

3-БРОММЕТИЛ-5,7-ДИМЕТИЛ-2-ОКСААДАМАНТАН-1-ОЛ В РЕАКЦИЯХ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

© 2024 г. Е. А. Ивлева*, Ю. Э. Хатмуллина, М. С. Заборская,
Е. В. Симатова, Д. А. Базарова, Ю. Н. Климочкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244
*e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru

Поступила в редакцию 03.07.2023 г.

После доработки 14.07.2023 г.

Принята к публикации 16.07.2023 г.

Проведены реакции 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ола с различными нуклеофилами, в результате которых синтезирован ряд новых производных 2-оксаадамантанового ряда. Полученные соединения могут быть рассмотрены в качестве исходных в направленном синтезе веществ с потенциальной биологической активностью.

Ключевые слова: 2-оксаадамантан, нуклеофилы, химические свойства, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0514749224050034 **EDN:** RDLXZT

ВВЕДЕНИЕ

Адамантан занимает особое место среди каркасных соединений. Не иссякает интерес не только к исследованию аспектов прикладного значения производных каркасного строения [1–13], но и к разработке методов синтеза полифункциональных производных адамантана [14–22].

В последние годы отмечается рост числа исследований, посвященных разработке методов получения, химическим свойствам и применению производных 2-оксаадамантана. Из-за малой синтетической доступности химические свойства 2-оксаадамантана и его производных изучены недостаточно. Например, в литературе имеются сведения об участии незамещенного 2-оксаадамантана в реакциях бромирования [23–25], окисления [23] и комплексообразования [26]. Лучше изучены химические свойства бром- и гидроксипроизводных 2-оксаадамантанового ряда. На их основе синтезированы амины [27, 28], ациламинопроизводные [25], арилпроизводные [29], 2-оксаадамантилмочевины [30] и некоторые другие производные [31–38]. Описаны методы синтеза полифункциональных соединений на основе реакций кетонов 2-оксаадамантанового ряда [39–41]. Некоторые из 2-оксаадамантанов выступают в качестве исходных соединений при получении гупринов [40, 42–45], конформационно-жестких краун-эфиров [46] и криптанов [47]. Имеются сведения о возможном

использовании полинитропроизводного 2-оксаадамантанового ряда в качестве термостабильного взрывчатого вещества [48].

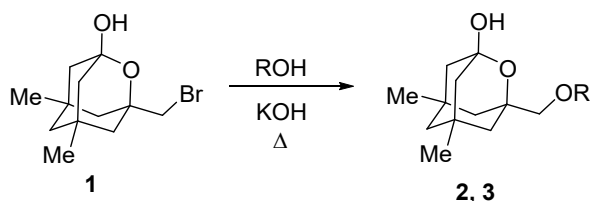
Ранее мы подробно рассмотрели возможные методы построения системы 2-оксаадамантана, предложили новый подход к синтезу его производных [49, 50] и изучили их превращения в среде серной кислоты [51]. Настоящая работа посвящена изучению химических свойств производных 3-бромметил-2-оксаадамантан-1-олов в реакциях нуклеофильного замещения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве объекта исследования использовали 5,7-диметил-3-бромметил-2-оксаадамантан-1-ол (**1**), синтез которого описан ранее [50]. Реакции нуклеофильного замещения субстрата **1** проводили в присутствии основания. Синтез спирта **2** осуществляли в результате длительного кипячения в водном ТГФ в присутствии КОН. Продукт **2** выделили с выходом 86% после перекристаллизации из гексана. Аналогично был получен 5,7-диметил-3-бутоксиметил-2-оксаадамантанол-1 (**3**) с выходом 72% после очистки методом колоночной хроматографии (схема 1).

В спектре ЯМР ^1H соединения **2** протон ОН группы, непосредственно связанной с каркасом адамантана, проявляется при 5.88 м.д., протон ОН группы гидроксиметильного фрагмента – в виде

Схема 1



$\text{R} = \text{H}$ (**2**), $n\text{-C}_4\text{H}_9$ (**3**).

триплета с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) 6 Гц в области 4.46 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал четвертичного атома углерода, связанного с гидроксильной группой, проявляется при 95.4 м.д. Метиленовый атом углерода, соединяющий каркас и гидроксильную группу, проявляется при 69.0 м.д.

плетов, один из которых проявляется в области 3.43 м.д., а другой в области 1.53 м.д. с КССВ 6.6 Гц. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал четвертичного атома углерода, связанного с гидроксильной группой, проявляется при 96.1 м.д.

Гидрохлорид (5,7-диметил-3-гидрокси-2-оксаадамант-1-ил)метанамина (**4**) получали взаимодействием субстрата **1** с 25%-ным водным раствором аммиака в запаянной ампуле при температуре 85°C в течение 24 ч с последующим пропуском тока сухого хлороводорода. В ходе реакции образуется продукт двойного алкилирования **5**. Соединения **4** и **5** получены с выходами 41 и 17% соответственно (схема 2). В спектре ЯМР ^1H соединения **4** присутствует сигнал протонированной аминогруппы при 8.01 м.д. в виде синглета. В спектре ЯМР ^{13}C четвертичный атом углерода, связанный с аминотетильной группой, проявляется при 73.6 м.д. Метиленовый атом углерода, соединяющий каркас и аминогруппу, проявляется при 48.3 м.д. В спектре

Схема 2

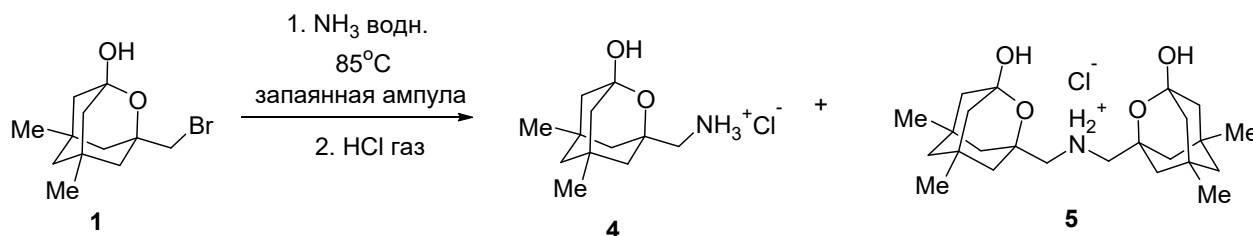
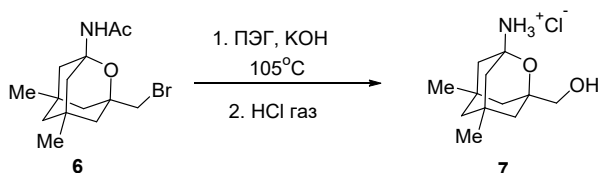


Схема 3

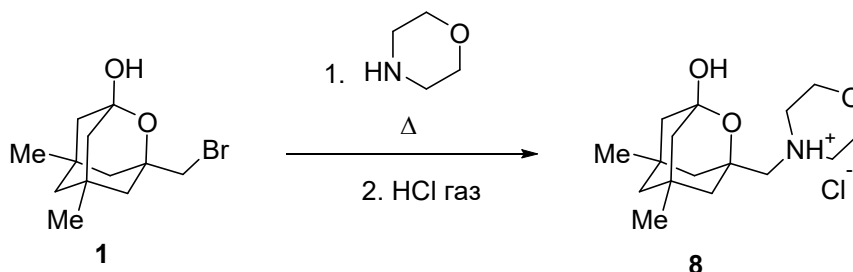


В спектре ЯМР ^1H соединения **3** наблюдаются сигнал протона гидроксильной группы при 3.69 м.д. в виде синглета, а также протонов метиленовых звеньев бутоксиметильной группы в виде три-

ЯМР продукта **5** сигнал протонированной аминогруппы проявляется при 8.22 м.д. в виде уширенного синглета.

Из N -[3-(бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантил)ацетамида (**6**) [51] щелочным гидролизом в среде полиэтиленгликоля получили гидрохлорид 1-амино-3-гидроксиметил-5,7-диметил-2-оксаадаманта (**7**). Реакцию проводили при 105°C в течение 25 ч. Выход продукта **7** после перекристаллизации из смеси диоксан—толуол составил 32 % (схема 3). В спектре ЯМР ^1H сигнал протонированной аминогруппы проявляется в виде синглета при 8.87 м.д., сигнал протона OH группы резонирует при 3.52 м.д. в виде синглета. В спектре ЯМР ^{13}C

Схема 4



сигнал четвертичного атома углерода, связанного с протонированной аминогруппой, проявляется при 83.2 м.д.

При взаимодействии исходного субстрата **1** с морфолином образуется 3-(4-морфолинил)метил-2-оксаадамантанол-1, который выделяли в виде гидрохлорида (**8**). Реакцию проводили при длительном кипячении (схема 4).

В спектре ЯМР ^1H наблюдается серия мультиплетов морфолинового фрагмента в области 3.13–3.94 м.д. Сигнал протона гидроксильной группы проявляется в виде синглета при 6.15 м.д., а сигнал протона, связанного с атомом азота морфолинового фрагмента, проявляется в виде синглета при 10.24 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал четвертичного атома углерода, связанного с гидроксильной группой, проявляется при 96.0 м.д.

При кипячении соединения **9** [51] в морфолине образуется 5,7-диметил-3-(морфолинометил)-2-оксаадамантан-1-амин, который был выделен в виде дигидрохлорида **10** (схема 5).

В спектре ЯМР ^1H сигнал протонов $^+\text{NH}_3$ фрагмента проявляется в виде синглета при 9.06 м.д., сигнал протона, связанного с атомом азота морфолинового фрагмента, проявляется в виде синглета при 10.44 м.д. В спектре также наблюдается серия мультиплетов морфолинового фрагмента в области 3.02–3.08 и 3.57–3.99 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал четвертичного атома углерода, связанного с протонированной аминогруппой, проявляется при 83.3 м.д. Атом углерода, который связан с NH -группой морфолинового фрагмента, проявляется при 75.9 м.д.

Аналогичным образом проводили реакции субстрата **1** с пиридином и изохинолином. Соедине-

ния **11** и **12** выделены в виде бромидов с выходами 19 и 15% соответственно. Столь низкие выходы обусловлены устанавливающимся в ходе реакции равновесием между продуктом и исходным субстратом. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C характеризуются набором сигналов в слабopольной области, характерных для ароматических протонов (схема 6).

Бромид 2-(5,7-диметил-1-гидрокси-2-оксаадамантан-3-ил)метилизохинолина (**12**) восстанавливали боргидридом натрия в метаноле при температуре 0°C (схема 7). В результате был получен соответствующий продукт **13** с выходом 49% в виде желтого масла. Структуру соединения **13** подтверждали методом ЯМР спектроскопии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры регистрировали на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1 (Япония). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре JEOL-NMR-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. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе MPM-H2 90-264V/AC (Германия) и не корректировались. Показатель преломления для жидких веществ измеряли с помощью рефрактометра лабораторного ИРФ-454 Б2М при температуре 20°C. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector 3000 EA (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. Чистота соединений $\geq 96.0\%$.

Схема 5

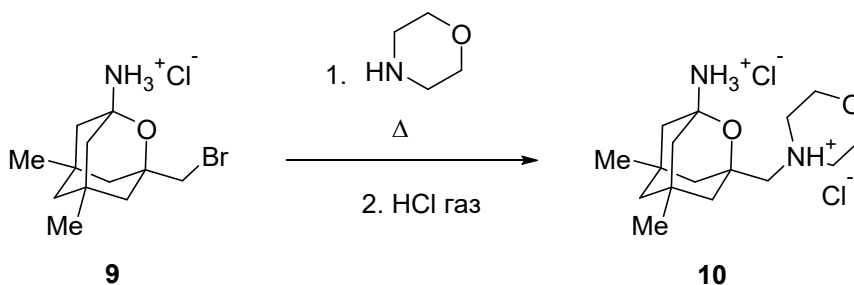


Схема 6

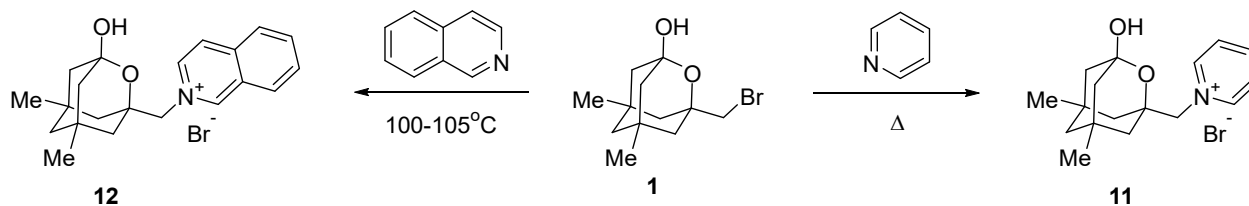
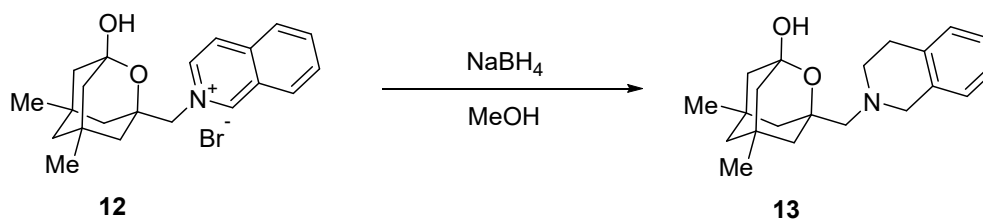
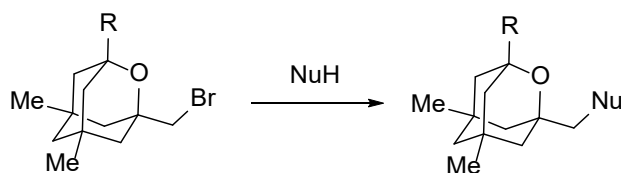


Схема 7



3-Бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ол в реакциях нуклеофильного замещения
Ивлева Е.А. Хатмуллина Ю.Э., Заборская М.С., Симатова Е.В., Базарова Д.А., Климочкин Ю.Н.



9 примеров

$\text{R} = \text{OH}, \text{NH}_3^+\text{Cl}^-$

3-Гидроксиметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ол (2). К 1 г (3.63 ммоль) 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ола (**1**) прибавляли 8 мл воды, 8 мл ТГФ и 0.5 г (8.93 ммоль) КОН. Полученную смесь нагревали при кипении в течение 20 ч. После охлаждения смесь упаривали в вакууме. Остаток растворяли в минимальном количестве воды, затем прибавляли 0.1 мл HCl и снова упаривали в вакууме. Продукт растворяли в ацетоне, образовавшийся осадок неорганических солей отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Полученное в остатке масло далее кристаллизовали из гексана. Выход 0.66 г (86%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 110–112°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3317, 2953, 2926, 2841. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.82 с (6H, CH_3), 1.06–1.09 м (6H, CH_{Ad}), 1.20 уш.с (4H, CH_{Ad}), 3.16 д (2H, J 5.6 Гц, CH_2), 4.46 т (1H, J 5.6 Гц, OH), 5.88 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 30.0 (CH_3), 32.9 ($\text{C}_{\text{четв.}}$), 42.7 (CH_2), 48.0 (CH_2), 48.9 (CH_2), 69.1 (CH_2), 76.7 ($\text{C}_{\text{четв.}}$), 95.4 ($\text{C}_{\text{четв.}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 212 [M^+] (28), 181 (46), 152 (30), 138 (58), 123 (100), 121 (40), 91 (32), 55 (44), 43 (52). Найдено, %: С 67.80; Н 9.56. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 67.89; Н 9.50.

3-(Бутоксиметил)-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ол (3). Смесь 0.2 г (0.73 ммоль) 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ола (**1**) и 0.6 г (1.1 моль) КОН нагревали при кипении в течение 2 суток в 2 мл бутанола. Затем растворитель упаривали в вакууме, а к полученному остатку прибавляли 5 мл этилацетата. Нерастворившийся бромид калия отфильтровывали, фильтрат упаривали в

вакууме. Полученное в остатке коричневое масло пропускали через слой силикагеля с использованием хлористого метилена в качестве элюента (R_f 0.57). Выход 0.14 г (72%), масло светло-желтого цвета. 1.4833. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3388, 2945, 2922, 2864, 2843. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.87–0.89 м (3H, CH_3), 0.90 с (6H, CH_3), 1.17–1.20 м (4H, CH_2), 1.30–1.44 м (8H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.53 т (2H, J 6.6 Гц, CH_2), 3.28 с (2H, CH_2), 3.43 т (2H, J 6.6 Гц, CH_2), 3.69 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.0 (CH_3), 19.3 (CH_2), 29.4 (2 CH_3), 31.6 (CH_2), 32.9 ($\text{C}_{\text{четв.}}$), 42.5 (CH_2), 47.4 (CH_2), 48.7 (CH_2), 63.7 (CH_2), 71.8 (CH_2), 77.6 ($\text{C}_{\text{четв.}}$), 96.1 ($\text{C}_{\text{четв.}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 268 [M^+] (24), 269 [M^++1] (4), 208 (48), 181 (62), 178 (68), 152 (28), 123 (100), 120 (78), 95 (24), 71 (22), 57 (34). Найдено, %: С 71.68; Н 10.46. $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 71.60; Н 10.52.

Взаимодействие субстрата 1 с 25%-ным водным раствором аммиака. Смесь 1.5 г (0.0055 моль) 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ола (**1**) и 15 мл 25%-ного раствора аммиака помещали в стеклянную ампулу, которую запаивали газовой горелкой. Запаиваемую ампулу помещали в сушильный шкаф и выдерживали при температуре 83–87°C в течение 24 ч. После охлаждения ампулу вскрывали, содержимое выливали в 20 мл воды. Продукт экстрагировали бутанолом (5 × 5 мл), экстракт промывали раствором NaCl (2 × 5 мл) и упаривали в вакууме. К остатку прибавляли хлористый метилен и отфильтровывали нерастворившийся осадок. Через маточный раствор пропускали ток сухого хлороводорода. Выпавший осадок гидрохлорида (3-гидрок-

си-5,7-диметил-2-оксаадамант-1-ил)метанамина (4) отфильтровывали. Выход 0.55 г (41%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 265–268°C (с разл.). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3124, 3070, 3008, 2953, 2914, 2897, 2862, 2853, 1118, 989. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 0.83 с (6H, CH_3), 1.10–1.13 м (4H, CH_{Ad}), 1.20–1.30 с (6H, CH_{Ad}), 2.70 с (2H, CH_2), 6.20 с (1H, OH), 8.01 с (3H, $^+\text{NH}_3$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 29.7 (CH_3), 32.9 ($\text{C}_{\text{четв.}}$), 42.6 (CH_2), 47.2 (CH_2), 47.3 (CH_2), 48.3 (CH_2), 73.6 ($\text{C}_{\text{четв.}}$), 96.0 ($\text{C}_{\text{четв.}}$). Найдено, %: C 58.24; H 8.86; N 5.73. $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: C 58.17; H 8.95; N 5.65. Маточный раствор упаривали до половины объема, охлаждали до 10°C и дополнительно отфильтровывали 0.235 г (17%) **бис((3-гидрокси-5,7-диметил-2-оксаадамант-1-ил)метил)аммония хлорида (5)**. Бесцветный порошок. Т.пл. 248–250°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3520, 3259, 3201, 2941, 2918, 2860, 2835, 1205, 985. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 0.84 с (12H, CH_3), 1.11–1.31 м (20H, CH_{Ad}), 2.98 с (4H, CH_2), 6.23 с (2H, OH), 8.22 с (2H, $^+\text{NH}_3$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 29.6 (CH_3), 33.0 ($\text{C}_{\text{четв.}}$), 42.8 (CH_2), 47.1 (CH_2), 48.2 (CH_2), 56.4 (CH_2), 74.1 ($\text{C}_{\text{четв.}}$), 96.1 ($\text{C}_{\text{четв.}}$). Найдено, %: C 65.17; H 9.18; N 3.24. $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{ClNO}_4$. Вычислено, %: C 65.21; H 9.12; N 3.17.

Гидрохлорид 3-гидроксиметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-амина (7). К раствору 5 г (0.089 моль) гидроксида калия в 20 мл воды прибавляли при перемешивании 0.7 г (0.002 моль) *N*-(5,7-диметил-3-бромметил-2-окса-1-адамантил)ацетамида (5) и 5 мл ПЭГ-400. Реакционную смесь нагревали 25 ч при 105°C, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (5 × 10 мл), объединенные органические экстракты сушили над NaOH и упаривали. Из водного слоя продукт дополнительно экстрагировали бутанолом (5 × 10 мл), объединенные вытяжки упаривали на вакуумном роторном испарителе. Полученные после упаривания растворителей остатки объединяли, растворяли в метаноле. Полученный раствор насыщали газообразным хлороводородом. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси диоксан-толуол. Выход 0.15 г (32%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 270–272°C (с разл.). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3429 (NH_3^+), 2947, 2839, 2812 ($\text{C}-\text{H}_{\text{Ad}}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 0.87 с (6H, CH_3), 1.15–1.20 м (6H, CH_{Ad}), 1.35–1.38 м (2H, CH_{Ad}), 1.51–1.54 м (2H, CH_{Ad}), 3.22 с (2H, CH_2), 3.52 с (1H, OH), 8.87 уш.с (3H, NH_3^+). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 29.5 (CH_3), 31.9 ($\text{C}_{\text{четв.}}$), 41.8 (CH_2), 44.0 (CH_2), 47.9 (CH_2), 68.2 (CH_2), 77.9 ($\text{C}_{\text{четв.}}$), 83.2 ($\text{C}_{\text{четв.}}$). Найдено, %: C 58.26; H 9.02; N 5.60. $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: C 58.17; H 8.95; N 5.65.

Гидрохлорид ((3-гидрокси-5,7-диметил-2-окса-1-адамантил)метил)-4-морфолина (8). Смесь 0.2 г (0.73 ммоль) 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ола (1) нагревали при кипении в 1 мл морфолина в атмосфере аргона в течение 10 ч. Затем экстрагировали хлористым метиленом (3 × 5 мл), экстракт промывали насыщенным раствором NaCl (2 × 5 мл). После этого экстракт сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали в вакууме. Остаток растворяли в хлористом метиле и насыщали газообразным HCl, после чего перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 0.065 г (28%). Т.пл. 233–235°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3388, 2951, 2942, 2868, 2840. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 0.84 с (6H, CH_3), 1.11–1.24 м (8H, CH_{Ad}), 1.40–1.44 м (2H, CH_{Ad}), 3.08–3.13 м (2H, CH_2), 3.50–3.53 м (2H, CH_2), 3.81–3.84 м (2H, CH_2), 3.92–3.97 м (2H, CH_2), 6.15 уш.с (1H, OH), 10.24 уш.с (1H, ^+NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 29.6 (CH_3), 32.9 ($\text{C}_{\text{четв.}}$), 43.3 (CH_2), 47.0 (CH_2), 48.2 (CH_2), 54.0 (CH_2), 63.0 (CH_2), 64.0 (CH_2), 74.9 ($\text{C}_{\text{четв.}}$), 96.0 ($\text{C}_{\text{четв.}}$). Найдено, %: C 60.56; H 8.79; N 4.48. $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: C 60.46; H 8.88; N 4.41.

Дигидрохлорид 3-((4-морфолин)метил)-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-амина (9). Раствор 0.3 г (1 ммоль) гидрохлорида 5,7-диметил-3-бромметил-2-оксаадамантан-1-амина (8) в 1 мл морфолина нагревали при кипении в атмосфере аргона в течение 10 ч. Реакционную смесь растворяли в ацетоне, образовавшийся осадок отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Остаток растворяли в хлористом метиле и насыщали газообразным HCl. Растворитель упаривали, остаток перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 0.13 г (39%). Т.пл. 269–272°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3458–3350, 2951, 2909, 2841. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 0.90 с (6H, CH_3), 1.20–1.28 м (4H, CH_{Ad}), 1.48–1.54 м (6H, CH_{Ad}), 3.02–3.08 м (4H, CH_2), 3.57–3.60 м (2H, CH_2), 3.80–3.83 м (2H, CH_2), 3.93–3.99 м (2H, CH_2), 9.07 с (3H, $^+\text{NH}_3$), 10.44 с (1H, ^+NH). Спектр ^{13}C ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 29.2 (CH_3), 31.9 ($\text{C}_{\text{четв.}}$), 42.3 (CH_2), 43.1 (CH_2), 47.2 (CH_2), 54.0 (CH_2), 63.1 (CH_2), 63.7 (CH_2), 75.9 ($\text{C}_{\text{четв.}}$), 83.3 ($\text{C}_{\text{четв.}}$). Найдено, %: C 54.48; H 8.45; N 7.99. $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 54.39; H 8.56; N 7.93.

Бромид ((3-гидрокси-5,7-диметил-2-окса-1-адамантил)метил)-1-пиридиния (10). Смесь 0.5 (1.82 ммоль) 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ола (1) и 5 мл пиридина нагревали при кипении в течение 40 ч. После этого прибавляли еще 2 мл пиридина и продолжали кипятить реакционную смесь еще 35 ч. Избыток пиридина упаривали в вакууме. К остатку прибавляли абсолютный диэ-

тиловый эфир, осадок отфильтровывали и промывали небольшим количеством эфира. Выход 0.13 г (19 %). Белый порошок, т.пл. 182–182.5 °C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3140, 3055, 3032, 2945, 2922, 2864, 2839. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 0.81–0.86 м (8H, CH₃, CH_{Ad}), 1.08–1.12 м (4H, CH_{Ad}), 1.20–1.29 м (4H, CH_{Ad}), 4.68 с (2H, CH₂), 6.22 с (1H, OH), 8.16 т (2H, *J* 7.2 Гц, CH), 8.65 т (1H, *J* 7.6 Гц, CH), 8.87 д (2H, *J* 6.0 Гц, CH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 29.5 (CH₃), 32.9 (C_{четв.}), 42.1 (CH₂), 47.1 (CH₂), 48.2 (CH₂), 67.7 (CH₂), 74.7 (C_{четв.}), 96.2 (C_{четв.}), 127.9 (CH), 146.4 (CH), 146.6 (CH). Найдено, %: C 57.70; H 6.76; N 4.02. C₁₇H₂₄BrNO₂. Вычислено, %: C 57.63; H 6.83; N 3.95. Маточный раствор упаривали и выделяли 0.3 г соединения **1**.

Бромид ((3-гидрокси-5,7-диметил-2-окса-1-адамантил)метил)-1-изохинолина (11). Раствор 3 г (0.011 моль) соединения **1** в 7.2 мл (0.061 моль) изохинолина нагревали при 100–105 °C в течение 54 ч в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, прибавляли диэтиловый эфир и перемешивали при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали и промывали эфиром для удаления непрореагировавшего 5,7-диметил-3-бромметил-2-оксаадамантанола-1 (**1**). Выход 0.65 г (15%). Бежевые кристаллы, т.пл. 227–229 °C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3263, 3043, 3016, 2943, 2916, 2862, 2839. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.83 с (6H, CH₃), 0.97–1.00 м (2H, CH_{Ad}), 1.12–1.34 м (6H, CH_{Ad}), 1.59–1.62 м (2H, CH_{Ad}), 5.14 с (2H, CH₂), 7.86–7.90 м (1H, CH_{Ar}), 8.06–8.12 м (2H, CH_{Ar}), 8.38 д (1H, *J* 6.8 Гц, CH_{Ar}), 8.79 д (1H, *J* 8.0 Гц, CH_{Ar}), 9.05 д (1H, *J* 6.8 Гц, CH_{Ar}), 10.78 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 29.0 (CH₃), 33.1 (C_{четв.}), 41.9 (CH₂), 47.0 (CH₂), 48.1 (CH₂), 67.6 (CH₂), 75.8 (C_{четв.}), 96.8 (C_{четв.}), 125.7 (CH), 127.0 (CH), 127.5 (C_{четв.}), 131.0 (CH), 131.8 (CH), 136.9 (CH), 137.1 (CH), 137.6 (C_{четв.}), 151.1 (CH). Найдено, %: C 62.45; H 6.40; N 3.55. C₂₁H₂₆BrNO₂. Вычислено, %: C 62.38; H 6.48; N 3.46. Маточный раствор упаривали и выделяли 1 г соединения **1**.

3-((3,4-Дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ол (12). К охлажденному до 0 °C раствору 0.75 г (1.9 ммоль) соли **11** в 5 мл метанола порционно при перемешивании прибавляли 0.18 г (4.7 ммоль) NaBH₄ в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 20 ч, затем разбавляли 30 мл воды и экстрагировали хлористым метиленом (4 × 15 мл). Объединенные органические фракции промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали на вакуумном роторном испарителе. Выход 0.3 г (49%), желтое масло. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3375, 3047, 3024, 2943, 2920,

2862, 2839. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.91 с (6H, CH₃), 1.16–1.23 м (4H, CH_{Ad}), 1.34–1.45 м (6H, CH_{Ad}), 1.99 с (1H, OH), 2.52 с (2H, CH₂), 2.86 с (4H, CH₂), 3.74 с (2H, CH₂), 6.98–7.00 м (1H, CH_{Ar}), 7.06–7.10 м (3H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 29.3 (CH₃), 29.4 (CH₃), 33.1 (C_{четв.}), 43.8 (CH₂), 47.4 (CH₂), 48.8 (CH₂), 52.9 (CH₂), 58.0 (CH₂), 67.0 (CH₂), 78.3 (C_{четв.}), 96.2 (C_{четв.}), 125.5 (CH), 126.0 (CH), 126.7 (CH), 128.7 (CH), 134.6 (C_{четв.}), 135.6 (C_{четв.}). Найдено, %: C 77.09; H 8.87; N 4.35. C₂₁H₂₉NO₂. Вычислено, %: C 77.02; H 8.93; N 4.28.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакцией нуклеофильного замещения из 3-бромметил-5,7-диметил-2-оксаадамантан-1-ола получены новые спирты, простые эфиры, амины, аминокислоты и другие азотсодержащие соединения ряда 2-оксаадамантана. Полученные вещества могут быть использованы для изучения биологической активности и в качестве структурных блоков в синтезе новых материалов с комплексом ценных свойств.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научного оборудования центра коллективного пользования СамГТУ “Исследование физико-химических свойств веществ и материалов”.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Синтез соединений **2**, **3**, **8**, **10** выполнен при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-73-00250). Синтез всех остальных структур выполнен при поддержке Российского научного фонда (грант № 21-73-20103) (спектры ЯМР ¹³C зарегистрированы с использованием научного оборудования ЦКП “Новые материалы и ресурсосберегающие технологии” Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского). Остальные спектральные данные получены при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № FSSE-2023-0003) в рамках государственного задания Самарского государственного технического университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ивлева Елена Александровна,
ORCID: 0000-0001-5778-860X
Климочкин Юрий Николаевич,
ORCID: 0000-0002-7335-4040

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nasrallah H., Hierso J.-C. *Chem. Mater.* **2019**, *31*, 619–642.
doi 10.1021/acs.chemmater.8b04508
2. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P. R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516–3604.
doi 10.1021/cr100264t
3. Stockdale T. P., Williams C. M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 7737–7763.
doi 10.1039/c4cs00477a
4. Spilovska K., Zemek F., Korabecny J., Nepovimova E., Soukup O., Windisch M., Kuca K. *Curr. Med. Chem.* **2016**, *23* (29), 3245–3266.
doi 10.2174/0929867323666160525114026
5. Lamoureux G., Artavia G. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 2967–2978.
doi 10.2174/092986710792065027
6. Ширяев В.А., Климошкин Ю.Н. *ХГС*. **2020**, *56* (6), 626–635 [Shiryaev V. A., Klimochkin Y. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56* (6), 626–635].
doi 10.1007/s10593-020-02712-6
7. Климошкин Ю.Н., Ширяев В.А., Леонова М.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, *64* (7), 1473–1496 [Klimochkin Y.N., Shiryaev V.A., Leonova M.V. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64* (7), 1473–1496].
doi 10.1007/s11172-015-1035-y
8. 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
9. 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., Shadrikova 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
10. Schoedel A., Rajeh S. *Top. Curr. Chem.* **2020**, *378* (1), 19.
doi 10.1007/s41061-020-0281-0
11. Ивлева Е.А., Баймуратов М.Р., Журавлева Ю.А., Климошкин Ю.Н., Куликова И.А., Поздняков В.В., Шейкина Н.А., Тыщенко В.А. *ЖОХ*. **2014**, *84* (12), 2048–2050. [Ivleva E.A., M.R. Baimuratov, Yu.A. Zhuravleva, Yu.N. Klimochkin, I.A. Kulikova, V.V. Pozdnyakov, N.A. Sheikina, V.A. Tyshchenko. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, *84* (12), 2464–2466].
doi 10.1134/S1070363214120226
12. Ивлева Е.А., Баймуратов М.Р., Малиновская Ю.А., Климошкин Ю.Н., Тыщенко В.А., Куликова И.А., Поздняков В.В., Овчинников К.А. *Нефтехимия*. **2019**, *59* (6), 684–689. [Ivleva E.A., Baimuratov M.R., Malinovskaya Yu.A., Klimochkin Yu.N., Tyshchenko V.A., Kulikova I.A., Pozdnyakov V.V., Ovchinnikov K.A. *Petrol. Chem.* **2019**, *59* (11), 1235–1239].
doi 10.1134/S0965544119110082
13. Моисеев И.К., Коньков С.А., Овчинников К.А., Киляева Н.М., Бормашева К.М., Нечаева О.Н., Леонова М.В., Климошкин Ю.Н., Балахнин С.М., Бормотов Н.И., Серова О.А., Беланов Е.Ф. *Хим.-фарм. ж.* **2011**, *45* (10), 9–13. [Moiseev I.K., Kon'kov S.A., Ovchinnikov K.A., Kilyaeva N.M., Bormasheva K.M., Nechaeva O.N., Leonova M.V., Klimochkin Yu.N., Balakhnin S.M., Bormotov N.I., Serova O.A., E.F. Belanov. *Pharm. Chem. J.* **2012**, *45* (10), 588–592].
doi 10.1007/s11094-012-0686-3
14. Ивлева Е.А., Ткаченко И.М., Гаврилова В.С., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2016**, *52* (10), 1406–1411. [Ivleva E.A., Tkachenko I.M., Gavrilova V.S., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52* (10), 1394–1399].
doi 10.1134/S1070428016100043
15. Ивлева Е.А., Ткаченко И.М., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2016**, *52* (11), 1567. [Ivleva E.A., Tkachenko I.M., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52* (11), 1558].
doi 10.1134/S1070428016110026
16. Моисеев И.К., Багрий Е.И., Климошкин Ю.Н., Долгополова Т.Н., Земцова М.Н., Трахтенберг П.Л. *Изв. АН. СССР. Сер. хим.* **1985**, *34* (9), 2144–2146. [Moiseev I.K., Bagrii E.I., Klimochkin Yu.N., Dolgopolova T.N., Zemtsova M.N., Trakhtenberg P.L. *Russ. Chem. Bull.* **1985**, *34* (9), 1983–1985].
doi 10.1007/BF00953951
17. Леонова М.В., Скоморохов М.Ю., Моисеев И.К., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2015**, *51* (12), 1737–1743 [Leonova M.V., Skomorokhov M. Yu., Moiseev I.K., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51* (12), 1703–1709].
doi 10.1134/S1070428015120064
18. Климошкин Ю.Н., Леонова М.В., Ивлева Е.А., Казакова А.И., Заборская М.С. *ЖОрХ*. **2021**, *57* (1), 7–20. [Klimochkin Yu.N., Leonova M.V., Ivleva E.A., Kazakova A.I., Zaborskaya M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57* (1), 1–12].
doi 10.1134/S1070428021010012
19. Ivleva E.A., Klimochkin Yu.N. *Org. Prep. Proced. Int.* **2017**, *49*, 155–162.
doi 10.1080/00304948.2017.1291004
20. Ивлева Е.А., Гаврилова В.С., Гнусарев Д.И., Осянин В.А., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2015**, *51* (2), 192–195. [Ivleva E.A., Gavrilova V.S., Gnusarev D.I., Osyanin V.A., Klimochkin Yu. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51* (2), 180–183].
doi 10.1134/S1070428015020062

21. Ivleva E.A., Zaborskaya M.S., Shiryayev V.A., Klimochkin Y.N. *Synth. Commun.* **2023**, *53* (6), 476–491. doi 10.1080/00397911.2023.2177173
22. Климочкин Ю.Н., Юдашкин А.В., Жилкина Е.О., Ивлева Е.А., Моисеев И.К., Ошис Я.Ф. *ЖОрХ*. **2017**, *53* (7), 959–964. [Klimochkin Yu.N., Yudashkin A.V., Zhilkina E.O., Ivleva E.A., Moiseev I.K., Oshis Ya.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53* (7), 971–976]. doi 10.1134/S1070428017070028
23. Зефиоров Н.С., Аверина Н.В., Фомичева О.А. *ХТС*. **1994**, *30* (5), 608–612.
24. Schreiner P. R., Lauenstein O., Kolomitsyn I.V., Nadi S., Fokin A.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (13/14), 1895–1897. doi 10.1002/(SICI)1521-3773(19980803)37:13/14<1895::AID-ANIE1895>3.0.CO;2-A
25. Alder R. W., Carta F., Reed C. A., Stoyanova I., Willis C. L. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8* (7), 1551–1559. doi 10.1039/B921957A
26. Шитов О.П., Тартаковский В.А., Иоффе С.Л. *ХТС*. **2014**, *50* (12), 1795–1806. [Shitov O.P., Tartakovskii V.A., Ioffe S.L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *50* (12), 1647–1657]. doi 10.1007/s10593-015-1634-4
27. Leiva R., Gazzarrini S., Esplugas R., Moroni A., Naesens L., Sureda F. X., Vázquez S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (10), 1272–1275. doi 10.1016/j.tetlet.2015.01.160
28. 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* (8), 3198–3206. doi 10.1016/j.bmc.2009.02.007
29. Benneche T., Tius M. A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (29), 3150–3151. doi 10.1016/j.tetlet.2016.06.027
30. 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
31. Amaoka Y., Nagatomo M., Inoue M. *Org. Lett.* **2013**, *15* (9), 2160–2163. doi 10.1021/ol4006757
32. Subramaniam R., Fort Jr. R.C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (16), 2891–2896. doi 10.1021/jo00190a010
33. Momose T., Masuda K., Furusawa S., Muraoka O., Itooka T. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38* (6), 1707–1711. doi 10.1248/cpb.38.1707
34. Momose T., Masuda K., Furusawa S., Muraoka O., Itooka T. *Synth. Commun.* **1982**, *12* (13), 1039–1046. doi 10.1080/00397918208061945
35. Nagatomo M., Hagiwara K., Masuda K., Koshimizu M., Kawamata T., Matsui Y., Urabe D., Inoue M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22* (1), 222–229. doi 10.1002/chem.201503640
36. Amaoka Y., Nagatomo M., Watanabe M., Tao K., Kamijo S., Inoue M. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4339–4345. doi 10.1039/C4SC01631A
37. Partch R., Brewster W., Stokes B. *Croat. Chem. Acta.* **1985**, *58* (4), 661–669.
38. Moon S., Wright D. G., Schwartz A. L. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (11), 1899–1903. doi 10.1021/jo00873a003
39. Yeh V.S.C., Kurukulasuriya R., Madar D., Patel J.R., Fung S., Monzon K., Chiou W., Wang J., Jacobson P., Sham H.L., Link J.T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5408–5413. doi 10.1016/j.bmcl.2006.07.062
40. Camps P., Gomez E., Munoz-Torrero D., Font-Bardia M., Solans X. *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 4143–4151. doi 10.1016/S0040-4020(03)00577-5
41. Yokoshima S., Ishikawa M., Beniyama Y., Fukuyama T. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64* (10), 1528–1531. doi 10.1248/cpb.c16-00507
42. Sola I., Viayna E., Gómez T., Galdeano C., Cassina M., Camps P., Romeo M., Diomede L., Salmona M., Franco P., Schaeffer M., Colantuono D., Robin D., Brunner D., Taub N., Hutter-Paier B., Muñoz-Torrero D. *Molecules*, **2015**, *20*, 4492–4515. doi 10.3390/molecules20034492
43. Ronco C., Jean L., Renard P.Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *66* (37), 7399–7404. doi 10.1016/j.tet.2010.07.021
44. Ronco C., Foucault R., Gillon E., Bohn P., Nachon F., Jean L., Renard P.Y. *ChemMedChem.* **2011**, *6* (5), 876–888. doi 10.1002/cmdc.201000523
45. Ronco C., Jean L., Outaabout H., Renard P.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011* (2), 302–310. doi 10.1002/ejoc.201001158
46. Mlinarić-Majerski K., Kragol G. *Tetrahedron.* **2001**, *57* (3), 449–457. doi 10.1016/S0040-4020(00)01013-9
47. Ramljak T. S., Despotovic I., Bertosa B., Mlinaric-Majerski K. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 10610–10620. doi 10.1016/j.tet.2013.10.039
48. Zhou Q., Zhu L., Cai R., Li H., Luo J. *FirePhysChem.* **2023**, *3* (1), 11–15. doi 10.1016/j.fpc.2022.09.002

49. Ивлева Е.А., Клепиков В. В., Хатмуллина Ю. Э., Рыбаков В. Б., Климошкин Ю. Н. *ЖОрХ*, **2022**, 58 (1), 51–60. [Ivleva E.A., Klepikov V.V., Khatmullina Yu.E., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58 (1), 38–46]. doi 10.1134/S1070428022010043
50. Ивлева Е.А., Симатова Е.В., Клепиков В.В., Хатмуллина Ю.Э., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ*, **2023**, 59 (3), 358–365. [Ivleva E.A., Simatova E.V., Klepikov V.V., Khatmullina Yu.E., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2023**, 59 (3), 402–408]. doi 10.1134/S1070428023030077
51. Ивлева Е.А., Симатова Е.В., Заборская М.С., Казачкова М.С., Рыбаков В.Б., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ*, **2023**, 59 (3), 366–375 [Ivleva E.A., Simatova E.V., Zaborskaya M.S., Kazachkova M.S., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2023**, 59 (3), 409–416]. doi 10.1134/S1070428023030089

3-Bromomethyl-5,7-dimethyl-2-oxaadamantan-1-ol in Nucleophilic Substitution Reactions

E. A. Ivleva*, Yu. E. Khatmullina, M. S. Zaborskaya, E. V. Simatova,
D. A. Bazarova, and Yu. N. Klimochkin

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

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

Received July 3, 2023; revised July 14, 2023; accepted July 16, 2023

The synthesis was carried out and the transformations of 1-aryladamantanes in fuming nitric acid were studied. The reactions include nitroxylation of saturated cage and nitration of the aromatic moiety and lead to 3-(dinitroaryl)-1-adamantyl nitrates. A number of new polyfunctional compounds have been synthesized based on reactions of substituted 3-(dinitroaryl)-1-adamantyl nitrates with nucleophiles in concentrated sulfuric acid. Due to the multifunctionality, the obtained compounds can be used as starting materials in the synthesis of substances with a wide spectrum of biological activity and materials with a complex of valuable properties.

Keywords: 2-oxaadamantane derivatives, nucleophiles, chemical properties, biological activity