

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ МОСТИКОВЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ АДАМАНТАНОВОГО РЯДА

© 2020 г. Е. А. Ивлева*, А. И. Морозова, И. Д. Сучилин, А. К. Ширяев, Ю. Н. Климочкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская 244
*e-mail: elena.a.ivleva@yandex.com

Поступила в редакцию 25 марта 2020 г.
После доработки 06 апреля 2020 г.
Принята к публикации 12 апреля 2020 г.

Синтезирован ряд новых 1,3,6-, 1,4,4-три- и 1,3,6,6-тетразамещенных полифункциональных производных каркасного строения на основе мостиковых карбоновых кислот адамантанового ряда за счет реализации реакций нуклеофильного замещения в кислых средах. Гидролизом 1-ацетиламино- и 1,3-диацетиламино-производных в кислой среде синтезирован ряд amino- и диаминокислот каркасного строения. Полученные соединения открывают пути к созданию функциональных материалов с комплексом ценных свойств.

Ключевые слова: 2-замещенные адамантаны, окисление, адамантан, карбоновые кислоты, аминокислоты, серно-азотная смесь.

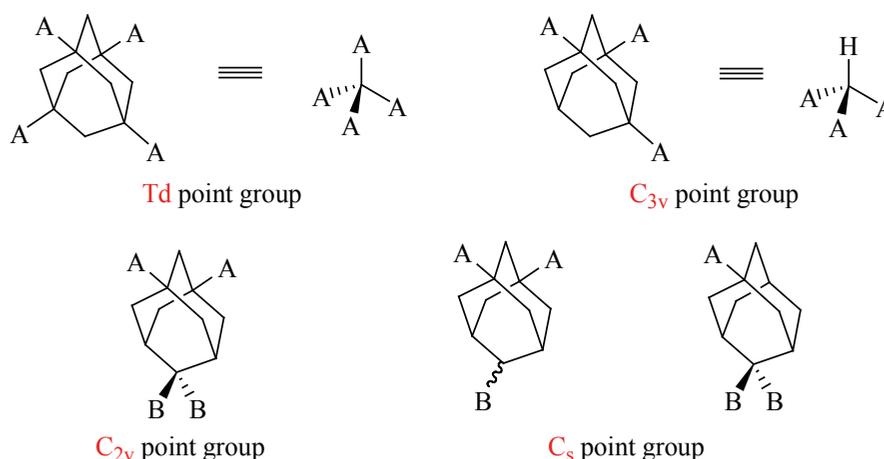
DOI: 10.31857/S0514749220080108

Уникальная геометрия практически сферического адамантанового ядра наряду с трипоидной (C_{3v} группа симметрии) либо тетрагональной (T_d группа симметрии) конфигурацией его 1,3,5-три- или 1,3,5,7-тетразамещенных производных создает предпосылки конструирования полимерных молекул с фиксированным расположением фрагментов, определяющих функциональные свойства материалов. В настоящее время данное направление интенсивно развивается, и на основе 1,3,5-три- или 1,3,5,7-тетразамещенных производных адамантана уже созданы материалы, обладающие ценными свойствами [1–20]. В то же время продолжает развиваться направление, посвященное разработке новых методов получения полифункциональных 1,3,5-три- или 1,3,5,7-тетразамещенных производных адамантана [21–23].

В то же время отсутствуют данные об использовании 1,3,6-, 1,4,4-тризамещенных и 1,3,6,6-тетразамещенных производных адамантана в качестве синтетической платформы для создания ранее неизвестных три- и тетрапоидных систем, что связано с ограниченной синтетической доступ-

ностью таких субстратов. Наличие нескольких функциональных групп одновременно в узловых и мостиковом положениях каркаса видоизменяет конфигурацию таких структур (C_s и C_{2v} группы симметрии, см. рисунок), что может привести к появлению новых свойств у макромолекул, полученных на основе таких полифункциональных производных. Именно это диктует необходимость проводить дальнейшие исследования по разработке подходов к синтезу труднодоступных 1,3,6-, 1,4,4- и 1,3,6,6-полифункциональных производных адамантана.

Имеется ограниченное количество публикаций, посвященных методам получения 1,3,6-тризамещенных производных адамантана. Большинство из них строятся на использовании 1,3,6-трибромадамантана [24] в качестве исходного соединения: в синтезе 1,3,6-адамантантриола [25], 1,3,6-трифениладамантана и 6-бром-1,3-дихлорадамантана [26]. Имеются примеры использования 2-адамантанкарбоновой кислоты и 2-аминоадамантана, из которых через стадию бромирования получают соответствующие 1,3,6-тризамещенные произво-



Группы симметрии три- и тетразамещенных адамантанов.

дные – 5,7-дифенил-2-адамантанкарбоновую кислоту [27] и 6-амино-1,3-адамантандиол [28].

В качестве исходных соединений для получения 1,4,4-тризамещенных и 1,3,6,6-тетразамещенных адамантана используют 2,2-дизамещенные производные. Например, из 2,2-динитроадамантана получают 1,4,4-тринитроадамантан, 1,3,6,6-тетранитроадамантан и 1-гидрокси-3,6,6-тринитроадамантан [29]. Из 2-гидрокси-2-адамантанкарбоновой кислоты под действием тетрафторида серы в HF в различных условиях могут быть получены 1,4,4-трифторадамантан, 1-трифторметил-3,6,6-трифторадамантан [30]. Имеется единичный пример синтеза потенциального противоопухолевого препарата на основе 1-гидрокси-4,4-диметиладамантана, который получают окислением 2,2-диметиладамантана [31]. Взаимодействие мостиковых галогензамещенных адамантана с азотной кислотой в присутствии уксусного ангидрида приводит к введению нитроксигруппы в узловое положение каркаса и образованию 1,4,4-тризамещенных производных [32].

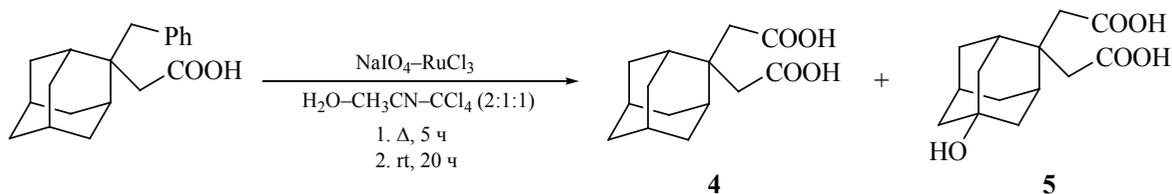
На сегодняшний день отсутствуют методы синтеза 1,3,6-, 1,4,4-тризамещенных и 1,3,6,6-тетразамещенных полифункциональных производных адамантана, которые позволяли бы вводить иные функциональные группы в каркас. Решить поставленную задачу можно функционализацией 2- и 2,2-дизамещенных адамантанов за счет реализации реакций нуклеофильного замещения в кислых средах.

В качестве исходных соединений использовали 2-(2-адамантил)уксусную кислоту (**1**), 2-адамантанкарбоновую кислоту (**2**), *N*-(2-адамантил)-ацетамид (**3**) и 2,2'-(2,2-адамантандиил)диуксусную кислоту (**4**). Синтез кислоты **1** осуществляли по известным методикам [33–35]. Кислоту **2** получали окислительным расщеплением спиро(адамантан-2,2'-оксирана) в дымящей азотной кислоте [36], 2-ацетиламиноадамантан (**3**) – по модифицированной методике из 2-адамантанола. 2,2'-(2,2-Адамантандиил)диуксусную кислоту (**4**) получали окислительным расщеплением ароматического фрагмента 2-(2-бензил-2-адамантил)-уксусной кислоты в системе NaIO₄–RuCl₃ [37] (схема 1).

Выход кислоты **4** после перекристаллизации из воды составил 30%. По-видимому, в ходе реакции происходят более глубокие окислительные процессы, приводящие к деструкции каркаса адамантана. В спектре ЯМР ¹H сигналы протонов карбоксильных групп проявляются в виде синглета при 11.88 м.д. Сигналы протонов метиленовых групп, связанных с карбоксильными, проявляются в виде синглета при 2.69 м.д. В спектре ЯМР ¹³C сигналы четвертичных атомов углерода карбоксильных групп проявляются при 173.9 м.д. Сигнал четвертичного атома углерода каркаса адамантана проявляется при 40.5 м.д.

В процессе очистки был выделен побочный продукт окисления – 2,2'-(5-гидрокси-2,2-адамантандиил)диуксусная кислота (**5**). Образование гидроксикислоты (**5**) связано с повышенной тем-

Схема 1.



пературой проведения реакции. В литературе имеются сведения об окислении третичной связи C–H субстратов адамантанового ряда в системе $\text{KBrO}_3\text{--RuCl}_3$ [38]. Следует отметить, что при проведении реакции при комнатной температуре образования гидроксикислоты (**5**) не происходило. В спектре ЯМР ^1H сигналы протонов карбоксильных групп проявляются в виде уширенного синглета при 12.20 м.д., сигнал протона гидроксильной группы проявляется в виде синглета при 4.28 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигналы четвертичных атомов углерода карбоксильных групп проявляются при 173.8 и 174.0 м.д. Сигнал четвертичного атома углерода, связанного с OH-группой, проявляется при 66.3 м.д.

Из кислот **1** и **4** one-pot синтезом по методике [21] были получены соответствующие 1,3,6- и 1,3,6,6- производные адамантана: 2-(5,7-диацетамидо-2-адамантил)уксусная кислота (**6**) и 2,2'-(5,7-диацетамидо-2,2-адамандиил)диуксусная кислота (**7**) (схема 2).

Метод заключается в последовательном нитроксилировании исходных каркасных субстратов **1**, **4** дымящей азотной кислотой, взаимодействии с ацетонитрилом по реакции Риттера и превращения образующихся *in situ* моноацетамидов в диацетиламиноадамантаны **6**, **7** при добавлении серной кислоты. Реакции проводили с использованием 20 экв дымящей азотной кислоты и избытка 98%-ной серной кислоты в случае субстрата **1** и 100%-ной серной кислоты в случае субстрата **4**.

Соединения **6** и **7** получены с выходами 53 и 32% соответственно. В спектрах ЯМР ^1H соединений **6** и **7** протоны NH проявляются в виде синглетов в области 7.25–7.36 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы четвертичных атомов углерода, связанных с амидными фрагментами, проявляются при 52.1–52.2 м.д., сигналы четвертичных атомов углерода ацетамидного фрагмента проявляются при 169.1–169.3 м.д.

При проведении данной реакции с использованием 2-адамantanкарбоновой кислоты (**2**) и 2-ацетиламиноадамантана (**3**) и 20%-ного олеума образования соответствующих диацетиламинопроизводных не наблюдалось – были получены смеси, состоящие из моноацетиламинопроизводных в виде смеси *Z/E*-изомеров и продуктов окисления, о чем свидетельствуют сигналы четвертичных атомов углерода при 66.0–68.0 м.д. в спектрах ЯМР ^{13}C (схема 3). По-видимому, дальнейшего превращения гидроксипроизводного в продукт нуклеофильного замещения не происходит из-за более выраженного дезактивирующего влияния ацетиламино- и карбоксильной групп по сравнению с карбоксиметильной группой. Это подтверждается данными кинетических исследований нитроксилирования [39–41] и окисления дезактивированных каркасных субстратов в серно-азотной смеси [42].

Из кислоты **4** получены новые 1,4,4-тризамещенные производные: 2,2'-(5-карбокси-2,2-адамандиил)диуксусная кислота (**8**) и 2,2'-(5-аце-

Схема 2.

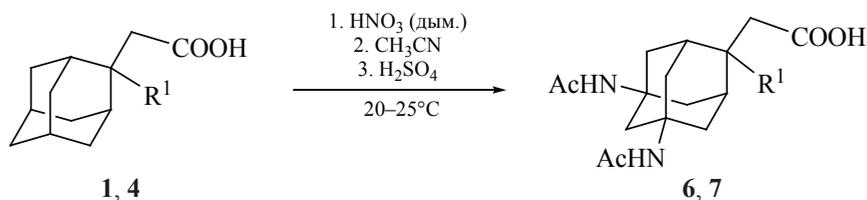
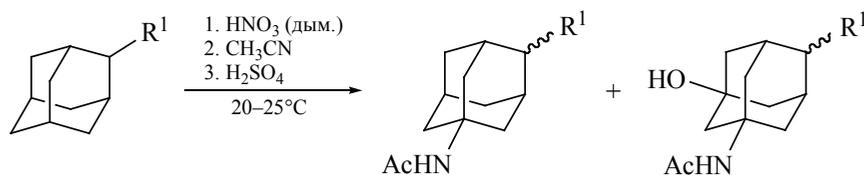


Схема 3.



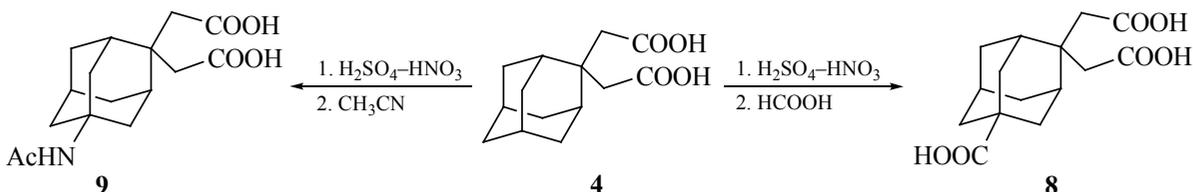
2, 3

AcHN

AcHN

R¹ = COOH (2), NHAc (3).

Схема 4.



AcHN

9

4

8

тамидо-2,2-адамантил)диуксусная кислота (9) (схема 4). Функционализацию проводили в серно-азотной смеси с дальнейшим добавлением муравьиной кислоты и ацетонитрила. Реакции проводили с использованием 3 экв дымящей азотной кислоты и 96%-ной серной кислоты. Соединения 8 и 9 получены с выходами 27 и 30% соответственно.

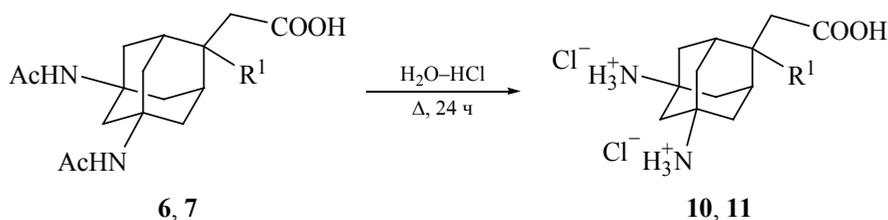
В спектре ЯМР ¹³C соединения 8 сигналы четвертичных атомов углерода карбоксильных групп проявляются при 178.7, 173.8 и 173.7 м.д. В спектре ЯМР ¹H соединения 9 сигнал протона ацетамидного фрагмента проявляется в виде синглета при 7.32 м.д. В спектре ЯМР ¹³C соединения 9

сигнал четвертичного атома углерода ацетамидного фрагмента проявляется при 161.1 м.д., сигнал четвертичного атома углерода, связанного с атомом азота, присутствует при 51.1 м.д.

Соединения 6, 7, 9 превращали в соответствующие аминокислоты 10–12 путем длительного кипячения (24 ч) в 2%-ной соляной кислоте (схема 5). Аминокислоты 10–12 получены в виде гидрохлоридов с количественными выходами.

В спектрах ЯМР ¹H соединений 10–12 сигналы протонированных аминогрупп проявляются в виде синглетов при 8.1–8.5 м.д., а спектрах ЯМР ¹³C сигналы четвертичных атомов углерода адамантинового фрагмента, связанных с протониро-

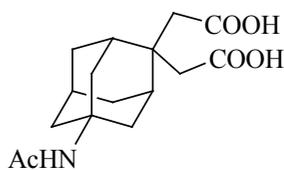
Схема 5.



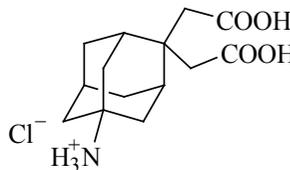
6, 7

10, 11

R¹ = H (6, 10), CH₂COOH (7, 11).



9



12

ванными аминогруппами, резонируют в диапазоне 52.0–53.0 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры регистрировались на спектрометре Shimadzu IR Affinity-1 (Япония) с использованием приставки НВПО. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре JEOL NMR-ECX400 (Япония) (400, 100 МГц, соответственно), внутренний стандарт ТМС. Химические сдвиги сигналов определялись в шкале δ , м.д. Температуры плавления определялись капиллярным методом на приборе МРМ-Н2 90-264V/АС (Германия), не корректировались. Элементный анализ выполнялся на элементном анализаторе EuroVector 3000 EA (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. Исходные соединения получали по известным методикам {спиро(адамантан-2,2'-оксиран) [43], 2-(2-бензил-2-адамантил)уксусную кислоту получили в две стадии [44, 45]}, либо брались из коллекции реактивов кафедры органической химии СамГТУ; чистота составляет $\geq 95.0\%$.

2-(2-Адамантил)уксусная кислота (1) получена по методикам [33–35].

2-Адамантанкарбоновая кислота (2). К предварительно охлажденному до $-15\pm 10^\circ\text{C}$ раствору 8.9 г (0.053 моль) спиро(адамантан-2,2'-оксирана) в 106.8 мл CCl_4 по каплям добавляли 26.7 мл (0.644 моль) дымящей азотной кислоты. Реакционную смесь выдерживали 2–3 ч при охлаждении, затем нагревали до комнатной температуры и промывали водой. Органический слой отделяли и обрабатывали раствором КОН. Водный слой подкисляли HCl до pH 1. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 5.9 г (66%). Бесцветные кристаллы, т.пл. $139\text{--}142^\circ\text{C}$ (лит. т.пл. $145.5\text{--}145.8^\circ\text{C}$ [36]).

N-(2-Адамантил)ацетамид (3). К смеси 60 мл 94%-ной серной кислоты и 20 мл (0.38 моль) ацетонитрила прибавляли 10 г (0.07 моль) 2-адамантанолола при температуре не выше 20°C . Затем реакционную смесь выдерживали при перемешивании 15 мин и выливали на лед. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из петролейного эфира. Выход 12.06 г (95%). Бесцветные кристаллы, т.пл. $194\text{--}195^\circ\text{C}$ (лит. т.пл. 190°C [46]).

2,2'-(2,2-Адамантандиил)диуксусная кислота (4). К интенсивно перемешиваемому раствору 5 г (0.018 моль) 2-(2-бензил-2-адамантил)уксусной кислоты в смеси 170 мл H_2O , 85 мл CH_3CN и 85 мл CCl_4 добавляли 75 г (0.350 моль) метапериодата натрия, затем 0.365 г (0.002 моль) хлорида рутения. Нагревали при кипении в течение 5 ч, затем перемешивали еще 20 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5×10 мл). Органические фракции объединяли и сушили над Na_2SO_4 . Органический слой упаривали в вакууме. К полученному в остатке маслу добавляли 150 мл ацетона. Нерастворившийся осадок неорганических солей отфильтровывали, маточный раствор упаривали в вакууме. К остатку добавляли 50 мл диоксана и 50 мл ацетона, выпавший осадок **2,2'-(5-гидрокси-2,2-адамантандиил)диуксусной кислоты (5)** отфильтровывали, маточный раствор упаривали. Полученное в остатке масло перекристаллизовывали из воды. Выход кислоты **4** 1.33 г (30%). Бесцветные кристаллы, т.пл. $191\text{--}194^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2906, 2881, 2862 (CH_{Ad}), 1739 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.48–1.51 м (4H, CH_{Ad}), 1.62 с (2H, CH_{Ad}), 1.76–1.82 м (4H, CH_{Ad}), 1.99–2.03 м (4H, CH_{Ad}), 2.69 с (4H, 2CH_2), 11.88 с (2H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 27.4 (CH), 32.8 (CH_2), 33.4 (CH), 38.0 (CH_2), 39.6 (CH_2), 40.5, 173.9. Найдено, %: C 66.70; H 8.06. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 66.65; H 7.99.

2,2'-(5-Гидрокси-2,2-адамантандиил)диуксусная кислота (5). Выход 0.15 г (3.4%). Бесцветные кристаллы, т.пл. $186\text{--}190^\circ\text{C}$. ИК спектр, cm^{-1} : 3435 (OH), 2929, 2882, 2870 (CH_{Ad}), 1693 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.25–1.35 м (3H, CH_{Ad}), 1.43–1.49 м (2H, CH_{Ad}), 1.79–2.01 м (8H, CH_{Ad}), 2.62 с (4H, 2CH_2), 4.29 с (1H, OH), 12.20 уш.с (2H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 29.6 (CH), 31.6 (CH_2), 35.9 (CH), 37.7 (CH_2), 38.4 (CH_2), 38.8 (C), 40.9 (CH_2), 47.3 (CH_2), 66.3, 173.8, 174.0. Найдено, %: C 62.73; H 7.57. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5$. Вычислено, %: C 62.67; H 7.51.

Синтез 1,3,6-, 1,4,4-тризамещенных и 1,3,6,6-тетразамещенных производных адамантанового ряда.

2-(5,7-Диацетиамидо-2-адамантил)уксусная кислота (6). К 8.7 мл (0.206 моль) дымящей азотной кислоте при перемешивании при температуре не выше 20°C порциями вносили 2 г (0.0103 моль) кислоты (1). Полученный раствор выдерживали при перемешивании при температуре 20–25°C в течение 2 ч. Далее в реакционную смесь по каплям добавляли 8 мл (0.152 моль) ацетонитрила, выдерживали 1 ч при 20°C, после чего по каплям добавляли 34.8 мл (0.653 моль) 98%-ной серной кислоты и выдерживали при 20–25°C в течение 17 ч. Раствор выливали на 500 г измельченного льда и доводили до pH 5 с помощью NaHCO₃ при перемешивании. Продукт экстрагировали бутанолом (10×10 мл), бутанол сушили азеотропной отгонкой воды и упаривали в вакууме. К полученному остатку добавляли 30 мл этилацетата, выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Выход 1.68 г (53%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 237–239°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3342 (NH), 2970, 2924, 2873 (CH_{Ad}), 1732, 1697 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.52–1.54 м (2H, CH_{Ad}), 1.69 с (6H, CH₃), 1.70–1.78 м (2H, CH_{Ad}), 1.84–1.90 м (5H, CH_{Ad}), 1.95–1.99 м (2H, CH_{Ad}), 2.05 с (2H, CH_{Ad}), 2.25 д (2H, CH₂COOH, *J* 7.3 Гц), 7.34 с (1H, NH), 7.35 с (1H, NH), 11.83 уш.с. (1 H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 24.2 (CH₃), 33.2 (CH), 34.6 (CH₂), 37.3 (CH₂), 39.1 (CH), 41.7 (CH₂), 45.8 (CH₂), 52.1, 52.2, 169.2, 169.3, 174.5. Найдено, %: C 62.37; H 7.90; N 9.14. C₁₆H₂₄N₂O₄. Вычислено, %: C 62.32; H 7.84; N 9.08.

2,2'-(5,7-Диацетиамидо-2,2-адамантандиил)-диуксусная кислота (7). Получена аналогично из 1.0 г (0.004 моль) кислоты 4, 3.3 мл (0.08 моль) дымящей азотной кислоты, 2.5 мл (0.05 моль) ацетонитрила и 23.3 мл (0.44 моль) 100%-ной серной кислоты. Выход 0.46 г (32%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 260–262°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.50–1.53 м (4H, CH_{Ad}), 1.69 с (6H, CH₃), 1.74 с (2H, CH_{Ad}), 1.80–1.84 м (2H, CH_{Ad}), 1.90–2.06 м (4H, CH_{Ad}), 2.40 с (4H, CH₂), 7.25 с (2H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 24.3 (CH₃), 36.1 (CH), 36.8 (CH₂), 40.7, 42.8 (CH₂), 44.0 (CH₂), 52.1, 169.1, 175.1. Найдено, %: C 59.05; H 7.20; N 7.70. C₁₈H₂₆N₂O₆. Вычислено, %: C 59.00; H 7.15; N 7.65.

2,2'-(5-Карбокси-2,2-адамантандиил)диуксусная кислота (8). К раствору 0.8 г (0.003 моль)

кислоты 4 в 10 мл 96%-ной H₂SO₄ по каплям добавляли 0.4 мл (0.010 моль) дымящей HNO₃ при температуре не выше 20–25°C и выдерживали при заданной температуре в течение 2 ч. После этого по каплям добавляли 2 мл (0.053 моль) 100%-ной муравьиной кислоты. Выдерживали реакционную смесь в течение 48 ч и выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и суспендировали в этилацетате. После этого снова отфильтровывали и сушили. Выход кислоты 8 0.25 г (27%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 170–173°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2916, 2873, 2854 (CH_{Ad}), 1720, 1683 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 1.42–1.45 м (2H, CH_{Ad}), 1.56–1.70 м (4H, CH_{Ad}), 1.87–1.99 м (5H, CH_{Ad}), 2.07–2.10 м (2H, CH_{Ad}), 2.64–2.69 м (4H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 27.2 (CH), 31.8 (CH₂), 33.2 (CH), 34.4 (CH₂), 35.8, 38.9, 40.8 (CH₂), 40.9 (CH₂), 173.7, 173.8, 178.7. Найдено, %: C 60.84; H 6.85. C₁₅H₂₀O₆. Вычислено, %: C 60.80; H 6.80.

2,2'-(5-Ацетиамидо-2,2-адамантандиил)диуксусная кислота (9). К раствору 0.54 г (0.002 моль) кислоты 4 в 6 мл 96%-ной H₂SO₄ по каплям добавляли 0.3 мл (0.007 моль) дымящей HNO₃ при температуре не выше 20–25°C и выдерживали при заданной температуре в течение 2 ч. После этого по каплям добавляли 1 мл (0.019 моль) ацетонитрила. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании в течение 3 ч. Раствор выливали на 15 г измельченного льда и доводили до pH 5 с помощью NaHCO₃ при перемешивании. Продукт экстрагировали бутанолом (10×5 мл), бутанол сушили азеотропной отгонкой воды и упаривали в вакууме. К полученному остатку добавляли 30 мл этилацетата, выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Выход 0.21 г (32%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 220–222°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 1.32–1.35 м (2H, CH_{Ad}), 1.51–1.54 м (4H, CH_{Ad}), 1.69–1.74 м (8H, CH₃, CH_{Ad}), 1.90–2.05 м (2H, CH_{Ad}), 2.35–2.42 м (4H, CH₂), 7.32 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 24.3 (CH₃), 28.8 (CH), 32.1 (CH₂), 36.1 (CH), 36.8 (CH₂), 39.4, 42.8 (CH₂), 43.6 (CH₂), 44.0 (CH₂), 51.1, 169.1, 175.1, 175.2. Найдено, %: C 62.17; H 7.54; N 4.58. C₁₆H₂₃NO₅. Вычислено, %: C 62.12; H 7.49; N 4.53.

6-(Карбоксиметил)адамантан-1,3-диаминий хлорид (10). Смесь 0.6 г соединения 6, 28 мл воды

и 2 мл 36%-ной соляной кислоты нагревали при кипении в течение 25 ч и упаривали досуха. Выход 0.58 г (100%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 330°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3207 (NH), 2947, 2908, 2862 (CH_{Ad}), 1726 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.50–1.53 м (2H, CH_{Ad}), 1.76–1.83 м (4H, CH_{Ad}), 1.91–1.94 м (3H, CH_{Ad}), 2.01–2.04 м (4H, CH_{Ad}), 2.26 д (2H, CH_2COOH , J 7.3 Гц), 8.45 с (3H, NH_3^+), 8.49 с (3H, NH_3^+), 12.16 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.3 (CH), 33.0 (CH_2), 36.5 (CH_2), 37.8 (CH), 39.8 (CH_2), 43.3 (CH_2), 52.0, 52.1, 173.9. Найдено, %: С 48.54; Н 7.50; N 9.48. $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 48.49; Н 7.46; N 9.43.

Соединения **11**, **12** получены аналогично.

6,6-Бис(карбоксиметил)адамантан-1,3-диаминий хлорид (11) получен из 0.185 г (0.5 ммоль) соединения **7**. Выход 0.178 г (100%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 330°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.52–1.57 м (4H, CH_{Ad}), 1.73 с (2H, CH_{Ad}), 1.79–1.84 м (2H, CH_{Ad}), 1.92–2.04 м (4H, CH_{Ad}), 2.36 с (4H, CH_2), 8.14 с (6H, NH_3^+), 12.02 уш.с (2H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.0 (CH_2), 34.3 (CH), 35.5 (CH_2), 39.6, 42.1 (CH_2), 51.2, 173.6. Найдено, %: С 47.38; Н 6.86; N 7.94. $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 47.33; Н 6.81; N 7.89.

4,4-Бис(карбоксиметил)адамантан-1-аминий хлорид (12) получен из 0.150 г (0.48 ммоль) соединения **9**. Выход 0.146 г (100%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 290°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.33–1.36 м (2H, CH_{Ad}), 1.56–1.59 (2H, CH_{Ad}), 1.72 с (2H, CH_{Ad}), 1.93–1.97 м (3H, CH_{Ad}), 2.04–2.08 м (2H, CH_{Ad}), 2.18–2.21 м (2H, CH_{Ad}), 2.62–2.64 м (4H, CH_2), 8.14 с (3H, NH_3^+), 12.03 уш.с (2H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.1 (CH), 31.0 (CH_2), 34.3 (CH), 35.5 (CH_2), 37.4 (CH_2), 37.9 (CH_2), 38.5, 42.1 (CH_2), 51.2, 173.5, 173.6. Найдено, %: С 55.41; Н 7.36; N 4.67. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 55.35; Н 7.30; N 4.61.

ВЫВОДЫ

Разработан подход к синтезу новых полифункциональных три- и тетразамещенных производных адамантана, содержащих заместители одновременно в узловых и мостиковом положениях каркаса, за счет реализации реакций нуклеофильного

замещения в кислых средах. Полученные 1,3,6-, 1,4,4-тризамещенные и 1,3,6,6-тетразамещенные производные адамантана могут рассматриваться в качестве структурных блоков для создания нового поколения функциональных материалов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научно-оборудования центра коллективного пользования СамГТУ «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (договор № 18-33-00881). Структурные исследования выполнены при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания № 0778-2020-0005.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lamanna G., Russier J., Menard-Moyon C., Bianco A. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8955–8957. doi 10.1039/c1cc11689d
- Grimaud M., de Garibay A.P.R., Bianco A. *RSC Adv.* **2016**, 6, 42933–42942. doi 10.1039/C6RA01281G
- Ma Z., Dong W., Hou J., Duan Q., Shao S., Wang L. *J. Mater. Chem. C.* **2019**, 7, 11845–11850. doi 10.1039/c9tc04143e
- Grimaud M., Bianco A. *J. Pept. Sci.* **2015**, 21, 330–345. doi 10.1002/psc.2719
- Štimac A., Šekutor M., Mlinarić-Majerski K., Frkanec L., Frkanec R. *Molecules.* **2017**, 22, 297–310. doi 10.3390/molecules22020297
- Gunawardana C.A., Sinha A.S., Reinheimer E.W., Aakeröy C.B. *Chemistry.* **2020**, 2, 179–192. doi 10.3390/chemistry2010011
- Boldog I., Reiss G.J., Domasevitch K.V., Bräse T.B. *Cryst. Growth Des.* **2019**, 19, 5218–5227. doi 10.1021/acs.cgd.9b00594
- Grigg R., Elboray E.E., Aly M.F., Abbas-Temirek H.H. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11469–11584. doi 10.1039/C2CC35054H
- Sayed M., Lin B., Yang H. *RSC Adv.* **2016**, 12, 6148–6156. doi 10.1039/C6SM01019A

10. Xie L.-H., Suh M.P. *Eur. J. Chem.* **2013**, *19*, 11590–11597. doi 10.1002/chem.201301822
11. Pop L., Golban M., Hädade N., Socaci C., Grosu I. *Synthesis.* **2015**, *47*, 2799–2804. doi 10.1055/s-0034-1378782
12. Li X., Guo J., Tong R., Topham P., Wang J. *React. Funct. Polym.* **2018**, *130*, 126–132. doi 10.1016/j.reactfunctpolym.2018.06.008
13. Schwenger A., Birchall N., Richert C. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *39*, 5852–5864. doi 10.1002/ejoc.201700686
14. Вайнер А.Я., Дюмаев К.М., Коваленко А.М., Беренштейн Л. Е., Кричевская С. А., Фридзон Р.З. *Докл. АН.* **2017**, *474*, 573–576. [Vainer A.Ya., Dyumaev K.M., Kovalenko A.M., Berenstain L.E., Krachevskaya S.A., Fridzon R.Z. *Doklady Chem.* **2017**, *474*, 129–132.] doi 10.1134/S0012500817060039
15. Gu J., 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
16. Kitagawa T., Kawano T., Hase T., Hayakawa I., Hirai K., Okazaki T. *Molecules.* **2018**, *23*, 2893–2901. doi 10.3390/molecules23112893
17. Barth B., Tkachenko B., Eußner J., Schreiner P., Dehnen S. *Organometallics.* **2014**, *33*, 1678–1688. doi 10.1021/om500014z
18. Zulfiqar S., Mantione D., El Tall O., Sarwar M.I., Ruipérez F., Rothenbergere A., Mecerreyes D. *J. Mater. Chem. A.* **2016**, *4*, 8190–8197. doi 10.1039/C6TA01457G
19. 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*, 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*, 1235–1239.] doi 10.1134/S0965544119110082
20. Ивлева Е.А., Баймуратов М.Р., Ткаченко И.М., Малиновская Ю.А., Климошкин Ю.Н., Поздняков В.В., Бескова А.В., Тыщенко В.А., Рудяк К.Б., Овчинников К.А. *Нефтехимия.* **2017**, *57*, 708–712. [Ivleva E.A., Baimuratov M.R., Tkachenko I.M., Malinovskaya Yu.A., Klimochkin Yu.N., Pozdnyakov V.V., Beskova A.V., Tyshchenko V.A., Rudyak K.B., Ovchinnikov K.A. *Petrol. Chem.* **2017**, *57*, 1088–1092.] doi 10.1134/S0965544117120040
21. Климошкин Ю.Н., Ивлева Е.А., Сержантова А.С., Ширяев А.К., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 1156–1161. [Klimochkin Yu.N., Ivleva E.A., Serzhantova A.S., Shiryayev A.K., Moiseev I.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1170–1175.] doi 10.1134/S1070428017080024
22. Ивлева Е.А., Ткаченко И.М., Гаврилова В.С., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 1406–1411. [Ivleva E.A., Tkachenko I.M., Gavrilova V.S., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1394–1399.] doi 10.1134/S1070428016100043
23. Ивлева Е.А., Гаврилова В.С., Гнусарев Д.И., Осянин В.А., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 192–195. [Ivleva E.A., Gavrilova V.S., Gnusarev D.I., Osyenin V.A., Klimochkin Yu. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 180–183.] doi 10.1134/S1070428015020062
24. Симоненко Л.С., Котляров А.М., Новиков С.С. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1973**, *1*, 49–53.
25. Wang X., Dong Y., Ezell E., Garrison J., Wood J., Hagen J., Vennerstrom J. *Tetrahedron.* **2017**, *73*, 2972–2976. doi 10.1016/j.tet.2017.04.006
26. Song H., Noble W.J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 58–66. doi 10.1021/jo00080a012
27. Frantz M., Skoda E.M., Sacher J.R., Epperly M.W., Goff J. P., Greenberger J.S., Wipf P. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *25*, 4147–4153. doi 10.1039/C3OB40489G
28. Rohde J.J., Pliushchev M.A., Sorensen B.K., Wodka D., Shuai Q., Wang J. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 149–164. doi 10.1021/jm0609364
29. Вишневецкий Е.Н., Кузьмин В.С., Голод Е.Л. *ЖОрХ.* **1996**, *32*, 1030–1035.
30. Сорочинский А.Е., Александров А.М., Гамалея В.Ф., Кухарь В.П. *ЖОрХ.* **1981**, *17*, 1461–1466.
31. Зефирова О.Н., Нуриева Е.В., Зык Н.В. *ЖОрХ.* **2005**, *41*, 1313–1315. [Zefirova O.N., Nurieva E.V., Zyk N.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1286–1288.] doi 10.1007/s11178-005-0336-2
32. Климошкин Ю.Н., Леонова М.В., Моисеев И.К., Александров А.М. *ЖОрХ.* **1997**, *33*, 387–392.
33. Zhao M.-X., Wang M.-X., Yu Ch.-Y., Huang Zh.-T., Fleet W.J.G. *J. Org. Chem.* **2004**, *63*, 997–1000. doi 10.1021/jo0351320
34. He Z., Luo T., Hu M., Cao Y., Hu J. *Angew. Chem.* **2012**, *51*, 3944–3947. doi 10.1002/anie.201200140
35. Narayanan V.L., Setescak L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 4127–4129. doi 10.1021/jo00825a026
36. Ширяев А.К., Моисеев И.К., Строганов В.Ф. А.С. 1504972 (1985) СССР.
37. Griffin W.P. *Ruthenium Oxidation Complexes*. Eds. C. Bianchini, D.J. Cole-Hamilton, P.W.N.M. van

- Leeuwen. Dordrecht: Springer. **2011**, 1–134. doi 10.1007/978-1-4020-9378-4_1
38. McNeill E., Du Bois J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10202–10204. doi 10.1021/ja1046999
39. Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **1988**, *24*, 557–560.
40. Климочкин Ю.Н., Абрамов О.В., Моисеев И.К., Вологин М.Ф., Леонова М.В., Багрий Е.И. *Нефтехимия.* **2000**, *40*, 454–457.
41. Климочкин Ю.Н., Леонова М.В., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **1997**, *33*, 381–386.
42. Ивлева Е.А., Гринь И.С., Учаев И.С., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 402–413.
43. Ширяев А.К., Моисеев И.К. *ЖОХ.* **1988**, *58*, 1680–1681.
44. Kao K.-H., Sheu R.-S., Chen Y.-S., Lin W.-W., Liu J.-T., Ya C.-F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1999**, *16*, 2383–2390. doi 10.1039/A901484E
45. Ye X.-Y., Yoon D., Chen S.Y., Nayeem A., Golla R., Seethala R., Wang M. Gordon D.A., Robl J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 654–660. doi 10.1016/j.bmcl.2013.11.066
46. Аверина Н.В., Борисова Г.С., Зефирова О.Н., Селюнина Е.В., Зык Н.В., Зефиров Н.С. *ЖОрХ.* **2004**, *40*, 528–532. [Averina N.V., Borisova G.S., Zefirova O.N., Selyunina E.V., Zyk N.V., Zefirov N.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 497–501.] doi 10.1023/B:RUJO.0000036069.44467.04

Synthesis of Substituted Bridged Carboxylic Acids of the Adamantane Series

E. A. Ivleva*, A. I. Morozova, I. D. Suchilin, A. K. Shiryaev, and Yu. N. Klimochkin

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

**e-mail: elena.a.ivleva@yandex.com*

Received March 15, 2020; revised April 6, 2020; accepted April 12, 2020

A number of new 1,3,6-, 1,4,4-tri- and 1,3,6,6-tetrasubstituted polyfunctional derivatives was synthesized with use bridged carboxylic acids of the adamantane series as a starting material. The reactions were carried out in acidic media. A number of new aminoacids were synthesized from 1-acetylamino- and 1,3-diacetylamino derivatives. The obtained compounds could be considered as a molecular platform for the synthesis of new polymeric materials.

Keywords: 2-substituted adamantanes, oxidation, adamantane, carboxylic acids, aminoacids, system of sulfur acid and nitrogen acid