

3-НИТРОКСИМЕТИЛ-1-НИТРОКСИАДАМАНТАНЫ В РЕАКЦИЯХ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

© 2022 г. Е. А. Ивлева*, М. Р. Хамзина, М. С. Заборская, Ю. Н. Климочкин

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

Поступила в редакцию 25.10.2021 г.

После доработки 13.11.2021 г.

Принята к публикации 16.11.2021 г.

Синтезирован ряд новых полифункциональных производных каркасного строения на основе реакций 3-нитроксиметил-1-нитроксиадамантанов с нуклеофилами в среде 100%-ной серной кислоты. Наряду с замещением нитроксигруппы в узловом положении каркаса, происходит гидролиз нитроксиметильного фрагмента.

Ключевые слова: нитраты каркасного строения, серная кислота, реакция Коха–Хаафа, гидролиз, реакция Риттера, функционализация

DOI: 10.31857/S0514749222070060, **EDN:** CZGAZU

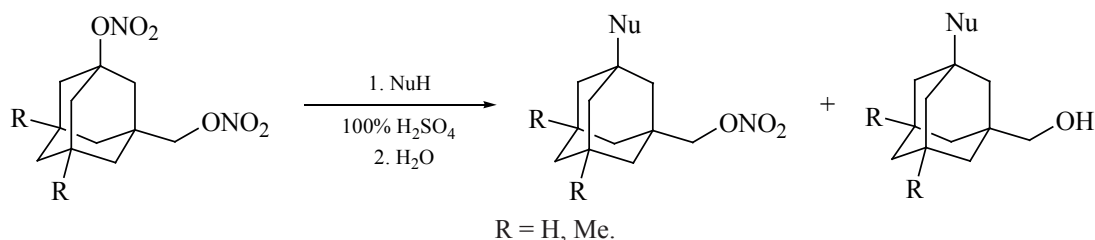
ВВЕДЕНИЕ

Практическая значимость полифункциональных производных адамантана определяется их использованием для получения веществ и материалов с комплексом полезных свойств [1–8], а также биологической активностью [9–15]. При этом синтез полифункциональных каркасных структур осложняется поиском легкодоступных субстратов. Такими соединениями представляются нитроксипроизводные, чья практическая значимость представлена не только использованием в качестве субстратной базы, но и наличием биологической активности [16–18], а также использованием в качестве взрывчатых веществ [19, 20]. Наиболее ярким примером биологически активных нитроксипроизводных адамантанового ряда являются «мемантин-нитраты» – соединения, содержащие в своих структурах фрагмент 3,5-диметил-1-аминоадамантана и ONO_2 -группу. Эти соединения выступают в качестве источника NO и проявляют ингибирующее действие в отношении NMDA-рецепторов [16–18]. В настоящее время синтезировано несколько десятков «мемантин-нитратов», некоторые из которых находятся на стадии клинических

исследований [21, 22]. Производные адамантана, содержащие несколько ONO_2 -групп в узловых положениях каркаса, могут быть использованы в качестве взрывчатых веществ как индивидуально, так и в смеси с другими соединениями в пиротехнических композициях [19, 20], а также в качестве основы для твердого ракетного топлива [23].

Синтетический потенциал моно- и динитроксипроизводных каркасного строения, содержащих ONO_2 -группы в узловых положениях каркаса, достаточно полно изучен. Подробно описаны различные методы и подходы к получению полифункциональных каркасных структур на их основе [24–37]. Тем не менее в значительно меньшей степени исследованы превращения динитратов адамантанового ряда, в которых одна из ONO_2 -групп жестко зафиксирована, а другая обладает ограниченной конформационной подвижностью из-за наличия в структуре спейсерного мостика. Интерес к синтезу полифункциональных соединений на основе таких динитратов обусловлен возможностью их использования при получении веществ и материалов с комплексом ценных свойств, например, компонентов основ масел для теплонапряженных

Схема 1



газотурбинных двигателей с повышенными эксплуатационными характеристиками [38, 39].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходных соединений использовали 3-нитроксиметил-1-нитроксиадамантаны **1a**, **b**, синтез которых осуществляли по методу [40] из 1-адамантилметанолов. Синтез функциональных производных на основе субстратов **1a**, **b** проводили в среде 100%-ной серной кислоты, так как при использовании кислоты меньшей концентрации взаимодействия с нуклеофилом не происходит: были выделены лишь соответствующие гидроксипроизводные. В качестве внешних нуклеофилов использовали муравьиную кислоту, воду, ацетонитрил и метилтиоцианат. В ходе реакций образовывались смеси продуктов замещения нитроксигруппы, непосредственно связанной с каркасом, и продуктов гидролиза нитроксиметильной группы (схема 1).

При проведении реакции Коха–Хаафа были получены смеси соответствующих 3-нитроксиметил-1-адамтанкарбоновых кислот **2a**, **b** и 3-гидроксиметил-1-адамтанкарбоновых кислот **3a**, **b**, разделение которых осуществляли методом пересадки (схема 2). Выходы кислот **2a**, **b** и **3a**, **b** составили 14–42%.

Из литературы известно, что при взаимодействии 1-адамантилметанола с муравьиной кисло-

той в среде H_2SO_4 при $-15^\circ C$ происходит скелетная перегруппировка с образованием 3-гомоадамтанкарбоновой кислоты [41–43]. Проведение реакции Коха–Хаафа в данных условиях с использованием 3-нитроксиметил-1-нитроксиадамантана (**1a**) в качестве исходного субстрата с целью получения 3,6-гомоадамтандикарбоновой кислоты не увенчалось успехом. В результате была получена трудноразделимая смесь продуктов, среди которых отсутствовали соединения гомоадамтановой структуры согласно данным спектров ЯМР.

При взаимодействии исходных субстратов **1a**, **b** с 100%-ной серной кислотой и последующим выливанием реакционной смеси на лед образуются 3-нитроксиметил-1-адамтанолы **4a**, **b** и 3-гидроксиметил-1-адамтанолы **5a**, **b** (схема 3). Реакции проводили при температуре $15-20^\circ C$, при этом время реакции в случае субстрата **1a** составило 1 ч, а нитрата **1b** – 0.5 ч. Полученные смеси продуктов разделяли кристаллизацией из диэтилового эфира. Выходы соединений **4a**, **b** и **5a**, **b** составили 30–63%.

При проведении реакции субстрата **1b** с 100%-ной H_2SO_4 в течение 1 ч были выделены спирт **5b** с выходом 84% и 5,7-диметил-3-гидрокси-1-адамтанкарбоновая кислота (**6**) с выходом 13%. Образование кислоты **6** связано с окислением гидроксиметильной группы спирта **5b** в условиях реакции (схема 4). Не исключаем, что образова-

Схема 2

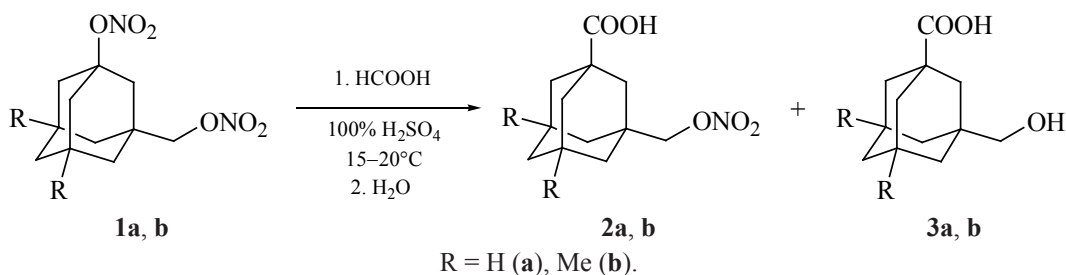


Схема 3

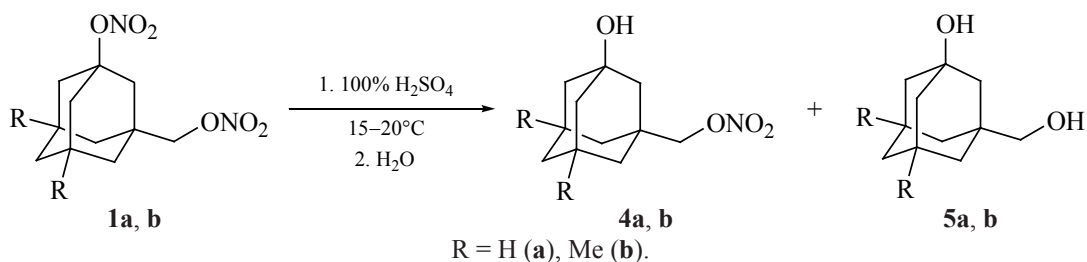
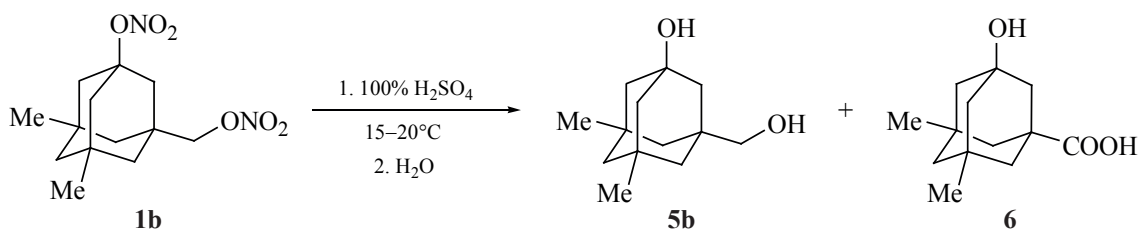


Схема 4



ние соответствующей карбоновой кислоты могло иметь место и в случае реакции динитрата **1a** с H_2SO_4 , однако на стадии выделения ее не обнаружили.

Исходные субстраты **1a, b** были введены в реакцию Риттера с ацетонитрилом с образованием смеси 3-нитроксиметил-1-ацетиламиноадамантанов **7a, b** и 3-гидроксиметил-1-ацетиламиноадамантанов **8a, b** (схема 5). Реакции проводили при температуре 10–15°C в течение 3.5 ч. После подщелачивания реакционной смеси до pH 9.0 продукты **7a, b** отделяли фильтрованием, а соединения **8a, b** извлекали экстракцией из маточного раствора. Выходы продуктов **7a, b** и **8a, b** составили 12–54%.

Реакцию субстрата **1a** с метилтиоцианатом проводили в течение 45 мин при –10°C. В результате были получены *S*-метил-*N*-(3-нитроксиметил-1-адамантил)тиокарбамат (**9a**) и *S*-метил-*N*-(3-гидроксиметил-1-адамантил)тиокарбамат (**10a**)

(схема 6). После выливания реакционной смеси на лед продукт **9a** отделяли фильтрованием, а продукт **10a** выделяли экстракцией из маточного раствора. Выходы составили 28 и 36% соответственно.

При взаимодействии динитрата **1b** с метилтиоцианатом в аналогичных условиях получена сложная смесь продуктов, которую разделить не удалось.

В спектрах ЯМР 1H протоны карбоксильных групп кислот **2a, b** и **3a, b** проявляются в виде синглетов при 11.90–12.20 м.д., в продуктах **4a, b** и **5a, b** протоны OH групп, непосредственно связанных с каркасом, резонируют при 4.30–4.60 м.д. в виде синглетов, протоны NH групп в соединениях **7a, b**, **8a, b**, **9a** и **10a** – в области 7.20–8.50 м.д. Протоны метиленового звена CH_2OH -группы проявляются при 2.90–3.40 м.д., а CH_2ONO_2 группы смещены в область более слабого поля – 4.10–4.20 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C имеются сигналы чет-

Схема 5

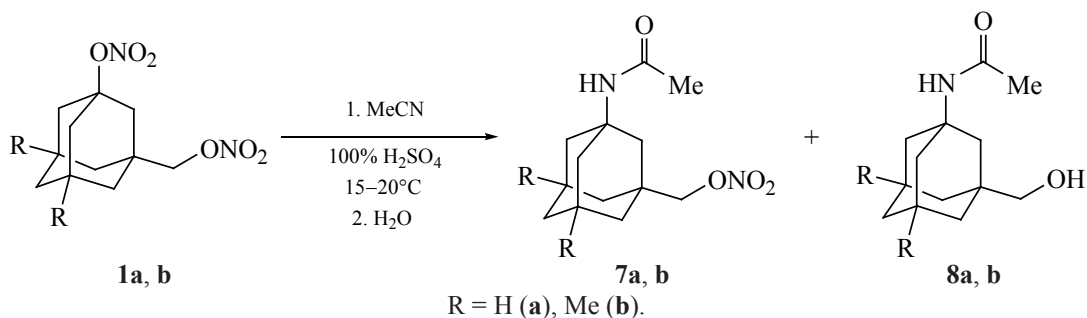
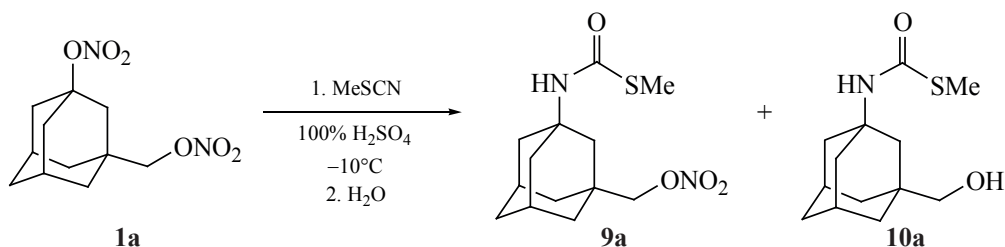


Схема 6



вертикальных атомов углерода в области 178.0–179.0 м.д., соответствующие COOH группам; в области 66.0–69.0 м.д., отвечающие углероду C–OH; и в области 49.0–54.0 м.д., соответствующие связи C–N, в соединениях **7a**, **b**, **8a**, **b**, **9a** и **10a**. Сигналы метиленовых звеньев CH₂OH и CH₂ONO₂ фрагментов проявляются в диапазоне 70.0–76.0 и 80.0–82.0 м.д. соответственно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре JEOL NMR-ECX400 (Япония) (400 МГц и 100 МГц, соответственно) с использованием остаточного сигнала дейтерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги сигналов определены по шкале δ, м.д. Температуру плавления определяли капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA 100 (Германия), не корректировали. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector 3000 EA (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. Нитроксипроизводные **1a**, **b** синтезировали по методике [40].

3-Нитроксиметил-1-адамantanкарбоновая кислота (2a) и 3-гидроксиметил-1-адамantanкарбоновая кислота (3a). К 20 мл заранее охлажденной до 0°C 100%-ной серной кислоты добавляли 2.5 г (0.0092 моль) 3-нитроксиметил-1-нитроксиадамантана (**1a**). К полученному раствору при температуре не выше 15°C при интенсивном перемешивании по каплям добавляли 7.5 мл (0.2 моль) 100%-ной муравьиной кислоты в течение 30 мин. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании в течение 1.5 ч при комнатной температуре и выливали на измельченный лед. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной среды и растворяли в 50 мл 3%-ного раствора KOH. Полученный раствор под-

кисляли концентрированной соляной кислотой и отфильтровывали продукт **2a**. Выход 0.32 г (14%), белый порошок, т.пл. 141–144°C (140–141°C [40]). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.47–1.75 м (12H, CH_{Ad}), 2.02 с (2H, CH_{Ad}), 4.17 с (2H, CH₂), 12.09 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 27.7 (CH), 33.7 (C_{четв}), 35.7 (CH₂), 37.9 (CH₂), 38.3 (CH₂), 40.2 (CH₂), 40.4 (C_{четв}), 82.0 (CH₂), 178.5 (C_{четв}). C₁₂H₁₇NO₅.

Маточный раствор подкисляли до pH 1.0 и отфильтровывали выпавший осадок 3-гидроксиметил-1-адамantanкарбоновой кислоты (**3a**). Маточный раствор после фильтрования подщелачивали 40%-ным раствором KOH до pH 5.0, экстрагировали этилацетатом (8×5 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия до нейтральной среды. Растворитель сушили Na₂SO₄ и упаривали. В остатке получали дополнительное количество продукта **3a**. Суммарный выход 0.44 г (23%), белый порошок, т.пл. 136–137°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.34 с (4H, CH_{Ad}), 1.47–1.69 м (8H, CH_{Ad}), 1.98 с (2H, CH_{Ad}), 2.96 с (2H, CH₂), 4.33 уш.с (1H, OH), 11.92 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 28.1 (CH), 35.1 (C_{четв}), 36.3 (CH₂), 38.6 (CH₂), 38.8 (CH₂), 40.6 (C_{четв}), 41.0 (CH₂), 71.9 (CH₂), 179.0 (C_{четв}). Найдено, %: C 68.63; H 8.56. C₁₂H₁₈O₃. Вычислено, %: C 68.55; H 8.63.

Маточный раствор после реакции экстрагировали *n*-бутанолом (8×10 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия до нейтральной среды. Растворитель сушили с насадкой Дина-Старка, упаривали и получали, согласно спектрам ЯМР, смесь кислот **2a** и **3a**. Выход 0.94 г, желтое масло.

5,7-Диметил-3-нитроксиметил-1-адамantanкарбоновая кислота (2b) и 5,7-диметил-3-гидроксиметил-1-адамantanкарбоновая кислота (3b). Синтез кислот **2b** и **3b** осуществляли анало-

гично продуктам **2a** и **3a** из 0.56 г (0.0019 моль) динитрата **1b**.

5,7-Диметил-3-нитроксиметил-1-адамантан-карбоновая кислота (2b). Выход 0.16 г (30%), бежевый порошок, т.пл. 195–198°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.47 с (6H, CH_3), 1.57–1.75 м (10H, CH_{Ad}), 1.98–2.02 м (2H, CH_{Ad}), 4.18 с (2H, CH_2), 12.12 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 27.7 (CH_3), 33.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 35.7 (CH_2), 37.9 (CH_2), 38.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 38.3 (CH_2), 40.2 (CH_2), 40.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 82.0 (CH_2), 178.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 59.44; Н 7.40; N 4.85. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 59.35; Н 7.47; N 4.94. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_5$.

5,7-Диметил-3-гидроксиметил-1-адамантан-карбоновая кислота (3b). Выход 0.19 г (42%), светло-желтый порошок, т.пл. 132–134°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.34 с (6H, CH_3), 1.35–1.71 м (10H, CH_{Ad}), 2.01–2.03 м (2H, CH_{Ad}), 3.00 с (2H, CH_2), 11.99 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.0 (CH_3), 33.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 35.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 36.3 (CH_2), 38.7 (CH_2), 38.8 (CH_2), 40.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 41.0 (CH_2), 71.9 (CH_2), 179.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 70.62; Н 9.23. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 70.56; Н 9.30.

Маточный раствор после реакции экстрагировали *n*-бутанолом (8×10 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия до нейтральной среды. Растворитель сушили с насадкой Дина–Старка, упаривали и получали, согласно спектрам ЯМР, 0.15 г смеси кислот **2b** и **3b** в виде желтого масла.

3-Нитроксиметил-1-адамантанол (4a) и 3-гидроксиметил-1-адамантанол (5a). В 4 мл 100%-ной серной кислоты при перемешивании растворяли 0.5 г (0.0018 моль) 3-нитроксиметил-1-нитроксиадамантана (**1a**). Полученную смесь выдерживали при интенсивном перемешивании в течение 1 ч при комнатной температуре, после чего выливали на измельченный лед. Полученный раствор экстрагировали *n*-бутанолом (6×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили с насадкой Дина–Старка и упаривали в вакууме. К остатку добавляли диэтиловый эфир и отфильтровывали **3-нитроксиметил-1-адамантанол (4a)**. Выход 0.16 г (39%), светло-желтый порошок,

т.пл. 90–92°C (т.пл. 93–95°C [44]). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.33–1.54 м (12H, CH_{Ad}), 2.08 уш.с (2H, CH_{Ad}), 4.18 с (2H, CH_2), 4.45 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 30.0 (CH), 35.6 (CH_2), 36.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 37.8 (CH_2), 44.9 (CH_2), 46.8 (CH_2), 66.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 81.8 (CH_2). $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$.

Маточный раствор упаривали и получали **3-гидроксиметил-1-адамантанол (5a)**. Выход 0.1 г (30%), белый порошок, т.пл. 128–130°C (т.пл. 140–142°C [40]). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.28–1.61 м (12H, CH_{Ad}), 2.03 с (2H, CH_{Ad}), 3.29–3.36 м (3H, CH_2 , OH), 4.34 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 30.2 (CH), 36.0 (CH_2), 36.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 38.5 (CH_2), 45.3 (CH_2), 47.6 (CH_2), 67.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 75.4 (CH_2). $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$.

5,7-Диметил-3-нитроксиметил-1-адамантанол (4b) и 5,7-диметил-3-гидроксиметил-1-адамантанол (5b). Соединения **4b** и **5b** получены аналогично продуктам **4a** и **5a** из 0.54 г (0.0018 моль) динитрата **1b**. Реакционную смесь выдерживали в течение 0.5 ч.

5,7-Диметил-3-нитроксиметил-1-адамантанол (4b). Выход 0.14 г (30%), белый порошок, т.пл. 169–172°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.01 с (6H, CH_3), 1.31–1.56 м (12H, CH_{Ad}), 4.19 с (2H, CH_2), 4.53 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 30.2 (CH_3), 33.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 35.6 (CH_2), 36.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 37.8 (CH_2), 45.5 (CH_2), 49.1 (CH_2), 67.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 81.2 (CH_2). Найдено, %: С 61.24; Н 8.23; N 5.54. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 61.16; Н 8.29; N 5.49.

5,7-Диметил-3-гидроксиметил-1-адамантанол (5b). Выход 0.24 г (63%), светло-желтый порошок, т.пл. 133–136°C (т.пл. 136–137°C [40]). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.78 с (6H, CH_3), 0.92–1.26 м (12H, CH_{Ad}), 3.40 уш.с (3H, CH_2 , OH), 4.35 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 30.2 (CH_3), 33.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 37.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 45.0 (CH_2), 46.2 (CH_2), 50.5 (CH_2), 51.5 (CH_2), 68.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 75.0 (CH_2). $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$.

5,7-Диметил-3-гидроксиметил-1-адамантанол (5b) и 5,7-диметил-3-гидрокси-1-адамантан-карбоновая кислота (6). В 5.1 мл 100%-ной серной кислоты при перемешивании растворяли 0.64 г (0.0021 моль) 5,7-диметил-3-нитроксиметил-1-нитроксиадамантана (**1b**). Полученную смесь вы-

держивали при интенсивном перемешивании в течение 1 ч при комнатной температуре, после чего выливали на измельченный лед. Выпавший осадок кислоты **6** отфильтровывали. Выход 0.06 г (13%), белый порошок, т.пл. 229–231°C (232–234°C [38]). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.81 с (6H, CH_3), 0.99 с (2H, CH_{Ad}), 1.14–1.32 м (8H, CH_{Ad}), 1.47–1.51 м (2H, CH_{Ad}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 30.0 (CH_3), 33.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 44.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 44.5 (CH_2), 45.7 (CH_2), 49.9 (CH_2), 51.0 (CH_2), 68.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 178.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$). $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$.

Маточный раствор экстрагировали *n*-бутанолом (6×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили с насадкой Дина–Старка и упаривали в вакууме. К остатку добавляли диэтиловый эфир и отфильтровывали **5,7-диметил-3-гидроксиметил-1-адамантанол (5b)**. Выход 0.38 г (84%), светло-желтый порошок, т.пл. 133–135°C (136–137°C [40]).

(3-Ацетидаадамантан-1-ил)метилнитрат (7a) и ***N*-(3-гидроксиметилаадамантан-1-ил)-ацетамид (8a)**. К 8 мл заранее охлажденной до 0°C 100%-ной серной кислоты добавляли 1 г (0.0037 моль) 3-нитроксиметил-1-нитроксиадамантана (**1a**). К полученному раствору при температуре не выше 15°C при интенсивном перемешивании по каплям добавляли 3 экв ацетонитрила в течение 30 мин. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании в течение 3.5 ч при комнатной температуре и выливали на измельченный лед. Раствор подщелачивали 40 %-ным раствором КОН до pH 9.0 и отфильтровывали выпавший осадок **(3-ацетидаадамантан-1-ил)метилнитрата (7a)**. Выход 0.12 г (12%), бежевый порошок, т.пл. 93–94°C (97–100°C [45]). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.42–1.50 м (5H, CH_{Ad} , CH_3), 1.68–1.82 м (10H, CH_{Ad}), 2.03 с (2H, CH_{Ad}), 4.15 с (2H, CH_2), 7.33 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 24.2 (CH_3), 28.8 (CH), 35.3, 35.8 (CH_2), 37.9 (CH_2), 40.8 (CH_2), 42.5 (CH_2), 51.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 81.9 (CH_2), 169.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$). $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$.

Маточный раствор после фильтрования экстрагировали *n*-бутанолом (8×10 мл), экстракт промывали насыщенным раствором хлорида натрия до нейтральной среды. Экстракт сушили с насадкой Дина–Старка и упаривали в вакууме, получали

***N*-(3-гидроксиметилаадамантан-1-ил)ацетамид (8a)**. Выход 0.38 г (46%), белый порошок, т.пл. 87–89°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.26–1.56 м (8H, CH_{Ad}), 1.59–1.62 м (2H, CH_{Ad}), 1.69 с (3H, CH_3), 1.77–1.79 м (2H, CH_{Ad}), 2.00 с (2H, CH_{Ad}), 2.95 с (2H, CH_2), 4.61 уш.с (1H, OH), 7.31 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 24.3 (CH_3), 29.1 (CH), 35.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 38.6 (CH_2), 41.1 (CH_2), 41.3 (CH_2), 43.4 (CH_2), 51.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 71.7 (CH_2), 169.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 70.00; H 9.39; N 6.34. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 69.92; H 9.48; N 6.27.

(3-Ацетида-5,7-диметилаадамантан-1-ил)-метилнитрат (7b) и ***N*-(3-гидроксиметил-5,7-диметилаадамантан-1-ил)ацетамид (8b)**. Продукты **7b** и **8b** получены аналогично соединениям **7a** и **8a** из 0.54 г (0.0018 моль) 5,7-диметил-3-нитроксиметил-1-нитроксиадамантана (**1b**).

(3-Ацетида-5,7-диметилаадамантан-1-ил)-метилнитрат (7b). Выход 0.12 г (23%), бежевый порошок, т.пл. 222–225°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.79 с (6H, CH_3), 1.02–1.15 м (6H, CH_{Ad}), 1.40–1.60 м (6H, CH_{Ad}), 1.69 с (3H, CH_3), 4.19 с (2H, CH_2), 7.42 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 24.2 (CH_3), 30.1 (CH_3), 32.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 36.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 41.1 (CH_2), 44.2 (CH_2), 46.9 (CH_2), 50.0 (CH_2), 52.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 81.5 (CH_2), 169.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 60.87; H 8.21; N 9.35. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 60.79; H 8.16; N 9.45.

***N*-(3-Гидроксиметил-5,7-диметилаадамантан-1-ил)ацетамид (8b)**. Выход 0.24 г (54%), белый порошок, т.пл. 216–219°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.77 с (6H, CH_3), 0.79–1.04 м (4H, CH_{Ad}), 1.30–1.36 м (2H, CH_{Ad}), 1.43–1.50 м (6H, CH_{Ad}), 1.70 с (3H, CH_3), 2.98 с (2H, CH_2), 7.25 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 24.1 (CH_3), 30.4 (CH_3), 32.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 38.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 41.3 (CH_2), 45.1 (CH_2), 46.7 (CH_2), 50.7 (CH_2), 53.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 71.2 (CH_2), 169.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 71.73; H 9.94; N 5.63. $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 71.67; H 10.03; N 5.57.

***S*-Метил-*N*-(3-нитроксиметилаадамантан-1-ил)тиокарбамат (9a)** и ***S*-метил-*N*-(3-гидроксиметилаадамантан-1-ил)тиокарбамат (10a)**. К 4 мл 100%-ной серной кислоты добавляли 0.5 г (0.0018 моль) 3-нитроксиметил-1-нитрокси

адамантана (**4**) при комнатной температуре. К полученному раствору при температуре -20°C при интенсивном перемешивании по каплям добавляли 0.25 мл метилтиоцианата. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании в течение 45 мин при -10°C , выливали на измельченный лед и отфильтровывали выпавший осадок. Продукт нагревали при кипении с гексаном (3 мл), затем проводили горячее фильтрование от нерастворившегося осадка. Гексан упаривали в вакууме и получали **S-метил-N-(3-нитроксиметиладамантан-1-ил)-тиокарбамат (9a)**. Выход 0.15 г (28%), бесцветные кристаллы, т.пл. $71-73^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.38–1.55 м (6H, CH_{Ad}), 1.74–1.86 м (6H, CH_{Ad}), 2.05–2.09 м (5H, CH_{Ad} , CH_3), 4.17 с (2H, CH_2), 7.75 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 12.0 (CH_3), 28.9 (CH), 35.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 35.6 (CH_2), 37.8 (CH_2), 41.0 (CH_2), 42.6 (CH_2), 53.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 81.7 (CH_2), 164.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 51.90; Н 6.77; N 9.26; S 10.59. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 51.98; Н 6.71; N 9.33; S 10.67.

Маточный раствор после фильтрования осадка подщелачивали 40%-ным раствором КОН до pH 9.0, экстрагировали бутанолом (5×10 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Растворитель сушили с насадкой Дина-Старка и упаривали в вакууме. К остатку добавляли диэтиловый эфир и отфильтровывали **S-метил-N-(3-гидроксиметиладамантан-1-ил)тиокарбамат (22)**. Выход 0.17 г (36%), белый порошок, т.пл. $102-104^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.31–1.35 м (6H, CH_{Ad}), 1.46–1.57 м (6H, CH_{Ad}), 1.64 с (3H, CH_3), 2.02 уш.с (2H, CH_{Ad}), 3.29 с (2H, CH_2), 3.92 уш.с (1H, OH), 8.46 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 25.4 (CH_3), 29.2 (CH), 35.6 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 35.8 (CH_2), 38.3 (CH_2), 43.2 (CH_2), 45.6 (CH_2), 49.3 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 75.3 (CH_2), 175.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 61.19; Н 8.22; N 8.35; S 12.60. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 61.14; Н 8.29; N 5.48; S 12.55.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реализована реакция нуклеофильного замещения в среде 100%-ной серной кислоты, из 3-нитроксиметил-1-нитроксиадамантанов получены новые карбоновые кислоты, спирты, ацетиламинопериодические и тиокарбаматы каркасного строения. Реакции сопровождаются частичным гидро-

лизом нитроксиметильной группы. Структурных трансформаций каркаса с образованием производных гомоадамантана в условиях реакции не происходит. Полученные соединения могут представлять интерес в синтезе биологически активных веществ.

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

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gu Y., Zhou X., Li Y., Wu K., Wang F., Huang, M., Guo, F., Wang Y., Gong, S., Ma D., Yang C. *Org. Electron.* **2015**, *25*, 193–199. doi 10.1016/j.orgel.2015.06.036
2. Guo X., Lin E., Gao J., Mao T., Yan D., Cheng P., Ma S., Chen Y., Zhang Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 2974–2979. doi 10.1002/anie.202012504
3. Pavlov D., Sukhikh T., Filatov E., Potapov A. *Molecules.* **2019**, *24*, 2717–2728. doi 10.3390/molecules24152717
4. Parmar B., Patel P., Murali V., Rachuri Y., Kureshy R. I., Khan N. H., Suresh E. *Inorg. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2630–2640. doi 10.1039/C8QI00744F
5. Wrona-Piotrowicz A., Makal A., Zakrzewski J. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 11134–11139. doi 10.1021/acs.joc.0c01060
6. Niu Z., Cui X., Pham T., Verma G., Lan P. C., Shan C., Xing H., Forrest K. A., Suepaul S., Space B., Nafa-

- dy A., Al-Enizi A. M., Ma S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 5283–5288. doi 10.1002/anie.202016225
7. Trandafir M.M., Pop L., Hadade N.D., Florea M., Neatu F., Teodorescu M., Duraki B., van Bokhoven J.A., Grosu I., Parvulescu V.I., Garcia H. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 8344–8354. doi 10.1039/C6CY01631F
 8. Wang X., Lu S.-M., Li J., Liu Y., Li C. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 2585–2589. doi 10.1039/C5CY00038F
 9. Stockdale T.P., Williams C.M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 7737–7763. doi 10.1039/c4cs00477a
 10. 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
 11. Ширяев В.А., Климошкин Ю.Н. *ХТС.* **2020**, *56*, 626–635. [Shiryaev V.A., Klimochkin Y.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 626–635.] doi 10.1007/s10593-020-02712-6
 12. Климошкин Ю.Н., Ширяев В.А., Леонова М.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, *64*, 1473–1496. [Klimochkin Y.N., Shiryaev V.A., Leonova M.V. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 1473–1496.] doi 10.1007/s11172-015-1035-y
 13. Shiryaev V.A., Skomorohov M.Yu., Leonova M.V., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Agafonov A.P., Maksyutov R.A., Klimochkin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *221*, 113485. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113485
 14. Shiryaev V.A., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Zefirov N.S., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Baimuratov M.R., Bormasheva K.M., Gruzd Y.A., Ivleva E.A., Leonova M.V., Lukashenko A.V., Osipov D.V., Osyanin V.A., Reznikov A.N., Shadriskova V.A., Sibiryakova A.E., Tkachenko I.M., Klimochkin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *158*, 214–235. doi 10.1016/j.ejmech.2018.08.009
 15. Lamoureux G., Artavia G. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 2967–2978. doi 10.2174/092986710792065027.
 16. Liu Z., Qiu X., Mak S., Guo B., Hu S., Wang J., Luo F., Xu D., Sun Y., Zhang G., Cui G., Wang Y., Zhang Z., Han Y. *Chem.-Biol. Interact.* **2020**, *325*, 109020. doi 10.1016/j.cbi.2020.109020
 17. Mak S., Liu Z., Wu L., Guo B., Luo F., Liu Z., Hu S., Wang J., Cui G., Sun Y., Wang Y., Zhang G., Han Y., Zhang Z. *ACS Chem. Neurosci.* **2020**, *11*, 314–327. doi 10.1021/acchemneuro.9b00242
 18. Luo F., Wu L., Zhang Z., Zhu Z., Liu Z., Guo B., Li N., Ju J., Zhou Q., Li S., Yang X., Mak S., Han Y., Sun Y., Wang Y., Zhang G., Zhang Z. *Br. J. Pharmacol.* **2019**, *176*, 3318–3335. doi 10.1111/bph.14763
 19. Klapotke Th.M., Krumm B., Widera A. *ChemPlusChem.* **2018**, *83*, 61–69. doi 10.1002/cplu.201700542
 20. Agrawal J.P., Hodgson R. *Organic Chemistry of Explosives*. Chippenhams: Wiley. **2007**, 83–123. doi 10.1002/9780470059364.ch3
 21. Takahashi H., Xia P., Cui J., Talantova M., Bodhinathan K., Li W., Holland E.A., Tong G., Piña-Crespo J., Zhang D., Nakanishi N., Larrick J.W., McKercher S.R., Nakamura T., Wang Y., Lipton S.A. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 14781. doi 10.1038/srep14781
 22. Wu L., Zhou X., Cao Y., Mak S. H., Zha L., Li N., Su Z., Han Y., Wang Y., Hoi M. P. M., Sun Y., Zhang G., Zhang Z., Yang X. *Aging Cell.* **2021**, *20*, e13371. doi 10.1111/accel.13371
 23. Giebert E. Пат. 4476060 (1983). США. *РЖХим.* **1985**, 16Н241П.
 24. Климошкин Ю.Н., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **1991**, *27*, 1795–1796. [Klimochkin Yu.N., Moiseev I.K. *J. Org. Chem.* **1991**, *27*, 1577–1578.]
 25. Климошкин 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
 26. Моисеев И.К., Багрий Е.И., Климошкин Ю.Н., Долгополова Т.Н., Трахтенберг П.Л., Земцова М.Н. *Изв. АН. СССР. Сер. хим.* **1985**, *9*, 2141–2143. [Moiseev I.K., Bagrii E.I., Klimochkin Yu.N., Dolgopолова T.N., Zemtsova M.N., Trakhtenberg P.L. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1985**, *9*, 1980–1982.] doi 10.1007/BF00953950
 27. Моисеев И.К., Дорошенко Р.И. *ЖОрХ.* **1983**, *19*, 1117–1118.
 28. Моисеев И.К., Стулин Н.В., Юдашкин А.В., Климошкин Ю.Н. *ЖОХ.* **1985**, *55*, 1655–1656. [Moiseev I.K., Stulin N.V., Yudashkin A.V., Klimochkin Yu.N. *J. Gen. Chem. USSR.* **1985**, *55*, 1472–1473.]
 29. Моисеев И.К., Багрий Е.И., Климошкин 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., Dolgopолова T.N., Zemtsova M.N. Trakhtenberg P.L. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1985**, *9*, 1983–1985.]
 30. Климошкин 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
 31. Юрченко Р.И., Пересыпкина Л.П., Мирошниченко В.В., Юрченко А.Г. *ЖОХ.* **1993**, *63*, 1534–1539.
 32. Но Б.И., Бутов Г.М., Леденев С.М. *ЖОрХ.* **1994**, *30*, 315–316.
 33. Климошкин Ю.Н., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **1991**, *28*, 207–208.

34. Барабанова Н.В., Меджинский В.Л., Голод Е.Л. *ЖОрХ*. **1997**, 33, 1079–1082.
35. Юрченко Р.И., Пересыпкина Л.П. *ЖОХ*. **1991**, 61, 1019.
36. Уломский Е.Н., Деев С.Л., Ткачев А.В., Моисеев И.К., Русинов В.Л. *ЖОрХ*. **2002**, 38, 294–302. [Ulomskii E.N., Deev S.L., Tkachev A.V., Moiseev I.K., Rusinov V.L. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 272–280.] doi 10.1023/A:1015538322029.
37. Сараев В.В., Канакина Т.П., Певзнер М.С., Голод Е.Л., Уграк Б.И., Качала В.В. *ХГС*. **1996**, 32, 1078–1087. [Saraev V.V., Kanakina T.P., Pevzner M.S., Golod E.L., Ugrak B.I., Kachala V.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1996**, 32, 928–936.] doi 10.1023/A:1015538322029
38. Ивлева Е.А., Баймуратов М.Р., Погуляйко А.В., Малиновская Ю.А., Куликова И.А., Тыщенко В.А., Поздняков В.В., Овчинников К.А., Климошкин Ю.Н. *ЖОХ*. **2018**, 88, 1285–1291. [Ivleva E.A., Baimuratov M.R., Pogulyaiko A.V., Malinovskaya Yu.A., Kulikova I.A., Tyshchenko V.A., Pozdnyakov V.V., Ovchinnikov K.A., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, 88, 1606–1611.] doi 10.1134/S1070363218080091
39. Ивлева Е.А., Казакова А.И., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2020**, 56, 1392–1400. [Ivleva E.A., Kazakova A.I., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1562–1569.] doi 10.1134/S1070428020090109
40. Ивлева Е.А., Погуляйко А.В., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2018**, 54, 1283–1289. [Ivleva E.A., Pogulyaiko A.V., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1294–1300.] doi 10.1134/S107042801809004X
41. Godleski S.A., Graham W.D., Bentley T.W., Schleyer P.V.R., Liang G. *Chem. Ber.* **1974**, 107, 1257–1264. doi 10.1002/cber.19741070422
42. Sasaki T., Eguchi S., Toru T., Itoh K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 1357–1360. doi 10.1021/ja00759a056
43. Langhals H., Rüdhardt C. *Chem. Ber.* **1974**, 107, 1245–1256. doi 10.1002/cber.19741070421
44. Климошкин Ю.Н., Жилкина Е.О., Абрамов А.В., Моисеев И.К. *ЖОрХ*. **1993**, 29, 1358–1363. [Klimochkin Yu.N., Zhilkina E.O., Abramov A.V., Moiseev I.K. *Russ. J. Org. Chem.* **1993**, 29, 1126–1131.]
45. Fokin A.A., Peleshanko S.A., Gunchenko P.A., Gusev D.V., Schreiner P.R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 19, 3357–3362. doi 10.1002/1099-0690(200010)2000:19<3357::aid-ejoc3357>3.0.co;2-r

3-Nitroxymethyl-1-nitroxadamantanes in S_N Reactions

E. A. Ivleva*, M. R. Khamzina, M. S. Zaborskaya, and Yu. N. Klimochkin

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

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

Received October 25, 2021; revised November 13, 2021; accepted November 16, 2021

A number of new polyfunctional cage compounds have been synthesized by reactions of 3-nitroxymethyl-1-nitroxadamantanes with various nucleophiles in 100% sulfuric acid. At the same time with the substitution of the nitroxy group in the nodal position of the framework, the hydrolysis of the nitroxymethyl fragment occurs.

Keywords: cage nitrates, sulfuric acid, Koch-Haaf reaction, hydrolysis, Ritter reaction, functionalization