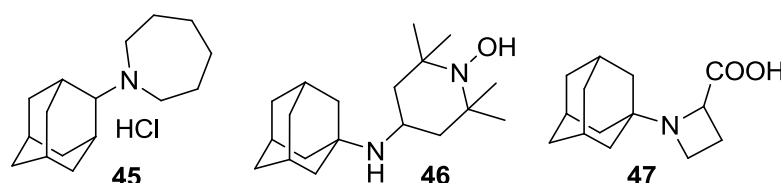
поиска новых противовирусных веществ. Наилучший результат в отношении вируса гриппа А НЗН2 показали пиперидин **41a** и пирролидин **43a**, их активность схожа с активностью ремантадина. Пиперидины **39a,б** и **41б** и пирролидины **42a,б** и **43б** показали умеренную активность, а пиперидины **40a,б** не обладают противовирусным действием. Следует отметить, что введение метильной группы по атому азота не приводит к повышению противовирусной активности веществ, а, наоборот, лишь снижает ее. Данные молекулы также испытывали в отношении вируса гриппа В, однако ни одно из соединений не проявило активности.



Пирролидины **42-44** проявляют не только высокую активность в отношении вируса гриппа, но также способны подавлять процесс репликации вируса гепатита типа M_HV и С [61].

Среди производных адамантана, содержащих насыщенный азотсодержащий гетероциклический фрагмент, найдены вещества, обладающие психотропной, противовоспалительной, анестетической и противоопухолевой активностью.

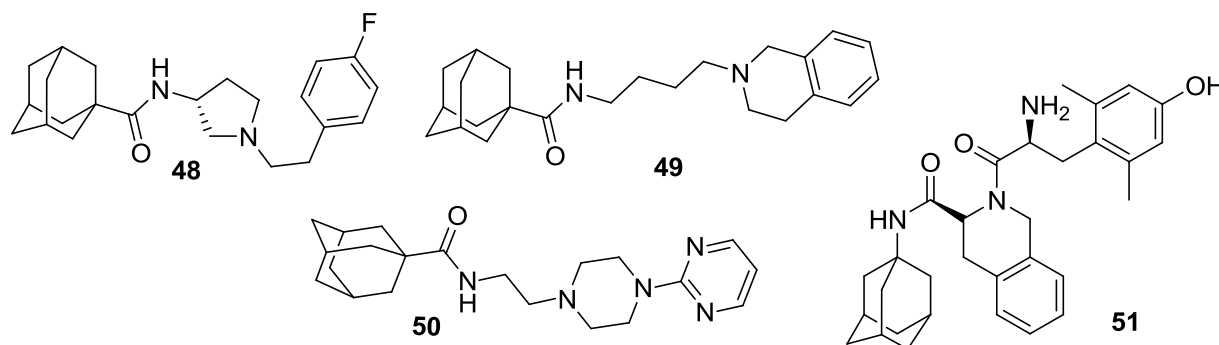
Отечественный препарат гимантан (гидрохлорид N-(2-адамантил)гексаметиленмина, **45**) обладает широким спектром антипаркинсонического действия. Гимантан уменьшает основные проявления 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-индуцированного (МФТП) паркинсонического синдрома у мышей и крыс, он оказался эффективным на ранних стадиях заболевания [62, 63].



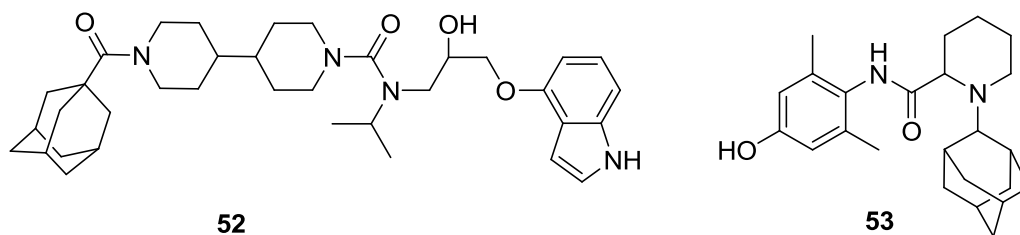
Производное 1-аминоадамантана, 4-(1-адамантиламино)-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-олат (**46**), оказывающее нейропротекторное действие на дофаминэргические нейроны в условиях окислительного стресса, вызванного МФТП, рекомендовано для лечения паркинсонического синдрома [64]. 1-(Адамантил-1)-2-азетидинкарбоновая кислота (**47**) запатентована как антипаркинсоническое средство [65].

Амиды адамантанового ряда, модифицированные насыщенными гетероциклическими заместителями, часто обладают психотропной активностью.

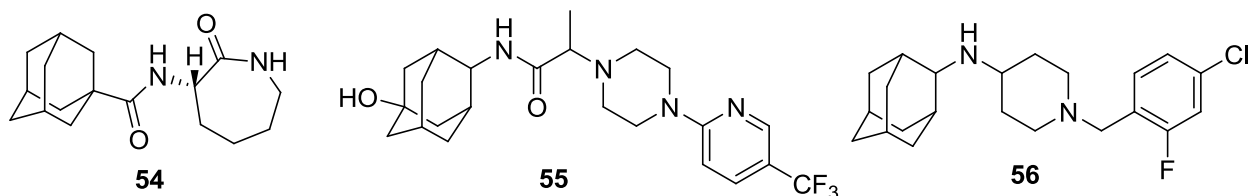
Например, соединения **48-51** показали хорошие результаты в испытаниях *in vitro* и *in vivo* в качестве антидепрессантов благодаря высокому сродству к серотониновым рецепторам (5-HT) [66-69].



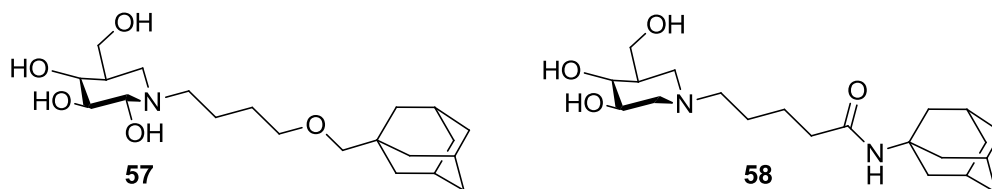
Высокий уровень противоопухолевой активности показал адамантилированный аналог β -адреноблокатора пинолола – адаманолол (**52**), подавляющий экспрессию онкогена *Her2* рака молочной железы [70]. Данная молекула ослабляет транскрипцию онкогена *Her2*, разрушая ассоциацию транскрипционного фактора ESX с его коактиватором *Sur-2* [71].



Ариламид *N*-(адамантил-2)пиперидин-2-карбоновой кислоты **53** имеет высокую местную анестетическую активность, сравнимую по силе с новокаином [72]. Аминокапролактам **54** показал высокую противовоспалительную активность широкого спектра действия, что делает его перспективным объектом для оптимизации структуры и дальнейшего создания лекарственного препарата [73]. Производное 2-аминоадамантиана **55** обладает противовоспалительным действием за счет ингибирующей способности в отношении 11β -гидроксистероиддегидрогеназы I типа [74].

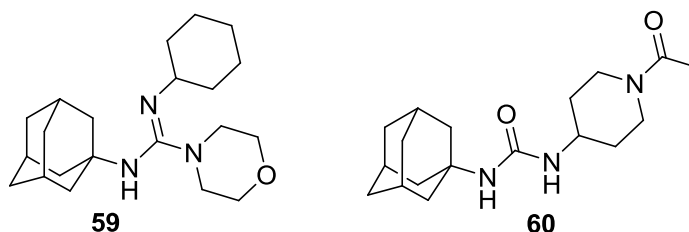


4-(2-Адамантиламино)пиперидин **56** показал высокую активность в качестве антагониста хемокиновых CXCR3-рецепторов, играющих важную роль в развитии раковых заболеваний [75].



Алкалоиды диоксиножиримицин (**57**) и изофагомин (**58**), модифицированные адамантановым фрагментом, обладают противовоспалительным действием и являются потенциальными лекарственными средствами для терапии болезни Гоше и инсулинонезависимого диабета [76, 77].

Производное гуанидина **59** способно оказывать ингибирующее действие на активаторы АТФ-зависимого калиевого канала, регулируя тем самым уровень инсулина в крови [78].



1-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)-3-(адамантил-1)мочевина (**60**) – потенциальный и селективный ингибитор растворимой эпоксидгидролазы (sEH), показала хорошие результаты во второй фазе клинических испытаний на эффективность понижения кровяного давления у пациентов с метаболическим синдромом [79].

Приведенные примеры убедительно иллюстрируют широту биологической активности адамантилсодержащих насыщенных азотистых гетероциклов с одним гетероатомом и обуславливают необходимость поиска новых производных аминоксидантана.

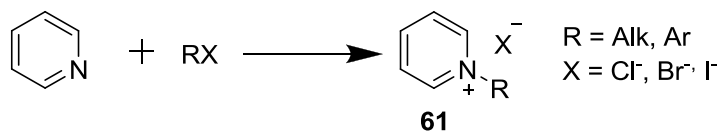
1.2. Химия четвертичных солей пиридиния

Четвертичные соли пиридиния интенсивно используются в качестве алкилирующих агентов, катализаторов межфазного переноса, антисептиков с широким спектром антимикробного действия, красителей, ионных жидкостей, поверхностно-активных веществ, антикоррозионных средств и прекурсоров в синтезе новых органических молекул [80]. Широкий диапазон областей применения диктует постоянную потребность в поиске новых соединений, обладающих максимальным набором полезных свойств, и обуславливает непрерывное развитие химии четвертичных солей пиридиния.

1.2.1. Получение четвертичных солей пиридиния

Благодаря наличию неподелённой пары электронов при атоме азота, не включенной в стабильную ароматическую систему, пиридин и его производные проявляют типичные свойства третичных аминов – связываются в комплексы с кислотами Льюиса, дают соли с неорганическими кислотами, образуют *N*-оксиды под действием перекисей, реагируют с алкилирующими и ацилирующими агентами с образованием *N*-алкил- и *N*-ацилпиридиниевых солей [81, 82].

Основным подходом к синтезу четвертичных солей пиридиния **61** является реакция Меншуткина, или кватернизация, основанная на взаимодействии пиридина с алкил- или арилгалогенидами [83].



К настоящему времени реакция кватернизации достаточно подробно изучена с точки зрения качественных и количественных аспектов. Установлено, что на протекание кватернизации оказывают влияние такие факторы, как строение субстрата и реагента, растворитель и температура реакции [84].

Для первичных алкилгалогенидов реакция протекает по механизму бимолекулярного замещения, причем при переходе от иодистого метила к 1-бромбутану наблюдается понижение скорости реакции (таблица 1) [85-88]. Важную роль играет растворитель: наибольшие скорости реакции наблюдаются в полярных апротонных и неполярных растворителях, например в хлорбензоле, ДМФА и ДМСО.

Рост углеводородной цепи в алкилгалогенидах снижает скорость нуклеофильного замещения. Например, бромистый бутил реагирует с пиридином при комнатной температуре почти в 10^4 раз медленнее, по сравнению с иодистым метилом [88-90]. Для ускорения реакции обычно прибегают к нагреву реакционной массы и использованию растворителей с высоким значением диэлектрической проницаемости.

Немаловажным фактором является строение пиридина. Наличие электроноакцепторных заместителей негативно сказывается на реакционной способности пиридина. Например, 4-цианопиридин реагирует с иодметаном в растворе 2-нитропропана в 10^4 медленнее, чем пиридин [86]. Электронодонорные заместители повышают основность пиридина, однако объемные группы при втором и шестом атоме существенно снижают его реакционную способность [91, 92]. Как видно из таблицы 1, иодистый метил


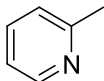
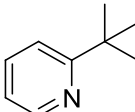
реагирует с 2-пиколином в два раза медленнее по сравнению с пиридином; с 2-*tert*-бутилпиридином – в 2000 раз медленнее.

Для вторичных алкилгалогенидов заметно понижается скорость бимолекулярного замещения даже при увеличении температуры проведения реакции (таблица 1). Кроме того, наблюдаются конкурирующие процессы элиминирования, приводящие к образованию алкенов. Показано, что взаимодействие изопропилбромида или *втор*-бутилбромида с пиридином протекает по пути нуклеофильного замещения, в то время как замена пиридина на 2,6-лутидин в аналогичных условиях приводит лишь к продуктам элиминирования.

Третичные алкилгалогениды реагируют с пиридином по механизму S_N1 , высокие скорости реакции наблюдаются только при проведении взаимодействия при повышенных температурах в среде полярного апротонного или протонного растворителя. Скорость кватернизации пиридинов третичными алкилгалогенидами можно косвенно оценить, сопоставляя различия в реакционной способности четвертичных солей 2,4,6-трифенилпиридиния в реакции сольволиза [90, 91].

Таблица 1

Константы скорости второго порядка для реакции между алкилгалогенидами и пиридинами

	MeI			EtI			<i>i</i> -PrI			<i>n</i> -BuBr		
	Растворитель	t, °C	k_2 , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹ [ссылка]	Растворитель	t, °C	k_2 , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹ [ссылка]	Растворитель	t, °C	k_2 , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹ [ссылка]	Растворитель	t, °C	k_2 , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹ [ссылка]
	PhNO ₂	25	343·10 ⁶ [85]	PhNO ₂	25	18.3·10 ⁶ [85]	PhNO ₂	25	0.941·10 ⁶ [85]	Сульфолан	25	0.028·10 ⁶ [88]
	PhNO ₂	80	10·10 ⁸ [85]	PhNO ₂	80	173.6·10 ⁶ [85]	PhNO ₂	80	10.0·10 ⁶ [86]	Сульфолан	80	1.512·10 ⁶ [88]
	2-нитропропан	25	0.163·10 ³ [86]	2-нитропропан	25	8.24·10 ⁶ [86]	-	-	-	-	-	-
	PhNO ₂	25	162.0·10 ⁶ [85]	PhNO ₂	25	4.27·10 ⁶ [86]	PhNO ₂	25	0.050·10 ⁶ [85]	-	-	-
	PhNO ₂	25	0.08·10 ⁶ [85]	PhNO ₂	25	-	PhNO ₂	25	-	-	-	-

Было установлено, что скорость замещения пиридином *N*-алкил-2,4,6-трифенилпиридиниевого катиона по механизму S_N1 возрастает в ряду: *N*-метил- < *N*-аллил- < *N*-бензил- < изопропил- < *втор*-бутил- < *трет*-бутил-, причем значения *k*₁ для первичных алкилгалогенидов близки к нулю (таблица 2) [95].

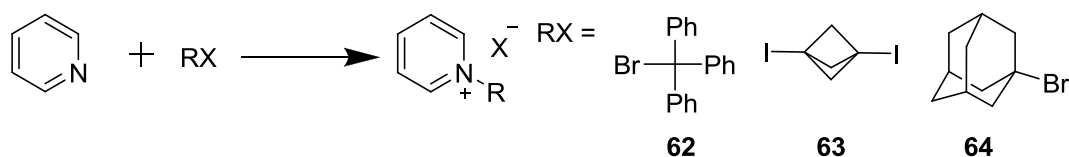
Таблица 2

Константы скорости первого и второго порядка для реакции сольволиза пиридином солей *N*-алкил- 2,4,6-трифенилпиридиния

	<i>N</i> -бензил-	<i>изо</i> -пропил-	<i>втор</i> -бутил-	<i>трет</i> -бутил
$k_2 \cdot 10^3$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	0.032	<0.01	<0.01	<0.01
$k_1 \cdot 10^5$, ·с ⁻¹	<0.1	0.94	3.0	4.0

В случае третичных алкилгалогенидов также могут протекать конкурирующие реакции элиминирования. Например, пиридин и *трет*-бутилбромид в присутствии AgBF₄ количественно образуют 1-*трет*-бутилпиридиниевый ион [96], в то время как пиридин и *трет*-амилбромид дают смесь продуктов, в том числе и изомерные пентены.

Конформационно зафиксированные и стерически нагруженные третичные субстраты, такие как трифенилгалогенметаны (**62**), 1-иодбицикло[1.1.1]пентан (**63**), 1-иод- и 1-бромадамантан (**64**), практически не реагируют с пиридином и его производными при атмосферном давлении. Для получения четвертичных солей с выходами от умеренных до высоких обычно прибегают к длительному нагреванию в запаянной ампуле смеси алкилгалогенида и соответствующего пиридина в полярном растворителе [97-100].



В большинстве случаев 2-замещенные производные пиридина, такие как 2-пиколин, 2,4-лутидин и хинолин, не образуют продуктов кватернизации с третичными алкилгалогенидами. В реакции 2-пиколина с 1-иодбицикло[1.1.1]пентаном был выделен только продукт элиминирования – [1.1.1]пропеллан [99]. Заметим, что в случае с 1-бромадамантаном протекание элиминирования запрещено по правилу Бредта [101, 102].

Помимо влияния строения алкильного фрагмента на механизм и скорость реакции нуклеофильного замещения немаловажным фактором является прочность связи C-Hal. Легкость отщепления галогенов как в случае S_N1, так и в случае S_N2 реакции возрастает в ряду F < Cl < Br < I; лучшими «уходящими группами» являются бромид-ион и иодид-ион [103].

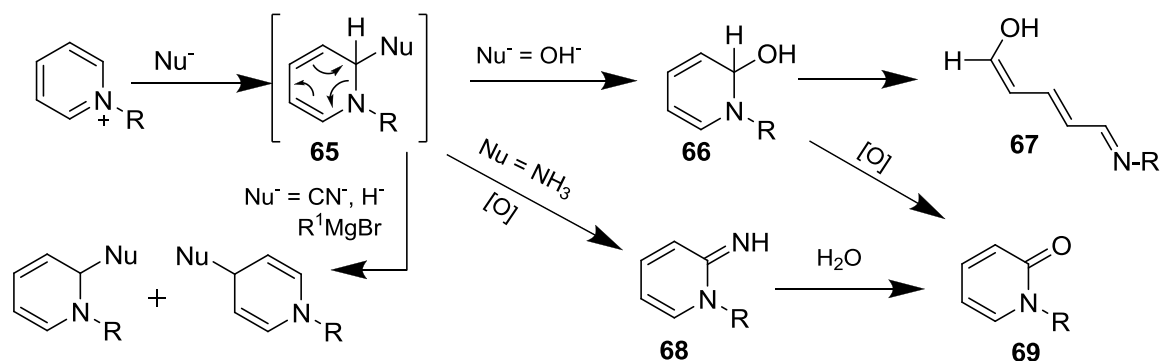
Кватернизация пиридина протекает с первичными и вторичными алкилгалогенидами по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения и чувствительна к стерическим факторам. Наличие в пиридиновом кольце любых заместителей в α -положении или электроноакцепторных заместителей в β - и γ -положении, а также увеличение молекулярной массы или разветвление алкильной компоненты существенно затрудняет протекание реакции.

1.2.2. Химические свойства четвертичных солей пиридиния

Наличие электроноакцепторного четвертичного атома азота в структуре галогенидов *N*-алкилпиридиния приводит к понижению энергии ароматической системы, вследствие чего четвертичные соли практически не реагируют с электрофилами [104]. Повышенной реакционной способностью в пиридиновом кольце обладают второй и четвертый атом углерода, они подвержены нуклеофильной атаке.

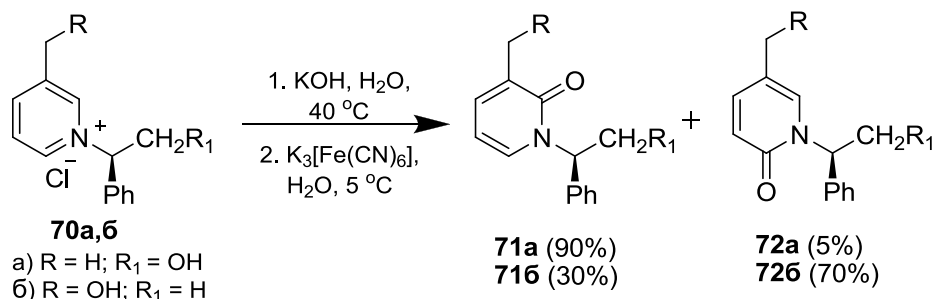
Соли *N*-алкилпиридиния менее электрофильны, чем их *N*-ацильные аналоги, поэтому присоединение нуклеофилов требует более жестких условий проведения реакции [105].

В пиридиновом кольце положительный заряд на атоме азота облегчает атаку нуклеофильными реагентами в положение 2 или 4 [106]. Гидроксид-, алкоксид-, сульфид-, цианид- и гидрид- (в составе боргидрида) ионы, некоторые карбанионы легко атакуют положение 2 в мягких условиях, образуя начальные аддукты типа **65**. Эти неароматические аддукты могут быть выделены в некоторых случаях, но, в основном, они быстро подвергаются дальнейшим превращениям с образованием анилов глутаконового альдегида, пиридона-2, пиридин-2(1H)-имина, дигидропиридина и т.д.



В водных растворах щелочей из четвертичной соли пиридиния первоначально образуется «псевдооснование» **66**, которое может быть окислено гексацианоферратом калия до *N*-замещенного пиридона-2 [107, 108]. Заместители в пиридиновом кольце оказывают влияние на строение образующихся продуктов [109, 110]. В случае окисления

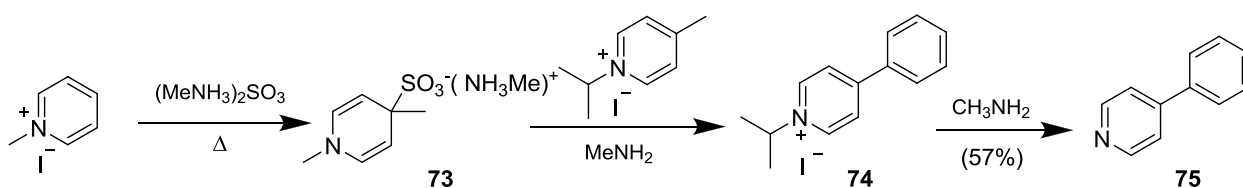
солей 3-метил- или 3-этилпиридина образуется только 3-замещенный пиридон-2 **71a**, в то время как объемные заместители в 3-м положении пиридина создают стерические затруднения для нуклеофильной атаки гидроксид-иона по второму атому углерода, в результате чего преимущественно образуется 5-замещенный пиридон-2 **72b**.



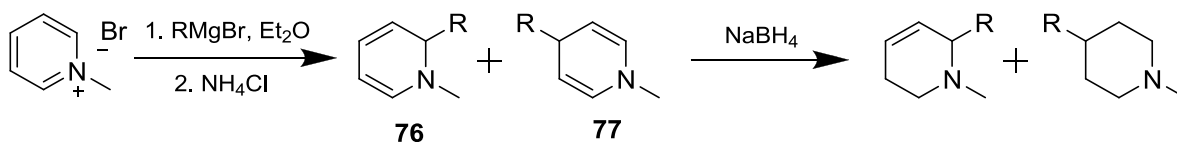
Взаимодействие четвертичной пиридиновой соли с аммиаком в присутствии перманганата калия приводит к формированию пиридин-2(1*H*)-имина **68**, легко превращающегося в 2-пиридон **69** при гидролизе [111].

Щелочной гидролиз пиридиновых солей, который также называют реакцией Цинке, приводит к раскрытию гетероцикла с образованием 5-иминопентадиен-1,3-ола-1 **67**, который далее распадается на первичный амин и глутаконовый альдегид [112, 113].

На основе реакции Цинке был разработан метод получения 4-арилпиридинов из пиридиновых солей [114]. Маршрут реакции заключается в первоначальной нуклеофильной атаке сульфит-аниона по γ -положению иодида 1-метилпиридиния, приводящей к формированию неустойчивого 1,4-дигидропиридина **73**, который раскрывается с образованием производного глутаконового диальдегида. Далее под действием основания диальдегид вступает в конденсацию с метильной группой соли 4-метилпиридиния, в результате чего образуется соль 4-фенилпиридиния **74**, *N*-деалкилирование которой приводит к 4-фенилпиридину **75**.

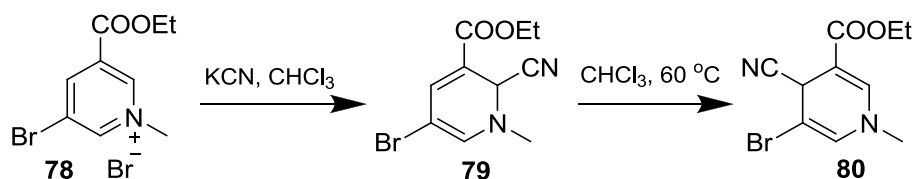


Взаимодействие четвертичных солей с реактивом Гриньяра приводит к образованию смеси 1,2- и 1,4-дигидропиридинов **76** и **77**, которые без выделения подвергаются дальнейшим превращениям [115, 116], например, восстановлению [117, 118] для получения более стабильных продуктов.

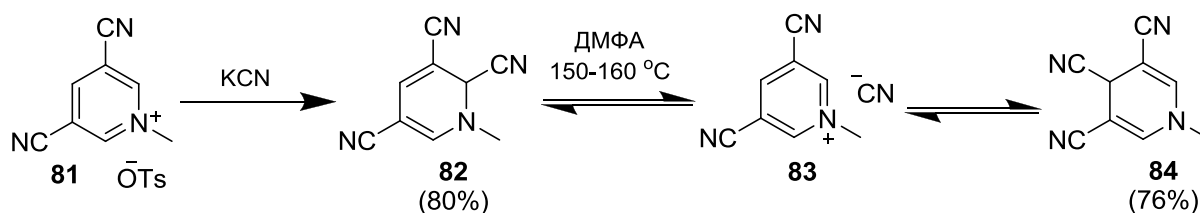


Высокие выходы продуктов нуклеофильного присоединения цианид-иона наблюдаются только у пиридиниевых солей, содержащих электроноакцепторные заместители при β -углеродном атоме кольца [119].

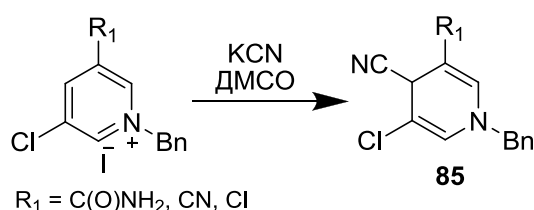
В реакции бромида **78** с цианидом калия основным продуктом является 1,2-дигидропиридин **79**. Однако продукт 1,2-присоединения **79** неустойчив и при кипячении в хлороформе превращается в более стабильный 1,4-дигидропиридин **80** [119]:



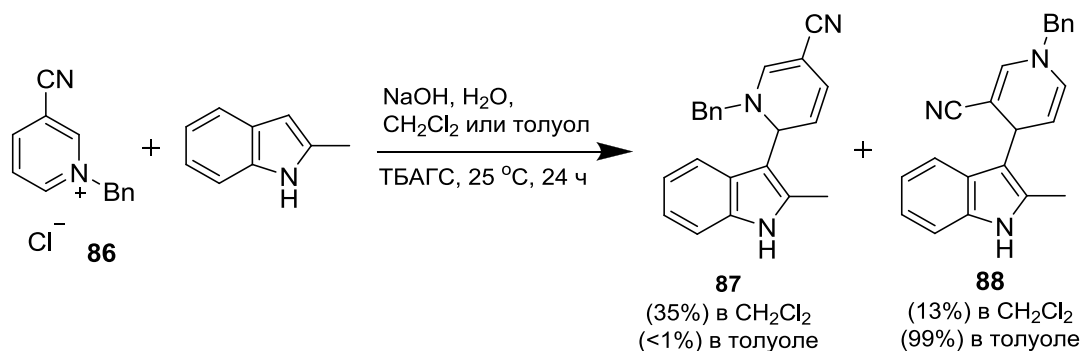
Было показано, что превращение 1,2-дигидропиридина **82**, полученного из тозилата **81**, в 1,4-дигидропиридин **84** протекает через стадию образования цианида пиридиния **83**, что свидетельствует об обратимости всего процесса в целом [120].



Проведение реакции в диметилсульфоксиде приводит к образованию 4-циано-1,2-дигидропиридина **85** [121]. Как отметили авторы, региоселективность присоединения цианид-иона может быть связана с эффектами растворителя и не зависит от природы заместителей в пиридиновом кольце.

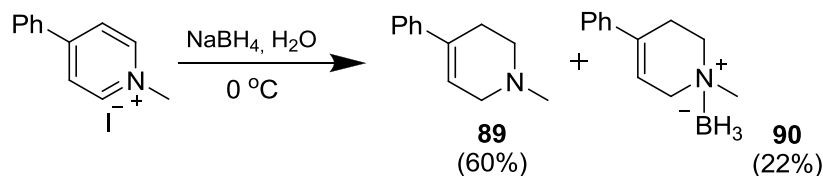


В результате нуклеофильного присоединения индола к четвертичным солям пиридиния образуются дигидропиридины [122]. Авторы показали важную роль природы растворителя. При проведении реакции с солью **86** в системе водная щелочь - хлористый метилен в присутствии катализатора межфазного переноса (ТБАГС) преимущественно образуется продукт α -присоединения **87**. При использовании толуола выделен только продукт γ -присоединения **88**.

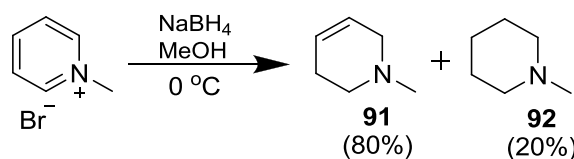


Еще одной распространенной реакцией нуклеофильного присоединения является взаимодействие четвертичных солей пиридиния с комплексными гидридами металлов. Восстановление боргидридом натрия солей пиридиния первоначально приводит к образованию нестабильных дигидропиридинов, присутствие которых можно обнаружить лишь с помощью ЯМР-спектроскопии [123]. Эти дигидропиридины быстро восстанавливаются в тетрагидропиридины [124-126], если концентрация протонов не будет уменьшена добавлением щелочи или цианид-иона [127]. В этом случае получается смесь 1,2- и 1,6-дигидропиридинов.

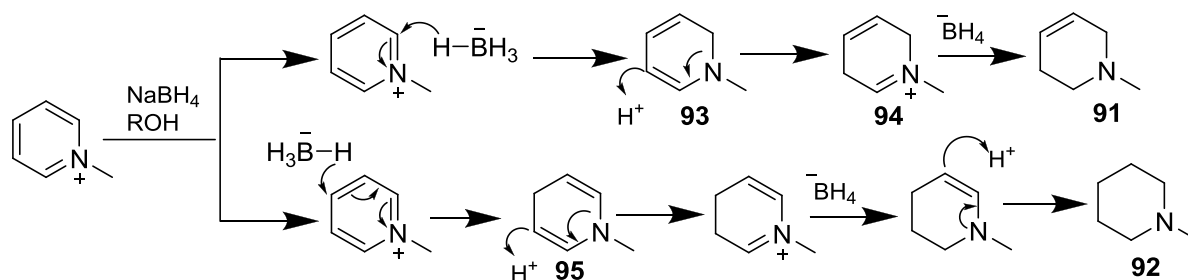
Обработка четвертичных солей боргидридом натрия в воде приводит к образованию соответствующего 1,2,3,6-тетрагидропиридина **89** в смеси с аминоборановым комплексом **90** [128].



При проведении аналогичной реакции в метаноле продуктом реакции является смесь 1,2,3,6-тетрагидропиридина **91** и пиперидина **92** [129].

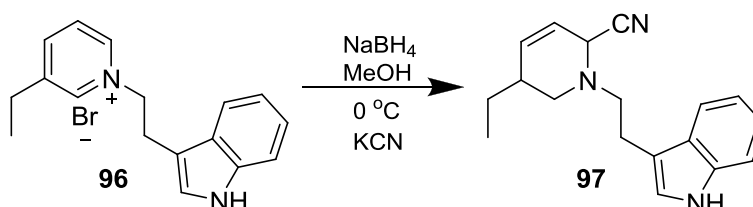


Механизм этих превращений заключается в первоначальной нуклеофильной атаке тетрагидроборат-ионом по положению 2 пиридинового цикла, кинетически более выгодному, с образованием 1,2-дигидропроизводного **93**. При отсутствии значительных пространственных затруднений диенамин **93** протонируется по центру высшей электронной плотности, и промежуточная иммониевая соль **94** быстро восстанавливается борогидридом натрия до тетрагидропроизводного **91**. Нуклеофильная атака тетрагидроборат-иона на γ -углеродный атом приводит к формированию 1,4-дигидропиридина **95**, который последовательно восстанавливается до пиперидина **92**.

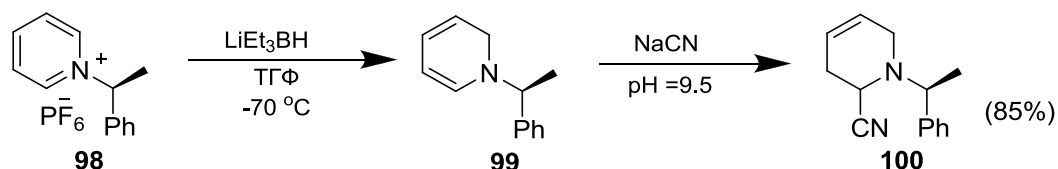


Иногда в смеси продуктов восстановления наблюдаются пиперидины, 1,2-дигидропиридины и продукты раскрытия пиридинового кольца – алкиламино-1,3-пентадиены [130].

Восстановление четвертичной соли пиридиния **96** боргидридом натрия в присутствии цианида калия ведет к региоселективному образованию 2-циано-1,2,5,6-тетрагидропиридина **97** [131].

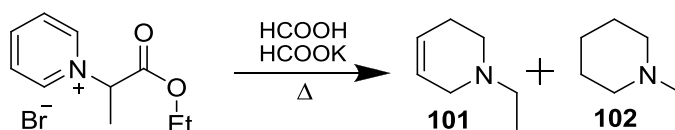


Обработка 1,2-дигидропиридина **99**, полученного взаимодействием соли **98** с триэтилборгидридом лития при пониженных температурах, цианид-анионом приводит к селективному образованию 2-циано-1,2,3,6-тетрагидропиридина **100** [132].



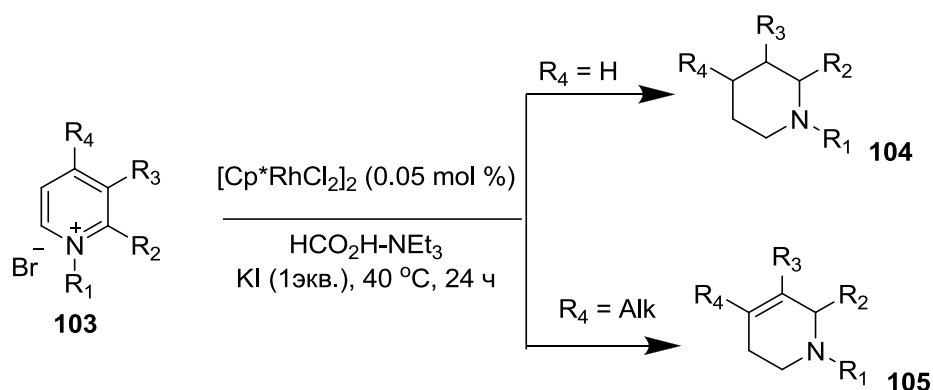
Четвертичные соли пиридиния способны восстанавливаться не только под действием комплексных гидридов металлов. Например, восстановлением четвертичных солей пиридина в разбавленной серной кислоте на свинцовых электродах были получены производные 1,2,3,6-тетрагидропиридина и пиперидина [133]. Позднее было показано, что присутствие в реакционной смеси алифатического кетона (ацетона или циклопентанона) приводит к смеси продуктов, содержащей производные *N*-алкилпиперидина, *N*-алкил-1,2,3,6-тетрагидропиридина и *N*-алкил-1,2,3,4-тетрагидропиридина [134].

Р. Лукеш показал, что из четвертичных солей пиридина с некоторыми этиловыми эфирами алифатических бромкислот под действием муравьиной кислоты в присутствии плавящего формата калия получается смесь 1,2,3,6-тетрагидропиридина **101** и пиперидина **102** в соотношении 2:1 [135].

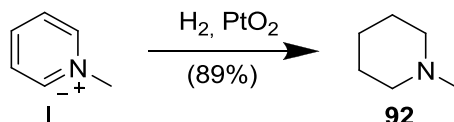


Галогениды *N*-алкилпиридиния и его аналогов при обработке смесью муравьиной кислоты и формиата натрия превращаются в соответствующие 1-алкилпиперидины. Замена формиата натрия на триэтиламин приводит к частичному гидрированию пиридинового кольца с образованием тетрагидропиридина **101** [136].

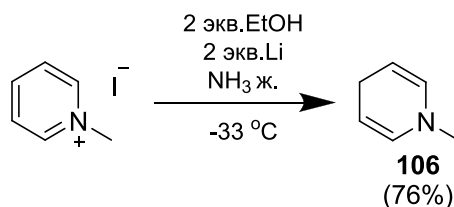
Как оказалось, заместители в гетероциклическом кольце могут оказывать существенное влияние на направление восстановления. При гидрировании пиридиниевых солей **103** с заместителями при втором или третьем атоме углерода количественно образуются пиперидины **104**. В случае 4-замещенных пиридиниевых солей в аналогичных условиях получают только 1,2,3,6-тетрагидропиридины **105**. По мнению авторов, наличие алифатической или ароматической группы в четвертом положении пиридина препятствует гидрированию по пути 1,4-присоединения, вследствие чего образуется 1,2,3,6-тетрагидропиридин. Восстановление солей незамещенного пиридина, например, бромида 1-бензилпиридиния, приводит к смеси пиперидина и тетрагидропиридина в соотношении 3:2 [137].



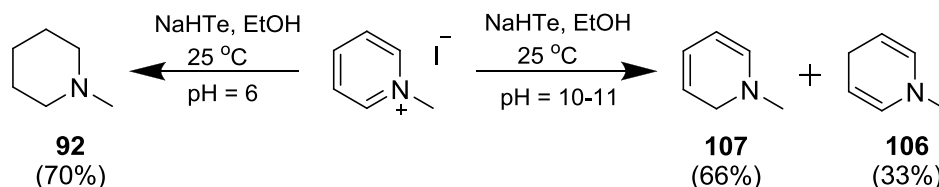
Для селективного восстановления четвертичных солей пиридиния до *N*-алкилпиперидинов обычно прибегают к гидрированию на катализаторе Адамса [138].



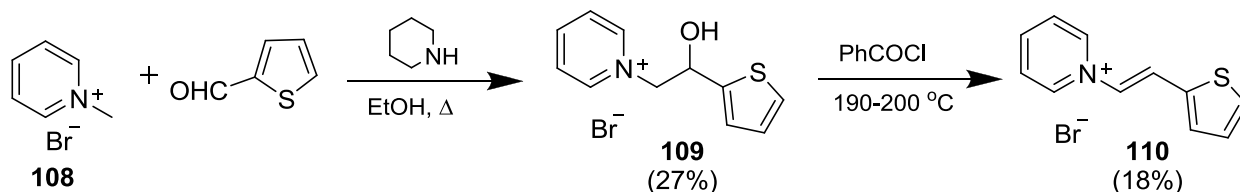
Восстановление по Бёрчу иодида 1-метилпиридиния приводит к образованию 1,4-дигидропиридина **106** [139].



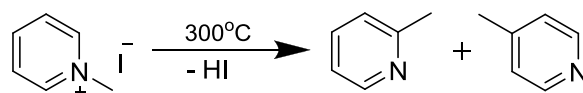
Строение продуктов восстановления иодида 1-метилпиридиния гидротеллуридом натрия зависит от pH среды. При pH = 10-11 образуется смесь 1,2- и 1,4-дигидропидинов (**107** и **106**) в соотношении 2:1. При pH= 6 образуется только 1-метилпиперидин (**92**) [140].



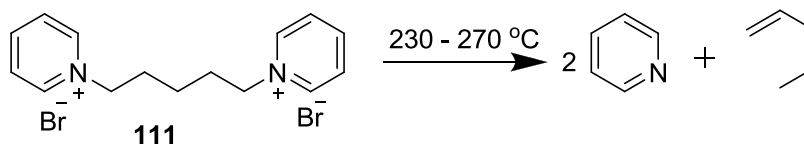
Соли 1-метилпиридиния под действием сильных оснований могут вступать в реакцию нуклеофильного присоединения с ароматическими альдегидами. Так из соли **108** и 2-тиофенового альдегида в присутствии пиперидина образуется 2-(пиридил-1)этанол **109**, дегидратацией которого можно получить винильное производное **110** с суммарным выходом 18% [141].



Под действием высоких температур четвертичные соли способны претерпевать перегруппировку или разрушаться с выделением алкена. В 1888 году Ладенбург показал, что нагрев иодида 1-метилпиридиния в стеклянной ампуле при температуре свыше 300°C приводит к внутримолекулярной перегруппировке с образованием 2- и 4-метилпиридинов [142]:

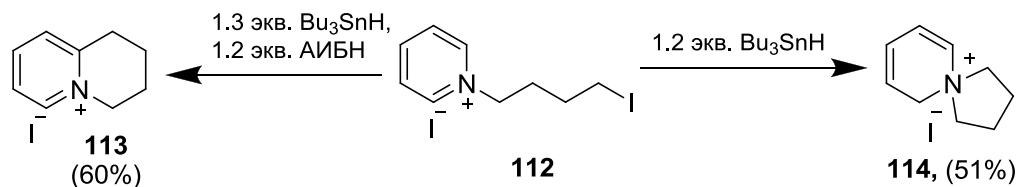


Позднее было показано, что нагрев бис-кватернизированной соли **111** до 230°C приводит к термической деструкции с образованием свободного пиридина и пентадиена-1,3 [143].

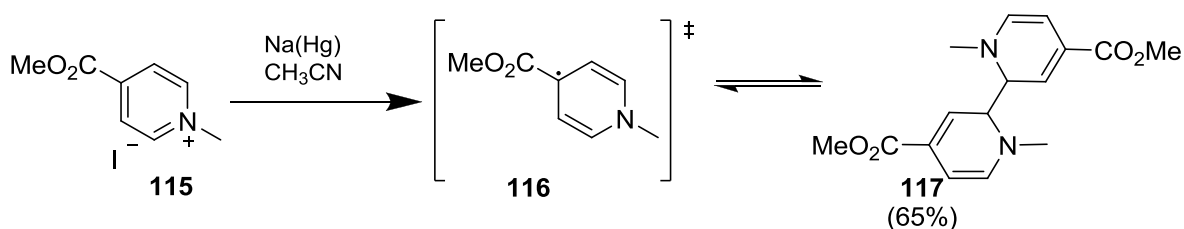


Пиридиновые соли способны претерпевать различные превращения при участии радикальных реагентов, многие из них аналогичны реакциям бензола.

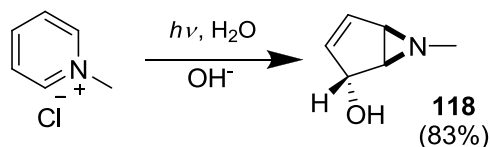
В результате взаимодействия иодида (**112**) с трибутилоловогидридом в присутствии АИБН происходит внутримолекулярная циклизация с образованием тетрагидрохинолизиновой соли **113** [144]. Реакция иодида **112** с трибутилоловогидридом при отсутствии АИБН приводит к образованию только спиро-производного **114** [145].



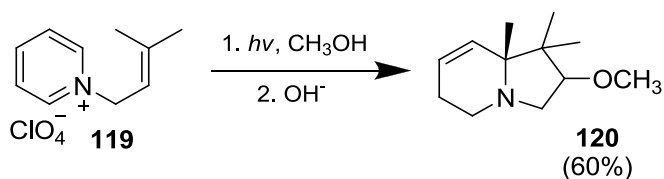
В работе [146], посвященной исследованию устойчивости радикалов, показано взаимодействие соли **115** в ацетонитриле с амальгамой натрия, приводящее к образованию относительно стабильного радикала **116**, который, по мнению авторов, димеризуется при 350 °С в продукт **117**.



Интересным свойством четвертичных солей пиридина является способность подвергаться фотохимическим превращениям. Например, облучение щелочного раствора хлорида 1-метилпиридиния приводит к образованию 3-гидрокси-1-метил-азабицикло[3.1.0]пентена-3 (**118**) [147, 148].



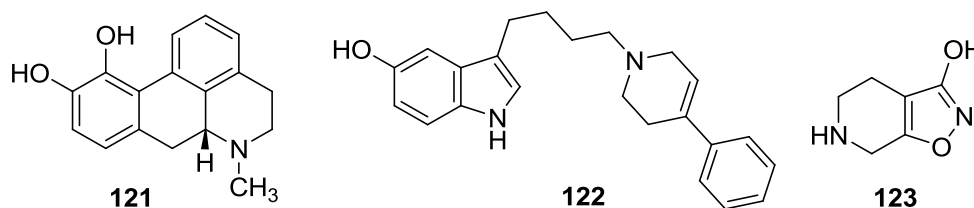
Четвертичные соли пиридина с аллильным заместителем при атоме азота под действием ультрафиолетового облучения подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием производных индолизина. Облучение метанольного раствора соли (**119**) приводит к образованию гексагидроиндолизина **120** [149].



На основе рассмотренных примеров можно заключить, что наличие электроноакцепторного четвертичного азота повышает реакционную способность пиридиниевых солей в реакциях нуклеофильного присоединения с образованием неароматических продуктов. Как правило, объемные заместители во 2-м и 4-м положении пиридинового цикла оказывают существенное влияние на направление нуклеофильной атаки.

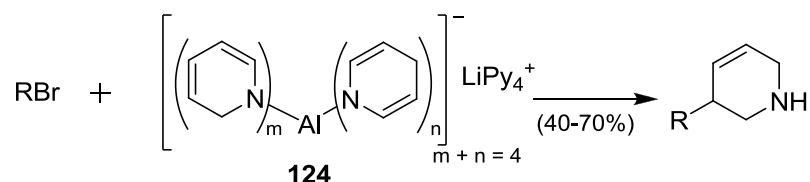
1.3. Структура и химические свойства 1,2,3,6-тетрагидропиридинов

Тетрагидропиридиновая система является удобным предшественником для синтеза функционально замещенных пиперидинов – перспективных биологически активных соединений. Кроме того, фрагмент тетрагидропиридина входит в структуру большого числа природных алкалоидов, лекарственных средств и кандидатов [150], например **121-123**, обладающих различными видами нейроактивности [151].

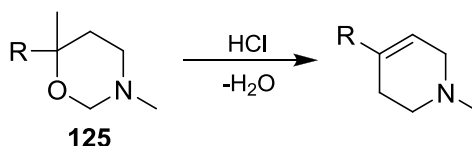


Наиболее распространенным способом получения 1-замещенных 1,2,3,6-тетрагидропиридинов является восстановление четвертичных солей пиридиния борогидридом натрия, подробно рассмотренное в предыдущей главе литературного обзора.

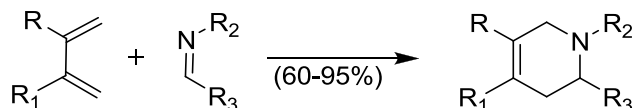
Тетрагидропиридиновые системы можно получать взаимодействием арилгалогенидов с реагентом Ландсбури [152] (тетракис(*N*-дигидропиридил)-алюминат тетракис(пиридин)-лития, **124**). В данную реакцию можно вводить бензил-, аллил- и пропаргилбромиды а также алкилиодиды [153].



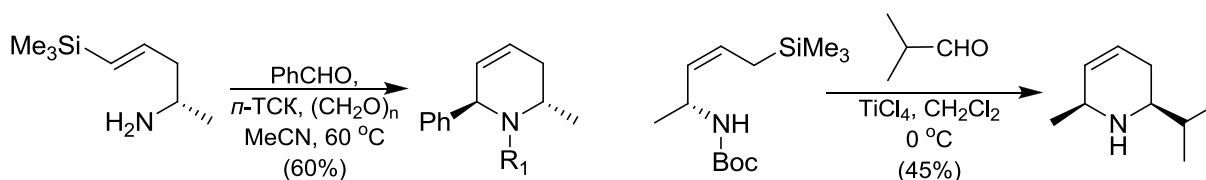
Еще одним способом синтеза 1,2,3,6-тетрагидропиридинов с хорошими выходами является кислотнo-катализируемая перегруппировка 3,6-диметилтетрагидро-1,3-оксазинов (**125**) [154].



Тетрагидропиридиновый фрагмент может быть сформирован в процессе межмолекулярной циклизации алифатических соединений, например, в аза-реакции Дильса-Альдера между имидами, генерируемыми *in situ* из формальдегида и первичных аминов, и различными диенами в мягких условиях [155-157].



По реакции Манниха из винилсиланов [158] или аллилсиланов [159] и альдегидов в присутствии кислот Бренстеда или Льюиса можно стереоселективно получить 2,6-диалкилтетрагидропиридины.



1.3.1. Структура и конформационные особенности 1,2,3,6-тетрагидропиридинов

Понимание взаимосвязи между конформационными особенностями тетрагидропиридинового кольца и его свойствами важно с практической точки зрения, поскольку структура тетрагидропиридина часто встречается в биологически активных веществах и лекарственных средствах.

Циклогексен считается модельной молекулой для всех тетрагидроароматических соединений, в том числе и 1,2,3,6-тетрагидропиридина.

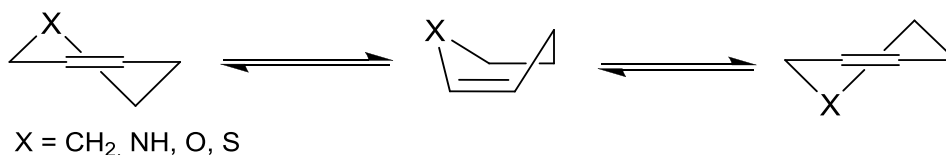


Рис. 1. Конформационные превращения циклогексена и подобных ему структур

Молекулярная структура и конформационные характеристики циклогексена были широко исследованы с помощью различных экспериментальных и теоретических методов [160, 161]. Было установлено, что равновесная конформация циклогексена представляет собой полукресло с торсионным углом C-3 – C-4 – C5 – C6 величиной примерно 60° [162,

163]. Метиленовые протоны в циклогексене при С-4 и С-5 называют экваториальными и аксиальными, в то время как метиленовые протоны при атомах углерода 3 и 6, практически лежащих в плоскости двойной связи, называют «псевдоаксиальными» (Ψ - a) и «псевдоэкваториальными» (Ψ - e).

Инверсия кольца в циклогексене заключается во взаимопревращении одной конформации полукресла (рис. 2, структура **A**) в симметричную ей другую конформацию полукресла (рис. 2, структура **B**), протекающем через промежуточную форму лодки (рис. 2, структура **Б**) [164, 165]. Энергетический барьер данного конформационного перехода составляет от 4.2 до 10.3 ккал/моль, согласно расчетным и экспериментальным данным [166-168].

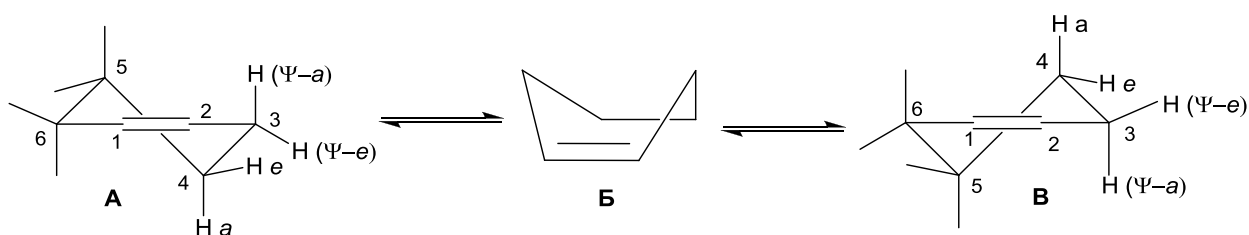


Рис. 2. Инверсия циклогексена.

У тетрагидропиридинов реализуется геометрия, подобная карбоциклическому аналогу – циклогексену, для них также характерна конформация полукресла. Однако, геометрические параметры 1,2,3,6-тетрагидропиридина несколько отличаются от циклогексена. Торсионные углы между атомом азота и атомами С-2 и С-6 составляют 71.1° и -50.9° соответственно, превышая тем самым значения аналогичных торсионных углов в циклогексене (рис. 3). Вследствие этого молекула тетрагидропиридина является не такой уплощенной, как циклогексен, что подтверждается набором расчетных и экспериментальных данных [169, 170].

Двойная связь в тетрагидропиридине более вытянута, по сравнению со связью в циклогексене, и составляет 1.32-1.34 Å по различным данным [168, 169]. В то же время связи N-C2 и N-C6 укорочены, их длина составляет 1.46 Å. Таким образом, геометрия 1,2,3,6-тетрагидропиридина представляет собой конформацию полукресла, несколько приближенную к конформации кресла пиперидина, что отражается в повышении величины энергетического барьера инверсии 1,2,3,6-тетрагидропиридина по сравнению с циклогексеном [169].

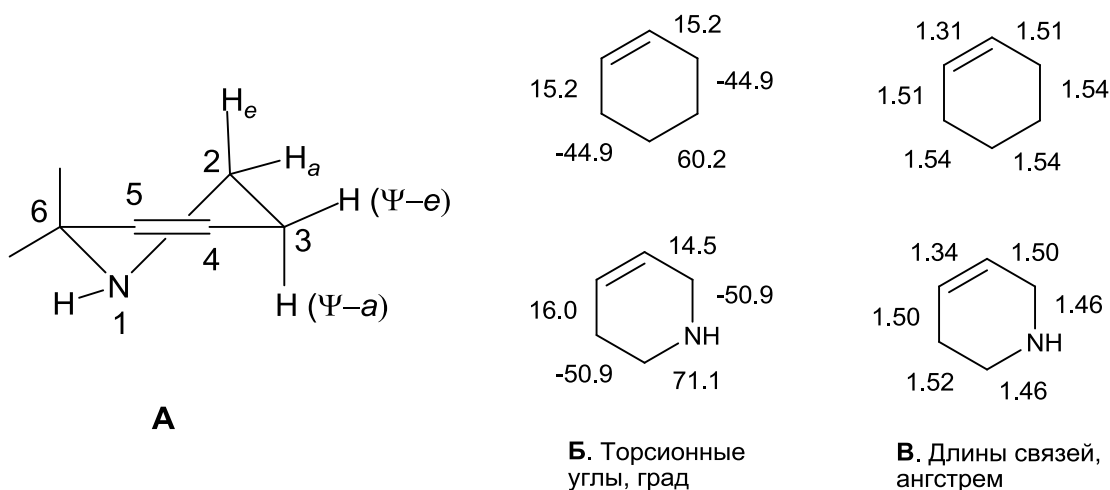


Рис. 3. Структурные особенности 1,2,3,6-тетрагидропиридина. **А.** Конформация «полукресло». Торсионные углы (**Б**) и длины связей (**В**) в циклогексене и тетрагидропиридине.

На основе накопленного массива экспериментальных и теоретических данных, можно однозначно утверждать, что наиболее выгодной конформацией для 1,2,3,6-тетрагидропиридина является полукресло с экваториальным расположением заместителя при атоме азота и барьером инверсии в пределах от 7.8 до 9.0 ккал/моль [171-174]. При этом конфигурация атома азота в обоих конформерах пирамидальная. Было установлено, что для экваториального конформера тетрагидропиридина значение дипольного момента составляет 0.990 Д, для аксиального – 1.007 Д [171].

Для сравнения, величины барьера инверсии третичных циклических и ациклических аминов могут варьироваться от 5.9-11.9 ккал/моль [175, 176]

Теоретические расчеты структуры 1,2,3,6-тетрагидропиридина методом Хартри-Фока в базисе 6-31G(d) показали, что для него характерны две конформации полукресла с экваториальным и аксиальным расположением заместителя при атоме азота [169]. По результатам квантово-химических расчетов методом MP2/6-31G(d,p) оказалось, что аксиальный конформер лежит ниже по энергии на 0.3 ккал/моль, чем экваториальный конформер, что несколько противоречит общепринятому представлению об устойчивости конформеров тетрагидропиридина [177]. Согласно данным расчетам барьер инверсии тетрагидропиридина составляет 7.87 ккал/моль. Изменение конформации 1,2,3,6-тетрагидропиридинового цикла требует больше энергии за счет того, что одновременно с инверсией кольца происходит инверсия азота (рис. 4), что было подтверждено данными низкотемпературного динамического ЯМР эксперимента [178].

Катрицкий с сотрудниками на основе данных низкотемпературного эксперимента ЯМР для *N*-метил- и *N,C*-полиметилпроизводных тетрагидро-1,3-оксазина, гексагидропиридазина и гексагидропиримидина предложили эмпирическое правило для

определения барьера инверсии *N*-метильной группы в шестичленных гетероциклах [179]. В основе данного правила лежит утверждение, что экваториально ориентированная группа 3-CH₃ в диметилированных тетрагидро-1,2-оксазине, гексагидропиридазине и гексагидропиримидине повышает значение барьера инверсии атома азота в данных молекулах; в то время как для изомеров с аксиально ориентированной группой 3-CH₃ барьер инверсии азота оказывался меньше. Исходя из данного факта, авторы выдвинули предположение, что подобная закономерность справедлива и для других насыщенных шестичленных гетероциклов, в том числе для пиперидина.

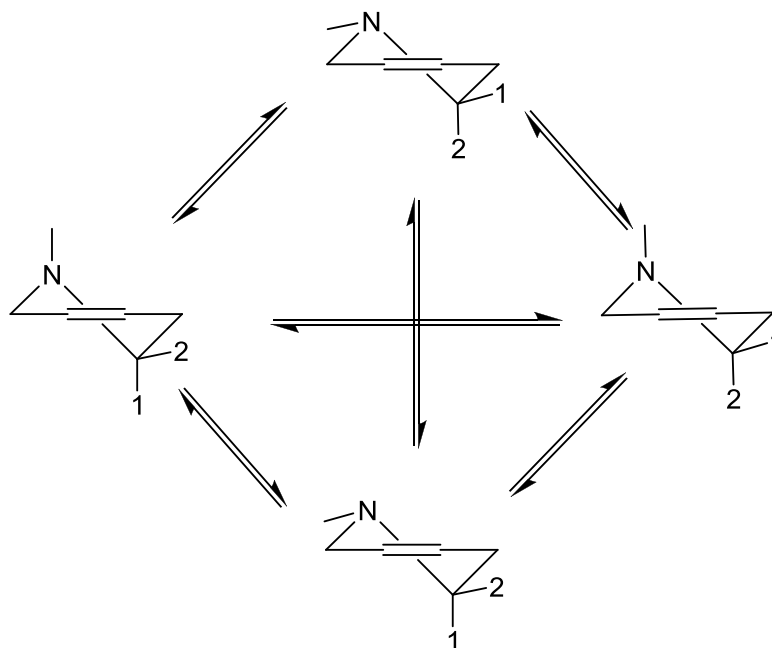


Рис. 4. Конформационные превращения 1,2,3,6-тетрагидропиридина.

Данная работа была подвержена критике со стороны Ридделла [180], которые проверили некоторые значения энергетических барьеров, предложенных Катрицким и коллегами. Они комментировали трудности в получении надежного значения барьера инверсии азота для таких ненагруженных шестичленных колец, как 1-метилпиперидин.

При переходе от свободного основания к *N*-замещенному тетрагидропиридину барьер инверсии обычно повышается [181], заместитель занимает наиболее выгодное экваториальное расположение при атоме азота.

Для *N*-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина реализуется сочетание инверсии кольца и инверсии азота, при этом эти процессы протекают одновременно, но не являются синхронными. Измерение скорости обмена метиленовых протонов при C-1 тетрагидроизохинолинового кольца методом динамического ЯМР эксперимента позволяет утверждать, что более медленным процессом является инверсия азота. Процесс инверсии кольца можно оценить, «изолировав» вклад инверсии азота путем измерения сигналов диастереотопных протонов раствора гидрохлорида тетрагидроизохинолина. Поскольку

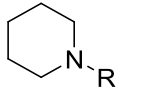
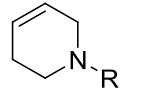
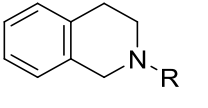
инверсия азота не может происходить в четвертичных аммонийных соединениях, измеренная скорость обмена протонов соответствует скорости инверсии гетероциклического кольца. Суммарный барьер инверсии составляет 8.3 ккал/моль в растворе винилхлорида и 12 ккал/моль в водном растворе [182]. Завышенное значение барьера инверсии тетрагидроизохинолина в водном растворе авторы объясняют вкладом водородных связей.

В случае протонированных производных *N*-алкилтетрагидропиридина инверсия азота становится невозможной, алкильный заместитель занимает наиболее выгодное экваториальное положение [183].

Олефиновый фрагмент в тетрагидропирidine оказывает влияние на его физико-химические характеристики. Например, основность 1,2,3,6-тетрагидропиридина несколько ниже по сравнению с насыщенным пиперидином; конденсированное бензольное кольцо в 1,2,3,4-тетрагидроизохинолине также негативно влияет на основность молекулы. Для *N*-метилированных производных значения pK_a оказываются еще ниже (таблица 3).

Таблица 3

Значения pK_a для пиперидина, 1,2,3,6-тетрагидропиридина и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и их *N*-метилированных производных при 25 °С

			
R = H	11.1 [186]	10.4 [186]	9.6 [182, 185]
R = CH ₃	9.9 [186]	9.3 [186]	8.3 [183]

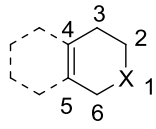

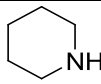
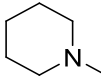
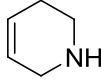
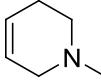
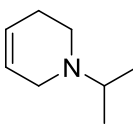
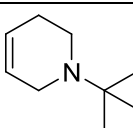
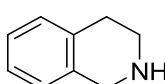
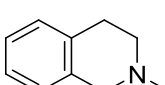
Сигналы олефиновых протонов в 1,2,3,6-тетрагидропиридинах в спектрах ЯМР несколько смещены в слабое поле по сравнению с циклогексеном и находятся в области 5.65-5.80 м. д. (таблица 4). Поскольку молекула свободного тетрагидропиридина претерпевает быстрые конформационные превращения при комнатной температуре, сигналы олефиновых протонов обычно не удается разделить, и их интерпретируют в виде мультиплета шириной 0.15 м. д. Введение заместителя по атому азота в 1,2,3,6-тетрагидропирidine практически не оказывает влияния на значение сигналов олефиновых протонов, но может способствовать их разделению в спектре. Так в случае 1-*трет*-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридина сигналы олефиновых протонов удастся изолировать, ввиду того, что *трет*-бутильная группа играет роль конформационного якоря, и повышает тем самым барьер инверсии молекулы [187]. В таблице 4 представлены значения сигналов протонов и ядер углерода ¹³C в спектрах ЯМР для циклогексена, пиперидина, 1,2,3,6-тетрагидропиридина, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и их *N*-метилированных производных (нумерация атомов в молекулах приведена относительно 1,2,3,6-

тетрагидропиридина и не соответствует систематической номенклатуре для циклогексена и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина).

В ИК-спектрах тетрагидропиридинов появляются характеристические полосы при 1650 и 850 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям двойной углерод-углеродной связи и деформационным колебаниям олефиновых связей С-Н [198].

Таблица 4

Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C структурных аналогов тетрагидропиридина

	Значения химических сдвигов (м. д.) в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C относительно ТМС, CDCl_3 .						Ссылка
	1	2	3	4	5	6	
	1.65 23.0	1.96 25.4	5.59 127.4	5.59 127.4	1.96 25.4	1.65 23.0	[188]
	2.19 -	2.77 47.9	1.51 26.8	1.51 24.8	1.51 26.8	2.77 47.9	[189]
	2.22 46.9	2.30-2.31 56.5	1.54-1.60 26.0	1.40 23.7	1.54-1.60 26.0	2.30-2.31 56.5	[190]
	1.65 -	2.96 43.0	2.06 25.8	5.70-5.76 125.7	5.70-5.76 127.1	3.33 45.0	[191]
	2.33 45.9	2.43-2.50 54.0	2.10 26.2	5.65-5.78 124.3	5.65-5.78 125.0	2.90-2.95 57.1	[192, 193]
	1.05 2 CH_3 2.74 18.3; 54.0	2.57 45.4	2.05-2.30 26.7	5.65-5.75 125.1	5.65-5.75 125.8	2.95-3.10 48.1	[194]
	1.12 25.6; 52.5	2.64 43.0	2.15-2.21 27.4	5.75-5.79 125.3	5.68-5.73 126.2	3.12-3.16 45.6	[195]
	1.58 -	3.14 43.9	2.80 29.2	7.18-6.94 аром. $(\text{CH})_4$ 125.7; 126.0; 126.2; 129.3; 134.8; 136.0		4.01 48.3	[196]
	2.46 46.1	2.93 52.8	2.68 27.4	7.00-7.16 аром. $(\text{CH})_4$ 125.6; 126.0; 126.4; 128.6; 133.8; 134.7		3.58 57.9	[197]

Поскольку в молекуле тетрагидропиридина двойная связь и атом азота изолированы друг от друга, максимум УФ-поглощения для тетрагидропиридина практически совпадает с максимумом поглощения пиперидина и составляет 219 нм [199,

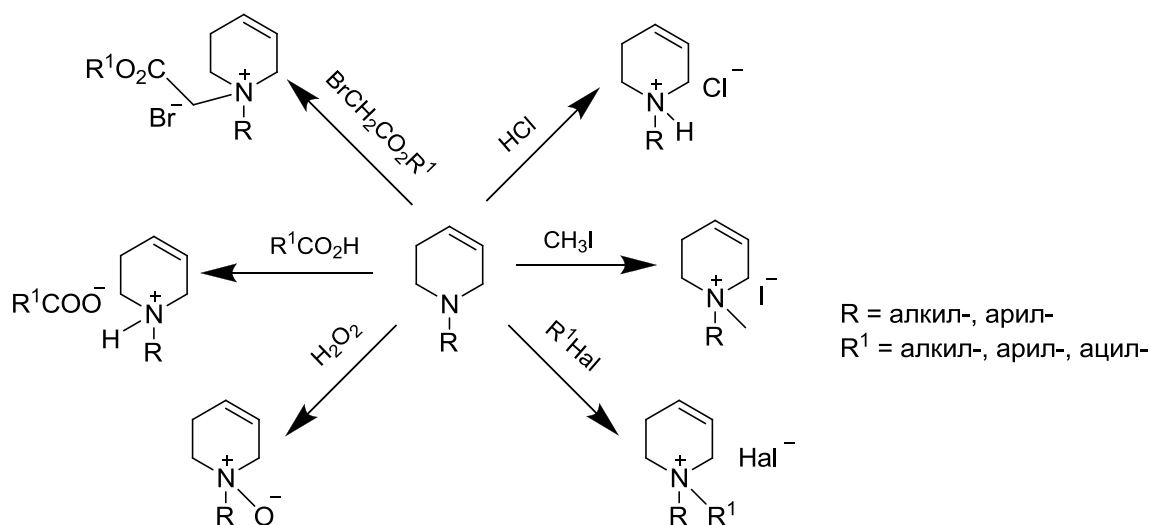
200], что связано с отсутствием взаимодействия между кратной связью и неподеленной электронной парой на атоме азота.

1,2,3,6-Тetraгидропиридин представляет собой шестичленное гетероциклическое соединение, содержащее в своем составе олефиновый фрагмент. Комбинация двойной связи и циклического атома азота создает особую пространственную геометрию молекулы, отличающуюся от ближайших структурных аналогов тетрагидропиридина – циклогексена и пиперидина. Наиболее выгодной конформацией для тетрагидропиридина является полукресло с экваториальным расположением заместителя, однако, данная конформация менее плоская, чем полукресло циклогексена, за счет увеличения торсионных углов в гетероцикле. Электроноакцепторное влияние двойной связи понижает основность тетрагидропиридина и приводит к небольшому смещению сигналов протонов и ядер углерода ^{13}C в спектрах ЯМР в слабое поле. Введение заместителей по атому азота еще больше снижает его основность и повышает барьер инверсии тетрагидропиридина.

1.3.2. Химические свойства *N*-алкил-1,2,3,6-тетрагидропиридинов

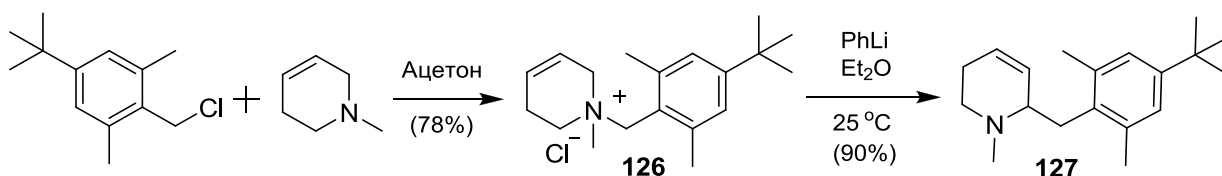
Химическое поведение *N*-алкил-1,2,3,6-тетрагидропиридинов обусловлено наличием в составе молекулы двух реакционных центров – кратной связи и третичного атома азота.

N-Алкил-1,2,3,6-тетрагидропиридин, как и любой третичный амин, легко вступает в реакции алкилирования и ацилирования с образованием четвертичной аммониевой соли. Он присоединяет галогеналканы и арилгалогениды, связывается в четвертичные соли с галогенангидридами и эфирами галогензамещенных карбоновых кислот, с неорганическими и сильными органическими кислотами.

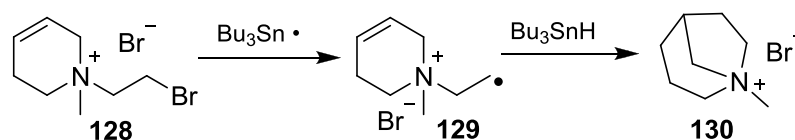


Кватернизированные производные тетрагидропиридинов проявляют большую реакционную способность, по сравнению с третичными предшественниками. Например, иодид 1,1-диалкил-1,2,3,6-тетрагидропиридиния легко восстанавливается водородом на катализаторе Адамса до соответствующего пиперидина, в то время как 1-алкил-1,2,3,6-тетрагидропиридин с трудом вступает в данную реакцию [138].

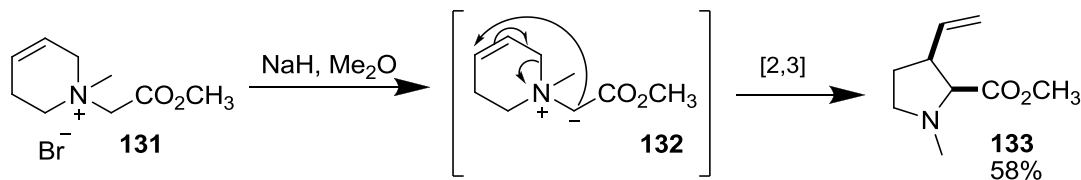
Аммонийные соли тетрагидропиридина способны под действием сильных оснований претерпевать перегруппировку Стивенса с образованием α -замещенных тетрагидропиридинов. При обработке фениллитием соли **126** образуется 2-замещенный тетрагидропиридин **127** [201].



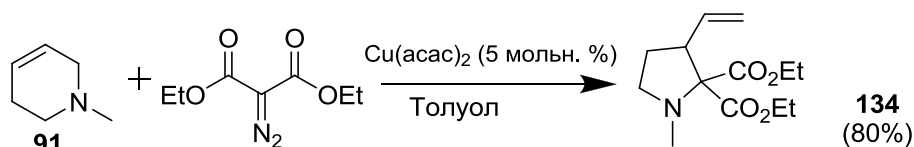
Бромид **128** при обработке трибутилоловогидридом в присутствии каталитических количеств АИБН превращается в β -аммонийный радикал **129**. Данный радикал быстро атакует кратную связь по атому С-3, и в результате внутримолекулярной циклизации образуется бромид 1-метил-1-азонийбицикло[3.2.1]октана (**130**) [202]. В подобную радикальную циклизацию могут вступать и 4-замещенные 1,2,3,6-тетрагидропиридины.



Обработка гидридом натрия четвертичной соли **131** приводит к образованию промежуточного илида **132**, быстро претерпевающего [2,3]-сигматропную перегруппировку и превращающегося в замещенный пирролидин **133** [203].



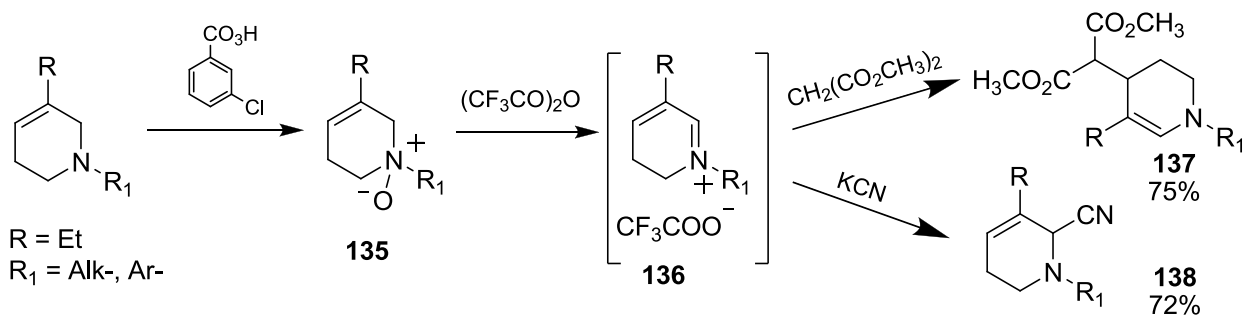
В последующих работах было показано, что илид **132** можно генерировать непосредственно в момент образования четвертичной соли, для этого тетрагидропиридин **91** обрабатывают этилдиазоацетатом в присутствии ацетилацетоната меди (II) [204, 205].



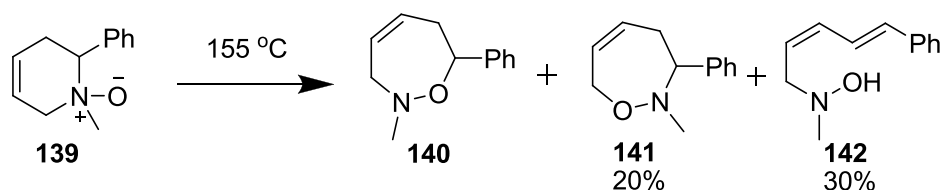
Еще одним подходом к увеличению реакционной способности тетрагидропиридинов является окисление атома азота перекисными соединениями с образованием *N*-оксидов.

В работах Гриерсона с сотрудниками показан синтетический потенциал трифторацетата 5,6-дигидропидиния **136**, получаемого *in situ* обработкой *N*-оксидов 1,2,3,6-тетрагидропиридина **135** трифторуксусным ангидридом. Трифторацетат **136** легко взаимодействует с нуклеофилами, в результате чего образуются 2- или 4-замещенные тетрагидропиридины [206].

Например, взаимодействие иминиевой соли **136** с диметилмалонатом [207] протекает по механизму 1,4-присоединения, в результате чего образуется 4-замещенный 1,4,5,6-тетрагидропиридин **137**. Реакция трифторацетата **136** с цианистым калием протекает по пути 1,2-присоединения и приводит к 2-циано-1,2,3,6-тетрагидропиридину **138** [208].

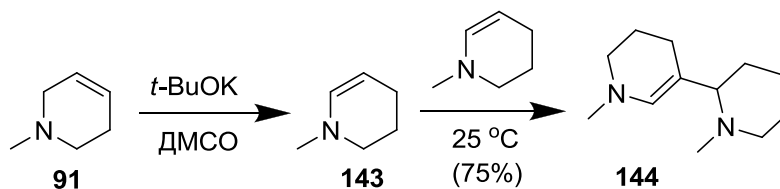


Термолиз *N*-оксида **139** в ксилоле приводит к образованию смеси продуктов [2,3]-сигматропной перегруппировки (1,2-оксазепины **140** и **141**) и продукта раскрытия цикла **142** [209].

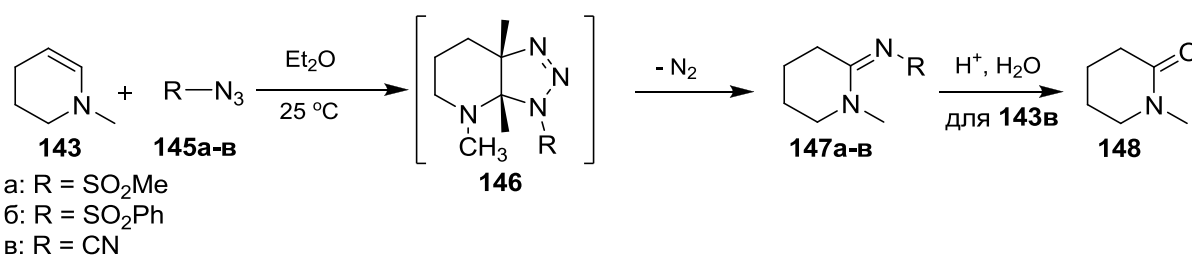


Тетрагидропиридины легко вступают в реакции присоединения по кратной связи; они присоединяют бромоводород и обесцвечивают бромную воду, образуя дибромпиперидины [210].

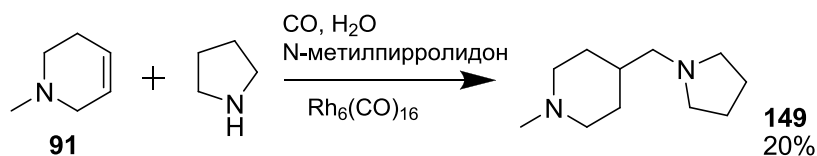
Под действием сильных оснований, таких как *трет*-бутилат калия, 1,2,3,6-тетрагидропиридин **91** изомеризуется в 1,2,3,4-тетрагидропиридин **143** [211]. Однако подобный енамин довольно неустойчив – при хранении он превращается в более устойчивый димер **144** [212].



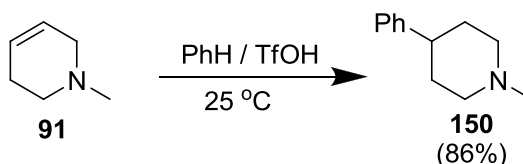
Реакция тетрагидропиридина **143** с алкил- или арилсульфониламидами **145a,b** приводит к образованию 1-метилпиперидилиден-2-сульфонамидов **147a,b** с хорошими выходами. Реакция представляет собой 1,3-диполярное циклоприсоединение, протекающее через 2,3,4,9-тетраазабицикло[4.3.0]нон-3-еноевое переходное состояние **146**. Замена сульфонилзаместителей на цианазид приводит к образованию соответствующего цианамида **147в**, гидролизом которого можно получить 1-метил-2-пиперидон **148** [213].



В работе Якимовича [214] показан метод аминометилирования олефинов, катализируемый комплексами родия. При взаимодействии тетрагидропиридина **91** с пирролидином и оксидом углерода (II) образуется пиперидин **149**.

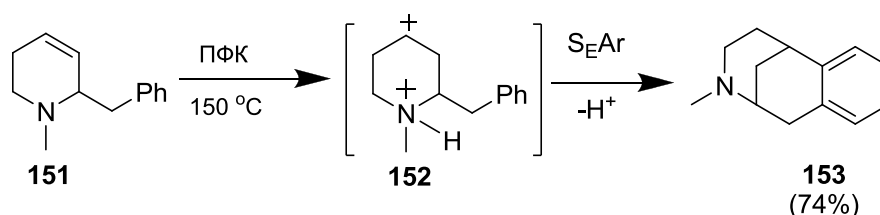


В присутствии сильных кислот 1,2,3,6-тетрагидропиридины способны электрофильно алкилировать активированные арены. Например, реакция в трифторметилсульфокислоте между тетрагидропиридином **91** и бензолом приводит к образованию 4-фенилпиперидина **150**. Следует отметить, что в данную реакцию можно вводить различные 1,2,3,6-тетрагидропиридины, в том числе содержащие объемные заместители, и активированные арены [215].

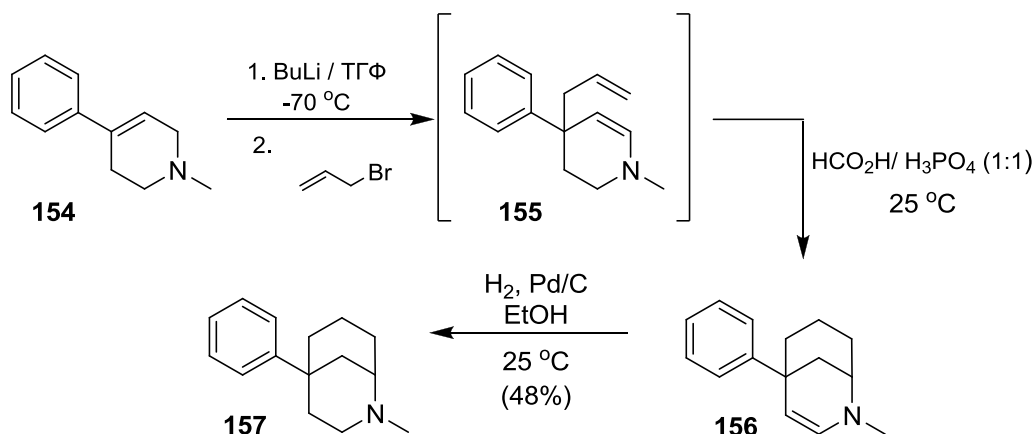


1-Метил-2-бензилтетрагидропирдин (**151**) в кислой среде претерпевает внутримолекулярную реакцию Фриделя-Крафтса, протекающую через формирование 1,4-дикатионного интермедиата **152** с образованием *N*-метилбензоморфана **153** [216]. В

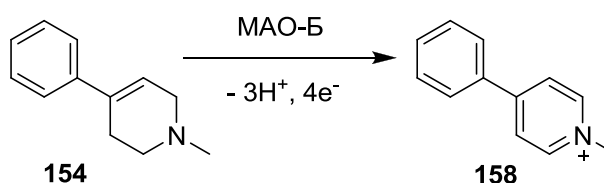
аналогичную реакцию способны вступать и 3,4-дизамещенные 2-бензилтетрагидропиридины [217].



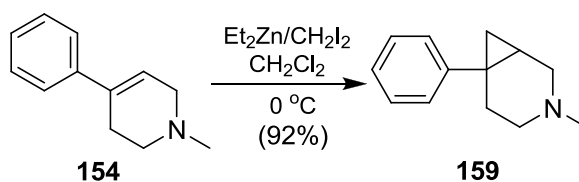
В 1980 году Эвансом с коллегами был предложен способ синтеза фенилзамещенных морфанов из 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП, **154**) и аллилбромида [218]. Первоначально тетрагидропиридин **154** алкилировали аллилбромидом в присутствии *n*-бутиллития, затем подвергали образующийся ен-енамин **155** кислотно-катализируемой циклизации в смеси $\text{HCO}_2\text{H}-\text{H}_3\text{PO}_4$ (1:1). Продукт циклизации **156** гидрировали на катализаторе Pd/C, в результате получали фенилморфан **157**. Спустя 30 лет был предложен усовершенствованный метод синтеза фенилморфанов [219].



Нейротоксичность МФТП (**154**) для высших организмов обусловлена тем, что под действием фермента моноаминоксидазы типа Б он окисляется до 1-метил-4-фенилпиридиния (МФП⁺, **158**). МФП⁺ нарушает работу цепи переноса электронов в митохондриях дофаминэргических нейронов, что приводит к гибели последних [220-223]. МФТП широко применяется в неврологии благодаря свойству вызывать необратимые повреждения головного мозга, идентичные синдрому Паркинсона. Препарат используют для моделирования симптомов болезни с целью изучения этиологии и патогенеза заболевания, а также для разработки новых методов лечения.

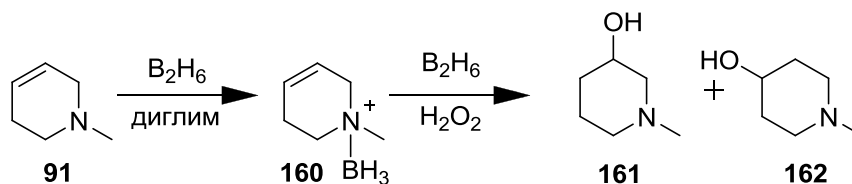


Азабицикло[4.1.0]гептан **159**, полученный по реакции Симмонса-Смитта из МФТП (**154**), может выступать в качестве эффективного субстрата моноаминоксидазы Б, обратимо ингибирующего ее активность [224].

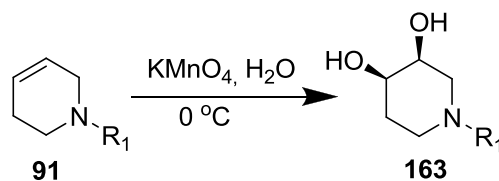


Под действием различных окислителей двойная связь в тетрагидропиридинах разрывается с образованием продуктов окисления – спиртов, диолов, эпоксидов и т. д. [225-228].

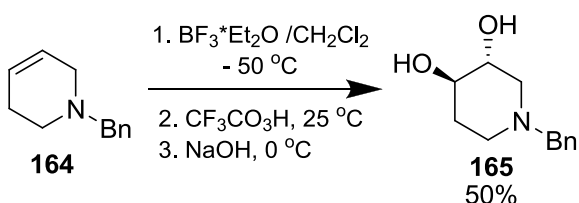
В результате гидроборирования по Брауну тетрагидропиридина **91** с последующим окислительным разложением боранового комплекса (**160**) образуется смесь 3- и 4-гидроксипиперидинов **161** и **162** в соотношении 3:1 [225, 226]:



N-Замещенные тетрагидропиридины окисляются по Вагнеру перманганатом калия, причем в зависимости от условий проведения реакции можно получить различные продукты. Взаимодействие тетрагидропиридина **91** с перманганатом калия в присутствии MgSO_4 при низких температурах приводит к образованию *цис*-1-алкил-3,4-дигидроксипиперидина **163** с выходом 30% [227].



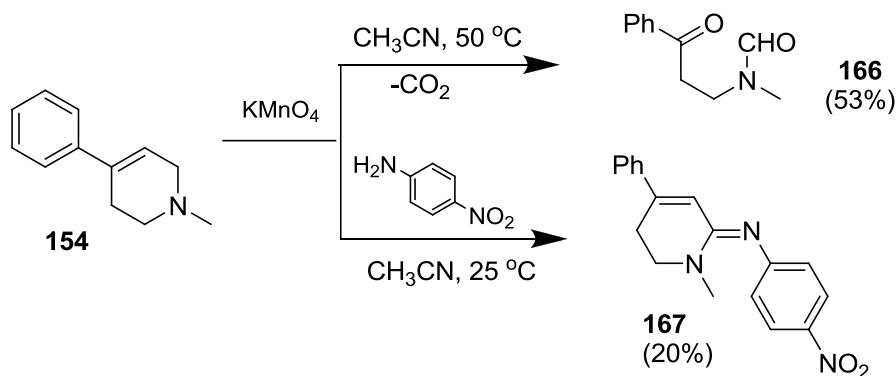
транс-3,4-Дигидроксипиперидин **165** можно получить окислением 1-бензилтетрагидропиридина (**164**) трифторнадуксусной кислотой [228].



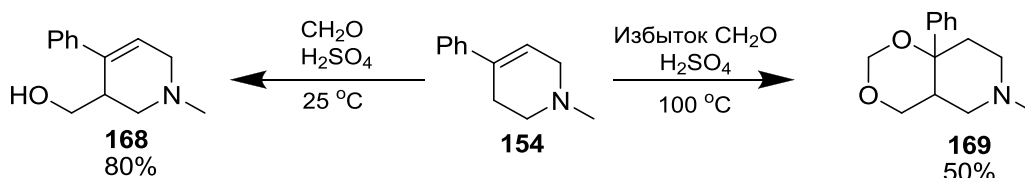
А. Т. Солдатенков с сотрудниками исследовали окисление 1,4-дизамещенных 1,2,3,6-тетрагидропиридинов перманганатом калия в условиях, отличных от реакции Вагнера [229, 230]. При окислении 4-арилтетрагидропиридинов в среде ацетонитрила

образуются продукты раскрытия тетрагидропиридинового цикла – 1-(*N*-формил)амино-3-арилпропан-3-оны с умеренными выходами. Из МФТП (**154**) в данных условиях образуется аминокетон **166** [229].

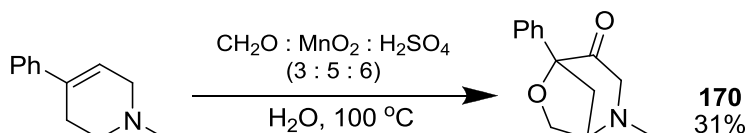
Прибавление KMnO_4 к смеси тетрагидропиридина и 4-*R*-анилина ($R = \text{NO}_2, \text{Br}, \text{N=NPh}$) в ацетонитриле при комнатной температуре приводит к образованию 2-арилиминотетрагидропиридинов с низкими выходами. Например, окислением смеси МФТП (**154**) и 4-нитроанилина получен 2-(4-нитрофенилимино)тетрагидропиридин **167** [230].



Тетрагидропиридин **154** может вступать в реакцию Принса с водным раствором формальдегида в присутствии серной кислоты с образованием 3-гидроксиметилтетрагидропиридина **168** [231]. Позднее было показано, что введение в данную реакцию избытка формальдегида и кипячение реакционной массы приводит к образованию 1,3-диоксана **169** [232].



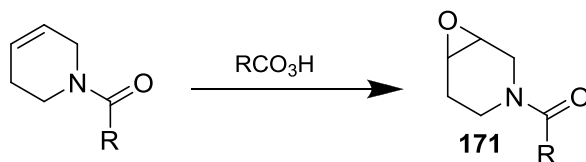
Если реакцию Принса проводить в присутствии диоксида марганца, образуется 2-азабицикло[3.2.1]октан-4-он (**170**) [233].



Важным продуктом окисления тетрагидропиридинов являются 3,4-эпоксиперидины. При разработке путей синтеза многих биологически важных объектов эпоксидные соединения являются необходимыми промежуточными продуктами [234].

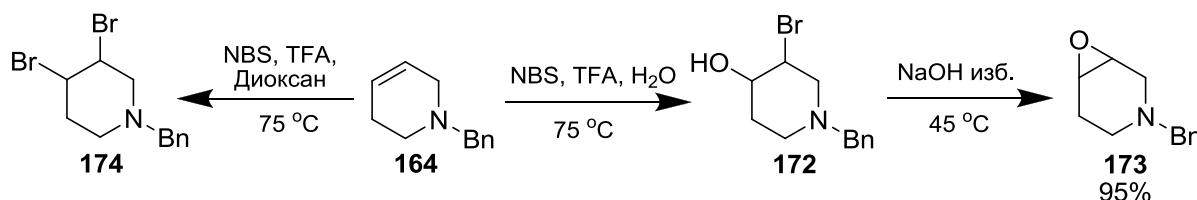
Получить 3,4-эпоксиперидины (**171**) из тетрагидропиридинов окислением надкислотами можно лишь в том случае, когда атом азота замещен электроакцепторной группой, например, ацетильной или *трет*-бутоксикарбонильной. Надкислоты для данного

синтеза либо генерируют *in situ* действием перекиси водорода на соответствующую кислоту либо ее ангидрид (так получают надуксусную, надбензойную, трифторнадуксусную и другие кислоты) [235], либо применяют *m*-хлорпербензойную кислоту, являющуюся довольно устойчивым и коммерчески доступным реагентом. [236-239].

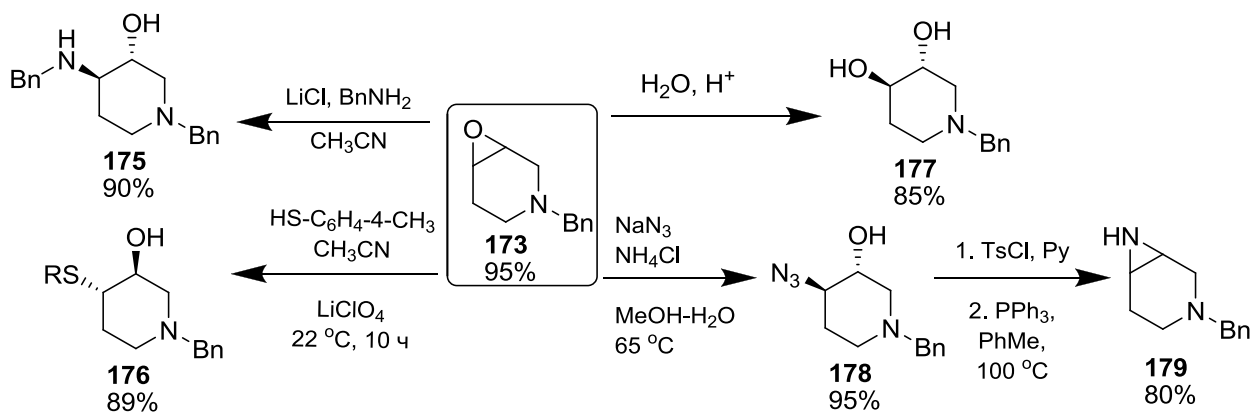


Между тем сведения о синтезе *N*-алкил- и *N*-циклоалкил-3,4-эпоксипиперидинов немногочисленны и противоречивы, часто отмечается высокая лабильность *N*-алкилэпоксипиперидинов, что значительно осложняет их выделение и синтетическое использование [240]. Использование стандартных эпоксилирующих агентов, таких как *m*-хлорпербензойная кислота, зачастую ведет к окислению азота в пиперидиновом цикле с образованием *N*-окисей.

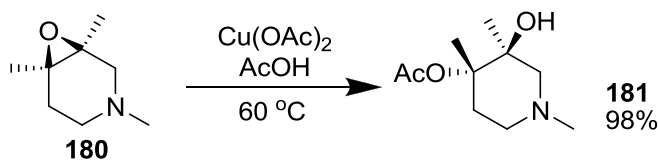
Гийсен с сотрудниками разработали эффективный метод получения *N*-алкил-3,4-эпоксипиперидина действием на *N*-бензилтетрагидропиридин (**164**) эквимолярной смеси трифторуксусной кислоты (TFA) и *N*-бромсукцинимиды (NBS). Первоначально образующийся галогенгидрин **172** без выделения обрабатывали водной щелочью, в результате получили эпоксипиперидин **173**. При проведении данной реакции в растворе диоксана количественно образуется только 3,4-дибромпиперидин **174** [241].



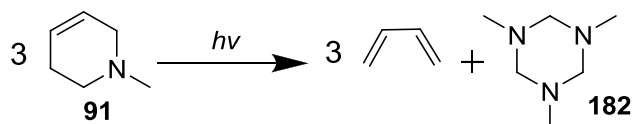
3,4-Эпоксипиперидины легко подвергаются раскрытию под действием нуклеофилов с образованием аминоспиртов [242, 243], диолов [244] азидоспиртов [245], азиридинов [246] и т. д. (**175-179**). Большое влияние на стерео- и региоселективность раскрытия оксиранового цикла оказывают условия проведения реакции: температура, растворитель, природа нуклеофильного реагента, присутствие катализатора и т. д. Повышение селективности протекания подобных реакций путем подбора оптимальных условий проведения синтеза представляет собой предмет отдельного исследования.



Стереоселективное раскрытие оксиранового цикла в пиперидине **180** в присутствии ацетата меди (II) и уксусной кислоты приводит к образованию 4-ацетокси-пиперидинола-3 **181** [247].



При облучении раствора тетрагидропиридина **91** в циклогексане ультрафиолетовым светом протекает ретро-реакция Дильса-Альдера с образованием смеси 1,3-бутадиена и 1,3,5-триметил-1,3,5-триазинана (**182**) – продукта тримеризации неустойчивого *N*-метилденитригена [248].



Таким образом, химические свойства 1,2,3,6-тетрагидропиперидинов, в основном, сводятся к реакциям по кратной связи или по атому азота. Большое влияние на химическое поведение тетрагидропиперидинов оказывает природа заместителя при атоме азота и объемные заместители при кратной связи. Тетрагидропиперидины с алкильными заместителями оказываются менее стабильными при хранении, более подвержены окислению с раскрытием цикла и обладают более низкой реакционной способностью, по сравнению с ацилированными аналогами. Для повышения активности в реакциях с нуклеофилами и электрофилами *N*-алкил-1,2,3,6-тетрагидропиперидины превращают в *N*-оксиды или аммонийные соли.

1.4. Строение и конформационные особенности *N*-замещенных пиперидинов

В последнее время актуальным вопросом является синтез биологически активных веществ на основе производных пиперидина. В связи с этим, большинство исследований направлены на изучение стереохимии таких соединений с целью определения влияния особенностей пространственной геометрии на фармакологическую активность производных пиперидина.

Известно, что для насыщенных гетероциклических систем наиболее стабильными являются конформации кресла, причем барьер инверсии пиперидиновой системы (10.1 ккал/моль) практически равен инверсионному барьеру циклогексана (10.2 ккал/моль) [162, 249, 250].

Аналогично циклогексану, в пиперидине имеются два геометрически различных набора водородных атомов: аксиальные и экваториальные. Аксиальные атомы водорода гомотопны по отношению друг к другу, также как и экваториальные; в то же время аксиальный и экваториальный атомы водорода диастереотопны, они не связаны ни осью, ни плоскостью симметрии. Барьер инверсии может быть измерен с помощью динамического ЯМР.

Одним из основных методов исследования стереохимии циклогексильных производных является спектроскопия ЯМР. Наиболее важные общие особенности у них следующие: аксиальные протоны резонируют в более сильном поле, по сравнению с экваториальными протонами. На основании соотношения Карплуса и того факта, что по соседству с аксиальными протонами находятся другие антиперипланарные к ним аксиальные протоны, сигналы аксиальных протонов оказываются более расщепленными (или по крайней мере более широкими, если расщепление оказывается неразрешенным), чем сигналы экваториальных протонов. Так, поскольку торсионные углы $\omega_{aa} = 175^\circ$, $\omega_{ea} = 55^\circ$, $\omega_{ee} = 65^\circ$, то J_{aa} (9-13 Гц) $>$ J_{ea} (3-5 Гц) $>$ J_{ee} (2-4 Гц).

Значения вицинальных (1H/1H) констант спин-спинового взаимодействия ($^3J_{HH}$) в зависимости от торсионного угла ω можно приблизительно вычислить по уравнению Карплуса [251, 252] и его модификациям [253, 254].

Для отнесения конфигурации дизамещенных пиперидинов полезными оказываются спектры ЯМР ^{13}C , позволяющие сделать следующие обобщения: в серии 1,2-дизамещенных пиперидинов *цис*-изомеры резонируют в более сильном поле, чем соответствующие *транс*-изомеры; для 1,3-дизамещенных пиперидинов верно обратное [250].

Помимо изменения конформации кольца в пиперидиновых системах имеет место инверсия атома азота с невысоким значением барьера инверсии. Методом динамического ЯМР было установлено, что наиболее стабильным конформером для пиперидина является кресло с экваториальным расположением протона при атоме азота [181, 255]. Аксиальный конформер оказывается более стабильным только в полярных протонных растворителях [256].

На основе теоретически предсказанных и экспериментально полученных данных ЯМР видно, что в структуре незамещенного пиперидина присутствует семь групп магнитно неэквивалентных протонов (рис. 5). Значения сигналов вицинальных диастереотопных протонов в спектре ЯМР различаются: аксиальные протоны при α - и γ -углеродном атоме, антиперипланарные к НПЭ азота, резонируют в более сильном поле, по сравнению с экваториальными протонами; для β -метиленовых протонов в сильное поле смещены сигналы экваториальных протонов [257].

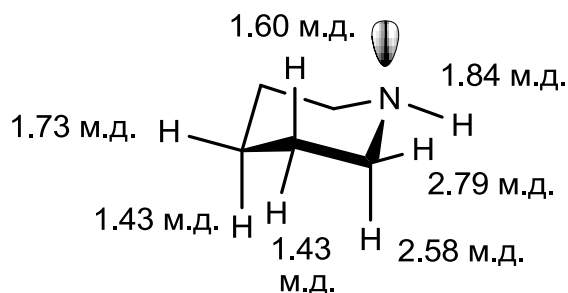


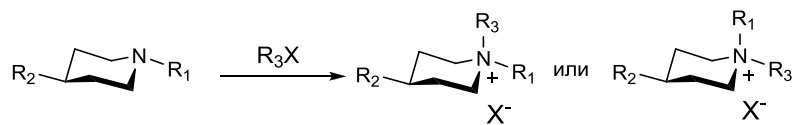
Рис. 5. Значения сигналов протонов пиперидина в спектре ЯМР ^1H

Для *N*-метилпиперидина барьер инверсии составляет $11.9 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ [162]. Согласно расчетным и экспериментальным данным, конформер с экваториальным расположением метильной группы примерно на 3.9 ккал/моль более стабилен, чем конформер с аксиальной метильной группой [258-261]. Несколько укороченная связь C-N по сравнению со связью C-C в циклогексане (1.46 и 1.52 \AA соответственно) способствует 1,3-диаксиальным взаимодействиям внутри молекулы, дестабилизируя тем самым аксиальный конформер [262, 263].

Стерически нагруженные заместители при атоме азота в пиперидине, например, в фенциклидине, всегда занимают экваториальное расположение, так как при аксиальном расположении слишком велико отталкивание от β -аксиальных протонов [264]

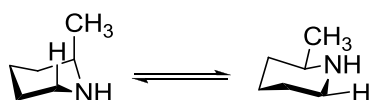
Для установления конфигурации заместителей пиперидины часто переводят в аммонийные производные, удаляя тем самым вклад инверсии азота в конформационное равновесие [265]. При взаимодействии пиперидинов с хлороводородом образуются гидрохлориды, причем протон присоединяется аксиально [265].

При алкилировании пиперидинов могут образовываться смеси продуктов, строение которых зависит от природы алкилирующего агента, заместителя при азоте и наличия заместителей в пиперидиновом кольце [265]. Для объемных алкилирующих агентов предпочтительной оказывается экваториальная атака, в то время как для метильной или этильной группы – аксиальная атака [266].

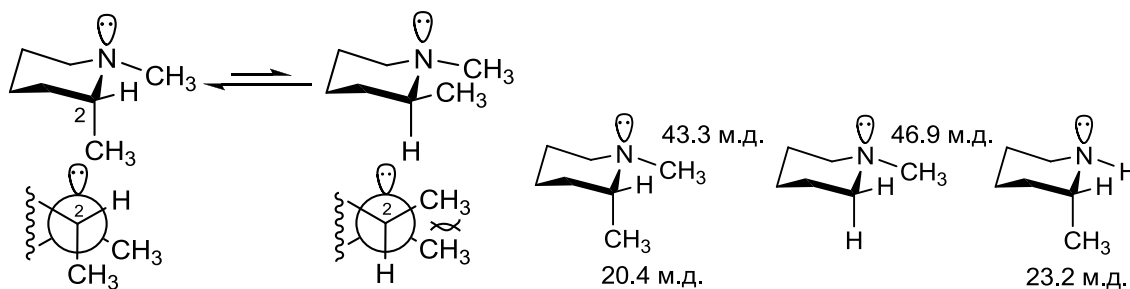


Исследование конформационных равновесий *N*-оксидов третичных аминов методом ЯМР показало, что для *N*-оксида пиперидина наиболее выгодна конформация с аксиальным расположением атома кислорода [267].

Исходя из терминологии, предложенной Илиелом [268], далее мы будем оперировать термином «свободная конформационная энергия», который представляет собой разницу свободных энергий аксиального и экваториального расположения заместителей в циклогексане и пиперидине. В случае 2-замещенных пиперидинов наблюдается увеличение свободной конформационной энергии 2-метильной группы (2.5 ккал/моль) по сравнению с метилциклогексаном (1.75 ккал/моль). Это связано с уменьшением длины связи C-N, что в свою очередь приводит к сокращению расстояния между аксиальной метильной группой при C-2 и синаксиальным протоном при C-6 [162]. Для 1,2-диметилпиперидина приведено значение свободной конформационной энергии группы 2-CH₃, составляющее 1.7 ккал/моль, однако авторы не приводят величину погрешности измерения.

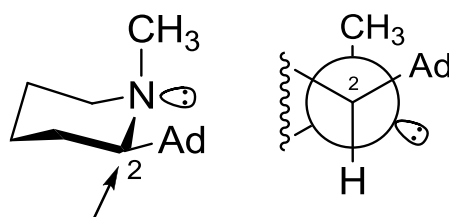


Энергетически выгодной конформацией для 1,2-диметилпиперидина является кресло с 1,2-*цис*-конфигурацией, в которой 2-метильная группа расположена аксиально [265, 266, 269], что подтверждается теоретическими и расчетными методами. Диэкваториальное расположение метильных групп невыгодно из-за возрастания энергии отталкивания пространственно сближенных метильных групп. В *цис*-изомере метильные группы не так сближены, и *гош*-взаимодействие оказывается менее дестабилизирующим [269]. Наличие *гош*-взаимодействия вицинальных метильных групп подтверждается данными ЯМР ¹³C спектроскопии: сигналы *N*-CH₃ и 2-CH₃ групп смещены в сильное поле по сравнению с сигналами метильных групп в деметилированных аналогах [270].

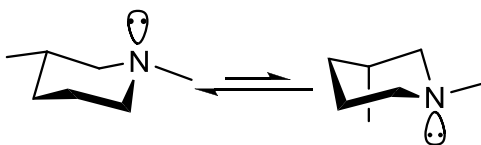


Метиновый протон при С-2 в спектре ЯМР ^1H , согласно зависимости Карплуса, будет давать мультиплетный сигнал с примерно одинаковыми значениями КССВ с диастереотопными протонами при С-3.

В случае замещения 1-метилпиперидина по второму положению объемными группами, такими как адамантил-1, адамантил-2 или *трет*-бутил-, 1,2-*цис*-конформация снова оказывается предпочтительной согласно данным динамического ЯМР, однако аксиальное положение занимает уже *N*-метильная группа, так как ее конформационная энергия оказывается меньше. Минорным в данном случае является 1,2-*транс*-конформер с диэкваториальным расположением заместителей [271].

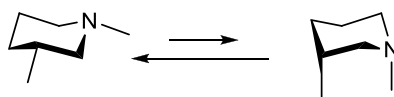


При изучении равновесия конформеров 3-метилпиперидина наблюдаются незначительные отличия в значениях свободной конформационной энергии в сравнении с метлициклогесаном [268]. Это связано с тем, что в 3-метилпиперидине имеет место синаксиальное взаимодействие группы 3- CH_3 с неподеленной парой электронов на атоме азота, а не с протоном, как в метлициклогексане.

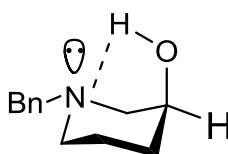


Для 1,3-дизамещенных пиперидинов преимущественно реализуется геометрия с *цис*-диэкваториальным расположением заместителей, поскольку такая система является менее напряженной [268]. Значение свободной конформационной энергии 3-метильной группы не изменяется при переходе от 3-метилпиперидина к 1,3-диметилпиперидину и составляет 1.6 ккал/моль. Значения резонансных сигналов ядер углерода в метильных группах в 1,3-диметилпиперидина составляют 19.7 м. д. для 3- CH_3 -группы и 46.5 м. д. для

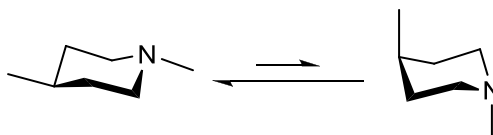
N - CH_3 -группы [268]. Объемные заместители в 3-м положении пиперидина тоже занимают энергетически более выгодное экваториальное положение [272-274].



Отдельно стоит сказать про 3-гидроксипиперидины. В неполярных растворителях аксиальное расположение OH -группы оказывается более выгодным за счет образования внутримолекулярных водородных связей с пиперидиновым азотом по НПЭ [275]. В полярных растворителях конформационное равновесие зависит от ионной силы раствора. В щелочной среде ($\text{pH} = 11$) гидроксильная группа преимущественно занимает экваториальное положение, в то время как в кислой среде ($\text{pH} < 5$) она аксиальна [276].



По результатам расчетов молекулярной структуры 4-метилпиперидина методами Хартри-Фока и теории функционала электронной плотности было установлено, что наиболее выгодной геометрией для молекулы является кресло с экваториальной 4-метильной группой [277]. Для 1,4-дизамещенных пиперидинов также предпочтительной геометрией оказывается кресло с *транс*-диэкваториальным расположением заместителей.



Свободная конформационная энергия группы 4- CH_3 в 1,4-диметилпиперидине близка к значению для 4-метилпиперидина (1.8 и 1.9 ккал/моль соответственно) [268].

В спектре ЯМР ^{13}C 1,4-диметилпиперидина сигналы ядер углерода метильных групп находятся при 21.9 м. д. (для 4- CH_3) и 46.5 м. д. (для 1- CH_3), практически не отличаясь от значений сигналов метильных групп в соответствующих деметилированных аналогах. Это связано с тем, что метильные группы в пиперидине изолированы друг от друга и практически не оказывают влияния друг на друга [268].

Объемные заместители, в 4-м положении также предпочтительно занимают экваториальное положение [257, 278-280]. В спектре ЯМР ^1H сигнал аксиального протона при атоме С-4 пиперидина обычно имеет вид триплета триплетов с различающимися

значениями констант спин-спинового взаимодействия с аксиальными и экваториальными протонами при атомах С-3 и С-5.

Таблица 5

Данные спектров ЯМР ^{13}C метилзамещенных *N*-метилпиперидинов (м. д) [268]

	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	C-CH ₃	N(CH ₃)
-	56.6	26.0	23.8	26.0	56.6		46.9
2-Me	59.4	34.8	24.7	26.4	57.2	20.4	43.3
3-Me	64.1	31.2	32.5	25.6	56.0	19.7	46.5
4-Me	56.0	34.4	30.2	34.4	56.0	21.8	46.4

Пиперидин по своей геометрии близок с циклогесаном – для него так же характерна конформация кресла, однако барьер инверсии в пиперидине больше, чем в циклогексане за счет вклада процесса инверсии азота. Заместители в пиперидиновом кольце, так же как и в циклогесане, стремятся занять энергетически выгодное экваториальное расположение. В гидрохлоридах и *N*-оксидах пиперидинов больший заместитель при атоме азота занимает экваториальное положение. Для дизамещенных пиперидинов конформации различаются по геометрии и энергии в зависимости от природы и расположения заместителей. Для 1,2-дизамещенных пиперидинов наиболее устойчивой является 1,2-*цис*-конформация, причем заместители с большей конформационной энергией преимущественно располагаются экваториально. В 1,3- и 1,4-дизамещенных пиперидинах наиболее выгодно диэкваториальное расположение заместителей.

По результатам анализа имеющихся в настоящее время в литературе теоретических и экспериментальных данных можно сделать следующие заключения:

- насыщенные азотистые гетероциклические соединения, содержащие адамантановый каркас, обладают широким спектром физиологического действия, причем наиболее высокая активность выявлена у адамантилсодержащих пиперидинов;
- кватернизация азотистых оснований третичными алкилгалогенидами, в отличие от реакций первичных и вторичных галогенпроизводных, представлена в литературе весьма фрагментарно;
- соли алкилпиперидиния являются удобным прекурсором в синтезе *N*-замещенных частично и полностью гидрированных пиридинов;
- на основе реакций тетрагидропиперидиновой системы можно получить широкий спектр функционально замещенных пиперидинов;

- химические превращения тетрагидропиридинов могут протекать неселективно с образованием смеси изомерных пиперидинов;

- нет однозначно установленных закономерностей по влиянию строения исходных тетрагидропиридинов на ориентацию заместителей в продуктах аддитивных реакций;

- практически нет данных об участии кратной связи тетрагидропиридинов во внутримолекулярных превращениях, приводящих к полициклическим продуктам.

Вышеперечисленные аргументы и предопределили цель настоящей работы: систематическое изучение взаимодействия пиридиновых оснований с бромпроизводными адамантанового ряда и разработка синтетических подходов к получению *N*-замещенных частично и полностью гидрированных пиридинов.

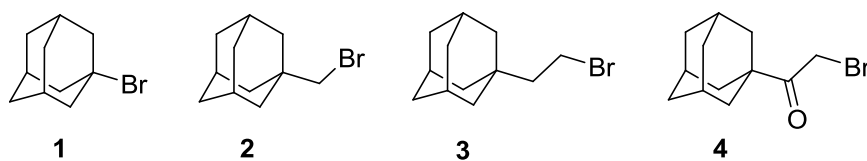
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Алкилирование азотсодержащих гетероциклических соединений галогенидами адамантанового ряда

Кватернизация пиридина и его аналогов, рассмотренная в части 1.2.1 литературного обзора, хорошо изучена и широко используется в органическом синтезе. Однако изучение поведения каркасных галогенидов в реакции алкилирования пиридинов представлено в литературе весьма фрагментарно [97-100].

С целью изучения влияния природы алкилбромидов адамантанового ряда на особенность протекания кватернизации азотсодержащих гетероциклических оснований нами были выбраны субстраты с различным стерическим окружением реакционного центра и различной реакционной способностью.

В качестве алкилирующих агентов были выбраны 1-бромадамантан (**1**), 1-бромметиладамантан (**2**), 2-(адамантил-1)-бромэтан (**3**) и 2-бром-1-адамантилэтанон (**4**).

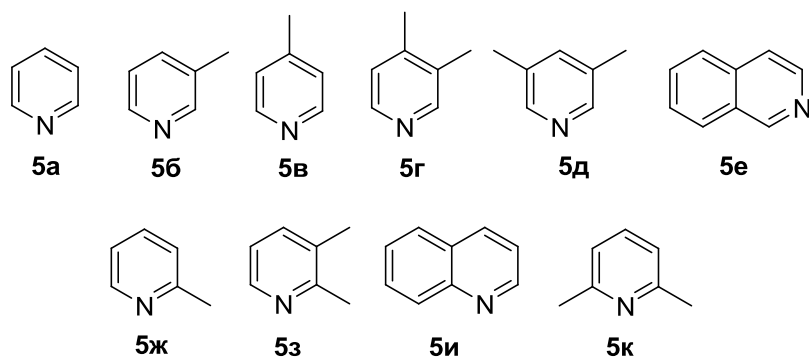


Мы изучали взаимодействие бромидов **1-4** с гетероциклическими основаниями пиридинового ряда, в том числе и некоторыми функциональными производными пиридина.

2.1.1. Синтез четвертичных солей пиридина и его аналогов

Изучено алкилирование азотистых гетероциклов бромпроизводными адамантана.

Азотистая компонента представлена пиридином (**5a**) и некоторыми его аналогами (**5б-к**):



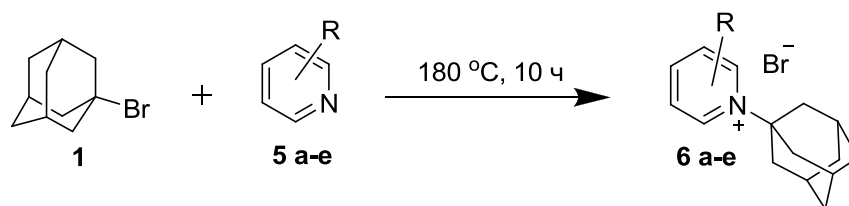
Несмотря на большое число работ, посвященных синтезу пиридиниевых солей [84-92], взаимодействие пиридинов со стерически нагруженными алкилгалогенидами, реагирующими по механизму S_N1 , практически не исследовано с точки зрения влияния различных факторов на ход реакции. В литературе встречается ограниченное количество сведений по пиридиниевым солям с *трет*-алкильным заместителем при атоме азота [94, 98, 99].

Взаимодействие 1-бромадамантана с азотистыми гетероциклами идет по механизму S_N1 . Сближение реагирующих частиц существенно затрудняют большие размеры реагента и субстрата, на котором локализован катионный центр. Для генерации адамантильного катиона из 1-бромадамантана необходимо подвергать реакцию массу температурному воздействию или применять катализатор [100].

Известно, что 1-адамантильный катион в растворе в 1000 раз менее устойчив по сравнению с *трет*-бутильным катионом [95]. Это связано с тем, что *трет*-бутильный катион имеет плоскую геометрию, растворитель может сольватировать его с двух сторон. Адамантильный карбокатион не может принять плоскую геометрию из-за жесткого углеродного каркаса, поэтому энергия разрыва связи C-Br увеличивается и создается стерическое препятствие сольватации образовавшейся частицы, к которой растворитель может подойти лишь с одной стороны.

Взаимодействие 1-бромадамантана (**1**) с пиридином и его аналогами **5a-e** не во всех случаях привело к желаемым четвертичным солям. Кватернизации подверглись только пиридин, 3- и 4-пиколины, 3,4- и 3,5-лутидины и изохинолин, в результате чего были получены соединения **6a-e**. В случае 2-пиколина, 2,3- и 2,6-лутидинов и хинолина прохождение алкилирования было затруднено из-за стерических препятствий, создаваемых заместителем в α -положении.

Четвертичные соли пиридина и его аналогов **6a-d** получены по известной методике [100] нагреванием до 180°C раствора 1-бромадамантана в избытке соответствующего основания в запаянной стеклянной ампуле в течение 30 часов. Выходы солей составили от 63 до 87 %.



6a – 86%; **6b** – 65%; **6в** – 63%; **6г** – 70%; **6д** – 78%; **6e** – 87%.

Температура кипения изохинолина существенно превышает температуру кипения пиридина и пиколинов, что позволило провести кватернизацию при атмосферном

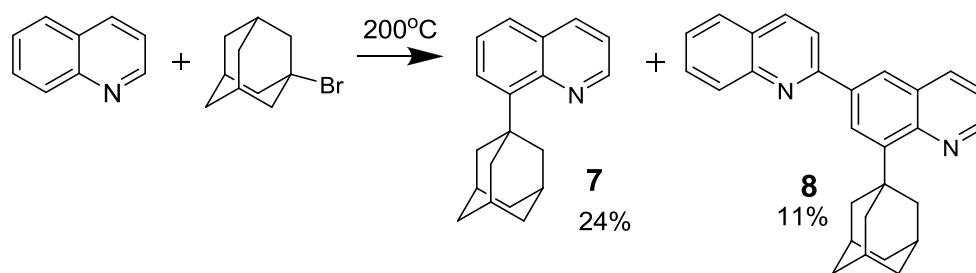
давлении. Соединение **6e** получили в результате нагревания смеси 1-бромадамантана в избытке изохинолина до 200°C (глицериновая баня) в течение 22 часов. Выход соли после перекристаллизации 87%.

В ИК спектрах полученных соединений наблюдаются характеристические полосы поглощения связей С-Н адамантанового фрагмента при 2916 и 2850 см⁻¹ и связей С=С ароматического кольца в области 1631-1490 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H солей **6a-d** протоны адамантанового каркаса дают три уширенных синглетных сигнала с соотношением интегральных интенсивностей 6:6:3 при 1.70, 2.25 и 2.52 м. д. Смещение сигналов в слабое поле обусловлено влиянием электроноакцепторного аммонийного катиона. Сигналы ароматических протонов находятся в области 8.1-10.1 м. д. (для бромида **6e**) и 7.8-9.2 м. д. для остальных. В спектрах ЯМР ¹³C солей **6a-d** сигнал четвертичного атома углерода адамантанового фрагмента находится при 69.5 м. д. В корреляционных спектрах DEPT соединений **6a-d** число атомов углерода, непосредственно связанных с протонами, соответствует предложенным структурам.

В литературе описано [100], что хинолин, α-пиколин и 2,6-лутидин не реагируют с 1-бромадамантаном подобно пиридину из-за влияния стерических факторов. Варьируя условия, мы изучали возможность протекания реакции кватернизации хинолина 1-бромадамантаном.

В результате взаимодействия хинолина (**5и**) с 1-бромадамантаном при 200°C в запаянной ампуле получена многокомпонентная смесь продуктов С-адамантилирования и С-гетероарилрования хинолина [281, 286]. По данным ГХ-МС, в полученной смеси присутствуют различные изомерные бихинолины, продукты алкилирования хинолинового ядра адамантаном и хинолином, содержащие в своей структуре один, два или три хинолиновых фрагмента и адамантановый каркас, а также неидентифицированные тяжелые продукты (m/z >600). Подобное разнообразие продуктов, по всей видимости, связано с протеканием в зоне реакции наряду с карбокатионными превращениями радикальных процессов под действием высокой температуры и давления.

Колоночной хроматографией (элюент - петролейный эфир) из данной смеси удалось выделить в индивидуальном виде только соединения **7** и **8**. Следует отметить, что мы не наблюдали образование четвертичных солей хинолина.



Строение полученных хинолинов **7** и **8** доказано совокупностью данных ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C , ДЕРТ, НМВС, НМҚС и масс-спектров. Данные ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **7** схожи со спектральными данными известных 8-алкилзамещенных хинолинов [283]. Замещение хинолина по восьмому положению однозначно подтверждается наличием в спектре ЯМР НМВС соединения **7** кросс-пиков между сигналом атома углерода С-8 при 148.8 м. д. с сигналами ароматического протона Н-7 при 7.59 м. д. и метиленовых протонов адамантанового фрагмента при 2.51 м. д. Также характерным является взаимодействие протона Н-7 с четвертичным атомом углерода адамантана при 38.8 м. д. (рис. 6).

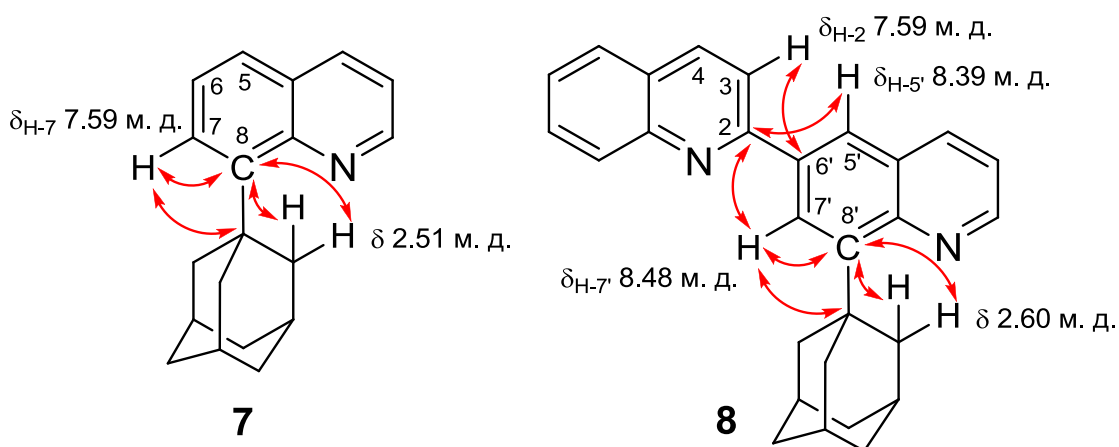


Рис. 6. Дальние взаимодействия атомов водорода и углерода в спектрах НМВС соединений **7** и **8**.

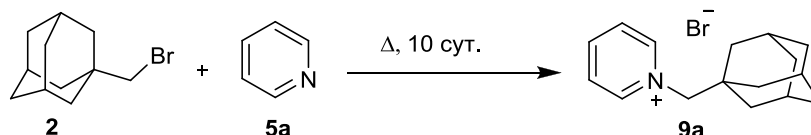
В спектре ЯМР НМВС соединения **8** присутствует кросс-пик между сигналом протона Н-7' при 8.48 м. д. и сигналом четвертичного адамантанового атома углерода при 39.2 м. д., а также наблюдается дальнейшее взаимодействие метиленовых протонов адамантанового фрагмента при 2.60 м. д. с атомом углерода С-8' при 148.8 м. д., что подтверждает адамантилирование по положению 8' хинолина (рис. 6). Строение 2,6'-бихинолинового фрагмента подтверждается наличием дальнего взаимодействия между протонами Н-7', Н-5' и Н-3 (8.48, 8.39, 8.02 м. д. соответственно) с атомом углерода С-2 при 157.3 м. д. и между протоном Н-3 с атомом углерода С-6' при 136.7 м. д. (по данным спектра НМВС).

Попытки получить четвертичную соль 2-пиколина взаимодействием основания с 1-бромадамантаном в условиях длительного (от 48 до 72 часов) нагревания в запаянной

ампуле в интервале температур от 160 до 220°C не увенчались успехом. В связи с чем мы решили использовать в качестве алкилирующего агента более реакционноспособный 1-йодадамантан, который получали из 1-адамантанола по методике Ола [284]. Однако эта замена была также безуспешна, желаемую четвертичную соль 2-пиколина выделить не удалось. Добавление к реакционной массе воды привело лишь к гидролизу 1-йодадамантана.

Далее мы предприняли попытку ввести в реакцию кватернизации пиридина 1-бромметиладамантан (**2**). Известно, что бромид **2** достаточно трудно диссоциирует с образованием 1-адамантилкарбинильного катиона неопентильного типа [285]. В реакциях нуклеофильного замещения подобные субстраты реагируют очень медленно и только по S_N1 механизму.

Так, в результате кипячения бромида **2** в избытке пиридина в течение 10 суток была выделена соответствующая четвертичная соль **9a** с выходом лишь 15%.



В ИК спектре соли **9a** присутствуют характерные полосы поглощения связей С-Н адамантанового фрагмента при 2900 и 2846 см⁻¹ и связей С=С пиридинового фрагмента в области 1631-1451 см⁻¹. В спектре ЯМР ¹Н соединения **9a** сигналы протонов адамантанового фрагмента находятся в области 1.55-2.00 м. д., протоны метиленовой группы проявляются в виде синглетного сигнала при 4.78 м. д., подобное смещение в слабое поле происходит из-за электроноакцепторного влияния аммонийного азота; в области 8.10-9.27 м. д. находятся три сигнала ароматических протонов, что подтверждает замещение пиридина по атому азота. В спектре ЯМР ¹³С соединения **9a** сигнал четвертичного атома углерода адамантана находится при 35.0 м. д., сигнал метиленового атома углерода находится при 72.3 м. д. В корреляционном спектре DEPT соединения **9a** число атомов углерода, непосредственно связанных с протонами, соответствует предложенной структуре.

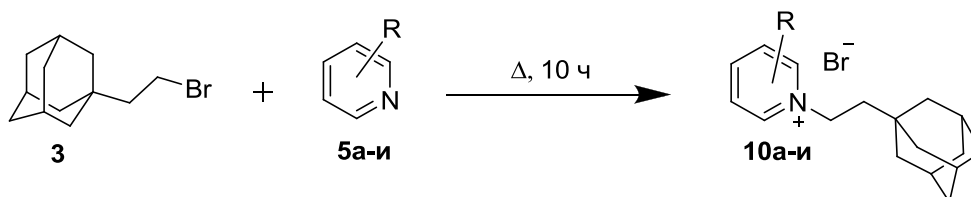
Ввиду низкой скорости кватернизации пиридина бромидом **2** данную смесь подвергли нагреванию в запаянной ампуле при 180 °С в течение 45 ч. В результате получили соль **9a** с количественным выходом.

Следует отметить, что в данном взаимодействии мы не наблюдали образования бромида 1-(гомоадамантил-2)-пиридиния – результата возможной перегруппировки 1-адамантилкарбинильного катиона в 2-гомоадамантильный катион. Скорее всего, это

обусловлено большей термодинамической стабильностью адамантановой системы по сравнению с более напряженным гомоадамантановым каркасом [285].

Следующим объектом исследования был выбран 2-(адамантил-1)-бромэтан (**3**) – типичный представитель первичных алкилгалогенидов, вступающий в реакции нуклеофильного замещения по бимолекулярному механизму ввиду удаления реакционного центра от адамантанового ядра.

Взаимодействие бромида **3** с гетероциклическими основаниями **5а-и** приводит к образованию продуктов кватернизации **10а-и** с выходами 41-91% [286, 287].



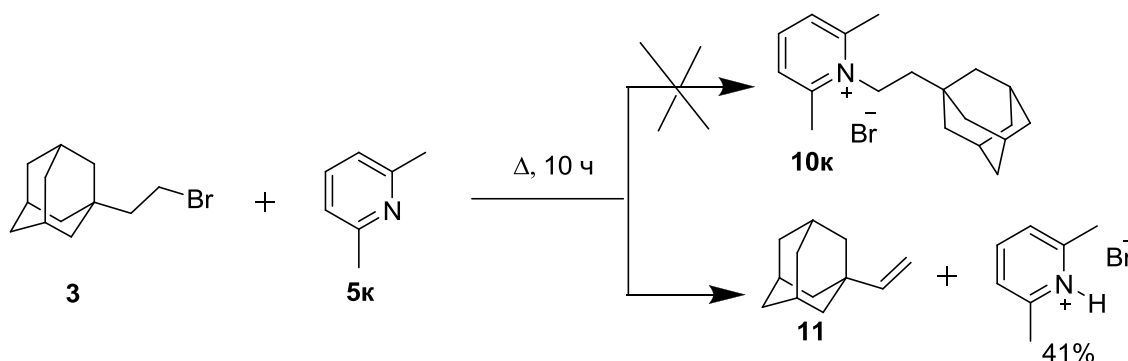
10а – 81%; **10б** – 90%; **10в** – 91%; **10г** – 52%; **10д** – 64%;

10е – 75%; **10ж** – 79%; **10з** – 65%; **10и** – 41%

Для получения четвертичных солей раствор бромида **3** подвергали кипячению в избытке соответствующего основания **5а-и** в течение 10 часов.

В случае реакции бромида **1** с хинолином соответствующая четвертичная соль **10и** была выделена с выходом лишь 41%, что, по всей видимости, связано со стерическими затруднениями.

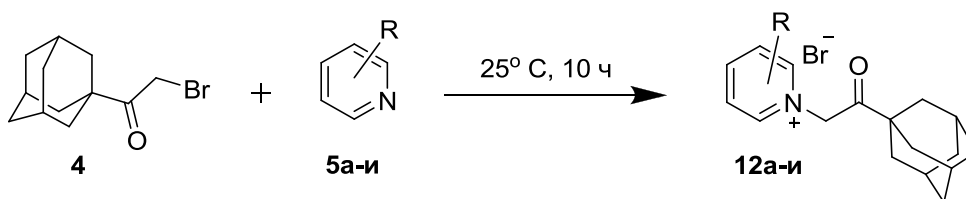
Повышение основности гетероцикла может приводить к увеличению вклада конкурирующего нуклеофильному замещению процесса элиминирования с образованием алкена **11**, что и было отмечено на примере взаимодействия 2-(адамантил-1)-бромэтана с изомерными лутидинами **5г**, **5д**, **5з**. Соответствующие четвертичные соли **10г**, **10д**, **10з** были выделены с выходами только 50-60%, причем увеличение времени проведения реакции не привело к повышению выходов. При взаимодействии бромида **3** и 2,6-лутидина (**5к**) протекает только элиминирование с образованием виниладамантана **11** и гидробромида 2,6-лутидина.



В ИК спектрах полученных солей **10а-и** присутствуют характеристические полосы поглощения С-Н связей адамантового фрагмента в области 2900 и 2850 см⁻¹ и С=С связей ароматического фрагмента в области 1635-1450 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹Н данных соединений присутствует сложный мультиплет, соответствующий четырнадцати протонам при 1.50-1.70 м. д., принадлежащих СН₂ группам адамантана и метиленовой группе этиленового фрагмента, связанной с адамантаном. Метиновые протоны адамантана дают резонансный сигнал в виде уширенного синглета при 1.90 м. д. Протоны метиленовой группы, связанной с аммонийным атомом азота, дают мультиплетный сигнал в области 4.50-4.60 м. д. Сигналы ароматических протонов находятся в области 8.0-10.0 (для соединений **10е** и **10и**) или 7.8-9.0 м. д. для остальных. В спектрах ЯМР ¹³С для всех солей **10а-и** сигнал четвертичного атома углерода адамантового фрагмента находится при 32.5 м. д. В пиридиниевой соли **10а** сигнал атома углерода метиленовой группы, связанной с четвертичным атомом азота, находится при 57.2 м. д. Близкие значения сигнала метиленовой группы наблюдаются в спектрах солей **10б-е**. Наличие заместителей в α-положении пиридинового кольца (соединения **10ж-и**) приводит к смещению сигнала метиленового атома углерода в сильное поле примерно на 4 м. д. В корреляционных спектрах DEPT соединений **10а-и** число атомов углерода, непосредственно связанных с протонами, соответствует предложенным структурам.

Следующим объектом исследования был выбран 2-бром-1-адамантилэтанон (**4**). Известно, что α-галогенкетоны обладают повышенной реакционной способностью по сравнению с галогеналканами за счет электроноакцепторного влияния карбонильной группы, облегчающей электростатическое взаимодействие между субстратом и нуклеофилом [288, 289]. Они легко образуют с пиридинами четвертичные соли – соли Кренке.

В результате взаимодействия 2-бром-1-адамантилэтанола (**4**) с основаниями **5а-и** с количественными выходами образуются соответствующие четвертичные соли **12а-и**. Следует отметить, что четвертичные соли в данном случае нам удалось получить при комнатной температуре.



12а – 96%; **12б** – 95%; **12в** – 93%; **12г** – 92%; **12д** – 90%;

12е – 90%; **12ж** – 85%; **12з** – 90%; **12и** – 86%

В ИК спектрах полученных соединений присутствуют характеристические полосы поглощения С-Н связей адамантанового фрагмента в области 2900 и 2850 см⁻¹, карбонильной группы при 1710 см⁻¹ и С=С связей гетероциклического кольца в области 1635-1450 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹Н солей **12а-д** и **12ж,з** сигнал метиленовой группы СН₂COAd проявляется в виде синглета в области 6.05 м. д., для солей хинолина и изохинолина (**12е**, **12и**) наблюдается смещение сигнала метиленовых протонов в слабое поле (6.52 м. д.) за счет электроноакцепторного влияния гетероциклического фрагмента. Наличие карбонильной группы приводит к небольшому смещению сигналов протонов адамантанового фрагмента в слабое поле по сравнению с производными 1-этиладамантана **10а-и**. В спектрах ЯМР ¹³С солей **12а-и** сигнал четвертичного атома углерода адамантанового фрагмента находится в области 45.5 м. д.; сигнал метиленового атома углерода находится в области 62.7- 65.2 м. д., причем природа гетероцикла практически не оказывает влияния на значение сигнала. Резонансный сигнал карбонильного углерода проявляется при 206.5 м. д. В корреляционных спектрах DEPT соединений **12а-и** число атомов углерода, непосредственно связанных с протонами, соответствует предложенным структурам.

Таким образом, *N*-алкилирование азотсодержащих гетероциклических соединений **5а-е** 1-бромадамантаном (**1**) протекает только при высокой температуре и под давлением. Реакция чувствительна к стерическим факторам: заместители при α-углеродном атоме гетероцикла делают невозможным образование связи между атомом азота гетероциклического основания и объемным адамантильным катионом. В результате взаимодействия пиридина с 1-бромметиладамантаном (**2**), реагирующим через промежуточное формирование адамантилкарбинильного катиона, нами получена соответствующая четвертичная соль **9а**. Реакция азотсодержащих гетероциклов **5а-и** с 2-(адамантил-1)-бромэтаном (**3**) и 2-бром-1-адамантилэтаном (**4**) протекает с образованием соответствующих четвертичных солей (**10а-и** и **12а-и**) с высокими выходами. Заместители при α-углеродном атоме пиридина не оказывают существенных стерических затруднений для протекания реакции.

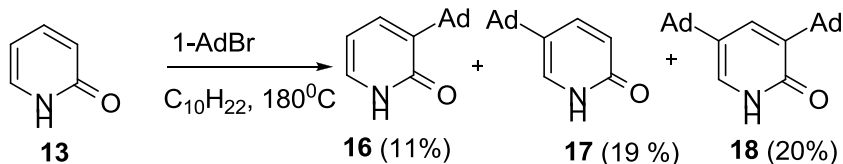
2.1.2. Адамантирование функциональных производных пиридина

Нами предпринято изучение реакции адамантирования гидроксипроизводных пиридина в различных условиях с целью оценки влияния заместителя в пиридиновом цикле на направление реакции [290, 291].

Изучено взаимодействие изомерных 2-, 3- и 4-гидроксипиридинов (**13-15**) с 1-бромадамантаном (**1**). Присутствие в пиридиновом цикле гидроксильной группы снижает π -дефицитный характер ароматической системы, повышая тем самым реакционную способность [292].

Известно, что 2- и 4-гидроксипиридины (**13**, **15**) существуют преимущественно в виде пиридонов и их димеров [293-296] (в дальнейшем соединения **13**, **15** будем рассматривать как пиридоны), для 3-гидроксипиридина (**14**) возможен переход в цвиттер-ионную форму [297, 298]. Направление адамантилирования гидроксипиридинов **13-15** неоднозначно, в зависимости от природы реакционной среды можно ожидать образование различных продуктов.

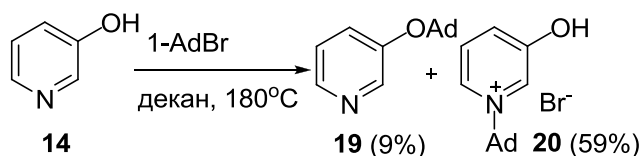
При нагревании 2-пиридона (**13**) с 1-бромадамантаном (**1**) в декане образуется смесь продуктов *C*-адамантилирования, которую разделяли колоночной хроматографией. В результате получены соединения **15-17** с выходами 11, 19 и 20% соответственно, возможные продукты *O*- и *N*-алкилирования не были обнаружены.



Преимущественное протекание электрофильного замещения цикла 2-пиридона (**13**), по-видимому, обусловлено термической лабильностью 2-(1-адамантилокси)пиридина. Известно, что 2-алкоксипиридины при нагревании элиминируют соответствующий олефин, превращаясь в 2-пиридон (**13**) [299]. Для адамантильного катиона стабилизация за счет элиминирования протона невозможна, согласно правилу Бредта [101, 102], ввиду чего единственным возможным путем стабилизации карбокатиона оказывается *C*-алкилирование 2-пиридона.

В ИК спектрах полученных соединений присутствуют характеристические полосы поглощения группы -CO-NH- в области 1670–1647 cm^{-1} . В спектре ЯМР ^1H соединения **18** при 7.40 и 7.58 м. д. присутствуют сигналы двух ароматических протонов в виде дублетов с $^4J = 2.3$ Гц, подтверждающие протекание адамантилирования по положениям 3 и 5. В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы карбонильных атомов углерода находятся в области 160.4–164.1 м. д. Сигнал четвертичного атома углерода адамантильного фрагмента в пиридоне **16** находится при 36.9 м. д., в пиридоне **17** – при 34.1 м. д., что аналогично значениям химических сдвигов ядер углерода в *трет*-бутилпиридинах [300].

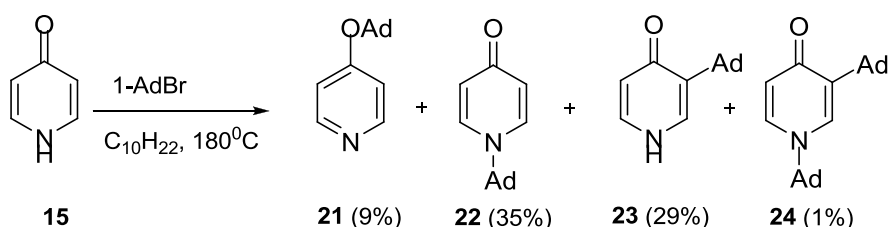
В результате взаимодействия 3-гидроксипиридина (**14**) с 1-адамантилбромидом (**1**) в декане в индивидуальном виде были выделены продукты *N*- и *O*-адамантирования **19** и **20** с выходами 9% и 59% соответственно.



В ИК спектре 3-(адамантил-1-окси)пиридина (**19**) присутствует полоса поглощения при 1230 см^{-1} , характерная для алкоксипиридинов [301]. В спектре ЯМР ^1H присутствуют сигналы четырёх ароматических протонов в области 7.17–8.31 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал четвертичного атома углерода адамантанового фрагмента наблюдается при 79.0 м. д., что подтверждает факт адамантирования по атому кислорода [302].

В спектре ЯМР ^1H соединения **20** присутствуют сигналы четырёх ароматических протонов в области 7.88–8.80 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C химический сдвиг четвертичного атома углерода адамантанового фрагмента составляет 69.7 м. д., что свидетельствует об образовании продукта кватернизации 3-гидроксипиридина (**20**) [303].

Взаимодействием 4-пиридона (**15**) с 1-бромадамантаном (**1**) в декане получена смесь продуктов *O*-, *C*- и *N*-замещения **21-24**, разделённая колоночной хроматографией. Основными продуктами являются 1-(адамантил-1)-1*H*-пиридон-4 (**22**) и 3-(адамантил-1)-1*H*-пиридон-4 (**23**).



В ИК спектрах соединений **22-24** присутствует характеристическая полоса поглощения карбонильной группы при 1639 см^{-1} , отсутствующая в ИК спектре соединения **21**. В спектре ЯМР ^{13}C соединений **22-24** сигналы атомов углерода карбонильной группы находятся в области 171.1–178.8 м. д., в то время как у соединения **21** сигнал четвертичного ароматического атома углерода находится при 162.1 м. д. В спектрах ЯМР ^1H соединений **21** и **22** присутствуют два сигнала ароматических протонов, в спектрах ЯМР ^{13}C – три сигнала ароматических атомов углерода. Сигнал четвертичного атома углерода адамантильного фрагмента в спектре ЯМР ^{13}C пиридина **21** находится при 79.8 м. д., а в спектре пиридона **22** – при 60.8 м. д. В спектре соединения **23** сигнал четвертичного атома углерода адамантильного фрагмента находится при 36.8 м. д., в

спектре соединения **24** четвертичные атомы углерода двух адамантильных фрагментов проявляются при 36.6 и 61.6 м. д. Однозначно подтвердить строение соединений **23** и **24** удалось при помощи комплекса спектров DEPT, НМВС и НМҚС. Сигналы протонов при атомах углерода С-5 в пиридонах **23**, **24** находятся при 7.30 и 6.56 м. д. соответственно, в то время как химические сдвиги протонов, связанных с атомами углерода С-2 и С-6, обнаруживаются в более слабом поле (8.21–8.25 м. д. для соединения **23**, 7.54 и 7.65 м. д. для соединения **24**). В спектре НМВС пиридона **23** наблюдается кросс-пик протона при атоме С-5 пиридонового фрагмента (7.30 м. д.) лишь с атомом углерода при 137.6 м. д., который, в свою очередь, по данным спектра НМВС, соответствует четвертичному атому углерода С-3, связанному с адамантановым фрагментом. В спектре НМВС пиридона **24** замещение по положению С-3 подтверждается наличием кросс-пика между сигналом метиленовых протонов адамантана при 2.05 м. д. и сигналом четвертичного атома углерода С-3 при 137.0 м. д. Протон при атоме С-2 (7.54 м. д.) взаимодействует с четвертичным атомом углерода адамантанового фрагмента, связанного с атомом С-3 (36.6 м. д.). Также для данного протона обнаруживаются кросс-пики с сигналами атомов углерода С-4 и С-6. Для протона при атоме С-6 фиксируется взаимодействие с атомами углерода С-2 и С-4 (рис. 7).

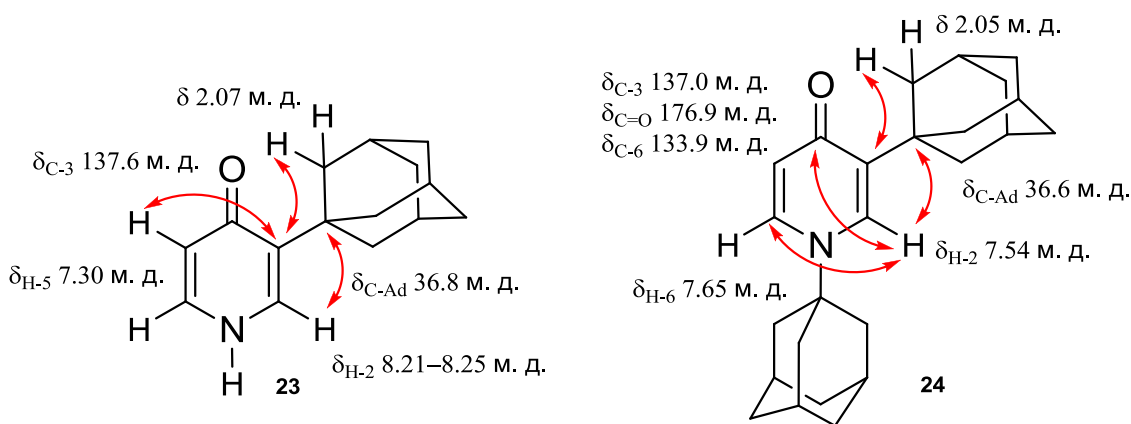
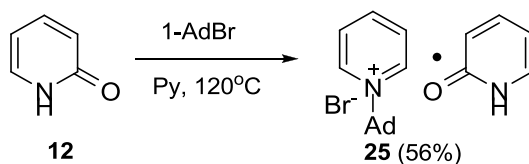


Рис. 7. Дальние взаимодействия атомов водорода и углерода в спектрах НМВС пиридонов **23** и **24**.

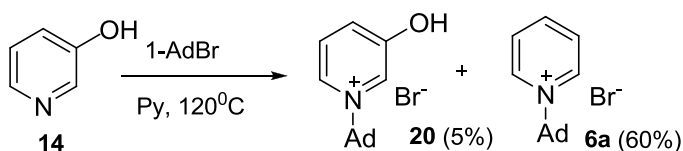
Реакцией 2-пиридона (**13**) с бромидом (**1**) в пиридине была получена неразделённая смесь соединений **16-18** (менее 5%). Основным же продуктом является комплекс бромида 1-(адамантил-1)-пиридиния и 2-пиридона (**25**) (выход 56%). Его спектры ЯМР ^1H и ^{13}C фактически представляют собой суперпозицию спектров 2-пиридона (**13**) [304] и бромида 1-(адамантил-1)-пиридиния (**6a**) [100] в соотношении 1:1.



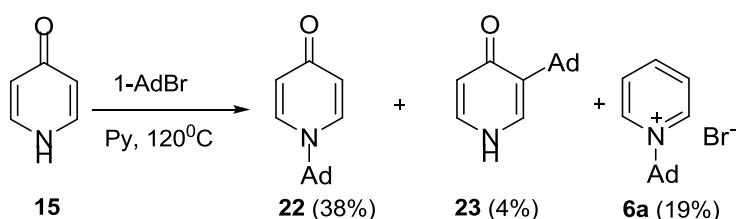
Смешанные кристаллы **25** являются устойчивыми, после перекристаллизации из хлороформа соотношение компонентов и температура плавления не меняются.

Как и в случае реакции в декане, при проведении взаимодействия в пиридине не было обнаружено продуктов *O*-адамантирования 2-пиридона.

При взаимодействии 3-гидроксипиридина с 1-бромадамантаном (**1**) в пиридине вклад конкурирующей реакции с растворителем также велик – выход бромид 1-(адамантил-1)пиридиния (**6a**) составляет 60%. В индивидуальном виде с выходом 5% был выделен бромид 1-(адамант-1-ил)-3-гидроксипиридиния (**20**). Продукт *O*-адамантирования **19** не был выделен, хотя его следовые количества были зафиксированы методами ТСХ и ГХ-МС.



Взаимодействием 4-пиридона (**15**) с адамантилбромидом (**1**) в пиридине удалось получить 1-(адамант-1-ил)-1*H*-пиридон-4 (**22**) с выходом 38%. Продукт конкурирующей кватернизации пиридина – соединение **6a**, было выделено с выходом 19%.

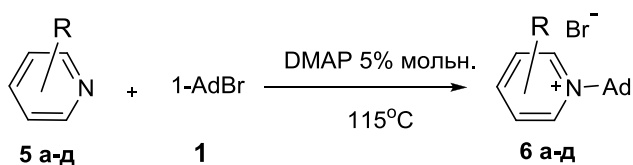


Низкая степень алкилирования оксо(гидрокси)пиридинов **13** и **14** в пиридине свидетельствует о том, что они выступают не столько в роли субстратов, сколько в роли катализаторов адамантирования пиридина. Данное предположение подтверждается тем фактом, что в отсутствие в реакционной смеси соединений **13–15** получить четвертичные соли взаимодействием пиридина с адамантилбромидом (**1**) в открытой системе при 115 °С невозможно [100].

Нами проведено взаимодействие продуктов *O*- и *N*-адамантирования 3-гидроксипиридина **19** и **20** с пиридином в течение 20 ч. В случае 3-(адамантил-1-окси)пиридина (**19**) реакционная смесь осталась неизменной, в реакции с бромидом 1-(адамантил-1)-3-гидроксипиридиния (**20**) удалось обнаружить только следовые

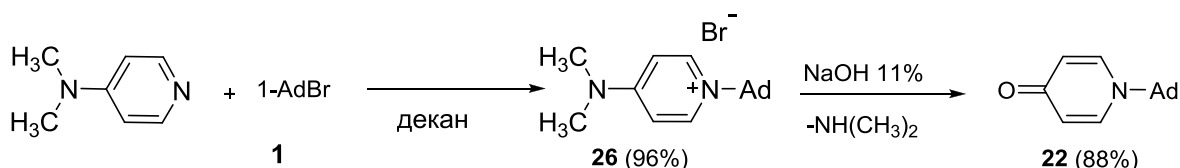
количества соли **6a**. Из этого следует, что маршрут, приводящий в присутствии оксо(гидрокси)пиридинов **13-15** к образованию бромида 1-(адамантил-1)пиридиния (**6a**), является более сложным, и наличие в реакционной смеси пиридинов, содержащих электронодонорную группу, несомненно, благоприятно сказывается на протекании адамантилирования пиридинового кольца [305].

В связи с этим нами был использован 4-диметиламинопиридин (DMAP) в качестве катализатора кватернизации пиридинов **5a-d** 1-бромадамантаном (**1**). В результате получены соединения **6a-d** с выходами 69–80%. Продукта *N*-адамантилирования 4-диметиламинопиридина **26** обнаружено не было.



6a – 69%; **6b** – 70%; **6в** – 75%; **6г** – 80%; **6д** – 78%

Бромид 1-(адамантил-1)-4-(диметиламино)пиридиния (**26**) был получен с практически количественным выходом кипячением эквимолярных количеств 4-диметиламинопиридина с 1-бромадамантаном в декане.



В спектре ЯМР ^{13}C соединения **26** сигнал четвертичного атома углерода адамантанового фрагмента находится при 64.7 м. д., что соответствует связи с четвертичным пиридиновым атомом азота [303].

Известно, что 1-замещённые четвертичные соли 4-диметиламинопиридина под действием разбавленных щелочей претерпевают нуклеофильное замещение с образованием 1-*R*-1*H*-пиридонов-4 [306]. С целью однозначного подтверждения адамантилирования атома азота в пиридиновом цикле 4-диметиламинопиридина нами проведено взаимодействие полученной соли **26** с 11% раствором NaOH. В результате с выходом 88% получен 1-(адамантил-1)-1*H*-пиридон-4 (**22**).

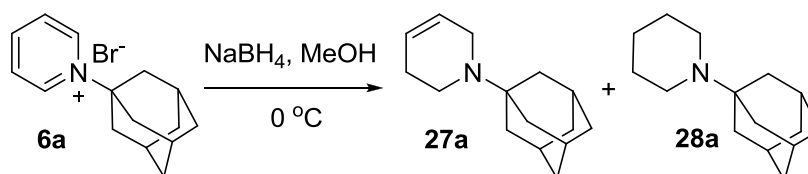
Таким образом, при проведении реакции 2-пиридона, 3-гидроксипиридина и 4-пиридона с 1-бромадамантаном, наряду с продуктами *O*- и *N*-адамантилирования, наблюдаются и продукты адамантилирования по атому углерода. Обнаружено, что в

присутствии электронобогатённых производных пиридина заметно увеличивается скорость кватернизации пиридина 1-бромадамантаном.

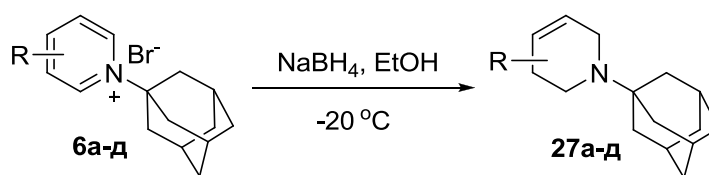
2.2. Синтез адамантилсодержащих 1,2,3,6-тетрагидропиридинов

Известная биологическая активность тетрагидропиридинов, а также возможность использования синтетического потенциала кратной связи для создания новых полизамещенных производных пиперидина делают тетрагидропиридиновые производные весьма перспективными прекурсорами в органическом синтезе. Кроме того, наличие фармакофорного адамантанового фрагмента, в силу своего объема занимающего экваториальное расположение и выполняющего роль конформационного якоря, позволяет рассчитывать на успешное использование тетрагидропиридинов в качестве удобных исходных соединений для направленного синтеза новых биологически активных веществ с заданной конфигурацией заместителей.

Наиболее удобным и распространенным способом получения 1-замещенных 1,2,3,6-тетрагидропиридинов является восстановление четвертичных солей пиридиния борогидридом натрия в протонных растворителях [128-131].

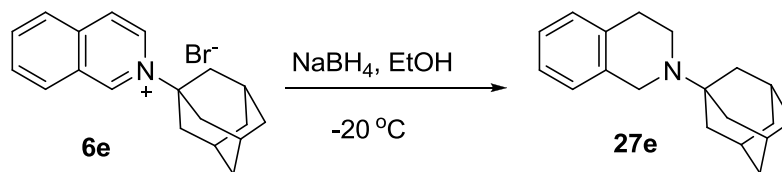


В результате действия борогидрида натрия на бромид 1-(адамант-1-ил)пиридиния (1a) в метаноле при 0 °С образуется смесь продуктов восстановления 27a и 28a в соотношении 4 : 1, по данным ГХ-МС. Побочный 1-(адамант-1-ил)пиперидин 28a существенно осложняет выделение и очистку целевого тетрагидропиридина 27a. Понижение температуры реакции до -20 °С приводит к той же смеси продуктов 27a и 28a в соотношении 9 : 1. Если же данную реакцию проводить в этаноле при -20 °С, образование побочного пиперидина 28a не наблюдается. В данных условиях проведено восстановление бромидов адамантилпиридиния 6a-д до 1-(адамант-1-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридинов 27a-д [307].



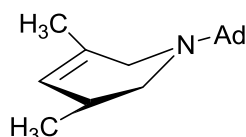
27a – 89%; 27b – 85%; 27в – 90%; 27г – 89%; 27д – 88%;

Восстановлением бромида 2-(адамант-1-ил)изохинолина (**6e**) получен 2-(адамант-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (**27e**) с выходом 90%.



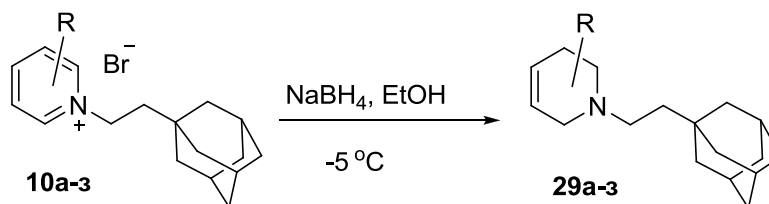
В ИК-спектрах соединений **27a-e** присутствуют характеристические полосы, соответствующие валентным колебаниям связей С-Н адамантанового каркаса в области 2916-2897 и 2850 cm^{-1} . Колебания кратной связи 1,2,3,6-тетрагидропиридинов **27a-d** находятся в области 1635-1617 cm^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H соединений **27a,в,д** сигналы метиновых протонов находятся в области 5.35-5.86 м. д. Сигнал только одного метинового протона при 5.53 м. д. в спектре ЯМР ^1H тетрагидропиридина **27б** и отсутствие резонансных сигналов олефиновых протонов в спектре соединения **27г**, подтверждают образование только одного продукта с максимально замещенной кратной связью.

Метильная группа при С-3 в тетрагидропиридине **27д** занимает псевдоэкваториальное положение. В спектре ЯМР ^1H олефина проявляется дублетный сигнал трех метильных протонов в области 0.93 м. д. ($^3J = 6.7$ Гц), характерный для 3 ψ -e-метилзамещенных 1,2,3,6-тетрагидропиридинов [308, 309]. Резонансные сигналы четырех ароматических протонов тетрагидроизохинолина **27e** находятся в области 7.17–7.22 м.д.



В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **27a-d** сигналы олефиновых атомов углерода проявляются в области 115.4 – 133.5 м. д. Сигналы ароматических атомов углерода тетрагидроизохинолина **27e** находятся в области 127.0 – 132.8 м. д. В корреляционных спектрах DEPT соединений **27a-e** число атомов углерода, непосредственно связанных с протонами, соответствует предложенным структурам.

Восстановление бромидов 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-пиридиния **10a-з** борогидридом натрия проводили в этаноле при температуре $-5\text{ }^\circ\text{C}$, в результате были получены соответствующие тетрагидропроизводные **29a-з** с хорошими выходами. Четвертичную соль хинолина **29и** не удалось восстановить до соответствующего тетрагидропроизводного в данных условиях [310].



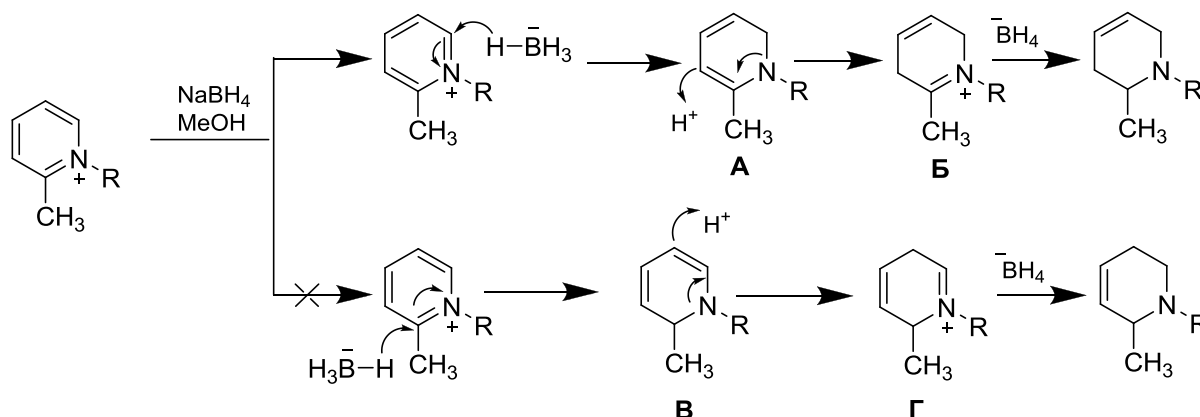
29a – 93%; **29б** – 84%; **29в** – 85%; **29г** – 92%; **29д** – 68%; **29е** – 94%; **29ж** – 80%; **29з** – 65%

В ИК спектрах соединений **29a-z** присутствуют характеристические полосы, соответствующие валентным колебаниям связей С-Н адамантанового каркаса в области 2916-2897 и 2850 см⁻¹. Колебания кратной связи 1,2,3,6-тетрагидропиридинов **29a-z** находятся в области 1635-1617 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹Н соединений **29a-z** сигналы протонов адамантановой структуры находятся в области 1.46 – 1.89 м. д. в виде трех синглетов с соотношением интегральных интенсивностей 6:6:3. Протоны метиленовых групп этильного фрагмента дают мультиплетные сигналы в области 1.25-1.30 м. д. (для CH₂-Ad) и 2.32-2.36 м. д. (для N-CH₂). Сигналы метиновых протонов тетрагидропиридинов **29a-д, ж, з** находятся в области 4.82-5.71 м. д. Сигнал только одного метинового протона при 4.82-4.87 м. д. в спектре ЯМР ¹Н тетрагидропиридина **29б** и отсутствие резонансных сигналов олефиновых протонов в спектре соединения **29г**, подтверждают образование только одного продукта с максимально замещенной кратной связью.

В случае восстановления бромиды 2-метилпиридиния **10ж** образуется смесь, состоящая из 2-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина **29ж** и 6-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина в соотношении 4:1, по данным ГХ-МС и ЯМР ¹Н. Дробной перекристаллизацией гидрохлоридов данной смеси из этанола в индивидуальном виде был выделен лишь гидрохлорид тетрагидропиридина **29ж** с выходом 45%. Структура продукта **29ж** была доказана с помощью данных эксперимента ЯМР НЕТCOR и НМВС. В спектре НМВС присутствуют кросс-пики, отвечающие дальним взаимодействиям метинового протона при атоме С-2 (3.38-3.48 м.д.) с атомами углерода С-3 и С-4 (27.8 и 125.2 м. д. соответственно). Для олефинового протона при атоме С-4 (5.84-5.85 м. д.) наблюдаются дальние взаимодействия с углеродными атомами С-2 и С-6 (48.0 и 52.8 м. д.); в то время у олефинового протона при атоме С-5 (5.60-5.63 м. д.) присутствует кросс-пик с сигналом вторичного атома углерода С-3 (27.8 м. д.). Минорный 6-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин в индивидуальном виде выделить не удалось.

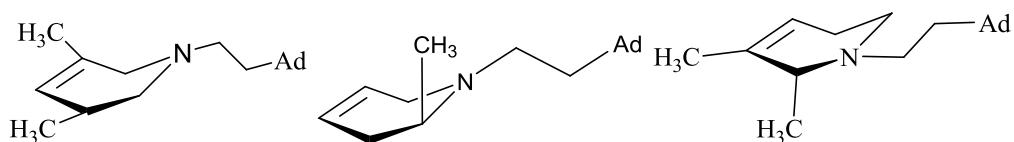
Преимущественное образование 2-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина согласуется с общепринятыми теоретическими представлениями о механизме восстановления четвертичных солей пиридиния боргидридом натрия. Из двух возможных направлений нуклеофильной атаки тетрагидроборат-анионом предпочтительным оказывается менее

стерически затрудненное присоединение по атому С-6 с образованием промежуточного диенамина **A**. Из двух возможных структур в дальнейшем образующихся иммониевых солей **B** или **Г** наиболее вероятным является путь, приводящий к структуре **B**, в которой кратная связь C=N более стабильна за счет присутствия метильной группы.



Гидрирование соли **10з** приводит к смеси тетрагидропиридинов в соотношении 9:1, по данным ГХ-МС и ЯМР ^1H . В спектре ЯМР ^1H полученной смеси в области 5.30-5.60 м.д. проявляются три сигнала олефиновых протонов: синглетный сигнал при 5.38 м.д., принадлежащий главному изомеру с наиболее замещенной кратной связью **29з** и два мультиплетных сигнала протонов 2,3-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридина. Гидрохлорид тетрагидропиридина **29з** был отделен от минорного изомера дробной перекристаллизацией из этанола.

Метильная группа при С-3 в тетрагидропиридине **29д**, так же как и в **27д** занимает псевдоэкваториальное положение. В спектре ЯМР ^1H олефина проявляется дублетный сигнал трех метильных протонов в области 0.99 м. д. ($^3J = 6.9$ Гц), характерный для 3 ψ -e-метилзамещенных 1,2,3,6-тетрагидропиридинов. В случае 2-метилтетрагидропиридина **29ж** и 5,6-диметилтетрагидропиридина **29з** группа метильная группа находится в псевдоаксиальном положении, такая ориентация заместителей энергетически более выгодна из-за меньшего отталкивания метильной группы и объемного заместителя при атоме азота.

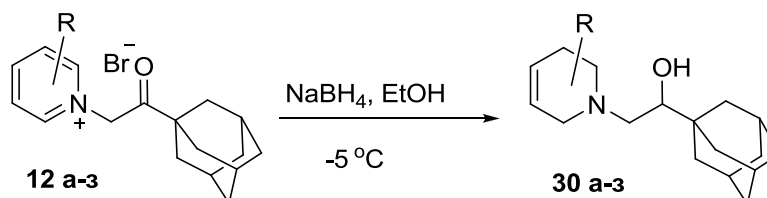


Сигналы четырех ароматических протонов тетрагидроизохинолина **29е** проявляются в области 7.07 – 7.27 м. д.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **29а-з** сигнал четвертичного атома углерода адамантанового фрагмента находится при 31.8 м.д., сигналы атомов углерода этанового фрагмента находятся при 41.3 м. д. (для $\text{CH}_2\text{-Ad}$) и 50.3 м. д. (для N-CH_2). Сигналы ядер

углерода олефинового фрагмента находятся в области 125.0 – 127.0 м. д. В корреляционных спектрах DEPT соединений **29a-з** число атомов углерода, непосредственно связанных с протонами, соответствует предложенным структурам.

Действие NaBH_4 на соли 1-[(адамантил-1)-2-оксоэтил]пиридиния и его аналогов **12a-з** приводит к восстановлению не только ароматической системы, но и карбонильной группы. Восстановление проводили в метаноле при 0 °С, в результате получили соответствующие тетрагидропроизводные **30a-з** с хорошими выходами [311].



30a – 93%; **30б** – 78%; **30в** – 75%; **30г** – 72%; **30д** – 68%; **30е** – 75%; **30ж** – 69%; **30з** – 65%

В ИК спектрах соединений **30a-з** присутствуют характеристические полосы, соответствующие валентным колебаниям связей С-Н адамантанового каркаса в области 2904 и 2846 см^{-1} ; в области 3226 см^{-1} проявляются широкая полоса поглощения ОН-группы. Колебания кратной связи 1,2,3,6-тетрагидропиридинов **30a-з** находятся в области 1450 см^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H соединений **30a-з** сигналы протонов адамантановой структуры находятся в области 1.46 – 1.96 м. д. в виде трех синглетов с соотношением интегральных интенсивностей 6:6:3. Протоны гидроксиэтильного фрагмента проявляются в области 2.38-2.80 м. д. в виде двух мультиплетных сигналов с соотношением интегральных интенсивностей 2:1. Сигнал гидроксильного протона находится при 3.63 м. д. и представляет собой уширенный синглет. Сигналы метиновых протонов тетрагидропиридинов **30a-д, ж, з** находятся в области 5.29-5.78 м. д. Сигнал только одного метинового протона при 4.82-4.87 м. д. в спектре ЯМР ^1H тетрагидропиридина **30б** и отсутствие резонансных сигналов олефиновых протонов в спектре соединения **30г**, подтверждают образование только одного продукта с максимально замещенной кратной связью. Восстановление 2-метилпиридиниевой соли **12ж** привело к образованию только 2-метилтетрагидропиридина **30ж** с выходом 69%, строение которого было доказано с помощью комплекса данных одномерной, двумерной и корреляционной спектроскопии ЯМР. В случае восстановления 2,3-диметилпиридиниевой соли **12з** образуется только 5-,6-диметилтетрагидропиридин **30з** с наиболее замещенной кратной связью.

Метильная группа при С-3 в тетрагидропиридине **30д**, так же как и в **27д** занимает псевдоэкваториальное положение. В спектре ЯМР ^1H олефина проявляется дублетный сигнал трех метильных протонов в области 0.90-0.95 м. д., характерный для 3 ψ -е-метилзамещенных 1,2,3,6-тетрагидропиридинов. В случае 2-метилтетрагидропиридина **30ж**

и 5,6-диметилтетрагидропиридина **30з**, аналогично тетрагидропиридинам **29ж** и **29з**, α-метильная группа находится в псевдоаксиальном положении, такая ориентация заместителей энергетически более выгодна из-за меньшего отталкивания метильной группы и объемного заместителя при атоме азота.

Сигналы четырех ароматических протонов тетрагидроизохинолина **29е** проявляются в области 7.00 – 7.15 м. д.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **30а-з** сигнал четвертичного атома углерода находится при 35.2 м.д., сигналы атомов углерода гидроксиэтанового фрагмента находятся при 49.4 м. д. (для N-CH₂) и 73.4 м. д. (для СНОН-Ad). Сигналы ядер углерода олефинового фрагмента находятся в области 125.0 – 127.0 м. д. В корреляционных спектрах DEPT соединений **30а-з** число атомов углерода, непосредственно связанных с протонами, соответствует предложенным структурам.

Таким образом, разработан метод селективного восстановления солей 1-(адамантил-1)-пиридиния до адамантилсодержащих 1,2,3,6-тетрагидропиридинов. В случае гидрирования данным методом бромидов 1-[2-(адамантил-1)этил]пиридиния **10а-з** образуются только соответствующие 1-[2-(адамантил-1)этил]-тетрагидропроизводные **29а-з**. Восстановление бромидов 1-[(адамантил-1)-2-оксоэтил]пиридиния **12а-з** боргидридом натрия в метаноле при 0 °С приводит к образованию только 1-[(адамантил-1)-2-гидроксиэтил]тетрагидропиридинов с хорошими выходами.

2.3. Гидроарилрование 1,2,3,6-тетрагидропиридинов

Для оценки влияния объема заместителя на возможное различие в конфигурации образующихся продуктов мы взяли ряд N-адамантил-1,2,3,6-тетрагидропиридинов, в которых объемный заместитель непосредственно связан с кольцом и N-этиладамантил-1,2,3,6-тетрагидропиридны, в которых адамантановый заместитель удален от кольца и *a priori* не может влиять на величину барьера инверсии азотистого гетероцикла.

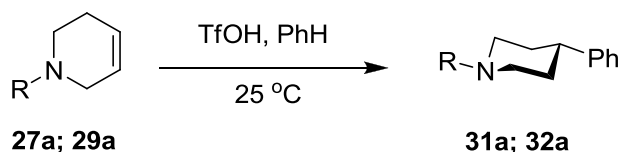
При получении полизамещенных арилпиперидинов по Фриделю-Крафтсу [215] не была установлена конфигурация заместителей в образующихся продуктах и не было определено влияние ориентации заместителей в гетероциклическом цикле на стереоселективность реакции.

N-Адамантилированные 1,2,3,6-тетрагидропиридины **27а-д** вводили в реакцию алкилирования бензола по Фриделю-Крафтсу, реакцию проводили в избытке TfOH при комнатной температуре в течение 30 часов. Объемный адамантановый заместитель, подобно *трет*-бутильной группе [162, 312], повышает барьер инверсии пиперидинового

цикла, играя роль конформационного якоря. Благодаря этому нам удалось получить индивидуальные фенилзамещенные 1-(адамантил-1)пиперидины **31а-д** с хорошими выходами. Следует отметить, что в данных условиях не наблюдается обусловленного устойчивостью 1-адамантильного катиона отщепления адамантанового фрагмента, что характерно для адамантилсодержащих третичных аминов и амидов в кислых средах [313, 314].

Гидроарилацией 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-1,2,3,6-тетрагидропиперидинов **29а-д** в аналогичных условиях были получены соответствующие фенилпиперидины **32а-д** с хорошими выходами.

В ИК-спектрах соединений **31а-д** **32а-д,ж,з** присутствуют характеристические полосы поглощения связей С–Н Ad в областях 2916-2897 и 2854-2846 см^{-1} , и связей С=C фенильного заместителя в области 1600–1442 см^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H соединений **31а-д** присутствуют сигналы пяти ароматических протонов в области 7.12–7.55 м. д. Отнесение сигналов ЯМР ^1H и ^{13}C для соединений **31а-д** и **32а-д** проводилось на основе данных спектров ЯМР ^{13}C DEPT-135, а также двумерных экспериментов ^1H – ^{13}C НМВС, ^1H – ^{13}C HETCOR и 2D NOESY.



31а: R = 1-Ad, 94%; **32а:** R = $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-1-Ad}$, 96%

В случае алкилирования бензола тетрагидропиперидинами **27а** и **29а** образуются соответствующие 4-фенилпиперидины **31а** и **32а**. Прохождение арилирования только по положению С-4 подтверждается наличием в корреляционном спектре DEPT данных соединений двух сигналов ядер ^{13}C метиленовых групп пиперидинового цикла (34.4 и 45.1 м. д. в спектре соединения **31а**; 33.5 и 54.7 м. д. в спектре соединения **32а**). Экваториальная ориентация бензольного кольца в пиперидинах **31а** и **32а** подтверждается данными спектров ЯМР ^1H . Сигнал протона при С-4 имеет вид триплета триплетов при 2.46 м.д. ($^3J = 3.9$ Гц, $^3J = 12.1$ Гц); разница в значениях констант спин-спинового взаимодействия между протоном при атоме С-4 и диастереотопными протонами при атомах С-3 и С-5 свидетельствует о его аксиальном расположении (рис. 8). Аналогичная картина наблюдается и в спектре ЯМР ^1H пиперидина **32а**, сигнал протона при С-4 в области 2.49 м. д. также имеет вид триплета триплетов ($^3J = 3.5$ Гц, $^3J = 11.8$ Гц).

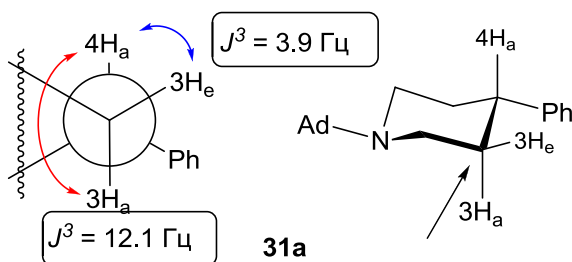
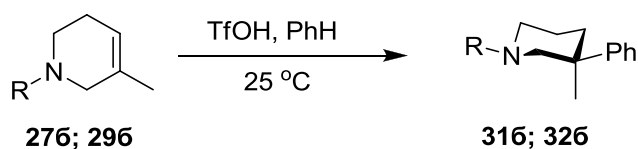


Рис. 8. Проекция Ньюмена фрагмента пиперидина **31a** относительно связи C-3 – C-4.

Адамантовый фрагмент в пиперидине **31a** и 2-(адамантил-1)этильная группа в пиперидине **32a** занимают стерически более выгодное экваториальное положение [260, 278-280, 315]. Таким образом, адамантилсодержащий и фенильный заместители расположены в пиперидинах **31a** и **32a** 1,4-*транс*-диэкваториально.



316: R = 1-Ad, 96%; **326:** R = CH₂-CH₂-1-Ad, 83%;

При алкилировании бензола 5-метилтетрагидропиперидинами **276** и **296** образуются только 3-метил-3-фенилпиперидины **316** и **326**. В спектре ЯМР ¹³C соединения **316** фиксируются четыре сигнала вторичных атомов углерода и один сигнал четвертичного атома углерода в области 23.7–55.7 м. д., принадлежащих 3,3-дизамещенному пиперидиновому фрагменту. На основании данных эксперимента 2D NOESY установлено, что фенильный заместитель занимает экваториальное положение, поскольку его *орто*-протоны (7.42 м. д.) взаимодействуют через пространство только с диастереотопными протонами при атомах C-2 и C-4 атомах пиперидинового остова (четыре кросс-пика) и с протонами метильной группы (1.25 м. д.) (рис. 9a). Для пиперидина **326** реализуются аналогичные пространственные взаимодействия протонов, отвечающие экваториальному расположению фенильной группы. В спектре 2D NOESY проявляются пять кросс-пиков пространственного взаимодействия *орто*-протонов бензольного кольца (7.34 м. д.) с протонами метильной группы (1.72 м. д.) и диастереотопными протонами при атомах C-2 и C-4 пиперидина (1.53-1.66, 2.77 и 3.42 м. д.).

В пиперидинах **316** и **326** адамантансодержащий и фенильный заместители расположены 1,3-*цис*-диэкваториально, что характерно для 1,3-дизамещенных пиперидинов [272-276].

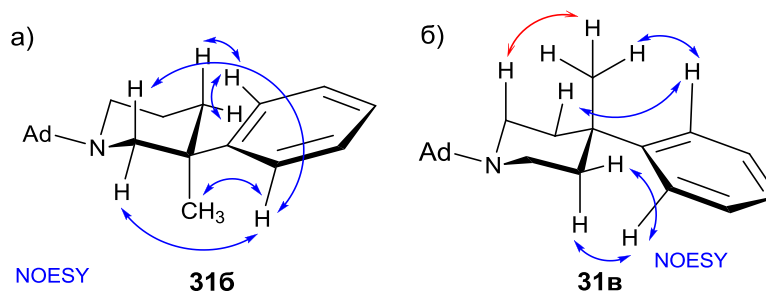
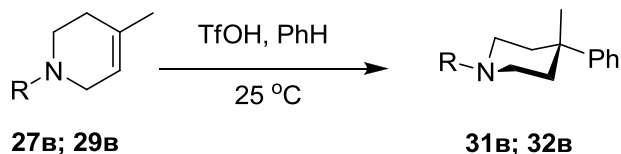


Рис. 9. Изображения пространственного взаимодействия атомов водорода в фенилпиперидинах а) **31б**; б) **31в**.

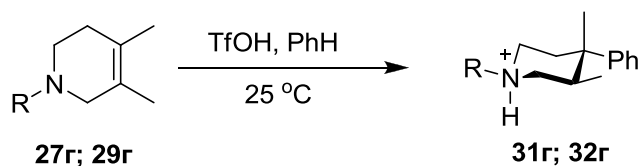


31в: R = 1-Ad, 89%; **32в:** R = CH₂-CH₂-1-Ad, 92%

Гидроарилацией тетрагидропиперидинов **27в** и **29в** были получены соответствующие 4-метил-4-фенилпиперидины **31в** и **32в**. Прохождение арирования только по положению С-4 подтверждается наличием в корреляционном спектре DEPT данных соединений двух сигналов ядер ¹³С метиленовых групп пиперидинового цикла (37.9 и 40.8 м. д. в спектре соединения **31в**, 36.9 и 50.5 м. д. в спектре соединения **32в**).

Экваториальная ориентация фенильного кольца в пиперидинах **31в** и **32в** подвержена при помощи данных эксперимента 2D NOESY. В спектре соединения **31в** наблюдается дальнейшее взаимодействие *орто*-протонов бензольного кольца (7.34 м. д.) с аксиальными (1.76-1.82 м. д.) и экваториальными (2.11-2.17 м. д.) протонами при атомах С-3 и С-5 пиперидина. Протоны метильной группы сближены с аксиальными протонами при втором и шестом атомах углерода (2.70-2.75 м. д.), что возможно только при экваториальном расположении ароматического фрагмента (рис. 9б). В спектре пиперидина **32в** наблюдается аналогичные кросс-пики, отвечающие пространственному взаимодействию *орто*-протонов бензольного кольца с диастереотопными протонами при атомах С-3 и С-5 пиперидинового цикла (1.75 -1.81 и 2.13-2.18 м. д.).

Таким образом, адамантилсодержащий и фенильный заместители расположены в пиперидинах **31в** и **32в** 1,4-*транс*-диэкваториально.



31г: R = 1-Ad, 41% (выделен дробной кристаллизацией с минорным изомером); **32г:** R = CH₂-CH₂-1-Ad, 85%

В случае гидроарилрования тетрагидропиридина **27г** получена смесь фенилпиперидинов в соотношении 6.7 : 1, согласно данным спектра ЯМР ^1H . Сигнал протонов метильной группы при атоме С-3 в главном изомере **31г** находится в более сильном поле (0.54 м. д.) по сравнению с сигналом группы 3- CH_3 минорного изомера (0.73 м. д.). Дробной перекристаллизацией из EtOH удалось выделить только фенилпиперидин **31г** в виде гидрохлорида с выходом 41%.

Структура гидрохлорида **31г** была доказана методом РСА (рис. 10). В полученном продукте фенильный заместитель и группа 3- CH_3 занимают экваториальное положение. Пиперидин **31г** представляет собой рацемическую смесь, в элементарной ячейке монокристалла находится 4 молекулы соединения.

Из-за *gauche*-взаимодействия между метильными группами 3 e - CH_3 и 4 a - CH_3 сигналы их ядер в спектре ЯМР ^{13}C смещены в сильное поле и составляют 13.6 и 14.8 м. д. соответственно. Подобное смещение резонансных сигналов ядер ^{13}C метильных групп является характерным для 3 e -,4 a -диметил-4-арилпиперидинов [316]. В спектре 2D NOESY соединения **31г** присутствуют три кросс-пика, соответствующие пространственному взаимодействию (рис. 11а) ароматических *орто*-протонов (7.54 м. д.) только с аксиальными протонами при атомах С-3 и С-5 пиперидинового остова (3.02–3.12 и 3.12–3.22 м. д. соотв.) и с протонами группы 4- CH_3 (1.24 м. д.).

На основе данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C смеси изомеров мы предполагаем, что минорным продуктом является 1-(адамант-1-ил)-3,4-диметил-3-фенилпиперидин – результат атаки на промежуточный катионный центр при атоме С-3 пиперидинового кольца.

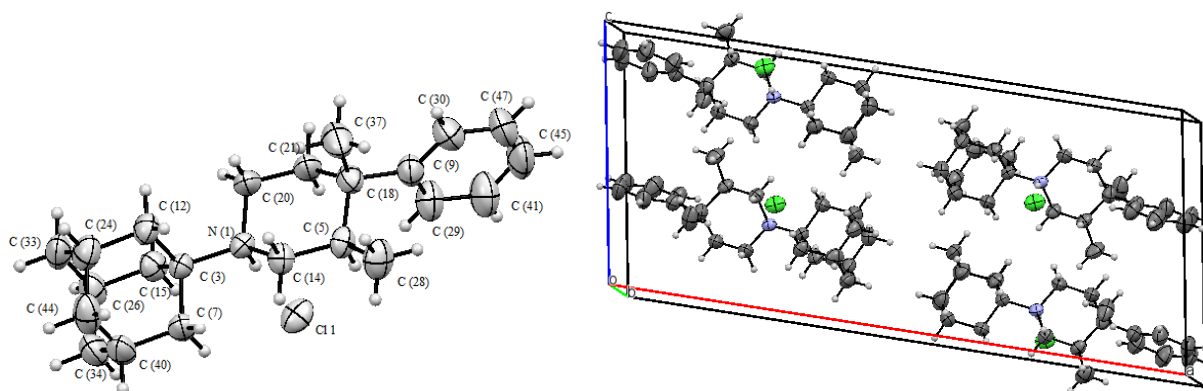
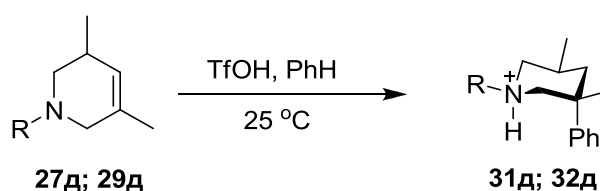


Рис. 10. Молекулярная структура соединения **31г** в представлении неводородных атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью. Элементарная ячейка монокристалла *.

*Рентгеноструктурный анализ выполнен Рыбаковым В. Б., к.х.н., МГУ имени М. В. Ломоносова

В случае взаимодействия 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-3,4-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (**29г**) с бензолом нами был выделен только один продукт гидроарилрования **32г**. В спектре 2D NOESY соединения **32г** присутствуют три кросс-пика, соответствующие пространственному взаимодействию ароматических *орто*-протонов (7.54 м. д.) только с аксиальными протонами при атомах С-3 и С-5 пиперидинового остова (3.07 и 2.92-2.99 м. д. соответственно) и с протонами группы 4-СН₃ (0.58 м. д.). Так же как и в случае 3,4-диметилпиперидина **31г**, в пиперидине **32г** реализуется *gosh*-взаимодействие метильных групп, в результате чего их сигналы в спектре ЯМР ¹³С смещаются в сильное поле (13.1 и 14.9 м. д.).



31д: R = 1-Ad, 90%; **32г:** R = CH₂-CH₂-1-Ad, 88%

При алкилировании бензола тетрагидропиридином **27д** получен только один продукт **31д** с аксиальной ориентацией фенильного фрагмента, выделенный в виде гидрохлорида с выходом 90%. Структура пиперидина **31д** установлена с помощью совокупности данных двумерной спектроскопии ЯМР. В спектре 2D NOESY наблюдаются кросс-пики, отвечающие взаимодействию ароматических *орто*-протонов (7.21-7.29 м.д.) только с экваториальным протоном при атоме С-2 (4.02 м. д.) и аксиальным протоном при атоме С-5 (мультиплетный сигнал при 2.50 – 2.64 м. д.) пиперидина (рис. 11б). Экваториальное расположение метильной группы при атоме С-5 подтверждает псевдоэкваториальную ориентацию группы 3-СН₃ в исходном олефине **27д**.

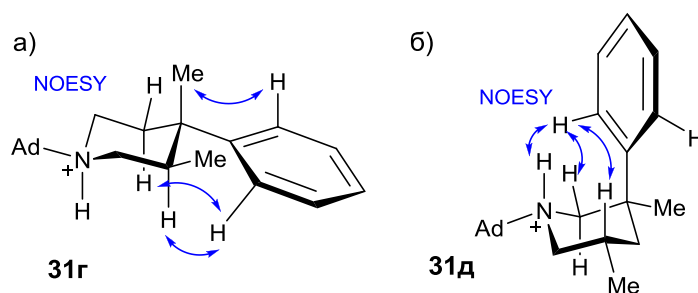
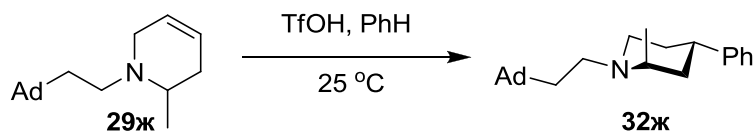


Рис. 11. Изображения пространственного взаимодействия атомов водорода в фенилпиперидинах а) **31г**; б) **31д**.

Образование только одного изомера **31д**, по всей видимости, связано с отсутствием стерических затруднений аксиальной атаки. Экваториальная атака невыгодна из-за группы 5-СН₃ группы и псевдоаксиальных протонов при атомах С-2 и С-4, стерически затрудняющих сближение молекулы бензола с катионным центром.

Гидроарилирование 3,5-диметилтетрагидропиридина **29д** приводит к образованию фенилпиперидина **32д** с расположением заместителей, аналогичным пиперидину **31д**.



Гидроарилирование 2-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина **29ж** приводит к образованию фенилпиперидина **32ж**, выделенного в виде гидрохлорида, с выходом 86%. В спектре 2D NOESY полученного соединения проявляются четыре кросс-пика, соответствующие пространственному взаимодействию *орто*-протонов бензольного кольца (7.24-7.30 м. д.) с протонами при атомах С-3 и С-5 пиперидина, что характерно для экваториального расположения фенильной группы. Расположение 2-СН₃ группы в пиперидине **32ж** однозначно удалось установить при помощи данных эксперимента ЯМР 1D NOE. При облучении молекулы с резонансной частотой протонов метильной группы (1.36 м.д.) наблюдается увеличение интенсивности сигналов пространственно близких с группой 2-СН₃ протонов: метиновых протонов при атомах С-2 и С-4 (3.83 и 2.78-3.00 м. д.) и экваториальных протонов при атомах С-3 и С-5 (1.72-1.82 и 1.88-1.96 м. д.), что свидетельствует об аксиальной ориентации метильной группы (рис. 12). Смещение резонансного сигнала атома углерода 2-СН₃ группы в сильное поле (10.8 м. д.) происходит в результате ее *гош*-взаимодействия с метиленовой группой этиладамантильного фрагмента.

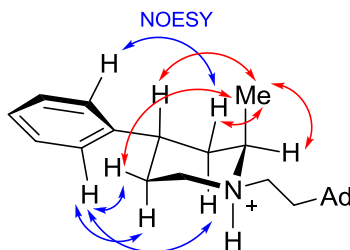
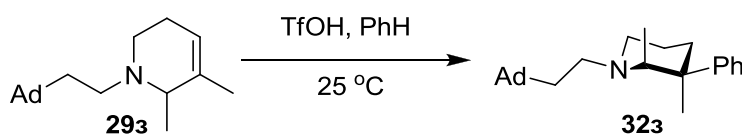


Рис. 12. Изображение пространственного взаимодействия атомов водорода в фенилпиперидине **32ж**

Объемный заместитель при атоме азота занимает энергетически более выгодное экваториальное положение. Подобное расположение заместителей в пиперидине **32ж** хорошо согласуется с известными литературными данными для 1-*R*-2-метилпиперидинов [266, 268, 269].



Из 5,6-диметилтетрагидропиридина **29з** был получен соответствующий гидрохлорид 3-фенилпиперидина **32з** с выходом 75%. Экваториальное расположение бензольного кольца в продукте подтверждается наличием в спектре 2D NOESY пяти кросс-пиков, отвечающих пространственному взаимодействию ароматических *орто*-протонов с метильными группами (1.08 м. д. для 2-CH₃ и 1.81 м. д. для 3-CH₃), диастереотопными протонами при атоме С-4 (мультиплетные сигналы в области 1.85-1.92 и 2.42-2.56 м. д.) и экваториальным протоном при атоме С-2 пиперидина (мультиплетный сигнал при 3.34-3.46 м. д.). Протоны группы 2-CH₃ пространственно сближены с аксиальными протонами при атомах С-4 и С-6 пиперидинового кольца (мультиплетные сигналы при 1.85-1.92 и 2.85-3.01 м. д.) и экваториально расположенным протоном при атоме С-5 (мультиплетный сигнал при 1.57-1.78 м.д.), что подтверждает ее аксиальную ориентацию (рис. 13). Объемный заместитель при атоме азота занимает энергетически более выгодное экваториальное положение. Подобное расположение заместителей в пиперидине **32з** хорошо согласуется с известными литературными данными для 1-*R*-2-метилпиперидинов [317, 318].

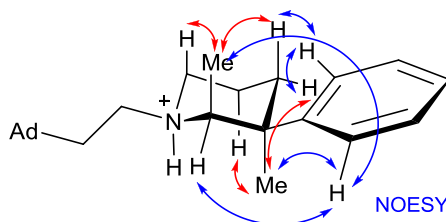


Рис. 13. Изображение пространственного взаимодействия атомов водорода в фенилпиперидине **32з**

Несмотря на то, что синтез фенилпиперидинов **31а-д** и **32а-д,ж,з** проводили при комнатной температуре, нельзя было исключить возможность образования термодинамически более стабильных продуктов, поскольку известно, что подобные системы способны претерпевать изомеризацию в кислых средах [319, 320].

Для оценки термодинамической стабильности конформеров гидрохлоридов полученных фенилпиперидинов нами проведены расчеты относительных энергий изомеров для соединений **31б-д**, отличающихся аксиальным и экваториальным расположением фенильного заместителя. Расчет проводился на уровне теории DFT методом B3LYP в базе 6-311++(d,p) с учетом сольватации в модели поляризационного континуума IEFPCM в хлороформе и учетом термодинамики при температуре 298 К (табл. 6)*.

Расчеты показали, что в случае пиперидинов **31в** и **31г** более термодинамически стабильным является конформер с экваториальным расположением фенильного

заместителя. Конформер с аксиальным фенилом оказывается термодинамически более стабильным в случае пиперидинов **31б** и **31д**.

Таблица 6

Рассчитанные данные относительной стабильности конформеров 31б-д

	Ph eq, G^0 , Хартри	Ph ax, G^0 , Хартри	ΔG^{298} , Хартри	ΔG^{298} , кДж/моль
31б	-911.567174	-911.567985	0.000811	2.13
31в	-911.566680	-911.566335	-0.000345	-0.91
31г	-951.294004	-951.290536	-0.003468	-9.11
31д	-951.298295	-951.301667	0.003372	8.85

* Квантово-химические расчеты выполнены Ширяевым В. А., к.х.н., СамГТУ

Нами была рассчитана геометрия монокатионного (**А**) и дикатионного (**Б**) интермедиатов, в которые способен превращаться тетрагидропиперидин **31б** при протонировании (рис. 14). Расчеты показали, что дикатион **Б** является крайне нестабильным, дестабилизированные интермедиаты такого рода вступали бы в реакцию алкилирования даже с таким дезактивированным ареном, как нитробензол [321-323]. Поскольку экспериментально показано [215], что этого не происходит, то представляется маловероятным существование дикатиона **Б** как кинетически независимой частицы.

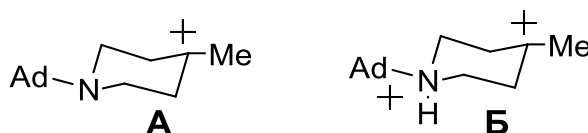


Рис. 14. Структуры катионных интермедиатов для тетрагидропиперидина **31б**.

Одним из наиболее удобных параметров, применяемых для оценки реакционной способности служит параметр глобальной электрофильности, введенный Парром [324]. Квантово-химические расчеты показали, что структура **А** не соответствует минимуму энергии и в ходе геометрической оптимизации превращается в нециклический продукт за счет разрыва связи между атомами С-2 и С-3 пиперидинового цикла. Дикатион **Б** обладает чрезвычайно высоким индексом электрофильности (89.6 эВ), что значительно превышает электрофильность обычных катионов [325].

Катионный центр при атоме С-4 в дикатионе **Б** практически плоский, вследствие чего группа 4-СН₃ не оказывает существенного влияния на направление атаки. Экваториальная атака, приводящая к 4е-фенилпиперидину **31б**, скорее всего, кинетически более выгодна, так как в таком случае в переходном состоянии пиперидиновый цикл имеет креслоподобную конформацию. Аксиальная атака приводила бы к промежуточной

твист-конформации пиперидина. Зависимость строения продуктов реакции от направления атаки реагентом на циклоксеновую или подобные ей системы можно трактовать в рамках эффекта Фюрста-Платтнера [326].

Таким образом, гидроарилацией тетрагидропиридинов **27а-д** и **29а-д** в трифторметансульфокислоте стереоселективно получены 1-(адамантил-1)-фенилпиперидины **31а-д** и **32а-д**. Установлено, что преимущественно образуются продукты с экваториальной ориентацией фенильной группы и только в случае 1-(адамантил-1)-3,5-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (**27д**) наблюдается стереоселективное образование фенилпиперидина **31д** с аксиальной ориентацией фенильного заместителя. Аналогичным образом в реакции гидроарилации себя ведут и 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-1,2,3,6-тетрагидропиридины **29а-д, ж, з**, из которых были получены соответствующие фенилпиперидины **32а-д, ж, з**. Оказалось, что главным фактором, определяющим строение образующихся фенилпиперидинов, является геометрия карбокатионного интермедиата, а не близость объемного адамантанового каркаса к пиперидиновому кольцу.

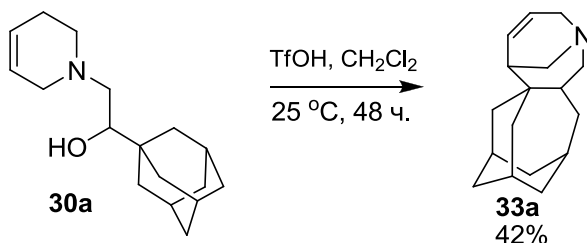
2.4 Внутримолекулярные циклизации в ряду 1-(2-*R*-2-гидроксиэтил)-1,2,3,6-тетрагидропиридинов

Катионные циклизации представляют собой популярный метод построения сложных циклических систем в органическом синтезе и являются доминирующим направлением в биосинтезе изопреноидов [327, 328]. Кроме того, существует ряд доказанных путей синтеза природных алкалоидов, протекающих через стадию внутримолекулярных карбокатионных циклизаций [329]. Можно надеяться, что карбокатионные превращения в ряду аза-аналогов алициклических систем окажутся удобным подходом для получения соединений, близких по структуре с природными алкалоидами.

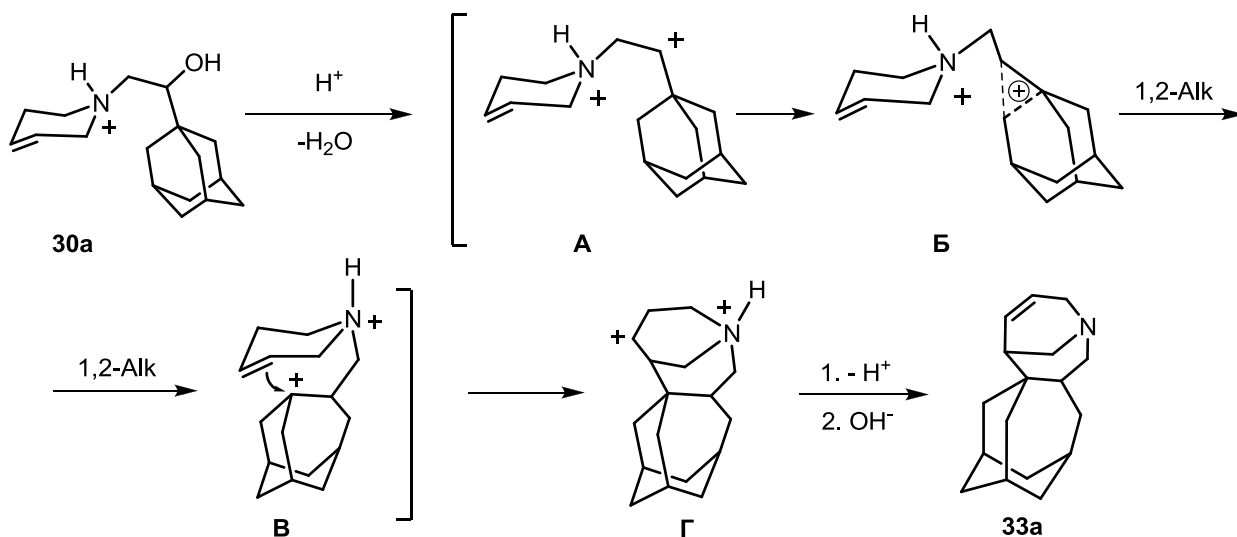
Исходя из данного тезиса мы предприняли попытку изучения поведения 1-(2-гидроксиэтил)-1,2,3,6-тетрагидропиридинов в кислой среде. Наличие в структуре тетрагидропиридинов **30а-в** двух реакционных центров, способных принимать участие в электрофильных реакциях в кислых средах, открывает возможность получать новые структуры повышенной степени молекулярной сложности.

Реакция 1-[2-(адамантил-1)-2-гидроксиэтил]-1,2,3,6-тетрагидропиридина (**30а**) с TfOH в хлористом метиле приводит к образованию продукта внутримолекулярной

циклизации **33a**, который был выделен из реакционной массы колоночной хроматографией (элюент $\text{CCl}_4 - \text{MeOH}$ 1:1) с выходом 42%.



Предполагаемый маршрут реакции заключается в протонировании гидроксильной группы тетрагидропиридина **30a** с последующей дегидратацией, приводящей к формированию интермедиата **A**, аналогичного по строению адамантилкарбинильному катиону. Данный карбокатион быстро претерпевает скелетную перегруппировку с формированием 3-гомоадамантильного катиона (интермедиат **B**), который атакует кратную связь тетрагидропиридинового фрагмента. Последующее элиминирование протона от дикатиона **Г** приводит к пентациклическому продукту **33a**. Альтернативное направление элиминирования протона от атома С-5 в интермедиате **Г**, приводящее к образованию напряженного предмостикового алкена, запрещено правилом Бредта [101, 102].



Скелетная перегруппировка адамантилкарбинильного карбокатиона в гомоадамантильный достаточно известна и описана для адамантилметанола и его сложных эфиров: тозилатов, ацетатов, нозилатов и пр. [330-332]. Движущей силой перегруппировки в данном случае является дестабилизация катионного центра в интермедиате **A** протонированным атомом азота и σ -участие адамантанового остова.

Структура полученного пентациклического продукта **33a** была доказана с помощью комплекса данных одномерных, корреляционных и двумерных гетероядерных экспериментов ЯМР. В спектре ЯМР ^1H соединения **33a** присутствуют два сигнала олефиновых протонов (5.56 м. д. для СН-4 и 6.10 м. д. для СН-5), подтверждающие образование незамещенной кратной связи. Перегруппировка адамантанового скелета в гомоадамантановый подтверждается наличием в спектре ЯМР ^{13}C одиннадцати сигналов ядер углерода в области 27.7-49.4 м. д., соответствующих структуре 4,5-дизамещенного гомоадамантанового фрагмента. Сигнал единственного четвертичного атома углерода С-6а проявляется при 37.3 м. д. В спектре НМВС соединения **33a** для олефинового протона при атоме С-4 фиксируются дальние взаимодействия с атомами углерода С-3 и С-6 (53.8 и 40.7 м. д. соответственно); для олефинового протона при атоме С-5 проявляются дальние взаимодействия с узловым атомом углерода С-6 (40.7 м. д.) и мостиковыми атомами углерода С-3 и С-14 (53.8 и 44.9 м. д. соответственно), подобные взаимодействия подтверждают расположение кратной связи между атомами С-4 и С-5 1-азабицикло[3.3.1]нон-3-енового фрагмента соединения **33a** (рис. 15а). Для метинового протона при узловом атоме углерода С-6 (2.16 м. д.) помимо пространственного взаимодействия с атомами углерода при кратной связи (120.4 и 131.0 м. д.) наблюдаются также кросс-пики с сигналами узловых атомов углерода С-6а и С-13а (37.3 и 38.6 м. д. соответственно) и мостиковых атомов углерода С-7 и С-14 (37.1 и 44.9 м. д. соответственно) (рис. 15б).

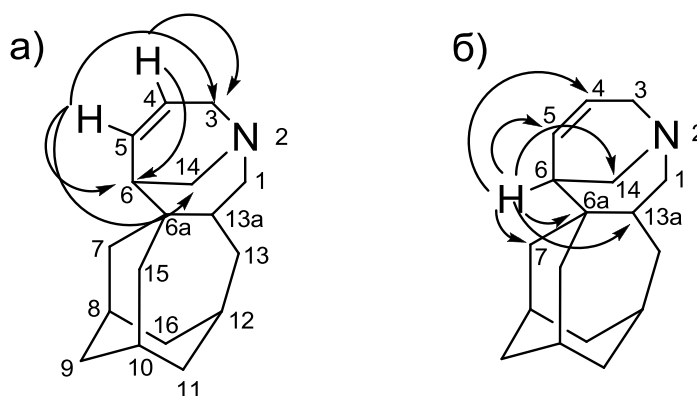
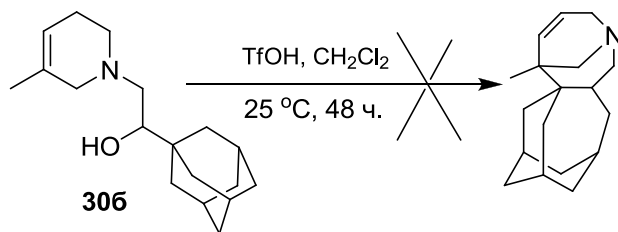


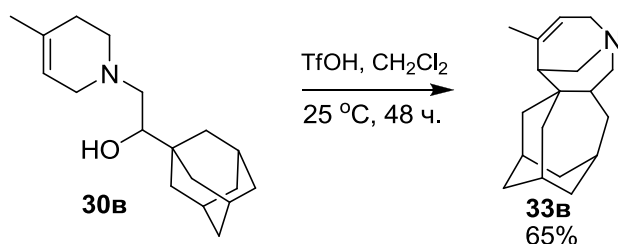
Рис. 15. Дальние взаимодействия некоторых атомов водорода и углерода в спектре НМВС соединения **33a**

Взаимодействие 1-[2-(адамантил-1)-2-гидроксиэтил]-5-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (**306**) с трифторметансульфокислотой приводит к образованию смеси продуктов, попытка разделения которой колоночной хроматографией не увенчалась успехом. По всей видимости, неселективность реакции обусловлена стерическими факторами и протеканием конкурентных катионных превращений, например, аза-

семипинаколиновой перегруппировки, приводящей к нестабильным продуктам енаминной природы [333].



Результатом внутримолекулярной катионной циклизации 4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина **30в** в среде TfOH является 5-метил-3,6,7,8,9,10,11,12,13,13а-декагидро-1Н-2,6:6а,10:8,12-триметаноциклонона[с]азоцин (**33в**), выделенный колоночной хроматографией (элюент $\text{CCl}_4 - \text{MeOH}$ 1:1) с выходом 65% [334].



В спектре ЯМР ^1H полученного соединения **33в** присутствует сигнал только одного метинового протона при кратной связи при 5.41 м. д., сигнал протонов метильной группы, связанной с олефиновым атомом углерода С-5, находится при 1.72 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C проявляются восемнадцать сигналов ядер углерода, два из которых принадлежат четвертичным атомам углерода С-5 и С-6а при 38.4 и 137.1 м. д. соответственно, по данным экспериментов DEPT и HETCOR. В спектре ЯМР HMBSC проявляются кросс-пики, отвечающие дальним взаимодействиям протонов метильной группы (1.72 м. д.) с олефиновыми атомами углерода С-4 и С5 (123.3 и 137.1 м. д. соответственно), узловыми атомами углерода С-6 и С-6а (48.9 и 38.4 м. д.) и мостиковым атомом углерода С-14 при 39.6 м. д (рис. 16). Для олефинового протона при атоме С-4 (5.41 м. д.) наблюдаются дальние взаимодействия с атомом углерода метильной группы (26.7 м. д.), мостиковым атомом С-3 (40.4 м. д.) и узловым атомом С-6 (48.9 м. д.).

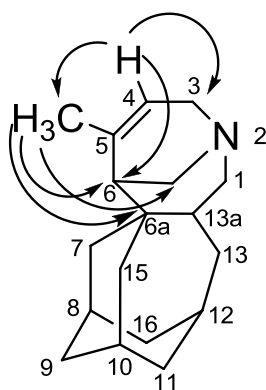


Рис. 16. Дальние взаимодействия некоторых атомов водорода и углерода в спектре НМВС соединения **33в**.

Для однозначного установления структуры соединения **33в** были выращены монокристаллы из смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{CN}$. Рентгеноструктурный анализ показал, что полученные кристаллы представляют собой *N*-хлорметилхлорид **34в** (рис. 17), образовавшийся в результате реакции продукта **33в** с хлористым метиленом, случаи алкилирования которым различных третичных аминов достаточно широко известны [335].

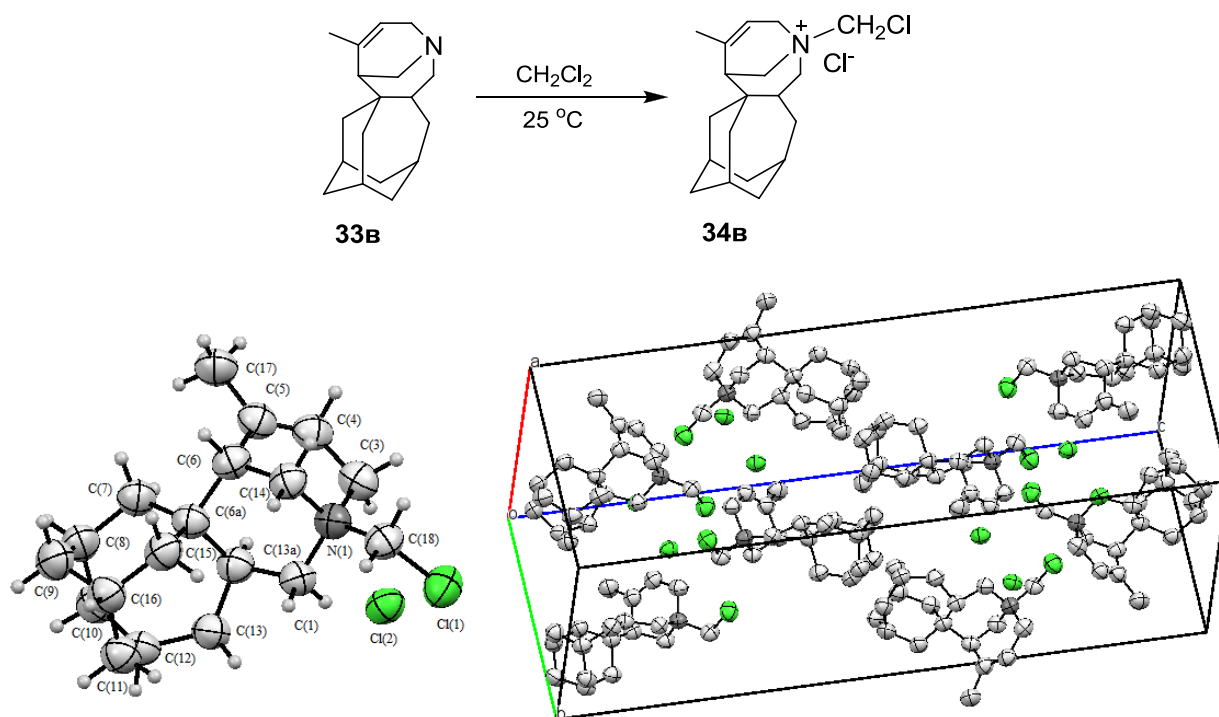
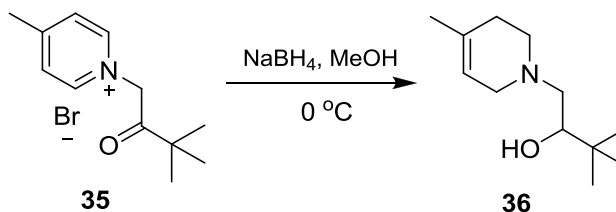


Рис. 17. Молекулярная структура соединения **34в** в представлении неводородных атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью. Элементарная ячейка монокристалла*.

*Рентгеноструктурный анализ выполнен Рыбаковым В. Б., к.х.н., МГУ имени М. В. Ломоносова

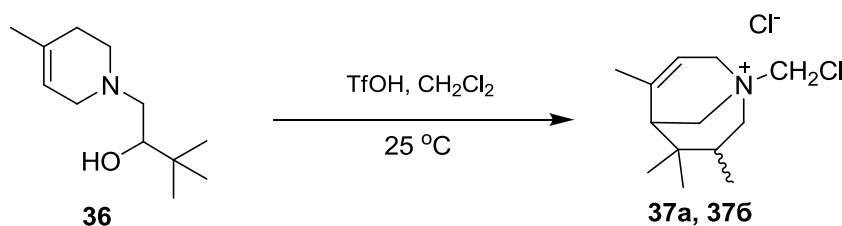
Интересно было оценить возможность введения в данную реакцию субстрата, содержащего в своей структуре 3,3-диметил-2-гидроксибутильную группировку, из

которой в кислой среде может генерироваться карбокатион неопентильного типа. Для этого нами осуществлен синтез 1-(3,3-диметил-2-гидроксибутил)-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (**36**) восстановлением бромиды 1-(3,3-диметил-2-оксобутил)пиридиния (**35**) боргидридом натрия в метаноле. Тетрагидропиридин **36** был очищен перекристаллизацией из этанола и выделен с выходом 57%.



В спектре ЯМР ^1H тетрагидропиридина **36** присутствует синглетный сигнал девяти протонов *tert*-бутильной группы при 0.89 м. д. Протоны группы 4- CH_3 резонируют при 1.66 м. д., протон при олефиновом атоме углерода проявляется в виде мультиплета в области 5.29-5.34 м. д.; протон гидроксильной группы проявляется в виде уширенного синглета при 3.67 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **36** присутствуют два сигнала третичных атомов углерода, принадлежащих метильной и *tert*-бутильной группе (23.0 и 25.7 м. д. соответственно). Сигналы четвертичных атомов углерода *tert*-бутильной группы и кратной связи находятся при 33.3 и 132.8 м. д. соответственно. Атом углерода группы CH-OH проявляется при 73.3 м. д.

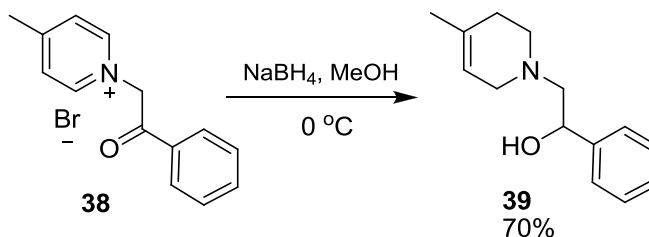
Тетрагидропиридин **36** вводили в реакцию с избытком TfOH в хлористом метиле, в результате была получена смесь, состоящая из двух изомеров 3,4,4,6-тетраметил-1-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена с *экзо*- и *эндо*-ориентированной метильной группой в положении 3, выделенных в виде хлорметилхлоридов **37a** и **37b**. Образование азабициклононеновой структуры в данном случае обусловлено природой карбокатиона неопентильного типа, способного претерпевать 1,2-алкильный сдвиг с образованием более устойчивого третичного карбокатиона [336]. Подтверждением протекания перегруппировки *tert*-бутильной группы за счет 1,2-алкильного сдвига является наличие в спектре ЯМР ^1H каждого изомера трех изолированных сигналов протонов метильных групп в области 0.86-1.16 м. д. вместо одного синглетного сигнала.



Интересно отметить, что данная циклизация происходит только в случае высокой концентрации трифторметансульфокислоты в реакционной массе, в то время как для

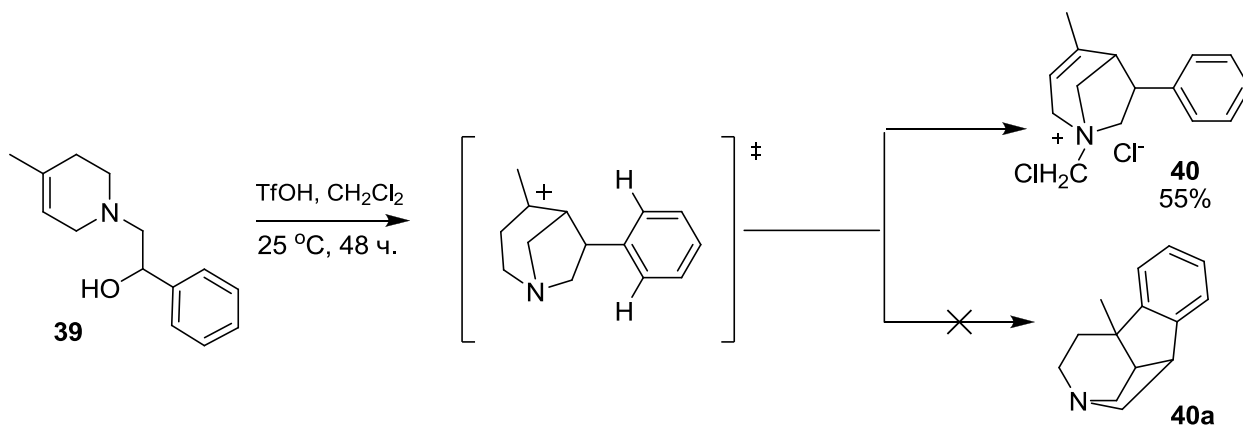
циклизации адамантилсодержащих тетрагидропиридинов подходят и более мягкие условия реакции. Легкость протекания внутримолекулярной циклизации в случае 1-[2-(адамантил-1)-2-гидроксиэтил]тетрагидропиридина **33в** в противоположность тетрагидропиридину **36**, обусловлена большей устойчивостью адамантилкарбинильного катиона за счет σ -участия адамантанового ядра [337].

Известно, что внутримолекулярные циклизации тетрагидропиридинов, содержащих арилалкильный фрагмент могут приводить к синтетическим аналогам алкалоидов морфанового ряда [216-219]. Для оценки возможности образования бензаннелированных полициклических структур за счет участия ароматических *орто*-углеродных атомов в процессе внутримолекулярного электрофильного замещения с получением структур типа **40а** нами был использован 1-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (**39**). Тетрагидропиридин **39** получали восстановлением соли Кренке **38** боргидридом натрия в метаноле.



Строение тетрагидропиридина **39** доказано на основе комплекса данных ЯМР ^1H , ^{13}C и DEPT. В спектре ЯМР ^1H присутствуют сигналы ароматических протонов в области 7.21-7.37 м. д., сигнал олефинового протона находится в области 5.34-5.35 м. д., метиновый протон группы СН-ОН проявляется в виде дублета дублетов при 4.75 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал метильной группы находится при 23.0 м. д., сигналы олефиновых атомов углерода С-4 и С-5 проявляются при 118.8 и 132.9 м. д., соответственно. Атомы углерода фенильного заместителя дают четыре сигнала в области 129.5-142.4 м.д., что соответствует монозамещенному бензолу. Атом углерода группы СН-ОН резонирует в области 69.1 м. д.

При взаимодействии тетрагидропиридина **39** с избытком TfOH в хлористом метиле был получен продукт внутримолекулярной циклизации – 4-метил-6-фенил-1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен (**40**), выделенный в форме *N*-хлорметилхлорида. Отсутствие продукта гидроарилрования **40а** можно объяснить затруднением реакции ароматической системы с катионным центром при атоме С-4 за счет жестко зафиксированной конфигурации образующего бициклического остова.



Строение полученного азабициклооктена **40** было доказано при помощи совокупности методов одномерной, корреляционной и двумерной ЯМР спектроскопии. В спектре ЯМР ^1H данного соединения присутствует сигнал протонов метильной группы при 1.10 м. д., олефиновый протон при атоме С-3 дает синглетный сигнал при 5.39 м. д., сигнал протона при узловом атоме углерода С-5 проявляется в виде уширенного синглета при 2.86 м. д. Протоны *N*-хлорметильной группы дают резонансный сигнал виде уширенного синглета в при 6.30 м. д. В области 7.18-7.30 м. д. находится мультиплетный сигнал пяти ароматических протонов, свидетельствующий о присутствии в молекуле монозамещенного бензольного кольца. В спектре ЯМР ^{13}C содержится набор из тринадцати сигналов, отвечающих предложенной структуре. Сигнал атома углерода метильной группы находится при 22.8 м. д., сигналы атомов углерода при кратной связи проявляются при 113.0 м. д. (для атома СН-3) и 134.4 м. д. (для атома С-4). Сигналы третичных атомов углерода С-5 и С-6 находятся при 45.9 и 51.0 м. д. соответственно; атом углерода группы *N*-CH₂Cl дает резонансный сигнал 68.8 м. д. Сигналы ядер углерода ароматической системы проявляются в виде четырех сигналов в области 127.7-138.8 м. д. Соотнесение сигналов протонов и ядер углерода соединения **40** проводили на основании данных корреляционного спектра DEPT и двумерных ЯМР экспериментов ^1H - ^{13}C НМВС и HETCOR. *экзо*-Ориентация бензольного кольца однозначно была установлена при помощи одномерного ЯМР эксперимента 1D NOE (рис. 18). При облучении молекулы с резонансной частотой ароматических протонов (7.18-7.30 м.д.) наблюдается увеличение интенсивности сигналов протонов, пространственно сближенных с *орто*-протонами бензольного кольца: метинового протона при атоме С-5 (2.86 м. д.), *экзо*-ориентированного протона при атоме С-7 и *анти*-ориентированного протона при атоме С-8 (3.98-4.08 и 4.41-4.46 м. д.).

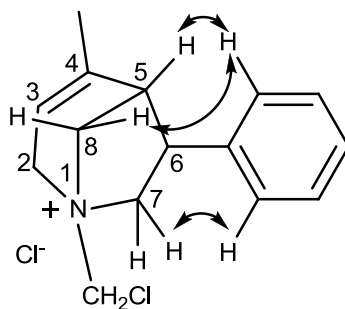
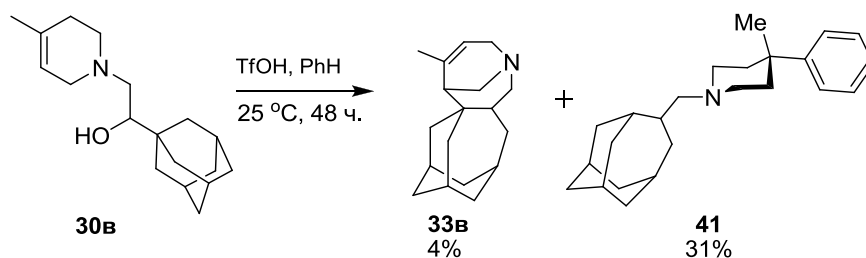


Рис. 18. Изображение пространственных взаимодействий некоторых атомов водорода в соединении **40**.

В продолжение исследований катионных превращений в ряду 1-[(адамантил-1)-2-гидроксиэтил]тетрагидропиридинов нами осуществлено взаимодействие тетрагидропиридина **30в** с бензолом в среде трифторметансульфокислоты. В результате получили 1-[(гомоадамантил-4)метил]-4*a*-метил-4*e*-фенилпиперидин (**41**, 75%) в смеси со следовыми количествами пентациклического продукта **33в** (4%), по данным ГХ-МС. Через полученную смесь пропустили хлороводород, гидрохлорид соединения **41** был выделен перекристаллизацией из ацетонитрила с выходом 31%.



Образование 4-фенилпиперидина **41** обусловлено формированием интермедиата с двумя катионными центрами – при атоме С-4 пиперидинового цикла и адамантилкарбинильного карбокатиона, претерпевающего скелетную перегруппировку в гомоадамтановую структуру. Электрофильная атака катионного центра при атоме С-4 пиперидинового фрагмента на молекулу бензола приводит к формированию 4-фенилпиперидиновой группировки. Аналогично реакциям 4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинов **27в** и **29в** в пиперидине **41** арильный заместитель располагается экваториально.

Структура пиперидина **41** была однозначно доказана при помощи комплекса данных одномерных и двумерных экспериментов ЯМР спектроскопии. В спектре ЯМР ^1H соединения **41** сигнал протонов метильной группы находится при 1.22 м. д. в виде синглета; сигналы диастереотопных протонов при атомах С-2 и С-6 проявляются в виде двух мультиплетов в области 2.38-2.50 м. д. (для 2,6- H_{ax}) и 2.52-2.66 м. д. (для 2,6- H_{eq}). Сигналы ароматических протонов находятся в области 7.15-7.36 м. д. в виде двух мультиплетов с соотношением интегральных интенсивностей 1:4. В спектре ЯМР ^{13}C

присутствует 20 сигналов ядер углерода, двенадцать из которых принадлежат (гомоадамантил-4)метильному фрагменту. Сигнал атома углерода группы 4-CH₃ находится при 29.7 м. д., четвертичный атом углерода пиперидинового фрагмента проявляется при 36.2 м. д.; *N*-метиленовая группа дает сигнал при 65.5 м. д. Монозамещенная ароматическая система проявляется в виде четырех сигналов в области 125.7-148.7 м. д. Отнесение сигналов протонов и ядер углерода в соединении **41** проводили на основании массива данных, полученных из корреляционного спектра DEPT и двумерных экспериментов ЯМР ¹H-¹³C HMBC и HETCOR.

Однозначное заключение об экваториальном расположении фенильного заместителя в пиперидине **41** было сделано на основании результатов двумерного ЯМР эксперимента ¹H-¹H NOESY (рис. 19). В спектре 2D NOESY присутствуют кросс-пики, отвечающие пространственному взаимодействию *орто*-протонов бензольного кольца только с протонами метильной группы (1.22 м. д.) и с диастереотопными протонами при атомах углерода C-3 и C-5 (м. д.).

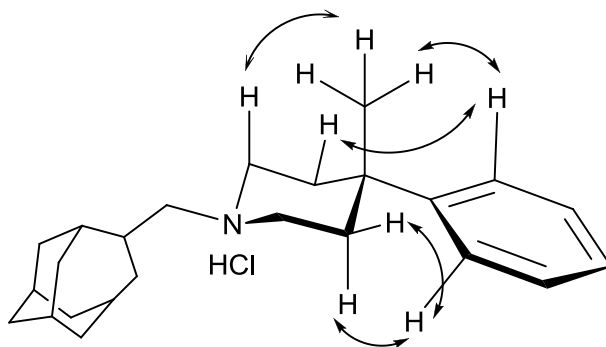


Рис. 19. Изображение пространственного взаимодействия некоторых атомов водорода в фенилпиперидине **41**

При проведении реакции 1-[2-(адамантил-1)-2-гидроксиэтил]-4-метилтетрагидропиридина **30в** с бензолом в смеси TfOH – CH₂Cl₂ соотношение образующихся продуктов изменилось. Полученная реакционная масса содержала, по данным ГХ-МС, 74% 5-метилдекагидротриметаноциклонона[с]азоцина **33в**, 17% монофенилпиперидина **41** и 8% дифенилсодержащего пиперидина, по данным ГХ-МС. В индивидуальном виде был выделен только трифлат продукта **33в** с выходом 45%.

Строение полученного соединения было однозначно доказано при помощи метода рентгено-структурного анализа (рис. 20).

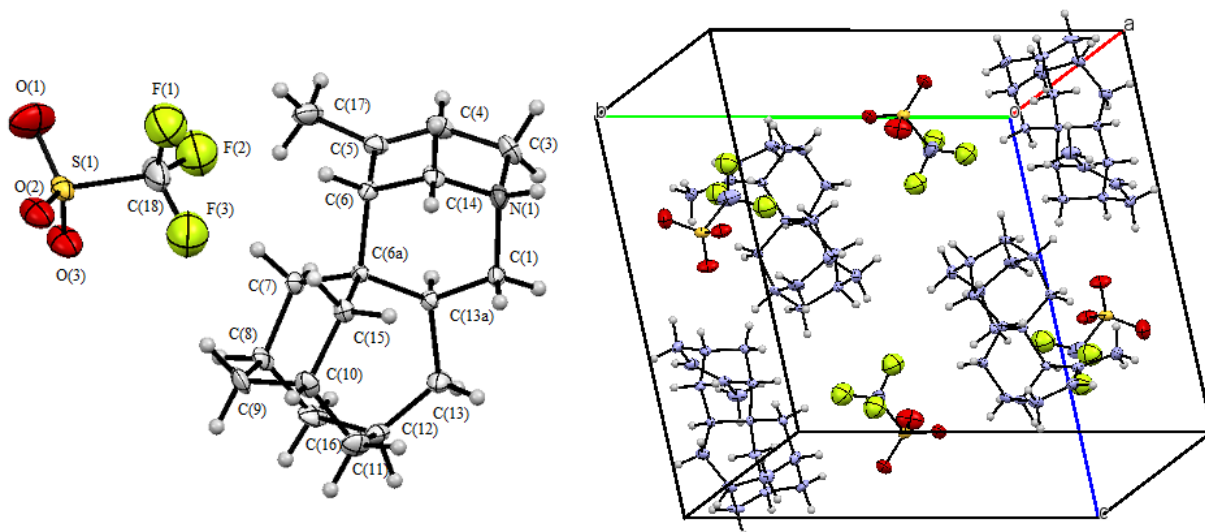


Рис. 20. Молекулярная структура трифлата **33в** в представлении неводородных атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Элементарная ячейка монокристалла *.

*Рентгеноструктурный анализ выполнен Рыбаковым В. Б., к.х.н., МГУ имени М. В. Ломоносова

Таким образом, установлено, что 1-[2-(адамантил-1)-2-гидроксиэтил]-1,2,3,6-тетрагидропиридины **30а-в** в кислой среде претерпевают внутримолекулярную циклизацию, сопровождающуюся скелетной перегруппировкой, с образованием аннелированных гомоадамантановым фрагментом 1-азабицикло[3.3.1]нон-3-енов. Алкилирование бензола тетрагидропиридином **30в** по Фриделю-Крафтсу приводит к смеси продуктов, состоящей из 1-азабицикло[3.3.1]нон-3-ена **33в**, фенилпиперидина **41** и дифенилсодержащего пиперидина. Из 1-(2-фенил-2-гидроксиэтил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (**39**) в среде трифтометансульфо кислоты образуется только 4-метил-6-фенил-1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен.

2.5 Биологическая активность синтезированных соединений.

Сочетание в одной молекуле двух фармакофорных фрагментов, пиперидинового и адамтанового, вызывает значительный интерес к таким соединениям с точки зрения получения новых веществ и изучения их фармакологических свойств.

Испытания противовирусной активности синтезированных соединений проводили в Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (РНПЦ эпидемиологии и микробиологии) (г. Минск). Вирусингибирующие свойства соединений изучали в экспериментах с вирусом герпеса простого I типа (штамм 1 С),

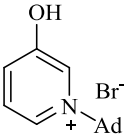
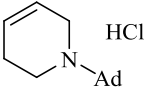
вирусом гриппа А с антигенными формулами А(Н7N1), А(Н5N1), А(Н1N1), А(Н3N2), а также вирусами парагриппа 3 типа, респираторно-синцитиального (РС-вирус), аденовируса 3 типа, лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМ).

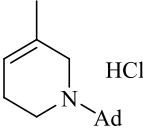
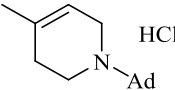
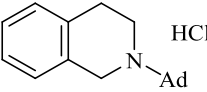
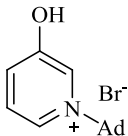
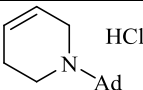
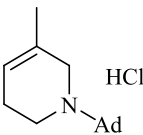
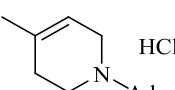
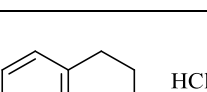
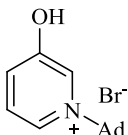
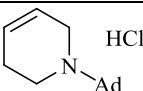
При проведении исследований использовали культуру клеток первичных фибробластов эмбрионов кур (ФЭК) для гриппа А (Н7N1), с остальными вирусами гриппа А – на культуре клеток почки собаки (MDCK), РС-вирусом – на культуре клеток легкого кролика (RL-33), с вирусом парагриппа и аденовирусом – на культуре клеток Нер-2С, с вирусом герпеса на первичной культуре фибробластов эмбрионов кур (ФЭК) или линии клеток рабдомиосаркомы человека (RD) методом оценки подавления цитопатического действия вирусов, с вирусом лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМ) — на перевиваемой культуре клеток Vero Е6.

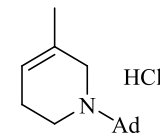
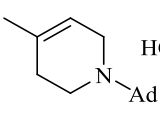
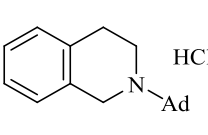
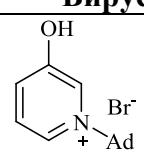
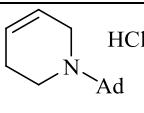
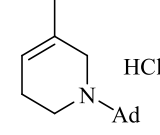
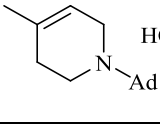
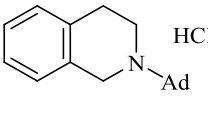
Критерием противовирусного действия считали наличие различий титра вируса в сравнении с контролем. Обработку полученных данных выполняли общепринятыми в вирусологии методами определения числа инфекционных единиц, Рида и Менча, статистики для малых значений n в несгруппированном ряду данных. Концентрации 50 и 90% подавления размножения вируса в присутствии изучаемого вещества (EC_{50} и EC_{90}) определяли на основе пробит-анализа и взвешенной линейной регрессии. Отношения «максимальная переносимая концентрация (МПК)/ EC_{50} и МПК/ EC_{90} » использовали в качестве величин, свидетельствующих о широте диапазона активных нетоксичных концентраций вещества. МПК определяли как максимальную концентрацию вещества, не оказывающую влияния на морфологию неокрашенной культуры клеток.

Таблица 7

Противовирусная активность соединений в отношении вирусов гриппа А

№	Соединение	EC_{50} / EC_{90} , мкг/мл	Отношение МПК/ EC_{50} МПК/ EC_{90} (оценка)
Вирус гриппа А/Rostock/34 (H7N1)			
20		22.0 (28.3÷17.2)	9.1
		77.4 (99.3÷60.3)	2.6
27a		>50	<1

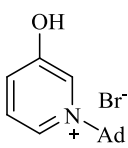
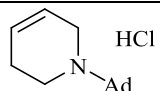
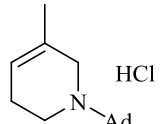
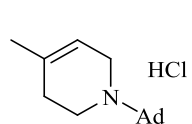
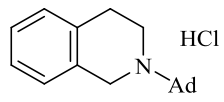
№	Соединение	EC ₅₀ / EC ₉₀ , мкг/мл	Отношение МПК/EC ₅₀ МПК/EC ₉₀ (оценка)
276		4.2 (5.3÷3.3)	11.9
		7.7 (9.7÷6.1)	6.5
27в		5.35 (6.5÷4.4)	2.3
		8.5 (10.3÷6.9)	1.5
27e		>25	<1
Вирус гриппа А/Минск/42/09 (H1N1pdm)			
20		12.2 (16.3÷9.1)	16.4
		63.4 (84.6÷47.5)	3.1
27a		>50	<1
276		1.5 (2.6÷0.8)	33.3
		15.2 (27.2÷8.5)	3.3
27в		0.7 (0.8÷0.6)	17.8
		3.3 (3.8÷2.8)	3.8
27e		13.7 (21.2÷8.8)	1.8
		115.3 (178.6÷74.5)	0.2
Вирус гриппа А/Минск/108/09 (H3N2)			
20		4.8 (5.2÷4.4)	41.7
		10.4 (11.3÷9.5)	19.2
27a		34.2 (46.0÷25.4)	1.5
			0.7

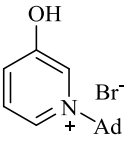
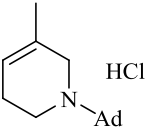
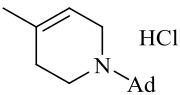
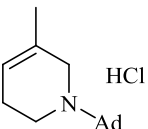
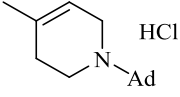
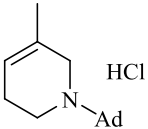
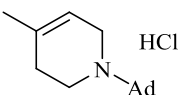
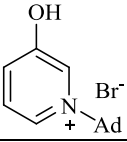
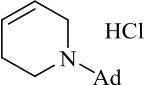
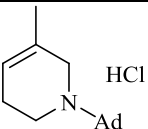
№	Соединение	EC ₅₀ / EC ₉₀ , мкг/мл	Отношение МПК/EC ₅₀ МПК/EC ₉₀ (оценка)
		74.6 (100.4÷55.4)	
276		1.5 (1.7÷1.3) 6.7 (7.8÷5.8)	33.3 7.5
27в		0.46 (0.54÷0.39) 2.66 (3.13÷2.26)	27.2 4.7
27e		24.4 (51.1÷11.6) 113.2 (237.3÷54.0)	1.0 0.3
Вирус гриппа А (H5N1)			
20		<200	>4
27a		>50	<2
276		>400	<1
27в		>100	<1
27e		0.1 (5.5÷2.5) 0.7 (35.0÷1.6)	250 35.7
	Амантадин	0,25 (0.38÷0.17) 3.81 (5.67÷2.56)	201.4 13.1

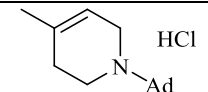
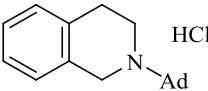
Как видно из представленных в таблице 7 данных, большинство исследованных соединений эффективно подавляют размножение вируса гриппа А в культуре клеток. Соединение **20** показало высокую активность в отношении вируса гриппа А с антигенными формулами А(Н7N1), А(Н5N1), А(Н1N1) и А(Н3N2). Наиболее широкий диапазон нетоксичных эффективных концентраций соединения **20** имеет в отношении А(Н3N2), так отношения МПК/EC₅₀ и МПК/EC₉₀ составляют 41.7 и 19.2 соответственно. Несколько менее выражен диапазон эффективных концентраций у бромида 1-(адамантил-1)-3-гидроксипиридиния для А(Н7N1), А(Н1N1), отношения МПК/EC₅₀ и МПК/EC₉₀ составляют 16.4 и 3.1 соответственно и 9.1 и 2.9 соответственно. 1-(Адамантил-1)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин (**27e**) эффективно ингибирует размножение вируса гриппа А(Н5N1), отношения МПК/EC₅₀ и МПК/EC₉₀ составляют 250.0 и 35.7 соответственно. Это соединение превосходит препарат сравнения (амантадин) по величине отношения МПК/EC₅₀ и МПК/EC₉₀ (индекса селективности).

Таблица 8

Противовирусная активность соединений в отношении вируса герпеса, респираторно-синцитиального вируса, аденовируса, вируса парагриппа и вируса лимфоцитарного хориоменингита

№	Соединение	EC ₅₀ / EC ₉₀ , мкг/мл	Отношение МПК/EC ₅₀ МПК/EC ₉₀ (оценка)
Вирус герпеса простого 1 типа			
20		12.3 (62.7÷2.4) 406.7 (2065.4÷80.1)	65.0 2.0
27a		>100	<1
27b		>400	<1
27b		47.9 (58.1÷39.4) 77.8 (94.4÷64.1)	2.1 1.3
27e		>25	1

№	Соединение	EC ₅₀ / EC ₉₀ , мкг/мл	Отношение МПК/EC ₅₀ МПК/EC ₉₀ (оценка)
Респираторно-синцитиальный вирус			
20		564.5 (657.6÷484.6)	1.4
		1 225.5 (1427.6÷1052.0)	0.6
276		90.8 (98.7÷83.6)	4.4
		163.8 (178.1÷150.7)	2.4
27в		36.0 (41.1÷31.5)	2.8
		76.8 (87.8÷67.2)	1.3
Аденовирус			
276		126.0 (155.1÷102.3)	1.6
		217.1 (267.2÷176.3)	0.9
27в		0.9 (33 633.6÷2.2×10 ⁻⁴)	13.9
		50,2 (1943951÷0.001)	0.2
Вирус парагриппа 3			
276		28.8 (71.2÷11.7)	6.9
		177.3 (437.4÷71.9)	1.1
27в		<50>25	>4<8
		>200	<1
Вирус лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМ)			
20		>800	<1
27а		>50	<1
276		>200	<1

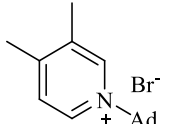
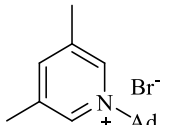
№	Соединение	EC ₅₀ / EC ₉₀ , мкг/мл	Отношение МПК/EC ₅₀ МПК/EC ₉₀ (оценка)
27в		<100	>1
27е		>12.5	<1

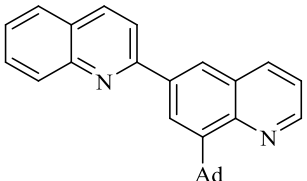
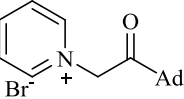
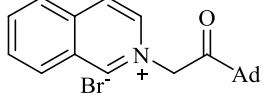
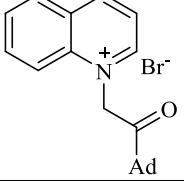
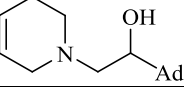
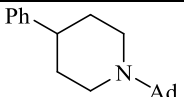
Результаты тестирования соединений **20**, **27а**, **27б**, **27в**, **27е** *in vitro* с вирусом герпеса простого I типа (штамм 1 С), вирусами парагриппа 3 типа, респираторно-синцитиального (РС-вирус), аденовируса 3 типа, лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМ) показали умеренную активность соединений **20**, **27а**, **27б**, **27в**, **27е** в отношении этих вирусов.

Вирусингибирующее действие синтезированных соединений было изучено во ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (п. Кольцово Новосибирской области) в экспериментах *in vitro* в отношении вируса осповакцины, вируса гриппа А (H5N1). Для вируса осповакцины использовались клетки почки зелёной мартышки «Vero», для вируса гриппа использовались клетки почки собаки породы кокер-спаниель MDCK. Для тестирования использовались следующие вирусы: вирус осповакцины – штамм «ЛИВП», вирус гриппа А(H5N1) - штамм А/Turkey/Suzdalka/Nov-1/2005. Для оценки противовирусной активности *in vitro* использовался метод измерения процента жизнеспособных клеток, путём окрашивания монослоя витальным красителем, с последующим измерением оптической плотности [338]. Результаты обрабатывались программой SoftMaxPro 4.0. Программа автоматически рассчитывала 50%-ную токсическую (ТС₅₀) и 50%-ную эффективную (IC₅₀) концентрации испытуемых соединений. Результаты тестирования на противовирусную активность соединений приведены в таблице 9.

Таблица 9

Противовирусная активность соединений в культуре клеток

№	Соединение	ТС ₅₀ мкг/мл	IC ₅₀ мкг/мл
Вирус осповакцины*			
бг		>100	н/д
бд		>100	н/д

№	Соединение	TC ₅₀ мкг/мл	IC ₅₀ мкг/мл
8		>100	н/д
12a		>100	н/д
12e		59.6	н/д
12и		>100	н/д
30a		>100	н/д
Вирус гриппа А (H5N1)**			
31a		2.65	3.4

Примечание: *- испытания проводили в культуре клеток *Vero*; **- испытания проводили в культуре клеток MDCK; н/д – не достигает.

Как видно из приведенных в таблице 9 данных, большинство исследованных соединений в экспериментах на культуре клеток являются малотоксичными, однако в отношении вируса осповакцины вирусингибирующие свойства не обнаружены, поскольку ингибирующая концентрация не достигает 50%-ной эффективной (IC₅₀) концентрации. Соединение **31a** обладает выраженной способностью подавлять размножение вируса гриппа А (H5N1) в концентрации 3.4 мкг/мл. Известно, что аминогруппа или азотистые гетероциклы являются основными структурными фрагментами, обеспечивающими проявление противогриппозной активности у соединений каркасной структуры [9-11].

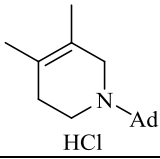
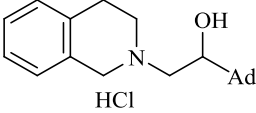
Синтезированные соединения также проходили испытания в Волгоградском государственном медицинском институте на следующие виды активности: ингибиторы дипептидилпептидазы, тип 4 (DPP-4); агонисты рецепторов, активируемых пролифератами пероксисом, подтип гамма (PPAR γ); ингибиторы гликогенфосфорилазы, печеночная форма (PYGL); ингибиторы реакции Майяра (MRI); разрушители поперечных сшивок гликированных белков (CLB); ингибиторы альфа-глюкозидазы (MGAM).

По результатам виртуального скрининга по полному прогнозируемому консенсусу *in*

silico было отобрано несколько веществ: бромид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-3-метилпиридиния (**10б**), бромид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-4-метилпиридиния (**10в**), бромид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-3,4-диметилпиридиния (**10г**), бромид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-3,5-диметилпиридиния (**10д**), бромид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-2-метилпиридиния (**10ж**), бромид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-2,3-диметилпиридиния (**10з**) для изучения ингибирования *in vitro* альфа-глюкозидазы (MGAM) и способности веществ разрушать поперечные сшивки гликированных белков (CLB).

Таблица 10

Результаты тестирования соединений 27г и 30е *in vitro* на ингибирование MGAM

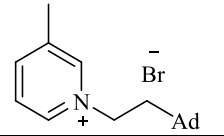
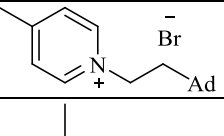
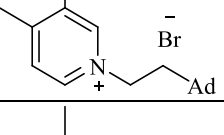
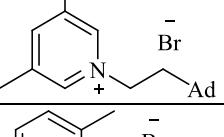
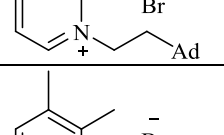
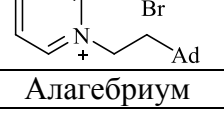
№	Соединение	MGAM, $\Delta(10^{-3})\%$	
		M	m
27г	 HCl	103.51	5.79
		75.14	13.18
		38.36	13.97
30е	 HCl	24.96	20.16
	Акарбоза	56.93	0.76

Анализ результатов тестирования соединений на ингибирование MGAM показал, что соединение **27г** значительно превышает по активности акарбозу, а вещество **30е** имеет сопоставимые с ней по активности результаты. Соединение **27г** целесообразно изучить более детально с определением EC_{50} . Поскольку адамантан является весьма липофильным фрагментом и, учитывая полученные экспериментальные данные, можно заключить, что изученный ряд адамантилированных тетрагидропиридинов следует считать весьма перспективным для поиска ингибиторов MGAM.

Как видно из представленных в таблице 11 данных по результатам тестирования на CLB активность несколько соединений показали способность к разрушению поперечных сшивок гликированных белков, однако активность не очень высокая и не превышает активности алагебриума.

Таблица 11

Результаты тестирования *in vitro* на CLB активность

№	Соединение	CLB, $\Delta(5 \cdot 10^{-3})\%$		CLB, $\Delta(1 \cdot 10^{-3})\%$	
		М	м	М	м
10б		9.36	-	7.22	2.20
10в		-8.36	-	-6.78	0.20
10г		1.01	-	9.59	0.96
10д		-6.34	-	-4.62	4.22
10ж		-12.64	-	-8.97	1.45
10з		-4.63	-	-7.45	0.60
	Алагебриум	46.02	0.28	17.96	0.53

Таким образом, результаты исследования противовирусных свойств синтезированных соединений позволили выявить значительное количество веществ, показавших высокую эффективность в отношении вирусов гриппа, умеренную активность в отношении вируса герпеса простого 1 типа и респираторно-синцитиального вируса. Кроме того, исследование *in vitro* на ингибирование альфа-глюкозидазы (MGAM) позволило выявить гидрохлорид 1-(адамантил-1)-4,5-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (27г) по активности превосходящий препарат сравнения акарбозу. Полученные экспериментальные данные, позволяют заключить, что изученный ряд адамантилированных азотистых гетероциклов является весьма перспективным для поиска как антивирусных средств, так и препаратов для лечения и профилактики сахарного диабета 2 типа.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Реагенты и оборудование

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре Shimadzu IR Affinity-1 в таблетках KBr и в тонком слое на пластине KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C (400 и 100 МГц соответственно), а также DEPT, 2D HMQC, HMBC, NOESY зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM ECX-400, внутренний стандарт - TMS. Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ в м. д. Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Thermo Finnigan DSQ с масс-селективным детектором в режиме ионизации электронным ударом (70 эВ), кварцевая колонка B-5MS 30 м \times 0.32 мм, температура колонки 80-340 °С (скорость нагрева 20 °С/мин), температура испарителя 250 °С, газ-носитель - гелий. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе EuroVector EA-3000 EA с использованием L-цистина в качестве стандарта. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинах Sorbfil (проявление в парах иода). Для колоночной хроматографии использовали силикагель MN Kieselgel 60, фракция 0.063-0.2 мм. Температуры плавления определены на приборе ПТП-М капиллярным методом. Все использованные в работе растворители предварительно очищены согласно известным методикам [339].

3.2 Синтез исходных соединений

1-Иодадамантан синтезирован по методике [284]. Выход 80%. Т. пл. 73-74°С (лит. т. пл. 74 °С [284]).

2-(Адамантил-1)этанол синтезирован по методике [340]. Выход 93%. Т. пл. 73-75°С (лит. т. пл. 73-75°С [340]).

1-(2-Бромэтил)адамантан синтезирован из 2-(адамантил-1)этанола по методике [341]. Выход 95%. Т. пл. 66-68°С (лит. т. пл. 66-68°С [341]).

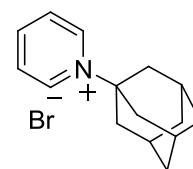
1-(Адамантил-1)-2-бромэтанон синтезирован по методике [342]. Выход 90%. Т. пл. 80°С (лит. т. пл. 80°С [342]).

3.3 Алкилирование азотсодержащих гетероциклических соединений галогенидами адамантанового ряда

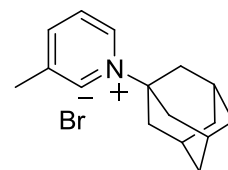
Синтез бромидов 1-(адамантил-1)пиридиния (ба-д).

Метод А. В запаянной стеклянной ампуле нагревали раствор 1-бромадамантиана **1** (10 г, 46 ммоль) в 230 ммоль пиридина **5а-е** при температуре 180° С в течение 30 часов. После охлаждения реакционной смеси отфильтровывали образовавшиеся кристаллы, из фильтрата отогнали половину объема пиридинового основания. Выпавшую в осадок смесь соли и непрореагировавшего 1-бромадамантиана соединяли с ранее отфильтрованными кристаллами соли и промывали ацетоном для удаления 1-бромадамантиана и следов пиридинового основания. Очищали перекристаллизацией из хлороформа.

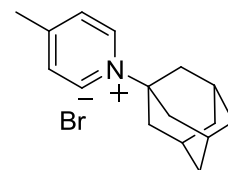
Бромид 1-(адамантил-1)пиридиния (ба). Выход 11.8 г (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 244–246 °С (т. пл. 246–248 °С [100]). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 30.0 (СН Ad); 35.0 (СН₂ Ad); 41.6 (СН₂ Ad); 69.8 (С Ad); 128.5 (СН-3,5); 142.3 (СН-4); 145.9 (СН-2,6).



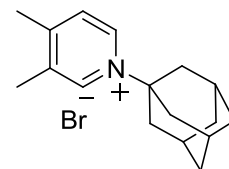
Бромид 1-(адамантил-1)-3-метилпиридиния (6б). Выход 9.2 г (65%), бесцветные кристаллы, т. пл. 184–186 °С (т. пл. 187–189 °С [100]). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 18.6 (СН₃); 30.0 (СН Ad); 35.0 (СН₂ Ad); 41.6 (СН₂ Ad); 69.6 (С Ad); 127.7 (СН-5); 139.3 (СН-4); 139.5 (СН-2); 141.6 (СН-6); 146.2 (С-3).



Бромид 1-(адамантил-1)-4-метилпиридиния (6в). Выход 8.9 г (63%), бесцветные кристаллы, т. пл. 224–225 °С (т. пл. 223–224 °С [100]). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 21.6 (СН₃); 30.0 (СН Ad); 35.0 (СН₂ Ad); 41.6 (СН₂ Ad); 68.7 (С Ad); 128.8 (СН-3,5); 141.1 (СН-2,6); 159.2 (С-4).

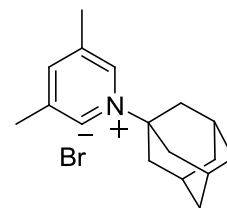


Бромид 1-(адамантил-1)-3,4-диметилпиридиния (6г). Выход 9.9 г (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 230–234 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3406, 3078, 3005, 2978, 2912 (С–Н Ad), 2850 (С–Н Ad), 1624, 1600, 1477, 1215, 1168, 690, 513. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J, Гц): 1.70 (6H, уш. с, 3СН₂ Ad); 2.25 (9H, уш. с, 3СН Ad, 3СН₂ Ad); 2.43 (3H, с, 4-СН₃); 2.51 (3H, с, 3-СН₃); 7.91 (1H, д, ³J = 6.4, Н-5); 9.03 (1H, д, ³J = 6.4, Н-6); 9.14 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 16.8 (СН₃); 19.9 (СН₃); 30.0 (СН Ad); 35.0 (СН₂ Ad); 41.6 (СН₂ Ad); 68.6 (С Ad); 128.3 (СН-5); 138.3 (СН Ar); 138.9 (СН Ar); 140.2 (С-3(4));



158.1 (C-4(3)). Найдено, %: С 63.41; Н 7.47; N 4.40. $C_{17}H_{24}BrN$. Вычислено, %: С 63.36; Н 7.51; N 4.35.

Бромид 1-(адамантил-1)-3,5-диметилпиридиния (6д). Выход 11.0 г (78%), бесцветные кристаллы, т. пл. 266–270 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3406, 3028, 2931, 2908, 2878 (C-H Ad), 2850 (C-H Ad), 1624, 1600, 1477, 1215, 1168, 690, 513. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц):



1.70 (6H, уш. с, $3CH_2$ Ad); 2.25 (9H, уш. с, $3CH$ Ad, $3CH_2$ Ad); 2.47 (6H, с, $2CH_3$); 8.25 (1H, с, Н-4); 9.05 (2H, с, Н-2,6). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 18.4 (CH_3); 30.1 (CH Ad); 35.1 (CH_2 Ad); 41.7 (CH_2 Ad); 69.4 (C Ad); 138.4 (CH -2,6); 138.9 (CH -4); 146.6 (C-3,5). Найдено, %: С 63.38; Н 7.54; N 4.29. $C_{17}H_{24}BrN$. Вычислено, %: С 63.36; Н 7.51; N 4.35.

Метод Б. Смесь 50 ммоль пиридина **5а-д**, 2.1 г (10 ммоль) 1-бромадамантана **1** и 0.06 г (0.5 ммоль) 4-(диметиламино)пиридина кипятили в течение 60 ч. Из реакционной смеси при пониженном давлении упаривали избыток пиридина, полученную в остатке четвертичную соль промывали этилацетатом, затем перекристаллизовывали из $CHCl_3$.

Бромид 1-(адамантил-1)пиридиния (6а). Выход 2.00 г (69%), бесцветные кристаллы, т. пл. 244–246 °С (т. пл. 246–248 °С [100]).

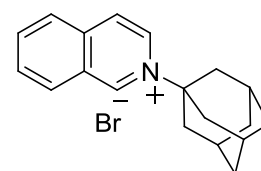
Бромид 1-(адамантил-1)-3-метилпиридиния (6б). Выход 2.2 г (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 184–186 °С (т. пл. 187–189 °С [100]).

Бромид 1-(адамантил-1)-4-метилпиридиния (6в). Выход 2.3 г (75%), бесцветные кристаллы, т. пл. 224–225 °С (т. пл. 223–224 °С [100]).

Бромид 1-(адамантил-1)-3,4-диметилпиридиния (6г). Выход 2.6 г (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. 230–234 °С.

Бромид 1-(адамантил-1)-3,5-диметилпиридиния (6д). Выход 2.5 г (78%), бесцветные кристаллы, т. пл. 266–270 °С.

Бромид 2-(адамантил-1)изохинолиния (6е). Раствор 10 г (46 ммоль) 1-бромадамантана в 60 мл (460 ммоль) изохинолина кипятили на глицериновой бане в течение 22-х часов. Затем из реакционной массы отгоняли при пониженном давлении избыток

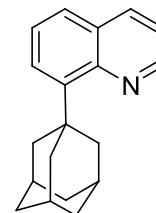


изохинолина, остаток промывали эфиром для удаления непрореагировавшего 1-бромадамантана. После перекристаллизации из ацетонитрила получили 13.8 г (87%) бромида 2-(адамантил-1)изохинолиния. Светло-желтые кристаллы, т. пл. 269-271° С (лит. т. пл. 272 -273°С [343]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3421, 3085, 3008, 2912 (C-H Ad), 2850, (C-H Ad), 1647, 1608, 1508, 1454, 1396, 1353, 1288, 1153, 1083, 813, 759, 470. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.74 (6H, уш. с, $3CH_2$ Ad); 2.30 (3H, уш. с, $3CH$ Ad); 2.38 (6H, с,

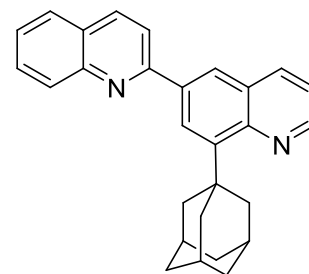
3CH₂ Ad); 8.04 (1H, д. т, ³J = 7.0, ⁵J = 0.9, H-6); 8.22 (1H, д. т, ³J = 7.3, ⁵J = 1.6, H-7); 8.33 (1H, д, ³J = 8.2, H-4); 8.58 (1H, д. д, ³J = 7.3, ⁵J = 0.9, H-8); 8.68 (1H, д, ³J = 8.2, H-3); 9.20 (1H, д. д, ³J = 7.0, ⁵J = 1.6, H-5); 10.20 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 29.9 (CH Ad); 35.0 (CH₂ Ad); 41.5 (CH₂ Ad); 69.3 (C Ad); 125.9 (CH Ar); 127.2 (CH Ar); 127.8 (C Ar); 131.2 (CH Ar); 131.6 (CH Ar); 132.1 (CH Ar); 137.1 (C Ar); 137.3 (CH Ar); 147.8 (CH Ar). Найдено, %: C 66.48; H 6.54; N 4.16. C₁₉H₂₂BrN. Вычислено, %: C 66.28; H 6.44; N 4.07.

Адамантилирование хинолина 1-бромадамантаном. Раствор 1 г (4.6 ммоль) 1-бромадамантана в 6 мл (46 ммоль) хинолина нагревали в запаянной ампуле при 200°C в течение 15 ч. Полученную массу кристаллизовали из ДМФА, в результате получили смесь продуктов реакции в количестве 1.5 г, которую разделяли с помощью колоночной хроматографии и выделили в индивидуальном виде соединения **7** и **8**.

8-(Адамантил-1)хинолин (7). Выход 0.3 г (24%), т.пл. 170–171°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2900 (C–H Ad), 2848 (C–H Ad), 1604, 1596, 1307, 810. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.82–1.93 (6H, м, 3CH₂ Ad), 2.15 (3H, с, 3CH Ad), 2.51 (6H, с, 3CH₂ Ad), 7.33 (1H, д. д, ³J = 8.2, ⁴J = 4.1, H-3), 7.46 (1H, д. д, ³J = 7.4, ³J = 7.1, H-6), 7.59 (1H, д. д, ³J = 7.4, ³J = 1.4, H-7), 7.65 (1H, д. д, ³J = 7.1, ⁵J = 1.4, H-5), 8.09 (1H, д. д, ³J = 8.2, ⁵J = 1.9, H-4), 8.90 (1H, д. д, ⁴J = 4.1, ⁵J = 1.9, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 29.5 (CH Ad), 37.4 (CH₂ Ad), 38.8 (C Ad), 41.9 (CH₂ Ad), 120.1 (CH-3), 126.0 (CH-7), 126.2 (CH-6), 126.6 (CH-5), 129.3 (C-4a), 136.6 (CH-4), 147.1 (CH-2), 147.7 (C-8a), 148.3 (CH-8). Масс-спектр, *m/z* (Иотн., %): 263 (100) [M]⁺, 206 (98), 180 (62), 167 (65), 154 (60), 142 (28), 129 (16). Найдено, %: C 86.61; H 8.03; N 5.36. C₁₉H₂₁N. Вычислено, %: C 86.65; H 8.04; N 5.32. М 263.38.



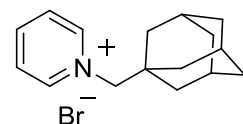
8'-(Адамантил-1)-2,6'-бихинолин (8). Выход 0.2 г (11%), т.пл. 222–224°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2900 (C–H Ad), 2848 (C–H Ad), 1618, 1597, 1502, 1450, 1427, 831, 808, 754, 476. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.87–1.96 (6H, м, 3CH₂ Ad), 2.19 (3H, с, 3CH Ad), 2.60 (6H, с, 3CH₂ Ad), 7.37 (1H, д. д, ³J = 8.2, ⁴J = 4.1, H-3'), 7.54 (1H, д. д, ³J = 6.8, ³J = 8.1, H-6), 7.75 (1H, д. д, ³J = 6.8, ⁵J = 1.4, H-7), 7.83 (1H, д. д, ³J = 8.1, ⁵J = 1.4, H-5), 8.02 (1H, д, ³J = 8.6, H-3), 8.23–8.28 (3H, м, H-4, H-4', H-8), 8.39 (1H, д, ⁵J = 2.0 Гц H-5'), 8.48 (1H, д, ⁵J = 2.0, H-7'), 8.93 (1H, д. д, ⁴J = 4.1, ⁵J = 2.0, H-2'). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 29.5 (CH Ad), 37.4 (CH₂ Ad), 39.2 (C Ad), 41.9 (CH₂ Ad), 119.4 (CH-3), 120.6 (CH-3'), 125.6 (CH-7'), 125.9 (CH-5'), 126.6 (CH-6), 127.3 (C-4a), 127.6 (CH-5), 129.4 (C-4a'), 129.8 (CH-8), 130.0 (CH-7), 136.6 (C-6'), 137.1 (CH-



4), 137.5 (CH-4'), 147.9 (CH-2'), 148.2 (C-8a'), 148.3 (C-8a), 148.9 (C-8'), 157.3 (C-2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 390 (100) $[M]^+$, 333 (26), 281 (29), 167 (22), 128 (28). Найдено, %: С 86.08; Н 6.73; N 7.21. $C_{28}H_{26}N_2$. Вычислено, %: С 86.12; Н 6.71; N 7.17. М 390.52.

Синтез бромида 1-(адамантил-1)метилпиридиния (9a).

Метод А. Смесь 2 г (8.7 ммоль) 1-бромметиладамантана (2) и 10 мл (124 ммоль) пиридина (5a) кипятили в течение 10 дней. Затем упаривали избыток пиридина, осадок отделяли фильтрованием и промывали этилацетатом для удаления следов 1-бромметиладамантана (2). В результате получили 0.4 г (15%) четвертичной соли 9a. Бесцветные кристаллы, т. пл. 260-261°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3371, 3024, 2900 (C-H Ad), 2846 (C-H Ad), 1631, 1454, 1350, 1172, 769, 717, 694. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.54-1.67 (12H, м, 6CH₂ Ad); 1.99 (3H, уш. с, 3CH Ad); 4.69 (2H, м, CH₂-N⁺); 8.14 (2H, д. д., $^3J = 6.84$, $^3J = 7.12$, H-3,5); 8.53 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-4); 9.26 (2H, д, $^3J = 5.72$, H-2,6). ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 27.9 (CH Ad); 34.9 (C Ad); 36.2 (CH₂ Ad); 39.4 (CH₂ Ad); 72.5 (CH₂-N⁺); 127.8 (CH-3,5); 145.5 (CH-4); 145.9 (CH-2,6). Найдено, %: С 62.43; Н 7.21; N 4.53. $C_{16}H_{22}\text{BrN}$. Вычислено, %: С 62.34; Н 7.19; N 4.54.



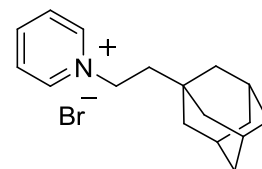
Метод Б.

Смесь 1 г (4.35 ммоль) 1-бромметиладамантана (2) и 5 мл (67 ммоль) пиридина (5a) нагревали в запаянной стеклянной ампуле в течение 45 часов при температуре 180°C. Затем разбавляли реакционную массу этилацетатом, фильтровали осадок. После перекристаллизации из ацетонитрила получили 1.25 г (93%) соли 9a. Бесцветные кристаллы, т. пл. 260-261°C (ацетонитрил).

Общая методика синтеза бромидов 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-пиридиния (10a-и). Раствор 7.5 г (31 ммоль) 2-(адамантил-1)-бромэтана (3) в 124 ммоль соответствующего пиридина 5a-и кипятили в течение десяти часов. Затем отгоняли избыток пиридина, осадок отделяли фильтрованием и промывали этилацетатом для удаления следов 2-(адамантил-1)-бромэтана. Полученную четвертичную соль очищали перекристаллизацией из 50%-ного водного ацетона.

Бромид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]пиридиния (10а).

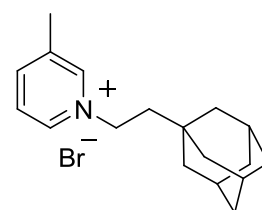
Выход 8.1 г (81%), бесцветные кристаллы, т. пл. 200-202°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3462, 3051, 2899 (C-H Ad), 2845 (C-H Ad), 1635, 1487, 1448, 1319, 1174, 1097, 769. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 1.51-1.71 (14H, м, 6CH₂ Ad, CH₂-Ad), 1.91 (3H, уш. с, 3CH Ad), 4.58-4.65 (2H, м, CH₂-N⁺), 8.11 (2H, д, д, $^3J = 6.0$, $^3J = 7.8$, H-3,5), 8.56 (1H, т, $^4J = 7.8$, H-4), 9.14 (2H, д, $^4J = 6.0$, H-2,6).



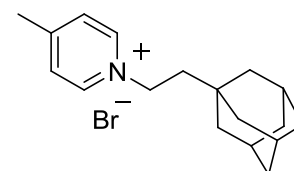
ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.4 (CH Ad), 32.5 (C Ad), 36.9 (CH₂ Ad), 42.0 (CH₂ Ad), 45.5 (CH₂-C Ad), 57.3 (CH₂-N⁺), 128.6 (CH-3,5), 145.4 (CH-4), 145.9 (CH-2,6). Найдено, %: C 63.43; H 7.59; N 4.26. C₁₇H₂₄BrN. Вычислено, %: C 63.36; H 7.51; N 4.35.

Бромид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-3-метилпиридиния (10б).

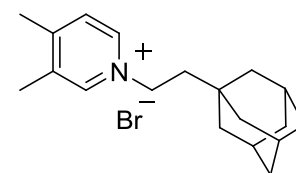
Выход 9.3 г (90 %), бесцветные кристаллы, т. пл. 220-222°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3441, 2993, 2899 (C-H Ad), 2846 (C-H Ad), 1629, 1508, 1450, 1346, 810. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 1.48-1.70 (14H, м, 6CH₂ Ad, CH₂-Ad), 1.87 (3H, уш. с, 3CH Ad), 2.45 (3H, с, CH₃), 4.53-4.63 (2H, м, CH₂-N⁺), 8.00 (1H, д, д, $^3J = 6.2$, $^3J = 7.8$, H-5), 8.40 (1H, д, д, $^4J = 1.6$, $^3J = 7.8$, H-4), 9.04 (1H, д, д, $^4J = 1.6$, $^3J = 6.2$, H-6), 9.17 (1H, с, H-2). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 18.3 (CH₃), 28.4 (CH Ad), 32.5 (C Ad), 36.9 (CH₂ Ad), 41.9 (CH₂ Ad), 45.5 (CH₂-C Ad), 57.0 (CH₂-N⁺), 127.8 (CH-5), 139.2 (C-3), 142.6 (CH-4), 144.9 (CH-2), 146.1 (CH-6). Найдено, %: C 64.38; H 7.81; N 4.09. C₁₈H₂₆BrN. Вычислено, %: C 64.28; H 7.79; N 4.16.

**Бромид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-4-метилпиридиния (10в).**

Выход 9.4 г (91%), бесцветные кристаллы, т. пл. 220-222°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3496, 2991, 2899 (C-H Ad), 2845 (C-H Ad), 1641, 1521, 1475, 1448, 1174, 763. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 1.50 (6H, с, 3CH₂ Ad), 1.53-1.68 (8H, м, 3CH₂ Ad, CH₂-Ad), 1.89 (3H, уш. с, 3CH Ad), 2.56 (3H, с, CH₃), 4.50-4.60 (2H, м, CH₂-N⁺), 7.95 (2H, д, $^3J = 6.4$, H-3,5), 9.01 (2H, д, $^3J = 6.4$, H-2,6). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.8 (CH₃), 28.4 (CH Ad), 32.5 (C Ad), 36.9 (CH₂ Ad), 42.0 (CH₂ Ad), 45.4 (CH₂ C Ad), 56.3 (CH₂-N⁺), 128.8 (CH-3,5), 144.4 (CH-2,6), 159.1 (C-4). Найдено, %: C 64.25; H 7.69; N 4.11. C₁₈H₂₆BrN. Вычислено, %: C 64.28; H 7.79; N 4.16.

**Бромид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-3,4-**

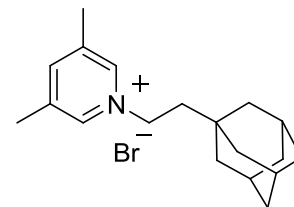
диметилпиридиния (10г). Выход 5.6 г (52%), бесцветные кристаллы, т. пл. 196-198°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3417, 3010, 2991, 2900 (C-H Ad), 2846 (C-H Ad), 1631, 1502, 1450, 860, 711. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 1.50-1.70 (14H, м, 6CH₂ Ad, CH₂-Ad), 1.90 (3H, уш. с, 3CH Ad), 2.34 (3H, с, 3-CH₃), 2.48 (3H, с, 4-CH₃), 4.45-4.53 (2H, м, CH₂-N⁺), 7.88 (1H, д, $^4J = 6.2$, H-



5), 8.83 (1H, д, $^3J = 6.2$, H-6), 8.93 (1H, с, H-2). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 16.7 (CH₃), 20.0 (CH₃), 28.4 (CH Ad), 32.4 (C Ad), 36.9 (CH₂ Ad), 42.0 (CH₂ Ad), 45.4 (CH₂-C Ad), 56.2 (CH₂-N⁺), 128.4 (CH-5), 138.2 (C-3), 142.2 (CH-2), 143.4 (CH-6), 158.0 (C-4). Найдено, %: С 65.17; Н 8.00; N 4.10. C₁₉H₂₈BrN. Вычислено, %: С 65.14; Н 8.06; N 4.00.

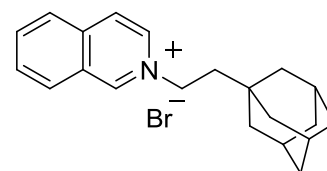
Бромид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-3,5-

диметилпиридиния (10д). Выход 6.9 г (64%), бесцветные кристаллы, т. пл. 200-202°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3390, 3002, 2983, 2902 (C-H Ad), 2845 (C-H Ad), 1637, 1512, 1485, 1448, 705. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.(J, Гц): 1.50-1.64 (14H, м, 6CH₂ Ad, CH₂-Ad), 1.88 (3H, уш. с, 3CH Ad), 2.40 (6H, с, 3-CH₃, 5-CH₃), 4.46-4.54 (2H, м, CH₂-N⁺), 8.26 (1H, с, H-4), 8.35 (2H, с, H-2,6). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 18.1 (CH₃, 28.4 (CH Ad), 32.5 (C Ad), 36.9 (CH₂ Ad), 41.9 (CH₂ Ad), 45.5 (CH₂-C Ad), 56.5 (CH₂-N⁺), 138.4 (C-3,5), 142.2 (CH-2,6), 146.5 (CH-4). Найдено, %: С 65.03; Н 8.12; N 4.08. C₁₉H₂₈BrN. Вычислено, %: С 65.14; Н 8.06; N 4.00.



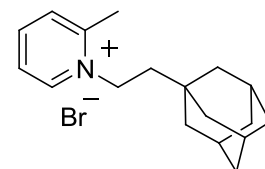
Бромид 2-[2-(адамантил-1)-этил-1]изохинолиния

(10е). Выход 8.6 г (75%), бесцветные кристаллы, т. пл. 218-220°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3444, 3070, 3041, 2897, 2846 (C-H Ad), 1625, 1595, 1527, 1450, 1375, 813, 775. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.(J, Гц): 1.52-1.68 (12H, м, 6CH₂ Ad), 1.74-1.80 (2H, м, CH₂-Ad), 1.90 (3H, уш. с, 3CH Ad), 4.65-4.75 (2H, м, CH₂-N⁺), 8.00-8.08 (1H, м, H-7), 8.20 (1H, д, т, $^3J = 7.1$, $^4J = 1.2$, H-6), 8.31 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-8), 8.46 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-2), 8.56 (1H, д, д, $^3J = 7.1$, $^4J = 1.4$, H-5), 8.82 (1H, д, д, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.4$, H-3), 10.21 (1H, с, H-1). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.4 (CH Ad), 32.5 (C Ad), 36.9 (CH₂ Ad), 42.0 (CH₂ Ad), 45.3 (CH₂-C Ad), 57.2 (CH₂-N⁺), 120.8 (CH Ar), 127.7 (CH Ar), 127.8 (C Ar), 130.7 (CH Ar), 131.6 (CH Ar), 135.6 (CH Ar), 137.4 (C Ar), 143.9 (CH Ar), 150.5 (CH Ar). Найдено, %: С 67.71; Н 6.95; N 3.81. C₂₁H₂₆BrN. Вычислено, %: С 67.74; Н 7.04; N 3.76.



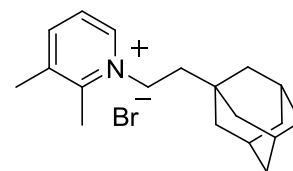
Бромид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-2-метилпиридиния

(10ж). Выход 8.2 г (79%), бесцветные кристаллы, т. пл. 270-272°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3379, 2983, 2900 (C-H Ad), 2846 (C-H Ad), 1629, 1577, 1483, 1448, 777. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.(J, Гц): 1.52-1.70 (14H, м, 6CH₂ Ad, CH₂-Ad), 1.93 (3H, уш. с, 3CH Ad), 2.81 (3H, с, CH₃), 4.51-4.60 (2H, м, CH₂-N⁺), 7.93 (1H, д, д, $^4J = 1.2$, $^3J = 8.0$, H-5), 8.02 (1H, д, $^3J = 7.1$, H-3), 8.43 (1H, д, д, д, $^4J = 1.6$, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.4$, H-4), 9.05 (1H, д, д, $^3J = 6.2$, $^4J = 1.6$, H-6). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 19.9 (CH₃), 28.4 (CH Ad), 32.5 (C Ad), 36.9 (CH₂ Ad), 41.8 (CH₂ Ad), 43.9 (CH₂-C Ad), 53.8 (CH₂-N⁺), 126.2 (CH-3), 130.5 (CH-5), 145.5 (CH-4), 146.0 (CH-6), 155.4 (C-2). Найдено, %: С 64.19; Н 7.87; N 4.20. C₁₈H₂₆BrN. Вычислено, %: С 64.28; Н 7.79; N 4.16.



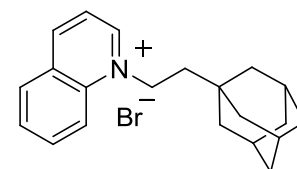
Бромид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-2,3-

диметилпиридиния (10з). Выход 7.0 г (65 %), бесцветные кристаллы, т. пл. 210-212°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3468, 3012, 2991, 2902 (C-H Ad), 2845 (C-H Ad), 1622, 1500, 1485, 1448, 1363, 1226, 1097, 806. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 1.50-1.70 (14H, м, 6CH₂ Ad, CH₂-Ad), 1.92 (3H, уш. с, 3CH Ad), 2.44 (3H, с, 3-CH₃), 2.68 (3H, с, 2-CH₃), 4.55-4.62 (2H, м, CH₂-N⁺), 7.82 (1H, д, д, $^3J = 6.4$, $^3J = 7.8$, H-5), 8.32 (1H, д, $^3J = 7.6$, H-6), 8.89 (1H, д, $^3J = 5.5$, H-4). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 16.9 (CH₃), 19.9 (CH₃), 28.4 (CH Ad), 32.5 (C Ad), 36.8 (CH₂ Ad), 41.7 (CH₂ Ad), 44.1 (CH₂-C Ad), 54.6 (CH₂-N⁺), 125.2 (C-3), 139.2 (CH-5), 143.7 (CH-4), 145.7 (CH-6), 154.6 (C-2). Найдено, %: C 65.03; H 8.12; N 4.08. C₁₉H₂₈BrN. Вычислено, %: C 65.14; H 8.06; N 4.00.



Бромид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-хинолиния (10и).

Выход 4.7 г (41%), бесцветные кристаллы, т. пл. 198-200 °C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3444, 3070, 3041, 2897 (C-H Ad), 2846 (C-H Ad), 1625, 1595, 1527, 1450, 1375, 813, 775. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 1.58-1.75 (14H, м, 6CH₂ Ad, CH₂-Ad), 1.95 (3H, уш. с, 3CH Ad), 5.03-5.07 (2H, м, CH₂-N⁺), 8.01 (1H, д, д, $^3J = 8.3$, $^3J = 5.9$, H-3), 8.14 (1H, д, д, $^3J = 8.3$, $^3J = 5.7$, H-6), 8.26 (1H, д, д, $^3J = 6.8$, $^3J = 5.3$, H-7), 8.37 (1H, д, $^3J = 6.8$, H-8), 8.46 (1H, д, д, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.4$, H-5), 9.26 (1H, д, $^3J = 8.3$, H-2), 9.62 (1H, д, д, $^3J = 5.9$, $^4J = 1.4$, H-4). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.4 (CH Ad), 32.7 (C Ad), 36.9 (CH₂ Ad), 41.8 (CH₂ Ad), 43.9 (CH₂-C Ad), 53.8 (CH₂-N⁺), 119.0 (CH Ar), 122.8 (CH Ar), 130.2 (C Ar), 130.4 (CH Ar), 131.4 (CH Ar), 136.3 (CH Ar), 137.8 (C Ar), 147.8 (CH Ar), 150.3 (CH Ar). Найдено, %: C 67.82; H 7.00; N 3.71. C₂₁H₂₆BrN. Вычислено, %: C 67.74; H 7.04; N 3.76.



Реакция 2-(адамантил-1)-бромэтана с 2,6-лутидином. Смесь 1 г (4.1 ммоль) 2-(адамантил-1)-бромэтана и 1.9 мл (16.5 ммоль) 2,6-лутидина нагревали в течение 10 часов. Затем реакционную массу вылили в 25 мл воды, экстрагировали петролейным эфиром (3x10 мл), объединенные органические вытяжки сушили над безводным Na₂SO₄, упаривали растворитель при пониженном давлении, в результате получили 0.6 г (90%) 1-этиниладамантила (4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 162 (80) [M]⁺, 119 (35), 106 (60), 105 (100), 91 (80), 79 (55), 77 (35), 53 (15) [344]. Из водного слоя, оставшегося после экстракции виниладамантила 4, отогнали с паром 2,6-лутидин, упарили воду, в остатке получили 0.65 (85%) гидробромида 2,6-лутидина, белый порошок, т.пл. 210°C (ацетон) (лит. т. пл. 210°C [98]).

Общая методика синтеза бромидов 1-[(адамантил-1)-2-оксоэтил]пиридиния (12а-и). К раствору 10 г (38.8 ммоль) бромметил-1-адамантилкетона (4) в 50 мл ацетонитрила прибавляли 41 ммоль соответствующего пиридина. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Выпавший осадок отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из ацетонитрила.

Бромид 1-[(адамантил-1)-2-оксоэтил]пиридиния (12а). Выход 12.5 г (96%), бесцветные кристаллы, т. пл. 226-228 °С (лит. т. пл. 226-227 °С [344]).

Бромид 1-[(адамантил-1)-2-оксоэтил]-3-метилпиридиния

(12б). Выход 12.9 г (95%), бесцветные кристаллы, т. пл. 210-212 °С.

ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3404, 3014, 2908 (C-H Ad), 2848 (C-H Ad), 1712 (C=O), 1639, 1504, 1448, 1311, 1161, 1165, 1018, 781, 680.

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.60-1.72 (6H, м, 3CH₂

Ad); 1.88 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.01 (3H, с, 3CH Ad); 2.46 (3H, с, CH₃); 6.01 (2H, с, CH₂COAd);

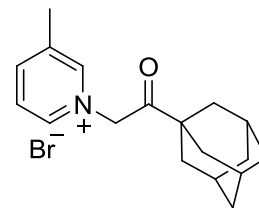
8.10 (1H, д, д, $^3J = 8.0$, $^3J = 7.8$, H-5); 8.50 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4); 8.75 (1H, д, $^3J = 5.9$, H-6);

8.84 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 18.2 (CH₃); 27.6 (CH Ad); 36.2 (CH₂

Ad); 37.5 (CH₂ Ad); 45.5 (C Ad); 65.2 (CH₂); 127.5 (CH-5); 138.7 (C-3); 143.8 (CH-4); 145.7

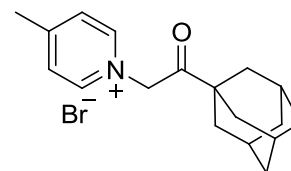
(CH-6); 146.8 (CH-2); 206.3 (C=O). Найдено, %: C 61.77; H 6.93; N 4.07. C₁₈H₂₄BrNO.

Вычислено, %: C 61.72; H 6.91; N 4.00.



Бромид 1-[(адамантил-1)-2-оксоэтил]-4-метилпиридиния (12в). Выход 12.6 г (93%), бесцветные кристаллы, т. пл. 274-276 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3421, 2997, 2904

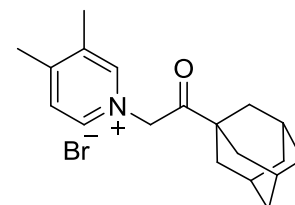
(C-H Ad), 2850 (C-H Ad), 1701 (C=O), 1647, 1523, 1454, 1342, 1195, 1168, 1014, 837, 663, 497. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.60-1.75 (6H, м, 3CH₂ Ad); 1.88 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.01 (3H, с, 3CH Ad); 2.60 (3H, с, CH₃); 5.98 (2H, с, CH₂COAd); 8.00 (1H, д, $^3J = 6.4$, H-3,5); 8.72 (1H, д, $^3J = 6.4$, H-2,6). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 22.0 (CH₃); 27.6 (CH Ad); 36.3 (CH₂ Ad); 37.5 (CH₂ Ad); 45.4 (C Ad); 64.6 (CH₂); 128.4 (CH-3,5); 145.4 (CH-2,6); 159.9 (C-4); 206.6 (C=O). Найдено, %: C 61.68; H 6.80; N 4.10. C₁₈H₂₄BrNO. Вычислено, %: C 61.72; H 6.91; N 4.00.



Бромид 1-[(адамантил-1)-2-оксоэтил]-3,4-диметилпиридиния (12г). Выход 13.0 г (92%), бесцветные кристаллы, т. пл. 248-250 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3431, 3007, 2906

(C-H Ad), 2850 (C-H Ad), 1710 (C=O), 1631, 1452, 1165, 1011, 688.

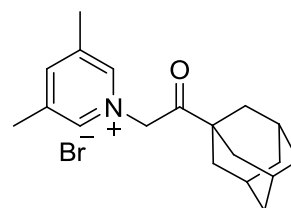
Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.64-1.72 (6H, м, 3CH₂ Ad); 1.88 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.01 (3H, с, 3CH Ad); 2.36 (3H, с, CH₃); 2.52 (3H, с, CH₃); 5.92 (2H, с, CH₂COAd); 7.97 (1H, д, $^3J = 6.2$, H-3); 8.61 (1H, д, $^3J = 6.2$, H-6); 8.69 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-



d_6), δ , м. д.: 16.7 (CH₃); 20.2 (CH₃); 27.6 (CH Ad); 36.3 (CH₂ Ad); 37.5 (CH₂ Ad); 45.4 (C Ad); 64.4 (CH₂); 128.0 (CH-5); 137.6 (C-3); 143.3 (CH-2); 144.3 (CH-6); 158.8 (C-4); 206.5 (C=O).
Найдено, %: С 62.68; Н 7.21; N 3.75. C₁₉H₂₆BrNO. Вычислено, %: С 62.64; Н 7.19; N 3.84.

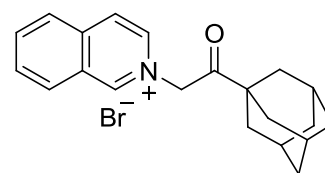
Бромид 1-[(адамантил-1)-2-оксоэтил]-3,5-диметилпиридиния (12д). Выход 12.7 г (90%), бесцветные

кристаллы, т. пл. 215-218 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3406, 3016, 2904 (C-H Ad), 2850 (C-H Ad), 1708 (C=O), 1450, 1342, 1165, 1010, 709, 671. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.60-1.75 (6H, м, 3CH₂ Ad); 1.88 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.00 (3H, с, 3CH Ad); 2.42 (6H, с, 2CH₃); 5.96 (2H, с, CH₂COAd); 8.36 (1H, с, H-4); 8.69 (2H, с, H-2,6). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 18.1 (CH₃); 27.6 (CH Ad); 36.2 (CH₂ Ad); 37.5 (CH₂ Ad); 45.5 (C Ad); 65.0 (CH₂); 137.9 (C-3,5); 143.2 (CH-4); 147.2 (CH-2,6); 206.2 (C=O). Найдено, %: С 62.58; Н 7.24; N 3.88. C₁₉H₂₆BrNO. Вычислено, %: С 62.64; Н 7.19; N 3.84.



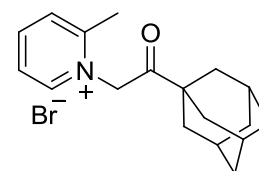
Бромид 2-[(адамантил-1)-2-оксоэтил]изохинолиния (12е). Выход 13.4 г (90%), бесцветные кристаллы, т. пл. 270-272 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3406, 3039, 2904 (C-H Ad), 2850 (C-H Ad), 1712 (C=O), 1643, 1512, 1454, 1396, 1342, 1161, 1014, 798,

759. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.72 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.01 (6H, с, 3CH₂ Ad); (3H, с, 3CH Ad); 6.52 (2H, с, CH₂COAd); 8.01 (1H, т, ³ J = 7.8); 8.12 (1H, д, ³ J = 8.9); 8.20-8.30 (2H, м); 8.49 (1H, д, ³ J = 7.6); 9.37 (1H, д, ³ J = 8.5); 9.45 (1H, д, ³ J = 6.0). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 27.7 (CH Ad); 36.3 (CH₂ Ad); 37.6 (CH₂ Ad); 45.7 (C Ad); 65.3 (CH₂); 125.9 (CH Ar); 127.3 (C Ar); 127.9 (CH Ar); 131.0 (CH Ar); 131.9 (CH Ar); 136.6 (CH Ar); 137.6 (C Ar); 137.9 (CH Ar); 151.9 (CH Ar); 206.6 (C=O). Найдено, %: С 65.20; Н 6.36; N 3.58. C₂₁H₂₄BrNO. Вычислено, %: С 65.29; Н 6.26; N 3.63.

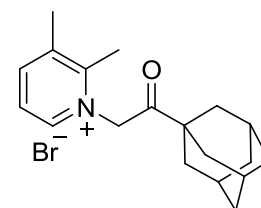


Бромид 1-[(адамантил-1)-2-оксоэтил]-2-метилпиридиния (12ж). Выход 12.9 г (95%), бесцветные кристаллы, т. пл. 240-242 °С. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3475, 3417, 3035, 2908 (C-H Ad), 2850 (C-H Ad), 1708 (C=O), 1631, 1469, 1334, 1195, 1165, 1011, 765. Спектр ЯМР

¹H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.68 (6H, с, 3CH₂ Ad); 1.92 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.01 (3H, с, 3CH Ad); 2.57 (3H, с, CH₃); 6.10 (2H, с, CH₂COAd); 8.01 (1H, д, д., ³ J = 8.0, ³ J = 5.2, H-5); 8.09 (1H, д, ³ J = 8.0, H-3); 8.56 (1H, т, ³ J = 8.0, H-4); 8.92 (1H, д, ³ J = 5.2, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 19.9 (CH₃); 27.6 (CH Ad); 36.2 (CH₂ Ad); 37.2 (CH₂ Ad); 45.8 (C Ad); 63.4 (CH₂); 125.9 (CH-3); 130.1 (CH-5); 146.5 (CH-4); 147.1 (CH-6); 156.0 (C-2); 206.5 (C=O). Найдено, %: С 61.79; Н 6.85; N 4.03. C₁₈H₂₄BrNO. Вычислено, %: С 61.72; Н 6.91; N 4.00.

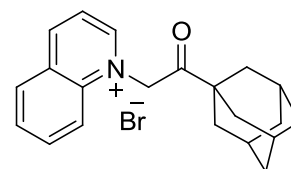


Бромид 1-[(адамантил-1)-2-оксоэтил]-2,3-диметилпиридиния (12з). Выход 12.7 г (90%), бесцветные кристаллы, т. пл. 280-282 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3394, 2989, 2908 (C-H Ad), 2850 (C-H Ad), 1705 (C=O), 1620, 1504, 1450, 1346, 1165,



1014, 817. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.69 (6H, с, 3CH₂ Ad); 1.91 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.03 (3H, с, 3CH Ad); 2.44 (3H, с, CH₃); 2.48 (3H, с, CH₃); 6.09 (2H, с, CH₂COAd); 7.91 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-5); 8.42 (1H, д, $^3J = 7.8$, H-4); 8.72 (1H, д, $^3J = 7.8$, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 16.9 (CH₃); 19.7 (CH₃); 27.6 (CH Ad); 36.2 (CH₂ Ad); 37.2 (CH₂ Ad); 45.8 (C Ad); 64.1 (CH₂); 125.0 (CH-5); 138.7 (C-3); 144.8 (CH-4); 146.7 (CH-6); 155.2 (CH-2); 206.5 (C=O). Найдено, %: C 62.72; H 7.09; N 3.92. C₁₉H₂₆BrNO. Вычислено, %: C 62.64; H 7.19; N 3.84.

Бромид 1-[(адамантил-1)-2-оксоэтил]хинолиния (12и). Выход 12.8 г (86%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 268-270 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3441, 3055, 2897 (C-H Ad), 2850 (C-H Ad), 1708 (C=O), 1627, 1589, 1452, 1373, 1165, 1010, 798, 509. Спектр ЯМР

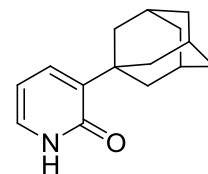


^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.72 (6H, с, 3CH₂ Ad); 1.95-2.15 (9H, м, 3CH₂ Ad, 3CH Ad); 6.52 (2H, с, CH₂COAd); 8.01 (1H, т, $^3J = 7.8$); 8.12 (1H, д, $^3J = 8.7$); 8.20-8.30 (2H, м); 8.49 (1H, д, $^3J = 7.3$); 9.37 (1H, д, $^3J = 8.2$); 9.46 (1H, д, $^3J = 5.9$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 27.7 (CH Ad); 36.3 (CH₂ Ad); 37.3 (CH₂ Ad); 46.0 (C Ad); 62.7 (CH₂); 119.0 (CH Ar); 122.6 (CH Ar); 129.9 (C Ar); 130.4 (CH Ar); 131.2 (CH Ar); 136.4 (CH Ar); 138.6 (C Ar); 148.8 (CH Ar); 151.4 (CH Ar); 206.5 (C=O). Найдено, %: C 65.33; H 6.21; N 3.67. C₂₁H₂₄BrNO. Вычислено, %: C 65.29; H 6.26; N 3.63.

3.4 Адамантилирование функциональных производных пиридинов

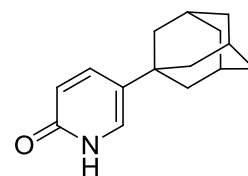
Адамантилирование 2-пиридона (13) в декане. Смесь 1.00 г (10.5 ммоль) 2-пиридона (13) и 2.26 г (10.5 ммоль) 1-бромадамантана (1) в 10 мл декана кипятили при перемешивании в течение 8 ч. Из реакционной смеси декантировали жидкий слой, растворитель упаривали в вакууме, полученный остаток разделяли колоночной хроматографией. При элюировании петролейным эфиром выделили 0.20 г (8%) исходного 1-бромадамантана, затем при элюировании CHCl₃ - 0.03 г (1%) соединения 16. Оставшуюся в колбе после декантации массу разделяли колоночной хроматографией (элюент CCl₄-MeOH, 10:1), выделив основное количество соединения 16 (0.26 г, 11%), а также соединения 17, 18.

3-(Адамантил-1)-1Н-пиридон-2 (16). Общий выход 0.29 г (12%), белый порошок, т. пл. 244–246 °С (ацетон). Образцы соединения **16**, полученные из упаренного растворителя и из остатка после декантации, идентичны. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2900 (C–H Ad), 2848 (C–H Ad), 1653



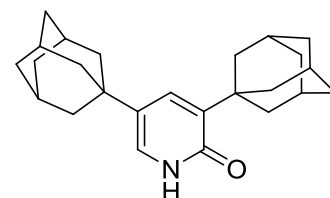
(C=O), 1608, 1552, 1477, 1170, 752, 557. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.76 (6H, уш. с, 3CH_2 Ad); 2.06 (9H, с, 3CH Ad, 3CH_2 Ad); 6.28 (1H, д. д, $^3J = 6.4$, $^3J = 7.1$, H-5); 7.30 (1H, д. д, $^4J = 1.3$, $^3J = 6.4$, H-4); 7.34 (1H, д. д, $^4J = 1.3$, $^3J = 7.1$, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 28.8 (CH Ad); 36.9 (C Ad); 37.0 (CH_2 Ad); 39.5 (CH_2 Ad); 107.3 (CH-5); 132.2 (CH-4); 136.3 (CH-6); 140.1 (C-3); 163.7 (C=O). Найдено, %: C 78.61; H 8.39; N 6.18. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$. Вычислено, %: C 78.56; H 8.35; N 6.11.

5-(Адамантил-1)-1Н-пиридон-2 (17). Выход 0.48 г (19%), бледно-розовые кристаллы, т. пл. 228–230 °С (ацетон). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2906 (C–H Ad), 2845 (C–H Ad), 1670 (C=O), 1624, 1544, 1473, 1340, 1269, 839, 597, 555, 511. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц):



1.69–1.75 (12H, м, 6CH_2 Ad); 2.05 (3H, с, 3CH Ad); 6.60 (1H, д. д, $^5J = 0.5$, $^3J = 9.6$, H-3); 7.26 (1H, д. д, $^5J = 0.5$, $^4J = 2.8$, H-6); 7.61 (1H, д. д, $^4J = 2.8$, $^3J = 9.6$, H-4); 12.85 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 28.6 (CH Ad); 34.1 (C Ad); 36.5 (CH_2 Ad); 42.4 (CH_2 Ad); 119.2 (CH-3); 130.3 (CH-6); 130.9 (C-5); 140.7 (CH-4); 164.1 (C=O). Найдено, %: C 78.63; H 8.30; N 6.21. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$. Вычислено, %: C 78.56; H 8.35; N 6.11.

3,5-Ди(адамантил-1)-1Н-пиридон-2 (18). Выход 0.80 г (20%), белый порошок, т. пл. >330 °С (ацетон). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3433, 2902 (C–H Ad), 2848 (C–H Ad), 1647 (C=O), 1627, 866, 605, 574. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.69–1.81

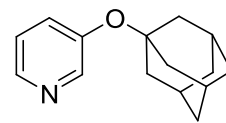


(18H, м, 9CH_2 Ad); 2.08 (12H, уш. с, 6CH Ad, 3CH_2 Ad); 7.40 (1H, д, $^4J = 2.3$, H-6); 7.58 (1H, д, $^4J = 2.3$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 28.6 (CH Ad); 28.7 (CH Ad); 34.7 (C Ad); 36.4 (CH_2 Ad); 36.8 (CH_2 Ad); 37.1 (C Ad); 39.6 (CH_2 Ad); 42.5 (CH_2 Ad); 128.5 (CH-6); 134.9 (C-3(5)); 137.6 (CH-4); 137.9 (C-5(3)); 160.4 (C=O). Найдено, %: C 82.63; H 9.13; N 3.80. $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}$. Вычислено, %: C 82.60; H 9.15; N 3.85.

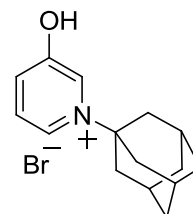
Адамантирование 3-гидроксипиридина (14) в декане. Смесь 1.00 г (10.5 ммоль) 3-гидроксипиридина **14** и 2.26 г (10.5 ммоль) 1-бромадамантана (**1**) в 10 мл декана кипятили при перемешивании в течение 8 ч. Из реакционной смеси декантировали жидкий слой, растворитель упаривали в вакууме, полученный остаток разделяли колоночной хроматографией. При элюировании петролейным эфиром выделили 0.60 г (27%) исходного 1-бромадамантана, затем при элюировании CHCl_3 - соединение **19**. Оставшуюся в колбе после декантации массу очищали перекристаллизацией из EtOH, в

результате получили соединение **20**. Из фильтрата выделили 0.35 г (35%) исходного 3-гидроксипиридина (**14**).

3-(Адамантил-1-окси)пиридин (19). Выход 0.20 г (9%), светло-жёлтые иглы, т. пл. 48–50 °С (CCl₄). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2908 (C–H Ad), 2854 (C–H Ad), 1570, 1470, 1412, 1354, 1230, 1060, 921, 717. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.57–1.63 (6H, м, 3CH₂ Ad); 1.83 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.16 (3H, с, 3CH Ad); 7.17 (1H, д. д., ³*J* = 8.2, ⁴*J* = 4.6, H-5); 7.27 (1H, д. д. д., ⁵*J* = 1.4, ⁴*J* = 2.5, ³*J* = 8.2, H-4); 8.29–8.31 (2H, м, H-2,6). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 30.9 (CH Ad); 36.0 (CH₂ Ad); 42.7 (CH₂ Ad); 79.0 (C Ad); 123.5 (CH-5); 132.0 (CH-4); 144.8 (CH-2); 146.8 (CH-6); 150.3 (C-3). Найдено, %: C 78.61; H 8.32; N 6.06. C₁₅H₁₉NO. Вычислено, %: C 78.56; H 8.35; N 6.11.

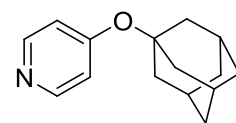


Бромид 1-(адамантил-1)-3-гидроксипиридиния (20). Выход 1.86 г (59%), бесцветные кристаллы, т. пл. 281–282 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2916 (C–H Ad), 2850 (C–H Ad), 1585, 1500, 1303, 1253, 1126, 813, 682. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.69 (6H, уш. с, 3CH₂ Ad); 2.23 (9H, с, 3CH Ad, 3CH₂ Ad); 7.88–7.94 (2H, м, H-4,5); 8.73 (1H, с, H-2); 8.80 (1H, д. д., ³*J* = 5.1, ⁴*J* = 1.3, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 30.1 (CH Ad); 35.0 (CH₂ Ad); 41.6 (CH₂ Ad); 69.7 (C Ad); 128.8 (CH-5); 130.4 (CH-4); 131.5 (CH-6); 132.9 (CH-2); 157.4 (C-3). Найдено, %: C 58.15; H 6.52; N 4.48. C₁₅H₂₀BrNO. Вычислено, %: C 58.07; H 6.50; N 4.51.



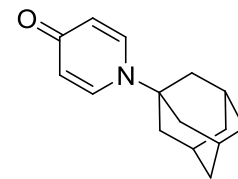
Адамантирование 4-пиридола (15) в декане. Смесь 1.00 г (10.5 ммоль) 4-пиридола **15** и 2.26 г (10.5 ммоль) 1-бромадамантана (**1**) в 10 мл декана кипятили при перемешивании в течение 8 ч. Из реакционной смеси декантировали жидкий слой, растворитель упаривали в вакууме, полученный остаток разделяли колоночной хроматографией. При элюировании петролейным эфиром выделили 1.00 г (44%) исходного 1-бромадамантана (**1**), затем при элюировании CHCl₃ - соединение **21**. Оставшуюся в колбе после декантации массу разделяли колоночной хроматографией, при элюировании смесью CCl₄–CHCl₃, 1:1, получили соединения **22** и **23**, затем при элюировании смесью CHCl₃–MeOH, 1:1, выделили соединение **24**.

4-(Адамантил-1-окси)пиридин (21). Выход 0.20 г (9%), светло-жёлтые иглы, т. пл. 59–60 °С (CCl₄). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2912 (C–H Ad), 2854 (C–H Ad), 1589, 1558, 1280, 1261, 1060 (C–O–C), 933, 820, 536. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.60–1.67 (6H, м, 3CH₂ Ad); 1.96 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.20 (3H, с, 3CH Ad); 6.88 (2H, д., ³*J* = 5.7, H-3,5); 8.40 (2H, д., ³*J* = 5.7, H-2,6). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 30.9 (CH Ad); 36.1 (CH₂ Ad); 42.5 (CH₂ Ad); 79.8 (C Ad); 118.3 (CH-

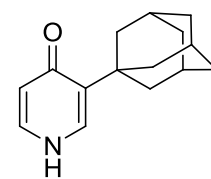


3,5); 150.8 (CH-2,6); 162.1 (C-4). Найдено, %: С 78.59; Н 8.38; N 6.07. C₁₅H₁₉NO. Вычислено, %: С 78.56; Н 8.35; N 6.11.

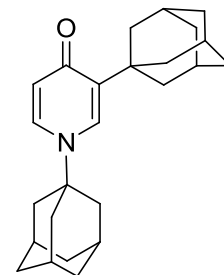
1-(Адамантил-1)-1Н-пиридон-4 (22). Выход 0.88 г (35%), светло-жёлтый порошок, т. пл. 170–172 °С (ацетон). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2908 (C–H Ad), 2847 (C–H Ad), 1639 (C=O), 1562, 1153, 848. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.66–1.78 (6H, м, 3CH₂ Ad); 2.01 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.27 (3H, уш. с, 3CH Ad); 6.37 (2H, д, ³*J* = 7.8, H-3,5); 7.59 (2H, д, ³*J* = 7.8, H-2,6). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 29.7 (CH Ad); 35.5 (CH₂ Ad); 42.4 (CH₂ Ad); 60.8 (C Ad); 118.4 (CH-3,5); 135.4 (CH-2,6); 178.8 (C=O). Найдено, %: С 78.63; Н 8.34; N 6.08. C₁₅H₁₉NO. Вычислено, %: С 78.56; Н 8.35; N 6.11.



3-(Адамантил-1)-1Н-пиридон-4 (23). Выход 0.72 г (29%), бесцветные кристаллы, т. пл. >320 °С (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2900 (C–H Ad), 2846 (C–H Ad), 1639 (C=O), 1496 (C=C Ar). Спектр ЯМР ¹H (CF₃COOH), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.81–1.90 (6H, м, 3CH₂ Ad); 2.15 (9H, с, 3CH Ad, 3CH₂ Ad); 7.30 (1H, д, ³*J* = 6.6, H-5); 8.21–8.25 (2H, м, H-2,6). Спектр ЯМР ¹³C (CF₃COOH), δ , м. д.: 28.2 (CH Ad); 36.0 (CH₂ Ad); 36.8 (C Ad); 38.9 (CH₂ Ad); 114.3 (CH-5); 137.6 (C-3); 139.1 (CH-2); 139.2 (CH-6); 171.1 (C=O). Найдено, %: С 78.51; Н 8.40; N 6.02. C₁₅H₁₉NO. Вычислено, %: С 78.56; Н 8.35; N 6.11.



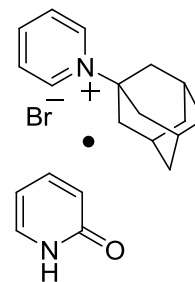
1,3-Ди(адамантил-1)-1Н-пиридон-4 (24). Выход 0.04 г (1%), бесцветные кристаллы, т. пл. 260–262 °С (CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3417, 2900 (C–H Ad), 2846 (C–H Ad), 1639 (C=O), 1566 (C=C Ar), 1184, 825. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.69–1.79 (12H, уш. с, 6CH₂ Ad); 2.05 (15H, с, 3CH Ad, 6CH₂ Ad); 2.29 (3H, с, 3CH Ad); 6.56 (1H, д, ³*J* = 7.4, H-5); 7.54 (1H, д, ⁴*J* = 2.3, H-2); 7.65 (1H, д, д, ⁴*J* = 2.3, ³*J* = 7.4, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 28.8 (CH Ad); 29.8 (CH Ad); 35.6 (CH₂ Ad); 36.6 (C 3-Ad); 37.0 (CH₂ Ad); 39.5 (CH₂ Ad); 42.5 (CH₂ Ad); 61.6 (C 1-Ad); 117.9 (CH-5); 132.3 (CH-2); 133.9 (CH-6); 137.0 (C-3); 176.9 (C=O). Найдено, %: С 82.53; Н 9.18; N 3.82. C₂₅H₃₃NO. Вычислено, %: С 82.60; Н 9.15; N 3.85.



Адамантирование 2-пиридона (13) в пиридине. Раствор 1.00 г (10.5 ммоль) 2-пиридона **13** и 2.26 г (10.5 ммоль) 1-бромадамантана **1** в 5 мл пиридина кипятили в течение 27 ч. Из реакционной смеси в вакууме упаривали пиридин. Полученную смесь продуктов реакции (3.60 г) разбавляли ацетоном, отфильтровывали осадок, который затем очищали перекристаллизацией из CHCl₃, получая соединение **25**. Фильтрат, содержащий часть реакционной смеси, упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией (элюент CCl₄–MeOH, 10:1), выделяя не вступившие в реакцию 1-бромадамантан **1** (0.90 г,

41%) и 2-пиридон (**13**) (0.35 г, 35%), а также 0.15 г (5%) смеси продуктов адамантирования 2-пиридона – соединений **16-18**.

Продукт сокристаллизации бромида 1-(адамантил-1)пиридиния и 2-пиридона (25). Выход 2.30 г (56%), бесцветные кристаллы, т. пл. 164–166 °С (CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3406, 3049, 2922 (C–H Ad), 2854 (C–H Ad), 1649 (C=O), 1627, 1600. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.70 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.20 (9H, с, 3CH Ad, 3CH₂ Ad); 6.35 (1H, т. д, ³*J* = 6.6, ⁵*J* = 0.8, H-5); 6.46 (1H, д. т, ³*J* = 9.2, ⁵*J* = 0.8, H-3); 7.50 (1H, д. д. д, ³*J* = 6.6, ⁴*J* = 2.2, ⁵*J* = 0.8, H-6); 7.55 (1H, д. д. д, ³*J* = 9.2, ³*J* = 6.6, ⁴*J* = 2.2, H-4); 8.12 (2H, т, ³*J* = 7.0, H-3,5 Py); 8.57 (1H, т, ³*J* = 7.0, H-4 Py); 9.34 (2H, д, ³*J* = 7.0, H-2,6 Py). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 30.0 (CH Ad); 35.0 (CH₂ Ad); 41.6 (CH₂ Ad); 69.8 (C Ad); 107.8 (CH-5); 119.2 (CH-3); 128.5 (CH-3,5 Py); 136.5 (CH-6); 142.3 (C-4 Py); 142.9 (CH-2,6 Py); 145.9 (CH-4); 162.5 (C=O). Найдено, %: C 61.68; H 6.50; N 7.23. C₂₀H₂₅BrN₂O. Вычислено, %: C 61.70; H 6.47; N 7.20.



Адамантирование 3-гидроксипиридина (14). Раствор 1.00 г (10.5 ммоль) 3-гидроксипиридина **14** и 2.26 г (10.5 ммоль) 1-бромадамантана **1** в 5 мл пиридина кипятили в течение 27 ч. Из реакционной смеси в вакууме упаривали пиридин. Полученную смесь продуктов реакции (3.15 г) разделяли колоночной хроматографией. При элюировании CHCl₃ получили 0.20 г (5%) бромида 1-(адамант-1-ил)-3-гидроксипиридиния (**20**) и не вступившие в реакцию 1-бромадамантан **1** (0.30 г, 13%) и 3-гидроксипиридин **14** (0.65 г, 65%). Затем при элюировании EtOH выделили соединение **6a**.

Бромид 1-(адамантил-1)пиридиния (6a). Выход 1.90 г (60%), бесцветные кристаллы, т. пл. 244–246 °С (т. пл. 246–248 °С [100]).

Адамантирование 4-пиридона (15). Раствор 1.00 г (10.5 ммоль) 4-пиридона **15** и 2.26 г (10.5 ммоль) 1-бромадамантана **1** в 5 мл пиридина кипятили в течение 27 ч. Из реакционной смеси в вакууме упаривали пиридин. Полученную смесь продуктов реакции (2.80 г) разделяли колоночной хроматографией. При элюировании смесью CCl₄–CHCl₃, 1:1, выделили продукты **22** и **23** с выходами 38 и 4%. Затем при элюировании смесью CHCl₃–MeOH, 1:1, получили соль **6a** с выходом 19%.

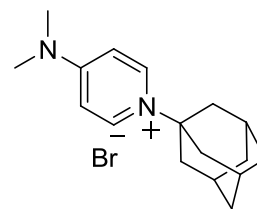
Взаимодействие 3-(адамантил-1-окси)пиридина (19) с пиридином. Раствор 0.2 г (0.87 ммоль) бромида **19** в 3 мл (37 ммоль) пиридина кипятили в течение 20 часов. По данным ТСХ (элюент – изопропиловый спирт), состав реакционной массы остался без изменений.

Взаимодействие бромида 1-(адамантил-1)-3-гидроксипиридиния (20) с пиридином. Раствор 0.2 г (0.64 ммоль) бромида **20** в 3 мл (37 ммоль) пиридина кипятили

в течение 20 часов. По данным ТСХ (элюент – изопропиловый спирт), в реакционной массе содержалось лишь следовые количества соли **6а**.

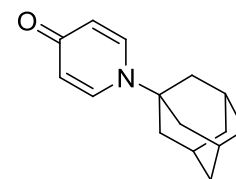
Бромид 1-(адамант-1-ил)-4-(диметиламино)пиридиния

(26). Раствор 1.88 г (15.3 ммоль) 4-(диметиламино)пиридина и 3.30 г (15.3 ммоль) 1-бромадамантана **1** в 15 мл декана кипятили в течение 30 ч. После охлаждения жидкий слой декантировали, остаток промывали петролейным эфиром. Полученный осадок кипятили в воде с активированным углём, затем воду упаривали, сухой остаток очищали перекристаллизацией из CHCl_3 . Выход 4.70 г (96%), бесцветные кристаллы, т. пл. 229–230 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3396, 2918 (C–H Ad), 2850 (C–H Ad), 1643, 1571, 1404, 1230, 1136, 1124, 1103, 830, 780, 500. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.72 (6H, с, 3 CH_2 Ad); 2.15 (6H, с, 3 CH_2 Ad); 2.28 (3H, с, 3CH Ad); 3.23 (6H, с, 2 CH_3); 7.14 (2H, д, $^3J = 7.8$, H-3,5); 8.59 (2H, д, $^3J = 7.8$, H-2,6). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 29.9 (CH Ad); 35.2 (CH_2 Ad); 40.6 (CH_3); 42.3 (CH_2 Ad); 64.7 (C Ad); 108.7 (CH-3,5); 138.8 (CH-2,6); 156.0 (C-4). Найдено, %: C 60.49; H 7.49; N 8.34. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BrN}_2$. Вычислено, %: C 60.54; H 7.47; N 8.31.



1-(Адамантил-1)-1Н-пиридон-4 (22). Раствор 1.8 г (45.0 ммоль)

NaOH в 15 мл H_2O добавляли при перемешивании к 3.0 г (8.8 ммоль) соли **26** и кипятили полученную смесь при перемешивании в течение 21 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и нейтрализовали 5% HCl до pH 6.5–7. Продукт экстрагировали CHCl_3 (3 × 15 мл), собранные фракции объединяли и сушили над безводным Na_2SO_4 , затем растворитель упаривали и очищали остаток перекристаллизацией из ацетона. Выход 1.8 г (88%). Светло-жёлтый порошок, т. пл. 170–172 °С (ацетон). Полученный продукт идентичен соединению **22**, полученному адамантированием 4-пиридона (**15**) 1-бромадамантаном (**1**).



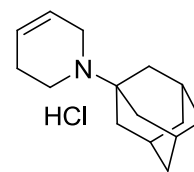
3.5 Синтез адамантилсодержащих 1,2,3,6-тетрагидропиридинов

Восстановление бромиды 1-(адамант-1-ил)-пиридиния (6а). К охлажденному до 0 °С раствору 1.47 г (5 ммоль) **6а** в 10 мл метанола порционно при перемешивании прибавляли NaBH_4 (0.31 г, 7.5 ммоль) в течение 30 минут. Затем убрали охлаждение и перемешивали реакционную смесь еще час. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали продукт хлористым метиленом (3 × 15 мл). Объединенные органические вытяжки промывали водой и сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали при пониженном давлении, в результате получили 1.05 г смеси продуктов **27а** и **28а**. Смесь растворили в 10 мл хлористого метилена, насыщенного HCl, затем упарили растворитель

при пониженном давлении. Остаток очищали перекристаллизацией из смеси ацетонитрил – ТГФ 3 : 1, в результате получили гидрохлорид тетрагидропиридина **27а**. Из оставшегося маточного раствора затем выделили гидрохлорид пиперидина **28а**.

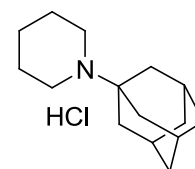
Гидрохлорид 1-(адамантил-1)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (27а).

Выход 0.6 г (45%), белый порошок, т. пл. 280–282 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400, 2908 (C–H Ad), 2850 (C–H Ad), 2574, 2470, 1635, 1452, 1367, 1066, 912, 669. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.59 (6H, с, 3CH₂ Ad); 1.90–1.98 (6H, м, 3CH₂ Ad); 2.11 (3H, с, 3CH Ad); 2.46–2.54 (2H, м, 3-CH₂); 3.60–3.63 (4H, м, 2,6-CH₂); 5.66–5.67 (1H, м, H-4/5); 5.85–5.86 (1H, м, H-4/5); 10.08 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 23.6 (CH₂); 29.3 (CH Ad); 35.6 (CH₂ Ad); 35.7 (CH₂ Ad); 42.2 (CH₂); 43.8 (CH₂); 63.6 (C Ad); 121.6 (CH-5); 125.9 (CH-4). Масс-спектр (свободное основание), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 217 [M]⁺ (84), 160 (100), 135 [Ad]⁺ (46), 79 (14). Найдено, %: C 71.07; H 9.50; N 5.41. C₁₅H₂₄ClN. Вычислено, %: C 70.98; H 9.53; N 5.52.



Гидрохлорид 1-(адамантил-1)пиперидина (28а).

Выход 0.14 г (10%), белый порошок, т. пл. 309–311 °С (т. пл. 311–313 °С [345]). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.59 (6H, с, 3CH₂ Ad); 1.79–1.86 (6H, м, 3CH₂); 1.92 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.10 (3H, с, 3CH Ad); 3.43–3.60 (4H, м, 2,6-CH₂); 10.06 (1H, уш. с, NH).



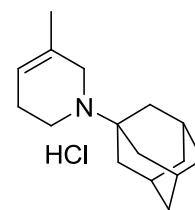
Общая методика восстановления бромидов 1-(адамантил-1)пиридиния 27а-д.

К охлажденному до -20°C раствору 15 ммоль соли **6 а-д** в 25 мл этанола порционно при перемешивании прибавляли NaBH₄ (0.94 г, 22.5 ммоль) в течение 30 минут. Затем убрали охлаждение и перемешивали реакционную смесь еще час. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали продукт хлористым метиленом (3 x 25 мл). Объединенные органические вытяжки промыли водой и сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель упарили при пониженном давлении, в результате получили соответствующий тетрагидропиридин (**27а-д**). Продукт растворили в 15 мл хлористого метилена, насыщенного HCl, затем упарили растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали перекристаллизацией из хлороформа, в результате получили соответствующий гидрохлорид.

Гидрохлорид 1-(адамантил-1)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (27а). Выход 3.40 г (89%). Белый порошок. Идентичен соединению **27а**, полученному при восстановлении соли **6а** в MeOH при 0 °С.

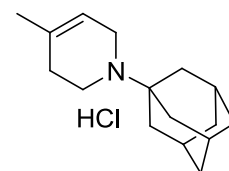
Гидрохлорид 1-(адамантил-1)-5-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (27б).

Выход 3.41 г (85%), белый порошок, т. пл. 252–254 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3413, 2912 (C–H Ad), 2850 (C–H Ad), 2653, 2572, 2476, 1620, 1454, 1365, 1064, 910, 659. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.58 (6H, с, 3CH₂ Ad); 1.63 (3H, с, CH₃); 1.96 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.09 (3H, с, 3CH Ad); 2.42–2.54 (1H, м); 2.62–2.72 (1H, м); 3.36–3.55 (4H, м); 5.53 (1H, с, CH-4); 10.36 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 20.6 (CH₃); 23.1 (CH₂); 29.4 (3CH Ad); 35.6 (3CH₂ Ad); 35.7 (3CH₂ Ad); 41.9 (CH₂); 46.7 (CH₂); 63.6 (C Ad); 120.0 (C-4); 128.6 (C-5). Масс-спектр (свободное основание), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 231 [M]⁺ (65), 217 (32), 175 (70), 135 [Ad]⁺ (100), 79 (15). Найдено, %: C 71.79; H 9.84; N 5.32. C₁₆H₂₆ClN. Вычислено, %: C 71.75; H 9.78; N 5.23.



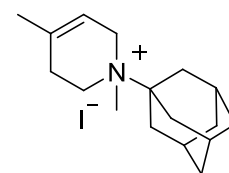
Гидрохлорид 1-(адамантил-1)-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (27в).

Выход 3.61 г (90%), белый порошок, т. пл. 259–261 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3633, 3383, 2897 (C–H Ad), 2850 (C–H Ad), 2665, 2592, 2484, 1627, 1442, 1365, 1064, 906, 802, 779. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.62–1.73 (9H, м, 3CH₂ Ad, 4-CH₃); 1.85–1.98 (6H, м, 3 CH₂ Ad); 2.05 (3H, с, 3CH Ad); 2.12–2.22 (1H, м); 2.42–2.55 (1H, м); 2.70–2.85 (1H, м); 3.45–3.67 (3H, м); 5.35 (1H, с, CH-5); 10.12 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 22.5 (CH₃); 28.1 (CH₂); 29.3 (CH Ad); 35.6 (CH₂ Ad); 35.7 (CH₂ Ad); 42.2 (CH₂); 43.5 (CH₂); 63.3 (C Ad); 115.4 (C-5); 133.5 (C-4). Масс-спектр (свободное основание), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 231 [M]⁺ (50), 217 (84), 174 (100), 135 [Ad]⁺ (69), 79 (34). Найдено, %: C 71.86; H 9.69; N 5.15. C₁₆H₂₆ClN. Вычислено, %: C 71.75; H 9.78; N 5.23.



Иодид 1-(адамантил-1)-1,4-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (27в).

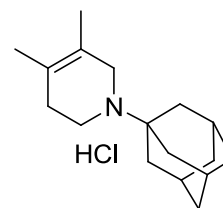
К раствору 3 г (14 ммоль) 1-(адамантил-1)-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина в 30 мл бензола при перемешивании медленно прибавляли по каплям 2.5 мл (5.7 г, 40 ммоль) иодистого метила. Выпавший в осадок продукт отфильтровали, перекристаллизовали из ацетона и получили 4.1 г (87%) чистого иодида 1-(адамантил-1)-1,4-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридина. Розово-коричневый порошок, т. пл. 228–230 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3390, 2912 (C–H Ad), 2854 (C–H Ad), 1635, 1431, 1373, 1303, 1111, 1080, 1037, 975, 837, 779. Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 1.67 (6H, с, 3CH₂ Ad); 1.75 (3H, с, 4-CH₃); 2.08–2.21 (6H, м, 3 CH₂ Ad); 2.33 (3H, с, 3CH Ad); 2.63 (1H, т, $^3J = 17.1$); 3.03 (3H, с, CH₃); 3.18 (1H, т. д, $^5J = 4.6$, $^3J = 11.9$); 3.57 (1H, д, $^3J = 14.8$); 3.83 (1H, д. д, $^5J = 5.2$, $^3J = 11.7$); 4.04 (1H, д, $^3J = 16.2$), 5.39 (1H, с, CH-5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м. д.: 22.5 (CH₃); 26.5 (CH₂); 30.2 (CH Ad); 35.1 (CH₂ Ad); 35.2 (CH₂ Ad); 40.3 (CH₃); 51.1



(CH₂); 53.8 (CH₃); 75.7 (C Ad); 113.6 (C-5); 133.2 (C-4). Найдено, %: С 54.70; Н 7.60; N 3.81. C₁₇H₂₈N. Вычислено, %: С 54.69; Н 7.56; N 3.75.

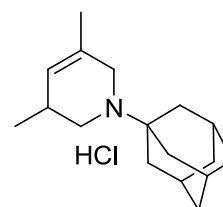
Гидрохлорид 1-(адамантил-1)-4,5-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (27г). Выход 3.76 г (89%), белый порошок, т. пл. 230–232 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3383, 2912 (C–H Ad), 2850 (C–H Ad), 2735, 2634, 2430, 1617, 1458, 1369, 1056, 898, 817, 540. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.50–1.70 (12H, м, 3CH₂ Ad, 4-CH₃,

5-CH₃); 1.86–2.05 (6H, м, 3CH₂ Ad); 2.11 (3H, с, 3CH Ad); 2.15–2.23 (2H, м); 3.42–3.70 (4H, м); 9.83 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 16.4 (CH₃); 18.3 (CH₃); 29.1 (CH₂); 29.3 (CH Ad); 35.6 (CH₂ Ad); 35.8 (CH₂ Ad); 42.3 (CH₂); 47.2 (CH₂); 63.4 (C Ad); 120.3 (C-4/5); 125.4 (C-4/5). Масс-спектр (свободное основание), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 245 [*M*]⁺ (63), 230 (100), 188 (62), 135 [Ad]⁺ (76), 79 (16). Найдено, %: С 72.35; Н 9.93; N 5.04. C₁₇H₂₈ClN. Вычислено, %: С 72.44; Н 10.01; N 4.97.



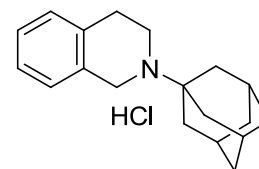
Гидрохлорид 1-(адамантил-1)-3,5-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (27д). Выход 3.72 г (88%), белый порошок, т. пл. 248–250 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3352, 2904 (C–H Ad), 2850 (C–H Ad), 2755, 2639, 2423, 1622, 1458, 1378, 1047, 977, 815. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.93 (3H, д, ³*J* = 6.7, CH₃); 1.52–1.62 (6H, с,

3CH₂ Ad); 1.64 (3H, с, CH₃); 1.88–2.15 (10H, м); 2.24–2.34 (1H, м); 2.68 (1H, уш. с); 3.52–3.62 (2H, м); 5.40 (1H, с, CH-4); 10.25 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 18.3 (CH₃); 20.4 (CH₃); 28.6 (3-CH); 29.4 (CH Ad); 35.6 (CH₂ Ad); 35.7 (CH₂ Ad); 46.6 (CH₂); 48.0 (CH₂); 63.6 (C Ad); 126.7 (C-4); 127.8 (C-5). Масс-спектр (свободное основание), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 245 [*M*]⁺ (98), 230 (45), 188 (100), 164 (10), 135 [Ad]⁺ (99), 79 (43). Найдено, %: С 72.32; Н 9.95; N 5.06. C₁₇H₂₈ClN. Вычислено, %: С 72.44; Н 10.01; N 4.97.



Гидрохлорид 2-(адамантил-1)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (27е). Выход 4.10 г (90%), светло-желтый порошок, т. пл. 235–238 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3413, 2916 (C–H Ad),

2850 (C–H Ad), 2472, 2408, 1454, 1365, 1110, 1056, 898, 750. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.62 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.03 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.15 (3H, с, 3CH Ad); 2.92–2.96 (1H, м); 3.00–3.09 (1H, м); 3.21–3.26 (1H, м); 3.80–3.82 (1H, м); 4.35–3.37 (2H, м); 7.17–7.22 (4H, м, H-5,6,7,8); 10.41 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 26.5 (CH₂); 29.4 (CH Ad); 35.6 (CH₂ Ad); 35.8 (CH₂ Ad); 43.0 (CH₂); 46.0 (CH₂); 64.1 (C Ad); 127.0 (CH Ar); 127.4 (CH Ar); 127.8 (CH Ar); 128.6 (CH Ar); 130.0 (C Ar); 132.8 (C Ar). Масс-спектр (свободное основание), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 267 [*M*]⁺ (40), 210 (100), 173 (18),



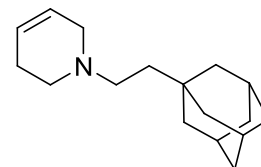
135 [Ad]⁺ (29), 117 (27), 105 (53), 91 (24), 79 (34). Найдено, %: С 75.24; Н 8.67; N 4.50. C₁₉H₂₆ClN. Вычислено, %: С 75.10; Н 8.62; N 4.61.

Общая методика синтеза 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-1,2,3,6-тетрагидропиридинов 29а-з

К охлажденному до -5°C раствору 6 ммоль соли **10а-з** в 15 мл этанола порционно при перемешивании прибавляли NaBH₄ (0.4 г, 9 ммоль) в течение 30 минут. Затем убрали охлаждение и перемешивали реакционную смесь еще час. Реакционную смесь разбавляли водой (75 мл) и экстрагировали продукт хлористым метиленом (3 x 20 мл). Объединенные органические вытяжки промыли водой и сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель упарили при пониженном давлении, в результате получили соответствующий тетрагидропиридин (**29а-з**). Соединения **29а**, **29в** и **29ж** были выделены в виде свободных оснований. Соединения **29б**, **29г-е**, и **29з** растворяли в 15 мл хлористого метилена, насыщенного HCl, затем упаривали растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали перекристаллизацией из этанола.

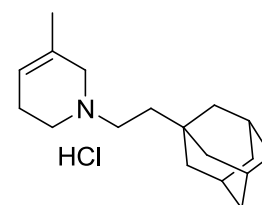
1-[2-(Адамантил-1)-этил-1]-1,2,3,6-тетрагидропиридин

(29а). Выход 1.35 г (93 %). Светло-желтое вязкое вещество. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.25-1.29 (2H, м, AdCH₂CH₂-N), 1.46 (6H, с, 3CH₂, Ad), 1.59-1.63 (6H, м, 3CH₂, Ad), 1.89 (3H, с, 3CH, Ad), 2.10-2.15 (2H, м), 2.32-2.36 (2H, м, AdCH₂CH₂-N), 2.48 (2H, т, ³*J* = 5.7, 2-CH₂), 2.88-2.89 (2H, м, 6-CH₂), 5.58-5.63 (1H, м, 5-CH), 5.67-5.71 (1H, м, 4-CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 26.3 (CH₂), 28.7 (CH Ad), 31.8 (C Ad), 37.2 (CH₂ Ad), 41.3 (CH₂CH₂-N), 42.6 (CH₂ Ad), 50.3 (CH₂CH₂-N), 52.8 (CH₂), 53.0 (CH₂), 125.2 (CH-5), 125.4 (CH-4). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 245 [M]⁺ (14), 150 (2), 136 (8), 97 (100). Найдено, %: С 83.31; Н 11.15; N 5.77. C₁₇H₂₇N. Вычислено, %: С 83.20; Н 11.09; N 5.71.



Гидрохлорид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-5-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (29б)

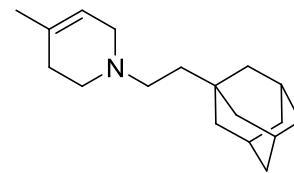
Выход 1.5 г (84 %). Бесцветные кристаллы, т. пл. 265-266 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3433, 2904 (C-H Ad), 2843 (C-H Ad), 2449, 2414, 1631, 1450, 1373, 1303, 1031, 750. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.47 (6H, уш. с, 3CH₂ Ad), 1.52-1.10 (11H, м), 1.92 (3H, уш. с, 3CH Ad), 2.20 (1H, д, ³*J* = 16.2), 2.68-2.82 (2H, м), 2.86-3.10 (3H, м), 3.12-3.20 (1H, м), 3.30-3.43 (1H, м), 3.70 (1H, д, ³*J* = 16.2), 5.60 (1H, с, H-4), 12.1 (1H, уш. с, N⁺-H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.5 (CH₃), 21.4 (CH₂), 28.4 (CH Ad), 31.8 (C Ad), 36.8 (CH₂ Ad), 37.0 (CH₂), 42.0 (CH₂ Ad), 47.8 (CH₂), 50.9 (CH₂), 52.7 (CH₂), 119.9 (CH-4), 126.5 (C-5). Масс-спектр (свободное основание), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 259



$[M]^+$ (14), 135 (8), 110 (100). Найдено, %: С 73.20; Н 10.15; N 4.80. $C_{18}H_{29}N \cdot HCl$. Вычислено, %: С 73.07; Н 10.22; N 4.73.

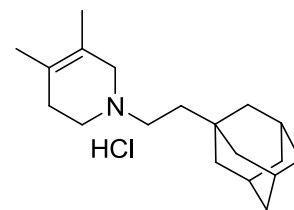
1-[2-(Адамантил-1)-этил-1]-4-метил-1,2,3,6-

тетрагидропиридин (29в). Выход 1.3 г (85%). Светло-желтое вязкое вещество. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 1.24-1.32 (2H, м, $\underline{CH_2}CH_2-N$), 1.46 (6H, с, 3 CH_2 Ad), 1.60-1.64 (9H, м, 3 CH_2 Ad, 4- CH_3), 1.89 (3H, с, 3CH Ad), 2.04 (2H, уш. с), 2.30-2.37 (2H, м, $CH_2\underline{CH_2}-N$), 2.48 (2H, т, $^3J = 5.72$), 2.83-2.87 (2H, м), 5.30-5.33 (1H, м, CH-5). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 22.9 (CH_3), 28.7 (CH Ad), 31.0 (CH_2), 31.8 (C Ad), 37.2 (CH_2 Ad), 41.5 ($\underline{CH_2}CH_2-N$), 42.6 (CH_2 Ad), 50.6 ($CH_2\underline{CH_2}-N$), 52.5 (CH_2), 53.1 (CH_2), 119.0 (CH-5), 132.7 (C-4). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 259 $[M]^+$ (10), 135 (8), 110 (100). Найдено, %: С 83.38; Н 11.19; N 5.45. $C_{18}H_{29}N$. Вычислено, %: С 83.33; Н 11.27; N 5.40.



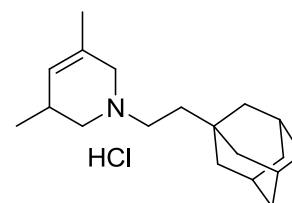
Гидрохлорид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-4,5-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (29г).

Выход 1.71 г (92%), т. пл. 243-245 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3433, 2904 (C-H Ad), 2846 (C-H Ad), 2441, 1631, 1450, 1373, 1303, 1037, 748. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 1.46 (6H, с, 3 CH_2 Ad), 1.54-1.66 (14H, м), 1.91 (3H, с, 3CH Ad), 2.05 (1H, д, $^3J = 17.6$), 2.68-2.79 (1H, м), 2.88-3.06 (3H, м), 3.08-3.16 (1H, м), 3.34 (1H, уш. с), 3.65 (1H, д, $^3J = 14.4$), 12.0 (1H, уш. с, N^+-H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 16.2 (5- CH_3), 18.4 (4- CH_3), 27.3 (CH_2), 28.4 (CH Ad), 31.8 (C Ad), 36.8 (CH_2 Ad), 37.0 ($\underline{CH_2}CH_2-N$), 42.0 (CH_2 Ad), 48.4 ($CH_2\underline{CH_2}-N$), 51.1 (CH_2), 53.4 (CH_2), 118.3 (C-5), 125.7 (C-4). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 273 $[M]^+$ (40), 259 (80), 124 (100). Найдено, %: С 73.68; Н 10.35; N 4.57. $C_{19}H_{32}ClN$. Вычислено, %: С 73.63; Н 10.41; N 4.52.



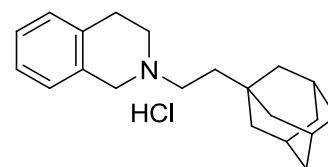
Гидрохлорид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-3,5-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (29д).

Выход 1.26 г (68%), т. пл. 225-230 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3433, 2904 (C-H Ad), 2846 (C-H Ad), 2441, 1631, 1450, 1373, 1303, 1037, 748. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.99 (3H, д, $^3J = 6.6$, 3- CH_3), 1.49 (6H, с, 3 CH_2 Ad), 1.54-1.71 (11H, м), 1.93 (3H, с, 3CH, Ad), 2.82-3.70 (7H, м), 5.46 (1H, с, H-4), 12.0 (1H, уш. с, N^+-H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 18.8 (3- CH_3), 20.1 (5- CH_3), 27.9 (CH-3), 28.4 (CH Ad), 31.8 (C Ad), 36.4 (CH_2), 36.8 (CH_2 Ad), 42.0 (CH_2 Ad), 42.2 (CH_2), 52.7 (CH_2), 52.9 (CH_2), 127.3 (CH-4), 139.0 (C-5). Масс-спектр (свободное основание), m/z ($I_{отн}$, %): 273 $[M]^+$ (40), 259 (100), 139 (25), 124 (100). Найдено, %: С 73.58; Н 10.45; N 4.47. $C_{19}H_{32}ClN$. Вычислено, %: С 73.63; Н 10.41; N 4.52.



Гидрохлорид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-1,2,3,6-

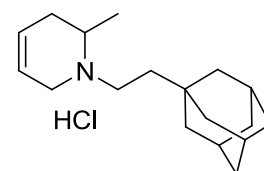
тетрагидроизохинолина (29е). Выход 1.87 г (94%), т. пл. 262-265 °С (гидрохлорид). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3425, 2904 (C–H Ad), 2843 (C–H Ad), 2468, 2422, 2079, 1643, 1454, 1365, 1033, 825,



744, 509. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.49 (6H, м, 3CH_2 Ad), 1.56-1.74 (8H, м, 3CH_2 Ad, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 1.94 (3H, с, 3CH Ad), 2.90-3.40 (4H, м), 3.41-3.65 (2H, м), 3.95 (1H, д, $^3J = 14.2$), 4.56 (1H, д, $^3J = 13.96$), 7.04-7.30 (4H, м, 4CH Ar), 12.7 (1H, уш. с, $\text{N}^+\text{-H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.3 (CH_2), 28.4 (CH Ad), 31.9 (C Ad), 36.8 (CH_2 Ad), 37.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 42.0 (CH_2 Ad), 50.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 52.5 (CH_2), 53.1 (CH_2), 126.6 (C Ar), 126.9 (CH Ar), 127.5 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 129.01 (CH Ar), 130.7 (C Ar). Масс-спектр (свободное основание), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 295 $[\text{M}]^+$ (32), 158 (16), 146 (100), 117 (12), 104 (10). Найдено, %: C 76.08; H 9.18; N 4.29. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{ClN}$. Вычислено, %: C 75.99; H 9.11; N 4.22.

Гидрохлорид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-2-метил-1,2,3,6-

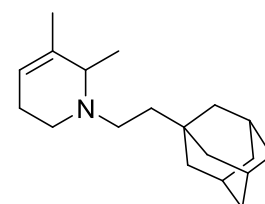
тетрагидропиридина (29ж). Выход 0.77 г (45%). Бесцветные кристаллы, т. пл. 240-242 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3398, 2900, 2845, 2522, 2476, 1631, 1454, 1103, 1041, 1022, 682. Спектр ЯМР ^1H



(CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.49 (6H, с, 3CH_2 Ad), 1.52-1.70 (11H, м), 1.94 (3H, с, 3CH Ad), 2.80-2.95 (2H, м), 3.02-3.12 (2H, м), 3.42-3.50 (2H, м), 3.79-3.92 (1H, м), 5.60-5.63 (1H, м, H-5), 5.84-5.85 (1H, м, H-4), 11.4 (1H, уш. с, $\text{N}^+\text{-H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.8 (CH_3), 27.8 (CH_2), 28.4 (CH Ad), 31.9 (C Ad), 36.4 (CH_2), 36.8 (CH_2 Ad), 42.0 (CH_2 Ad), 45.8 (CH_2), 47.9 (CH_2), 52.8 (CH-6), 118.7 (CH-5), 124.6 (CH-4). Масс-спектр (свободное основание), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 259 $[\text{M}]^+$ (14), 136 (8), 110 (100). Найдено, %: C 73.26; H 10.29; N 4.68. $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: C 73.07; H 10.22; N 4.73.

1-[2-(Адамантил-1)-этил-1]-5,6-диметил-1,2,3,6-

тетрагидропиридин (29з). Выход 1.0 г (61%). Светло-желтое вязкое вещество. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3433, 2900 (C–H Ad), 2846 (C–H Ad), 1624, 1450, 1099, 837, 779. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.05



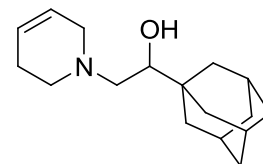
(3H, д, $^3J = 6.6$, 6- CH_3), 1.22-1.30 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 1.48 (6H, уш. с, 3CH_2 Ad), 1.58-1.68 (13H, м), 1.90 (3H, уш. с, 3CH Ad), 2.36-2.54 (3H, м), 2.66-2.74 (1H, м), 2.94-3.01 (1H, м), 5.38 (1H, с, CH-4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.2 (6- CH_3), 21.4 (5- CH_3), 24.6 (CH_2), 28.8 (CH Ad), 31.8 (C Ad), 37.2 (CH_2 Ad), 41.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 42.6 (CH_2 Ad), 43.6 (CH_2), 47.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 57.1 (CH), 119.7 (CH-4), 137.0 (C-5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 273 $[\text{M}]^+$ (4), 258 (22), 190 (54), 135 (62), 124 (100), 936 (44), 67 (66). Найдено, %: C 83.38; H 11.51; N 5.15. $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}$. Вычислено, %: C 83.45; H 11.43; N 5.12.

Общая методика синтеза 1-[2-(адамантил-1)-2-гидроксиэтил-1]-1,2,3,6-тетрагидропиридинов 30а-з

К охлажденному до 0°C раствору 15 ммоль соли **12а-з** в 60 мл метанола порционно при перемешивании прибавляли NaBH₄ (1.15 г, 30 ммоль) в течение часа. Затем убрали охлаждение и перемешивали реакционную смесь еще два часа. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали продукт хлористым метиленом (3 x 25 мл). Объединенные органические вытяжки промыли водой и сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель упарили при пониженном давлении, остаток очищали перекристаллизацией из этанола, в результате получили соответствующий тетрагидропиридин (**30а-з**).

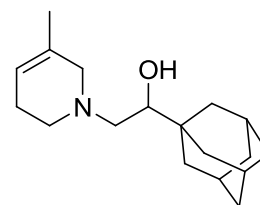
1-[2-(адамантил-1)-2-гидроксиэтил-1]-1,2,3,6-

тетрагидропиридин (30а). Выход 3.64 г (93 %), т. пл. 105-108 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3236 (ОН), 2904 (С-Н Ad), 2846 (С-Н Ad), 1450, 1307, 1080, 667. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.47-1.74 (12Н, м, 6CH₂ Ad); 1.96 (3Н, с, 3СН Ad), 2.10-2.18 (2Н, м), 2.34 (1Н, д, д, ³*J* = 6.44, ³*J* = 8.6, H_а-2), 2.38-2.45 (2Н, м, СНСН₂-N), 2.73-2.80 (1Н, м, СН₂, СН-ОН), 2.87 (1Н, д, т, ³*J* = 3.3, ³*J* = 16.4, СН₂, H_а-6), 3.12 (1Н, д, т, ³*J* = 3.3, ³*J* = 16.4, H_е-6), 3.20 (1Н, д, д, ³*J* = 6.44, ³*J* = 8.66, H_е-2), 3.63 (1Н, уш. с, ОН), 5.58-5.78 (2Н, м, СН-4,5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ , м.д.: 26.2 (СН₂), 28.4 (СН Ad), 35.2 (С Ad), 37.4 (СН₂ Ad), 38.2 (СН₂ Ad), 49.9 (СНСН₂-N), 52.8 (СН₂), 57.9 (СН₂), 73.4 (СНОН), 125.2 (СН-3), 125.3 (СН-4). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 262 [M]⁺ (14), 135 (8), 96 (100). Найдено, %: С 78.18; Н 10.36; N 5.43. С₁₇Н₂₇NO. Вычислено, %: С 78.11; Н 10.41; N 5.36.



1-[2-(Адамантил-1)-2-гидроксиэтил-1]-5-метил-1,2,3,6-

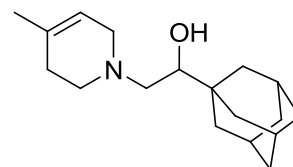
тетрагидропиридин (30б). Выход 3.2 г (78 %), т. пл. (этанол) = 31-33 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3414, 3271 (ОН), 2900(С-Н Ad), 2846 (С-Н Ad), 1635, 1450, 1076, 941, 867, 813, 682. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.50-1.73 (15Н, м, 6СН₂ Ad, 5-СН₃), 1.95 (3Н, уш. с, 3СН Ad), 2.13 (2Н, уш. с, СН₂), 2.42-2.55 (3Н, м), 2.74-2.85 (2Н, м), 3.03-3.12 (1Н, м), 3.26 (1Н, д, д, ³*J* = 3.2, ³*J* = 11.0), 5.40-5.50 (1Н, м, СН-4). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ , м.д.: 20.9 (СН₃), 25.4 (СН₂), 28.4 (СН Ad), 35.4 (С Ad), 37.4 (СН₂ Ad), 38.1 (СН₂ Ad), 49.7 (СНСН₂-N), 56.6 (СН₂), 57.8 (СН₂), 73.4 (СН-ОН) 119.5 (СН-4), 131.4 (С-5). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 275 [M]⁺ (10), 140 (20), 135 (30), 110 (100). Найдено, %: С 78.41; Н 10.63; N 5.14. С₁₈Н₂₉NO. Вычислено, %: С 78.49; Н 10.61; N 5.09.



1-[2-(Адамантил-1)-2-гидроксиэтил-1]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (30в). Выход 3.1 г (75 %), т. пл. 114-116 °С.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3321, 3255 (ОН), 2908 (С-Н Ad), 2846 (С-Н_{Ad}), 2785 (С-Н), 1450, 1307, 1080, 667. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.

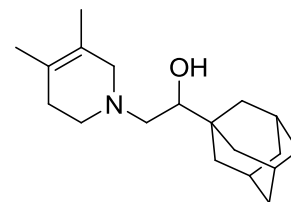
(*J*, Гц): 1.52-1.67 (15H, м, 6CH₂ Ad, CH₃), 1.95 (3H, с, 3CH Ad), 2.02 (2H, уш. с, CH₂), 2.31 (1H, д. д, $^3J = 3.2$, $^3J = 8.6$, H_a-2), 2.37-2.44 (2H, м, CHCH₂N), 2.73-2.83 (2H, м), 3.07 (1H, д. т, $^3J = 2.52$, $^3J = 15.8$, H-5), 3.18 (1H, д. д, $^3J = 3.2$, $^3J = 8.6$, H_e-2), 5.29-5.32 (1H, м, CH-5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.9 (CH₃), 28.4 (CH Ad), 30.8 (CH₂), 35.2 (C Ad), 37.2 (CH₂ Ad), 38.1 (CH₂ Ad), 50.2 (CH₂CH₂-N), 52.9 (CH₂), 57.7 (CH₂), 73.5 (CHОН) 119.1 (CH-3), 132.8 (C-4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 275 [$\text{M}]^+$ (10), 135 (8), 110 (100). Найдено, %: С 78.58; Н 10.56; N 5.00. C₁₈H₂₉NO. Вычислено, %: С 78.49; Н 10.61; N 5.09.



1-[2-(Адамантил-1)-2-гидроксиэтил-1]-4,5-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (30г). Выход 3.1 г (72 %), т. пл.

(этанол) = 114-115 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3232 (ОН), 2904 (С-Н Ad), 2846 (С-Н Ad), 1651, 1450, 1303, 1226, 1068, 929. Спектр ЯМР ^1H

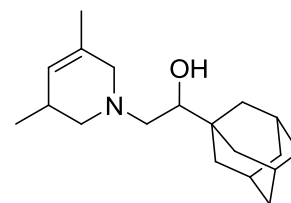
(CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.50-1.74 (18H, м, 6CH₂ Ad, 3-CH₃, 4-CH₃), 1.97 (3H, с, 3CH Ad), 2.17 (2H, уш. с, CH₂), 2.50-2.58 (1H, м), 2.69 (1H, т, $^3J = 11.4$), 2.86-3.20 (2H, м), 3.16-3.24 (1H, м), 3.35 (1H, д. д, $^3J = 2.52$, $^3J = 10.7$), 4.36 (1H, уш. с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.4 (3-CH₃), 18.3 (4-CH₃), 28.3 (CH Ad), 30.5 (CH₂), 35.6 (C Ad), 37.3 (CH₂), 38.1 (CH₂ Ad), 50.4 (CH₂CHОН), 57.0 (CH₂), 57.9 (CH₂), 73.3 (CH-ОН), 122.0 (C-5), 124.9 (C-4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 289 [$\text{M}]^+$ (18), 154 (8), 124 (100), 79 (6). Найдено, %: С 78.79; Н 10.83; N 4.90. C₁₉H₃₁NO. Вычислено, %: С 78.84; Н 10.79; N 4.84.



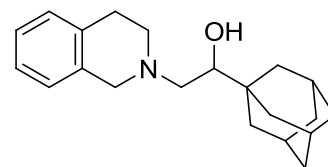
1-[2-(Адамантил-1)-2-гидроксиэтил-1]-3,5-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (30д). Выход 3.4 г (78 %), т. пл.

(этанол) = 50-51 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3412, 3275 (ОН), 2900, 2846 (С-Н Ad), 1635, 1450, 1071, 947, 867, 817, 678. Спектр ЯМР ^1H

(CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 0.90-0.95 (3H, м, 3-CH₃), 1.50-1.72 (15H, м, 6CH₂ Ad, 5-CH₃), 1.94 (3H, с, 3CH Ad), 2.21-2.30 (1H, м), 2.31-2.49 (2H, м), 2.51-2.62 (1H, м), 2.65-2.76 (1H, м), 2.84-2.96 (1H, м), 3.09-3.29 (2H, м), 4.17 (1H, уш. с, ОН), 5.28 (1H, с, CH-4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 19.1 (3-CH₃), 20.7 (5-CH₃), 28.3 (CH Ad), 30.1 (CH-3), 35.4 (C Ad), 37.3 (CH₂ Ad), 38.1 (CH₂ Ad), 50.4 (CH₂CHОН), 56.1 (CH₂), 56.7 (CH₂), 57.9 (CH₂), 73.3 (CHОН) 126.1 (CH-4), 130.3 (C-5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 289 [$\text{M}]^+$ (40), 206 (42), 154 (60), 135 (750), 110 (100). Найдено, %: С 78.68; Н 10.72; N 4.87. C₁₉H₃₁NO. Вычислено, %: С 78.84; Н 10.79; N 4.84.

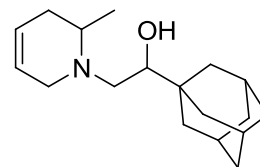


2-[2-(Адамантил-1)-2-гидроксиэтил-1]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (30e). Выход 3.5 г (75 %), т. пл. 114-116°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3221 (ОН), 2900 (С-Н Ad), 2846 (С-Н Ad), 1496, 1450, 1064, 933, 736. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.



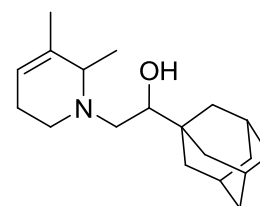
(J , Гц): 1.52-1.76 (12H, м, 6CH_2 Ad), 1.98 (3H, с, 3CH Ad), 2.57 (1H, д. д., $^2J = 3.2$, $^3J = 8.9$), 2.68 (1H, т, $^3J = 11.2$), 2.76-2.84 (1H, м), 2.95 (2H, т, $^3J = 5.7$), 3.02-3.10 (1H, м), 3.37 (1H, д. д., $^2J = 2.9$, $^3J = 11.0$), 3.66-3.74 (1H, м), 3.94 (1H, д, $^3J = 15.1$), 7.00-7.05 (1H, м, CH Ar), 7.09-7.19 (3H, м, CH Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.4 (CH Ad), 28.5 (CH_2), 35.5 (C Ad), 37.4 (CH_2 Ad), 38.2 (CH_2 Ad), 50.8 (CH_2CHOH), 55.7 (CH_2), 57.7 (CH_2), 73.5 (CHOH), 126.0 (CH Ar), 126.6 (CH Ar), 126.7 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 133.3 (C Ar), 133.7 (C Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331 [M] $^+$ (10), 207 (26), 176 (60), 146 (100). Найдено, %: С 81.10; Н 9.45; N 4.58. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}$. Вычислено, %: С 80.98; Н 9.38; N 4.50.

1-[2-(Адамантил-1)-2-гидроксиэтил-1]-2-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (30ж). Выход 2.8 г (69 %), т. пл. 50-52°C(этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} :



3341 (ОН), 2904 (С-Н Ad), 2846 (С-Н Ad), 1635, 1450, 1141, 1076, 655. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.03-1.10 (3H, м, CH_3), 1.50-1.75 (12H, м, 6CH_2 Ad), 1.82-1.90 (1H, м), 1.95 (3H, с, 3CH Ad), 2.28-2.56 (3H, м), 2.93-3.08 (2H, м), 3.14-3.25 (1H, м), 3.26-3.36 (1H, м), 4.19 (1H, уш. с, ОН), 5.55-5.75 (2H, м, CH-5, CH-4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.2 (CH_3), 28.4 (CH Ad), 31.5 (CH_2), 35.5 (C Ad), 37.4 (CH_2 Ad), 38.2 (CH_2 Ad), 48.8 (CH_2CHOH), 52.7 (CH_2), 53.4 (CH-2), 73.3 (CHOH), 124.2 (CH-5), 124.3 (CH-4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 275 [M] $^+$ (22), 260 (12), 140 (8), 135 (10), 110 (100), 79 (14). Найдено, %: С 78.59; Н 10.52; N 5.01. $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}$. Вычислено, %: С 78.49; Н 10.61; N 5.09.

1-[2-(Адамантил-1)-2-гидроксиэтил-1]-5,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (30з). Выход 2.8 г (65%), т. пл. 44-46°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3344 (ОН), 2900 (С-Н Ad), 2846 (С-Н Ad), 1635, 1450, 1141, 1077, 665. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.03-1.11 (3H, м 6-CH_3), 1.16-1.19 (1H, м), 1.47-1.72 (15H, 6CH_2 Ad, 5-CH_3), 1.93 (3H, с, 3CH Ad), 2.02 (2H, уш. с, CH_2), 2.29 (1H, д.



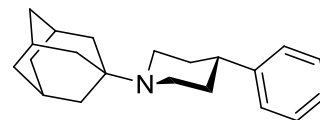
д, $^3J = 3.2$, $^3J = 8.68$, $\text{H}_a\text{-2}$), 2.37-2.44 (2H, м, CH_2CHOH), 2.28-2.56 (3H, м), 2.93-3.08 (2H, м), 3.14-3.25 (1H, м), 3.26-3.36 (1H, м), 4.19 (1H, уш. с, ОН), 5.38 (1H, уш. с, CH-4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.9 (6-CH_3), 21.2 (5-CH_3), 23.8 (CH_2), 28.4 (CH Ad), 35.3 (C Ad), 37.4 (CH_2 Ad), 38.2 (CH_2 Ad), 44.2 (CH_2), 53.6 (CH_2), 58.8 (6-CH), 73.2 (CHOH) 119.9 (4-CH), 136.6 (C-5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 289 [M] $^+$ (40), 206 (42), 154 (60), 135 (750), 110

(100). Найдено, %: С 78.95; Н 10.68; N 4.75. $C_{19}H_{31}NO$. Вычислено, %: С 78.84; Н 10.79; N 4.84.

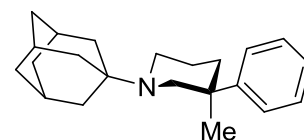
3.6 Гидроарилрование 1,2,3,6-тетрагидропиридинов

Общая методика алкилирования бензола 1-(адамантил-1)-1,2,3,6-тетрагидропиридинами (27а-д). К раствору 5 ммоль 1,2,3,6-тетрагидропиридина (27а-д в 10 мл бензола при охлаждении ледяной баней и перемешивании порционно прибавляли CF_3SO_3H (10 мл, 11.3 ммоль). После 30 ч перемешивания при 25 °С реакционную массу выливали в лед, подщелачивали 30%-ным NaOH до pH 10–11 и экстрагировали хлористым метиленом (3x15 мл). Объединенные органические вытяжки сушили безводным Na_2SO_4 , упаривали при пониженном давлении. Продукты **31а-д** очищали перекристаллизацией из смеси гексан–этилацетат, 15:1.

1-(Адамантил-1)-4е-фенилпиперидин (31а). Выход 1.4 г (94%), бесцветные иглы, т. пл. 111–113 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3442, 2910 (C–H Ad), 2848 (C–H Ad), 1598, 1494, 1452, 1311, 1097, 1018, 950, 821, 750, 698. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.58–1.70 (6H, м, 3CH₂ Ad); 1.72–1.91 (10H, м, 3CH₂ Ad, 3-CH₂, 5-CH₂); 2.10 (3H, уш. с, 3CH Ad); 2.22–2.32 (2H, т, $^3J = 11.4$, 2,6- H_a); 2.46 (1H, т. т, $^3J = 3.9$, $^3J = 12.1$, 4- H_a); 3.27 (2H, д, $^3J = 11.9$, 2,6- H_e); 7.15–7.19 (1H, м, H-4 Ph); 7.22–7.30 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 29.8 (CH Ad); 34.4 (CH₂-3,5); 37.0 (CH₂ Ad); 38.5 (CH₂ Ad); 43.4 (CH-4); 45.1 (CH₂-2,6); 54.6 (C Ad); 126.0 (CH-4 Ph); 127.0 (CH-2,6 Ph); 128.4 (CH-3,5 Ph); 146.7 (C-1 Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 295 [M]⁺ (40), 238 (100), 201 (6), 135 [Ad]⁺ (100), 91 (8). Найдено, %: С 85.29; Н 9.95; N 4.81. $C_{21}H_{29}N$. Вычислено, %: С 85.37; Н 9.89; N 4.74.



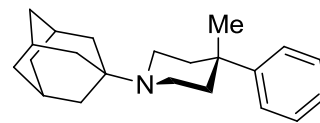
1-(Адамантил-1)-3а-метил-3е-фенилпиперидин (31б). Выход 1.37 г (89%), бесцветные кристаллы, т. пл. 50–51 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3375, 2904 (C–H Ad), 2850 (C–H Ad), 1600, 1492, 1446, 1311, 1114, 1099, 987, 821, 756, 694, 540. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, с, 3а-CH₃); 1.44–1.66 (9H, м, 3CH₂ Ad, CH₂-5, 4- H_a); 1.71 (6H, с, 3CH₂ Ad); 1.83–1.87 (1H, м 4- H_e); 2.07 (3H, уш. с, 3CH Ad); 2.42–2.52 (1H, м, 6- H_a); 2.61–2.65 (1H, м, 2- H_a); 2.68–2.82 (2H, м, 2- H_e , 6- H_e); 7.17 (1H, д. д, $^3J = 7.0$, $^3J = 8.0$, H-4 Ph); 7.31 (2H, т, $^3J = 8.0$, H-3,5 Ph); 7.42 (2H, д. д, $^3J = 7.0$, $^3J = 8.0$, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 23.7 (CH₂-5); 27.7 (CH₃); 29.9 (CH Ad); 37.1 (CH₂ Ad); 37.4 (CH₂-4); 38.2 (C-3); 38.8 (CH₂ Ad); 45.3 (CH₂-6); 53.9 (C Ad); 55.7 (CH₂-2); 125.5 (CH-4 Ph); 126.2 (CH-2,6 Ph); 128.0 (CH-3,5 Ph); 149.8 (C-1 Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 309 [M]⁺ (26), 252



(62), 178 (77), 135 [Ad]⁺ (100). Найдено, %: С 85.49; Н 10.02; N 4.61. C₂₂H₃₁N. Вычислено, %: С 85.38; Н 10.10; N 4.53.

1-(Адамантил-1)-4а-метил-4е-фенилпиперидин (31в).

Выход 1.48 г (96%), бесцветные кристаллы, т. пл. 98–100 °С. ИК

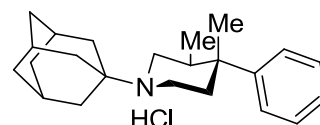


спектр, ν , см⁻¹: 3394, 2912 (C–H Ad), 2846 (C–H Ad), 1600, 1496,

1446, 1315, 1122, 1076, 960, 821, 763, 702, 547. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.20 (3H, с, 4а-CH₃); 1.54–1.66 (6H, м, 3CH₂ Ad); 1.70 (6H, с, 3CH₂ Ad); 1.76–1.82 (2H, м, 3,5-Н_а); 2.05 (3H, уш. с, 3CH Ad); 2.11–2.17 (2H, м, 3,5-Н_е); 2.56–2.64 (2H, м, 2,6-Н_е); 2.70–2.75 (2H, м, 2,6-Н_а); 7.13–7.18 (1H, м, 4-Н Ph); 7.27–7.36 (4H, м, Н-2,3,5,6 Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 29.7 (4а-CH₃); 29.8 (CH Ad); 36.4 (C-4); 37.0 (CH₂ Ad); 37.9 (CH₂-3,5); 38.5 (CH₂ Ad); 40.8 (CH₂-2,6); 54.5 (C Ad); 125.5 (CH-4 Ph); 125.9 (CH-2,6 Ph); 128.3 (CH-3,5 Ph); 149.4 (C-1 Ph). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 309 [*M*]⁺ (100), 253 (84), 215 (12), 135 [Ad]⁺ (42), 79 (14). Найдено, %: С 85.46; Н 10.04; N 4.59. C₂₂H₃₁N. Вычислено, %: С 85.38; Н 10.10; N 4.53.

1-(Адамантил-1)-3е,4а-диметил-4е-фенилпиперидин

гидрохлорид (31г). Полученную смесь изомеров (1.50 г, 83%) растворяли в 5 мл хлористого метилена, насыщенного HCl, растворитель упаривали, затем дробной перекристаллизацией из



EtOH в индивидуальном виде получали 0.75 г (41%) гидрохлорида **31г**. Бесцветные кристаллы, т. пл. 267–270 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3425, 2912 (C–H Ad), 2850 (C–H Ad), 2499, 2453, 1600, 1473, 1442, 1369, 1056, 1033, 894, 756, 698. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.54 (3H, д, ³*J* = 6.9, 3е -CH₃); 1.24 (3H, с, 4а -CH₃); 1.58 (1H, д, ³*J* = 14.7, 5-Н_е); 1.67 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.13 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.21 (3H, уш. с, 3CH Ad); 2.59 (1H, к, *J* = 11.9, 2-Н_а); 2.80–2.92 (1H, м, 6-Н_а); 3.02–3.12 (1H, м, Н_а-5); 3.12–3.22 (1H, м, Н_а-3); 3.35 (1H, д, ³*J* = 11.9, 2-Н_е); 3.54 (1H, д, ³*J* = 10.6, 6-Н_е); 7.12–7.16 (1H, м, Н-4 Ph); 7.25–7.30 (2H, м, Н-3,5 Ph); 7.52–7.55 (2H, м, Н-2,6 Ph); 9.69 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 13.6 (3е-CH₃); 14.8 (4а-CH₃); 29.6 (CH Ad); 35.7 (CH₂ Ad); 36.3 (CH-3); 36.4 (CH₂ Ad); 37.2 (CH₂-5); 38.7 (C-4); 41.6 (CH₂-6); 46.9 (CH₂-2); 64.2 (C Ad); 126.3 (CH-2,6 Ph); 126.5 (CH-4 Ph); 128.5 (CH-3,5 Ph); 146.3 (C-1 Ph). Масс-спектр (свободное основание), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 323 [*M*]⁺ (76), 266 (100), 136(19), 135 [Ad]⁺ (16), 79 (14). Найдено, %: С 76.65; Н 9.58; N 3.98. C₂₃H₃₄ClN. Вычислено, %: С 76.74; Н 9.52; N 3.89.

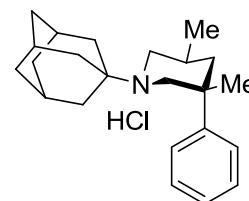
Остаток из маточного раствора (0.6 г) содержит неразделимую смесь гидрохлоридов **31г** и минорного изомера.

Рентгеноструктурное исследование соединения 31г. Кристаллы, пригодные для РСА, выращены из смеси растворителей CHCl₃–*i*-PrOH, 1:1, путём медленного испарения

при комнатной температуре. Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **31г** проведено на дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 ($\lambda\text{CuK}\alpha$ -излучение). Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Все расчеты проведены с использованием программного комплекса SHELX-97 [346]. Изображение молекулы получено с использованием программы Mercury версия 3.5.1 [347]. Структурные параметры соединения **31г** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1416385).

Гидрохлорид 1-(адамантил-1)-3e,5e-диметил-3a-фенилпиперидина (31д).

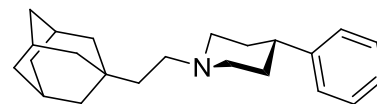
Полученный пиперидин растворяли в 5 мл хлористого метилена, насыщенного HCl, затем растворитель упаривали, остаток перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 1.62 г (90%), бесцветные кристаллы, т. пл. 185–187 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3394, 2916 (C–H Ad), 2854 (C–H Ad), 2198, 1496, 1446, 1303, 1107, 925, 759, 729, 698. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.00 (3H, д, $^3J = 6.4$, 5-CH₃); 1.12–1.20 (1H, м, 4-H_a); 1.24 (3H, с, 3-CH₃); 1.67 (6H, уш. с., 3CH₂ Ad); 2.05–2.30 (10H, м, 3CH Ad, 3CH₂ Ad, 6-H_a); 2.50–2.64 (3H, м, 5-H_a, 4-H_e, 2-H_a); 3.59 (1H, д, $^2J = 11.0$; 6-H_e); 4.02 (1H, д, $^2J = 11.0$; 2-H_e); 7.21–7.29 (3H, м, H-2,4,6 Ph); 7.35–7.42 (2H, м, H-3,5 Ph); 9.60 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.2 (5e-CH₃); 25.7 (CH-5); 29.7 (CH Ad); 33.3 (3e-CH₃); 35.6 (CH₂ Ad); 36.2 (CH₂ Ad); 38.8 (C-3); 42.5 (CH₂-4); 52.0 (CH₂-6); 54.2 (CH₂-2); 66.2 (C Ad); 125.6 (CH-2,6 Ph); 127.4 (CH-4 Ph); 129.5 (CH-3,5 Ph); 141.5 (C-1 Ph). Масс-спектр (свободное основание), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 323 [M]⁺ (40), 266 (100), 178 (62), 164 (18), 135 [Ad]⁺ (58), 79 (28). Найдено, %: C 76.82; H 9.60; N 3.95. C₂₃H₃₃N. C₂₃H₃₄ClN. Вычислено, %: C 76.74; H 9.52; N 3.89.



Общая методика алкилирования бензола 1-[2-(адамантил-1-ил)-этил-1]-1,2,3,6-тетрагидропиперидинами (29а-д, 29ж, 29з). К раствору 5 ммоль 1,2,3,6-тетрагидропиперидина (29а-д, 29ж, 29з) в 10 мл бензола при охлаждении ледяной баней и перемешивании порционно прибавляли CF₃SO₃H (10 мл, 11.3 ммоль). После 30 ч перемешивания при 25 °С реакционную массу выливали в лед, подщелачивали 30%-ным NaOH до pH 10–11 и экстрагировали хлористым метиленом (3x15 мл). Объединенные органические вытяжки сушили безводным Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. Соединения **32а** и **32в** очищали перекристаллизацией из смеси гексан-этилацетат 15:1. Остальные соединения растворяли в 5 мл хлористого метилена, насыщенного HCl, затем растворитель упаривали, остаток перекристаллизовывали из ацетонитрила.

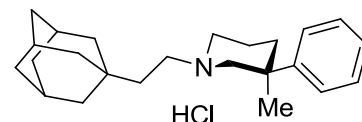
1-[2-(Адамантил-1)-этил-1]-4е-фенилпиперидин

(32а). Выход 1.72 г (96%), светло-желтый порошок, т. пл. 75-77 °С (бензол); гидрохлорид т. пл. 215 °С (этанол). ИК



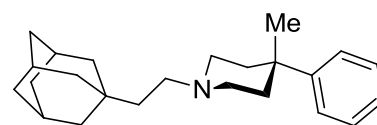
спектр, ν , cm^{-1} : 3024, 2912 (C-H Ad), 2846 (C-H, Ad), 1600, 1492, 1446 (C-C, Ar), 1377, 1346, 898, 813, 748, 694. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.30-1.36 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 1.51 (6H, уш. с, 3 CH_2 Ad), 1.61-1.74 (6H, м, 3 CH_2 Ad), 1.79-1.88 (4H, м), 1.94 (3H, с, 3CH Ad), 1.98-2.04 (2H, м), 2.34-2.40 (2H, м; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$) 2.49 (1H, т. т., $^3J = 7.8$, $^3J = 1.84$, $\text{H}_{\text{ax-4}}$), 3.07 (2H, д, $^3J = 11.6$), 7.13-7.33 (5H, м, 5CH Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.7 (CH Ad), 31.8 (C Ad), 33.5 ($\text{CH}_2\text{-3,5}$) 37.2 (CH_2 Ad), 41.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 42.6 (CH_2 Ad), 42.9 (CH-4), 53.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 54.7 ($\text{CH}_2\text{-2,6}$), 126.1 (CH, Ph), 126.9 (CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 146.5 (C Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 323 [$\text{M}]^+$ (8), 173 (100). Найдено, %: C 85.48; H 10.34; N 4.29. $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}$. Вычислено, %: C 85.39; H 10.28; N 4.33.

Гидрохлорид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-3а-метил-3е-фенилпиперидина (32б). Выход 0.98 г (83 %), светло-желтый порошок, т. пл. 264-266 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3406



($\text{N}^+\text{-H}$), 3086, 3062, 3024 (C-H, Ar), 2897 (C-H Ad), 2846 (C-H, Ad), 1600, 1496, 1446, 1427 (C-C, Ar), 1392, 1350, 1076, 979, 756, 694. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.46 (6H, с, 3 CH_2 Ad), 1.52-1.68 (8H, м), 1.72 (3H, с, CH_3), 1.91 (6H, уш. с), 2.38-2.54 (1H, м), 2.56-2.70 (1H, м), 2.77 (1H, т, $^3J = 11.2$, $\text{CH}_{\text{ax-2}}$), 2.88-2.98 (1H, м), 3.04-3.14 (1H, м), 3.41 (1H, д, $^3J = 11.9$, $\text{CH}_{\text{eq-2}}$), 3.56 (1H, д, $^3J = 9.8$), 7.20-7.40 (5H, м, 5CH Ph), 11.9 (1H, уш. с, $\text{N}^+\text{-H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 19.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 25.4 (CH_3), 28.4 (CH Ad), 31.9 (C Ad), 33.6 ($\text{CH}_2\text{-5}$), 36.6 ($\text{CH}_2\text{-4}$), 36.8 (CH_2 Ad), 37.5 (C-3), 42.0 (CH_2 Ad), 53.1 ($\text{CH}_2\text{-6}$), 55.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 60.9 ($\text{CH}_2\text{-2}$), 124.9 (CH Ph), 127.3 (CH Ph), 128.9 (CH Ph), 145.8 (C Ph). Масс-спектр (свободное основание), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 337 [$\text{M}]^+$ (6), 188 (100), 91 (10). Найдено, %: C 76.98; H 9.76; N 3.69. $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{ClN}$. Вычислено, %: C 77.07; H 9.70; N 3.75.

1-[2-(Адамантил-1)-этил-1]-4а-метил-4е-фенилпиперидин (32в). Выход 1.1 г (92 %), желтый порошок, т. пл. 40-42 °С, гидрохлорид т. пл. 304-306 °С



(этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3086, 3059, 3020 (C-H, Ar), 2904 (C-H Ad), 2846 (C-H, Ad), 1600, 1492, 1446 (C-C, Ar), 1381, 1342, 759, 698. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.21 (3H, с, CH_3), 1.25-1.32 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 1.46-1.51 (6H, м, 3 CH_2 Ad), 1.58-1.69 (6H, м, 3 CH_2 Ad), 1.78-1.86 (2H, м), 1.91 (3H, м, 3CH Ad), 2.12-2.22 (2H, м), 2.28-2.36 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 2.38 (2H, уш. с), 2.55 (2H, уш. с), 7.12-7.20 (1H, м, CH Ph), 7.28-7.36 (4H, м, CH Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 27.6 (CH_3), 28.7 (CH Ad), 31.8 (C Ad), 36.3 (C-4), 36.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 37.2 (CH_2 , Ad), 41.0 (CH_2 , C-3, C-5), 42.5 (CH_2 , Ad), 50.5 (CH_2 , C-2, C-6),

53.0 (CH₂CH₂-N), 125.6 (CH Ph), 125.9 (CH Ph), 128.4 (CH Ph), 149.0 (C Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 337 [M]⁺ (8), 188 (100), 91 (12). Найдено, %: С 85.52; Н 10.50; N 4.19. С₂₄Н₃₅N. Вычислено, %: С 85.40; Н 10.45; N 4.15.

Гидрохлорид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-3e,4a-диметил-4e-фенилпиперидина (32г). Выход 1.6 г (85%),

светло-желтый порошок, т. пл. 278-280°C. ИК спектр, ν , см⁻¹

¹: 3394 (N⁺-H), 3055 (C-H, Ar), 2900 (C-H Ad), 2846 (C-H,

Ad), 1639, 1612, 1477, 1446 (C-C, Ar), 1392, 1346, 1029, 979, 756, 698. Спектр ЯМР ¹H

(CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 0.57 (3H, д, ³ J = 5.7, 3-CH₃), 1.32 (3H, с, 4-CH₃), 1.39-1.72 (16H, м),

1.95 (3H, с, 3CH Ad), 2.64-3.12 (5H, м), 3.18-3.62 (2H, м), 7.10-7.51 (5H, м, 5CH Ph), 12.3

(1H, уш. с, N⁺-H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 13.1 (3-CH₃), 14.9 (4-CH₃), 28.4 (CH

Ad), 31.8 (C Ad), 36.4 (CH-3), 36.8 (CH₂ Ad), 37.4 (CH₂CH₂N), 38.5 (C-4), 42.1 (CH₂ Ad),

49.4 (CH₂CH₂N), 53.1 (CH₂), 54.8 (CH₂), 126.2 (CH Ph), 126.75 (CH Ph), 128.6 (CH Ph), 146.0

(C Ph). Масс-спектр (свободное основание), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 351 [M]⁺ (28), 232 (8), 202 (100),

91 (6). Найдено, %: С 77.49; Н 9.80; N 3.69. С₂₅Н₃₈ClN. Вычислено, %: С 77.38; Н 9.87; N

3.61.

Гидрохлорид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-3e,5e-диметил-3a-фенилпиперидина (32д). Выход 1.7 г (88%),

белый порошок, т. пл. 245-247°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3406 (N⁺-

H), 3059, 3032 (C-H, Ar), 2904 (C-H Ad), 2846 (C-H, Ad), 1624,

1450 (C-C, Ar), 1346, 1265, 1153, 1029, 763, 698, 636. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (J ,

Гц): 1.03 (3H, д, ³ J = 6.68, 5-CH₃), 1.50-1.52 (7H, м), 1.56-1.72 (8H, м), 1.78 (3H, с, 3-CH₃),

1.94 (3H, с, 3CH Ad), 1.98-2.01 (1H, м), 2.10-2.20 (1H, м), 2.60-2.66 (2H, м), 2.94-3.01 (1H,

м), 3.11-3.14 (1H, м), 3.43-3.49 (2H, м), 7.25-7.40 (5H, м, 5CH Ph), 11.7 (1H, уш. с, N⁺-H).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 19.1 (5-CH₃), 25.3 (3-CH₃), 25.8 (CH-5), 28.4 (CH Ad), 31.9

(C Ad), 36.5 (CH₂CH₂N), 36.8 (CH₂ Ad), 38.0 (C-3), 42.0 (CH₂ Ad), 42.9 (CH₂), 54.2 (CH₂),

59.0 (CH₂), 60.5 (CH₂), 124.9 (CH Ph), 127.3 (CH Ph), 128.9 (CH Ph), 145.9 (C Ad). Масс-

спектр (свободное основание), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 351 [M]⁺ (25), 232 (10), 202 (100), 91 (8).

Найдено, %: С 77.25; Н 9.83; N 3.58. С₂₅Н₃₈ClN. Вычислено, %: С 77.38; Н 9.87; N 3.61.

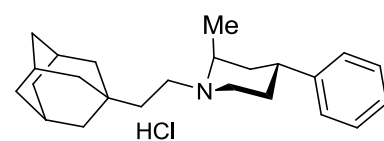
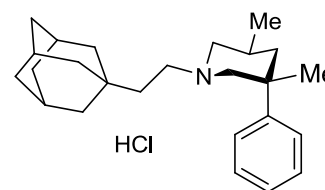
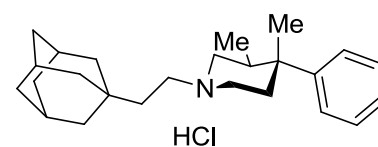
Гидрохлорид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-2a-метил-4-фенилпиперидина (32ж). Выход 1.15 г (86 %),

белый порошок, т. пл. 272-274°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3425

(N⁺-H), 3032 (C-H, Ar), 2904 (C-H Ad), 2846 (C-H, Ad), 1600, 1477, 1438 (C-C, Ar), 1384,

756, 690. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 1.36 (3H, д, ³ J = 6.8, CH₃), 1.47-1.82 (15H,

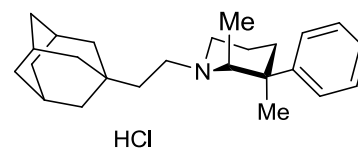
м), 1.88-1.96 (4H, м), 2.55-2.64 (1H, м), 2.76-3.10 (5H, м), 3.30-3.38 (1H, м), 3.83 (1H, уш. с,



CH-2), 7.16-7.28 (5H, м, 5CH Ph), 11.99 (1H, с, H-N⁺). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 10.8 (CH₃), 28.4 (CH Ad), 30.4 (CH₂), 31.9 (C Ad), 35.0 (CH-4), 36.2 (CH₂), 36.8 (CH₂CH₂-N), 42.0 (CH₂ Ad), 47.7 (CH₂), 49.7 (CH₂CH₂-N), 53.1 (CH-2), 127.0 (CH Ph), 127.1 (CH Ph), 128.8 (CH Ph), 143.1 (C Ph). Масс-спектр (свободное основание), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 337 [M]⁺ (9), 188 (100), 91 (7). Найдено, %: C 77.18; H 9.64; N 3.79. C₂₄H₃₆ClN. Вычислено, %: C 77.07; H 9.70; N 3.75.

Гидрохлорид 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-2а,3а-

диметил-3е-фенилпиперидина (32з). Выход 1.45 г (75%), светло-желтый порошок, т. пл. 253-255 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹:



3419 (N⁺-H), 3062, 3026 (C-H, Ar), 2902 (C-H Ad), 2847 (C-H,

Ad), 1600, 1446 (C-C, Ar), 1392, 1347, 985, 758, 697. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц):

1.08 (3H, д, ³*J* = 6.4, 2-CH₃), 1.28-1.35 (1H, м), 1.50-1.54 (8H, м, 3CH₂ Ad, CH₂CH₂N), 1.57-

1.78 (7H, м), 1.81 (3H, с, 3-CH₃), 1.85-1.92 (1H, м), 1.96 (3H, с, 3CH Ad), 2.42-2.56 (1H, м),

2.85-3.01 (1H, м), 3.10-3.32 (2H, м), 3.34-3.46 (2H, м), 7.23-7.28 (1H, м, CH Ph), 7.34-7.40

(4H, м, 4CH Ph), 11.4 (1H, уш. с, N⁺-H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 12.5 (2-CH₃), 17.9

(3-CH₃), 20.0 (CH₂), 28.4 (CH Ad), 31.9 (C Ad), 34.2 (CH₂), 36.7 (CH₂ Ad), 38.8 (CH₂,

CH₂CH₂N), 42.1 (CH₂ Ad), 42.2 (C-3), 49.3 (CH₂), 52.2 (CH₂), 63.4 (CH-2), 125.8 (CH Ph),

127.2 (CH Ph), 128.9 (CH Ph), 145.6 (C Ph). Масс-спектр (свободное основание), *m/z* (*I*_{отн.},

%): 351 [M]⁺ (15), 232 (14), 202 (100), 91 (11). Найдено, %: C 77.47; H 9.93; N 3.57.

C₂₅H₃₈ClN. Вычислено, %: C 77.38; H 9.87; N 3.61.

3.7 Внутримолекулярные циклизации в ряду 1-(2-*R*-2-гидроксиэтил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидинов

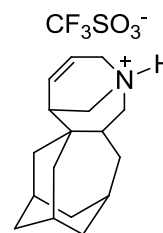
Трифлат (6*R*,8*R*,10*S*,12*R*,13*aR*)-3,6,7,8,9,10,11,12,13,13а-

декагидро-1Н-2,6:6а,10:8,12-триметаноциклонона[с]азоцина (33а). К

раствору 0.8 г (3 ммоль) 1-[2-(адамантил-1)-2-гидроксиэтил-1]-1,2,3,6-

тетрагидропиперидина (30а) в 5 мл безводного хлористого метилена

порционно прибавляли 3.7 мл (7.05 г, 46.8 ммоль)



трифторметансульфокислоты в течение трех часов при охлаждении ледяной баней. Затем

охлаждение убирала и перемешивала реакцию смесь при комнатной температуре.

Через двое суток реакцию смесь выливали в лед, подщелачивали до pH 10–11 и

экстрагировали хлористым метиленом (3x15 мл). Объединенные органические вытяжки

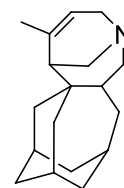
сушили безводным Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. В остатке получили

0.68 г смеси продуктов реакции, которую разделяли колоночной хроматографией (элюент

CCl₄-ацетон). В результате получили 0.3 г (42%) продукта в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 245-247 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3197, 3055, 2904, 2858 (C-H HomoAd), 1458 (C=C), 1354, 1280, 1265, 1157, 1033, 763, 636. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д. (*J*, Гц): 0.88 (1H, т, ³*J* = 13.0), 1.30 (1H, д, ³*J* = 12.6), 1.46 (4H, с), 1.50-1.65 (2H, м), 1.70-2.10 (8H, м), 2.16 (1H, с), 2.60 (1H, т, ³*J* = 13.2), 2.92 (1H, д. д., ³*J* = 12.1, ³*J* = 3.2), 3.21 (1H, д. д., ³*J* = 13.0, ³*J* = 4.5), 3.38 (1H, д, ³*J* = 12.1), 3.48 (1H, д. д., ³*J* = 16.9, ³*J* = 3.6), 3.88 (1H, д. д., ³*J* = 16.7, ³*J* = 1.8), 5.66 (1H, д. д., ³*J* = 10.3, ³*J* = 3.9), 6.10 (1H, т, ³*J* = 8.7), 9.65 (1H, N⁺-H). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 27.7 (CH), 28.2 (CH), 29.4 (CH), 31.9 (CH₂), 33.5 (CH₂), 37.1 (2CH₂), 37.3 (C HomoAd), 38.6 (CH), 40.7 (CH), 42.1 (CH₂), 44.9 (CH₂), 49.4 (CH₂), 51.5 (CH₂), 53.8 (CH₂), 120.4 (CH), 131.0 (CH). Масс-спектр (свободное основание), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 243 [M]⁺ (56), 242 (100), 105 (14), 95 (34), 94 (68), 91 (42), 79 (34), 67 (24), 55 (11). Найдено, %: C 83.99; H 10.30; N 5.80. C₁₇H₂₅N. Вычислено, %: C 83.89; H 10.35; N 5.75.

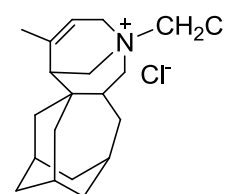
Взаимодействие 1-[2-(адамантил-1)-2-гидроксиэтил-1]-5-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (30б) с трифторметансульфокислотой. К раствору 0.5 г (1.8 ммоль) 1-[2-(адамантил-1)-2-гидроксиэтил-1]-5-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (30б) в 4 мл безводного хлористого метилена порционно прибавляли 3.0 мл (5.7 г, 37.9 ммоль) трифторметансульфокислоты в течение трех часов при охлаждении ледяной баней. Затем охлаждение убрали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре. Через двое суток реакционную смесь выливали в лед, подщелачивали до pH 10–11 и экстрагировали хлористым метиленом (3x15 мл). Объединенные органические вытяжки сушили безводным Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. В остатке получили 0.60 г смеси из 7 продуктов реакции, по данным ГХ-МС. Попытки разделить данную смесь колоночной хроматографией (элюент CCl₄-ацетон, 10:1) не увенчались успехом.

(6R,8R,10S,12R,13aR)-5-Метил-3,6,7,8,9,10,11,12,13,13a-декагидро-1H-2,6:6a,10:8,12-триметаноциклонона[с]азоцин (33в). К раствору 0.5 г (1.8 ммоль) 1-[2-(адамантил-1)-2-гидроксиэтил-1]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (30в) в 5 мл безводного хлористого метилена порционно прибавляли 3.0 мл (5.7 г, 37.9 ммоль) трифторметансульфокислоты в течение трех часов при охлаждении ледяной баней. Затем охлаждение убрали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре. Через двое суток реакционную смесь выливали в лед, подщелачивали до pH 10–11 и экстрагировали хлористым метиленом (3x15 мл). Объединенные органические вытяжки сушили безводным Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. В остатке получили 0.68 г смеси продуктов реакции, которую разделяли колоночной хроматографией (элюент CCl₄-ацетон). В результате получили 0.39 г (65%) соединения 33в, порошок кремового цвета, т. пл. 175-177 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹:



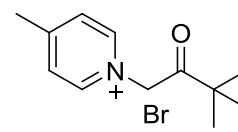
3394, 3059, 2904, 2870, 2846 (C-H, HomoAd), 1446, 1377, 1342, 1280, 1161, 1095, 1033, 790, 578. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.72-0.80 (1H, м), 1.16-1.47 (7H, м), 1.57-1.64 (1H, м), 1.70-1.94 (10H, м), 2.02 (1H, д, $^3J = 14.0$), 2.43 (1H, д. т, $^3J = 12.6$, $^5J = 2.0$), 2.52 (1H, д. д. д, $^3J = 14.0$, $^4J = 4.5$, $^5J = 1.1$), 2.68 (д. д, $^3J = 13.5$, $^3J = 11.9$), 2.96 (1H, д. т, $^3J = 11.6$, $^5J = 2.0$), 3.08 (1H, д. д., $^3J = 12.6$, $^5J = 1.3$), 3.52 (1H, д, $^3J = 18.5$), 5.41 (1H, д, $^5J = 1.1$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 26.7 (CH_3), 27.5 (CH), 27.8 (CH), 31.2 (CH), 35.9 (CH_2), 36.0 (CH), 36.1 (CH_2), 37.3 (CH_2), 38.4 (C HomoAd), 39.6 (CH_2), 40.4 (CH_2), 47.1 (CH_2), 48.9 (CH), 49.1 (CH_2), 53.0 (CH_2), 59.6 (CH_2), 123.3 (CH), 137.1 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 257 $[\text{M}]^+$ (9), 109 (28), 108 (58), 96 (41), 91 (62), 79 (72), 67 (72), 55 (34), 42 (57). Найдено, %: C 84.09; H 10.50; N 5.52. $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}$. Вычислено, %: C 83.99; H 10.57; N 5.44.

Хлорид 1-(хлорметил)-(6R,8R,10S,12R,13aR)-5-метил-3,6,7,8,9,10,11,12,13,13a-декагидро-1H-2,6:6a,10:8,12-триметаноциклонона[с]азоциния (34в). Кристаллы светло-желтого цвета, т. пл. 178-180 °С.



Рентгеноструктурное исследование соединения (34в). Кристаллы, пригодные для РСА выращены из смеси растворителей $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{CN}$, 1:1, путём медленного испарения при комнатной температуре. Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **34в** проведено на дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 ($\lambda\text{CuK}\alpha$ -излучение). Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Все расчеты проведены с использованием программного комплекса SHELX-97 [346]. Изображение молекулы получено с использованием программы Mercury версия 3.5.1 [347].

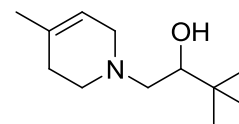
Бромид 1-(3,3-диметил-2-оксобутил)-4-метилпиридиния (35). К раствору 5.2 г (52 ммоль) пинаколина в 10 мл диэтилового эфира при охлаждении ледяной баней прикапывали 2.7 мл (52 ммоль)



брома, следя, чтобы температура не поднималась выше 10 °С. После окончания прибавления брома, реакционную смесь перемешивали еще 30 минут, затем прибавляли 15 мл воды и нейтрализовали NaHCO_3 . Эфирный слой отделяли, водный слой экстрагировали эфиром (2 x 10 мл). Объединенные эфирные вытяжки промывали насыщенным раствором NaCl , сушили безводным Na_2SO_4 . К полученному раствору 7.5 г (42 ммоль) 1-бром-3,3-диметилбутан-2-она в 20 мл диэтилового эфира прибавляли 25 мл ацетонитрила и медленно прикапывали 5 мл (50 ммоль) 4-метилпиридина. Полученную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре без перемешивания. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным ацетонитрилом. Выход 7.9 г (69%), бесцветные кристаллы, т. пл. 247-249 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3433, 3016, 2954, 1712 (C=O),

1643, 1620, 1481, 1072, 802. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.19 (9H, с, 3CH₃ *t*-Bu), 2.60 (3H, с, 4-CH₃), 6.06 (2H, с, CH₂CO), 8.02 (2H, д, $^3J = 6.1$, H-3,5), 8.77 (2H, д, $^3J = 6.1$, H-2,6). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 22.0 (CH₃), 26.1 (3CH₃ *t*-Bu), 43.3 (C *t*-Bu), 64.6 (CH₂), 128.4 (CH-3,5), 145.3 (CH-2,6), 159.9 (C-4), 207.4 (C=O). Найдено, %: C 52.90; H 6.72; N 5.19. C₁₂H₁₈BrNO. Вычислено, %: C 52.95; H 6.67; N 5.15.

1-(3,3-диметил-2-гидроксибутил)-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (36). К раствору 4.0 г (14.7 ммоль) бромиды **35** в 20 мл метанола при 0 °С порционно прибавляли 0.92 г (25 ммоль)



NaBH₄. После окончания прибавления убрали охлаждение и перемешивали полученную реакцию массу еще 1 час. Затем смесь упаривали при пониженном давлении, остаток разбавляли 60 мл воды и экстрагировали продукт хлористым метиленом (3 x 15 мл). Объединенные органические вытяжки промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали растворитель при пониженном давлении. Полученный в остатке продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 1.66 г (57%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 54-55 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3244, 2943, 2900, 2870, 2800, 1253, 1176, 1091, 1037, 964, 651, 574, 520. Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (9H, с, C(CH₃)₃) 1.66 (3H, с, CH₃) 2.08 (2H, уш. с, CH₂), 2.38-2.46 (1H, м), 2.74-2.88 (2H, м), 3.08 (1H, д, $^3J = 15.6$), 3.31-3.39 (2H, м), 3.67 (1H, уш. с, -CH-OH), 5.29-5.34 (1H, м, CH-5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м. д.: 23.0 (CH₃), 25.7 (C(CH₃)₃), 30.9 (CH₂), 33.3 (C(CH₃)₃), 50.2 (CH₂), 53.0 (CH₂), 69.0 (CH₂), 73.3 (CHON), 119.1 (CH-5), 132.8 (C-4). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 197 [M]⁺ (4), 140 (10), 110 (100), 72 (26), 57 (28), 42 (30). Найдено, %: C 73.00; H 11.85; N 7.17. C₁₂H₂₃NO. Вычислено, %: C 73.04; H 11.75; N 7.10.

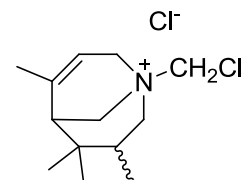
Взаимодействие 1-(3,3-диметил-2-гидроксибутил)-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (36) с трифторметансульфокислотой.

Опыт 1. К раствору 0.8 г (4 ммоль) 1-(3,3-диметил-2-гидроксибутил)-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (**36**) в 5 мл безводного хлористого метилена порционно прибавляли 2.5 мл (4.75 г, 31.5 ммоль) трифторметансульфокислоты в течение трех часов при охлаждении ледяной баней. Затем охлаждение убрали и перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре. Через четверо суток реакцию смесь выливали в лед, подщелачивали до pH 10–11 и экстрагировали хлористым метиленом (3x15 мл). Объединенные органические вытяжки сушили безводным Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. В остатке получили 0.8 г непрореагировавшего пиридина **36**.

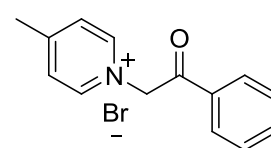
Опыт 2. К раствору 0.8 г (4 ммоль) 1-(3,3-диметил-2-гидроксибутил)-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (**36**) в 0.5 мл безводного хлористого метилена порционно прибавляли 5 мл (9.5 г, 63.0 ммоль) трифторметансульфокислоты в течение трех часов при

охлаждении ледяной баней. Затем охлаждение убирали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре. Через четверо суток реакционную смесь выливали в лед, подщелачивали до pH 10–11 и экстрагировали хлористым метиленом (3x15 мл). Объединенные органические вытяжки сушили безводным Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. В результате получили 0.96 г (81%) хлорида 1-(хлорметил)-3,4,4,6-тетраметил-1-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена в виде двух изомеров **37а** и **37б**.

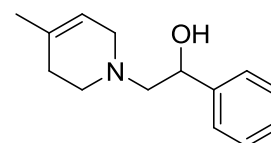
Смесь хлорида 1-(хлорметил)-3-эндо-4,4,6-тетраметил-1-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена (37а) и хлорида 1-(хлорметил)-3-экзо-4,4,6-тетраметил-1-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена (37б). белый порошок, т. пл. 220 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3414, 2987, 2949, 2904, 1494, 1454, 1371, 1292, 1089, 1022, 854, 802, 779, 638. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.64 (3H, с, CH₃); 6.46 (2H, с, CH₂); 7.60-7.66 (2H, м); 7.73-7.79 (H, м); 8.00-8.06 (2H, м); 8.07 (2H, д, ³*J* = 6.6, H-3,5), 8.85 (2H, д, ³*J* = 6.6, H-2,6). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 11.9, 12.8, 20.2, 20.9, 25.0, 25.7, 27.2, 29.8, 32.1, 33.6, 33.9, 34.7, 45.0, 45.9, 53.7, 54.5, 58.5, 60.7, 60.9, 63.4, 70.3, 71.6, 116.3, 118.1, 136.3, 138.7; Найдено, %: С 59.25; Н 8.85; N 5.15. C₁₃H₂₃Cl₂N. Вычислено, %: С 59.09; Н 8.77; N 5.30.



Бромид 1-(2-оксо-2-фенилэтил)-4-метилпиридиния (38). К раствору 7 г (35 ммоль) 2-бром-1-фенилэтанона в 40 мл ацетонитрила медленно прибавляли 3.8 мл (39 ммоль) 4-метилпиридина. Полученную смесь оставляли без перемешивания на ночь при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывали и промывали холодным ацетонитрилом. Выход 9.6 г (94%), бесцветные кристаллы, т. пл. 245 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3360, 3016, 2943, 2912, 1689, 1639, 1593, 1573, 1519, 1485, 1446, 1342, 1230, 1199, 995, 763, 690, 655, 513, 493. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.64 (3H, с, CH₃), 6.46 (2H, с, CH₂), 7.60-7.66 (2H, м), 7.73-7.79 (H, м), 8.00-8.06 (2H, м), 8.07 (2H, д, ³*J* = 6.6, H-3,5), 8.85 (2H, д, ³*J* = 6.6, H-2,6). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 22.1 (CH₃), 65.9 (CH₂), 128.5 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 129.6 (CH Ar), 134.4 (CH Ar), 135.1 (CH Ar), 145.6 (CH Ar), 160.2 (C Ar), 191.4 (C=O). Найдено, %: С 57.49; Н 4.85; N 4.83. C₁₄H₁₄BrNO. Вычислено, %: С 57.55; Н 4.83; N 4.79.

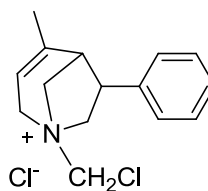


1-(2-Гидрокси-2-фенилэтил)-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (39). К раствору 5.0 г (17.1 ммоль) бромида **38** в 60 мл метанола при 0 °С порционно прибавляли 1.0 г (25.7 ммоль) NaBH₄. После окончания прибавления убрали охлаждение и перемешивали полученную реакционную массу еще 1 час. Затем смесь упаривали при пониженном давлении, остаток разбавляли 60 мл воды и экстрагировали продукт



хлористым метиленом (3 x 15 мл). Объединенные органические вытяжки промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали растворитель при пониженном давлении. Полученный в остатке продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 2.6 г (70%), кирпично-красный порошок, т. пл. 74-75 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3417, 2924, 2900, 2823, 2762, 1620, 1442, 1095, 1026, 702. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.68 (3H, с, CH₃), 2.08 (2H, уш. с), 2.50-2.58 (3H, м), 2.83 (1H, пентет, ⁴*J* = 5.7), 2.94 (1H, д, ³*J* = 15.6), 3.18 (1H, д, ³*J* = 15.6), 4.12 (1H, уш. с, -CH-OH), 4.75 (1H, д. д, ⁴*J* = 4.1, ³*J* = 9.6), 5.34-5.35 (1H, м), 7.21-7.26 (1H, м) 7.29-7.37 (4H, м). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 23.0 (CH₃), 30.7 (CH₂), 50.2 (CH₂), 52.6 (CH₂), 66.0 (CH₂), 69.1 (CHON), 118.8 (CH-5), 125.9 (CH Ph), 127.5 (CH Ph), 128.4 (CH Ph), 132.9 (C-4), 142.4 (C Ph). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн.}, %): 217 [M]⁺ (10), 135 (8), 110 (100). Найдено, %: С 77.48; Н 8.85; N 6.50. C₁₄H₁₉NO. Вычислено, %: С 77.38; Н 8.81; N 6.45.

1-(Хлорметил)-4-метил-6-фенил-1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен хлорид (40). К раствору 1 г (4.6 ммоль) 1-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (39) в 5 мл безводного хлористого метилена порционно прибавляли 3 мл (5.7 г, 37.9 ммоль) Cl⁻ CH₂Cl



трифторметансульфокислоты в течение трех часов при охлаждении ледяной баней. Затем охлаждение убирали и перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре. Через три часа реакцию смесь выливали в лед, подщелачивали до pH 10–11 и экстрагировали хлористым метиленом (3x15 мл). Объединенные органические вытяжки сушили безводным Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. В остатке получили 1.2 г смеси продуктов реакции, которую разделяли колоночной хроматографией (элюент CCl₄-метанол 15:1). В результате получили 0.64 г (70%) продукта в виде светло-желтых кристаллов, т. пл. 174-175 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3387, 2989, 2935, 1604, 1504, 1454, 1384, 1056, 833, 771, 748, 698. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.10 (3H, с, CH₃), 2.86 (1H, уш. с, CH-5), 3.98-4.08 (2H, м), 4.41-4.60 (4H, м), 4.78 (1H, д, ³*J* = 15.6), 5.39 (1H, с), 6.30 (2H, уш. с, N-CH₂Cl), 7.18-7.30 (5H, м, 5CH Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 22.8 (CH₃), 45.9 (CH-5), 51.0 (CH-6), 63.8 (CH₂), 63.9 (CH₂), 65.1 (CH₂-2), 68.8 (N-CH₂Cl), 113.0 (CH-3), 127.7 (CH Ph), 128.0 (CH Ph), 128.8 (CH Ph), 134.4 (C-4), 138.8 (C Ph). Найдено, %: С 63.48; Н 6.82; N 5.00. C₁₅H₁₉Cl₂N. Вычислено, %: С 63.39; Н 6.74; N 4.93.

Взаимодействие 4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина 30в с бензолом в среде трифторметансульфокислоты.

Метод А. К раствору 0.5 г (1.8 ммоль) 1-[2-(адамантил-1)-2-гидроксиэтил-1]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (30в) в 2.5 мл безводного бензола порционно прибавляли 7.5 мл (14.2 г, 94.8 ммоль) трифторметансульфокислоты в течение трех часов

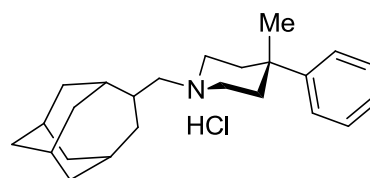
при охлаждении ледяной баней. Затем охлаждение убирали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре. Через двое суток реакционную смесь выливали в лед, подщелачивали до pH 10–11 и экстрагировали хлористым метиленом (3x15 мл). Объединенные органические вытяжки сушили безводным Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. В остатке получили 0.75 г смеси продуктов реакции, которую растворили в ацетоне и пропускали газообразный хлороводород. Затем растворитель упарили, остаток перекристаллизовывали из ацетонитрила. В результате получили 0.18 г (31%) гидрохлорида фенилпиперидина **41**.

Гидрохлорид 1-[(гомоадамантил-4)метил]-4a-метил-4e-фенилпиперидина (41). Белый порошок, т. пл.

231–233 °C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3390, 2900, 2846 (C-H, Ad),

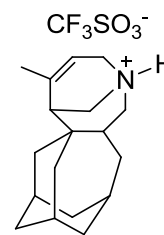
2552, 2360, 1600, 1446, 948, 759, 702, 636. Спектр ЯМР ¹H

(CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 0.90–1.14 (1H, м), 1.22 (3H, CH₃), 1.24–1.27 (1H, м), 1.37 (2H, т, ³*J* = 13.5), 1.46–1.54 (4H, м), 1.66–1.74 (2H, м), 1.78–1.97 (8H, м), 1.98–2.11 (3H, м), 2.15–2.21 (1H, м), 2.26–2.34 (1H, м), 2.38–2.50 (2H, м), 2.52–2.66 (2H, м), 7.15–7.20 (1H, м, CH Ph), 7.30–7.36 (4H, м, 4CH Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 27.2 (CH), 27.5 (CH), 29.7 (CH₃), 30.4 (CH₂), 30.8 (CH), 33.6 (CH), 34.5 (CH₂), 36.2 (C-4), 36.4 (CH₂), 37.0 (CH₂), 40.1 (CH₂), 40.4 (CH), 41.6 (CH₂), 50.6 (CH₂), 50.7 (CH₂), 65.5 (CH₂), 125.7 (CH Ph), 125.8 (CH Ph), 128.4 (CH Ph), 148.7 (C Ph). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 337 [M]⁺ (2), 188 (100), 117 (29), 93 (32), 91 (80), 79 (73), 67 (34), 42 (82). Найдено, %: C 85.25; H 10.51; N 4.22. C₂₄H₃₅N. Вычислено, %: C 85.40; H 10.45; N 4.15.



Метод Б. К раствору 1 г (3.6 ммоль) 1-[2-(адамантил-1)-2-гидроксиэтил-1]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиперидина (**30в**) в смеси безводных бензола (2 мл) и хлористого метилена (3 мл) порционно прибавляли 10 мл (18.9 г, 126.4 ммоль) трифторметансульфокислоты в течение трех часов при охлаждении ледяной баней. Затем охлаждение убирали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре. Через двое суток реакционную смесь выливали в лед, подщелачивали до pH 10–11 и экстрагировали хлористым метиленом (3x15 мл). Объединенные органические вытяжки сушили безводным Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. В остатке получили 1.1 г смеси продуктов реакции, которую разделяли колоночной хроматографией (элюент CCl₄-ацетон 10:1). В результате получили 0.65 г (45%) трифлата **33в**.

Трифлат (6R,8R,10S,12R,13aR)-5-метил-3,6,7,8,9,10,11,12,13,13а-декагидро-1Н-2,6:6а,10:8,12-триметаноциклонона[с]азоцина (33в).



Бесцветные кристаллы, т. пл. 159-161 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3128, 2912, 2854 (C-H HomoAd), 1446 (C=C_T), 1338, 1288, 1253, 1222, 1157, 1033, 636, 574. 520. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.92-1.01 (1H, м), 1.34-1.56 (6H, м), 1.78-1.95 (7H, м), 1.96-2.23 (6H, м), 2.95-3.06 (2H, м), 3.22 (1H, т, $^3J = 13.0$), 3.41-3.50 (1H, м), 3.54 (1H, д, д, $^3J = 12.1$, $^5J = 2.0$), 5.56-5.59 (1H, м), 9.52 (1H, уш. с, N^+ -H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 26.3 (CH_3), 26.9 (CH), 27.3 (CH), 30.8 (CH), 34.3 (CH_2), 35.4 (CH_2), 35.6 (CH_2), 37.4 (CH_2), 37.8 (C, HomoAd), 38.5 (CH_2), 49.6 (CH_2), 46.3 (CH_2), 47.5 (CH), 51.6 (CH_2), 56.3 (CH_2), 118.1 (CH), 137.7 (C). Масс-спектр (свободное основание), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 257 [$\text{M}]^+$ (4), 109 (39), 91 (22), 81 (33), 79 (60), 67 (31), 55 (40), 42 (79), 41 (100). Найдено, %: C 56.15; H 6.87; N 3.52; S 7.93. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 56.00; H 6.93; N 3.44; S 7.87.

Рентгеноструктурное исследование соединения трифлата 33в. Кристаллы, пригодные для РСА выращены из смеси растворителей CHCl_3 -*i*-PrOH, 1:1, путём медленного испарения при комнатной температуре. Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 33в проведено на дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 ($\lambda\text{CuK}\alpha$ -излучение). Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Все расчеты проведены с использованием программного комплекса SHELX-97 [346]. Изображение молекулы получено с использованием программы Mercury версия 3.5.1 [347].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучены особенности алкилирования пиридиновых оснований галогенидами адамантанового ряда. В реакции 2-пиридона, 3-гидроксипиридина и 4-пиридона с 1-бромадамантаном наряду с продуктами *O*- и *N*-адамантилирования также образуются продукты *C*-алкилирования. В присутствии электронообогащённых производных пиридина заметно увеличивается скорость кватернизации пиридина 1-бромадамантаном.
2. Восстановлением четвертичных солей пиридиния получены 1,2,3,6-тетрагидропиридины. Показано, что гидроарилрование серии 1,2,3,6-тетрагидропиридинов по Фриделю-Крафтсу приводит к образованию замещенных пиперидинов преимущественно с экваториальным расположением арильного заместителя.
3. Показано, что 1-[2-(адамантил-1)-2-гидроксиэтил]-1,2,3,6-тетрагидропиридины в кислой среде способны претерпевать сопровождающуюся скелетной перегруппировкой внутримолекулярную циклизацию с образованием аннелированных гомоадамантановым фрагментом 1-азабицикло[3.3.1]нон-3-енов.
4. Изучение биологической активности синтезированных веществ выявило соединения, обладающие активностью в отношении вируса гриппа А, вируса герпеса простого 1 типа и респираторно-синцитиального вируса. Найдена способность 1-(адамантил-1)-4,5-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридина ингибировать альфа-глюкозидазу.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Taylor R. D., MacCoss M., Lawson A. D. G. Rings in Drugs // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57. – N. 14 – P. 5845-5849.
2. Tanner J. A., Zheng B.-J., Zhou J., Watt R. M., Jiang J.-Q., Wong K.-L., Lin Y.-P., Lu L.-U., He M.-L., Kung H.-F., Kesel A. J., Huang J.-D. The adamantine-derived bananins are potent inhibitors of helicase activities and replication of SARS coronavirus // *Chem. Biol.* – 2005. – V. 12. – N. 3. – P. 303-311.
3. Wagner H., Fischer M., Lotter H. New bufadienolides from *Kalanchoe daigremontiana* Hamet et Perr. (*Crassulaceae*) // *Z. Naturforsch Teil B.* – 1985. – V. 40. – P. 1226–1227.
4. Richard J. A., Pouwer R. H., Chen D. Y. The chemistry of the polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2012. – V. 51. – N. 19. – P. 4536-4561.
5. Simpkins N. S. Adventures in bridgehead substitution chemistry: synthesis of polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols (PPAPs) // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49. – N. 11. – P. 1042-1051.
6. Stockdale T. P., Williams C. M. Pharmaceuticals that contain polycyclic hydrocarbon scaffolds // *Chem. Soc. Rev.* – 2015. – V. 44. – N. 21. – P. 7737-7763.
7. Davies W. L., Grunert R. R., Haff R. F., McGahen J. W., Neumayer E. M., Paulshock M., Watts J. C., Wood T. R., Hermann E. C., Hoffman C. E. Antiviral activity of 1-adamantanamine (amantadine) // *Science.* – 1964. – V. 144. – N. 3620. – P. 862–863.
8. Tilley J. W., Kramer M. J. Aminoadamantane derivatives // *Prog. Med. Chem.* – 1981. – V. 18. – P. 1–44.
9. Tran L., Choi S. B., Al-Najjar B. O., Yusuf M., Wahab H. A., Le I. Discovery of potential M2 channel inhibitors based on the amantadine scaffold via virtual screening and pharmacophore modeling // *Molecules.* – 2011. – V. 16. – N. 12. – P. 10227-10255.
10. Gkeka P., Eleftheratos S., Kolocouris A., Courina Z. Free energy calculations reveal the origin of binding preference for aminoadamantane blockers of influenza A/M2TM pore // *J. Chem. Theory Comput.* – 2013. – V. 9. – N. 2. – P. 1272–1281.
11. Eleftheratos S., Spearpoint P., Ortore G., Kolocouris A., Martinelli A., Martin S., Hay A. Interaction of aminoadamantane derivatives with the influenza A virus M2 channel- Docking using a pore blocking model // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 20. – N. 14. – P. 4182–4187.

12. Geldenhuys W. J., Malan S. F., Bloomquist J. R., Marchand A. P., Van der Schyf C. J. Pharmacology and structure activity relationships of bioactive polycyclic cage compounds: a focus on pentacycloundecane derivatives // *Med. Res. Rev.* – 2005. – V. 25. – N. 1. – P. 21-48.
13. Joubert J., Geldenhuys W. J., Van der Schyf C. J., Oliver D. W., Kruger H. G., Govender T., Malan S. F. Polycyclic cage structures as lipophilic scaffolds for neuroactive drugs // *Chem. Med. Chem.* – 2012. – V.7. – N. 3. – P. 375-384.
14. Van der Schyf C. J., Geldenhuys W. J. Polycyclic compounds: ideal drug scaffolds for the design of multiple mechanism drugs // *Neurotherapeutics.* –2009. –V.6. –P. 175-186.
15. Lipton S. A. Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2006. – V. 5. – P. 160-170.
16. De Felice F. G., Velasco P. T., Lambert M. P., Viola K., Fernandez S. J., Ferreira S. T., Klein W. L.. Abeta oligomers induce neuronal oxidative stress through an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism that is blocked by the Alzheimer drug memantine // *J. Biol. Chem.* – 2007. – V. 282. – N. 15. – P. 11590-11601.
17. Doody R., Wirth Y., Schmitt F., Möbius H.-J. Specific functional effects of memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2004. – V. 18. – N. 2. – P. 227-232.
18. Николаева С. Н., Гибадуллин Р. А., Галегов Г. А. Сравнительное изучение ингибирующего действия антигерпетических химиопрепаратов на репродукцию двух штаммов простого герпеса – L2(ТК) и L2Gn(ТК) // *Резистентность вирусов к химиопрепаратам.* – Рига: Зинатне. – 1987. – С. 115-119.
19. Villhauer E. B., Brinkman J. A., Naderi G. B., Burkey B. F., Dunning B. E., Prasad K., Mangold B. L., Russell M. E., Hughes T. E. 1-[(3-Hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine: a potent, selective, and orally bioavailable dipeptidyl peptidase IV inhibitor with antihyperglycemic properties // *J. Med. Chem.* – 2003. – V. 46. – N. 13. – P. 2774-2789.
20. Augeri D. J., Robl J. A., Betebenner D. A., Magnin D. R., Khanna A., Robertson J. G., Wang A., Simpkins L. M., Taunk P., Huang Q., Han S.-P., Abboa-Offei B., Cap M., Xin L., Tao L., Tozzo E., Welzel G. E., Egan D. M., Marcinkeviciene J., Chang S. Y., Biller S. A., Kirby M. S., Parker R. A., Hamann L. G. Discovery and preclinical profile of saxagliptin (BMS-477118): a highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes // *J. Med. Chem.* – 2005. – V. 48. – N. 15. – P. 5025-5037.

21. Shroot B., Michel S. Pharmacology and chemistry of adapalene // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1997. – V. 36. – N. 6. – S31-S134.
22. Арцимович Н. Г., Фадеева Т. А., Галушина Т. С. Климова Н. В., Пятин Б. М., Краснова О. М. Экспериментальное изучение иммуностропной активности нового лекарственного препарата кемантана // *Иммунология.* – 1990. - № 6. – С. 21-23.
23. Морозов И.С., Иванова И.А., Лукичева Т.А. Актопротекторные и адаптогенные свойства производных адамантана // *Хим.-фарм. журн.* – 2001. – Т. 35. – № 1. – С. 3-6.
24. Спасов А. А., Хамидова Т. В., Бугаева Л. И., Морозов И. С. Фармакологические и токсикологические свойства производных адамантана: (Обзор) // *Хим-фарм. журн.* – 2000. – Т. 34. – № 1. – С. 3-9.
25. Гамкрелидзе Ш. А., Саванели Н. А. Гедеаанишвили Т. М. Опыт изучения антидепрессивной активности адапромина // *Экспериментальная и клиническая фармакотерапия.* – Рига: Зинатне. – 1984. – № 4. – С. 31-45.
26. Liu J., Obando D., Liao V., Lifa T., Codd R. The many faces of the adamantyl group in drug design // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46. – N. 6. – P. 1949-1963.
27. И. С. Морозов, В. И. Петров, С. А. Сергеева. Фармакология адамантанов. Волгоград: Волгоград. мед. академия. – 2001. – с. 320.
28. Е. И. Багрий. Адамантаны: получение, свойства, применение. Москва: Наука. – 1989, с. 5.
29. De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses // *Nat. Rev. Drug Discov.* –2006. –V.5. – N. 12. – P. 1015-1025.
30. Lamoureux G., Artavia G. Use of the adamantane structure in medicinal chemistry // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – V. 17. – N. 26. – P. 2967-2978.
31. Климочкин Ю. Н., Ширяев В. А., Леонова М. В. Антивирусные свойства каркасных соединений. Новые перспективы // *Изв. АН. Сер. Хим.* – 2015. – N. 7. – С 1473-1496.
32. Tsuzuki N., Nama T., Kawada M., Hasui A., Konishi R., Shiwa S., Ochi Y., Futaki S., Kitagawa K. Adamantane as a brain-directed drug carrier for poorly absorbed drug. 2. AZT derivatives conjugated with the 1-adamantane moiety // *J. Pharm. Sci.* – 1994. – V. 83. – N. 4. – P. 481-484.
33. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P. R. The Lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives // *Chem. Rev.* – 2013. – V. 113. – N. 5. – P. 3516-3604.

34. Nagasawa H. T., Elberling J. A., Shiota F. N. Potential latentiation forms of biologically active compounds based on action of leucine aminopeptidase/ dipeptide derivatives of the tricycloaliphatic alpha-amino acid, adamantanine // *J. Med. Chem.* – 1975. – V. 18. – N. 8. – P. 826-830.
35. Raag R., Poulos T. L. Crystal structures of cytochrome P-450_{CAM} complexed with camphane, thiocamphor, and adamantane: factors controlling P-450 substrate hydroxylation // *Biochemistry.* – 1991. – V. 30. – N. 10. – P. 2674-2684.
36. Fokin A. A., Schreiner P. R. Selective alkane transformations via radicals and radical cations: insights into the activation step from experiment and theory // *Chem. Rev.* – 2002. – V. 102. – N. 5. – P. 1551-1594.
37. Horvat Š., Varga-Defterdarović L., Horvat J., Jukić R., Kantoci D., Chung N. N., Schiller P. W., Biesert L., Pfützner A., Suhartono H., Rübsamen-Waigmann H. Synthesis and bioactivity studies of 1-adamantanamine derivatives of peptides // *J. Pept. Sci.* – 1995. – V. 1. – N. 5. – P. 303-310.
38. Rapala R. D., Kraay R. J., Gerzon K. The adamantyl group in medicinal agents. II. Anabolic steroid 17b-adamantoates // *J. Med. Chem.* – 1965. – V. 8. – N. 5. –P. 580–583.
39. Gerzon K., Kau D. The adamantyl group in medicinal agents. III. Nucleoside 50-adamantoates. The adamantoyl function as a protecting group // *J. Med. Chem.* – 1967. – V. 10. – N. 2. –P. 189–199.
40. Kazimierczuk Z., Orzeszko A. Studies on the adamantylation of *N*-heterocycles and nucleosides // *Helv. Chim. Acta.* – 1999. – V. 82. – N. 11. – P. 2020-2027.
41. Ковтун В. Ю., Плахотник В. М. Использование адамантанкарбоновых кислот для модификации лекарственных средств и биологически активных соединений // *Хим-фарм. журн.* – 1987. – Т. 21. – № 8. – С. 931-940.
42. Kapoerchan V. V., Knijnenburg A. D., Niamat M., Spalburg, E., de Neeling A. J., Nibbering P. H., Mars-Groenendijk R. H., Noort D., Otero J. M., Llamas-Saiz A. L., van Raaij M. J., van der Marel G. A., Overkleeft H. S., Overhand M. An adamantyl amino acid containing gramicidin S analogue with broad spectrum antibacterial activity and reduced hemolytic activity // *Chem. Eur. J.* – 2010. – V. 16. – N. 40. – P. 12174-12181.
43. Printsevskaya S.S., Solovieva S. E., Olsufyeva E. N., Mirchink E. P., Isakova E. B., De Clercq E., Balzarini J., Preobrazhenskaya M. N. Structure-activity relationship studies of a antiviral and antibacterial aglycon derivatives of the glycopeptides antibiotics vancomycin, eremomycin, and dechloroeremomycin // *J. Med. Chem.* – 2005. – V. 48. – N. 11. – P. 3885-3890.

44. Zoidis G., Kolocouris N., Foscolos G.B., Kolocouris A., Fytas G., Karayannis P., Padalko E., Neyts J., De Clercq E. Are the 2-isomers of the drug rimantadine active anti-influenza A agents? // *Antiviral Chem. Chemother.* – 2003. – V. 14. – N. 3. – P. 153–164.
45. Zoidis G., Fytas C., Papanastasiou I., Foscolos G. B., Fytas G., Padajko E., De Clercq E., Naesens L., Neyts J., Kolocouris N. Heterocyclic rimantadine analogues with antiviral activity // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 14. – N. 10. – P. 3341-3348.
46. Stamatiou G., Foscolos G. B., Fytas G., Kolocouris A., Kolocouris N., Pannecouque C., Witvrouw M., Padalko E., Neyts J., De Clercq E. Heterocyclic rimantadine analogues with antiviral activity // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – V. 11. – N. 24. – P. 5485–5492.
47. Fytas G., Stamatiou G., Foscolos G. B., Kolocouris A., Kolocouris N., Witvrouw M., Pannecouque C., De Clercq E. Synthesis and anti-HIV activity of some new aminoadamantane heterocycles // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1997. – V. 7. – N. 14. – P. 1887–1890.
48. Torres E., Fernández R., Miquet S., Font-Bardia E., Vanderlinden E., Naesens L., Vázquez S. Synthesis and anti-influenza A virus activity of 2,2-dialkylamantadines and related compounds // *Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 3. – N. 12. – P. 1065-1069.
49. Stamatiou G., Kolocouris A., Kolocouris N, Fytas G., Foscolos G. B., Neyts J., De Clercq E. Novel 3-(2-adamantyl)piperidines with potent activity against influenza A virus identification of aminoadamantane derivatives bearing two pharmacophoric amine groups // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2001. – V. 11. – N. 16. – P. 2137–2142.
50. Kolocouris A., Tataridis D., Fytas G., Mavromoustakos T., Foscolos G. B., Kolocouris N., De Clercq E. Synthesis of 2-(2-adamantyl)piperidines and structure anti-influenza virus A activity relationship study using a combination of NMR spectroscopy and molecular modeling // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1999. – V. 9. – N. 24. – P. 3465-3470.
51. Zoidis G., Kolocouris N., Kelly J. M., Prathalingam S. R., Naesens L., De Clercq E. Design and synthesis of bioactive adamantan aminoalcohols and adamantanamines // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45. – N. 11. – P. 5022-5030.
52. Setaki D., Tataridis D., Stamatiou G., Kolocouris A., Foscolos G.B., Fytas G., Kolocouris N., Padalko E., Neyts J., De Clercq E. Synthesis, conformational characteristics and anti-influenza virus A activity of some 2-adamantylsubstituted azacycles // *Bioorg. Chem.* – 2006. – V. 34. – N. 5. – P. 248–273.
53. Oka M., Ishiwata Y., Iwata N., Honda N. and Kakigami T. Synthesis and anti-influenza virus activity of tricyclic compounds with a unique amine moiety // *Chem. Pharm. Bull.* – 2001. – V. 49. – N. 4. – P. 379-383.

54. Ludahl K., Schut J., Schlatmann J. L. M. A., Paerels G. B., Peters A. Synthesis and antiviral activities of adamantane spiro compounds. 1. Adamantane and analogous spiro-3'-pyrrolidines // *J. Med. Chem.* – 1972. – V. 15. – № 2. – P. 129-132.
55. van Hes R., Smit A., Kralt T., Peters A. Synthesis and antiviral activities of adamantane spiro compounds. 2 // *J. Med. Chem.* – 1972. – V. 15. – N. 2. – P. 132-136.
56. Kolocouris N., Zoidis G., Foscolos G., Prathaligham S. R., Kelly J. M., Naesens L., De Clercq E. Design and synthesis of bioactive adamantane spiro heterocycles // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – V. 17. – N. 15. – P. 4358–4362.
57. Kolocouris N., Foscolos G. B., Kolocouris A., Marakos P., Pouli N., Fytas G., Ikeda S., De Clercq E. Synthesis and antiviral activity evaluation of some new aminoadamantane derivatives // *J. Med. Chem.* – 1994. – V. 37. – N. 18. – P. 2896–2902.
58. Kolocouris N., Kolocouris A., Foscolos G. B., Fytas G., Neyts J., Padalko E., Balzarini J., Snoeck R., Andrei G., De Clercq E. Synthesis and antiviral activity evaluation of some new aminoadamantane derivatives. 2 // *J. Med. Chem.* – 1996. – V. 39. – N. 17. – P. 3307– 3318.
59. Stylianakis I., Kolocouris A., Kolocouris N., Fytas G., Foscolos G. B., Padalko E., Neyts J., De Clercq E. Spiro[pyrrolidine-2,2'-adamantanes]: synthesis, anti-influenza virus activity and conformational properties // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – V.13. – N. 10. – P. 1699–1703.
60. Zoidis G., Kolocouris N., Naesens L., De Clercq E. Design and synthesis of 1,2-annulated adamantane piperidines with anti-influenza virus activity // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17. – N. 4. – P. 1534–1541.
61. Литвинов В. П. Гетериладамантаны: синтетические исследования последних лет, биологическая активность и другие аспекты практического использования (обзор) // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2002. – Т. 38. – С. 12-39.
62. Воронина Т. А., Вальдман Е. А., Маркина Н. В., Неробкова Л. Н, Шаркова Л. М. Влияние нового производного аминоадамантана А-7 на проявления паркинсонического синдрома, вызванного системным введением нейротоксина МФТП // *Эксп. Клин. Фармакол.* – 2000. – Т. 63. – С. 3-6.
63. Капица И. Г., Кокшенев И. И., Неробкова Л. Н, Вальдман Е. А., Воронина Т. А. Влияние гимантана на биоэлектрическую активность мозга мышей с МФТП — вызванным паркинсоническим синдромом // *Эксп. Клин. Фармакол.* – 2013. – Т. 76. – С. 3-6.

64. Skolimowski J., Kochman A., Gebicka L., Metodiewa D. Synthesis and antioxidant activity evaluation of novel antiparkinsonian agents, aminoadamantane derivatives of nitroxyl free radical // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – V. 11. – N. 16. – P. 3529-3539.
65. Патент US1975/3917840А США. Compositions and methods for treating parkinsonism / Gold E. H. – Заявлено 07.03.1974. – Опубл. 04.11.1975.
66. Fujio M., Kuroita T., Sakai Y., Nakagawa H., Matsumoto Y. *N*-[1-(2-Phenylethyl)pyrrolidin-3-yl]-1-adamantanecarboxamides as novel 5-HT₂ receptor antagonists // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – V. 10. – N. 21. – P. 2457-2461.
67. Bojarski A. J., Mokrosz M. J., Minol S. C., Koziol A., Wesolowska A., Tatarczynska E., Klodzinska A.; Chojnacka-Wojcik E. The influence of substitution at aromatic part of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline on *in vitro* and *in vivo* 5-HT_{1A}/5-HT_{2A} receptor activities of its 1-adamantoyloaminoalkyl derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – V. 10. – N. 1. – P. 87-95.
68. Abou-Gharbia M. A., Childers Jr. W. E., Fletcher H., McGaughey G., Patel U., Webb M. B., Yardley J., Andree T., Boast C., Kucharik Jr. R. J., Marquis K., Morris H., Scerni R., Moyer J. A. Synthesis and SAR of adatsensin: novel adamantyl aryl- and heteroarylpiperazines with dual serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT₂ activity as potential anxiolytic and antidepressant agents // *J. Med. Chem.* – 1999. – V. 42. – N. 25. – P. 5077-5094.
69. Salvadori S., Guerrini R., Balboni G., Bianchi C., Bryant S. D., Cooper P. S., Lazarus L. H. Further studies on the Dmt-Tic pharmacophore: hydrophobic substituents at the C-terminus endow δ antagonists to manifest μ agonism or μ antagonism // *J. Med. Chem.* – 1999. – V. 42. – N. 24. – P. 5010-5019.
70. Asada S., Choi Y., Uesugi M. A gene-expression inhibitor that targets an α -helix-mediated protein interaction // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – V. 125. – N. 17. – P. 4992-4993.
71. Shimogawa H., Kwon Y., Mao Q., Kawazoe Y., Choi Y., Asada S., Kigoshi H., Uesugi M. A wrench-shaped synthetic molecule that modulates a transcription factor-coactivator interaction // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126. – N. 11. – P. 3461-3471.
72. Авдюнина Н. И., Климова Н. В., Лебедева А. С., Лихошерстов А. М., Пятин В. М., Сколдинов А. П., Чернякова И. В. *N*-Адамантилпроизводные ариламидов α -азациклоалканкарбоновых кислот и их местноанестезирующая активность // *Хим.-фарм. журн.* – 1995. – Т. 29. – С. 34-36.

73. Fox D. J., Reckless J., Lingard H., Warren S., Grainger D. J. Highly potent, orally available anti-inflammatory broad-spectrum chemokine inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2009. – V. 52. – N. 11. – P. 3591–3595.
74. Rohde J. J., Pliushchev M. A., Sorensen B. K., Wodka D., Shuai Q., Wang J., Fung S., Monzon K. M., Chiou W. J., Pan L., Deng X., Chovan L. E., Ramaiya A., Mullally M., Henry R. F., Stolarik D. F., Imade H. M., Marsh K. C., Beno D. W. A., Fey T. A., Droz B. A., Brune M. E., Camp H. S., Sham H. L., Frevert E. U., Jacobson P. B., Link J. T. Discovery and metabolic stabilization of potent and selective 2-amino-*N*-(adamant-2-yl) acetamide 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50. – N. 1. – P. 149–164.
75. Wijtmans M., Verzijl D., van Dam C. M. E., Bosch L., Smit M. J., Leurs R. Exploring a pocket for polycycloaliphatic groups in the CXCR3 receptor with the aid of a modular synthetic strategy // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – N. 8. – P. 2252-2257.
76. Aerts J. M., Hollak C., Boot R., Groener A. Biochemistry of glycosphingolipid storage disorders: implications for therapeutic intervention // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* – 2003 – V. 358 – C. 905-914.
77. Yu Z., Sawkar A. R., Whalen L. J., Wong C.-H., Kelly J. W. Isofagomine and 2,5-anhydro-2,5-D-glucitol-based glucocerebrosidase pharmacological chaperones for Gaucher disease intervention // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50. – N. 1. – P. 94-100.
78. Meisheri K. D., Humphrey S. J., Khan S. A., Cipkus-Dubray L. A., Smith M. P., Jones A. W. 4-Morpholinecarboximidine-*N*-1-adamantyl-*N'*-cyclohexylhydrochloride (U-37883A): pharmacological characterization of a novel antagonist of vascular ATP-sensitive K⁺ channel openers // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1993. – V. 266. – N. 2. – P. 655-665.
79. Anandan S. K., Webb H. K., Chen D., Wang Y. X., Aavula B. R., Cases S., Cheng Y., Do Z. N., Mehra U., Tran V., Vincelette J., Waszczuk J., White K., Wong K. R., Zhang L. N., Jones P. D., Hammock B. D., Patel D. V., Whitcomb R., MacIntyre D. E., Sabry J., Gless R. 1-(1-Acetyl-piperidin-4-yl)-3-adamantan-1-yl-urea (AR9281) as a potent, selective, and orally available soluble epoxide hydrolase inhibitor with efficacy in rodent models of hypertension and dysglycemia // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21. – N. 3. – P. 983-988.
80. Madaan P., Tyagi V. K. Quaternary pyridinium salts: a review // *J. Oleo Sci.* – 2008. – V. 87. – № 4. – P. 197-215.
81. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений. – М.: Мир, 2004. – 2-е переработан. изд. – С. 728.

82. Пакетт Л. Основы современной химии гетероциклических соединений. / Пер. с англ. Глушкова Р.Г., Граница В.Г., под ред. Ящунского В.Г. – М.: Мир, 1971. – 352 с.
83. N Menšutkin. Beiträgen zur Kenntnis der Affinitätskoeffizienten der Alkylhaloide und der organischen Amine // Z. Physik. Chem. – 1890. – Bd. 5. – s. 589.
84. Ингольд К. Теоретические основы органической химии. (Пер. с англ. К. П. Бутина; под ред. И. П. Белецкой.) М.: Мир. 1973. 1055 с.
85. Brown H. C., Cahn A. Steric Effects in displacement reactions. II. The rates of reaction of alkyl iodide s with the monoalkylpyridines. Steric strain in the activated complex // J. Am. Chem. Soc. – 1955. – V. 77. – N. 7. – P. 1715-1723.
86. Arnett E. M., Reich R. Electronic effects on the Menshutkin reaction. A complete kinetic and thermodynamic dissection of alkyl transfer to 3- and 4-substituted pyridines // J. Am. Chem. Soc. – 1980. – V. 102. – N. 18. – P. 5892-5902.
87. Marek J., Stodulka P., Cabal J., Soukup O., Pohanka M., Korabecny J., Musilek K., Kuca K. Preparation of the pyridinium salts differing in the length of the *N*-alkyl substituent // Molecules. – 2010. – V. 15. – N. 3. – P. 1967-1972.
88. Coleman B. D., Fuoss R. M. Quaternization kinetics. I. Some pyridine derivatives in tetramethylene sulfone // J. Am. Chem. Soc. – 1955. – V. 77. – N. 21. – P. 5472-5476.
89. Kronick P. L., Fuoss R. M. Quaternization kinetics. II. Pyridine and 4-picoline in propylene carbonate // J. Am. Chem. Soc. – 1955. – V. 77. – N. 23. – P. 6114.
90. Hirsch E., Fuoss R. M. Quaternization kinetics. III. Pyridine and 4-picoline 2,4-dimethylsulfolane // J. Am. Chem. Soc. – 1955. – V. 77. – N. 23. – P. 6115.
91. Zoltewicz J. A., Deady L. W. Quaternization of heteroaromatic compounds: quantitative aspects // Adv. Heterocycl. Chem. – 1978. – V. 22. – P. 71-121.
92. Khar M. L., Hughes E. D., Ingold C. K. Mechanism of elimination reactions. Part X. Kinetics of olefin elimination from *isopropyl*, *sec*.-butyl, *2-n*-amyl, and *3-n*-amyl bromides in acidic and alkaline alcoholic media // J. Chem. Soc. – 1948. – P. 2058-2065.
93. Katritzky A. R., Sakizadeh K., Musumarra G. Kinetics and mechanisms of nucleophilic displacements at sp³ hybridized carbon atoms with heterocyclic leaving groups // Heterocycles. – 1985. – V. 23. – N. 7. – P. 1765-1813.
94. Katritzky A. R., Brycki B. Kinetics and mechanism of nucleophilic displacements with heterocyclics as leaving groups. Part 24. Rates and mechanism for the solvolysis of *N*-*tert*-alkylpyridinium cations in a variety of solvents // J. Am. Chem. Soc. – 1986. – V. 108. – N. 23. – P. 7295-7299.

95. Katritzky A. R., Musumarra G., Sakizadeh K., El-Shafie S. M.M., Jovanovic B. Unimolecular and bimolecular transfer of *N*-substituents from pyridinium cations: Evidence for a clear mechanistic changeover // *Tetrahedron Lett.* – 1980. – V. 21. – N. 28. – P. 2697-2699.
96. Katritzky A. R., Ramsden C., Joule J. A., Zhdankin V. V. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 3rd edition. Amsterdam: Elsevier. – 2010. p. 1010.
97. Damico R., Broaddus C. D. Hydride transfer. Reactions of triphenylcarbonium fluoroborate and triphenylmethyl bromide with tertiary amines // *J. Org. Chem.* – 1966. – V. 31. – N. 31. – P. 1607-1612.
98. Okamoto Yo., Shimakawa Ya. Synthesis, spectra, and reactions of *N*-triphenylmethylpyridinium salts. Reaction of triphenylmethyl chloride with pyridine under high pressure // *J. Org. Chem.* – 1970. – V. 35. – N. 11. – P. 3752-3754.
99. Adcock J., Gakh A.A. Nucleophilic substitution in 1-substituted 3-Iodobicyclo[1.1.1]pentanes. A new synthetic route to functionalized bicyclo[1.1.1]pentane derivatives // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57. – N. 23. – P. 6206-6210.
100. Соколенко В.А., Свирская Н.М. Кватернизация пиридинов галогенадамантанами // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1987. – Т. 23. – № 6. – С. 817-819.
101. Buchanan G. L. Bredt's rule // *Chem. Soc. Rev.* – 1974. – V. 3. – N. 1. – P. 41-63.
102. Mak J. Y. W., Pouwer R. H., Williams C. M. Natural products with anti-Bredt and bridgehead double bonds // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – N. 50. – P. 13664-13688.
103. Волинский Н. П., Смолянинов В.В. Получение хлористых *N*-алкилпиридиниев, *N*-алкилхинолиниев и диметилалкилфениламмониев // *Журн. общ. химии.* – 1963. – Т. 33. – № 5. – С. 1461-1462.
104. Katritzky A.R., Taylor R. Electrophilic substitution of heterocycles: quantitative aspects // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 1990. – V. 47. – P. 1-44.
105. Mangeney P., Gosmini R., Raussou S., Commerçon M., Alexakis A. Preparation and utilization of chiral dihydropyridines. Synthesis of chiral indoloquinolizines and benzoquinolizines // *J. Org. Chem.* – 1994. – V. 59. – N. 7. – P. 1877-1888.
106. Illuminati G., Stegel F. The formation of anionic σ -adducts from heteroaromatic compounds: structures, rates, and equilibria // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 1983. – V. 34. – P. 305-444.

107. Abramovitch R. A., Vinutha A. R. Aromatic substitution. The alkaline ferricyanide oxidation of pyridinium salts. Effects of substituents and mechanism // *J. Chem. Soc. B.* – 1971. – P. 131-136.
108. Veber H. Oxidative transformations of heteroaromatic iminium salts // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 1987. – V. 41. – P. 275-317.
109. Gnecco D., Marazano C., Enríquez R. G., Terán J. L., del Rayo Sánchez S. M., Galindo A. Oxidation of chiral non-racemic pyridinium salts to enantiopure 2-pyridone and 3-alkyl-2-pyridones // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1998. – V. 9. – N. 12. – P. 2027-2029.
110. Terán J. L., Gnecco D., Galindo A., Juárez J. R., Enríquez R. G., Soriano M., Reynolds W.F. Regioselective oxidation of 3-substituted pyridinium salts // *Molecules.* – 2000. – V. 5. – N. 10. – P. 1175-1181.
111. Buurman D. J., van der Plas H. C. Imination of N-methylpyridinium salts by liquid ammonia-potassium permanganate. A new synthesis of nudiflorine // *J. Heterocycl. Chem.* – 1986. – V. 23. – N. 4. – P. 1015-1018.
112. Becher J. Synthesis and reactions of glutaconaldehyde and 5-amino-2,4-pentadienals // *Synthesis.* – 1980. – N. 8. – P. 589-612.
113. Delpech B. Formation and reactivity of 5-aminopenta-2,4-dienals: useful intermediates for nitrogen heterocycles synthesis // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 2014. – V. 118. – Ch. 1. – P. 1-41.
114. Громов С. П., Курчавов Н. А. Образование 4-арилпиридинов из солей пиридиния под действием сульфита метиламмония // *Изв. АН. Сер. Хим.* – 2003. – №7. – С. 1522-1525.
115. Lyle R.E., White E. The reaction of organometallic reagents with pyridinium ions // *J. Org. Chem.* – 1971. – V. 36. – N. 6. – P. 772-777.
116. Holm T. Mechanism of the Grignard addition reaction. XV. The reaction of Grignard reagents with benzylpyridinium chloride // *Acta Chem. Scand.* – 1991. – V. 45. – N. 3. – P. 276-279.
117. Takeda M., Jacobson A. E., Kanematsu K., May E. L. 4-Methoxy-1-methyl-pyridinium iodide. Grignard products and transformations thereof // *J. Org. Chem.* – 1969. – V. 34. – N. 12. – P. 4154-4157.
118. Comins D. L., Zhang Y.M. Anionic cyclizations of chiral 2,3-dihydro-4-pyridones: a five-step, asymmetric synthesis of indolizidine 209D // *J. Am. Chem. Soc.* – 1996. – V. 118. – N. 48. – P. 12248-12249.

119. Lyle R.E., Gauthier G.J. Reactions of nucleophiles with pyridinium ions. Cyanide ion reactions with some pyridinium ions // *Tetrahedron Lett.* – 1965. – V. 6. – N. 51. – P. 4615-4621.
120. Wallenfels K., Hanstein W. N-Methyl-3,4,5-tricyanopyridinium perchlorate, a pyridinium salt of extremely high electron affinity // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* – 1965. – V. 4. – N. 10. – P. 869-870.
121. Foster R., Fyfe C.A. Nuclear magnetic resonance spectra of intermediates formed by the action of nucleophiles on pyridine and pyridinium ions // *Tetrahedron.* – 1969. – V. 25. – N. 7. – P. 1489-1496.
122. Lavilla R., Gotsens T., Guerrero M., Masdeu C., Santano M. C., Minguillón C., Bosch J. Azole additions upon azinium salts // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – V. 53. – N. 40. – P. 13959-13968.
123. Lyle R.E., Nelson D.A., Anderson P.S. The mechanism of the reduction of pyridinium ions with sodium borohydride // *Tetrahedron Lett.* – 1962. – V. 3. – N. 13. – P. 553-557.
124. Ziegler F.E., Sweeny J.G. Elimination during the reduction of pyridinium salts // *J. Org. Chem.* – 1967. – V. 32. – N. 10. – P. 3216-3217.
125. Mageswaran S., Ollis W. D., Sutherland I. O. Base catalysed rearrangements involving ylide intermediates. Part 9. The rearrangement reactions of cyclic allyl ammonium and phosphonium ylides // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1981. – V. 1. – P. 1953-1962.
126. Wichitnithad W., O'Callaghan J. P., Miller D. B., Train B. C., Callery P. S. Time-dependent slowly-reversible inhibition of monoamine oxidase A by N-substituted 1,2,3,6-tetrahydropyridines // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19. – N. 24. – P. 7482-7492.
127. Cardellini M., Cingolani G. M., Claudi F., Gulini U., Cantalamessa F., Venturi F. Synthesis and pharmacological properties of 2-azabicyclo[2.2.2]octane derivatives representing conformational restricted isopethidine analogues // *Eur. J. Med. Chem.* - 1987. – V. 22. – N. 1. – P. 1-4.
128. Gessner W., Brossi A. Reduction of phenyl-substituted pyridinium methoiodides with sodium borohydride. Formation of amine-borane complexes in water // *Synth. Commun.* – 1985. – V. 15. – N. 10 – P. 911-916.
129. Ferles M. Reduction of quaternary pyridinium salts with sodium borohydride. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* – 1958. – V. 23. – N. 3. – P. 479-480.
130. Ferles M., Attia A., Silhankova A. Studies in pyridine series. XLIII. Reduction of quaternary pyridinium salts with sodium aluminium hydride and sodium bis(2-

- methoxyethoxy)aluminium hydride // *Coll. Czech. Chem. Commun.* – 1973. – V. 38. – N. 2. – P. 615-619.
131. Enders D., Shilvock J. P. Some recent applications of α -amino nitrile chemistry // *Chem. Soc. Rev.* – 2000. – V. 29. – N. 5. – P. 359-373.
132. Vu V. H., Jouanno L.-A., Cheignon A., Roisnel T., Dorcet V., Sinbandhit S., Hurvois J.-P. Modified Fry cyanation of a chiral pyridinium salt: asymmetric syntheses of (–)-coniine and (–)-solenopsin A // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – N. 24. – P. 5464-5474.
133. Ferles M. Studies in pyridine series. III. The electrolytic and lithium aluminium hydride reductions of quaternary pyridinium salts // *Coll. Czech. Chem. Commun.* – 1959. – V. 24. – N. 7. – P. 2221-2228.
134. Ferles M., Lebl M., Stern P., Trska P. Mixed electrolytic reduction of 1,4-dimethylpyridinium methyl sulfate with acetone and of 1-methylpyridinium methyl sulfate with cyclopentanone // *Coll. Czech. Chem. Commun.* – 1975. – V. 40. – N. 7. – P. 2183-2190.
135. Lukes R., Pliml J. Die Reduktion von Pyridinbasen durch Ameisensäure. VIII. Über die Reduction von *N*-(Athoxycarbonylalryl)-pyridiniumformiaten // *Coll. Czech. Chem. Commun.* – 1956. – V. 21. – N. 6. – P. 1602-1606.
136. Кост А.Н., Юдин Л.Г. Восстановление муравьиной кислотой и ее производными. VII. О восстановлении соединений, содержащих пиридиновое ядро // *Журн. общ. химии.* – 1957. – Т. 27. – С. 3021-3026.
137. Wu J., Tang W., Pettman A., Xiao J. Efficient and chemoselective reduction of pyridines to tetrahydropyridines and piperidines via rhodium-catalyzed transfer hydrogenation // *Adv. Synth. Catal.* – 2013. – V. 355. – N. 1. – P. 35-40.
138. Hamilton T. S., Adams R. Reduction of pyridine hydrochloride and pyridonium salts by mean of hydrogen and platinum-oxide platinum black. XVIII // *J. Am. Chem. Soc.* – 1928. – V. 50. – N. 8. – P. 2260-2263.
139. de Koning A. J., Budzelaar P. H. M., Brandsma L., de Bie M. J. A., Boersma J. Synthesis and NMR spectroscopic properties of some methyl-substituted 1-methyl-1,4-dihydropyridines // *Tetrahedron Lett.* – 1980. – V. 21. – N. 21. – P. 2105-2108.
140. Barton D. H.R., Fekih A., Lusinch X. Selective reduction of imonium salts by sodium hydrogen telluride // *Tetrahedron Lett.* – 1985. – V. 26. – N. 31. – P. 3693-3696.
141. King L. C., Brownell W. B. The preparation of 2-substituted vinyl quaternary salts // *J. Am. Chem. Soc.* – 1950. – V. 72. – N. 6. – P. 2507-2508.
142. von Ladenburg, A. Ueber Pyridin- und Piperidinbasen // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1888. – Bd. 247. – s. 1-98.

143. Lyle R., Gardikes J.J. The thermal decomposition of the bis-pyridinium salts of tetramethylene and pentamethylene dibromides // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. – V. 77. – N. 5. – P. 1291-1292.
144. Murphy J. A., Sherburn M. S. Intramolecular addition of free radicals to quaternised heterocyclic rings // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – V. 31. – N. 11. – P. 1625-1628.
145. Murphy J. A., Sherburn M. S., Dickinson J. M., Goodman C. A controlled balance between ionic and radical pathways in reactions of tributyltin hydride // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1990. – N. 16. – P. 1069-1070.
146. Hermolin J., Levin M., Kosower E. M. Stable free radicals. 12. New aspects of the behavior of 1-alkyl-4-(carboalkoxy)- and 1-alkyl-4-carbamidopyridinyl radicals in solution and thin films // *J. Am. Chem. Soc.* – 1981. – V. 103. – N. 16. – P. 4808-4813.
147. Kaplan L., Pavlik J. W., Wilzbach K. E. Photohydration of pyridinium ions // *J. Am. Chem. Soc.* – 1972. – V. 94. – N. 9. – P. 3283-3284.
148. Schoenfeld R.C., Lumb J.Ph., Ganem B. Polyhydroxylated aziridinylcyclopentanes as glycomimetics: a new competitive inhibitor of α -mannosidase // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42. – N. 37. – P. 6447-6449.
149. Yoon U. C., Quillen S. L., Mariano P. S., Swanson R., Stavinoha J. L., Bay E. Exploratory and mechanistic aspects of the electron-transfer photochemistry of olefin-*N*-heteroaromatic cation systems // *J. Am. Chem. Soc.* – 1983. – V. 105. – N. 5. – P. 1204-1218.
150. Coutts R. T. Casy A. F. Pyridines and reduced pyridines of pharmacological interest. In *Chemistry of heterocyclic compounds. Supplement to V. 14, part 4*, Edit by Abramovitch R. A.: New York: J.Wiley. – 1975. p. 446-524
151. Mateeva N. N., Winfield L. L., Redd, K. K. The chemistry and pharmacology of tetrahydropyridines // *Curr. Med. Chem.* – 2005. – V. 12. – N. 5. – P. 551-571.
152. Hensen K., Lemke A., Stumpf T., Bolte M., Fleischer H., Pulham C. R., Gould R. O., Harris S. Synthesis and structural characterization of (1,4-dihydropyrid-1-yl)aluminum complexes // *Inorg. Chem.* – 1999. – V. 38. – N. 21. – P. 4700-4704.
153. Alcaraz L., Coquebert de Neuville B., Lister A., Roberts B. Expedient synthesis of 3-substituted-1,2,3,6-tetrahydropyridines // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – N. 45. – P. 5940-5942.
154. Schmidle C. J., Mansfield R. C. The Aminomethylation of olefins. IV. The formation of 1-alkyl-4-aryl-1,2,3,6-tetrahydropyridines // *J. Am. Chem. Soc.* – 1956. – V. 78. – N. 2. – P. 425-428.

155. Larsen S., Grieco P. Aza Diels-Alder reactions in aqueous solution: cyclocondensation of dienes with simple iminium salts generated under Mannich conditions // *J. Am. Chem. Soc.* – 1985. – V. 107 – N. 6. – P. 1768-1769.
156. Yu L., Chen D. Aqueous Aza Diels-Alder reactions catalyzed by lanthanide(III) trifluoromethanesulfonates // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – V. 37. – N. 13. – P. 2169-2172.
157. Padwa A., Gareau Y., Harrison B., Norman B. H. Formation of polysubstituted 1,2,5,6-tetrahydropyridines from the 4+2 cycloaddition reaction of bis(phenylsulfonyl)butadienes with aryl imines // *J. Org. Chem.* – 1991. – V. 58. – N. 8. – P. 2713-2720.
158. Castro P., Overman L. E., Zhang X., Mariano P. S. Preparation of enantioenriched tetrahydropyridines by iminium ion-vinylsilane cyclizations // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – V. 34. – N. 33. – P. 5243-5246.
159. Franciotti M., Mann A., Mordini A., Taddei M. Allylsilanes derived from aminoacids in the synthesis of piperidine and pyrrolidins derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – V. 34. – N. 33. – P. 1355-1358.
160. Suarez C., Tafazzoli M., True N. S. Gas-phase NMR spectra of cyclohexene are consistent with a barrier to ring inversion of less than 30 kJ mol⁻¹ // *J. Mol. Struct.* – 1992. – V. 271. – N. 1-2. – P. 89-94.
161. Zuccarello F., Buemi G., Favini G. Conformational energies of cyclenes // *J. Mol. Struct.* – 1973. – V. 18. – N. 2. – P. 295-302.
162. Основы органической стереохимии / Илиел Э., Вайлен С., Дойл М.; Пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2007. – С. 473.
163. Anet F. A. L. A General definition of axial, equatorial and related terms for substituents on rings of any size // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – V. 31. – № 15. – P. 2125-2126.
164. Anet F. A. L., Haq M. Z. Ring inversion in cyclohexene // *J. Am. Chem. Soc.* – 1965. – V. 87. – N. 14. – P. 3147-3150.
165. Kačer P., Lâte L., Kuzma M., Červený L. Structure effects of substituents located on the cyclohexene molecular skeleton in catalytic hydrogenations // *React. Kinet. Catal. Lett.* – 2003. – V. 78. – N. 1. – P. 59-64.
166. Rivera-Gaines V. E., Leibowitz S. J., Laane J. Far-infrared spectra, two-dimensional vibrational potential energy surface, and conformation of cyclohexene and its isotopomers // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – V. 113. – N. 26. – P. 9735-9742.
167. Anet F. A. L., Freedberg D. I., Storer J. W., Houk K. N. On the potential energy surface for ring inversion in cyclohexene and related molecules // *J. Am. Chem. Soc.* – 1992. – V. 114. – N. 27. – P. 10969-10971.

168. Laane J., Choo J. The barrier to interconversion of cyclohexene // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – V. 116. – N. 9. – P. 3889-3891.
169. Bachrach S. M., Liu M. Conformations and relative energies of tetrahydropyridines // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – V. 33. – N. 45. – P. 6771-6774.
170. Klein Ch. L., Welch J., Southall L. Structure of Droperidol-ethanol (1/1) // *Acta Cryst. C.* – 1989. – V. 45. – N. 4 – P. 650-653.
171. Chao S., Avlrah T. K., Cook R. L., Malloy Th. B. Identification and estimation of the relative abundance of two conformers of 1,2,3,6-tetrahydropyridine from the microwave spectrum // *J. Phys. Chem.* – 1976. – V. 80. – N. 11. – P. 1141-1149.
172. Anet F. A. L. In *The Conformational analysis of cyclohexenes, cyclohexadienes, and related hydroaromatic compounds. Supplement to Ch. 1.* Edit by Rabideau P. W.: New York: VCH Publishers. – 1987. p. 200.
173. Shishkin O. V., Shishkina S. V. In *Practical Aspects of Computational Chemistry I.* Ch 19. Edit by Leszczynski J., Shukla M. K.: Switzerland: Springer International Publishing AG. – 2012. p. 557.
174. Morishima I., Yoshikawa K., Hashimoto M., Bekki K. Homoallylic interaction between the nitrogen lone pair and the nonadjacent π bond in cyclic and bicyclic amines. I. Photoelectron spectroscopic study // *J. Am. Chem. Soc.* – 1975. – V. 97. – N. 15. – P. 4283-4288.
175. Lehn J.M., Wagner J. NMR studies of rate processes and conformations—XVIII : Hindered nitrogen inversion in 5-membered heterocyclic amines // *Tetrahedron* – 1970. – V. 26. – N. 17. – P. 4227-4240.
176. Bushweller C. H., O'Neil J. W., Bilofsky H. S. Evidence supporting a common transition state for rotation and inversion in *tert*-butylbenzylmethylamine // *J. Am. Chem. Soc.* – 1971. – V. 93. – N. 2. – P. 542-544.
177. Shishkina S. V., Shishkin O. V., Desenko S. M., Leszczynski J. Heterocyclic analogues of cyclohexene: theoretical studies of the molecular structures and ring-inversion processes // *J. Phys. Chem. A.* – 2007. – V. 111. – N. 12. – P. 2368-2375.
178. Belostotskii A. M., Gottlieb H. E., Shokhen M. Nitrogen inversion in cyclic amines and the bicyclic effect // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67. – N. 26. – P. 9257-9266.
179. Ferguson I. J., Katritzky A. R., Read D. M. Quantitive dependence of *N*-methyl inversion barriers in six-membered rings on electronic and steric effects. Direct observation of the conformational equilibria in tetrahydro-1,3-oxazines and hexahydropyrimidines // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1975. – N. 7. – P. 255-256.

180. Riddell F. G., Labaziewicz H. The barrier to nitrogen inversion in six-membered rings // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1975. – N. 19. – P. 766-767.
181. Anet F. A. L., Yavari I. Nitrogen inversion in piperidine // *J. Am. Chem. Soc.* – 1977. – V. 99. – N. 8. – P. 2794-2795.
182. Davis M., Hugel H. M., Lakhan R., Ternai B. Investigation of ring and nitrogen inversion in N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline by dynamic N.M.R. methods // *Aust. J. Chem.* – 1976. – V. 29. – N. 5. – P. 1445-1448.
183. Klein Ch. L., Borne R. F., Stevens E. D. Structure of a neurotoxin that induces parkinsonism symptoms; 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine hydrochloride // *Pharm. Res.* – 1985. – V. 2. – N. 4 – P. 192-194.
184. Chakrabarti C., Sengupta R. Dattagupta J. K. Crystal structure of 4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine hydrochloride monohydrate, $C_{11}H_{13}N \cdot HCl \cdot H_2O$ // *Z. Kristallogr.* – 1996. – V. 211. – N. 12. – P. 971-972.
185. Yang D., Zuccarello G., Mattes B. R. Physical stabilization or chemical degradation of concentrated solutions of polyaniline emeraldine base containing secondary amine additives // *Macromolecules.* – 2002. – V. 35. – N. 13. – P. 5304-5313.
186. Lakomý J., Šilhánková A., Ferles M., Exner O. Studies in the pyridine series. XXV. Dissociation constants of some piperidine and piperidine bases // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 1968. – V. 33. – N. 6. – P. 1700-1708.
187. Salamone M., Martella R., Bietti M. Hydrogen abstraction from cyclic amines by the cumyloxyl and benzyloxyl radicals. The role of stereoelectronic effects and of substrate/radical hydrogen bonding // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – N. 19. – P. 8556-8561.
188. Определение строения органических соединений / Преч Э., Бюльман Ф., Аффольтер К. Пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2006. – 438 с.
189. Zhang Y., Qiang T., Luo M. Reduction of hydrazines to amines with aqueous solution of titanium (III) trichloride // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – V. 9. – N. 9. – P. 4977-4982.
190. Xie W., Zhao M., Cui Ch. Cesium carbonate-catalyzed reduction of amides with hydrosilanes // *Organometallics.* – 2013. – V. 32. – N. 24. – P. 7440-7444.
191. Asensio G., Mello R., Boix-Bernardini C., Gonzalez-Nunez M. E., Castellano G. Epoxidation of primary and secondary alkenylammonium salts with dimethyldioxirane, methyl(trifluoromethyl)dioxirane, and *m*-chloroperbenzoic acid. A general synthetic route to epoxyalkylamines // *J. Org. Chem.* – 1995. – V. 60. – N. 12. – P. 3692-3699.

192. Ma J. C. N., Warnhoff E. W. On the use of nuclear magnetic resonance for the detection, estimation, and characterization of *N*-methyl groups // *Can. J. Chem.* – 1965. – V. 43. – N. 6. – P. 1849-1869.
193. Ksandr Z., Samek Z., Spirko V., Ferles M. Studies in the pyridine series. XIII. * NMR-Shift ranges for some isomeric alkylsubstituted tetrahydropyridines // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 1966. – V. 31. – N. 7. – P. 3003-3007.
194. Princet B., Anselme G., Pornet J. Réactivité du 3,3-bis(triméthylsilyl)propène vis-à-vis des ions iminium issus d'amines primaires. Accès à des hétérocycles azotés // *J. Organomet. Chem.* – 1999. – V. 592. – N. 1. – P. 34-40.
195. Amato J. S., Chung J. Y. L., Cvetovich R. J., Gong X., McLaughlin M., Reamer R. A. Synthesis of 1-*tert*-butyl-4-chloropiperidine: generation of an *N-tert*-butyl group by the reaction of a dimethyliminium salt with methylmagnesium chloride // *J. Org. Chem.* – 2005. – V. 70. – N. 5. – P. 1930-1933.
196. Shimizu Y., Noshita M., Mukai Y., Morimoto H., Ohshima T. Cleavage of unactivated amide bonds by ammonium salt-accelerated hydrazinolysis // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – N. 84. – P. 12623-12625.
197. Ogata T., Kimachi T., Yamada K., Yamamoto Ya., Tomioka K. Catalytic asymmetric synthesis of (S)-laudanoline by hydroamination // *Heterocycles.* – 2012. – V. 86. – N. 1. – P. 469-485.
198. Holík M., Tesařová A., Ferles M. Studies in the pyridine series. XVIII. Reduction of 1,4-dimethyl-2-pyridone, 1,6-dimethyl-2-pyridone, and 1,4,6-trimethyl-2-pyridone with lithium aluminum hydride // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 1967. – V. 32. – N. 5. – P. 1730-1737.
199. Ferles M., Holík M. Studies in the pyridine series. XII. * Reduction of 1-methyl-2-pyridone, 1,3-dimethyl-2-pyridone and 1,5-dimethyl-2-pyridone with lithium aluminum hydride // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 1966. – V. 31. – N. 6. – P. 2416-2423.
200. Lyle R. E. In pyridine and its derivatives. Part 1. Ch. 1. Edit by Abramovitch R. A.: New York: John Wiley & Sons. – 1972. p. 137.
201. Prisinzano T., Law H., Dukat M., Slassi A., MacClean N., Demchyshyn L., Glennon R. A. Imidazoline-modified benzyimidazolines as H5-HT1D/1B serotonergic ligands // *Bioorg. Med. Chem.* – 2001. – V. 9. – N. 3. – P. 613-619.
202. Della E. W., Smith P. A. Intramolecular cyclization of β -amino and β -ammonio radicals: a new synthetic route to the 1-azabicyclo[3.2.1]octyl- and [2.2.1]heptyl systems // *J. Org. Chem.* – 2000. – V. 65. – N. 20. – P. 6627-6633.

203. Sweeney J. B., Tavassoli A., Carter N. B., Hayes J. F. [2,3]-Sigmatropic rearrangements of didehydropiperidinium ylids // *Tetrahedron*. – 2002. – V. 58. – N. 51. – P. 10113-10126.
204. Heath P., Roberts E., Sweeney J. B., Wessel H. P., Workman J. A. Copper(II)-catalyzed [2,3]-sigmatropic rearrangement of N-methyltetrahydropyridinium ylids // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68. – N. 10. – P. 4083-4086.
205. Roberts E., Sweeney J. B., Sancon J. P., Workman J. A. First efficient and general copper-catalyzed [2,3]-rearrangement of tetrahydropyridinium ylids // *Org. Lett.* – 2003. – V. 5. – N. 25. – P. 4775-4777.
206. Grierson, D. S., Harris, M., Husson, H. Synthesis and chemistry of 5,6-dihydropyridinium salt adducts. Synthons for general electrophilic and nucleophilic substitution of the piperidine ring system // *J. Am. Chem. Soc.* – 1980. – V. 107. – N. 3. – P. 1064-1082.
207. Grierson D. S., Vuilhorgne M., Lemoine G., Husson H. P. 2-Cyano- Δ^3 -piperidines. V. Towards the synthesis of corynanthe-type indole alkaloids. Computer-assisted study of the conformations of an "inside" indoloquinolizidine series // *J. Org. Chem.* – 1982. – V. 47. – N. 23. – P. 4439-4452.
208. Bonin M., Romero J. R., Grierson D. S., Husson H.-P. 2-Cyano- Δ^3 -piperideines. 12. Stereochemistry of formation of N-benzyl-2-cyano- Δ^3 -piperideines and facile isomerization on alumina to 2-cyano- Δ^4 -piperideines. A potentially general route to the synthesis of 2,6-disubstituted piperidine alkaloids // *J. Org. Chem.* – 1984. – V. 49. – N. 13. – P. 2392-2400.
209. Sashida H., Tsuchiya T. Thermal rearrangements of cyclic amine ylides. IV. Rearrangement of β , γ -unsaturated 1-alkylpiperidine N-oxides: formation of 1,2-oxazepine derivatives // *Chem. Pharm. Bull.* – 1984. – V. 32. – N. 10. – P. 4117-4123.
210. Ferles M. Studies in pyridine series. III. The electrolytic and lithium aluminium hydride reductions of quaternary pyridinium salts // *Coll. Czech. Chem. Commun.* – 1959. – V. 24. – P. 2221-2228.
211. Beeken, P. Fowler, F. W. N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine // *J. Org. Chem.* – 1980. – V. 45. – N. 7. – P. 1336-1338.
212. Cook A. G., Schering C. A., Campbell P. A., Hayes S.S. Pyrolysis of perhydro[1,2-c][1,3]oxazines: a green method of synthesizing 2,3-dehydropiperidine enamines // *Tetrahedron Letters*. – 2005. – V. 46. – N. 33. – P. 5451-5454.

213. Warren B. K., Knaus E. E. Some reactions of 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine with organic azides. Synthesis of 1-methylpiperidylidene-2-sulfon(cyan)amides // *J. Heterocyclic Chem.* – 1982. – V. 19. – N. 5. – P. 1259–1260.
214. Jachimowicz F., Raksis J. W. Scope and pathway of catalytic aminomethylation of olefins // *J. Org. Chem.* – 1982. – V. 47. – N. 3. – P. 445-447.
215. Klumpp, D.A., Beauchamp, P.S., Sanchez, G.V., Aguirre S., de Leon S. Superacid-catalyzed preparation of aryl-substituted piperidines via dicationic electrophiles // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42. – N. 34. – P. 5821-5823.
216. Coe J. W., Brooks P. R., Vetelino M. G., Bashore C. G., Bianco K., Flick A. C. Syntheses of the opioid substructures 1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methano-3-benzazocine and 2,3,4,5-tetrahydro-1,5-methano-1H-2-benzazepine // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – N. 9. – P. 953–954.
217. Singh K. N., Singh P., Sharma A. K, Singh P., Kessar S. V. A short synthesis of benzomorphone analgesics (±)-metazocine and (±)-phenazocine // *Synth. Commun.* – 2010. – V. 40. – N. 24. – P. 3716–3720.
218. Evans D. A., Mitch C. H., Thomas R. C., Zimmerman D. M., Robey R. L. Application of metalated enamines to alkaloid synthesis. An expedient approach to the synthesis of morphine-based analgesics // *J. Am. Chem. Soc.* – 1980. – V. 102. – N. 18. – P. 5955-5956.
219. Lim H. J., Deschamps J. R., Jacobson A. E., Rice K. C. Diastereoselective one-pot synthesis of 7- and 8-substituted 5-phenylmorphans // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – N. 19. – P. 5322-5325.
220. Pretorius A., Ogunrombi M. O. Fourie H., Terre'Blanche G. Castagnoli Jr. N., Bergh J. J., Petzer J. P. Interactions of 1-methyl-3-phenylpyrrolidine and 3-methyl-1-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane with monoamine oxidase B // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18. – N. 11 – P. 4111-4118.
221. Benskey M., Lee K. Y., Parikh K., Lookingland K. J., Goudreau J. L. Sustained resistance to acute MPTP toxicity by hypothalamic dopamine neurons following chronic neurotoxicant exposure is associated with sustained up-regulation of parkin protein // *NeuroToxicology.* – 2013. – V. 37. – P. 144-153.
222. di Monte D. A., Jewell M. A. In *Encyclopedia of the Neurological Science*. Edit by Daroff R. B., Aminoff M. J.: Oxford: Academic Press. – 2014. p. 131.
223. Lu Z., Wang J., Li M., Liu Q., Wei D., Yang M., Kong L. ¹H NMR-based metabolomics study on a goldfish model of Parkinson's disease induced by 1-methyl-4-

- phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) // *Chem. Biol. Interact.* – 2014. – V. 223. – P. 18-26.
224. Rimoldi J. M., Puppali S. G., Isin E., Bissel P., Khalil A., Castagnoli Jr. N. A novel and selective monoamine oxidase B substrate // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – V. 13. – N. 20. – P. 5808-5813.
225. Polivka Z., Ferles M. Hydroboration of unsaturated amines. VI. Hydroboration of 1-methyl-3-piperidine and 1,3-dimethyl-3-piperidine // *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.* – 1970. – V. 35. – P. 2392-2397.
226. Lyle R. E., Carle K. R., Ellefson C. R., Spiser C. K. Orientation in the hydroboration of tetrahydropyridines and tropidines // *J. Org. Chem.* – 1970. – V. 35. – N. 3. – P. 802-805.
227. Максимова Т.Н., Молчалин В.Б., Унковский Б.В. Изучение реакции гидроксилирования N-замещенных 1,2,5,6-тетрагидропиридинов // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1980. – Т. 16. – № 6. – С. 783-786.
228. Гришина Г.В., Борисенко А.А., Нозан З.П., Веселов И.С., Ашкинадзе Л.Д., Карамов Е.В., Корнилаева Г.В., Зефилов Н.С. транс-Дигидроксипиридины: синтезы, стереохимия и анти-ВИЧ активность // *Докл. АН. Химия.* – 2003. – Т. 391. – №4. – С. 487-491.
229. Солдатенков А.Т., Темесген А.В., Полянский К.Б., Бекро И.А., Солдатова С.А., Пупов А.А., Сергеева Н.Д. Окислительные реакции азинов. 8* Однореакторное окисление 4-арил- и 4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинов в 1-формиламинозамещенные алкан-3-оны // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2001. – Т. 37. – № 7. – С. 916-922.
230. Солдатенков А.Т., Христофорова Т. П., Темесген А.В., Анисимов Б. Н., Аверкиев Б. Б., Кулешова Л. Н., Хрусталеv В. Н., Антипин М. Ю., Лобанов Н. Н. Окислительные реакции азинов. 7* Иминирование 4-арил-1,2,3,6-тетрагидропиридинов ариламинами в присутствии перманганата калия. Молекулярная структура 1-метил-2-(4-нитрофенилимино)-4-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридина // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2001. – V. 37. – № 6. – С. 776-784.
231. Патент US1956/2748140С США. 3-Hydroxymethyl-4-phenyltetrahydro-pyridines and their esters / Schmidle J., Mansfield R. C. – Заявлено 07.10.1954. – Опубл. 29.05.1956.
232. Casy A. F., Simmonds A. B., Staniforth D. 4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridines in the Prins reaction. Examples of a cis steric course // *J. Org. Chem.* – 1972. – V. 37. – N. 20. – P. 3189-3190.

233. Soldatenkov A. T., Polyanskii K. B., Temesgen A. W., Soldatova S. A., Sergeeva N. D., Kolyadina N. M., Lobanov N. N. Prins reaction under manganese dioxide control: the synthesis of 6-oxa-2-azabicyclo[3.2.1]octan-4-ones from tetrahydropyridines and formaldehyde // *Mendeleev Commun.* – 2001. – V. 11. – N. 1. – P. 27-28.
234. Касьян Л.И., Касьян А.О., Оковитый С.И. Взаимодействие алициклических эпоксидных соединений с кислородсодержащими нуклеофильными реагентами // *Журн. орг. химии.* – 2006. – Т. 42. – № 3. – С. 326-354.
235. Boto A., Hernandez R., de Leon Y., Murguia J.R., Rodriguez-Afonso A. Synthesis of functionalized nitrogen heterocycles from β - and γ -amino acids by radical decarboxylation // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V. 45. – N. 37. – P. 6841-6845.
236. Dang Z., Yang Y., Ji R., Zhang S. Synthesis and antibacterial activity of novel fluoroquinolones containing substituted piperidines // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – V. 17. – N. 16. – P. 4523-4526.
237. Takahata H., Banba Y., Ouchi H., Nemoto H., Kato A., Adachi I. Asymmetric synthesis of the possible fagomine isomers // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68. – N. 9. – P. 3603-3607.
238. Yu Z., Caldera P., McPhee F., De Voss J. J., Jones P. R., Burlingame A. L., Kuntz I. D., Craik C. S., Ortiz de Montellano P. R. Irreversible inhibition of the HIV protease: targeting alkylating agents to the catalytic aspartate groups // *J. Am. Chem. Soc.* – 1996. – V. 118. – N. 25. – P. 5846-5856.
239. Asensio G., Mello R., Boix-Bernardini C., Gonzalez-Ndizez M. E., Castellano G. Epoxidation of primary and secondary alkenylammonium salts with dimethyldioxirane, methyl(trifluoromethyl)dioxirane, and m-chloroperbenzoic acid. A general synthetic route to epoxy alkylamines // *J. Org. Chem.* – 1995. – V. 60. – N. 12. – P. 3692-3699.
240. Гришина Н.В., Борисенко А.А., Веселов И.С., Петренко А.М. 3-Гидрокси-1,2,5,6-тетрагидропиридины. Синтез и стереохимия // *Журн. орг. хим.* – 2005. – Т. 41. – № 2. – С. 281-287.
241. Gijssen H. I. M., De Cleyn M. J. A., Love C. J., Surkyn M., Van Brandt S. F. A., Verdonck M. G. C., Moens L., Cuypers J., Bosmans J.-P. R. M. A. Development of two diastereoselective routes towards trans-4-aminomethyl-piperidin-3-ol building blocks // *Tetrahedron.* – 2008. – V. 64 – N. 10. – P. 2456-2464.
242. Young I. S., Ortiz A., Sawyer J. R., Conlon D. A., Buono F. G., Leung S. W., Burt J. L., Sortore E. W. Selection and scale-up evaluation of an alternative route to (-)-(3R,4R)-1-benzyl-4-(benzylamino)piperidin-3-ol // *Org. Process Res. Dev.* – 2012. – V. 16 – N. 9. – P. 8599-8606.

243. Scheunemann M., Hennig L., Funke U., Steinbach J. High regiocontrol in the nucleophilic ring opening of 1-alkyl-3,4-epoxypiperidines with amines a short-step synthesis of 4-fluorobenzyltrozamicol and novel anilidopiperidines // *Tetrahedron*. – 2011. – V. 67 – N. 19. – P. 3448-3456.
244. Samoshin A. V., Veselov I. S., Huynh L., Shestakova A. K., Chertkov V. A., Grishina G. V., Samoshin V. V. Trans-3,4-diacetoxypiperidine as a model for novel pH-triggered conformational switches // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52 – N. 41. – P. 5375-5378.
245. Tokuda O., Aikawa T., Ikemoto T., Kurimoto I. Remarkable switch of regioselectivity in epoxide ring opening of 3-benzyl-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptane with amines: practical synthesis of trans-4-amino-3-hydroxypiperidines and trans-3-amino-4-hydroxypiperidines // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51 – N. 21. – P. 2832-2834.
246. Hu X. E., Kim N. K., Ledoussal B., Colson A.-O. Regio- and stereo-controlled copper organometallic addition to a piperidiny aziridine: synthesis of trans 3-amino-4-alkyl-piperidines // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V. 43 – N. 23. – P. 4289-4293.
247. Rousselet G., Chassagnard C., Capdevielle P., Maumy M. Copper-catalyzed olefin epoxidation by dioxygen or amine *N*-oxide // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – V. 37 – N. 47. – P. 8497-8500.
248. Srinivasan R., Studebaker J., Brown K. Organic photochemistry with 6,7eV photons: 1,2,5,6-tetrahydropyridines and tropidine // *Tetrahedron Lett.* – 1979. – V. 20. – N. 22. – P. 1955-1958.
249. Parkin A., Oswald I. D. H., Parsons S. Structures of piperazine, piperidine and morpholine // *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* – 2004. – V. 60. – N. 2. – P. 219-227.
250. Scott W. D. Piperidine: vibrational assignment, conformational analysis, and chemical thermodynamic properties // *J. Chem. Thermodyn.* – 1971. – V. 3. – N. 5. – P. 649-656.
251. Karplus M. Contact electron-spin coupling of nuclear magnetic moments // *J. Phys. Chem.* – 1959. – V. 30. – N. 1. – P. 11-15.
252. Karplus M. Vicinal proton coupling in nuclear magnetic resonance // *J. Am. Chem. Soc.* – 1963. – V. 85. – N. 18. – P. 2870-2871.
253. Haasnoot C.A.G., de Leeuw F.A.A.M., Altona C. The relationship between proton-proton NMR coupling constants and substituent electronegativities -I : An empirical generalization of the karplus equation // *Tetrahedron*. – 1980. – V. 36. – N. 19. – P. 2783-2792.
254. Altona C., Francke R., de Haan R., Ippel J. H., Daalmans G. J., Westra Hoekzema A. J. A., van Wijk J. Empirical group electronegativities for vicinal NMR proton-proton

- couplings along a C-C bond: Solvent effects and reparameterization of the Haasnoot equation // *Magn. Reson. Chem.* – 1994. – V. 32. – N. 11. – P. 670-678.
255. Blackburne I. D., Katritzky A. R., Takeuchi Y. Conformation of piperidine and of derivatives with additional ring heteroatoms // *Acc. Chem. Res.* – 1975. – V. 8. – N. 9. – P. 300–306.
256. Yonezawa T., Morishima I., Ohmori Y. Studies on the proton paramagnetic shifts for σ -systems in piperidine and quinuclidine // *J. Am. Chem. Soc.* – 1970. – V. 92. – N. 5. – P. 1267-1274.
257. Alkorta, I.; Elguero, J. A GIAO/DFT study of ^1H , ^{13}C and ^{15}N shielding in amines and its relevance in conformational analysis // *Magn. Reson. Chem.* – 2004. – V. 42. – N. 11. – P. 955-961.
258. Jones R. A. Y., Katritzky A. R., Richards A. C., Wyatt R. J. The conformational analysis of saturated heterocycles. Part XXI. Dipole moment studies of 1-ethyl- and 1-isopropyl-piperidines and further studies of 1-methylpiperidines // *J. Chem. Soc. B.* – 1970. – P. 122-127.
259. Lambert J. B., Featherman S. I. Conformational analysis of pentamethylene heterocycles // *Chem. Rev.* – 1975. – V. 75. – N. 5. – P. 611-626.
260. Crowley P. J., Robinson M. J. T., Ward M. G. Conformational effects in compounds with 6-membered rings—XII : The conformational equilibrium in *N*-methylpiperidine // *Tetrahedron.* – 1977. – V. 33. – N. 9. – 915-925.
261. Ladika M., Rondan N. G. Ab initio calculations of conformational effects in saturated cyclic amines // *J. Mol. Struct: TEOCHEM.* – 1996. – V. 365. – N. 1. – P. 21-27.
262. dos Santos F. P., Tormena C. F. Orbital interactions and their effects on the conformational stability in six-membered rings containing nitrogen atoms // *J. Mol. Struct: TEOCHEM.* – 2006. – V. 763. – N. 1-3. – P. 145-148.
263. Phien T. D., Shlykov S. A. *N*-substituted alkyl- and nonalkylpiperidines: Equatorial, axial or intermediate conformations? // *Comput. Theor. Chem.* – 2016. – V. 1087. – P. 26-35.
264. Casy A. F., Dewar G. H., Al-Deeb O. A. A. Opioid properties of some isomeric derivatives of phencyclidine // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1992. – V. 44. – N. 1. – P. 19-23.
265. Dunbar C. R., West F. G. Diastereoselective *N*-quaternization of piperidines // *Can. J. Chem.* – 2015. – V. 93. – N. 4. – P. 468-476.
266. Baker V. J., Blackburne I. D., Katritzky A. R. The conformational analysis of saturated heterocycles. Part LXIV. Stereochemical orientation of the ethylation of piperidines // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1974. – V. 13. – P. 1557-1561.

267. Pohl R., Dračinský M., Slavětínská L., Buděšínský M. The observed and calculated ^1H and ^{13}C chemical shifts of tertiary amines and their *N*-oxides // *Magn. Reson. Chem.* – 2011. – V. 49. – N. 6. – P. 320-327.
268. Eliel E. L., Kandasamy D., Yen C., Hargrave K. D. Conformational analysis ^{13}C NMR spectra of saturated heterocycles piperidine and *N*-methylpiperidine // *J. Am. Chem. Soc.* – 1980. – V. 102. – N. 11. – P. 3698-3707.
269. Al-Rawi J. M. A., Flamerz S., Khuthier A. H. ^{13}C Nuclear magnetic resonance spectra of some *N*-alkylpiperidines and the corresponding *N*-oxides. *N*-Substitution and *N*-oxidation effects // *Spectrochim. Acta, Part A.* – 1985. – V. 41A. – N. 12. – P. 1391-1395.
270. Kunishima M., Ujigawa T., Nagaoka Y., Kawachi C., Hioki K., Shiro M. Study on 1,3,5-triazine chemistry in dehydrocondensation: *gauche* effect on the generation of active triazinylammonium species // *Chem. Eur. J.* – 2012. – V. 18. – N. 49. – P. 15856 – 15867.
271. Kolocouris A., Gonzalez Outeiriño J., Anderson J. E., Fytas G., Foscolos G. B., Kolocouris N. The effect of neighboring 1- and 2-adamantyl group substitution on the conformations and stereodynamics of *N*-methylpiperidine. Dynamic NMR spectroscopy and molecular mechanics calculations // *J. Org. Chem.* – 2001. – V. 66. – N. 15 – P. 4989-4997.
272. Cheng A., Uyeno E., Polgar W., Toll L., Lawson J. A., DeGraw J. I., Loew G., Camerman A., Camerman N. *N*-Substituent modulation of opiate agonist/antagonist activity in resolved 3-methyl-3-(*m*-hydroxyphenyl)piperidines // *J. Med. Chem.* – 1986. – V. 29. – N. 4. – P. 531-537.
273. Li R.-L., Liu G.-Q., Li W., Wang Y.-M., Li L., Duan L., Li Y.-M. One-pot preparation of 3-chloropiperidine compounds *via* Cu(II)-promoted intramolecular chloroamination of unfunctionalized olefins // *Tetrahedron.* – 2013. – V. 69. – N. 29. – P. 5867-5873.
274. Takemiya A., Hartwig J. F. Rhodium-catalyzed intramolecular, anti-Markovnikov hydroamination. synthesis of 3-arylpiperidines // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – V. 128. – N. 18. – P. 6042-6043.
275. Iorio M. A., Casy A. F. Conformationally dependent influence of 3-substituents on the observable magnetic non-equivalence of benzylic methylene protons in *N*-benzylpiperidines // *Org. Magn. Reson.* – 1975. – V. 7. – N. 11. – P. 544-547.
276. Van Luppen J. J., Lepoivre J. A., Dommissie R. A., Aldemeireldt F. C. NMR Study on trapping techniques to deduce the conformations of 1-alkyl-3-hydroxypiperidines // *Org. Magn. Reson.* – 1982. – V. 18. – N. 4. – P. 199-206.

277. Güllüoğlu M. T., Erdoğan Y., Yurdakul Ş. Molecular structure and vibrational spectra of piperidine and 4-methylpiperidine by density functional theory and *ab initio* Hartree-Fock calculations // *J. Mol. Struct.* – 2007. – V. 834. – P. 540-547.
278. Basso E. A., Gauze G. F., Abraham R. J. The prediction of (1)H chemical shifts in amines: a semiempirical and *ab initio* investigation // *Magn. Reson. Chem.* – 2007. – V. 45. – N. 9. – P. 749-757.
279. Casy A. F., Dewar G. H., Al Deeb, O. A. A. Stereochemical influences upon the opioid ligand activities of 4-alkyl-4-arylpiperidine derivatives // *Chirality.* – 1989. – V. 1. – N. 3. – P. 202-208.
280. Casy A. F., Ogungbamila F. O. Configurational and conformational studies of *N,N*-dimethylpiperidinium derivatives by ¹³C and ¹H NMR spectroscopy // *Org. Magn. Reson.* – 1982. – V. 18. – N. 3. – P. 171-175.
281. Шадрикова В. А., Головин Е. В., Затонский Г. В., Климочкин Ю. Н. Взаимодействие 1-бромадамантана с хинолином // *Журн. орг. химии.* – 2015. – Т. 51. – № 1. – С. 132-133.
282. Шадрикова В. А., Климочкин Ю. Н. Неожиданные продукты взаимодействия хинолина с 1-бромадамантаном // В сб. тез. докл. VI Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев – 2012». Санкт-Петербург, 2012. – С. 510-511.
283. Honel M., Vierhapper F. W. Selectivity in the hydrogenation of 6- and 8-substituted-quinolines // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1980. – P. 1933-1939.
284. Olah G. A., Narang S. C., Gupta B. G. B., Malhotra R. Synthetic methods and reactions. 62. Transformations with chlorotrimethylsilane/sodium iodide, a convenient *in situ* iodotrimethylsilane reagent // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 44. – N. 8. – P. 1247-1251.
285. Севостьянова В. В., Краюшкин М. М., Юрченко А. Г. Успехи химии адамантана // *Успехи химии* – 1970. – Вып. 39. – N. 10. – С. 1721-1753.
286. Шадрикова В. А., Кузнецова Е. А., Климочкин Ю. Н. Изучение взаимодействия пиперидина и его аналогов с 1-(2-бромэтил)адамантаном // В сб. тез. докл. XXVIII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». Уфа, 2014 г. – С. 76-78.
287. Шадрикова В. А., Головин Е. В., Кузнецова Е. А., Ростова М. Ю., Климочкин Ю.Н. Синтез замещенных 1-[2-(адамантил-1)этил]пиперидинов. // *Журн. орг. химии в печати*

288. Wu C.-H., Galabov B., Wu J. I-Ch., Ilieva S., von R. Schleyer P., Allen W. D. Do π -conjugative effects facilitate S_N2 reactions? // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – V. 136. – N. 8. – P. 3118-3126.
289. Robiette R., Trieu-Van T., Aggarwal V. K., Harvey J. N. Activation of the S_N2 reaction by adjacent π systems: the critical role of electrostatic interactions and of dissociative character // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – V. 138. – N. 3. – P. 734-737.
290. Шадрикова В. А., Головин Е.В., Климошкин Ю.Н. Адамантирование производных пиридина // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2014. – Т. 50. – № 11. – С. 1725-1734.
291. Шадрикова В. А., Горшкова И. С., Конова Е. Д., Васильева Е. Н., Климошкин Ю. Н. Изучение взаимодействия изомерных гидроксипиридинов с 1-бромадамантаном // В сб. тез. докл. кластера конференций по органической химии «ОргХим-2013» . Санкт-Петербург, 2013 г. – С. 306-307.
292. Meislich H. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Edit by Klingsberg E.: New York: John Wiley & Sons – 1962. p. 614.
293. Elguero J., Marzin C., Katritzky A. R., Linda P. In *Advances in heterocyclic chemistry*. Supplement 1. Ch. 2. Edit by Katritzky A. R. and Boulton A. J. – 1976. New York: Academic Press. p. 158
294. Karelson M. M., Katritzky A. R., Szafran M., Zerner M. C. Quantitative predictions of tautomeric equilibria for 2-, 3-, and 4-substituted pyridines in both the gas phase and aqueous solution: combination of AM1 with reaction field theory // *J. Org. Chem.* – 1989. – V. 54. – N. 26. – P. 6030-6034.
295. Hammes G. G., Lillford P. J. Kinetic and equilibrium study of the hydrogen bond dimerization of 2-pyridone in hydrogen bonding solvents // *J. Am. Chem. Soc.* – 1970. – V. 92. – N. 26. – P. 7578-7585.
296. Sordo J. A., Klobukowski M., Fraga S. Theoretical study of the tautomeric equilibrium of 4(1H)-pyridinone in solution // *J. Am. Chem. Soc.* – 1985. – V. 107. – N. 25. – P. 7569-7572.
297. Boga C., Bonamartini A. C., Forlani L., Modarelli V., Righi L., Sgarabotto P., Todesco P. E. Reactions of hydroxypyridines with 1-chloro-2,4,6-trinitrobenzene – product structure, kinetics, and tautomerism // *Eur. J. Org. Chem.* – 2001. – V. 2001. – N. 6. – P. 1175-1182.
298. D'Angelo J. C., Colette T. W. A Method for the measurement of site-specific tautomeric and zwitterionic microspecies equilibrium constants // *Anal. Chem.* – 1997. – V. 69. – N. 8. – P. 1642-1650.

299. Al-Awadi N., Ballam J., Hemblade P. R., Taylor R. The mechanisms of thermal eliminations. Part 11. Rate data for pyrolysis of 2-alkoxy-pyridines to 2-pyridone, and of 2-ethoxypicolines to 2-picolones: nature and polarity of the transition state // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1982. – N. 9. – P. 1175-1177.
300. Gati W., Rammah M. M., Couty F., Evano G. *De novo* synthesis of 1,4-dihydropyridines and pyridines // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – V. 134. – N. 22. – P. 9078-9081.
301. Wolter M., Nordmann G., Job G. E., Buchwald S. L. Copper-catalyzed coupling of aryl iodides with aliphatic alcohols // *Org. Lett.* – 2002. – V. 4. – N. 6. – P. 973-976.
302. Pincock A. L., Pincock J. A., Stefanova R. Substituent effects on the rate constants for the photo-Claisen rearrangement of allyl aryl ethers // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – V. 124. – N. 33. – P. 9768-9778.
303. Carballada P. C., Mourtzis N., Felici M., Bonnet S., Nolte R. J. M., Williams R. M, De Cola L., Feiters M. C. Variation of the viologen electron relay in cyclodextrin-based self-assembled systems for photoinduced hydrogen evolution from water // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – V. 2012. – N. 34. – P. 6729-6736.
304. Ballesteros P., Claramunt R. M., Canada T., Foces-Foces C., Cano F. H., Elguero J., Fruchier A. A ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance and X-Ray Diffraction study of the tautomerism of 2-hydroxy- and 2,3-dihydroxy-pyridine N-oxides. X-Ray molecular structure of 2-hydroxypyridine N-oxide // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1990. – V. 1990. – N. 7. – P. 1215-1219.
305. Патент 2515498 РФ. Способ получения 1-(адамантил-1)-пиридиний бромида. / Шадрикова В. А., Горшкова И. С., Климошкин Ю. Н. – Заявлено 18.10.2012. – Оpubл. 27.04.2014. Бюл. № 12.
306. Pernak J., Michalak L., Krysinski J., Kuncewicz Z. Synthesis and antibiotic activity of 1-cycloalkoxymethyl-4-dimethylaminopyridinium and 1-[(1-alkoxy)ethyl]-4-dimethylaminopyridinium chlorides // *Arch. Pharm.* – 1995. – V. 328. – P. 531-533.
307. Шадрикова В. А., Головин Е. В., Ширяев В. А., Баймуратов М. Р., Рыбаков В. Б., Климошкин Ю. Н. Синтез адамантилсодержащих фенилпиперидинов // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2015. – Т. 51. – № 10. – С. 891-898.
308. Ischay M. A., Takase M. K., Bergman R. G., Ellman J. A. Unstabilized azomethine ylides for the stereoselective synthesis of substituted piperidines, tropanes, and azabicyclo[3.1.0] systems // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – N. 7. – P. 2478-2481.
309. Teichert J. F., Zhang S., van Zijl A. W., Slaa J. W., Minnaard A. J., Feringa B. L. Asymmetric allylic alkylation in combination with ring-closing metathesis for the

- preparation of chiral N-heterocycles // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – N. 20. – P. 4658-4660.
310. Шадрикова В. А., Ростова М.Ю., Костылева И.Б., Климочкин Ю.Н. Синтез 1-[2-(адамантил-1)-этил-1]-R-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридинов // В сб. тез. докл. XXV Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург, 2015 г. С. 444-445.
311. Шадрикова В. А., Погуляйко А. В., Костылева И. Б., Климочкин Ю. Н. Синтез 1-[2-(адамантил-1)-2-гидроксиэтил-1]-1,2,3,6-тетрагидропиридинов // В сб. тез. докл. XXVI Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург, 2016 г. С. 522-523.
312. Salamone M., Martella R., Bietti M. Hydrogen abstraction from cyclic amines by the cumyloxyl and benzyloxyl radicals. The role of stereoelectronic effects and of substrate/radical hydrogen bonding // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – N. 19. – P. 8556-8561.
313. Климочкин Ю. Н., Леонова М. В., Коржев И. Р., Моисеев И. К., Владыко Г. В., Коробченко Л. В., Бореко Е. И., Николаева С. Н. Противовирусная активность гидроксипроизводных адамантанового ряда // *Хим.-фарм. журн.* – 1992. – Т. 26. – № 7-8. – P. 58-59.
314. Kevill D. N., Upadhyay V. Solvolysis-decomposition of *N*-1-adamantyl-*N*-*p*-tolylcarbonyl chloride in hydroxylic solvents // *J. Phys. Org. Chem.* – 1997. – V. 10. – N. 8. – P. 600-606.
315. Rodríguez-Franco M. I., Fernández-Bachiller M. I. Complete assignment of the ^1H and ^{13}C NMR spectra of some *N*-benzyl-(piperidin or pyrrolidin)-purines // *Magn. Reson. Chem.* – 2002. – V. 40. – N. 8. – P. 549-550.
316. Casy A. F., Dewar G. H., Al-Deeb O. A. A. Stereochemical studies of the 4-alkyl-4-arylpiperidine class of opioid ligand // *Magn. Reson. Chem.* – 1989. – V. 27. – N. 10. – P. 964-972.
317. Casy A. F., Iorio M. A., Madani A. E. Stereochemical studies of 3-aryl-3-methylpiperidines of potential opioid ligand activities by high-resolution ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy // *Magn. Reson. Chem.* – 1987. – V. 25. – N. 6. – P. 524-530.
318. Casy A. F., Iorio M. A., Podo F. ^{13}C NMR studies of isomeric piperidine derivatives with opiate properties and related compounds // *Magn. Reson. Chem.* – 1981. – V. 15. – N. 3. – P. 275-279.

319. Baird M. S., Mellor J. M., Morris D. G. Riddell. F. G. In *Aliphatic, Alicyclic, and Saturated Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1. Part III. Ch. 1. Edit by Parker W.: Belfast Northern Ireland at The Universities Press. – 1973. p. 41.
320. Pines H. *Chemistry of Catalytic Hydrocarbon Conversions.*: London: Academic Press. – 1981. Ch. 1. p. 18.
321. Kevill D. N., Weitzel F. L. Kinetics and mechanism of the decomposition of 1-adamantyl chloroformate // *J. Am. Chem. Soc.* – 1968. – V. 90. – N. 23. – P. 6416-6420.
322. Prakash G. K. S., Paknia F., Mathew T., Mloston G., Joschek J. P., Olah G. A. Fluoroanalogs of DDT: Superacidic $\text{BF}_3\text{-H}_2\text{O}$ Catalyzed Facile Synthesis of 1,1,1-Trifluoro-2,2-diarylethanes and 1,1-Difluoro-2,2-diarylethanes // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – N. 15. – P. 4128-4131.
323. Beak P., Trancik R. J. Cationic aromatic substitution at the bridgehead of 1-substituted apocamphanes // *J. Am. Chem. Soc.* – 1968. – V. 90. – N. 10. – P. 2714-2715.
324. Parr R. G., Szentpály L., Liu S. Electrophilicity Index // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – V. 121. – N. 9. – P. 1922-1924.
325. Pérez P., Toro-Labbé A., Aizman A., Contreras R. Comparison between experimental and theoretical scales of electrophilicity in benzhydryl cations // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67. – N. 14. – P. 4747-4752.
326. Fürst A., Plattner P. A. Ueber Steroide und Sexualhormone; 2-alpha,3-alpha- und 2-beta,3-beta-Oxidocholestane; Konfiguration der 2-Oxy-cholestane // *Helv. Chim. Acta.* – 1949. – V. 32. – N. 1. – P. 275-283
327. Yoder R. A., Johnston J. N. A Case study in biomimetic total synthesis: polyolefin carbocyclizations to terpenes and steroids. // *Chem. Rev.* – 2005. – V. 105. – N. 12. – P. 4730-4756.
328. Tantillo D. J. Biosynthesis *via* carbocations: theoretical studies on terpene formation // *Nat. Prod. Rep.* – 2011. – V. 28. – N. 6. – P. 1035-1053.
329. Heathcock C. H., Ruggeri R. B., McClure K. F. Daphniphyllum alkaloids. 15. Total syntheses of (\pm)-methyl homodaphniphyllate and (\pm)-daphnilactone A // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57. – N. 9. – P. 2585–2594.
330. Fort R. C. *Adamantane: The chemistry of diamond molecules.* New York: Marcel Dekker. – 1976. p. 193.
331. J. E. Nordlander, F. Wu, S. P. Jindal, J. B. Hamilton. Acetolysis of 4-homoadamantyl tosylate // *J. Am. Chem. Soc.* - 1969. - V. 91. – N. 21. - P. 3962-3964.
332. M. A. McKerverey. Adamantane rearrangements // *Chem. Soc. Rev.* – 1974. – V. 3. – N. 4. – P. 479-512.

333. Yu Y., Li G., Zu L. The development of aza-pinacol and aza-semipinacol rearrangements for the synthesis of nitrogen-containing molecules // *Synlett.* – 2016. – V. 27. – N. 9. – P. 1303-1309.
334. Шадрикова В. А., Ширяев В.А. Климочкин Ю. Н. Синтез и химические свойства адамантансодержащих 1,2,3,6-тетрагидропиридинов // В сб. тез. докл. Международного конгресса по гетероциклической химии «КОСТ-2015». Москва, 2015 г. – С. 259.
335. Tars K., Leitans J., Kazaks A., Zelencova D., Liepinsh E., Kuka J., Makrecka M., Lola D., Andrianovs V., Gustina D., Grinberga S., Liepinsh E., Kalvinsh I., Dambrova M., Loza E., Pugovics O. Targeting carnitine biosynthesis: discovery of new inhibitors against γ -butyrobetaine hydroxylase // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57. – N. 6. – P. 2213-2236.
336. Schultz J. C., Houle F. A., Beauchamp J. L. Photoelectron spectroscopy of 1-propyl, 1-butyl, isobutyl, neopentyl, and 2-butyl radicals: free radical precursors to high-energy carbonium ion isomers // *J. Am. Chem. Soc.* – 1984. – V. 106. – N. 14. – P. 3917-3927.
337. Schleyer P. R., Funke E., Liggero S. H. Homoadamantane. I. A new synthesis. Conformational evidence. Degenerate 4-homoadamantyl cation // *J. Am. Chem. Soc.* - 1969. - V. 91. – N. 14. - P. 3965-3967.
338. Baker R.O., Bray M., Huggins J.W. Potential antiviral therapeutics for smallpox, monkeypox and other orthopoxvirus infections // *Antivir. Res.* – 2003. – V. 57. – N. 1-2. – P. 13-23.
339. Perrin D. D., Armarego W. L. F. Purification of laboratory chemicals. Third edition. Pergamon Press, Oxford. – 1988. – P. 391.
340. Sasaki T., Eguchi S., Toru T. Synthesis of adamantane derivatives. Preparation of some derivatives from adamantylacetic acid // *Inst. App. Org. Chem.* – 1967. – V. 41. – N. 1. – P. 238-240.
341. Cushman M., Golebiewski W., Pommier Y., Mazumder A., Reymen D., De Clercq E., Graham L., Rice W. Cosalane analogues with enhanced potencies as inhibitors of HIV-1 protease and integrase // *J. Med. Chem.* – 1995. – V. 38. – N. 3. – P. 443-452.
342. Osyanin V. A., Osipov D. V., Klimochkin Y. N. Reactions of o-quinone methides with pyridinium methylides: a diastereoselective synthesis of 1,2-dihydronaphtho[2,1-b]furans and 2,3-dihydrobenzofurans // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – N. 11. – P. 5505–5520.
343. Krumkalns E. V., Pfeifer W. Adamantylamines by direct amination of 1-bromoadamantane // *J. Med. Chem.* . – 1968. – V. 11. – N. 5. – P. 1103–1103.

344. Fokin A. A., Butova E. D., Barabash A. V., Hsu N. N., Tkachenko B. A., Fokina N. A., Schreiner P. R. Preparative synthesis of vinyl diamondoids // Synth. Commun. – 2013. – V. 43. – N. 13. – P. 1772-1777.
345. Бутов Г. М., Мохов В. М. Адамантирование насыщенных азотсодержащих гетероциклов // Журн. орг. химии – 2014. – Т. 50. – № 3. – С. 447-448.
346. Sheldrick G. M. Crystal structure refinement with *SHELXL* // Acta Crystallogr. C Struct. Chem. – 2008. – C71. – P. 3-8.
347. Кристаллографическая база данных The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) // Ресурсы Интернет <http://www.ccdc.cam.ac.uk/mercury/>

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках проектной части государственного задания на научно-исследовательскую работу (4.1597.2014/К).

Выражаю искреннюю благодарность своему научному руководителю – профессору, доктору химических наук Климочкину Юрию Николаевичу за помощь при выполнении и написании диссертационной работы, а также за ценные уроки и советы в науке и жизни.

Отдельно благодарю н.с. Головина Е.В. и к.х.н. Баймуратова М.Р. за выполнение спектральных исследований полученных соединений; к.х.н., доцента Ширяева В.А. за проведение квантово-химических расчетов; д.х.н., профессора Осянина В.А. – рецензента на предзащите работы – за внимательное отношение к моей работе, ценные замечания и полезные советы; к.х.н., доцента Осипова Д.В. за обсуждение экспериментальных результатов и помощь в оформлении работы; к.х.н, доцента Ивлёву Е.А. за поддержку и своевременную помощь при подготовке диссертации, автореферата и сопутствующей документации. Сердечно благодарю к.х.н., доцента Земцову М.Н. за знакомство с химией азотсодержащих гетероциклических соединений, а также весь коллектив кафедры органической химии СамГТУ за полученные мной знания, умения, навыки и моральную поддержку на протяжении выполнения данной работы.

Считаю необходимым отметить помощь при проведении экспериментальных исследований, которую оказали Ильина И.С., Конова Е.Д., Ростова М.Ю. и Погуляйко А.В.

Благодарю своего мужа, свою семью и своих друзей за доверие, терпение, любовь и поддержку.