

ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 3-БРОММЕТИЛ-5,7-ДИМЕТИЛ-2-ОКСААДАМАНТАН-1-ОЛА В СЕРНОЙ КИСЛОТЕ¹

© 2023 г. Е. А. Ивлева^{а, *}, Е. В. Симатова^а, М. С. Заборская^а, М. С. Казачкова^а, В. Б. Рыбаков^б, Ю. Н. Климочкин^а

^а ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244

^б ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы 1/3

*e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru

Поступила в редакцию 16.09.2022 г.

После доработки 10.10.2022 г.

Принята к публикации 12.10.2022 г.

Исследованы реакции 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ола в среде 96%-ной кислоты как в присутствии, так и в отсутствии нуклеофилов. В ходе реакций протекает ряд структурных трансформаций 2-оксаадамантанового каркаса, а также открываются пути к труднодоступным 1,2,3-тризамещенным адамантанам. Изучены особенности строения полученных соединений с помощью 2D ЯМР спектроскопии и РСА. Полученные соединения могут быть использованы в направленном синтезе новых каркасных гетероциклов с целью изучения биологической активности.

Ключевые слова: 2-оксаадамантан, серная кислота, трансаннулярная циклизация, структурная трансформация, химические свойства, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0514749223030084, **EDN:** SZLDCB

ВВЕДЕНИЕ

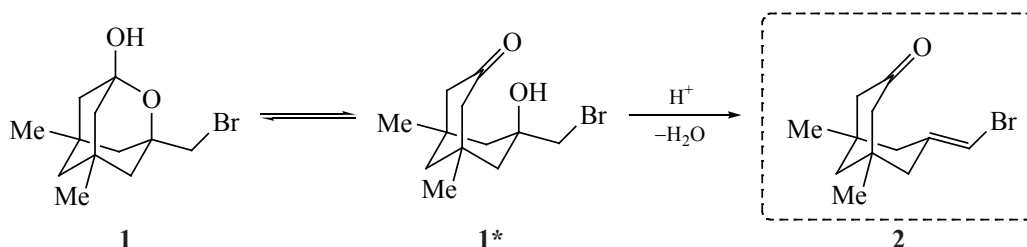
Соединения каркасной структуры являются предметом непрерывных исследований на протяжении многих лет. Полифункциональные производные адамантана нашли свое применение в качестве взрывчатых веществ [1], топлив авиакосмической техники [2, 3], катализаторов [4], в создании металлорганических координационных полимеров [5–7], пористых материалов [8], хемилюминисцентных молекулярных зондов [9–11], молекулярных электронных устройств [12]. На сегодняшний день некоторые из производных адамантана введены в медицинскую практику [13–16], многие находятся на стадии клинических испытаний. При

этом исследования в области изучения биологической активности производных адамантана продолжают интенсивно развиваться [17–31].

В то же время биологическая активность и другие области применения гетероаналогов адамантана, в частности, производных 2-оксаадамантана, изучены значительно хуже. Вероятно, это связано с низкой синтетической доступностью производных 2-оксаадамантана. Имеются сведения, что в ряде случаев производные 2-оксаадамантана обладают большей активностью по сравнению с аналогами адамантана. Например, амины с каркасом 2-оксаадамантана являются более сильными ингибиторами рецепторов NMDA, чем амантадин [32, 33]. 2-Оксаадамантил-1-мочевины являются ингибиторами растворимых ингибиторов эпокси-гидролазы [34]. Производные 2-оксаадамантана

¹ Статья посвящается юбилею главного редактора журнала академика РАН И.П. Белецкой.

Схема 1



являются субстратами в синтезе гупринов [35], ингибиторов ацетилхолинэстеразы [36], конформационно жестких краун-эфиров [37, 38] и криптанов [39]. Отмечено, что некоторые из ионофоров, содержащих 2-оксаадамантановый фрагмент, проявляют сравнимую с известными краун-эфирами селективность связывания с ионами щелочных металлов.

В предыдущей работе мы подробно описывали существующие методы и подходы к построению системы 2-оксаадамантана [40] и их ограничения и предложили новый оригинальный способ получения его производных. В настоящей работе изучены превращения 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ола в кислых средах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве объекта исследования был выбран 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ол (1), полученный из 5,7-диметил-1,3-дибромадамантана. Наличие в структуре исходного субстрата 1 гидроксигруппы в узловом положении каркаса побуждает осуществить ряд превращений в среде концентрированной серной кислоты с целью получения широкого круга новых функциональных производных аналогично соединениям адамантана. Основываясь на имеющемся опыте [41–48], мы решили начать с реакции Коха–Хаафа с целью получения карбоновой кислоты 2-оксаадамантанового ряда. Реакцию проводили при комнатной температуре в среде 96%-ной серной кислоты. При проведении реакции с большим избытком муравьиной кислоты (100 экв) через 20 ч в смеси присутствовали непрореагировавший субстрат 1 и 1,5-диметил-7-(бромметилен)бицикло[3.3.1]нонан-3-он (2) в соотношении 1:1 по данным ГХ-МС. Карбоновой кислоты обнаружено не было. Образование соединения 2 заключается, вероятно, в дегидратации 1* – раскрытой формы исходного

субстрата 1, находящихся в равновесии в реакционной смеси (схема 1).

В спектре ЯМР ¹³C полученной смеси имеются характеристичные сигналы атомов углерода двойной связи, проявляющиеся в области 133–135 м.д., и сигнал карбонильной группы при 210.6 м.д., а также сигналы атомов углерода исходного субстрата. В индивидуальном виде продукт 2 выделить не удалось, несмотря на многочисленные попытки варьирования условий реакции.

При уменьшении количества муравьиной кислоты до 30 экв и выдерживании реакционной смеси в течение 15 ч в результате реакции образуется смесь продуктов, состоящая из 5,7-диметил-3-бромметил-2-оксаадамантан-1-карбоновой кислоты (3) и 5,7-диметил-1,2,3-трибромадамантана (4) (схема 2). При этом содержание карбоновой кислоты² составляет 28%, а продукта 4 – 72% по данным ГЖХ. Из полученной смеси выделить кислоту 3 не удалось.

При проведении аналогичной реакции 1 с толуолом в среде 96%-ной серной кислоты также была получена трудноразделимая смесь веществ, в которой преобладал продукт 4.

Мы предположили, что образование 5,7-диметил-1,2,3-трибромадамантана (4) – результат взаимодействия исходного субстрата 1 с 96%-ной серной кислотой. Действительно, через 3 ч в реакционной смеси присутствует только продукт 4 согласно данным ГЖХ. Выход 5,7-диметил-1,2,3-трибромадамантана (4) составил 31%. Из маточного раствора многократной экстракцией бутанолом был выделен 5,7-диметил-1,2,3-адамантантриол (5) в смеси с промежуточно образующимися соединениями (схема 3).

² Предварительная дериватизация раствором диазометана на стадии пробоподготовки

Схема 2

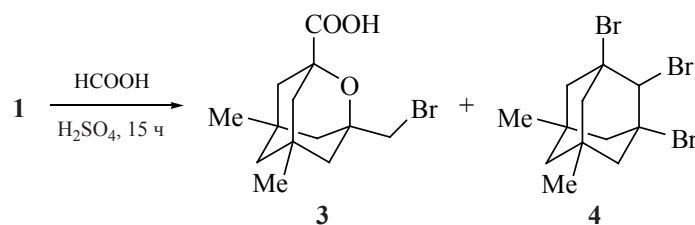
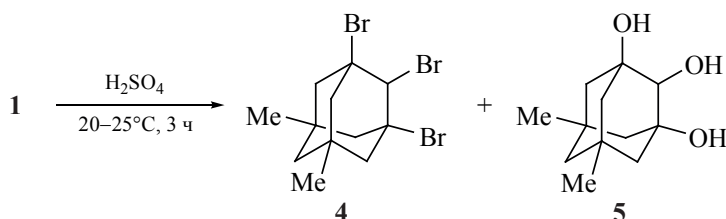


Схема 3



Структуру соединения **4** подтверждали с помощью спектров ^1H - ^{13}C HMBC и ^1H - ^{13}C HETCOR. В спектре ЯМР ^1H присутствуют синглетные сигналы неэквивалентных метильных групп (0.91 и 0.94 м.д.), в виде синглета проявляется сигнал протонов при C^6 (1.28 м.д.). Протоны при C^8 и C^9 проявляются в виде двух дублетов с КССВ 12.6 Гц в области 1.78 и 2.60 м.д., а протонам при C^4 и C^{10} соответствует мультиплет при 2.20–2.29 м.д. При 4.66 м.д. проявляется метиновый атом водорода адамантанового каркаса в виде синглета. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал при 63.8 м.д. соответствует четвертичным атомам углерода $\text{C}^{1,3}$, связанным с бромом. Сигнал атома углерода C^2 проявляется в области слабого поля при 72.9 м.д. В спектре ^1H - ^{13}C HMBC для метинового протона при C^2 наблюдаются корреляции с атомами углерода $\text{C}^{8,9}$ (47.6 м.д.) (рис. 1). Для однозначного подтверждения структуры были выращены монокристаллы соединения **4** из гексана, и проведен РСА (рис. 2).

Образование триола **5**, предположительно, протекает через ряд последовательных превращений,

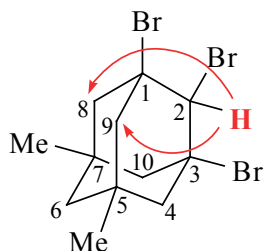


Рис. 1. Дальние взаимодействия атома водорода при C^2 в спектре ^1H - ^{13}C HMBC соединения **4**

включающих протонирование **2** с образованием карбокатиона **A**, присоединение молекулы воды и образование геминального спирта **B**, который быстро превращается в карбальдегид **C** с элиминированием молекулы HBr . Дальнейшее протонирование приводит к трансаннулярной циклизации в адамантановый каркас (схема 4).

Одновременно происходит протонирование **2** и трансаннулярная циклизация в адамантановый каркас. Образующийся карбокатион **D** стабилизируется бромид-анионом из HBr , которая высвобождается на стадии получения триола **5**. Нуклеофильное замещение OH -группы на бром

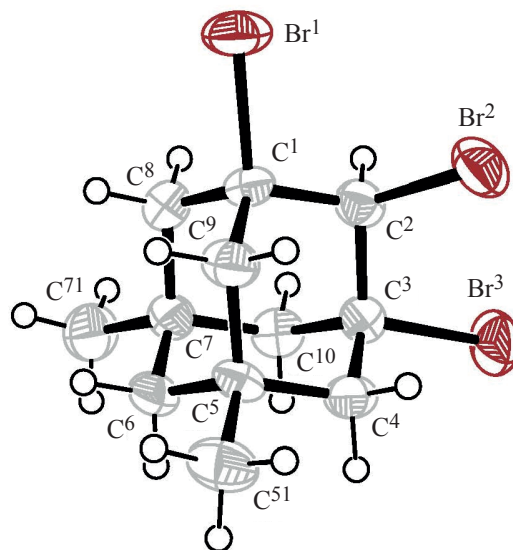
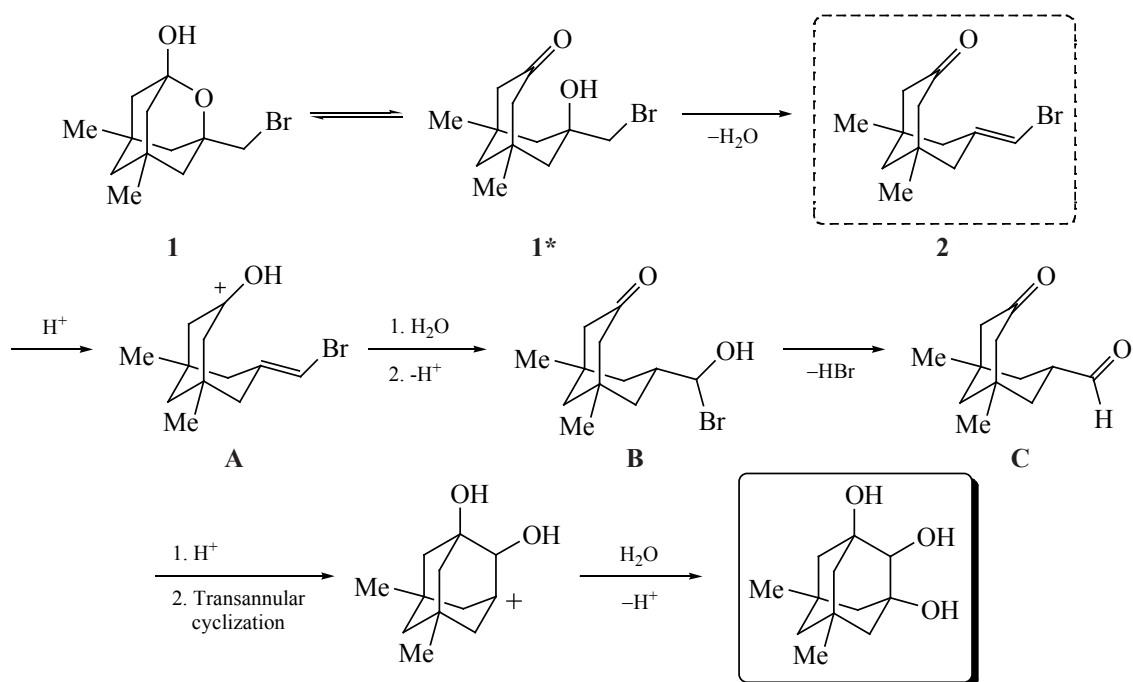


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **4** в представлении неводородных атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30%-ной вероятностью [49]

Схема 4



приводит к образованию трибромида **4** (схема 5).

В пользу представленного пути свидетельствуют литературные данные о получении 1,2,3-тризамещенных адамантанов посредством трансаннулярной циклизации биснепредельных бицикло[3.3.1]нонанов в кислых средах [50, 51].

В то же время при введении соединения **1** в реакцию Риттера с ацетонитрилом в 96%-ной H_2SO_4 образования 5,7-диметил-1,2,3-трибромадаманта-

на **4** зафиксировано не было. Анализ реакционной смеси через 2 ч показал наличие двух соединений: целевого ацетамида **6** и соединения **2** (87 и 13% соответственно). Более длительное выдерживание (17 ч) приводит к исчезновению промежуточного продукта **2**: в реакционной смеси содержится только продукт **6** (схема 6). Возможно, образования трибромида **5** не происходит вследствие снижения кислотности реакционной среды после добавления ацетонитрила.

Схема 5

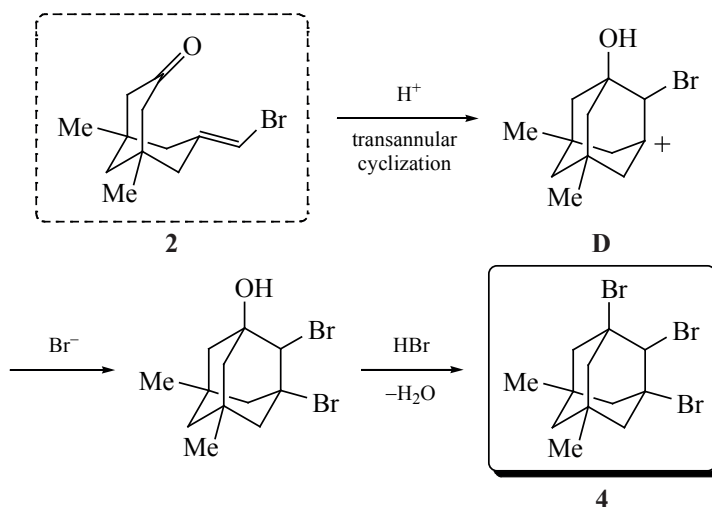
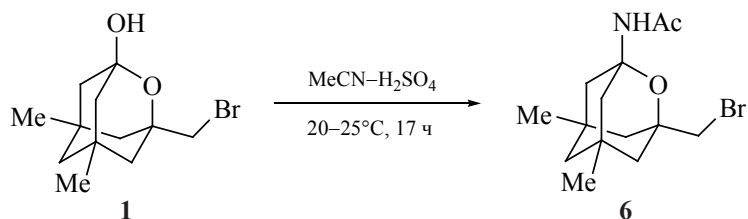


Схема 6



Мы предполагаем, что образование ацетамида **6** протекает по следующему пути: субстрат **1**, находящийся в равновесии со своей раскрытой формой **1***, протонируется по атому кислорода карбонильной группы и дает катион **E**, а дальнейшее взаимодействие с ацетонитрилом по механизму реакции Риттера, протонирование, дегидратация и циклизация приводят к целевому продукту (схема 7).

Выход продукта **6** составил 79%. В спектре ЯМР ^1H сигнал протонов метильной группы ацетамидного фрагмента проявляется при 1.95 м.д. в виде синглета, протон NH резонирует при 5.81 м.д. в виде синглета. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал четвертичного атома углерода, связанного с ацетамидным фрагментом, проявляется при 86.8 м.д. Четвертичный атом углерода ацетиламиногруппы резонирует при 171.3 м.д.

Ацетамид **6** превращали в соответствующий амин путем кипячения в разбавленной соляной кислоте. Продукт выделен в виде гидрохлорида **7** с выходом 81% (схема 8). В спектре ЯМР ^1H сиг-

нал протонированной аминогруппы проявляется в виде синглета при 8.93 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал четвертичного атома углерода, связанного с протонированной аминогруппой, проявляется при 83.5 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировались на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1 (Япония). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре JEOLNMR-ECX400 (Япония) (400, 100 МГц, соответственно), внутренний стандарт ТМС. Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ м.д. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре FinniganTrace DSQ (США) с энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Изучение количественного состава смесей проводили на газовом хроматографе «ThermoScientific Focus GC» (США). Кварцевая колонка DB-5: 30 м×0.32 мм. Температура колонки 80 до 340°C (скорость нагрева 20°C/мин). Температура испарителя 250°C. Газ-носитель – гелий.

Схема 7

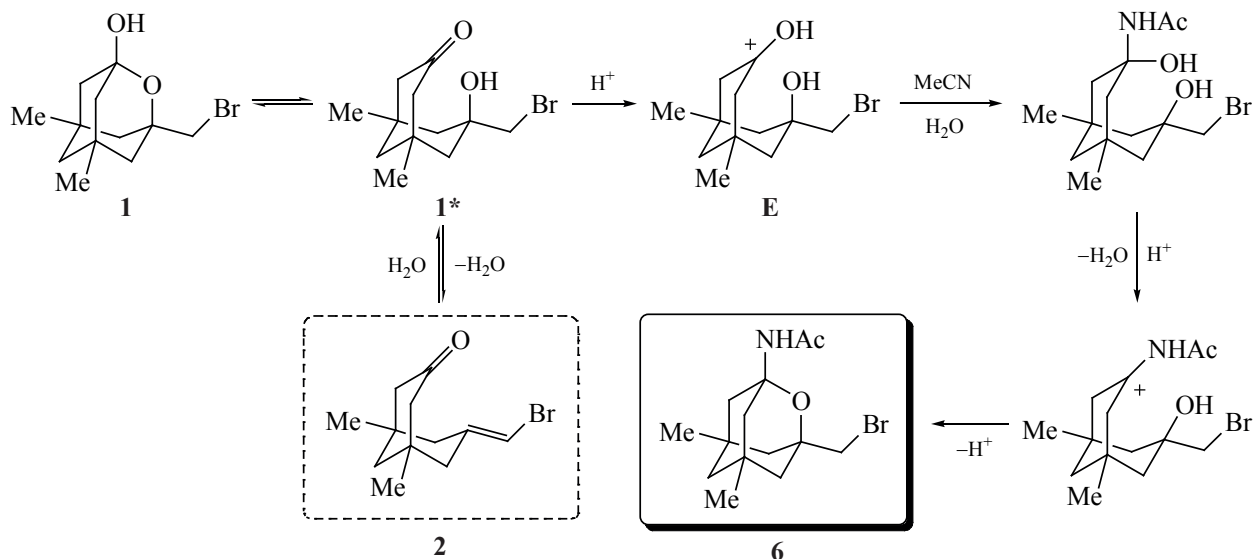
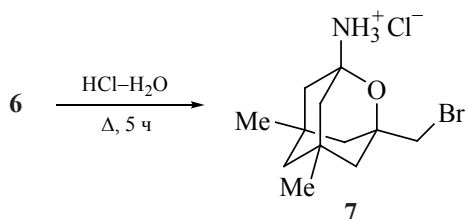


Схема 8



Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе МРМ-Н2 90-264V/АС (Германия), не корректировались. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector 3000 ЕА (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. Чистота соединений $\geq 96.0\%$.

Синтез 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантанола-1 (1). К раствору 3 г (9.3 ммоль) 5,7-диметил-1,3-дибромадамантана в 3 мл хлористого метилена в течение 10 мин при перемешивании при комнатной температуре добавляли 9 мл (0.22 моль) дымящей азотной кислоты. Реакционную смесь выдерживали в течение 15 мин и выливали на измельченный лед. Затем экстрагировали хлористым метиленом (4×20 мл), экстракт промывали раствором бисульфита натрия (2×20 мл), а затем 10%-ным водным раствором NaOH (1×20 мл). После этого экстракт сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из 7 мл гексана. Выпавший осадок отфильтровывали, маточный раствор упаривали и еще раз перекристаллизовывали из 8 мл гексана. Выход 1.54 г (60%), бесцветные кристаллы, т.пл. 98.0–99.5°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3427, 2943, 2920, 2862, 2843. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.96 с (6H, 2 CH_3), 1.18–1.47 м (10H, CH_{Ad}), 2.74 с (1H, OH), 3.34 с (2H, CH_2Cl). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 29.1 (CH_3), 33.4 (C), 41.1 (CH_2), 43.6 (CH_2), 47.0 (CH_2), 48.3 (CH_2), 76.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 96.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 276 (11) [$M+2$] $^+$, 274 (12) [M] $^+$, 196 (14), 195 (100), 194 (34), 138 (34), 135 (20).

3-Бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантанол-1 в реакции Коха–Хаафа. К раствору 0.2 г (0.73 ммоль) 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантанола-1 (1) в 0.4 мл хлористого метилена в течение 5 мин при перемешивании при комнатной температуре по каплям добавляли

2 мл (0.037 моль) 96%-ной серной кислоты, а затем 2.7 мл (0.0716 моль) муравьиной кислоты. Реакционную смесь выдерживали в течение 20 ч и выливали на измельченный лед. Затем экстрагировали хлористым метиленом (4×10 мл), экстракт промывали насыщенным раствором соды (2×10 мл). После этого экстракт сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали в вакууме. В остатке смесь продуктов, состоящая из исходного субстрата 1 и 1,5-диметил-7-(бромметилен)бицикло[3.3.1]нонан-3-она (2) в соотношении 1:1. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (2): 27.9 (CH_3), 31.1 (CH_3), 34.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 36.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 37.4 (CH_2), 40.8 (CH_2), 45.6 (CH_2), 52.3 (CH_2), 54.8 (CH_2), 133.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 134.8 (CH), 210.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 257 (< 1) [M] $^+$, 256 (< 1) [$M^+ - 1$], 203 (< 1), 201 (4), 199 (3), 198 (2), 178 (30), 177 (36), 120 (18), 119 (100), 105 (16), 93 (17), 91 (24), 77 (16).

Синтез 1,2,3-трибром-5,7-диметиладаманта-на (4). К раствору 0.2 г (0.73 ммоль) 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантанола-1 (1) в 0.2 мл хлористого метилена в течение 10 мин при перемешивании при комнатной температуре по каплям добавляли 2 мл (0.038 моль) 96%-ной серной кислоты. Реакционную смесь выдерживали в течение 3 ч и выливали на измельченный лед. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из гексана. Выход 0.09 г (31%), т.пл. 162–164°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2945, 2906, 2868, 2839, 704. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.91 с (3H, CH_3), 0.94 с (3H, CH_3), 1.28 с (2H $^{6,6'}$), 1.78 д (2H, H $^{8,8'}$, 2J 12.6 Гц), 2.20–2.29 м (4H $^{4,4',10,10'}$), 2.60 д (2H, H $^{9,9'}$, 2J 12.6 Гц), 4.66 с (1H, H 2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 27.9 (CH_3), 28.6 (CH_3), 37.9 (C 7), 38.3 (C 5), 47.6 (C $^{8,9}\text{H}_2$), 48.6 (C $^{6}\text{H}_2$), 54.2 (C $^{4,10}\text{H}_2$), 63.9 (C 1,3), 72.9 (C ^2H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 400 (< 1) [M] $^+$, 323 (48), 321 (100), 319 (58), 241 (22), 239 (24), 160 (22), 159 (86), 105 (38), 91 (20), 77 (18). Найдено, %: C 36.08; H 4.37. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{Br}_3$. Вычислено, %: C 35.94; H 4.27.

Синтез N-[3-(бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантантил)ацетамида (6). К раствору 0.2 г (0.73 ммоль) 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантанола-1 (1) в 0.4 мл хлористого метилена в течение 5 мин при перемешивании при комнатной температуре по каплям добавляли 2 мл (0.038 моль) 96%-ной серной кислоты, а затем 4 мл (0.076 моль)

ацетонитрила. Реакционную смесь выдерживали в течение 17 ч и выливали на измельченный лед. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали небольшим количеством воды. Из маточного раствора продукт дополнительно экстрагировали хлористым метиленом (3×5 мл). Растворитель сушили над Na_2SO_4 , а затем упаривали в вакууме. Выход 0.092 г (79%), т.пл. 153–155°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3226, 2939, 2918, 2858, 2839, 1633. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.94 с (6H, CH_3), 1.13–1.17 м (1H, H_{Ad}), 1.24–1.31 м (3H, H_{Ad}), 1.41–1.46 м (4H, H_{Ad}), 1.95 с (3H, CH_3), 2.09–2.12 м (2H, H_{Ad}), 3.30 с (2H, CH_2Br), 5.81 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 23.9 (CH_3), 29.2 (CH_3), 32.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 41.1 (CH_2), 43.8 (CH_2), 44.5 (CH_2), 47.9 (CH_2Br), 75.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 86.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 171.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 317 (40) [$M+1$] $^+$, 315 (41) [$M-1$] $^+$, 222 (28), 218 (94), 217 (36), 180 (50), 177 (52), 164 (100), 122 (36), 121 (40), 93 (32), 43 (48). Найдено, %: C 53.08; H 6.93, N 4.32. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{BrNO}_2$. Вычислено, %: C 53.17; H 7.01; N 4.43.

Синтез гидрохлорида 5,7-диметил-3-бромметил-2-оксаадамантан-1-амин) (7). К 0.2 г (0.63 ммоль) *N*-(5,7-диметил-3-бромметил-2-окса-1-адамантантил)ацетамида (4) добавляли 2 мл воды и 2 мл концентрированной соляной кислоты. Полученную смесь нагревали при кипении в течение 5 ч и упаривали в вакууме. К остатку добавили 10 мл хлористого метилена, не растворившийся осадок отфильтровали, маточный раствор упарили в вакууме. Продукт перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход составил 0.16 г (81%), т.пл. 290–292°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3360, 2951, 2909, 2841. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.89 с (6H, CH_3), 1.14–1.55 м (10H, H_{Ad}), 3.48 с (2H, CH_2), 8.93 с (3H, NH_3). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 29.1 (CH_3), 32.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 41.8 (CH_2), 42.9 (CH_2), 43.5 (CH_2), 47.4 (CH_2), 75.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 83.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 46.53; H 6.73, N 4.42. $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{BrClNO}$. Вычислено, %: C 46.40; H 6.81; N 4.51.

Рентгеноструктурное исследование соединения 4. Кристаллы продукта 4, пригодные для РСА, выращены из гексана путем медленного испарения при комнатной температуре.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 4 проведено на дифрактометре

Stoe STADI VARI Pilatus-100K (CuK_α -излучение). Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Все расчеты проведены с использованием программного комплекса SHELX [52]. Изображение молекулы получено с использованием программы ORTEP [53]. Структурные параметры соединения 2 депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1921976 [49]).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведена функционализация 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ола в среде 96%-ной серной кислоты. Реакции протекают через промежуточное образование 1,5-диметил-7-(бромметилен)бицикло[3.3.1]нонан-3-она. В отсутствии внешних нуклеофилов происходит скелетная перегруппировка каркаса 2-оксаадамантана в адамантан и открывается путь к синтезу труднодоступных 1,2,3-тризамещенных адамантанов.

Добавление внешних нуклеофилов приводит к снижению кислотности реакционной среды и образованию смеси продуктов с преобладанием в ней 5,7-диметил-1,2,3-трибромаадамантана. В случае использования ацетонитрила получен исключительно продукт реакции Риттера. Гидролизом полученного ацетамида синтезирован амин 2-оксаадамантановой структуры. Полученные соединения могут быть использованы в качестве исходных субстратов в синтезе веществ с широким спектром биологической активности.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научно-го оборудования центра коллективного пользования СамГТУ «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов», а также дифрактометра Stoe STADI VARI Pilatus100K, приобретенного по программе развития МГУ.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Синтез соединений выполнен при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-73-00250). Исследование спектральных характеристик выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № FSSE-2023-0003)

в рамках государственного задания Самарского государственного технического университета.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ивлева Елена Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5778-860X>

Рыбаков Виктор Борисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6720-0619>

Климочкин Юрий Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-4040>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Klapötke T.M., Krumm B., Widera A. *ChemPlusChem*. **2018**, 83, 61–69. doi 10.1002/cplu.201700542
2. Harrison K.W., Rosenkoetter K.E., Harvey B.G. *Energy Fuels*. **2018**, 32, 7786–7791. doi 10.1021/acs.energyfuels.8b00792
3. Xie J., Zhang X., Xie J., Xu J., Pan L., Zou J.-J. *Fuel*. **2019**, 239, 652–658. doi 10.1016/j.fuel.2018.11.064
4. Agnew-Francis K.A., Williams C.M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 675–700. doi 10.1002/adsc.201500949
5. Pavlov D., Sukhikh T., Filatov E., Potapov A. *Molecules*. **2019**, 24, 2717–2728. doi 10.3390/molecules24152717
6. Parmar B., Patel P., Murali V., Rachuri Y., Kureshy R.I., Khan N.H., Suresh E. *Inorg. Chem. Front.* **2018**, 5, 2630–2640. doi 10.1039/C8QI00744F
7. Zheng Y.-Z., Zheng Z., Tong M.-L., Chen X.-M. *Polyhedron*. **2013**, 52, 1159–1168. doi 10.1016/j.poly.2012.06.051
8. Nasrallah H., Hierso J.-C. *Chem. Mater.* **2019**, 31, 619–642. doi 10.1021/acs.chemmater.8b04508
9. Ryan L.S., Nakatsuka A., Lippert A.R. *Results Chem.* **2021**, 3, 100106. doi 10.1016/j.rechem.2021.100106
10. Kagalwala H.N., Reeves R.T., Lippert A.R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2022**, 68, 102134. doi 10.1016/j.cbpa.2022.102134
11. Vacher M., Galván I.F., Ding B.-W., Schramm S., Berraud-Pache R., Naumov P., Ferré N., Liu Y.-J., Navizet I., Roca-Sanjuán D., Baader W.J., Lindh R. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 6927–6974. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00649
12. Gu Y., Zhou X., Li Y., Wu K., Wang F., Huang M., Guo F., Wang Y., Gong S., Ma D., Yang C. *Org. Electron.* **2015**, 25, 193–199. doi 10.1016/j.orgel.2015.06.036
13. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3516–3604. doi 10.1021/cr100264t
14. Stockdale T.P., Williams C.M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 7737–7763. doi 10.1039/c4cs00477a
15. Spilovska K., Zemek F., Korabecny J., Nepovimova E., Soukup O., Windisch M., Kuca K. *Curr. Med. Chem.* **2016**, 23, 3245–3266. doi 10.2174/0929867323666160525114026
16. Lamoureux G., Artavia G. *Curr. Med. Chem.* **2010**, 17, 2967–2978. doi 10.2174/092986710792065027
17. Zarubaev V.V., Golod E.L., Anfimov P.M., Shtro A.A., Saraev V.V., Gavrilov A.S., Logvinov A.V., Kiselev O.I. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 839–848. doi 10.1016/j.bmc.2009.11.047
18. Suslov E.V., Mozhaytsev E.S., Korchagina D.V., Bormotov N.I., Yarovaya O.I., Volcho K.P., Serova O.A., Agafonov A.P., Maksyutov R.A., Shishkina L.N., Salakhutdinov N.F. *RSC Med. Chem.* **2020**, 11, 1185–1195. doi 10.1039/D0MD00108B
19. Спасов А.А., Хамидова Т.В., Бугаева Л.И., Морозов И.С. *Хим.-фарм. ж.* **2000**, 34, 3–9. [Spasov A.A., Khamidova T.V., Bugaeva L.I., Morozov I.S. *Pharm. Chem. J.* **2000**, 34, 1–7.] doi 10.1007/BF02524549
20. Papanastasiou I., Tsotinis A., Kolocouris N., Nikas S.P., Vamvakides A. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 1966–1975. doi 10.1007/s00044-013-0798-7
21. Kadernani Y.E., Zindo F.T., Kapp E., Malan S.F., Joubert J. *Med. Chem. Commun.* **2014**, 5, 1678–1684. doi 10.1039/C4MD00244J
22. Protopopova M., Hanrahan C., Nikonenko B., Samala R., Chen P., Gearhart J., Einck L., Nacy C.A.J. *Antimicrob. Chemother.* **2005**, 56, 968–974. doi 10.1093/jac/dki319
23. Cheng H., Hoffman J., LeSajiv P., Nair K., Cripps S., Matthews J., Smith C., Yang M., Kupchinsky S., Dress K., Edwards M., Cole B., Walters E., Loh C., Ermoloeff J., Fanjul A., Bhat G. B., Herrera J., Pauly T., Hosea N., Paderes G., Rejto P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2897–2902. doi 10.1016/j.bmcl.2010.03.032
24. Dembitsky V.M., Gloriovova T.A., Poroikov V.V. *Bio. Biophys. Res. Commun.* **2020**, 529, 1225–1241. doi 10.1016/j.bbrc.2020.06.123
25. Шокова Э.А., Ковалев В.В. *Хим.-фарм. ж.* **2016**, 50, 3–15. [Shokova E. A., Kovalev V. V. *Pharm. Chem. J.* **2016**, 50, 63–75.] doi 10.1007/s11094-016-1400-7
26. Спасов А.А., Васильев П.М., Бабков Д.А., Прохорова Т.Ю., Стурова Е.А., Климочкин Ю.Н., Леонова М.В., Баймуратов М.Р. *Биоорг. хим.* **2017**, 43, 420–426. [Spasov A.A., Vasil'ev P.M., Babkov D.A., Prokhorova T.Y., Sturova E.A., Klimochkin Y.N.,

- Leonova M.V., Baimuratov M.R. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2017**, *43*, 449–455. doi 10.1134/S1068162017040124
27. Liu Z., Yang S., Jin X., Zhang G., Guo B., Chen H., Yu P., Sun Y., Zhang Z., Wang Y. *Med. Chem. Commun.* **2017**, *8*, 135–147. doi 10.1039/c6md00509h
28. Ширяев В.А., Климошкин Ю.Н. *ХТС.* **2020**, *56*, 626–635. [Shiryaev V.A., Klimochkin Y.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 626–635.] doi 10.1007/s10593-020-02712-6
29. Климошкин Ю.Н., Ширяев В.А., Леонова М.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, *64*, 1473–1496. [Klimochkin Y.N., Shiryaev V.A., Leonova M.V. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 1473–1496.] doi 10.1007/s11172-015-1035-y
30. Shiryaev V.A., Skomorohov M.Yu., Leonova M.V., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Agafonov A.P., Maksyutov R.A., Klimochkin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *221*, 113485. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113485
31. Shiryaev V.A., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Zefirov N.S., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Baimuratov M.R., Bormasheva K.M., Gruzd Y.A., Ivleva E.A., Leonova M.V., Lukashenko A.V., Osipov D.V., Osyanin V.A., Reznikov A.N., Shadriskova V.A., Sibiryakova A.E., Tkachenko I.M., Klimochkin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *158*, 214–235. doi 10.1016/j.ejmech.2018.08.009
32. Duque M.D., Camps P., Profire L., Montaner S., Vázquez S., Sureda F.X., Mallol J., López-Querol M., Naesens L., De Clercq E., Prathalingam S.R., Kelly J.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3198–3206. doi 10.1016/j.bmc.2009.02.007
33. Leiva R., Gazzarrini S., Esplugas R., Moroni A., Naesens L., Sureda F.X., Vázquez S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1272–1275. doi 10.1016/j.tetlet.2015.01.160
34. Codony S., Pujol E., Pizarro J., Feixas F., Valverde E., Loza M.I., Brea J.M., Saez E., Oyarzabal J., Pineda-Lucena A., Perez B., Perez C., Rodríguez-Franco M.I., Leiva R., Osuna S., Morisseau C., Hammock B.D., Vazquez-Carrera M., Vazquez S. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 9237–9257. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00310
35. Ronco C., Jean L., Renard P.Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *66*, 7399–7404. doi 10.1016/j.tet.2010.07.021
36. Ronco C., Foucault R., Gillon E., Bohn P., Nachon F., Jean L., Renard P.Y. *ChemMedChem.* **2011**, *6*, 876–888. doi 10.1002/cmdc.201000523
37. Mlinarić-Majerski K., Kragol G. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 449–457.
38. Marchand A.P., Kumar K.A., McKim A.S. *Tetrahedron.* **1997**, *53*, 3467–3474. doi 10.1016/S0040-4020(97)00075-6
39. Ramljak T.S., Despotovic I., Mlinaric-Majerski K. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 10610–10620. doi 10.1016/j.tet.2013.10.039
40. Ивлева Е.А., Клепиков В.В., Хатмуллина Ю.Э., Рыбаков В.Б., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, 51–60. [Ivleva E.A., Klepikov V.V., Khatmullina Yu.E., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 38–46.] doi 10.1134/S1070428022010043
41. Моисеев И.К., Дорошенко Р.И. *ЖОрХ.* **1983**, *19*, 1117–1118.
42. Моисеев И.К., Багрий Е.И., Климошкин Ю.Н., Долгополова Т.Н., Трахтенберг П.Л., Земцова М.Н. *Изв. АН. СССР. Сер. хим.* **1985**, *9*, 2141–2143. [Moiseev I.K., Bagrii E.I., Klimochkin Yu.N., Dolgoplova T.N., Zemtsova M.N., Trakhtenberg P.L. *Russ. Chem. Bull.* **1985**, *9*, 1980–1982.] doi 10.1007/BF00953950
43. Ширяев А.К., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **2001**, *37*, 781–782. [Shiryaev A.K., Moiseev I. K. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 746–747.] doi 10.1023/A:1012428724127
44. Моисеев И.К., Стулин Н.В., Юдашкин А.В., Климошкин Ю.Н. *ЖОХ.* **1985**, *55*, 1655–1656.
45. Климошкин Ю.Н., Вологин М.Ф., Коржев И.Р., Багрий Е.И. *Нефтехимия.* **2001**, *41*, 30–32.
46. Ивлева Е.А., Ткаченко И.М., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 1567–1572. [Ivleva E.A., Tkachenko I.M., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1558–1564.] doi 10.1134/S1070428016110026
47. Климошкин Ю.Н., Ивлева Е.А., Ширяев В.А. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 373–383. [Klimochkin Y.N., Ivleva E.A., Shiryaev V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 355–363.] doi 10.1134/S1070428021030052
48. Климошкин Ю.Н., Ивлева Е.А. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, 484–494. [Klimochkin Y.N., Ivleva E.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 669–678.] doi 10.1134/S1070428022050050
49. Ivleva E.A., Petrova E.V., Klimochkin Y.N., Rybakov V.B. CCDC 1921976: Experimental Crystal Structure Determination. CSD Commun. **2019**. doi 10.5517/ccdc.csd.cc22hz7t
50. Юрченко А.Г., Мурзинова З.Н., Степанов Ф.Н. *ЖОрХ.* **1972**, *8*, 2332–2339.
51. Юрченко А.Г., Мурзинова З.Н., Исаев С.Д. *ЖОрХ.* **1975**, *11*, 1427–1431.
52. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
53. Farrugia L.J. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849–854. doi 10.1107/S0021889812029111

Chemical Transformations of 3-Bromoethyl-5,7-dimethyl-2-oxaadamantan-1-ol in Sulfuric Acid

E. A. Ivleva^{a,*}, E. V. Simatova^a, M. S. Zaborskaya^a, M. S. Kazachkova^a,
V. B. Rybakov^b, and Yu. N. Klimochkin^a

^a Samara State Technical University, ul. Molodogvardeiskaya, 244, Samara, 443100 Russia

^b Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory 1/3, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru

Received September 16, 2022; revised October 10, 2022; accepted October 12, 2022

The reactions of 3-bromomethyl-5,7-dimethyl-2-oxaadamantan-1-ol in a 96% acid medium both in the presence and in the absence of nucleophiles were studied. During the reactions a number of structural transformations of the 2-oxaadamantane cage take place. The possibility of obtaining 1,2,3-trisubstituted adamantanes is also presented. The structural features of new compounds are investigated using 2D NMR spectroscopy and XRD analysis. The obtained compounds can be used in the directed synthesis of a new cage heterocycles for studying of biological activity.

Keywords: 2-oxaadamantane, sulfuric acid, transannular cyclization, structural transformation, chemical properties, biological activity