

СИНТЕЗ АДАМАНТИЛИРОВАННЫХ САЛИЦИЛОВЫХ КИСЛОТ

© 2021 г. Э. А. Шокова, В. В. Ковалев*

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1/3
*e-mail: kovalev@petrol.chem.msu.ru

Поступила в редакцию: 28.02.2021 г.

После доработки 08.03.2021 г.

Принята к публикации 10.03.2021 г.

5-[3(4)-R-1-Адамантил]салициловые кислоты [R = H, алкил, арил, OH, NHC(S)NH₂] получены электрофильными реакциями гидрокси- и бромадамантанов с салициловой кислотой или 5-(3-гидрокси-1-адамантил)салициловой кислоты с C- и N-нуклеофилами в среде трифторуксусной кислоты. Показана возможность селективного гидроксирования адамантанового ядра в 5-(1-адамантил)салициловой кислоте серной кислотой в трифторуксусном ангидриде.

Ключевые слова: салициловая кислота, 5-[3(4)-R-1-адамантил]салициловые кислоты, 3(4)-R-1-гидроксиадамантаны, трифторуксусная кислота, трифторуксусный ангидрид, трифторметансульфоновая кислота

DOI: 10.31857/S0514749221070090

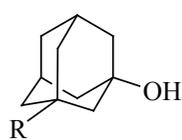
ВВЕДЕНИЕ

Интенсивное развитие химии адамантана обусловлено широким практическим использованием его производных в медицинской химии, химии полимеров, нанотехнологиях и катализе [1–3]. Яркий пример – синтез и открытие в начале 1960-х гг. противовирусных свойств 1-аминоадамантана, что положило начало медицинской химии производных адамантана [4]. В настоящее время соединения на основе адамантана применяются в качестве противовирусных препаратов, для лечения неврологических заболеваний, сахарного диабета 2 типа [5]. Модификация гипокликемических мочевины, анаболических стероидов, нуклеозидов введением в их молекулы адамантана была использована для улучшения фармакокинетики, повышения липофильности и стабильности препаратов [1]. Что касается салициловой кислоты **1** и ее производных (аспирин, метилсалицилат, *n*-аминосалициловая кислота, никлозамид, анакардовые кислоты), то они обладают различными видами биологической активности, однако прежде всего известны как не-

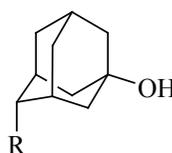
стероидные противовоспалительные лекарственные средства [6].

Данных о синтезе и биологической активности адамантилсодержащих салициловых кислот практически нет. Известно лишь, что 5-(1-адамантил)-салициловая кислота может быть получена из салициловой кислоты (10 экв) и 1-бромадамантана при 170°C [7]. Оказалось, что это соединение проявляет умеренную фунгицидную и антибактериальную активность, и практически не обладает анальгетическими и противовоспалительными свойствами, которые в незначительной степени наблюдаются у ее производных – метилсалилата и 2,6-дихлоранилида этой кислоты. Недавно было также показано, что амиды 5-(1-адамантил)салициловой кислоты могут эффективно ингибировать сумоилирование белков [8].

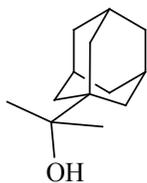
Ранее нами показано, что адамантирование различных C-, N- и P-нуклеофилов 1-гидрокси- и 1-бромадаманами в среде трифторуксусной кислоты (TFA) выступает эффективным методом синтеза C-адамантилированных аренов [9], гетероци-



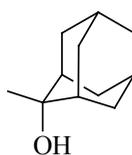
2a–e, R = H (**a**), 4-MeC₆H₄ (**b**),
3,4-Me₂C₆H₃ (**c**), 4-MsC₆H₄ (**d**), *n*-Pr (**e**).



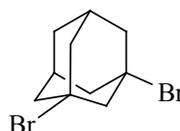
3a, b, R = MeC₆H₄ (**a**), 4-ClC₆H₄ (**b**).



4



5



6

Адамантилирующие агенты, использованные в работе

клов [10], адамантилалкилкарбинолов [11] и олефинов [12, 13], *N*-(3-*R*-1-адамантил)амидов [14] и 3-*R*-1-адамантилдихлорфосфонатов [15].

Настоящая работа посвящена синтезу адамантилсалициловых кислот. Было изучено адамантирование салициловой кислоты **1** в TFA адамантилирующими агентами различных типов – 3-*R*-1-гидроксиадамантами **2**, (*Z*)-4-*R*-1-гидроксиадамантами **3**, 1-адамантилдиметилкарбинолом (**4**), 2-метил-2-гидроксиадамантаном (**5**) и 1,3-дибромадамантаном (**6**) (см. рисунок).

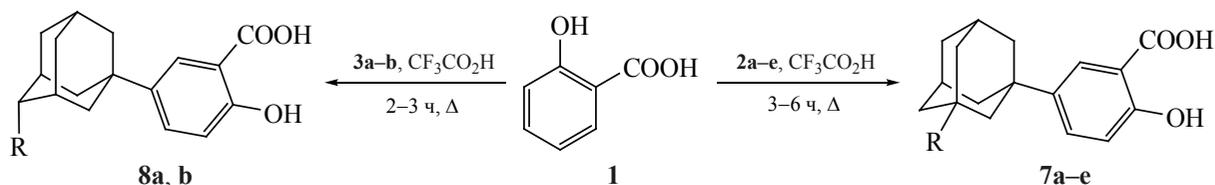
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оказалось, что взаимодействие салициловой кислоты с 3-*R*-1-гидроксиадамантами **2a–e** и (*Z*)-4-*R*-1-гидроксиадамантами **3a, b** приводит к образованию с высокими выходами соответствующих адамантилированных салициловых кислот **7a–e** и **8a, b** [мольные соотношения реагентов **1–2(3)–CF₃COOH** = 1.05:1:8.5, 95±5°C, 2–6 ч] (схема 1).

Известно [16], что для (*Z*)-4-*R*-1-гидроксиадамтанов **3**, которые получают в результате стереоселективной изомеризации 2-арил-2-гидроксиадамтанов в TFA, при длительном нагревании может наблюдаться незначительная конверсия в (*E*)-изомеры. Полученные салициловые кислоты **5** имеют 1,4-(*Z*)-ориентацию заместителей в адамантановом ядре, что говорит о том, что спирты **4** в процессе адамантирования сохраняют (*Z*)-конфигурацию.

Ранее нами показано [17, 18], что 1-адамантилдиметилкарбинол (**4**) и 2-метил-2-гидроксиадамтан (**5**) при нагревании в TFA региоселективно изомеризуются в 3-изопропил-1-гидроксиадамтан и эквимолекулярную смесь (*Z*)- и (*E*)-изомеров 4-метил-1-гидроксиадамтана, соответственно. Мы использовали спирты **4** и **5** в синтезе адамантилированных салициловых кислот **9** и **10**, которые получают в результате последовательных электрофильных реакций изомеризации исходных

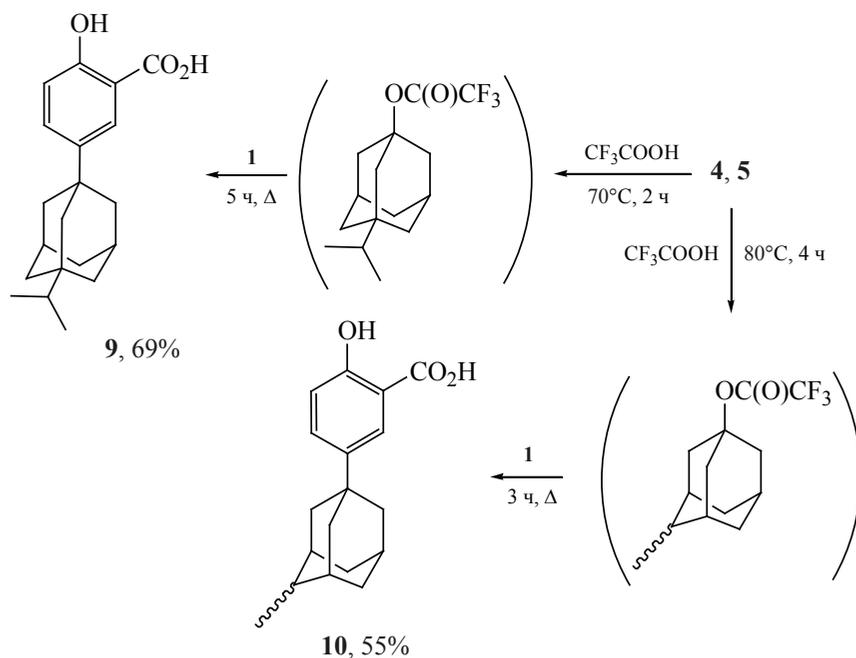
Схема 1



8a, R = (*Z*)-4-MeC₆H₄, 32%
8b, R = (*Z*)-4-ClC₆H₄, 89%

7a, R = H, 76%
7b, R = 4-MeC₆H₄, 69%
7c, R = 3,4-Me₂C₆H₃, 82%
7d, R = 4-MeSO₂C₆H₄, 71%
7e, R = *n*-Pr, 92%

Схема 2



спиртов и последующего адамантирования салициловой кислоты без выделения промежуточно образующихся трифторацетатов (схема 2).

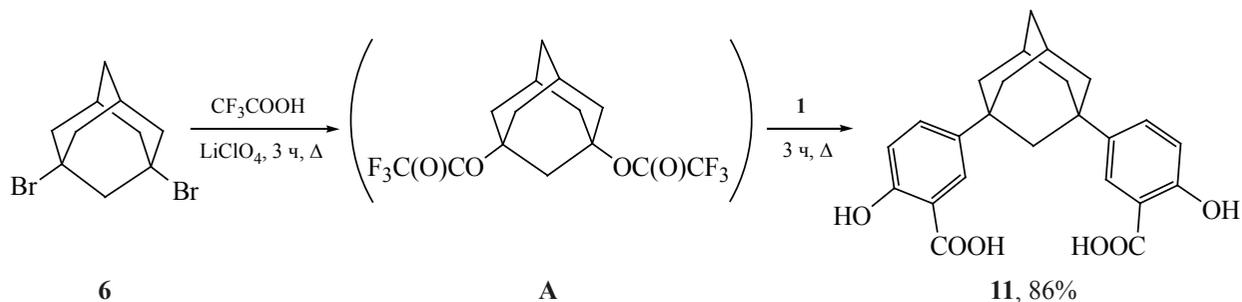
Известно [19, 20], что 1,3-дигидроксиадамантан может быть использован как бисэлектрофил для адамантирования *C*- и *N*-нуклеофилов в среде CF_3COOH , однако наиболее привлекательно – использование для этой цели более доступного и дешевого 1,3-дибромадамантана. Ранее мы показали, что 1-бромадамантан при кипячении в TFA в результате трифторацетолита количественно образует 1-трифторацетоксиадамантан и может быть использован для адамантирования различных нуклеофилов [21]. Оказалось, что кипячение 1,3-дибромадамантана (**6**) в CF_3COOH в присутствии каталитических количеств LiClO_4 с последующим добавлением салициловой кис-

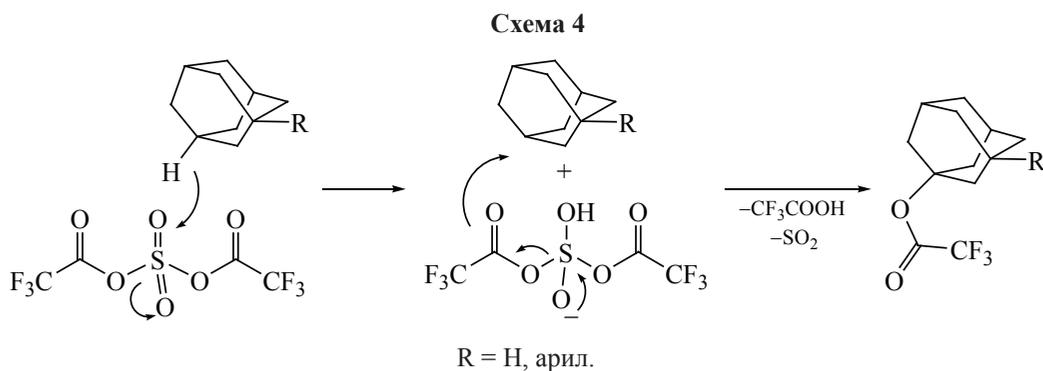
лоты дает 1,3-ди(4-гидрокси-3-карбоксифенил)-адамантан (**11**) с выходом 86%. Реакция на первой стадии сопровождается растворением дибромидов в CF_3COOH с выделением HBr и вероятным образованием 1,3-бис(трифторацетокси)адамантана **A**, который и адамантирует салициловую кислоту (схема 3).

Была также изучена возможность адамантирования 1-гидроксиадамантаном метилового эфира салициловой кислоты, однако реакция сопровождается гидролизом сложноэфирной группы и целевой метилат 5-(1-адамантил)салициловой кислоты (**12**) был получен с низким выходом 25%.

Альтернативный подход к полифункциональным адамантилсалициловым кислотам – использование в качестве адамантирующего агента

Схема 3





гидроксированной 5-(1-адамантил)салициловой кислоты **7a**. Ранее мы разработали простой и эффективный метод гидроксирования адамантана и его 3-арилзамещенных производных серной кислотой в трифторукусном ангидриде (TFAA) [22]. Окислителем в этой реакции выступает бис(трифторацетил)сульфат, который легко образуется при взаимодействии серной кислоты с избытком TFAA (схема 4) [23].

Оказалось, что при окислении соединения **7a** серной кислотой при одновременном смешении всех компонентов реакции, как было описано для адамантана и 1-ариладамантов с электроноакцепторными заместителями, 5-(3-гидрокси-1-адамантил)салициловая кислота (**13**) образуется с низким выходом [24]. Это может быть связано с образованием побочных продуктов реакции в результате сульфирования ароматического заместителя. Для того чтобы избежать сульфирования, мы изменили порядок смешения реагентов: сначала кипячением кислоты **7a** с TFAA был получен трифторацетат **B**, затем была добавлена серная кислота и реакционную смесь нагревали еще 2 ч. Выход гидроксикислоты **13** составил 82% (схема 5).

Синтезированная гидроксикислота **13** была использована в электрофильных реакциях адамантирования различных *C*- и *N*-нуклеофилов – катехола, резорцина, 2,6-ди(*трет*-бутил)фенола и

тиомочевин (схема 6). В большинстве случаев с высокими выходами были получены ожидаемые 1,3-дизамещенные адамантаны – катехол **14a**, резорцин **14b** и тиомочевина **14d**. Реакция спирта **13** с 2,6-ди(*трет*-бутил)фенолом сопровождается элиминированием одной из *трет*-бутильных групп и образованием моно-*трет*-бутилированного фенола **14c** с выходом 31%.

Также получены производные синтезированных адамантилсалициловых кислот (схема 7). На основе 5-(1-адамантил)салициловой кислоты **7a** были синтезированы ранее неизвестные морфолид **15** и аспирин **16a**. При получении адамантиласпирина **16a** сначала был использован известный метод ацилирования укусным ангидридом в присутствии концентрированной серной кислоты при нагревании, применяемый при получении аспирина. Однако целевой продукт **16a** в этих условиях образуется с умеренным выходом (52%) и вызывает затруднение его очистки от исходной кислоты **7a**. Мы нашли, что количественно ацилирование укусным ангидридом фенольного гидроксила в 5-(1-адамантил)салициловой кислоте происходит в присутствии трифторметансульфоновой кислоты (TfOH), причем реакция протекает быстро и при комнатной температуре. Мы использовали этот способ для получения адамантилсодержащих аспиринов **16a–e** из кислот **7a**, **e**, **9**, **11** и **13**. В ре-

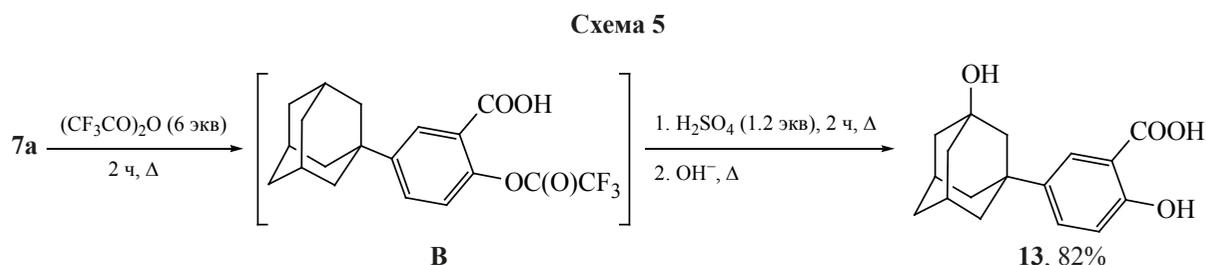
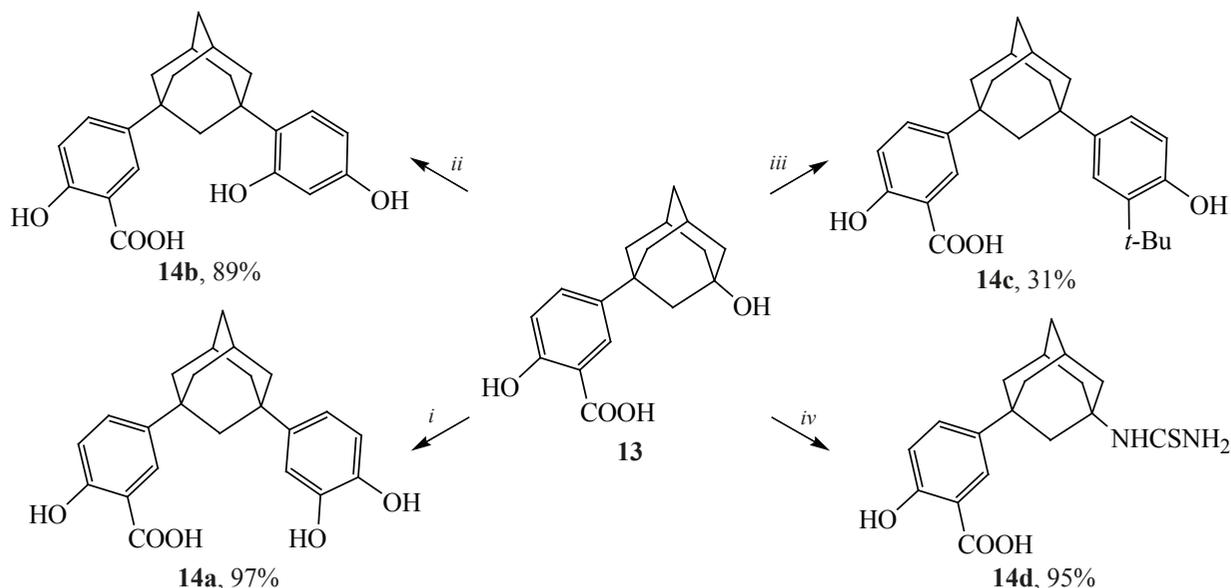


Схема 6



Реагенты и условия: *i*, катехол, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 65°C , 24 ч; *ii*, резорцин, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, rt , 72 ч; *iii*, 2,6-ди(*tert*-бутил)фенол, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, rt , 120 ч; *iv*, тиомочевина, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 100°C , 7 ч.

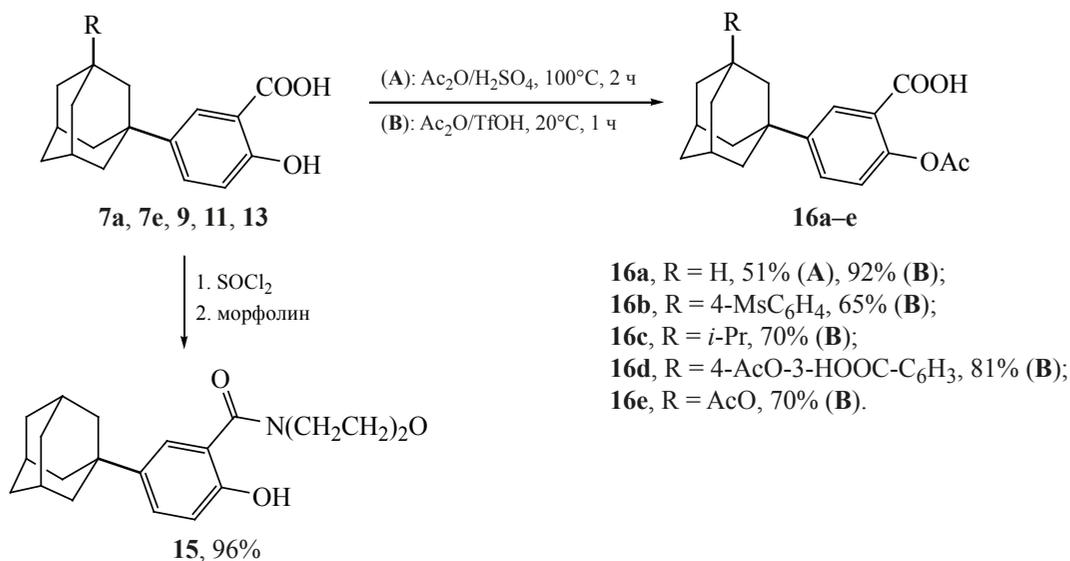
акции с гидроксикислотой **13** происходит ацилирование как фенольного гидроксила, так и гидроксильной группы в адамантовом ядре с образованием диацилированного производного **16e**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H (400 МГц) и ^{13}C (100 МГц) были зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 (США) в CDCl_3 и $\text{DMCO}-d_6$, в качестве внутреннего стандарта использовали сиг-

налы растворителя. ТСХ-анализ проводили на пластинках Merck DC Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄, проявитель – УФ (254 нм). Для препаративной колоночной хроматографии был использован силикагель Merck Kieselgel 40/60. CF_3COOH была перегнана перед использованием над конц. H_2SO_4 . 3-(4-Метилфенил)-1-адамантанол (**2b**) [14], 3-(3,4-диметилфенил)-1-адамантанол (**2c**) [14], 3-(4-метилфенил)-1-адамантанол (**2d**) [14], (*Z*)-4-(4-

Схема 7



16a, R = H, 51% (A), 92% (B);
16b, R = 4-MsC₆H₄, 65% (B);
16c, R = *i*-Pr, 70% (B);
16d, R = 4-AcO-3-HOOC-C₆H₃, 81% (B);
16e, R = AcO, 70% (B).

метилфенил)-1-адамантанол (**3a**) [16], (*Z*)-4-(4-хлорфенил)-1-адамантанол (**3b**) [16], 2-(1-адамантил)-2-пропанол (**4**) [25], 2-метил-2-адамантанол (**5**) [18] и 1,3-дибромадамантан (**6**) [26] были получены по описанным ранее методикам.

Адамантирование салициловой кислоты 3(4)-R-1-гидроксиадамантанами 2, 3 (общая методика). Смесь 3(4)-R-1-гидроксиадамантана (1 экв), салициловой кислоты (1.05 экв) и CF₃COOH (8.5 экв) нагревали в течение 2–6 ч при 90–100°C. Реакционную смесь разлагали водой, выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячей водой, диэтиловым эфиром и сушили.

5-(1-Адамантил)салициловая кислота (7a). Получена из 4.56 г (30 ммоль) 1-гидроксиадамантана (**2a**), салициловой кислоты (4.35 г, 31.5 ммоль) и CF₃COOH (19.5 мл, 255 ммоль) при 90±5°C в течение 6 ч. Выход 6.2 г (76%), белое твердое вещество, т.пл. 254–256°C из толуола (263–264°C [7]). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.63–1.65 м (6H), 1.74 уш.с (6H), 1.96 уш.с (3H), 6.85 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.47 д.д (1H, *J* 4.0, 8.0 Гц), 7.66 д (1H, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 28.3, 35.0, 36.0, 42.6, 112.1, 116.8, 125.7, 132.6, 141.7, 159.1, 172.1 (COOH). Найдено, %: С 74.59; Н 7.30. C₁₇H₂₀O₃. Вычислено, %: С 74.97; Н 7.40. *M* 272.34.

5-[3-(*n*-Толил)-1-адамантил]салициловая кислота (7b). Получена из 0.96 г (4 ммоль) 3-(*n*-толил)-1-гидроксиадамантана (**2b**), салициловой кислоты (0.58 г, 4.2 ммоль) и CF₃COOH (4.53 мл, 60 ммоль) при 90±5°C в течение 3 ч. Выход 1.0 г (69%), белое твердое вещество, т.пл. 237–239°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.67–1.86 м (12H), 2.19 уш.с (2H), 2.23 с (3H, CH₃), 6.88 д (1H, *J* 10.0 Гц), 7.07 д (2H, *J* 12.0 Гц), 7.23 д (2H, *J* 12.0 Гц), 7.56 д.д (1H, *J* 4.0, 10.0 Гц), 7.73 д (1H, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 20.5 (CH₃), 29.0, 35.2, 36.2, 36.5, 41.5, 41.6, 48.6, 112.2, 116.9, 124.6, 125.8, 125.8, 128.7, 132.8, 134.4, 141.2, 147.3, 159.1, 172.1 (COOH). Найдено, %: С 79.03; Н 7.07. C₂₄H₂₆O₃. Вычислено, %: С 79.53; Н 7.23. *M* 362.46.

5-[3-(3,4-Диметилфенил)-1-адамантил]салициловая кислота (7c). Получена из 0.256 г (1 ммоль) 3-(3,4-диметилфенил)-1-гидроксиадамантана (**2c**), салициловой кислоты (0.144 г,

1.05 ммоль) и CF₃COOH (1.3 мл, 17 ммоль) при 90±5°C в течение 4 ч. Выход 0.31 г (82%), белое твердое вещество, т.пл. 262–263°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.70 уш.с (2H), 1.79–1.88 м (10H), 2.15 с (3H, CH₃), 2.19 с (3H, CH₃), 2.21 уш.с (2H), 6.90 д (1H, *J* 12.0 Гц), 7.02–7.08 м (2H), 7.14 уш.с (1H), 7.60 д.д (1H, *J* 4.0, 12.0 Гц), 7.71 д (1H, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 18.9 (CH₃), 19.7 (CH₃), 29.0, 35.2, 36.2, 36.4, 41.6, 41.7, 48.7, 112.2, 116.9, 122.0, 125.8, 126.0, 129.2, 132.8, 133.2, 135.6, 141.3, 147.8, 159.2, 172.1 (COOH). Найдено, %: С 79.28; Н 7.09. C₂₅H₂₈O₃. Вычислено, %: С 79.75; Н 6.94. *M* 376.49.

5-[3-(4-Мезилфенил)-1-адамантил]салициловая кислота (7d). Получена из 0.306 г (1 ммоль) 3-(*n*-тозил)-1-гидроксиадамантана (**2d**), салициловой кислоты (0.144 г, 1.05 ммоль), LiClO₄ (20 мг) в CF₃COOH (1.3 мл, 17 ммоль) при 95±5°C в течение 3 ч. Выход 1.0 г (71%), белое твердое вещество, т.пл. 237–239°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.70–1.96 м (12H), 2.23 уш.с (2H), 3.17 с (3H, CH₃), 6.89 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.59 д.д (1H, *J* 4.0, 8.0 Гц), 7.67 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.74 д (1H, *J* 4.0 Гц), 7.85 д (2H, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 28.9, 35.0, 36.1, 37.9, 41.1, 41.4, 43.7, 47.9, 112.3, 116.9, 125.8, 125.9, 126.1, 127.0, 132.7, 138.2, 140.9, 156.1, 159.3, 172.1 (COOH). Найдено, %: С 66.93; Н 6.07; S 7.25. C₂₄H₂₆O₅S. Вычислено, %: С 67.58; Н 6.14; S 7.52. *M* 426.15.

5-(3-*n*-Пропил-1-адамантил)салициловая кислота (7e). Получена из 0.194 г (1 ммоль) 3-*n*-пропил-1-гидроксиадамантана (**2e**), салициловой кислоты (0.144 г, 1.05 ммоль), в CF₃COOH (0.65 мл, 8.5 ммоль) при 90±5°C в течение 3 ч. Выход 0.29 г (92%), белое твердое вещество, т.пл. 237–239°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.84 т (3H, CH₃, *J* 8.0 Гц), 1.08–1.10 м (2H, CH₂CH₂), 1.23 м (2H, CH₂CH₂), 1.44–1.49 м (6H), 1.57–1.77 м (6H), 2.08 уш.с (2H), 6.88 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.53 д.д (1H, *J* 4.0, 8.0 Гц), 7.69 д (1H, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 15.0, 15.3, 28.7, 33.0, 35.7, 35.9, 37.7, 40.9, 42.2, 46.5, 47.8, 112.2, 116.8, 125.8, 132.7, 141.4, 159.1, 172.1 (COOH). Найдено, %: С 76.77; Н 8.19. C₂₀H₂₆O₃. Вычислено, %: С 76.40; Н 8.33. *M* 314.42.

5-[(*Z*)-4-(*n*-Толил)-1-адамантил]салициловая кислота (8a). Получена из 1.0 г (4.13 ммоль)

(*Z*)-4-(*n*-толил)-1-гидроксиадамантина (**3a**), салициловой кислоты (0.57 г, 4.13 ммоль) и CF_3COOH (3.8 мл, 50 ммоль) при $90\pm 5^\circ\text{C}$ в течение 2 ч. Выход 0.48 г (32%), белое твердое вещество, т.пл. $275\text{--}276^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.61–1.91 м (10H), 2.06 уш.с (1H), 2.22 с (3H, CH_3), 2.58 уш.с (2H), 2.86 с (1H), 6.83 д (1H, J 10.0 Гц), 7.10 д (2H, J 12.0 Гц), 7.21 д (2H, J 12.0 Гц), 7.37 д.д (1H, J 4.0, 10.0 Гц), 7.56 д (1H, J 4.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 20.5 (CH_3), 27.9, 31.0, 35.0, 36.9, 37.3, 43.2, 44.6, 112.1, 116.9, 125.5, 126.3, 128.9, 132.4, 134.1, 140.1, 141.4, 159.2, 172.0 (COOH). Найдено, %: С 79.94; Н 7.74. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}$. Вычислено, %: С 79.53; Н 7.23. *M* 362.46.

5-[(*Z*)-4-(*n*-Хлорфенил)-1-адамантил]салициловая кислота (8b**). Получена из 0.526 г (2 ммоль) (*Z*)-4-(*n*-хлорфенил)-1-гидроксиадамантина (**3b**), салициловой кислоты (0.276 г, 2 ммоль) и CF_3COOH (1.3 мл, 17 ммоль) при $90\pm 5^\circ\text{C}$ в течение 2 ч. Выход 0.68 г (89%), белое твердое вещество, т.пл. $258\text{--}260^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.64–1.88 м (10H), 2.04 с (1H), 2.58 уш.с (2H), 2.86 с (1H), 6.83 д (1H, J 8.0 Гц), 7.35–7.32 м (5H), 7.56 д (1H, J 4.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 27.8, 30.9, 35.0, 36.7, 37.2, 43.2, 44.5, 112.0, 116.9, 125.5, 128.2, 128.5, 130.0, 132.4, 141.2, 142.2, 159.2, 171.9 (COOH). Найдено, %: С 72.54; Н 5.74. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClO}_3$. Вычислено, %: С 72.15; Н 6.05. *M* 382.88.**

5-(3-изо-Пропил-1-адамантил)салициловая кислота (9**)**. Смесь 0.58 г (3 ммоль) (1-адамантил)-диметилкарбинола (**4**) и CF_3COOH (2.28 мл, 30 ммоль) нагревали при $70\pm 5^\circ\text{C}$ 2 ч, после чего добавляли салициловую кислоту (0.46 г, 3.3 ммоль) и смесь кипятили еще 5 ч. Реакционную смесь разлагали водой, выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячей водой, диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0.65 г (69%), белое твердое вещество, т.пл. $175\text{--}178^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 0.78 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 8.0 Гц], 1.19–1.26 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.42–1.80 м (12H), 2.09 уш.с (2H), 6.87 д (1H, J 8.0 Гц), 7.51 д.д (1H, J 4.0, 8.0 Гц), 7.69 д (1H, J 4.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 16.3 (CH_3), 28.7, 35.0, 35.8, 35.9, 37.1, 37.7, 42.2, 44.9, 112.3, 116.8, 125.8, 132.6, 141.5, 159.2, 172.1 (COOH). Найдено, %: С 76.63; Н 8.07. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 76.40; Н 8.33. *M* 314.42.

5-[(*Z,E*)-4-Метил-1-адамантил]салициловая кислота (10**)**. Смесь 0.5 г (3 ммоль) 2-метил-2-гидроксиадамантина (**5**) и CF_3COOH (2 мл, 26 ммоль) нагревали при $80\pm 5^\circ\text{C}$ в течение 4 ч, добавляли салициловую кислоту (0.52 г, 3.7 ммоль) и нагревали в течение 3 ч при $90\pm 5^\circ\text{C}$. Реакционную массу выливали в воду, осадок отфильтровывали, отмывали водой до нейтральной реакции, кипятили с 10 мл гексана, твердый остаток отфильтровывали. Выход 0.47 г (55%), белое твердое вещество, т.пл. $218\text{--}220^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 0.99 д (1.5H, J 8.0 Гц), 1.03 д (1.5H, J 8.0 Гц), 2.02–1.55 м (14H), 6.87–6.89 м (1H), 7.51–7.54 м (1H), 7.68–7.70 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 18.1, 18.6, 27.9, 28.3, 29.7, 33.5, 33.7, 34.1, 34.9, 35.2, 36.2, 37.2, 37.3, 37.6, 43.4, 43.6, 44.1, 112.1, 116.8, 116.9, 125.6, 125.8, 132.6, 132.7, 141.4, 141.7, 159.1, 159.2, 172.1 (COOH). Найдено, %: С 75.59; Н 7.70. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 75.50; Н 7.74. *M* 286.37.

1,3-Ди(3-карбокси-4-гидроксифенил)адамтан (11**)**. Смесь 1.5 г (5 ммоль) 1,3-дибромадамантина (**6**), CF_3COOH (6.46 мл, 85.0 ммоль) и LiClO_4 (0.04 г, 0.4 ммоль) кипятили в течение 3 ч при $95\pm 5^\circ\text{C}$, затем к реакционной смеси прибавляли салициловую кислоту (1.38 г, 10 ммоль) и кипятили еще 3 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, промывали водой, эфиром и сушили. Выход 1.75 г (86%), белое твердое вещество, т.пл. $284\text{--}286^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.59–1.90 м (12H), 2.19–2.21 м (2H), 6.88 д (2H, J 8.0 Гц), 7.57 д.д (2H_{аром}, J 4.0, 8.0 Гц), 7.73 д (2H, J 4.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 28.9, 35.0, 36.2, 41.4, 48.5, 112.2, 116.9, 125.8, 132.8, 141.1, 159.2, 172.1 (COOH). Найдено, %: С 70.89; Н 5.96. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_6$. Вычислено, %: С 70.57; Н 5.92. *M* 408.44.

5-(1-Адамантил)метилсалицилат (12**)**. Смесь 1-адамантинола (0.6 г, 4 ммоль) и метилсалицилата (0.6 г, 4 ммоль) в CF_3COOH (2.5 мл, 34 ммоль) нагревали в течение 5 ч при $95\pm 5^\circ\text{C}$. Реакционную смесь разлагали водой, экстрагировали хлористым метиленом и сушили. Остаток после упаривания перекристализовывали из *n*-гептана. Выход 1.86 г (25%), белое твердое вещество, т.пл. $110\text{--}113^\circ\text{C}$ ($113\text{--}115^\circ\text{C}$ [7]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.73–1.78 м (6H), 1.88 уш.с (6H), 2.11 уш.с (3H),

3.96 с (3H, CH₃), 6.94 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.50 д.д (1H, *J* 4.0, 8.0 Гц), 7.78 д (1H, *J* 4.0 Гц), 10.62 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 28.5, 35.1, 36.3, 42.8, 51.8 (OCH₃), 111.2, 116.7, 125.3, 132.4, 141.9, 159.1, 170.4 (COOH).

5-(3-Гидрокси-1-адамантил)салициловая кислота (13). 5-(1-Адамантил)салициловую кислоту (**7a**) (1.09 г, 4 ммоль) кипятили до полного растворения в ТФАА (3.4 мл, 24 ммоль) в течение 2 ч, затем добавляли конц. H₂SO₄ (0.26 мл, 5 ммоль), кипячение продолжали еще 2 ч, после чего ангидрид отгоняли. К остатку прибавляли 1 н. NaOH до щелочной реакции и нагревали при 80±5°C в течение 2 ч. После охлаждения смесь подкисляли конц. HCl, осадок отфильтровывали, промывали водой и эфиром (2×3 мл). Выход 0.95 г (82%), белое твердое вещество, т.пл. 228–230°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.49–1.52 м (2H), 1.55–1.68 м (10H), 2.15 уш.с (2H), 6.87 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.47 д.д (1H, *J* 4.0, 8.0 Гц), 7.66 д (1H, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 30.3, 34.8, 38.6, 41.6, 44.0, 50.4, 67.2, 112.2, 116.9, 125.7, 132.7, 140.6, 159.1, 172.0 (COOH). Найдено, %: С 70.63; Н 7.07. C₁₇H₂₀O₄. Вычислено, %: С 70.81; Н 6.99. *M* 288.34.

5-[3-(3,4-Дигидроксифенил)-1-адамантил]салициловая кислота (14a). Смесь кислоты **13** (0.29 г, 1 ммоль), катехола (0.66 г, 6 ммоль) и CF₃COOH (3.24 мл, 42 ммоль) нагревали при 65°C в течение 24 ч. После окончания реакции CF₃COOH отгоняли, к остатку добавляли воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 0.37 г (97%), светло-желтое твердое вещество, т.пл. 263–265°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.65 уш.с (2H), 1.75–1.83 м (10H), 2.18 уш.с (2H), 6.60–6.69 м (2H), 6.76–6.79 м (1H), 6.90 д (1H, *J* 9.0 Гц), 7.58 д.д (1H, *J* 4.0 9.0 Гц), 7.74 д (1H, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 29.1, 35.3, 36.1, 36.3, 41.8, 42.0, 49.0, 112.2, 112.5, 115.2, 115.4, 116.9, 125.8, 132.76 141.3, 141.7, 143.0, 144.7, 159.2, 172.1 (COOH). Найдено, %: С 72.83; Н 6.07. C₂₃H₂₄O₅. Вычислено, %: С 72.61; Н 6.36. *M* 380.43.

5-[3-(2,4-Дигидроксифенил)-1-адамантил]салициловая кислота (14b). Смесь соединения **13** (0.29 г, 1 ммоль), резорцинарина (0.55 г, 5 ммоль), CF₃COOH (1.08 мл, 24 ммоль) и дихлорэтана

(2 мл) выдерживали при комнатной температуре 72 ч. Реакционную смесь упаривали и разлагали водой, выпавший осадок отфильтровывали, тщательно промывали водой и сушили. Выход 0.34 г (89%), светло-коричневое твердое вещество, т.пл. 239–241°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.68 уш.с (2H), 1.79 уш.с (4H), 1.89–1.92 м (2H), 2.07 м (4H), 2.16 уш.с (2H), 6.13 д (1H, *J* 8.0 Гц), 6.24 уш.с (1H), 6.83 д (1H, *J* 8.0 Гц), 6.88 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.52 д.д (1H, *J* 4.0, 8.0 Гц), 7.73 д (1H, *J* 4.0 Гц), 8.96 уш.с (1H, OH), 9.08 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 29.1, 35.7, 36.1, 36.5, 42.2, 45.8, 103.7, 105.7, 112.4, 116.8, 125.8, 126.0, 126.5, 132.6, 141.7, 156.1, 156.7, 159.1, 172.2 (COOH). Найдено, %: С 72.53; Н 6.77. C₂₃H₂₄O. Вычислено, %: С 72.61; Н 6.36. *M* 380.43.

5-[3-(3-трет-Бутил-4-гидроксифенил)-1-адамантил]салициловая кислота (14c). Салициловую кислоту **13** (0.29 г, 1 ммоль) растворяли в ТФА (1 мл, 13 ммоль), прибавляли 2,6-ди-трет-бутилфенол (0.21 г, 1 ммоль) и оставляли при комнатной температуре на 5 сут, после чего разлагали водой. Осадок отфильтровывали, промывали водой и после высушивания – *n*-гексаном. Выход 0.13 г (31%), желтое твердое вещество, т.пл. 275–277°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.21 с (9H, *t*-Bu), 1.70 (2H), 1.77–1.85 м (4H), 1.91–1.94 м (2H), 2.12 м (2H), 2.19–2.22 м (4H), 6.60 д (1H, *J* 8.0 Гц), 6.68 д (1H, *J* 8.0 Гц), 6.97 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.10 уш.с (1H), 7.20 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.74 уш.с (1H), 9.15 уш.с (1H, OH), 15.15 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 29.2, 31.6, 33.9, 35.9, 36.0, 37.5, 42.5, 45.6, 115.4, 115.9, 119.1, 122.6, 123.1, 126.2, 128.3, 134.2, 138.9, 140.4, 153.6, 160.1, 172.7 (COOH). Найдено, %: С 76.83; Н 7.27. C₂₇H₃₂O₄. Вычислено, %: С 77.11; Н 7.67. *M* 420.54.

5-(3-Тиоуреидо-1-адамантил)салициловая кислота (14d). Смесь соединения **13** (0.29 г, 1 ммоль), тиомочевины (0.23 г, 3 ммоль) и CF₃COOH (1.52 мл, 20 ммоль) нагревали в течение 7 ч при 100±5°C (ТСХ контроль). После окончания реакции CF₃COOH отгоняли, к остатку добавили воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и после высушивания – диэтиловым эфиром. Выход 0.33 г (95%), белое твердое вещество, т.пл. 143–145°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.68 м (2H), 1.75–1.90 м (4H), 1.98–2.05 м

(4H), 2.12 уш.с (2H), 2.25 уш.с (2H), 6.92 д (1H, J 8.0 Гц), 7.56 д.д (1H, J 4.0, 8.0 Гц), 7.74 д (1H, J 4.0 Гц), 9.20 с (1H, NH), 9.21 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 30.0, 34.1, 38.1, 40.5, 42.0, 48.6, 53.7, 112.4, 117.0, 126.0, 132.6, 139.8, 159.4, 164.2 (CS), 172.0 (COOH). Найдено, %: С 62.75; Н 6.07; N 7.90; S 9.00. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{SO}_3$. Вычислено, %: С 62.40; Н 6.40; N 8.09; S 9.26. M 346.44.

N-Морфолид 5-(1-адамантил)салициловой кислоты (15). Смесь 5-(1-адамантил)салициловой кислоты (1.36 г, 5 ммоль) и хлористого тионила (2 мл, 28 ммоль) кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч, после чего избыток SOCl_2 отгоняли в вакууме при 30°C и образовавшееся масло переупаривали с абсолютным бензолом (3×10 мл). Остаток растворяли в 2 мл абсолютного бензола и к раствору прибавляли морфлин (1.1 г, 12.5 ммоль) в 4 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 12 ч, упаривали и разлагали 50 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции и сушили. Выход 1.63 г (96%), белое твердое вещество, т.пл. 182–184°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.71–1.81 м (12H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 2.10 уш.с (3H, CH_{Ad}), 3.75 уш.с [8H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$], 6.95 д (1H, J 8.0 Гц), 7.17 д (1H, J 4.0 Гц), 7.35 д.д (1H, J 4.0, 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.4, 35.1, 36.2, 42.9, 45.81 (NCH_2), 66.5 (OCH_2), 115.8, 117.2, 124.1, 129.2, 141.4, 155.9, 170.9 (COOH). Найдено, %: С 73.59; Н 7.60; N 3.96. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 73.87; Н 7.97; N 4.06. M 341.44.

5-(1-Адамантил)аспирин (16a). а. Смесь 0.54 г (2 ммоль) 5-(1-адамантил)салициловой кислоты (7a), уксусного ангидрида (2 мл) и концентрированной серной кислоты (1 капля) нагревали при 100°C в течение 2 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, фильтрат разлагали водой 10 мл и экстрагировали CH_2Cl_2 , выделенный после отгонки растворителя остаток перекристаллизовывали из толуола. Выход 0.32 г (51%), белое кристаллическое вещество, т.пл. 167–168°C.

б. Смесь кислоты 7a (0.27 г, 1 ммоль), уксусного ангидрида (0.25 мл), TfOH (45 мкл, 0.5 ммоль) и CH_2Cl_2 (2 мл) перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разлагали

водой (0.5 мл), отгоняли хлористый метилен и к остатку добавляли 5 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и после высушивания пропускали через тонкий слой SiO_2 (элюент 1% MeOH в CH_2Cl_2). Выход 0.29 г (92%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.74–1.83 м (6H), 1.94 уш.с (6H), 2.13 уш.с (3H), 2.35 с (CH_3), 7.08 д (1H, J 6.0 Гц), 7.60 д.д (1H, J 4.0, 6.0 Гц), 8.09 д (1H, J 4.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.7 (CH_3), 28.4, 35.7, 36.2, 42.6, 121.1, 123.0, 128.7, 131.3, 148.5, 149.0, 169.6, 170.1. Найдено, %: С 72.37; Н 7.03. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 72.59; Н 7.05. M 314.38.

5-[3-(4-Мезилфенил)-1-адамантил]аспирин (16b). Получен из 0.1 г (0.23 ммоль) 5-[3-(4-мезилфенил)-1-адамантил]салициловой кислоты (7d), уксусного ангидрида (0.2 мл) и TfOH (45 мкл) аналогично соединению 16a. Выход 0.07 г (65%), белое твердое вещество, т.пл. 110–112°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.81 уш.с (2H), 1.98–2.05 м (10H), 2.35 с (3H, COCH_3), 2.40 уш.с (2H), 3.07 с (3H, SO_2CH_3), 7.11 д (1H, J 8.0 Гц), 7.60 д (2H, J 4.0 Гц), 7.65 д.д (1H, J 4.0, 8.0 Гц), 7.90 д (2H, J 4.0 Гц), 8.11 д (1H, J 4.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.7 (CH_3), 28.8, 35.0, 36.7, 37.5, 41.4, 41.5, 44.2, 48.1, 121.3, 123.3, 125.7, 127.0, 128.7, 131.2, 137.5, 147.7, 148.8, 156.1, 159.9, 169.5, 169.7. Найдено, %: С 66.37; Н 5.93. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 66.65; Н 6.02; S 6.84. M 468.56.

5-(3-изо-Пропил-1-адамантил)аспирин (16c). Получен из 0.1 г (0.32 ммоль) 5-(3-изопропил-1-адамантил)салициловой кислоты (9), уксусного ангидрида (0.2 мл) и TfOH (45 мкл) аналогично соединению 16a. Выход 0.08 г (70%), белое твердое вещество, т.пл. 63–65°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85 д (6H, CHMe_2), 4.0 Гц), 1.31 м (1H, CHMe_2), 1.50–1.58 м (6H), 1.61–1.86 м (4H), 2.20 уш.с (2H), 2.35 с (COCH_3), 7.08 д (1H, J 8.0 Гц), 7.62 д.д (1H, J 4.0, 8.0 Гц), 8.09 д (1H, J 4.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.0, 20.7, 28.8, 35.1, 35.9, 36.5, 37.2, 37.7, 42.2, 44.9, 121.1, 123.0, 128.8, 131.4, 148.5, 149.0, 169.6, 170.1. Найдено, %: С 74.37; Н 8.03. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 74.13; Н 7.92. M 356.46.

1,3-Ди(3-карбоксо-4-ацетоксифенил)адамтан (16d). Получен из 0.1 г (0.25 ммоль) 1,3-ди(3-карбоксо-4-гидроксифенил)адамтана (11), уксусного ангидрида (0.25 мл) и TfOH

(45 мкл) аналогично соединению **16a**. Выход 0.09 г (81%), белое твердое вещество, т.пл. 187–189°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.81 уш.с (2H), 1.99 уш.с (8H), 2.07 уш.с (2H), 2.34 с (6H, COCH_3), 2.37 уш.с (2H), 7.09 д (2H, J 8.0 Гц), 7.62 д.д (2H, J 4.0, 8.0 Гц), 8.20 д (2H, J 4.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.7 (CH_3), 28.9, 36.8, 41.5, 48.1, 121.3, 123.2, 128.9, 131.2, 147.9, 148.7, 169.6, 170.2. Найдено, %: С 68.37; Н 5.43. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_8$. Вычислено, %: С 68.28; Н 5.73. M 492.18.

5-(3-Ацетокси-1-адамантил)аспирин (16e). Получен из 0.144 г (0.5 ммоль) 5-(3-гидрокси-1-адамантил)салициловой кислоты (**13**), уксусного ангидрида (0.3 мл) и ТfOH (45 мкл) аналогично соединению **16a**. Выход 0.13 г (70%), белое твердое вещество, т.пл. 94–96°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.62–1.72 м (2H), 1.85–1.92 м (4H), 2.00 с (3H, COCH_3), 2.13–2.27 м (6H), 2.35 с (COCH_3), 2.38 уш.с (2H), 7.08 д (1H, J 8.0 Гц), 7.60 д.д (1H, J 4.0, 8.0 Гц), 8.07 д (1H, J 4.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.7, 22.3, 30.4, 34.7, 39.2, 39.8, 41.4, 45.8, 80.3, 121.3, 123.3, 128.7, 131.1, 146.9, 148.8, 169.6, 169.7, 170.2. Найдено, %: С 74.37; Н 8.03. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$. Вычислено, %: С 67.73; Н 6.50. M 372.16.

ВЫВОДЫ

Предложены синтетические подходы к 5-[3(4)-R-1-адамантил]салициловым кислотам [(R = H, алкил, арил, OH, NHC(S)NH_2)]. Эти соединения могут быть получены взаимодействием гидрокси- и бромадамантанов с салициловой кислотой или 5-(3-гидрокси-1-адамантил)салициловой кислоты с C- и N-нуклеофилами в среде TFA. Показано, что третичный углерод адамантанового фрагмента в 5-(1-адамантил)салициловой кислоте селективно гидроксيليруется серной кислотой в TFAA. Обнаружено, что при $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ -катализируемом ацилировании адамантилсалициловых кислот уксусным ангидридом с высокими выходами образуются соответствующие аспирины.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания «Нефтехимия и катализ. Рациональное использование углеродсодержащего сырья», № 121031300092-6.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516–3604. doi 10.1021/cr100264t
2. Yeung K.-W., Dong Y., Chen L., Tang C.-Y., Law W.-C., Tsui G. *Nanotechnology Rev.* **2020**, *9*, 650–669. doi 10.1515/ntrev-2020-0051
3. Agnew-Francis K.A., Williams, C. M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 675–700. doi 10.1002/adsc.201500949
4. Davies W.L., Grunert R.R., Haff R.F., McGahen J.W., Neumayer E.M., Paulshock M., Watts J.C., Wood T.R., Hermann E.C., Hoffmann C.E. *Science.* **1964**, *144*, 862–863. doi 10.1126/science.144.3620.862
5. Liu J., Obando D., Liao V., Lifa T., Codd R. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1949–1963. doi 10.1016/j.ejmech.2011.01.047
6. Ekinci D., Şentürk M., Küfrevioğlu Ö.İ. *Expert Opin. Ther. Patents.* **2011**, *21*, 18931–1841. doi 10.1517/13543776.2011.636354
7. Сафонова О.А., Корсакова И.Я. Агеева О.И., Шведов В.И., Сюбаев Р.Д., Шварц Г. Я., Силин В.А. *Хим.-фарм. ж.* **1989**, *23*, 1094–1098. [Safonova O.A., Korsakova I.Y., Ageeva O.I., Shvedov V.I., Syubaev R.D., Shvarts G.Y., Silin V.A. *Pharm. Chem. J.* **1989**, *23*, 760–765.] doi 10.1007/bf00764444
8. Zhou Y., Li C., Peng J., Xie L., Meng L., Li Q., Zhang J., Li X. D., Li X., Huang X., Li X. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15859–15867. doi 10.1021/jacs.8b09277
9. Shokova E.A., Khomich A.N., Kovalev V.V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 543–546. doi 10.1016/0040-4039(95)02236-8
10. Shmailov A., Alimbarova L., Shokova E., Tafeenko V., Vatsouro I., Kovalev V. *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 3058–3064. doi 10.1016/j.tet.2010.02.043
11. Ковалев В.В., Шокова Э.А. *ЖОрХ.* **1981**, *17*, 109–116. [Kovalev V.V., Shokova E.A. *Zh. Org. Khim.* **1981**, *17*, 109–116.]
12. Шокова Э.А., Клоп В.В. *Нефтехимия.* **1975**, *15*, 206–211. [Shokova E.A., Klop V.V. *Neftekhimiya.* **1975**, *15*, 206–211.]
13. Ковалев В.В., Шокова Э.А. *ЖОрХ.* **1984**, *20*, 2087–2091. [Shokova E.A., Kovalev V.V. *Zh. Org. Khim.* **1985**, *20*, 2087–2091.]
14. Shokova E., Mousoulou T., Lyzikov Yi., Kovalev V. *Synthesis.* **1997**, 1034–1040. doi 10.1055/s-1997-1304

15. Erochina E., Shokova E., Lyzikov Yi., Kovalev V. *Synthesis*. **1995**, 851–854. doi 10.1055/s-1995-3999
16. Shokova E.A., Rozov A.K., Kovalev V.V. *Synlett*. **1990**, 739–740. doi 10.1055/s-1990-21232
17. Kovalev V., Shokova E., Rozov A. *Tetrahedron*. **1996**, 52, 3983–3990. doi 10.1016/S0040-4020(96)00062-2
18. Ковалев В.В., Розов А.К., Шокова Э.А. А.С. 1502558 (**1989**). СССР. *Б.И.* **1989**, № 133. [Kovalev V.V., Rozov A.K., Shokova E.A. SU 1,502,558; *Chem. Abstr.* **1990**, 112, P 76470.]
19. Kovalev V.V., Khomich A.N.; Shokova E.A., Luzikov Yi.N. *New J. Chem.* **1996**, 20, 483–492.
20. Kovalev V., Khomich E., Shokova E., Luzikov Y. *Arkivoc.* **2008**, iv, 26–32. doi 10.3998/ark.5550190.0009.404
21. Ковалев В.В., Шокова Э.А. *ЖОрХ.* **1985**, 21, 2085–2089. [Kovalev V.V., Shokova E.A. *Zh. Org. Khim.* **1985**, 21, 2085–2089.]
22. Ковалев В.В., Федорова О.А., Шокова Э.А. *ЖОрХ.* **1987**, 23, 1882–1886. [Kovalev V.V., Shokova E.A., Fedorova O.A. *Zh. Org. Khim.* **1987**, 23, 1882–1886.]
23. Tyobeka T. E., Hancock R. A., Weigel H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 114–115. doi 10.1039/c39800000114
24. Шокова Э.А., Хомич Е.В., Ахметов Н.Н., Вацу-ро И.М., Лузиков Ю.Н., Ковалев В.В. *ЖОрХ.* **2003**, 39, 400–414. [Shokova E.A., Khomich E.V., Akhmetov N.N, Vatsouro I.M., Luzikov Yu.N., Kovalev V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, 39, 368–383.] doi 10.1023/A:1025541731033
25. Grob C.A., Schwarz W., Fisher H. *Helv. Chim. Acta.* **1964**, 4, 1385–1401. doi 10.1002/hlca.1964047060
26. Stetter H., Wulff C. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 1366–1371. doi 10.1002/cber.19600930619

Synthesis of Adamantylated Salicylic Acids

E. A. Shokova and V. V. Kovalev*

Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

**e-mail: kovalev@petrol.chem.msu.ru*

Received February 28, 2021; revised March 8, 2021; accepted March 10, 2021

5-[3(4)-R-1-Adamantyl] salicylic acids [R = H, alkyl, aryl, OH, NHC(S)NH₂] were obtained by electrophilic reactions of hydroxy- and bromoadamantanes with salicylic acid or 5-(3-hydroxy-1-adamantyl)salicylic acid with C- and N-nucleophiles in a trifluoroacetic acid medium. The possibility of selective hydroxylation of the adamantane nucleus in 5-(1-adamantyl)salicylic acid with sulfuric acid in trifluoroacetic anhydride has been shown.

Keywords: salicylic acid, 5-[3(4)-R-1-adamantyl]salicylic acids, 3(4)-R-1-hydroxyadamantanes, trifluoroacetic acid, trifluoroacetic acid anhydride, trifluoromethanesulfonic acid