

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ N-АДАМАНТИЛИРОВАННЫХ АМИДОВ

©2022 г. Ю. Н. Климочкин, Е. А. Ивлева*

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

Поступила в редакцию 27.09.2021 г.

После доработки 11.10.2021 г.

Принята к публикации 13.10.2021 г.

Синтезированы новые азотсодержащие соединения каркасного строения на основе реакций 1-адамантилнитратов с амидами карбоновых кислот в среде серной кислоты. Предложен новый способ получения противовирусного препарата тромантадин. Взаимодействием *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида с азотсодержащими нуклеофилами получен ряд новых аминокристаллов адамантанового ряда, обладающих потенциальной биологической активностью.

Ключевые слова: адамантирование, амиды, нитроксипроизводные, серная кислота, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0514749222050056, **EDN:** CUDMLP

ВВЕДЕНИЕ

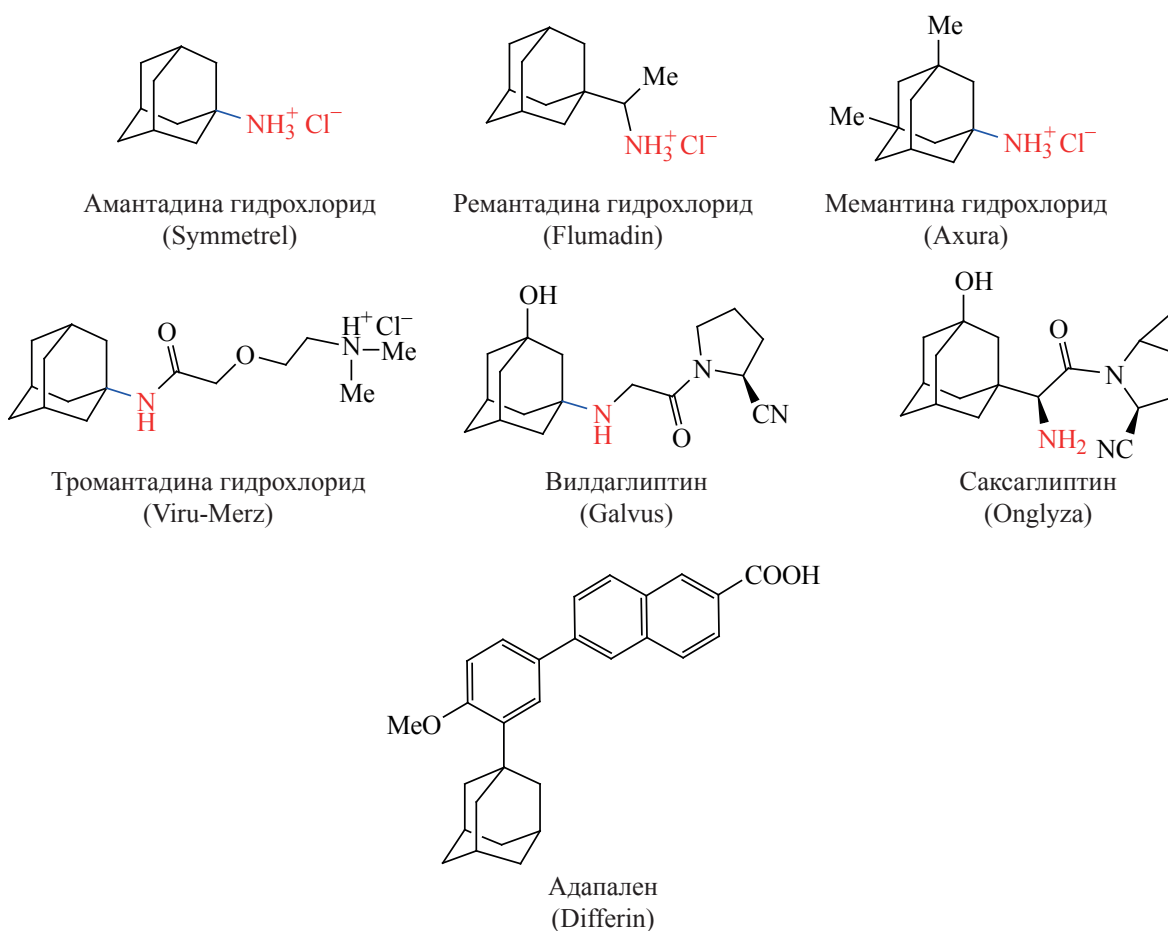
В настоящее время в международной медицинской практике применяют 7 препаратов, имеющих каркас адамантана в своих структурах [1–3]. Из этих препаратов большинство являются азотсодержащими соединениями, а у 4 из них NH-фрагмент непосредственно связан с адамантаном (см. рисунок). Многие азотсодержащие производные адамантана, в которых имеется связь C–N, проявляют противовирусную [3–11] и другие виды биологической активности [12–20]. Поэтому одной из важных задач представляется разработка удобных методов введения NH-группы в адамантановый каркас в результате карбокатионных превращений. К таким методам относят реакцию Риттера [21] и адамантирование амидов карбоновых кислот.

Адамантирование амидов может быть проведено методом сплавления исходных реагентов [22], их нагреванием в среде трифторуксусной кислоты [23, 24], нагреванием в избытке исходного амида [25, 26], в присутствии соединений марганца как катализаторов [27], под действием трифлата алю-

миния при микроволновом облучении [28]. В качестве алкилирующих агентов используют спирты или галогенпроизводные адамантанового ряда.

Нитроксипроизводные адамантана тоже могут быть использованы в качестве алкилирующих агентов для получения соответствующих амидов. Имеются примеры, в которых *N*-формиламиноадамантил и *N*-ацетиламиноадамантил получают напрямую из адамантана через стадию образования соответствующего нитрата *in situ* [29, 30]. Однако введение адамантильного остатка непосредственно в азотнокислой среде ограничено устойчивостью амидного компонента и может быть применимо для субстратов, не имеющих акцепторных заместителей в каркасе. В серной же кислоте 1-адамантилнитраты легко генерируют карбокатион, способный атаковать неподеленную пару электронов азотсодержащего нуклеофила.

В продолжение исследований по разработке методов получения функциональных производных на основе превращений нитратов адамантанового ряда [31–37] в настоящей работе мы представляем



Препараты адамантанового ряда

синтез ряда новых азотсодержащих соединений каркасного строения и их химические свойства.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Реакцией 3-трифторметил-1-нитроксиадамантиана (**1**) с этилкарбаматом в 94%-ной серной кислоте получен уретан **2**, из которого затем синтезирован гидрохлорид 3-трифторметил-1-адамантинамина (**3**) (схема 1). Синтез уретана **2** проводили при комнатной температуре.

N-Адамантирование амидов карбоновых кислот и сульфамидов необходимо проводить при

температуре 60–70°C. Таким образом из 1-нитроксиадамантиана (**4**) в среде 94%-ной серной кислоты получены соединения **6–9** (схема 2). Аналогично из 3,5-диметил-1-нитроксиадамантиана (**5**) получен *N*-(1-адамантил)-2-йодацетамид (**10**). В реакции нитрата **4** с 2-[2-(диметиламино)этокси]ацетамидом был получен продукт адамантирования, выделенный в виде гидрохлорида **11**. Амид **11** является действующим веществом препарата «тромантадина гидрохлорид», применяемого в качестве противовирусного средства, эффективно в отношении *Herpes Simplex* и *Varicella Zoster*.

Схема 1

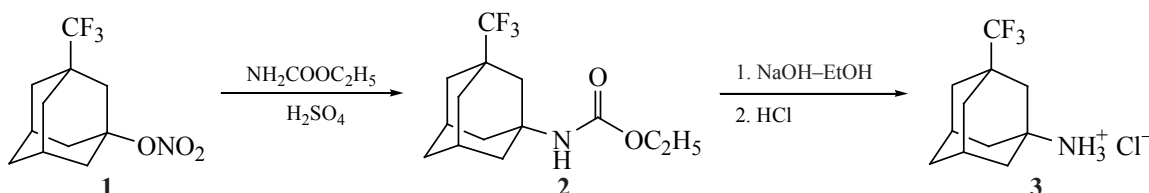
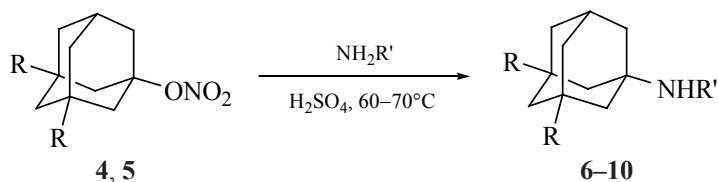


Схема 2



R = H (4), CH₃ (5), R = H, R' = SO₂C₆H₅ (6), R = H, R' = SO₂-4-CH₃C₆H₄ (7),
R = H, R' = COCH₂Cl (8), R = H, R' = COCH₂I (9), R = CH₃, R' = COCH₂I (10).

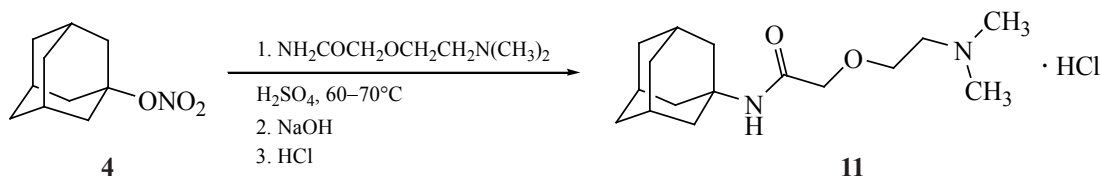
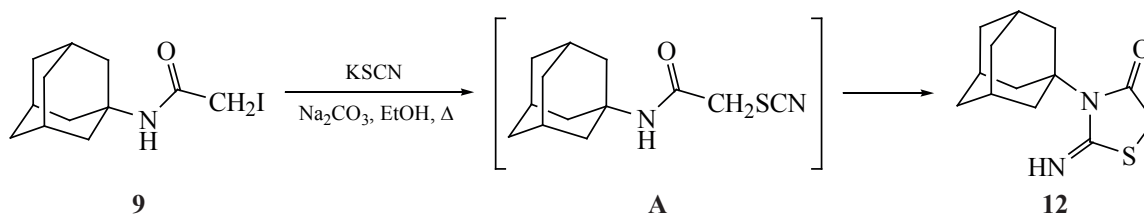


Схема 3



Предлагаемый метод получения является новым, так как все существующие способы строятся на использовании *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (8) в качестве исходного субстрата [38, 39].

Наличие подвижных атомов галогена в α -положении по отношению к фрагменту NHCO в соединениях 8–10 делает их перспективными субстратами в синтезе широкого ряда новых потенциально биологически активных веществ. Например, при взаимодействии йодсодержащего *N*-(1-адамантил)-ацетамида (9) с KSCN происходит циклизация промежуточно образующегося тиоцианата (A) в иминотиазолинон (12) (схема 3). В спектре ЯМР ¹H соединения 12 имеются сигналы, отвечающие протонам метиленовой группы и NH-протону ге-

тероциклического фрагмента при 3.88 и 7.11 м.д. соответственно.

Реакция хлорацетамида 8 с тиомочевинной приводит к продукту циклизации – 2-амино-4-(1-адамантил)аминотиазолу, выделенному в виде гидрохлорида 13. Синтез проводили при кипячении в изопропиловом спирте (схема 4). В спектре ЯМР ¹H полученного соединения имеются сигналы протонов аминогруппы, связанной с каркасным фрагментом, протонированной аминогруппы и связи C–H гетероциклического фрагмента при 6.26, 8.77 и 7.05 м.д. соответственно. В спектре ЯМР ¹³C сигналы атомов углерода гетероциклического фрагмента проявляются в области слабого поля при 122.3, 159.0 и 161.5 м.д.

Схема 4

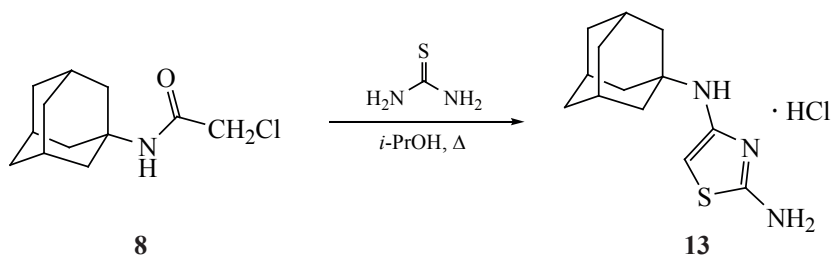
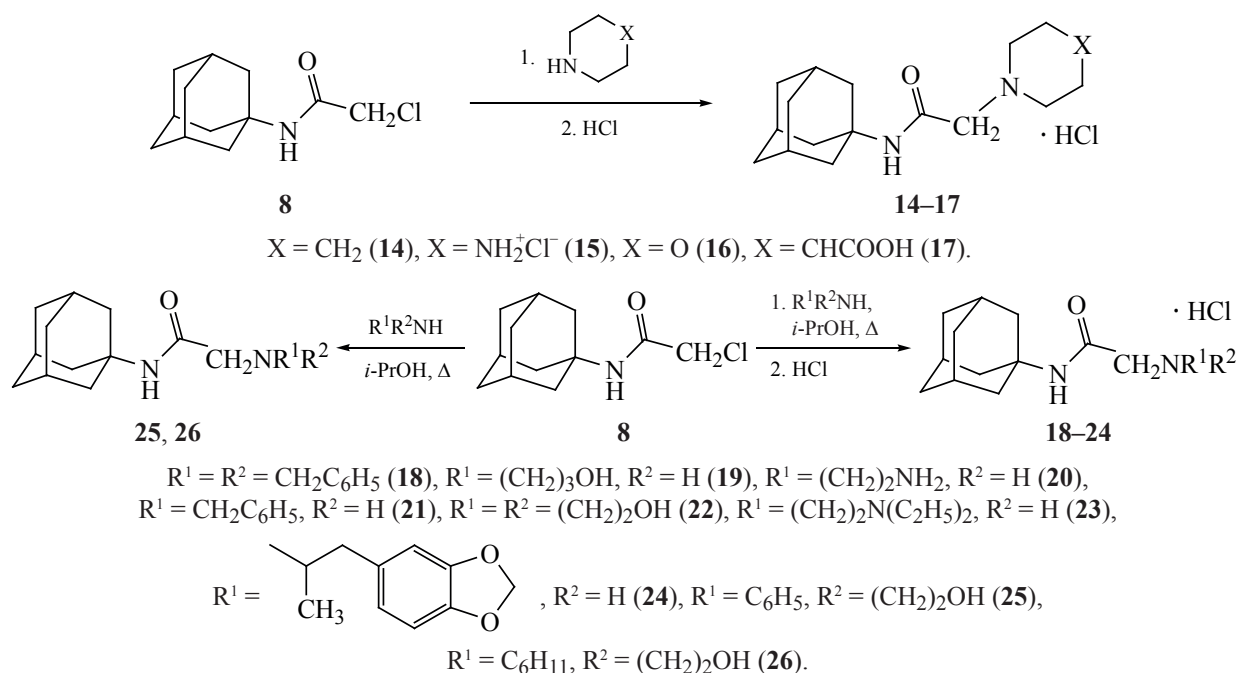


Схема 5



Аналогичным образом проводили алкилирование аминов, содержащих алифатические, ароматические и гетероциклические фрагменты. Новые аминоксиды адамантанового ряда выделяли в виде гидрохлоридов **14–24**, за исключением соединений **25, 26** (схема 5).

Структуры полученных соединений подтверждены совокупностью спектральных данных. В спектрах ЯМР ^1H соединений **14–24** сигналы протонированных аминогрупп проявлялись в виде синглета в области слабого поля при 7.9–11.2 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре Shimadzu IR Affinity-1 (Япония) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре JEOL NMR-ЕСХ400 (Япония) (400, 100 МГц, соответственно) с использованием остаточного сигнала дейтерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги сигналов определены по шкале δ , м.д. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA 100 (Германия), не корректировались. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector 3000 EA (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. 3-Трифторметил-1-

нитроксиадамantan (**1**) получен по методике [40]. Нитроксипроизводные **4, 5** синтезировали по методике [41].

Этил(3-трифторметил-1-адамантил)карбамат (2). К раствору 2.6 г (0.01 моль) 3-трифторметил-1-нитроксиадамantan (**1**) в 20 мл 94%-ной серной кислоты при охлаждении порциями при перемешивании добавляли 8 г (0.09 моль) этилкарбамата. Реакционную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре и выливали на лед. Продукт экстрагировали бензолом (3×50 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем водой и сушили. Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса, остаток перекристаллизовывали из метанола. Бесцветные кристаллы. Выход 2.4 г (84%), т.пл. 62–65°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3340, 1710, 1515, 1280, 1130. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.22 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.60–2.25 м (14H, CH_{Ad}), 4.06 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.60 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.3 (CH_3), 30.3 (CH), 33.9 (CH_2), 38.1 (CH_2), 39.6 (CH_2), 39.9 (CH_2), 40.8 к ($\text{C}_{\text{четв}}$, $^2J_{\text{C-F}}$ 26.8 Гц), 42.3 (CH_2), 51.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 130.0 к ($\text{C}_{\text{четв}}$, $^1J_{\text{C-F}}$ 279.9 Гц), 157.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 57.65; Н 7.00; N 4.73. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 57.72; Н 6.92; N 4.81.

Гидрохлорид 3-трифторметиладамантан-1-амина (3). Смесь 2 г (0.0069 моль) 3-трифторметил-1-этоксикарбонилаадамантана (2), 2 г (0.05 моль) гидроксида натрия и 20 мл 80%-ного этанола нагревали при кипении в течение 5 ч. После охлаждения смесь разбавляли водой, продукт экстрагировали эфиром (2×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над твердым NaOH, а затем насыщали газообразным HCl. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси гексан-изопропанол. Бесцветные кристаллы. Выход 1.3 г (74%), т.пл. 255–260°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2080, 1610, 1500, 1290, 1145. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.38–2.27 м (14H, CH_{Ad}), 8.54 с (3H, NH_3^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 29.8 (CH), 33.6 (CH_2), 38.5 (CH_2), 39.7 (CH_2), 40.7 к ($\text{C}_{\text{четв}}$, $^2J_{\text{C-F}}$ 26.8 Гц), 42.1 (CH_2), 53.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 129.8 к ($\text{C}_{\text{четв}}$, $^1J_{\text{C-F}}$ 279.9 Гц). Найдено, %: С 51.59; Н 6.77; N 5.40. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}$. Вычислено, %: С 51.67; Н 6.70; N 5.48.

N-(1-Адамантил)бензолсульфамид (6). Смесь 20 мл 94%-ной серной кислоты, 6.5 г (0.033 моль) 1-нитроксиадамантана (4) и 11 г (0.07 моль) бензолсульфонамида выдерживали при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из бензола. Бесцветные кристаллы. Выход 5.85 г (61%), т.пл. 119–120°C (т.пл. 124.3°C [42]).

N-(1-Адамантил)-4-метилбензолсульфамид (7) получен аналогично соединению 6 из 1 г (0.005 моль) 1-нитроксиадамантана (4) и 1.7 г (0.01 моль) 4-метилбензолсульфонамида. Бесцветные кристаллы. Выход 0.97 г (66%), т.пл. 160–161°C (бензол) (т.пл. 164.7°C [42]).

N-(1-Адамантил)-2-хлорацетамид (8) получен аналогично соединению 6 из 10 г (0.05 моль) 1-нитроксиадамантана (4) и 9.3 г (0.1 моль) 2-хлорацетамида. Бесцветные кристаллы. Выход 9.8 г (85%), т.пл. 109–111°C (изопропанол) (т.пл. 119°C [43]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3260, 1646, 1550. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.64–1.69 м (6H, CH_{Ad}), 1.99–2.03 м (6H, CH_{Ad}), 2.05–2.07 м (3H, CH_{Ad}), 3.94 с (2H, CH_2), 6.22 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 29.0 (CH), 36.2 (CH_2), 41.1 (CH_2), 42.8 (CH_2), 52.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 164.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 63.38; Н 7.90; N 6.06. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}$. Вычислено, %: С 63.29; Н 7.97; N 6.15.

N-(1-Адамантил)-2-иодацетамид (9) получен аналогично соединению 6 из 2 г (0.01 моль) 1-нитроксиадамантана (4) и 3.7 г (0.02 моль) 2-иодацетамида. Бесцветные кристаллы. Выход 2.3 г (71%), т.пл. 156–159°C (бензол-гептан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3260, 1640, 1550. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.65–1.70 м (6H, CH_{Ad}), 1.86–1.93 м (6H, CH_{Ad}), 1.97–2.01 м (3H, CH_{Ad}), 3.75 с (2H, CH_2), 6.14 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 29.2 (CH), 35.9 (CH_2), 41.4 (CH_2), 43.4 (CH_2), 52.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 164.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 45.10; Н 5.60; N 4.44. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{INO}$. Вычислено, %: С 45.16; Н 5.68; N 4.39.

N-(3,5-Диметил-1-адамантил)-2-иодацетамид (10) получен аналогично соединению 6 из 1.5 г (0.0066 моль) 3,5-диметил-1-нитроксиадамантана (5) и 2.47 г (0.013 моль) 2-иодацетамида. Бесцветные кристаллы. Выход 1.71 г (74%), т.пл. 135–138°C (гептан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3280, 1655, 1545. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.87 с (6H, CH_3), 1.20–2.13 м (13H, CH_{Ad}), 3.53 с (2H, CH_2), 5.84 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 29.2 (CH), 29.5 (CH_3), 32.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 35.9 (CH_2), 37.8 (CH_2), 39.2 (CH_2), 41.6 (CH_2), 43.4 (CH_2), 52.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 164.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 48.34; Н 6.30; N 4.12. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{INO}$. Вычислено, %: С 48.43; Н 6.39; N 4.03.

Гидрохлорид N-(1-адамантил)-2-[(2-диметиламино)этокси]ацетамида (11) получен аналогично соединению 6 из 2 г (0.01 моль) 1-нитроксиадамантана (4) и 2.92 г (0.02 моль) 2-[2-(диметиламино)этокси]ацетамида. Выпавший после фильтрации осадок растворяли в 15%-ном растворе NaOH, экстрагировали эфиром (5×10 мл), сушили над твердым NaOH и насыщали газообразным HCl. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали. Бесцветные кристаллы. Выход 1.54 г (55%), т.пл. 137–145°C (ацетон). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3260, 1640, 1550. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.57 с (6H, CH_{Ad}), 1.93–1.96 м (9H, CH_{Ad}), 2.72 с (6H, CH_2), 3.21 т (2H, CH_2 , J 4.8 Гц), 3.33 с (4H, CH_2), 3.81 т (2H, CH_2 , J 4.8 Гц), 7.29 с (1H, NH), 10.74 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 29.3 (CH), 36.5 (CH_2), 41.5 (CH_2), 42.7 (CH_3), 51.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 55.9 (CH_2), 65.0 (CH_2), 70.4 (CH_2), 168.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 62.60; Н 9.58; N 8.20. $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 62.68; Н 9.64; N 8.12.

3-(1-Адамантил)-2-иминогиазолидин-4-он (12). Смесь 4 г (0.012 моль) *N*-(1-адамантил)-2-иодацетамида (9), 4 г безводного карбоната натрия и 1.2 г (0.012 моль) роданистого калия в 40 мл этанола нагревали при кипении в течение 3 ч. После этого этанол отгоняли, добавляли 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой. Бесцветные кристаллы. Выход 2.54 г (76%), т.пл. 148–150°C (вода). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3260, 1645, 1545, 1310, 1155, 995, 665. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.68–1.73 м (6H, CH_{Ad}), 1.84–1.92 м (6H, CH_{Ad}), 1.99–2.04 м (3H, CH_{Ad}), 3.88 с (2H, CH_2), 7.11 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 29.0 (CH), 35.8 (CH_2), 37.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 41.2 (CH_2), 44.5 (CH_2), 65.7 (CH), 166.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 203.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 62.44; H 7.18; N 11.26; S 12.95. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 62.37; H 7.25; N 11.19; S 12.81

Гидрохлорид 4-(1-адамантиламино)гиазол-2-амин (13). Смесь 1 г (0.0044 моль) *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (8), 0.33 г (0.0044 моль) тиомочевины и 5 мл изопропилового спирта нагревали при кипении в течение 8 ч. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали. Бесцветные кристаллы. Выход 0.62 г (50%), т.пл. 218–219°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1655, 1510, 1500, 1260, 1200, 1120, 905, 795. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.64–1.72 м (6H, CH_{Ad}), 1.77–1.88 м (6H, CH_{Ad}), 1.96–2.05 м (3H, CH_{Ad}), 6.26 с (1H, NH), 7.05 с (1H, CH), 8.77 с (3H, NH_3^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 29.8 (CH), 36.0 (CH_2), 43.2 (CH_2), 52.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 122.3 (CH), 158.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 162.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 54.70; H 7.15; N 14.62. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 54.63; H 7.05; N 14.70.

Гидрохлорид 1-{{2-(1-адамантил)амино}-2-оксоэтил}пиперидина (14). Смесь 1 г (0.0044 моль) *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (8), 0.9 мл (0.009 моль) пиперидина и 5 мл изопропилового спирта нагревали при кипении в течение 8 ч. После охлаждения реакционной смеси выпавший осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством изопропилового спирта. Фильтрат упаривали в вакууме водоструйного насоса и дважды переупаривали с 10 мл толуола. Остаток растворяли в 10 мл диэтилового эфира, далее полученный раствор насыщали газообразным HCl.

Выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе и перекристаллизовывали. Бесцветные кристаллы. Выход 0.74 г (54%), т.пл. 220–223°C (бензол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3180, 1675, 1555. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.50–2.32 м (19H, CH_{Ad} , CH_2), 2.82–2.92 с (6H, CH_2), 3.85 с (2H, CH_2), 8.38 с (1H, NH), 10.08 с (1H, NH^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.2 (CH_2), 22.4 (CH_2), 29.1 (CH), 35.8 (CH_2), 40.1 (CH_2), 52.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 53.6 (CH_2), 58.1 (CH_2), 164.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 65.35; H 9.28; N 8.87. $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 65.26; H 9.34; N 8.95.

Дигидрохлорид 1-{{2-(1-адамантил)амино}-2-оксоэтил}пиперазина (15) получен аналогично соединению 14 из 1 г (0.0044 моль) *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (8), 0.77 г (0.009 моль) пиперазина и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 0.69 г (45%), т.пл. 247–248°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3240, 1675, 1560. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.60–1.67 м (6H, CH_{Ad}), 1.74–1.82 м (6H, CH_{Ad}), 1.86–1.97 м (3H, CH_{Ad}), 3.42–3.54 м (8H, CH_2), 3.86 с (2H, CH_2), 7.43 с (1H, NH), 8.2 с (1H, NH^+), 10.10 с (2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 29.0 (CH), 35.9 (CH_2), 40.4 (CH_2), 42.0 (CH_2), 48.7 (CH_2), 52.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 58.2 (CH_2), 163.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 54.79; H 8.40; N 12.07. $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 54.86; H 8.34; N 11.99.

Гидрохлорид 1-{{2-(1-адамантил)амино}-2-оксоэтил}морфолина (16) получен аналогично соединению 14 из 1 г (0.0044 моль) *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (8), 0.78 мл (0.009 моль) морфолина и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 1.2 г (87%), т.пл. 237–238°C (этанол–бензол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200, 1680, 1550, 1125. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.62–1.70 м (6H, CH_{Ad}), 1.77–1.80 м (6H, CH_{Ad}), 1.84–1.95 м (3H, CH_{Ad}), 3.38 с (4H, CH_2), 3.85 с (2H, CH_2), 3.90 с (4H, CH_2), 8.32 с (1H, NH), 10.65 с (1H, NH^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 29.3 (CH), 36.4 (CH_2), 39.8 (CH_2), 51.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 53.2 (CH_2), 57.4 (CH_2), 64.6 (CH_2), 163.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 61.12; H 8.53; N 8.85. $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 61.04; H 8.64; N 8.90.

Гидрохлорид 1-{{2-(1-адамантил)амино}-2-оксоэтил}-4-карбоксихлорид пиперидина (17) получен аналогично соединению 14 из 1 г (0.0044 моль)

N-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (**8**), 1.16 г (0.009 моль) 4-пиперидинкарбоновой кислоты и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 1.00 г (63%), т.пл. 255–257°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3280, 1690, 1645, 1536. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.63–2.07 м (17H, CH_{Ad} , CH_2), 2.45–2.52 м (1H, CH), 3.05–3.42 м (6H, CH_2), 3.78 с (2H, CH_2), 8.02 с (1H, NH), 8.91 с (1H, OH), 10.32 с (1H, NH^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 29.1 (CH), 30.3 (CH_2), 36.4 (CH_2), 37.3 (CH), 39.9 (CH_2), 52.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 53.0 (CH_2), 58.4 (CH_2), 164.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 172.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 60.68; H 8.12; N 7.92. $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 60.58; H 8.19; N 7.85.

Гидрохлорид 1-{{2-(1-адамантил)амино}-*N,N*-дибензил-2-оксоэтил}-1-амина (18)} получен аналогично соединению **14** из 1 г (0.0044 моль) *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (**8**), 1.73 мл (0.009 моль) дибензиламина и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 1.32 г (71%), т.пл. 196–198°C (бензол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200, 1675, 1550, 1300. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.63–1.67 м (6H, CH_{Ad}), 1.72–1.85 м (6H, CH_{Ad}), 1.89–1.97 м (3H, CH_{Ad}), 3.81 с (2H, CH_2), 4.45 с (4H, CH_2), 7.10 с (1H, NH), 7.32–7.70 м (10H_{аром}), 7.88 с (1H, NH^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 29.2 (CH), 35.4 (CH_2), 38.9 (CH_2), 52.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 57.2 (CH_2), 57.4 (CH_2), 119.8 (CH), 121.3 (CH), 122.4, 124.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 163.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 73.40; H 7.76; N 6.67. $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 73.48; H 7.83; N 6.59.

Гидрохлорид 1-{{2-(1-адамантил)амино}-2-оксоэтил}-3-гидроксипропан-1-амина (19)} получен аналогично соединению **14** из 1 г (0.0044 моль) *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (**8**), 0.69 мл (0.009 моль) 3-аминопропанола и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 0.54 г (41%), т.пл. 151–153°C (ацетон-хлороформ). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3260, 1670, 1550, 1080. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.68–1.74 м (6H, CH_{Ad}), 1.82–1.95 м (6H, CH_{Ad}), 1.98–2.01 м (3H, CH_{Ad}), 2.10–2.17 м (2H, CH_2), 3.07–3.12 м (2H, CH_2), 3.68–3.78 м (2H, CH_2), 3.93 с (2H, CH_2), 4.37 с (1H, OH), 7.48 с (1H, NH), 8.94 с (2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 29.3 (CH), 30.0 (CH_2), 36.1 (CH_2), 39.9 (CH_2), 44.1 (CH_2), 49.6 (CH_2), 52.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 64.7 (CH_2), 164.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C

59.56; H 9.06; N 9.34. $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 59.49; H 8.99; N 9.25.

Дигидрохлорид 1-{{2-(1-адамантил)амино}-*N*-(2-аминоэтил)-2-оксоэтил}-1-амина (20)} получен аналогично соединению **14** из 1 г (0.0044 моль) *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (**8**), 0.6 мл (0.009 моль) 1,2-этандиамина и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 0.61 г (43%), т.пл. 232–235°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3230, 1670, 1550, 1295. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.61–1.68 м (6H, CH_{Ad}), 1.74–1.85 м (6H, CH_{Ad}), 1.88–1.95 м (3H, CH_{Ad}), 3.30 с (4H, CH_2), 3.7 с (2H, CH_2), 7.42 с (1H, NH), 8.12 с (2H, NH_2^+), 9.32 с (3H, NH_3^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 29.0 (CH), 35.8 (CH_2), 36.5 (CH_2), 39.2 (CH_2), 44.5 (CH_2), 51.6 (CH_2), 52.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 164.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 51.92; H 8.32; N 12.89. $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 51.85; H 8.39; N 12.96.

Гидрохлорид 1-{{2-(1-адамантил)амино}-*N*-бензил-2-оксоэтил}-1-амина (21)} получен аналогично соединению **14** из 1 г (0.0044 моль) *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (**8**), 0.82 мл (0.009 моль) анилина и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 0.78 г (53%), т.пл. 167–169°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3220, 1680, 1555, 1295. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.62–1.67 м (6H, CH_{Ad}), 1.73–1.83 м (6H, CH_{Ad}), 1.86–1.94 м (3H, CH_{Ad}), 3.90 с (2H, CH_2), 4.14 с (2H, CH_2), 6.98 с (1H, NH), 7.46–7.50 м (5H_{аром}), 9.59 с (2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 29.1 (CH), 35.5 (CH_2), 38.9 (CH_2), 50.9 (CH_2), 52.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 54.1 (CH_2), 120.2 (CH), 121.3 (CH), 122.1 (CH), 124.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 163.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 68.09; H 8.06; N 8.28. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 68.14; H 8.13; N 8.37.

Гидрохлорид 1-{{2-(1-адамантил)амино}-*N,N*-бис(гидроксиэтил)-2-оксоэтил}-1-амина (22)} получен аналогично соединению **14** из 1 г (0.0044 моль) *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (**8**), 0.95 г (0.009 моль) диэтаноламина и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 0.90 г (62%), т.пл. 175–180°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3260, 1665, 1540, 1085. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.61–1.72 м (6H, CH_{Ad}), 1.86–1.95 м (6H, CH_{Ad}), 1.99–2.05 м (3H, CH_{Ad}), 3.28 т (4H, CH_2 , J 4.32 Гц), 3.78 с (2H, CH_2), 3.88 т (4H,

CH₂, *J* 4.32 Гц), 4.78 с (2H, CH₂), 6.25 с (1H, NH), 8.82 с (1H, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 29.2 (CH), 36.2 (CH₂), 40.1 (CH₂), 52.4 (C_{четв}), 55.6 (CH₂), 57.1 (CH₂), 62.4 (CH₂), 163.3 (C_{четв}). Найдено, %: С 57.80; Н 8.71; N 8.50. C₁₆H₂₉ClN₂O₃. Вычислено, %: С 57.73; Н 8.78; N 8.42.

Дигидрохлорид *N*-{[(1-адамантил)амино]-2-оксоэтил}-*N',N'*-диэтилэтан-1,2-амина (23) получен аналогично соединению **14** из 1 г (0.0044 моль) *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (**8**), 1.05 г (0.009 моль) *N',N'*-диэтилэтан-1,2-амина и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 0.92 г (55%), т.пл. 220–228°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3240, 1665, 1540, 1295. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.28 т (6H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.66–1.73 м (6H, CH_{Ад}), 1.78–1.87 м (6H, CH_{Ад}), 1.92–1.97 м (3H, CH_{Ад}), 3.29 к (4H, CH₂, *J* 7.3 Гц), 3.53 с (4H, CH₂), 3.82 с (2H, CH₂), 8.22 с (1H, NH), 9.55 с (2H, NH₂⁺), 11.22 с (1H, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 8.7 (CH₃), 29.6 (CH), 35.3 (CH₂), 36.6 (CH₂), 39.7 (CH₂), 41.1 (CH₂), 48.3 (CH₂), 49.0 (CH₂), 50.1 (CH₂), 50.4 (CH₂), 52.0 (C_{четв}), 165.3 (C_{четв}). Найдено, %: С 56.90; Н 9.18; N 11.10. C₁₈H₃₅Cl₂N₃O. Вычислено, %: С 56.83; Н 9.27; N 11.05.

Гидрохлорид *N*-2-{[(1-адамантил)амино]-2-оксоэтил}-1-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пропан-2-амина (24) получен аналогично соединению **14** из 1 г (0.0044 моль) *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (**8**), 1.57 г (0.0088 моль) 1-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пропан-2-амина и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 0.84 г (47%), т.пл. 167–168°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3290, 1680, 1545, 1135. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.12 д (3H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.63–1.70 м (6H, CH_{Ад}), 1.74–1.98 м (6H, CH_{Ад}), 2.01–2.04 м (3H, CH_{Ад}), 2.62–2.76 м (1H, CH), 2.92–3.08 м (2H, CH₂), 3.69 с (2H, CH₂), 5.99 с (2H, CH₂), 6.67–6.87 м (3H_{аром}), 8.05 с (1H, NH), 8.87 уш.с (2H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 14.8 (CH₃), 29.0 (CH), 35.8 (CH₂), 40.1 (CH₂), 42.3 (CH₂), 47.6 (CH₂), 52.2 (C_{четв}), 54.3 (CH), 100.6 (CH₂), 116.4 (CH), 118.2 (CH), 129.4 (CH), 130.8 (C_{четв}), 142.3 (C_{четв}), 145.9 (C_{четв}), 163.9 (C_{четв}). Найдено, %: С 64.87; Н 7.77; N 6.80. C₂₂H₃₁ClN₂O₃. Вычислено, %: С 64.93; Н 7.68; N 6.88.

***N*-(1-Адамантил)-2-[(2-гидроксиэтил)(фенил)амино]ацетамид (25)**. Смесь 1 г (0.0044 моль)

N-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (**8**), 1.1 мл (0.0088 моль) *N*-фенилэтанолamina и 5 мл изопропилового спирта нагревали при кипении в течение 8 ч. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством изопропанола. Маточный раствор упаривали в вакууме водоструйного насоса, остаток перекристаллизовывали. Бесцветные кристаллы. Выход 0.85 г (59%), т.пл. 179–181°C (гептан–изопропанол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3220, 1635, 1556, 1345. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.62–1.67 м (6H, CH_{Ад}), 1.75–1.81 м (6H, CH_{Ад}), 1.85–1.93 м (3H, CH_{Ад}), 2.37 с (2H, CH₂), 3.51 с (2H, CH₂), 3.81 с (2H, CH₂), 5.18 с (1H, OH), 6.56–7.24 м (5H_{аром}), 7.70 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 28.3 (CH), 35.4 (CH₂), 40.1 (CH₂), 52.7 (C_{четв}), 54.0 (CH₂), 55.6 (CH₂), 63.9 (CH₂), 116.0 (CH), 117.2 (CH), 127.1 (CH), 140.9 (C_{четв}), 164.9 (C_{четв}). Найдено, %: С 73.22; Н 8.65; N 8.45. C₂₀H₂₈N₂O₂. Вычислено, %: С 73.14; Н 8.59; N 8.53.

***N*-(1-Адамантил)-2-[циклогексил(2-гидроксиэтил)амино]ацетамид (26)** получен аналогично соединению **25** из 1 г (0.0044 моль) *N*-(1-адамантил)-2-хлорацетамида (**8**), 1.26 г (0.0088 моль) 2-(циклогексиламино)этанолa и 5 мл изопропилового спирта. Бесцветные кристаллы. Выход 1.08 г (74%), т.пл. 147–149°C (бензол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3270, 1645, 1535, 1060. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.22–1.33 м (6H, CH₂), 1.59–1.74 м (6H, CH_{Ад}), 1.82–1.98 (10H, CH_{Ад}, CH₂), 2.12–2.18 м (3H, CH_{Ад}), 2.67 т (2H, CH₂, *J* 4.8 Гц), 2.85–2.95 м (1H, CH), 3.55 т (2H, CH₂, *J* 4.8 Гц), 3.74 с (2H, CH₂), 4.96 с (1H, OH), 7.50 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 25.9 (CH₂), 26.2 (CH₂), 29.0 (CH), 32.4 (CH₂), 35.7 (CH₂), 42.0 (CH₂), 51.8 (C_{четв}), 53.7 (CH₂), 57.1 (CH₂), 63.8 (CH₂), 66.0 (CH), 164.5 (C_{четв}). Найдено, %: С 71.90; Н 10.17; N 8.45. C₂₀H₃₄N₂O₂. Вычислено, %: С 71.81; Н 10.25; N 8.37.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен метод получения *N*-адамантилированных амидов за счет реализации карбокатионных превращений нитроксипроизводных каркасного строения в среде 94%-ной серной кислоты. Данным методом осуществлен синтез противовирусного препарата тромантадин. Показана возможность использования полученных азотсо-

держаших соединений каркасного строения в качестве структурных блоков в синтезе новых веществ с перспективной биологической активностью.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 21-73-20103). Исследование спектральных характеристик выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания № 0778-2020-0005.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516–3604. doi 10.1021/cr100264t
- Stockdale T.P., Williams C.M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 7737–7763. doi 10.1039/c4cs00477a
- Spilovska K., Zemek F., Korabecny J., Nepovimova E., Soukup O., Windisch M., Kuca K. *Curr. Med. Chem.* **2016**, *23*, 3245–3266. doi 10.2174/0929867323666160525114026
- Ширяев В.А., Климочкин Ю.Н. *XTC.* **2020**, *56*, 626–635. [Shiryayev V.A., Klimochkin Y.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 626–635.] doi 10.1007/s10593-020-02712-6
- Климочкин Ю.Н., Ширяев В.А., Леонова М.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, *64*, 1473–1496. [Klimochkin Y.N., Shiryayev V.A., Leonova M.V. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 1473–1496.] doi 10.1007/s11172-015-1035-y
- Shiryayev 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
- Shiryayev V.A., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Zefirov N.S., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Baimuratov M.R., Bormasheva K.M., Gruzd Y.A., Ivleva E.A., Leonova M.V., Lukashenko A.V., Osipov D.V., Osyanin V.A., Reznikov A.N., Shadriskova V.A., Sibiryakova A.E., Tkachenko I.M., Klimochkin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *158*, 214–235. doi 10.1016/j.ejmech.2018.08.009
- Zarubaev V.V., Golod E.L., Anfimov P.M., Shtro A.A., Saraev V.V., Gavrilov A.S., Logvinov A.V., Kiselev O.I. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 839–848. doi 10.1016/j.bmc.2009.11.047
- Suslov E.V., Mozhaytsev E.S., Korchagina D.V., Bormotov N.I., Yarovaya O.I., Volcho K.P., Serova O.A., Agafonov A.P., Maksyutov R.A., Shishkina L.N., Salakhutdinov N.F. *RSC Med. Chem.* **2020**, *11*, 1185–1195. doi 10.1039/D0MD00108B
- Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К., Владыко Г.В., Коробченко Л.В., Бореко Е.И. *Хим.-фарм. ж.* **1991**, *25*, 46–49. [Klimochkin Yu.N., Moiseev I.K., Vladenko G.V., Korobchenko L.V., Boreko E.I. *Pharm. Chem. J.* **1991**, *25*, 485–488.] doi 10.1007/BF00772005
- Lamoureux G., Artavia G. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 2967–2978. doi 10.2174/092986710792065027
- Спасов А.А., Хамидова Т.В., Бугаева Л.И., Морозов И.С. *Хим.-фарм. ж.* **2000**, *34*, 3–9. [Spasov A.A., Khamidova T.V., Bugaeva L.I., Morozov I.S. *Pharm. Chem. J.* **2000**, *34*, 1–7.] doi 10.1007/BF02524549
- Papanastasiou I., Tsotinis A., Kolocouris N., Nikas S.P., Vamvakides A. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 1966–1975. doi 10.1007/s00044-013-0798-7
- Kadernani Y.E., Zindo F.T., Kapp E., Malan S.F., Joubert J. *MedChemCommun.* **2014**, *5*, 1678–1684. doi 10.1039/C4MD00244J
- Protopopova M., Hanrahan C., Nikonenko B., Samala R., Chen P., Gearhart J., Einck L., Nacy C.A. *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *56*, 968–974. doi 10.1093/jac/dki319
- Cheng H., Hoffman J., LeSajiv P., Nair K., Cripps S., Matthews J., Smith C., Yang M., Kupchinsky S., Dress K., Edwards M., Cole B., Walters E., Loh C., Ermoloeff J., Fanjul A., Bhat G. B., Herrera J., Pauly T., Hosea N., Paderes G., Rejto P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2897–2902. doi 10.1016/j.bmcl.2010.03.032
- Dembitsky V.M., Gloriovova T.A., Poroikov V.V. *Bio. Biophys. Res. Commun.* **2020**, *529*, 1225–1241. doi 10.1016/j.bbrc.2020.06.123
- Шокова Э.А., Ковалев В.В. *Хим.-фарм. ж.* **2016**, *50*, 3–15. [Shokova É.A., Kovalev V.V. *Pharm. Chem. J.* **2016**, *50*, 63–75.] doi 10.1007/s11094-016-1400-7

19. Спасов А.А., Васильев П.М., Бабков Д.А., Прохорова Т.Ю., Стурова Е.А., Климочкин Ю.Н., Леонова М.В., Баймуратов М.Р. *Биоорг. хим.* **2017**, *43*, 420–426. [Spasov A.A., Vasil'ev P.M., Babkov D.A., Prokhorova T.Y., Sturova E.A., Klimochkin Y.N., Leonova M.V., Baimuratov M.R. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2017**, *43*, 449–455.] doi 10.1134/S1068162017040124
20. Liu Z., Yang S., Jin X., Zhang G., Guo B., Chen H., Yu P., Sun Y., Zhang Z., Wang Y. *Med. Chem. Commun.* **2017**, *8*, 135–147. doi 10.1039/c6md00509h
21. Климочкин Ю.Н., Леонова М.В., Ивлева Е.А., Казакова А.И., Заборская М.С. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 7–20. [Klimochkin Yu.N., Leonova M.V., Ivleva E.A., Kazakova A.I., Zaborskaya M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1–12.] doi 10.1134/S1070428021010012
22. Соколенко В.А., Свирская Н.М., Павленко Н.И. *ЖОХ.* **2006**, *76*, 348. [Sokolenko V.A., Svirskaya N.M., Pavlenko N.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *76*, 331–332.] doi 10.1134/S1070363206020320
23. Shokova E., Mousoulou T., Luzikov Y., Kovalev V. *Synthesis.* **1997**, *9*, 1034–1040. doi 10.1055/s-1997-1304.
24. Шокова Э.А., Masulu T., Лузиков Ю.Н., Ковалев В.В. *ЖОрХ.* **1999**, *35*, 869–881. [Shokova E.A., Masulu T., Luzikov Y.N., Kovalev V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **1999**, *35*, 844–856.]
25. Reddy J. M., Prasad G., Raju V., Ravikumar M., Himabindu V., Reddy G.M. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 268–269. doi 10.1021/op060246+
26. Hartrampf F.W.W., Barber D.M., Gottschling K., Leippe P., Hollmann M., Trauner D. *Tetrahedron.* **2017**, *73*, 4905–4912. doi 10.1016/j.tet.2017.06.056
27. Хуснутдинов Р.И., Щаднева Н.А., Хисямова Л.Ф. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 495–497. [Khusnutdinov R.I., Shchadneva N.A., Khisamova L.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 476–479.] doi 10.1134/S107042801504003X
28. Ohshima T., Ipposhi J., Nakahara Y., Shibuya R., Mashima K. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2447–2452. doi 10.1002/adsc.201200536
29. Климочкин Ю.Н., Багрий Е.И., Долгополова Т.Н., Моисеев И.К. *Изв. АН СССР.* **1988**, *4*, 878–880. [Klimochkin Y.N., Bagrii E.I., Dolgoplova T.N., Moiseev I.K. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1988**, *4*, 757–759.] doi 10.1007/BF01455495
30. Vu B.D., Ba N.M.H., Tran H.V., Phan D.C. *Org. Prep. Proced. Int.* **2020**, *52*, 463–467. doi 10.1080/00304948.2020.1785807
31. Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **1991**, *27*, 1795–1796. [Klimochkin Yu.N., Moiseev I.K. *Russ. J. Org. Chem.* **1991**, *27*, 1577–1578.]
32. Климочкин Ю.Н., Ивлева Е.А., Ширяев В.А. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 373–383. [Klimochkin Yu. N., Ivleva E.A., Shiryaev V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 355–363.] doi 10.1134/S1070428021030052
33. 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. *Bull. Akad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1985**, *9*, 1980–1982.] doi 10.1007/BF00953950
34. Моисеев И.К., Дорошенко Р.И. *ЖОрХ.* **1983**, *19*, 1117–1118.
35. Моисеев И.К., Стулин Н.В., Юдашкин А.В., Климочкин Ю.Н. *ЖОХ.* **1985**, *55*, 1655–1656.
36. Моисеев И.К., Багрий Е.И., Климочкин Ю.Н., Долгополова Т.Н., Земцова М.Н., Трахтенберг П.Л. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1985**, *9*, 2144–2146. [Moiseev I.K., Bagrii E.I., Klimochkin Yu.N., Dolgoplova T.N., Zemtsova M.N. Trakhtenberg P.L. *Bull. Akad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1985**, *9*, 1983–1985.]
37. Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К., Леонова М.В., Николаева С.Н., Бореко Е.И. *Хим.-фарм. ж.* **2017**, *51*, 15–19. [Klimochkin Yu.N., Moiseev I.K., Leonova M.V., Nikolaeva S.N., Boreko E.I. *Pharm. Chem. J.* **2017**, *51*, 13–17.] doi 10.1007/s11094-017-1548-9
38. Scherm A. Пат. 553748 (1973). ФРГ. *С.А.* **1974**, *82*, 16618.
39. May G., Peteri D. *Arzneim. Forsch.* **1973**, *23*, 718–721.
40. 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
41. Моисеев И.К., Климочкин Ю.Н., Земцова М.Н., Трахтенберг П.Л. *ЖОрХ.* **1984**, *20*, 1435–1438.
42. Perlovich G.L., Ryzhakov A.M., Tkachev V.V., Proshin A.N. *CrystEngComm.* **2015**, *17*, 753–763. doi 10.1039/C4CE02076F
43. Pace V., Castoldi L., Holzer W. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8383–8386. doi 10.1039/C3CC44255A

Synthesis and Chemical Transformations of *N*-Adamantylated Amides

Yu. N. Klimochkin and E. A. Ivleva*

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

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

Received September 27, 2021; revised October 11, 2021; accepted October 13, 2021

N-Adamantylated amides have been synthesized from 1-adamantyl nitrate. The reactions were carried out in the sulfuric acid media. The proposed method is usefulness for the preparation of antiviral drug tromantadine. A number of new cage aminoamides have been synthesized by reactions of *N*-(1-adamantyl)-2-chloroacetamide with nitrogen-containing nucleophiles. with potential biological activity.

Keywords: adamantylation, amides, 1-adamantyl nitrates, sulfuric acid, biological activity