

СИНТЕЗ 1,3-ДИ(3-R-1-АДАМАНТИЛ)АЦЕТОНОВ

© 2022 г. В. В. Ковалев*, Э. А. Шокова

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

Поступила в редакцию 16.07.2021 г.

После доработки 10.08.2021 г.

Принята к публикации 12.08.2021 г.

Разработаны методы синтеза симметричных 1,3-ди(3-R-1-адамантил)ацетонов [R = OH, арен, гетероарен, NHCOR₁, NHC(S)NH₂] на основе реакции CF₃SO₃H/(CF₃CO)₂O-катализируемого самоацилирования 3-гидрокси-1-адамантилуксусной кислоты.

Ключевые слова: 1,3-ди(3-R-1-адамантил)ацетоны, 3-гидрокси-1-адамантилуксусная кислота, самоацилирование, трифторметансульфоновая кислота, трифторуксусный ангидрид, трифторуксусная кислота

DOI: 10.31857/S0514749222010050

ВВЕДЕНИЕ

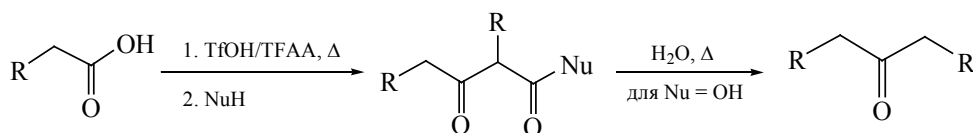
Симметричные 1,3-ди-(*трет*-алкил)ацетоны – ключевые соединения в синтезе стерически нагруженных олефинов [1] и 1,2-диалкилциклопропенонов [2, 3], широко используемых при получении циклопропениевых солей и винилциклопропенов [4]. Ранее нами было показано [5], что CF₃SO₃H-катализируемое самоацилирование *трет*-бутил- и 1-адамантилуксусных кислот в среде трифторуксусного ангидрида, является удобным методом синтеза 2,4-ди-*трет*-алкил-β-кетокислот и их производных (схема 1). При декарбоксилировании полученных β-кетокислот с высоким выходом были получены симметричные 1,3-диалкилацетоны. Трифторуксусный ангидрид (ТФАА), используемый в качестве среды и активатора, легко образует с карбоновыми кислотами ацилтрифторацетаты, которые являются хорошими ацилирующими реагентами [6], а присутствие CF₃SO₃H (ТfOH) спо-

собствует енолизации и усиливает ацилирующую способность ацилтрифторацетатов.

Предложенный путь синтеза 1,3-ди(1-адамантил)ацетона значительно проще, чем обычно используемая для этих целей реакция Гриньяра хлорангидрида 1-адамантилуксусной кислоты с соответствующим алкиламагний галогенидом [7], а также самокондесация этилового эфира 1-адамантилуксусной кислоты [2] или радикальное присоединение *N*-(1-адамантилокси)пиридин-2-тиона к 3-(1-адамантил)-2-нитропропену [8] (схема 2). Причем, ТfOH/ТФАА-активированное самоацилирование 1-адамантилуксусной кислоты **1** позволяет получать с высоким выходом 1,3-ди(1-адамантил)ацетон **2** без выделения промежуточно образующейся 2,4-ди(1-адамантил)-β-кетокислоты.

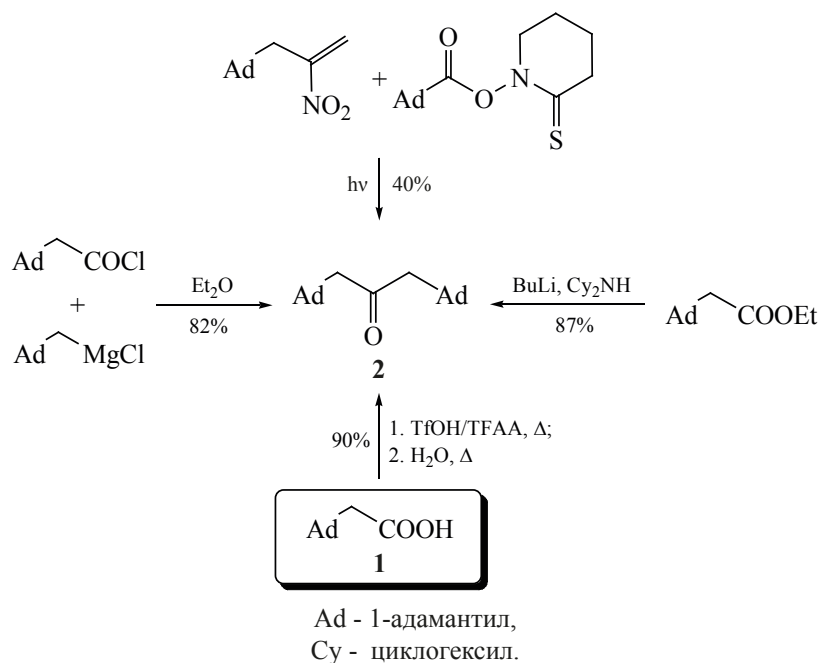
Целью этой работы явилось изучение возможности синтеза неизвестных ранее функционально

Схема 1



R = 1-адамантил, *t*-Bu; NuH = H₂O, ROH, R'R''NH.

Схема 2



замещенных 1,3-ди-(3-*R*-1-адамантил)ацетонов, на основе реакций CF₃SO₃H/(CF₃CO)₂O-катализируемого самоацилирования 3-*R*-1-адамантилуксусных кислот.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде всего была изучена возможность самоацилирования 3-гидрокси-1-адамантилуксусной кислоты **3**. Оказалось, что при кипячении кислоты **3** в растворе TfOH/TFAA происходит образование продукта самоацилирования – смешанного ангидрида **A** (схема 3), обработка которого бензилами-

ном или водой, с последующим декарбоксилированием, приводит к *N*-бензиламиду 2,4-ди(3-гидрокси-1-адамантил)ацетоуксусной кислоты **4** и 1,3-ди(3-гидрокси-1-адамантил)ацетону **5**, соответственно.

Как мы показали ранее [9–11], 1-гидроксиадамантаны и другие третичные спирты в среде трифторуксусной кислоты (TFA) эффективно алкилируют *C*-, *N*- и *P*-нуклеофилы. Комбинация этого метода с возможностью самоацилирования 3-*R*-1-адамантилуксусных кислот позволяет осуществить два следующих подхода для получения

Схема 3

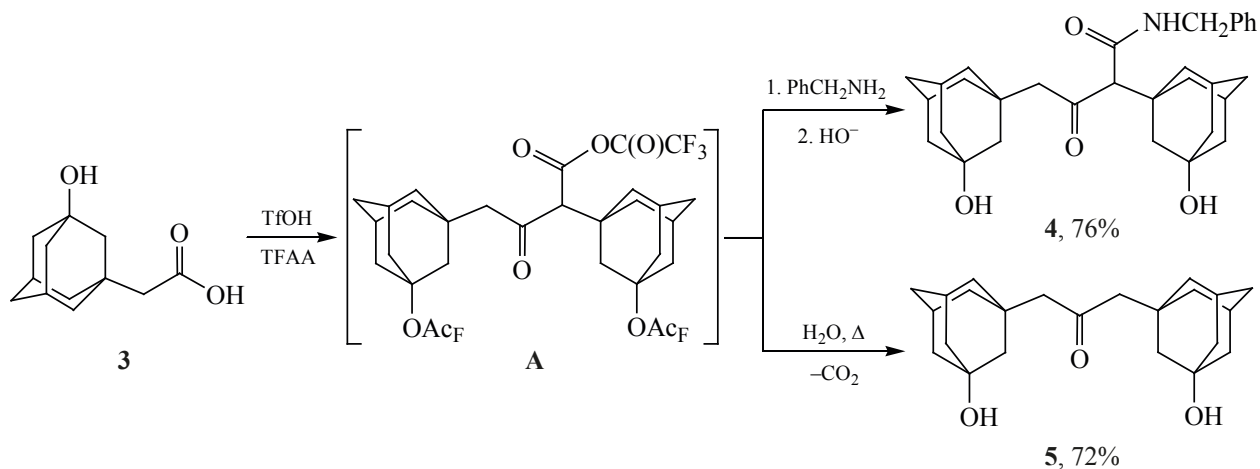
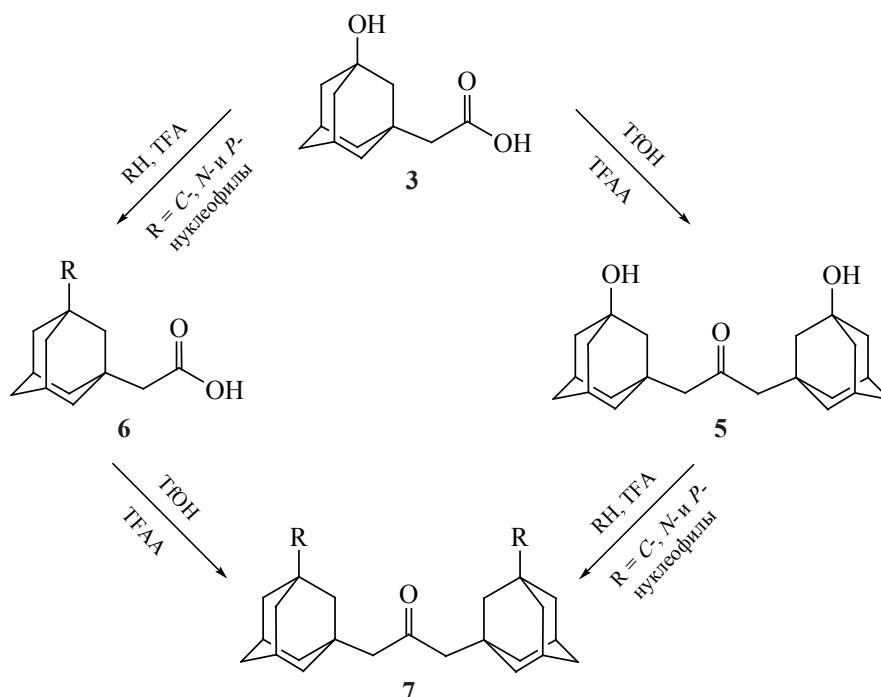


Схема 4



функционально замещенных 1,3-ди(3-R-1-адамантил)ацетонов **7** (схема 4). Адамантированием 3-гидрокси-1 адамантилуксусной кислотой **3** различными нуклеофилов в трифторуксусной кислоте могут быть получены функционально замещенные 3-R-1-адамантилуксусные кислоты **6**, TfOH/TFAA-активированное самоацилирование которых должно приводить к целевым ацетонам **7**. Другой путь заключается в синтезе из кислоты **3** диола **5**, при адамантировании которым различных нуклеофилов также будут образовываться ди-адамантилацетоны **7**.

Из 3-гидрокси-1-адамантилуксусной кислоты **3** кипячением в трифторуксусной кислоте с аденином, урацилом и тиомочевинной были получены соответствующие функционально замещенные

1-адамантилуксусные кислоты **6a–c** (схема 5). Оказалось, что из кислот **6a–c** в условиях $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ -активированного самоацилирования с последующим декарбоксилированием только из 3-(9-аденил)-1-адамантилуксусной кислоты **6a** был получен с умеренным выходом целевой функционально замещенный адамантилацетон **7a**. В остальных случаях образуются трудноразделимые смеси продуктов реакции.

Успешным для получения функционально замещенных ацетонов **7** оказалось адамантирование диолом **5** в среде трифторуксусной кислоты C- и N-нуклеофилов (схема 6). Бис-аденин содержащий ацетон **7a** получается в этих условиях с гораздо более высоким выходом чем в результате самоацилирования 3-(9-аденил)-1-адамантилукс-

Схема 5

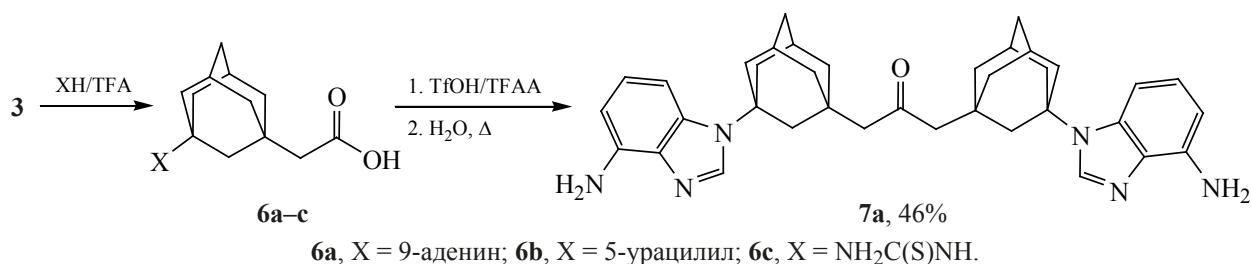
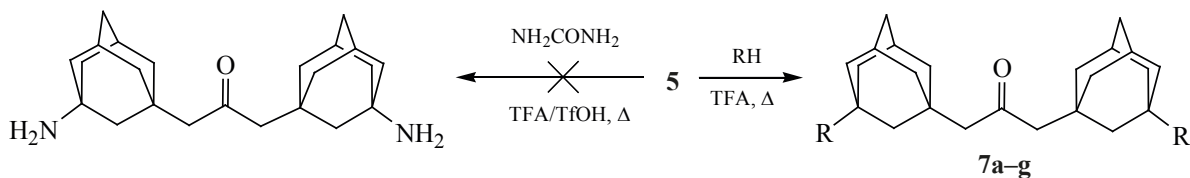


Схема 6



7a, R = 9-аденил, 90%; **7b**, R = 4-*t*-BuC₆H₄, 58%; **7c**, R = 4-НОС₆H₄, 47%;
7d, R = 3,4-Me₂C₆H₃, 95%; **7e**, R = NHC(O)(3-Py); **7f**, R = 5-барбитурил, 61%;
7g, R = NHC(S)NH₂, 63%.

сусной кислоты **6a** (90 vs 46%). Нагревание диола **5** с *трет*-бутилбензолом, фенолом и *о*-ксилолом дает соответствующие бис-арены **7b–d**. В реакции с никотинамидом, барбитуровой кислотой и тиомочевинной были получены бис-никотинамид **7e**, бис-барбитурат **7a** и бис-тиоуреидопроизводное **7g**. Известно [12], что адамантирование мочевины гидроксиадамантанами в трифторуксусной кислоте в присутствии каталитических количеств трифторметансульфоновой кислоты (TfOH) сопровождается расщеплением уреидной группы и образованием аминоадамантанов, в нашем случае в при адамантировании мочевины спиртом **5** образовалась трудноразделимая смесь продуктов реакции.

Строение полученных соединений было доказано данными спектров ЯМР ¹H и ¹³C и элементного анализа. В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C диадамантилацетонов **7** наблюдаются характерные сигналы атомов ¹H и ¹³C фрагмента CH₂COCH₂ при δ ~2.1–2.3 и 56–59 м.д. для метиленовой групп и 208–210 м.д. для карбонильного фрагмента, соответственно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H (400 МГц) и ¹³C (100 МГц) были зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 (США) в CDCl₃ и ДМСО-*d*₆. Химические сдвиги измеряли в шкале δ (м.д.) относительно сигналов растворителя (CDCl₃: 7.26 и 77.16 м.д.; ДМСО-*d*₆: 2.50 и 39.52 м.д., соответственно). 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. Исползованные в работе 3-*R*-1-адамантилуксусные кислоты были получены по известным методикам: 3-гидрокси-1-адамантилуксусная кислота (**3**) [13] и 3-(5-урацилил)-1-адамантилуксусная кислота (**6b**) [12].

1,3-Ди(1-адамантил)ацетон (2). Раствор 1-адамантилуксусной кислоты (0.194 мг, 1 ммоль), трифторуксусного ангидрида (0.75 мл, 5 ммоль) и CF₃SO₃H (132 мкл, 1.5 ммоль) в 1 мл CH₂Cl₂ нагревали 3 ч при 60°C. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, к остатку добавили нас. раствор NaHCO₃ до pH 8 и нагревали 4 ч при 80°C. Выпавший после охлаждения смеси осадок отфильтровывали, растворяли в CH₂Cl₂ и профильтровывали через тонкий слой SiO₂. Выход 145 мг (90%), белое твердое вещество, т.пл. 237–240°C, (235–240°C [5]).

***N*-Бензиламид 2,4-ди(3-гидрокси-1-адамантил)ацетоуксусной кислоты (4)**. Раствор 3-гидрокси-1-адамантилуксусной кислоты **3** (210 мг, 1 ммоль) в 2 мл 2.5% раствора TfOH в трифторуксусном ангидриде нагревали 2 ч при 60°C. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в 2 мл абсолютно-го CH₂Cl₂ и к полученному раствору при охлаждении прибавляли раствор бензиламина (0.21 мл, 2 ммоль) и триэтиламина (0.28 мл, 2 ммоль) в 3 мл абсолютно-го CH₂Cl₂. Через 12 ч растворитель отгоняли, к остатку добавляли 1N NaOH (до pH ~10), смесь перемешивали еще 2 ч при комнатной температуре и экстрагировали CH₂Cl₂. Остаток, выделенный из экстракта, хроматографировали на SiO₂ (элюент CH₂Cl₂–MeOH, 98:2, v/v). Выход 190 мг (77%), белое твердое вещество, т.пл. 133–135°C, R_f 0.40 (CHCl₃–EtOH, 9:1). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.35–1.70 м (24H), 2.10 уш.с (2H), 2.12–2.25 м (3H), 2.46 д (1H, AdCH₂, *J* 14.0 Гц), 3.42 с (1H, AdCH), 4.30 д.д (1H, PhCH₂, *J* 14.7, 5.3 Гц), 4.50 д.д (1H, PhCH₂, *J* 14.7, 5.3 Гц), 7.18–7.28 м (5H, Ph), 7.33 т (1H, NH, *J* 5.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 30.3, 30.3, 30.4, 30.5, 34.8, 35.3, 37.2, 38.9, 39.2, 40.9, 41.1, 43.4 (NHCH₂), 44.0, 44.2, 48.0, 49.8, 59.5 (AdCH₂), 68.2,

68.5, 79.9 (AdCH), 127.4, 127.7, 128.6, 138.2, 165.6 (CONH), 211.5 (CO). Найдено, %: С 75.45; Н 8.71; N 2.66. C₃₁H₄₁NO₄. Вычислено, %: С 75.73; Н 8.41; N 2.85. *M* 491.66

1,3-Ди(3-гидрокси-1-адамантил)ацетон (5).

Смесь 3-гидрокси-1-адамантилуксусной кислоты **3** (210 мг, 1 ммоль), трифторуксусного ангидрида (0.70 мл, 5 ммоль) и CH₂Cl₂ (1 мл) перемешивали 15 мин при комнатной температуре, затем добавляли TfOH (132 мкл, 1.5 ммоль) и полученный раствор нагревали 3 часа при 60°C. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, к остатку добавляли 1.5 мл воды и 3 мл 3 N раствора NaOH и нагревали 2 ч при 80°C. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Выход 170 мг (95%), серый порошок, т. пл. 270–273°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.50–1.54 м (12H), 1.56 уш.с (4H), 1.59–1.68 м (8H), 2.16 уш.с (4H), 2.19 с (4H, CH₂COCH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 30.1, 34.8, 36.3, 40.5, 44.0, 49.5, 56.8 (CH₂CO), 68.3, 209.5 (CO). Найдено, %: С 76.75; Н 9.71. C₂₃H₃₄O₃. Вычислено, %: С 77.05; Н 9.56. *M* 358.25.

3-(6-Аминопуринил-9)-1-адамантилуксусная кислота (6a).

3-Гидрокси-1-адамантил уксусную кислоту **3** (210 мг, 1 ммоль), аденин (142 мг, 1.05 ммоль) и TFA (1.5 мл, 20 ммоль) нагревали в течение 12 ч при 105±5°C. Реакционную смесь разлагали водой и нейтрализовали до pH 7 конц. водным раствором NH₃, осадок отфильтровывали, промывали водой, диэтиловым эфиром и высушивали. Выход 270 г (82%), белое твердое вещество, т.пл. 175–177°C, *R*_f 0.20 (CHCl₃–EtOH, 9:1, v/v). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.68–1.55 м (6H), 2.09 с (2H), 2.23 уш.с (6H), 2.39–2.36 м (2H), 8.35 с (1H, CH_{Pur}), 8.36 с (1H, CH_{Pur}), 8.61 уш.с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 29.0, 34.1, 34.7, 40.0, 45.2, 47.3 (CH₂COOH), 59.0, 119.6, 140.2, 146.0, 148.8, 152.3, 172.2 (COOH). Найдено, %: С 62.05; Н 6.75; N 21.10. C₁₇H₂₁N₅O₂. Вычислено, %: С 62.37, Н 6.47, N 21.39. *M* 327.38.

3-Тиоуреидо-1-адамантилуксусная кислота (6c).

3-Гидрокси-1-адамантилуксусную кислоту **3** (210 мг, 1 ммоль), тиомочевину (152 мг, 2 ммоль) и TFA (0.75 мл, 10 ммоль) нагревали в течение

7 ч при 80–85°C. Реакционную смесь разлагали водой, выпавший осадок отфильтровали, промывали водой, диэтиловым эфиром и высушивали. Выход 210 мг (78%), т.пл. 168–170°C, *R*_f 0.35 (CHCl₃–EtOH, 6:1). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, acetone-*d*₆), δ, м.д.: 1.62–1.75 м (6H), 2.04–2.16 м (6H), 2.22 уш.с (2H), 5.76 уш.с (2H), 8.30 уш.с (1H), 11.57 уш.с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 30.0, 34.1, 34.4, 39.5, 42.2, 46.3, 47.2, 53.3, 166.2, 171.1. Найдено, %: С 58.30; Н 7.71; N 10.22. C₁₃H₂₀N₂O₂S. Вычислено, %: С 58.18; Н 7.51; N 10.44. *M* 268.38.

1,3-Ди[3-(6-аминопурин-9-ил)-1-адамантил]-ацетон (7a).

a. Раствор 3-(6-аминопуринил-9)-1-адамантилуксусной кислоты **6a** (130 мг, 0.4 ммоль) в 2 мл трифторуксусного ангидрида перемешивали 15 мин при комнатной температуре, затем добавляли CF₃SO₃H (88 мкл, 1 ммоль) и полученный раствор нагревали 6 ч при 60°C. Реакционную смесь разлагали водой, нагревали в течение 8 ч при 80°C и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ до pH 7. Через 12 ч образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали метанолом и высушивали. Выход 55 мг (46%), белое твердое вещество, т. пл. > 300°C, *R*_f 0.25 (CHCl₃–EtOH, 9:1).

b. Смесь диола **3** (100 мг, 0.28 ммоль), аденина (130 мкл, 1 ммоль), CF₃CO₂H (1 мл, 13 ммоль) и TfOH (23 мкл, 0.25 ммоль) нагревали 10 ч при 110±5°C. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и разлагали водой. Образовавшийся осадок отфильтровали, высушивали, растворяли в CH₂Cl₂ и профильтровали через тонкий слой SiO₂. Выход 150 мг (90%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.55–1.65 м (12H), 2.19–2.32 м (20H), 7.12 уш.с (4H, NH₂), 8.07 с (2H, CH_{Pur}), 8.09 с (2H, CH_{Pur}). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 29.1, 34.9, 35.0, 40.2, 45.2, 56.2, 57.7 (CH₂CO), 120.1, 149.6, 151.5, 156.3, 209.3 (CO). Найдено, %: С 66.33; Н 6.68; N 23.38. C₃₃H₄₀N₁₀O. Вычислено, %: С 66.87; Н 6.80; N 23.63. *M* 592.75.

1,3-Ди[3-(4-*tert*-бутилфенил)-1-адамантил]-ацетон (7b).

Смесь диола **3** (107 мг, 0.3 ммоль), *tert*-бутилбензола (160 мкл, 1 ммоль) и TFA (1 мл, 13 ммоль) нагревали 3 ч при 75°C. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и разлагали водой. Образовавшийся осадок

отфильтровывали, промывали водой, высушивали, растворяли в CH_2Cl_2 и профильтровали через тонкий слой SiO_2 . Выход 170 мг (96%), белое твердое вещество, т.пл. 130–132°C, R_f 0.80 (CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.38 с (18H, *t*-Bu), 1.64–1.72 м (12H), 1.82 уш.с (4H), 1.92 уш.с (6H), 2.22 уш.с (4H), 2.28 с (4H, CH_2CO), 7.34 д (4H, J 8.0 Гц), 7.40 д (4H, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 28.9, 31.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 33.9, 34.3, 35.6, 36.2, 41.2, 42.0, 48.0, 58.0 (CH_2CO), 124.1, 124.6, 147.1, 147.9, 209.9 (CO). Найдено, %: С 87.83; Н 9.53. $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{O}$. Вычислено, %: С 87.40; Н 9.89. M 590.92.

1,3-Ди[3-(4-гидроксифенил)-1-адамантил]-ацетон (7с). Смесь диола **3** (107 мг, 0.3 ммоль), фенола (112 мг, 1.2 ммоль) и TFA (0.75 мл, 10 ммоль) нагревали 9 ч при 100±5°C. Реакционную смесь после охлаждения разлагали водой, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали и хроматографировали на SiO_2 (элюент CH_2Cl_2 –MeOH, 98:2). Выход 120 мг (78%), серое твердое вещество, т.пл. 147–150°C, R_f 0.45 (CHCl_3 –EtOH, 9:1). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м.д.: 1.64–1.72 м (16H), 1.78–1.86 м (8H), 2.19 уш.с (4H), 2.37 с (CH_2CO), 6.85 д (4H, J 8.0 Гц), 7.21 д (4H, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м.д.: 28.7, 35.0, 36.0, 41.3, 41.8, 48.0, 58.5 (CH_2CO), 114.6, 125.7, 143.2, 151.6, 217.9 (CO). Найдено, %: С 82.73; Н 8.53. $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 82.31; Н 8.29. M 510.71.

1,3-Ди[3-(3,4-диметилфенил)-1-адамантил]-ацетон (7d). Смесь диола **3** (72 мг, 0.2 ммоль), *o*-ксилола (61 мкл, 0.5 ммоль) и TFA (1 мл, 13 ммоль) нагревали 8 ч при 95±5°C. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и разлагали водой, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, метанолом и высушивали. Выход 100 мг (93%), белое твердое вещество, т.пл. 106–108°C, R_f 0.80 (CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.62–1.76 м (16H), 1.85 уш.с (8H, CH_{Ad}), 2.17 уш.с (4H, CH_{Ad}), 2.25 уш.с (8H), 2.28 уш.с (6H, CH_3), 7.06–7.16 м (6H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 19.2 (CH_3), 20.0 (CH_3), 29.2, 34.7, 35.9, 36.5, 41.6, 42.4, 48.3, 58.4 (CH_2CO), 122.2, 126.2, 129.4, 133.7, 136.0, 148.1, 210.8 (CO). Найдено, %: С 87.83; Н 9.53. $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{O}$. Вычислено, %: С 87.59; Н 9.42. M 534.81.

1,3-Ди[3-(3-никотинамидо)-1-адамантил]-ацетон (7е). Диол **3** (107 мг, 0.3 ммоль), никотинамид (146 мг, 1.2 ммоль) и TFA (0.75 мл, 10 ммоль) нагревали 12 ч при 100±5°C. Реакционную смесь после охлаждения разлагали водой и экстрагировали CH_2Cl_2 . Остаток (200 мг), после отгонки растворителя, хроматографировали на SiO_2 (элюент CH_2Cl_2 –MeOH, 97:3). Выход 120 мг (71%), белое твердое вещество, т.пл. 155–157°C, R_f 0.30 (CHCl_3 –EtOH, 9:1 v/v). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 1.62–1.70 м (12H), 2.04–2.18 м (16H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 2.28 с (4H, COCH_2), 7.65 д.д (2H, J 8.0, 4.0 Гц), 8.39 д (2H, J 8.0 Гц), 8.78 д (2H, J 4.0 Гц), 9.08 уш.с (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 29.2, 34.6, 35.1, 39.9, 40.6, 45.0, 52.6, 58.3 (CH_2CO), 124.2, 132.6, 138.0, 145.2, 147.8, 162.9, 208.3 (CO). Найдено, %: С 74.35; Н 7.53; N 9.49. $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 74.18; Н 7.47; N 9.89. M 566.73.

1,3-Ди[3-[пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион-5-ил]-1-адамантил]ацетон (7f). Раствор диола **3** (70 мг, 0.2 ммоль) и барбитуровой кислоты (77 мг, 0.6 ммоль) в 2 мл 2%-го раствора TfOH в TFA нагревали в течение 7 ч при 95±5°C. Реакционную смесь после охлаждения разлагали водой, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, метанолом и высушивали. Выход 70 мг (61%), белое твердое вещество, т.пл. 271–273°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.35–1.60 м (24H), 2.00 уш.с (4H), 2.12 уш.с (4H, COCH_2), 2.72 с (2H, CH), 11.10 уш.с (4H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.5, 34.1, 35.2, 38.4, 39.2, 40.5, 44.4, 56.7 (CH_2CO), 61.0 (CH), 151.48, 168.59, 209.3 (CO). Найдено, %: С 64.63; Н 6.53; N 9.33. $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_7$. Вычислено, %: С 64.34; Н 6.62; N 9.68. M 578.66.

1,3-Ди[3-тиоуреидо-1-адамантил]ацетон (7g). Диол **3** (107 мг, 0.3 ммоль), тиомочевина (152 мг, 2 ммоль) и TFA (0.75 мл, 10 ммоль) нагревали в течение 12 ч при 100±5°C. Реакционную смесь после охлаждения разлагали водой, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Выход 140 мг (98%), белое твердое вещество, т.пл. 128–130°C, R_f 0.33 (CHCl_3 –EtOH, 2:1, v/v). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- $d_6 + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м.д.: 1.50–1.60 м (12H), 1.87–1.97 м (12H), 2.10 уш.с (4H), 2.22 уш.с (4H, CH_2CO).

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 + $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м.д.: 29.8, 34.2, 35.6, 39.6, 42.5, 47.2, 53.4, 55.8 ($\text{C}_\text{H}_2\text{CO}$), 164.3, 209.1 (CO). Найдено, %: С 63.05; Н 8.33; N 11.59. $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{OS}_2$. Вычислено, %: С 63.25; Н 8.07; N 11.80. *M* 474.73.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что TfOH/TFAA-активированное самоацилирование 3-гидрокси-1-адамантилуксусной кислоты **3** с последующим использованием полученного 1,3-(3-гидрокси-1-адамантил)ацетона **5** в реакциях адамантирования *C*- и *N*-нуклеофилов в среде трифторуксусной кислоты является эффективным методом синтеза симметричных функционально замещенных 1,3-(3-R-1-адамантил)ацетонов **7a–g** [R = арен, гетероарен, NHCOR_1 , NHC(S)NH_2].

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ковалев Владимир Васильевич, ORCID: <http://doi.org/0000-0003-4473-1107>

Шокова Эльвира Александровна, ORCID: <http://doi.org/0000-0003-3065-637X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ionkin A.S., Marshall W.J., Fish B.M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2303–2305. doi 10.1021/ol800808g
2. Stetter H., Becker G. *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 1992–1996. doi 10.1002/jlac.197619760728
3. Ciabattoni J., Nathan E.C., Feiring A.E., Kocienski P.J. *Org. Synth.* **1974**, *54*, 97–100. doi 10.15227/orgsyn.054.0097
4. Komatsu K., Kitagawa T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1371–1428. doi 10.1021/cr010011q
5. Kovalev V., Shokova E., Shmailov A., Vatsouro I., Tafeenko V. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3754–3761. doi 10.1002/ejoc.201000312
6. Pal S., Khan M.A., Bindi P., Dubey P.K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 35. doi 10.1186/1860-5397-3-35
7. Schulenberg J.W. Пат. 3728388 (1973). США. *Chem. Abstr.* **1973**, *79*, 315732.
8. Barton D.H.R., Togo H., Zard S.Z. *Tetrahedron.* **1985**, *41*, 5507–5516. doi 10.1016/S0040-4020(01)91351-1
9. Khomich A.N., Shokova E.A., Kovalev V.V. *Synlett.* **1994**, 1027–1028. doi 10.1055/s-1994-23073
10. Shokova E., Mousoulou T., Lyzikov Yi., Kovalev V. *Synthesis.* **1997**, 1034–1040. doi 10.1055/s-1997-1304
11. Erochina E., Shokova E., Lyzikov Yi., Kovalev V. *Synthesis.* **1995**, 851–854. doi 10.1055/s-1995-3999
12. 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
13. Bott K. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 564–573. doi 10.1002/cber.19681010225

Synthesis of 1,3-Di(3-R-1-adamantyl)acetones

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

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

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

Received July 16, 2021; revised August 10, 2021; accepted August 12, 2021

The synthesis of symmetric 1,3-di(3-R-1-adamantyl)acetones [R = OH, arene, heteroarene, NHCOR₁, NHC(S)NH₂] was carried out on the basis of the reaction CF₃SO₃H/(CF₃CO)₂O-catalyzed self-acylation 3-hydroxy-1-adamantylacetic acid.

Keywords: 1,3-di(3-R-1-adamantyl)acetones, 3-hydroxy-1-adamantylacetic acid, selfacylation, triflic acid, anhydride, trifluoroacetic acid