

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСААДАМАНТАНА

© 2022 г. Е. А. Ивлева^{а, *}, В. В. Клепиков^а, Ю. Э. Хатмуллина^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, стр. 3

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

Поступила в редакцию 19.07.2021 г.

После доработки 11.08.2021 г.

Принята к публикации 14.08.2021 г.

Изучены превращения 1,3-дихлорпроизводных адамантана в дымящей азотной кислоте, приводящие к смеси продуктов 2-оксаадамантановой структуры. Изучены особенности строения полученных 2-оксаадамантанов с помощью 2D ЯМР спектроскопии и РСА. Полученные соединения могут быть использованы в направленном конструировании веществ высокой степени молекулярной сложности с целью изучения биологической активности.

Ключевые слова: 2-оксаадамантан, дымящая азотная кислота, трансаннулярная циклизация, фрагментация Гроба

DOI: 10.31857/S0514749222010049

ВВЕДЕНИЕ

Полициклические гетерокаркасные структуры, содержащие фрагменты оксаадамантана и олигооксаадамантанов, встречаются в природных соединениях. Примерами таких соединений (рис. 1) являются тетродотоксин – один из самых токсичных небелковых ядов, выделенный из рыб отряда *Tetraodontiformes*, чирикитотоксин – небелковый яд, выделенный из жабы *Atelopus chiriquiensis*, дайгремонтианин – выделен из тропических цветов *Kalanchoe daigremontiana*, фусидилактон С – обладает противогрибковой активностью [1] в отношении *Eurotium repens* и *Fusarium oxysporum*. Среди олигооксаадамантанов синтетического происхождения можно выделить триоксаадамантантриолы (тривиальное название бананины), показавшие высокую эффективность в ингибировании геликазы nsp13 коронавируса [2–4] (рис. 1).

Соединения, содержащие фрагмент оксаадамантана, нашли свое применение в синтезе биологически активных веществ [5–10]. На их основе

получены конформационно жесткие краун-эфиры, некоторые из которых проявляют сравнимую с известными краун-эфирами (15-краун-5, 18-краун-6) селективность связывания с ионами щелочных металлов [11, 12].

Существует две стратегии к построению системы 2-оксаадамантана, первая из которых включает трансаннулярные циклизации в ряду производных бицикло[3.3.1]нонана [13]. Ряд соединений 2-оксаадамантановой структуры был получен посредством циклизации производных бицикло[3.3.1]нонана-2, содержащих заместитель в положении эндо-7 [14–21]. Другой метод синтеза производных 2-оксаадамантана – циклизация с участием экзоциклических связей. Широко используемыми субстратами для данного типа превращений являются бицикло[3.3.1]нонан-3,7-дион и 7-метиленибицикло[3.3.1]нонан-3-он. Идея этого превращения заключается в промежуточном образовании эндофункциональных производных бицикло[3.3.1]нонана, способных к трансаннулярной циклизации через вторую кратную связь. По данному методу

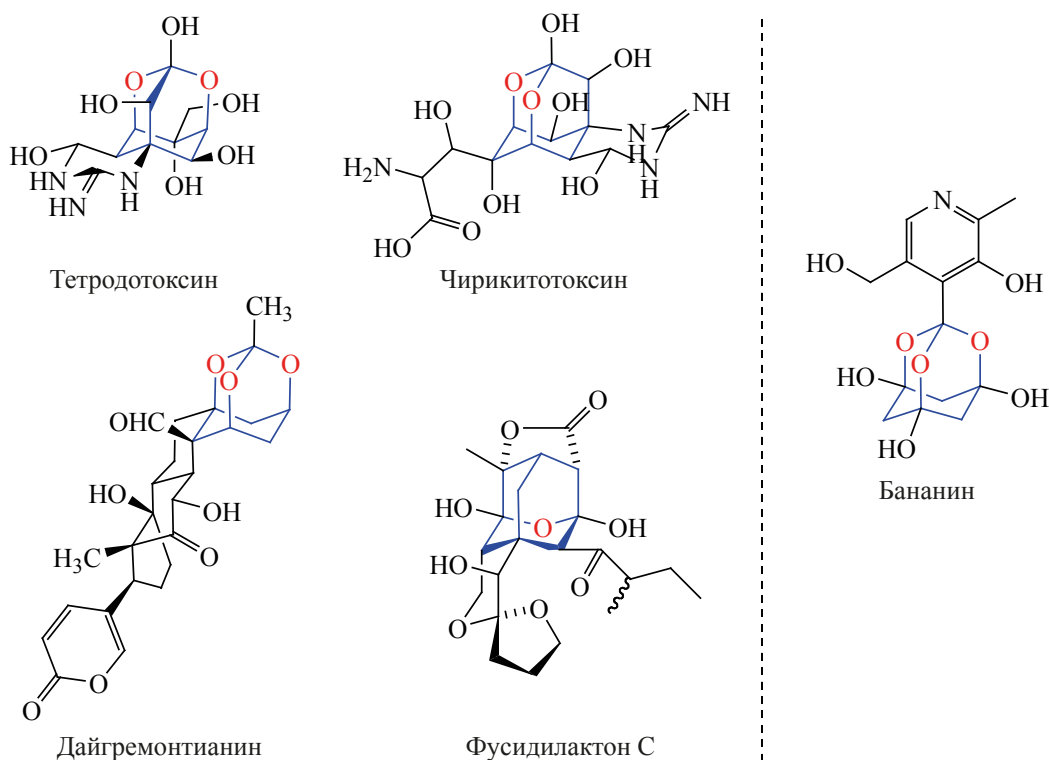


Рис. 1. Примеры природных соединений, содержащих фрагменты оксаадамантанов в структурах

получен ряд 1-замещенных и 1,3-дизамещенных 2-оксаадамантанов [5, 8, 9, 12, 22–33].

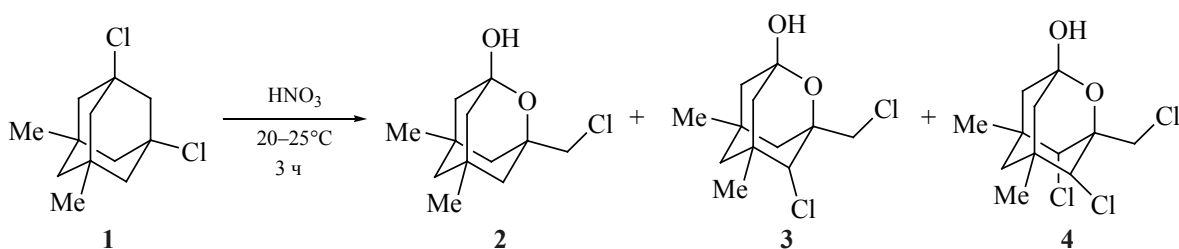
Вторая стратегия включает окислительные трансформации полициклических каркасных структур. Она основывается на расщеплении соединений оксагомоадамантана, образующихся из 2-замещенных адамантанов. Окисление 2-метил-2-адамантанола и 2-фенил-2-адамантанола в системе $Pb(OAc)_4/I_2$ приводит к производным оксагомоадамантана, последующее кислотное расщепление которых дает соединения 2-оксаадамантановой структуры [34–36]. Похожий тип превращений может быть проведен с использованием 2-адамантанона и 2-адамантанола в качестве исходных субстратов и *m*-CPBA в качестве окислителя [37–39]. В 1996 г. был опубликован новый подход к синтезу 2-оксаадамантана [40], который заключался в перегруппировке пероксиэфира, образующегося *in situ* из 2-метил-2-адамантанола под действием трифторнадукусной кислоты по механизму реакции Криге [41]. Позднее данная реакция была реализована на трифторацетате 2-метил-2-адамантанола [42] и высших диамантаоидах [43].

Таким образом, существующие подходы к получению 2-оксаадамантана и его производных в основном заключаются в использовании соединений бицикло[3.3.1]нонана в качестве исходных субстратов. Этот путь сложен, поскольку синтез исходных бициклических структур во многих случаях достаточно трудоемок. Общим недостатком обеих стратегий в некоторых случаях является использование дорогостоящих реагентов и растворителей. В связи с этим возникает необходимость поиска легкодоступных субстратов и реагентов, позволяющих получить целевые 2-оксаадамантаны за одну синтетическую операцию. В качестве таких субстратов могут быть рассмотрены 1,3-дигалогенадамантаны, поскольку они являются синтетически доступными соединениями для получения различных функциональных производных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее было установлено, что в реакции 1,3-дихлорадамантана с дымящей азотной кислотой, в том числе в присутствии уксусного ангидрида, происходит нитролиз с образованием 3-хлор-1-адамантилнитрата и 1,3-динитроксиадамантана [44, 45]. Изменение условий реакции (от-

Схема 1



сутствии As_2O_3 , комнатная температура) приводит к образованию смеси продуктов 2-оксаадамантановой структуры. Реакцию проводили с использованием 5,7-диметил-1,3-дихлорадамнтана (1) в качестве исходного субстрата (схема 1).

По данным ГЖХ содержание продуктов 2, 3 и 4 после 3 ч выдерживания реакционной смеси составляет 66.1, 32.6 и 1.3% соответственно. Полученную смесь продуктов разделяли флэш-хроматографией. В индивидуальном виде удалось выделить соединения 2 и 3.

С помощью спектров ^1H - ^{13}C НМВС и ^1H - ^{13}C HSQC определили структуру продуктов 2 и 3. В спектре ЯМР ^1H соединения 2 протоны метильных групп проявляются в виде синглета при 0.96 м.д. Синглет при 2.70 м.д. соответствует атому водорода OH группы, а синглет при 3.44 м.д. принадлежит атомам водорода хлорметильной группы. Сигнал четвертичного атома углерода, связанного с OH группой, проявляется при 96.5 м.д. В спектре ^1H - ^{13}C НМВС для протонов хлорметильной группы наблюдаются корреляции с атомами $\text{C}^{4,10}$ и C^3 (42.8 и 76.4 м.д. соответственно) (рис. 2). Для однозначного подтверждения структуры были выращены монокристаллы соединения 2 из петролейного эфира, и проведен PCA (рис. 3).

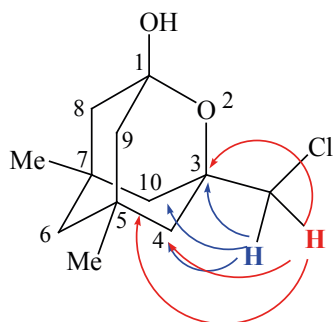


Рис. 2. Дальние взаимодействия некоторых атомов водорода и углерода в спектре ^1H - ^{13}C НМВС соединения 2

В масс-спектре хлорида 2 имеется пик молекулярного иона (m/z 230).

В спектре ЯМР ^1H соединения 3 протоны метильных групп проявляются в виде двух синглетов при 0.97 и 1.07 м.д. соответственно. Уширенный синглет при 3.19 м.д. соответствует протону гидроксильной группы. Протоны хлорметильной группы резонируют в виде двух дублетов при 3.52 и 3.73 м.д. с КССВ 11.7 Гц. Сигнал метинового протона проявляется при 3.96 м.д. в виде синглета. В спектре ЯМР ^{13}C четвертичный сигнал атома углерода, связанный с OH группой, проявляется при 95.8 м.д. Сигналы метильных групп проявляются в области сильного поля при 26.7 и 28.8 м.д. соответственно. Сигнал метинового атома углерода проявляется при 66.0 м.д. В спектре ^1H - ^{13}C НМВС (рис. 4) для метинового протона (3.96 м.д.) наблюдаются корреляции с атомами C^3 , C^{10} , C^5 , C^6 (78.4, 37.2, 37.4, 42.0 м.д.) и атомом углерода хлорметильной группы (49.8 м.д.). Протон хлорметильной группы при 3.52 м.д. взаимодействует с атомами C^3 и C^4 (78.4 и 66.0 м.д. соответственно). Отсутствуют корреляции с атомом углерода C^1 (95.8 м.д.). В масс-спектре дихлорида 3 име-

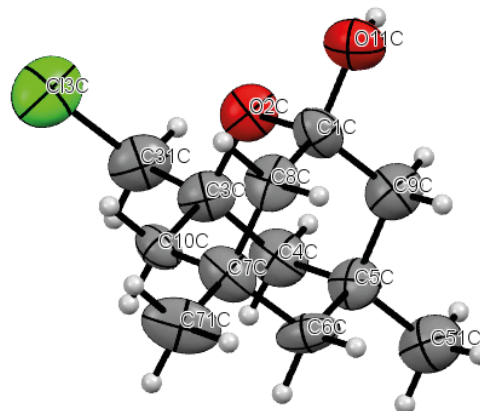


Рис. 3. Молекулярная структура соединения 2 в представлении неводородных атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30%-ной вероятностью [46]

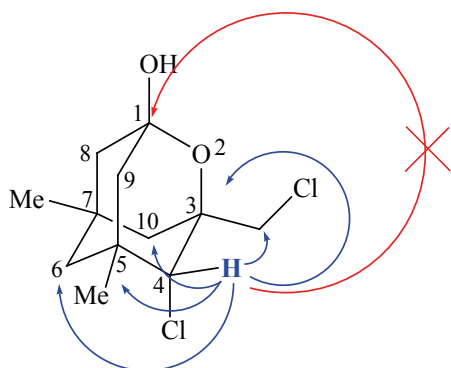


Рис. 4. Дальние взаимодействия некоторых атомов водорода и углерода в спектре ^1H - ^{13}C НМВС соединения **3**

ется малоинтенсивный пик молекулярного иона (m/z 264).

Реакция протекает через образование 5,7-диметил-3-хлор-1-адамантилнитрата (**5**) и 5,7-ди-

метил-1,3-динитроксиадамантана (**6**) [44]: через 10 мин после начала реакции. Содержание 2-оксиадамантанов **2**, **3** и **4** по данным ГЖХ составило 9.3, 4.8 и 0.6% соответственно, а нитроксипроизводных – 85.3%. Перекристаллизацией полученной смеси из метанола был выделен 5,7-диметил-1,3-динитроксиадамантан (**6**), что подтверждено спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C .

Мы предполагаем, что **5** протонируется по ONO_2 -группе, что сопровождается отщеплением молекулы азотной кислоты и образованием карбокатиона **A**, который подвергается фрагментации Гроба [47] и через ряд промежуточных превращений приводит к 7-метиленбицикло[3.3.1]нонан-3-ону (**B**). Присоединение высвободившегося хлора к **B**, реакция с HNO_3 , последующая трансаннулярная циклизация и отщепление катиона нитрония приводят к продукту **2** (схема 2).

Схема 2

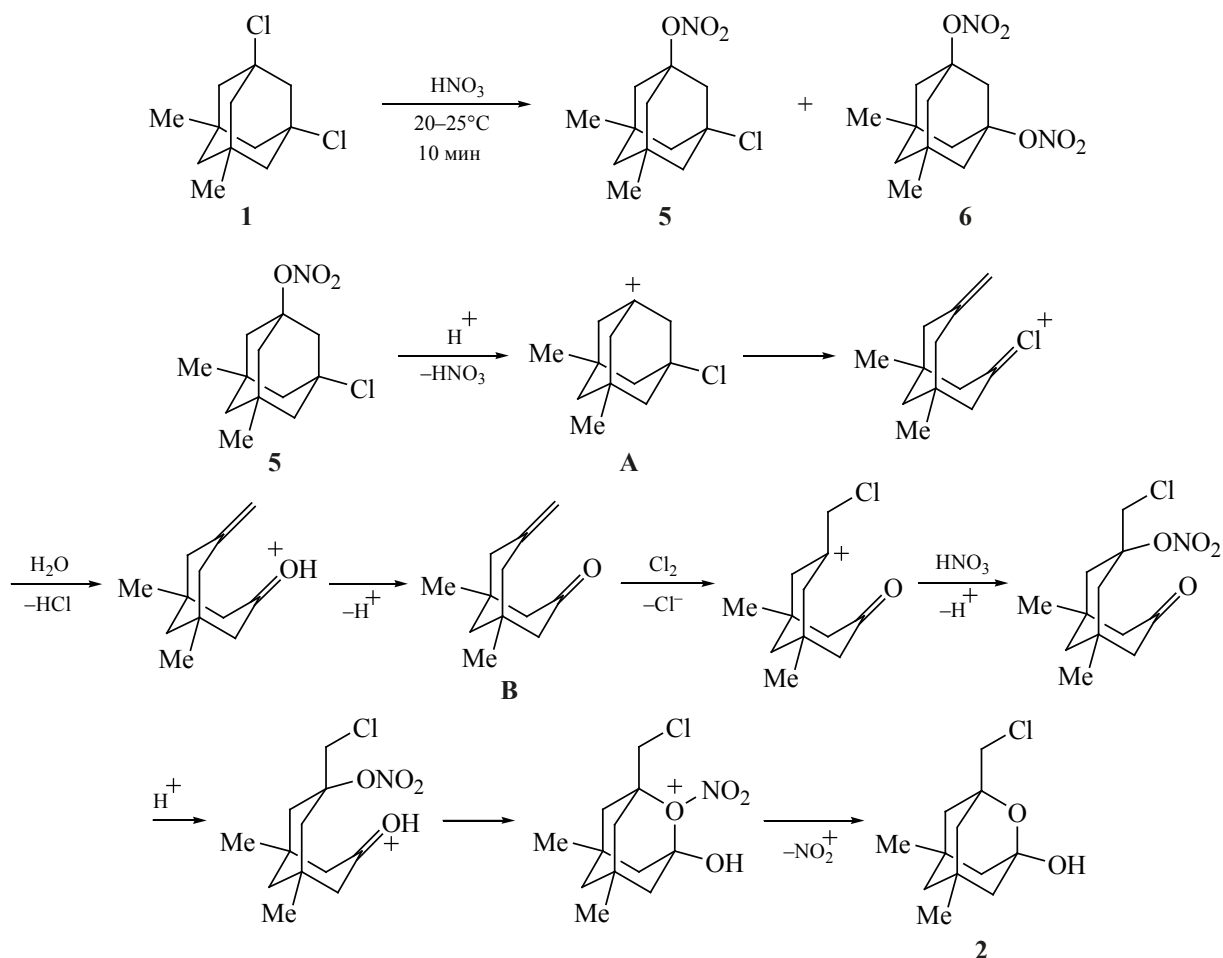
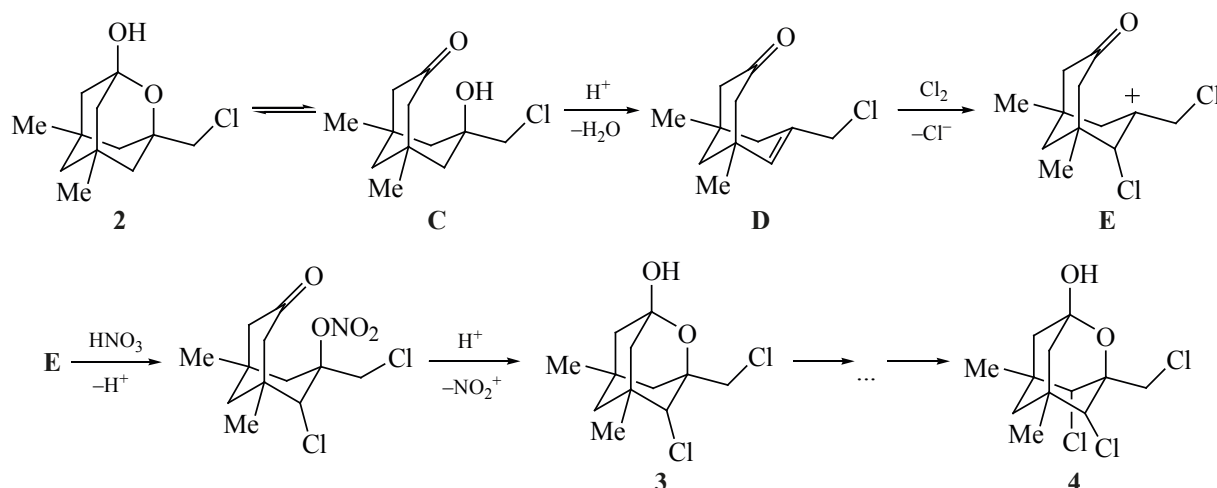


Схема 3



Спирт **2**, вероятно существующий в реакционной смеси в равновесии со своей раскрытой формой **C**, через стадию дегидратации с образованием бициклононенового производного **D** подвергается электрофильной атаке хлором, возникающим за счет окисления хлорид иона дымящей азотной кислотой, с образованием катиона **E**, присоединение нитрат-аниона к которому с последующей циклизацией приводит к образованию дихлорида **3**. Аналогичная последовательность превращений способствует дальнейшему образованию трихлорида **4** из дихлорида **3** (схема 3).

Строение кетоспирта **C** позволяет предположить альтернативный механизм включения второго атома хлора в структуру **2** – через его енольную форму. Однако данные спектра ^1H - ^{13}C НМВС соединения **3** позволяют однозначно доказать положение второго атома: как было упомянуто выше, отсутствуют корреляции протона при атоме углерода C^4 с атомом C^1 (рис. 4).

Предложенный нами механизм превращения исходного субстрата **1** в продукты 2-оксаадамантановой природы **2**–**4** объясняет невозможность селективного получения **2**, т.к. его образование из промежуточного нитроксипроизводного **5** и дальнейшее превращение в дихлорид **3** – параллельно протекающие процессы. С другой стороны, более длительное выдерживание реакционной массы, в том числе при повышенной температуре (40°C), позволяет практически полностью сместить соотношение продуктов в сторону образования

дихлорида **3** и трихлорида **4**. Однако это отражается на выходе продуктов, что связано с параллельным протеканием более глубоких окислительных трансформаций в условиях реакции. Так, при непродолжительном кипячении реакционной смеси наряду с продуктами **3** и **4** было зафиксировано образование 1-хлорметил-5,7-диметил-3-оксо-2-оксабицикло[3.3.1]нонан-7-карбальдегида (**7**). Строение соединения **7** было подтверждено данными ^1H , ^{13}C и 2D ЯМР спектроскопии.

В спектре ЯМР ^{13}C имеются сигналы четвертичных атомов углерода, отвечающих карбонильным группам при 169.4 и 202.9 м.д. соответственно. В спектре ^1H - ^{13}C НМВС отчетливо наблюдается корреляция протонов (2.17 и 2.44 м.д.) при C^4 (42.5 м.д.) и атома углерода C^3 (169.4 м.д.), а также протона (9.36 м.д.) альдегидной группы с атомом углерода C^7 (45.4 м.д.), который, в свою очередь, находит взаимодействие с протонами одной из ме-

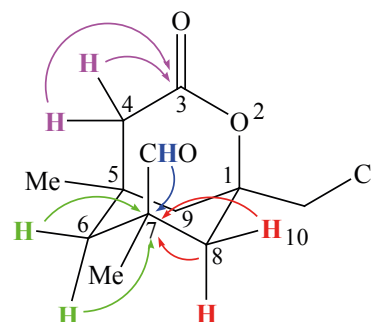
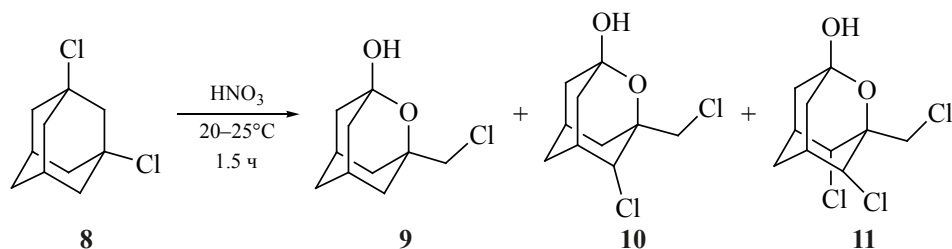


Рис. 5. Дальние взаимодействия некоторых атомов водорода и углерода в спектре ^1H - ^{13}C НМВС соединения **7**

Схема 4



тильных групп (1.09 м.д.) и протонами при С⁶ и С⁸ (рис. 5). Имеют место и другие корреляции, говорящие в пользу предложенной структуры.

В аналогичных условиях была получена смесь продуктов 2-оксаадамантанового строения **9–11** из 1,3-дихлорадамантиана (**8**), которую не удалось разделить ни с помощью флэш-хроматографии, ни перекристаллизацией (схема 4). Выдерживание реакционной смеси в течение 24 ч позволило выделить смесь продуктов, в которой преобладал 3-хлорметил-4-хлор-1-гидрокси-2-оксаадамантан (**10**) – 81% по данным ГЖХ. Перекристаллизацией из ССl₄ был выделен продукт **10** в индивидуальном виде.

В спектре ЯМР ¹H метиновый протон, связанный с атомом хлора, проявляется в виде синглета при 4.33 м.д. Атомы водорода хлорметильной группы проявляются в виде двух дублетов при 3.49 и 3.64 м.д. с КССВ 11.6 Гц. В спектре ЯМР ¹³C продукта **10** сигнал третичного атома углерода, связанного с хлором, проявляется при 60.5 м.д., сигнал четвертичного атома углерода, связанного с ОН группой, проявляется при 94.8 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировались на спектрометре Shimadzu IR Affinity-1 (Япония). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C 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 Finnigan Trace DSQ (США) с энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Изучение количественного состава смесей проводили на газовом хроматографе «Thermo Scientific Focus GC» (США). Кварцевая колонка DB-5: 30 м×0.32 мм. Температура колонки 80°C до 340°C (скорость нагрева 20°C/мин). Температура испарителя 250°C. Газ-носитель – ге-

лий. Флэш-хроматографию проводили на приборе BUCHI Reveleris X2 (Швейцария), адсорбент – силикагель (25–40 мкм, 12 г), скорость потока МФ 20 мл/мин.

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

1,3-Дихлор-5,7-диметиладамантан (1) получен по методике [48].

Взаимодействие 1 с дымящей азотной кислотой. К раствору 0.5 г (2.14 ммоль) 1,3-дихлор-5,7-диметиладамантана (**1**) в 0.5 мл хлористого метилена в течение 5 мин при перемешивании при комнатной температуре добавляли 2.2 мл (0.054 моль) дымящей азотной кислоты. Реакционную смесь выдерживали в течение 3 ч, выливали на измельченный лед и экстрагировали хлористым метиленом (4×10 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали раствором бисульфита натрия (2×10 мл), 10%-ным водным раствором NaOH (1×10 мл) и водой. После этого экстракты сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали в вакууме. По данным ГЖХ содержание продуктов составило: (**2**) – 66.1%; (**3**) – 32.6%; (**4**) – 1.3%. Полученную смесь разделяли на флэш-хроматографе с применением градиентного элюирования в системе хлороформ-этанол (6 мин: 0% этанола; 3 мин: 0→3% этанола; 3 мин: 3→12% этанола), скорость потока МФ 20 мл/мин. После разделения были получены: **3-хлорметил-5,7-диметил-2-оксаадамантанол-1 (2)**. Выход 0.17 г (35%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 82.5–84°C (гексан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3425 (ОН), 2945, 2922, 2864, 2845 (СН). Спектр ЯМР ¹H

(CDCl₃), δ, м.д.: 0.96 с (6H, 2CH₃), 1.20–1.21 м (2H, H^{6,6'}), 1.25–1.40 м (6H, H^{4,4'}, H^{10,10'}, H^{8,8'}), 1.45–1.49 м (2H, H^{9,9'}), 2.70 с (1H, OH), 3.45 с (2H, CH₂Cl). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 29.2 (2CH₃), 33.3 (C^{5,7}), 42.8 (C^{4,10}), 47.1 (C^{8,9}), 48.3 (C⁶), 51.8 (CH₂Cl), 76.4 (C³), 96.6 (C¹). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 230 (20) [M]⁺, 232 (6) [M + 2]⁺, 215 (4), 195 (2), 194 (4), 181 (100), 138 (50). Найдено, %: С 62.56; Н 8.20. С₁₂H₁₉ClO₂. Вычислено, %: С 62.47; Н 8.30.

анти-3-Хлорметил-4-хлор-5,7-диметил-2-оксаадамантанол-1 (3). Выход 0.1 г (18%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 92–94°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3412 (OH), 2947, 2924, 2868, 2848 (CH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.97 с (3H, CH₃), 1.04 с (3H, CH₃), 1.02–1.06 м (1H, H⁶), 1.15 д (1H, H¹⁰, ²J 13.1 Гц), 1.42–1.53 м (2H, H^{8,8'}), 1.67–1.72 м (3H, H⁶, H^{9,9'}), 1.76 д (1H, H^{10'}, ²J 13.1 Гц), 3.19 уш.с (1H, OH), 3.52 д (1H, CH₂Cl, ²J 11.7 Гц), 3.73 д (1H, CH₂Cl, ²J 11.7 Гц), 3.96 с (1H, H₄). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 26.7 (CH₃), 28.8 (CH₃), 32.7 (C⁷), 37.2 (C¹⁰), 37.4 (C⁵), 42.0 (C⁶), 46.8 (C⁸), 48.6 (C⁹), 49.8 (CH₂Cl), 66.0 (C⁴), 78.4 (C³), 95.8 (C¹). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 268 (1) [M + 4]⁺, 266 (3) [M + 2]⁺, 264 (6) [M]⁺, 253 (1), 251 (6), 249 (9), 206 (12), 204 (18), 159 (24), 137 (34), 105 (52), 93 (64), 91 (100), 77 (78). Найдено, %: С 54.44; Н 6.76. С₁₂H₁₈Cl₂O₂. Вычислено, %: С 54.35; Н 6.84.

Смесь **3** и **анти-анти-3-хлорметил-4,10-дихлор-5,7-диметил-2-оксаадамантанола-1 (4)**. Соотношение продуктов **3** и **4** по данным ГЖХ составляет 5.5:1. Масс-спектр **4**, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 302 (2) [M + 4]⁺, 300 (4) [M + 2]⁺, 298 (7) [M]⁺, 265 (8), 263 (8), 241 (60), 91 (100), 77 (84).

5,7-Диметил-1,3-динитроксиадамантан (6). К раствору 0.5 г (2.14 ммоль) 1,3-дихлор-5,7-диметиладамантана (**1**) в 0.5 мл хлористого метилена в течение 5 мин при перемешивании при комнатной температуре добавляли 2.2 мл (0.054 моль) дымящей азотной кислоты. Реакционную смесь выдерживали в течение 10 мин, выливали на измельченный лед и экстрагировали хлористым метиленом (4×10 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали раствором бисульфита натрия (2×10 мл), 10%-ным водным раствором NaOH (1×10 мл) и водой. После этого экстракты сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали в

вакууме, остаток перекристаллизовывали из метанола. Выход 45%, бесцветные кристаллы, т.пл. 43–45°C (лит. т.пл. 43–45°C [49]).

1-Хлорметил-5,7-диметил-3-оксо-2-оксабицикло[3.3.1]нонан-7-карбальдегид (7) получен в результате выдерживания 1.5 г (0.006 моль) дихлорида **1** в 30 мл (0.72 моль) дымящей азотной кислоты в течение 4 сут с последующим кипячением реакционной массы в течение 20 мин и разделением полученной смеси продуктов на флэш-хроматографе в системе четыреххлористый углерод–МТБЭ. Выход 0.2 г (12%). Бесцветные кристаллы. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.02 с (3H, CH₃), 1.09 с (3H, CH₃), 1.12–1.18 м (1H, H⁹), 1.60–1.72 м (3H, H⁶, H^{6'}, H⁸), 2.17 д.д (1H, H⁴, ²J 19.0, ⁴J 1.8 Гц), 2.35 д.т (1H, H⁹, ²J 14.0, ⁴J 2.0 Гц), 2.45 д.т (1H, H⁸, ²J 14.6, ⁴J 2.0 Гц), 2.53 д.д (1H, H^{4'}, ²J 19.0, ⁴J 2.5 Гц), 3.58 к (2H, CH₂Cl, ²J 11.6 Гц), 9.36 с (1H, CHO), 9.37 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 25.2 (CH₃), 30.5 (C⁵), 30.8 (CH₃), 39.7 (C⁶), 41.6 (C⁸), 42.0 (C⁹), 42.5 (C⁴), 45.4 (C⁷), 50.6 (C¹⁰), 82.0 (C¹), 169.4 (C³), 202.9 (CHO). Найдено, %: С 58.97; Н 6.92. С₁₂H₁₇ClO₃. Вычислено, %: С 58.90; Н 7.00.

Взаимодействие 1,3-дихлорадамантана (8) с дымящей азотной кислотой. К раствору 0.5 г (2.5 ммоль) 1,3-дихлорадамантана (**8**) в 0.5 мл хлористого метилена в течение 5 мин при перемешивании при комнатной температуре добавляли 2.5 мл (0.06 моль) дымящей азотной кислоты. Реакционную смесь выдерживали в течение 1.5 ч, выливали на измельченный лед и экстрагировали хлористым метиленом (4×10 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали раствором бисульфита натрия (2×10 мл), 10%-ным водным раствором NaOH (1×10 мл) и водой. После этого экстракты сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали в вакууме. Остаток разделяли на флэш-хроматографе с применением градиентного элюирования в системе хлористый метилен – этанол (7 мин: 0% этанола; 4 мин: 0→4% этанола; 2 мин: 4→10% этанола; 1.5 мин: 10→20% этанола), скорость потока МФ 20 мл/мин. После разделения получили: смесь **3-хлорметил-2-оксаадамантанола-1 (9)**, **анти-3-хлорметил-4-хлор-2-оксаадамантанола-1 (10)**. Соотношение продуктов **9** и **10** по данным ГЖХ составляет 3:1. Масс-спектр **9**,

m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 204 (7) $[M + 2]^+$, 202 (30) $[M]^+$, 167 (30), 166 (76), 124 (100), 107 (88). Масс-спектр **10**, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 238 (8) $[M + 2]^+$, 236 (20) $[M]^+$, 203 (12), 201 (58), 200 (38), 165 (56).

Смесь **анти-3-хлорметил-4-хлор-2-оксаадаммантола-1 (10)**, **анти-анти-3-хлорметил-4,10-дихлор-2-оксаадаммантола-1 (11)**. Соотношение продуктов **9** и **10** по данным ГЖХ составляет 1:2. Масс-спектр **11**, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (2) $[M + 4]^+$, 272 (<2) $[M + 2]^+$, 270 (4) $[M]^+$, 239 (4), 237 (20), 235 (28), 200 (6), 199 (20).

анти-3-Хлорметил-4-хлор-2-оксаадаммантол-1 (10). К раствору 1 г (5 ммоль) 1,3-дихлорадаммантана (**7**) в 0.5 мл хлористого метилена в течение 5 мин при перемешивании при комнатной температуре добавляли 5 мл (0.12 моль) дымящей азотной кислоты. Реакционную смесь выдерживали в течение 24 ч, выливали на измельченный лед и экстрагировали хлористым метиленом (4×10 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали раствором бисульфита натрия (2×10 мл), 10%-ным водным раствором NaOH (1×10 мл) и водой. После этого экстракты сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из четыреххлористого углерода. Выход 0.46 г (40%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 121–123°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.53 т (2H, CH, ²J 13.6 Гц), 1.74–1.87 м (2H, CH), 1.98 с (2H, CH), 2.35–2.44 м (2H, CH), 2.99 уш.с (1H, OH), 3.49 д (1H, CH₂Cl, ²J 11.6 Гц), 3.64 д (1H, CH₂Cl, ²J 11.6 Гц), 4.33 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 28.0 (CH₂), 28.4 (CH), 30.9 (CH₂), 36.3 (CH), 40.9 (CH₂), 42.8 (CH₂), 49.8 (CH₂), 60.5 (CH), 77.3 (C_{четв}), 94.8 (C_{четв}). Найдено, %: С 50.74; Н 5.88. C₁₀H₁₄Cl₂O₂. Вычислено, %: С 50.65; Н 5.95.

Рентгеноструктурное исследование соединения 2. Кристаллы продукта **2**, пригодные для РСА, выращены из петролейного эфира путем медленного испарения при комнатной температуре.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **2** 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 [50]. Изображение молекулы получено с использованием программы ORTEP [51]. Структурные параметры соединения **2** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1833287 [46]).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен новый метод получения новых производных 2-оксаадаммантового ряда, заключающийся во взаимодействии 1,3-дихлорпроизводных адамантана с дымящей азотной кислотой. В ходе реакции протекает нитролиз исходных дигалогенпроизводных с образованием соответствующих нитроксипроизводных, которые затем претерпевают структурные трансформации каркаса, включающие фрагментацию Гроба и трансаннулярные циклизации. Полученные соединения могут быть использованы в качестве исходных субстратов в синтезе веществ с широким спектром биологической активности.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научного 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 финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания № 0778-2020-0005.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Krohn K., Biele C., Drogies K.H., Steingröver K., Aust H.J., Draeger S., Schulz B. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 2331–2336. doi 10.1002/1099-0690(200207)2002:14<2331::AID-EJOC2331>3.0.CO;2-P
2. Kesel A.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 4599–4613. doi 10.1016/S0968-0896(03)00500-5
3. Adedeji A.O., Sarafianos S.G. *Curr. Opin. Virology.* **2014**, 8, 45–53. doi 10.1016/j.coviro.2014.06.002
4. Kesel A.J. *Anti-Infect. Agents Med. Chem.* **2006**, 5, 161–174.
5. 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
6. 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
7. 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
8. Ronco C., Jean L., Renard P.Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 66, 7399–7404. doi 10.1016/j.tet.2010.07.021
9. 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
10. Ho T.C., Tius M.A., Nikas S.P., Tran N.K., Tong F., Zhou H., Zvonok N., Makriyannis A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, 38, 127882. doi 10.1016/j.bmcl.2021.127882
11. Mlinarić-Majerski K., Kragol G. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 449–457. doi 10.1016/S0040-4020(00)01013-9
12. Marchand A.P., Kumar K.A., McKim A.S. *Tetrahedron.* **1997**, 53, 3467–3474. doi 10.1016/S0040-4020(97)00075-6
13. Аверина Н.В., Зефилов Н.С. *Усп. хим.* **1976**, 45, 1077–1101. [Averina N.V., Zefirov N.S. *Russ. Chem. Rev.* **1976**, 45, 544–556.] doi 10.1070/RC1976v045n06ABEH002680
14. Liu J.H., Kovacic P. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3462–3466. doi 10.1021/jo00960a004
15. Subramaniam R., Fort Jr R.C. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2891–2896. doi 10.1021/jo00190a010
16. Bubnov Y.N., Grandberg A.I., Grigorian M.S., Kiselev V.G., Struchkova M.I., Mikhailov B.M. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 292, 93–104. doi 10.1016/0022-328X(85)87325-3
17. Moon S., Wright D.G., Schwartz A.L. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1899–1903. doi 10.1021/jo00873a003
18. Yokoshima S., Ishikawa M., Beniyama Y., Fukuyama T. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, 64, 1528–1531. doi 10.1248/cpb.c16-00507
19. Djaidi D., Leung I.S.H., Bishop R., Craig D.C., Scudder M.L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2000**, 2037–2042. doi 10.1039/b002544p
20. Dixon D.D., Sethumadhavan D., Benneche T., Banaag A.R., Tius M.A., Thakur G.A., Bowman A., Wood J.T., Makriyannis A. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 5656–5666. doi 10.1021/jm100390h
21. Krishnamurthy V.V., Fort Jr R.C. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1388–1393. doi 10.1021/jo00320a033
22. Benneche T., Tius M.A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 3150–3151. doi 10.1016/j.tetlet.2016.06.027
23. Stetter H., Gärtner J., Tacke P. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 1435–1438. doi 10.1002/cber.19660990502
24. 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
25. 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
26. Meyer W.P., Martin J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 1231–1241. doi 10.1021/ja00421a030
27. Quast H., Witzel M., Peters E.M., Peters K., von Schnering H.G. *Liebigs Ann.* **1995**, 1995, 725–738. doi 10.1002/jlac.1995199505108
28. Camps P., El Achab R., Görbig D.M., Morral J., Muñoz-Torrero D., Badia A., Baños J.E., Vivas N.M., Barril X., Orozco M., Luque F.J. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 3227–3242. doi 10.1021/jm980620z
29. Kubilius R., Bagdžiūnas G., Butkus E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 346–348. doi 10.1016/j.tetlet.2010.11.067
30. Mlinarić-Majerski K., Kragol G., Ramljak T.Š. *Synlett.* **2008**, 2008, 405–409. doi 10.1055/s-2008-1032054
31. Camps P., El Achab R., Font-Bardia M., Gorbis D., Morral J., Muñoz-Torrero D., Solans X., Simon M. *Tetrahedron.* **1996**, 52, 5867–5880. doi 10.1016/0040-4020(96)00217-7
32. Степанов Ф.Н., Уточка Т.Н., Юрченко А.Г. *ЖОрХ.* **1972**, 8, 1183–1186.
33. Степанов Ф.Н., Уточка Т.Н., Юрченко А.Г., Исаев С.Д. *ЖОрХ.* **1974**, 10, 59–62.
34. Black R.M., Gill G.B. *J. Chem. Soc. D.* **1971**, 3, 172–173. doi 10.1039/C29710000172

35. Black R.M., Gill G.B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1980**, 410–418. doi 10.1039/P19800000410
36. Marchand A.P., Kumar V.S., Hariprakash H.K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2072–2077. doi 10.1021/jo001611c
37. Black R.M., Gill G.B., Hands D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, *6*, 311–312. doi 10.1039/C39720000311
38. Suginome H., Yamada S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3995–3998. doi 10.1016/0040-4039(84)80049-0
39. Suginome H., Yamada S. *Synthesis.* **1986**, *1986*, 741–743. doi 10.1055/s-1986-31761.
40. Krasutsky P.A., Kolomitsin I.V., Carlson R.M., Jones Jr M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5673–5674. doi 10.1016/0040-4039(96)01202-6
41. Criegee R. *Chem. Ber.* **1945**, *77*, 722–726.
42. Krasutsky P.A., Kolomitsyn I.V., Kiprof P., Carlson R.M., Fokin A.A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3926–3933. doi 10.1021/jo991745u
43. Fokin A.A., Zhuk T.S., Pashenko A.E., Dral P.O., Gunchenko P.A., Dahl J.E.P., Carlson R.M.K., Koso T.V., Serafin M., Schreiner P.R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3068–3071. doi 10.1021/ol901089h
44. Климочкин Ю.Н., Ивлева Е.А., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1353–1362. [Klimochkin Yu.N., Ivleva E.A., Moiseev I.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1532–1539.] doi 10.1134/S1070428020090055
45. Климочкин Ю.Н., Ивлева Е.А., Скоморохов М.Ю. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1344–1352. [Klimochkin Yu.N., Ivleva E.A., Skomorokhov M.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1525–1531.] doi 10.1134/S1070428020090043
46. Rybakov V.B., Klepikov V.V., Ivleva E.A., Klimochkin Y.N. CCDC 1833287: Experimental Crystal Structure Determination. *CSD Commun.* **2018**. doi 10.5517/ccdc.csd.cclzjp9h
47. Grob C.A., Baumann W. *Helv. Chim. Acta.* **1955**, *38*, 594–610. doi 10.1002/hlca.19550380306
48. Лерман Б.М., Арефьева З.Я., Кузьев А.Р., Толстикова Г.А. *Изв. АН. СССР. Сер. хим.* **1971**, *20*, 894. [Lerman B.M., Aref'eva Z.Yu., Kuzyev A.R., Tolstikova G.A. *Russ. Chem. Bull.* **1971**, *20*, 820.] doi 10.1007/BF00853945
49. Моисеев И.К., Багрий Е.И., Климочкин 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
50. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
51. Farrugia L.J. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849–854. doi 10.1107/S0021889812029111

Synthesis of 2-Oxaadamantane Derivatives

E. A. Ivleva^{a,*}, V. V. Klepikov^a, Yu. E. Khatmullina^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 July 19, 2021; revised August 11, 2021; accepted August 14, 2021

The reaction of 1,3-dichloroadamantanes with fuming nitric acid gave the mixture of 2-oxaadamantane derivatives. 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 substances with high molecular complexity for studying of biological activity.

Keywords: 2-oxaadamantane, fuming nitric acid, transannular cyclization, Grob fragmentation