

СИНТЕЗ 5,7-ДИХЛОР-2-АДАМАНТАНОНА¹

© 2023 г. М. Ю. Скоморохов, М. С. Заборская, Е. А. Ивлева*,
А. К. Ширяев, Ю. Н. Климочкин

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

Поступила в редакцию 08.07.2022 г.

После доработки 18.07.2022 г.

Принята к публикации 20.07.2022 г.

При взаимодействии 2-адамantanкарбоновой кислоты с избытком хлора в присутствии $AlCl_3$ при нагревании получена 5,7-дихлор-2-адамantanкарбоновая кислота, которую последовательно вводили в реакции Курциуса, дезаминирования и окисления с образованием 5,7-дихлор-2-адамantanона. Полученный продукт является ключевым субстратом для получения новых веществ и материалов с комплексом практически важных свойств, включающих как синтез биологически активных молекул, так и систем для хемиллюминисцентных методов диагностики.

Ключевые слова: спироадамantan[2,3']-1,2-диоксетаны, хемиллюминисценция, адамantan, кетоны

DOI: 10.31857/S0514749223030060, **EDN:** SRPOYQ

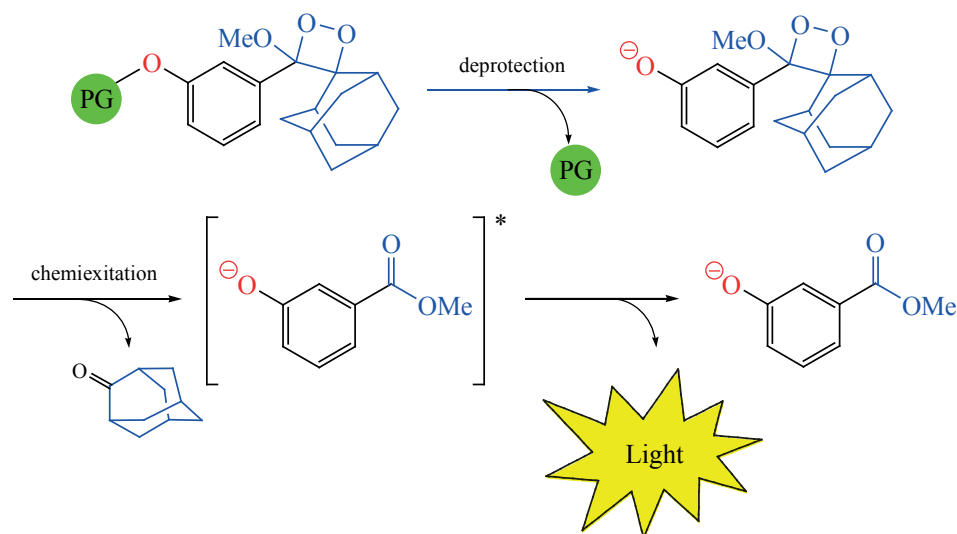
ВВЕДЕНИЕ

Многие работы в области химии каркасных и полициклических соединений связаны с синтезом новых веществ и изучением их свойств, в первую очередь, биологической активности [1–3]: антивирусной [4–7], антидиабетической [8] и др. [9–11]. Среди каркасных гетероциклов можно отдельно выделить спироадамantan[2,3']-1,2-диоксетаны [12, 13] – важный класс хемиллюминисцентных молекулярных зондов для диагностики и визуализации, которые играют важную роль в разработке терапевтических средств и новых лекарств [14–20]. При участии аналитов 1,2-диоксетаны разлагаются с образованием возбужденных молекул, которые быстро переходят в основное состояние и излучают свет (см. рисунок). Уникальность свойств этих соединений достигается за счет сочетания в одной молекуле высокостабильного адамantanового и напряженного диоксетанового фрагментов.

Адамantanсодержащие 1,2-диоксетаны были впервые получены группой Пола Шаапа более 30 лет назад [21–23]. В настоящее время синтезировано большое количество структурно-разнообразных спироадамantan[2,3']-1,2-диоксетанов, непрерывно изучаются их свойства [24–30]. Методы синтеза спироадамantan[2,3']-1,2-диоксетанов в основном строятся на реакциях МакМурри [31], Виттига–Хорнера [20, 32–35], Стилле [36]. При этом в качестве каркасных субстратов в этих реакциях чаще всего используют кетоны адамantanового ряда либо адамантилиденвые енольные эфиры. Однако среди большого разнообразия спироадамantan[2,3']-1,2-диоксетанов имеются лишь единичные примеры веществ, содержащих функциональную группу в адамantanовом каркасе [37, 38], хотя имеются сведения, что системы на основе таких субстратов обладают чувствительностью на уровне аттограмм [39]. Можно предположить, что благодаря наличию атома хлора в узловом положении каркаса адамantanа могут проявляться и другие полезные свойства подобных молекул.

Такие примеры вдохновляют получать новые представители класса спироадамantan[2,3']-

¹ Статья посвящается юбилею главного редактора журнала академика РАН И.П. Белецкой.



Путь активации зондов Шаапа на основе 1,2-диоксетанов

1,2-диоксетанов, содержащие, например, сразу два атома хлора в узловых положениях адамантана. Достичь поставленную цель можно, имея соответствующий исходный субстрат – 5,7-дихлор-2-адамантанон, получение которого является задачей настоящей работы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

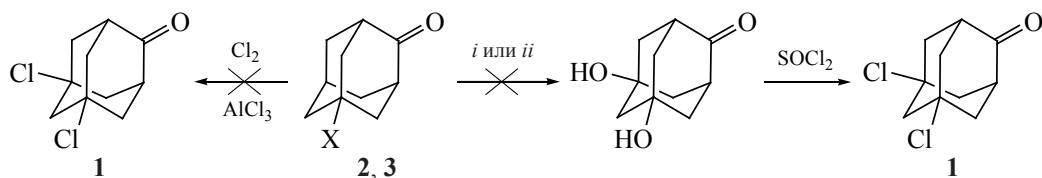
Стратегия синтеза 5,7-дихлор-2-адамантанона (**1**) строилась согласно схеме 1 из замещенных кетонов **2**, **3**. 5-Хлор-2-адамантанон (**2**) не вступает в реакцию с хлором в присутствии хлорида алюминия, а окисление 5-гидрокси-2-адамантанона (**3**) под действием тетраацетата свинца или в системе *N*-гидроксифталимид/ацетилацетонат марганца/ацетилацетонат ванадила [NHPI/Mn(асас)₃/VO(асас)₂] также не привело к желаемому результату. Отсутствие положительного результата заключается, вероятно, в наличии сильного акцептора в мостиковом положении каркаса адамантана.

Для облегчения введения заместителей в узловые положения каркаса в исходном субстрате

необходимо иметь менее акцепторную группу, чем кетонную. Таким субстратом является 2-адамантанкарбоновая кислота (**4**), синтез которой осуществляли окислительным расщеплением 2-эпоксиметиленадамантана по методике [40]. 2-Адамантанкарбоновая кислота (**4**) в серноазотной смеси превращается в 5-гидрокси-2-адамантанкарбоновую кислоту (**5**) (смесь *син*- и *анти*-изомеров) (схема 2). Увеличение количества дымящей азотной кислоты, использование олеума в качестве реакционной среды, проведение реакции в CF₃SO₃H, замена окислителя не приводили к желаемой 5,7-дигидрокси-2-адамантанкарбоновой кислоте. Продукт **5** получен с выходом 77%. Продуктом реакции 2-адамантанкарбоновой кислоты (**4**) с хлором в присутствии AlCl₃ при комнатной температуре является 5-хлор-2-адамантанкарбоновая кислота (**6**) (смесь *син*- и *анти*-изомеров) (схема 2). Выход составил 68%.

В спектрах ЯМР кислот **5** и **6** имеются наборы сигналов, характерные для смеси изомеров.

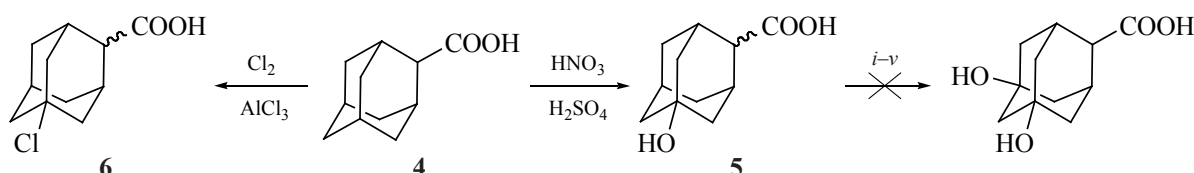
Схема 1



X = Cl (**2**), X = OH (**3**).

Реагенты и условия: *i*, Pb(OAc)₄; *ii*, NHPI/Mn(асас)₃/VO(асас)₂.

Схема 2



Реагенты и условия: *i*, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$; *ii*, $\text{NHPI}/\text{Mn}(\text{acac})_3/\text{VO}(\text{acac})_2$; *iii*, HNO_3 -олеум; *iv*, $\text{HNO}_3\text{-CF}_3\text{SO}_3\text{H}$; *v*, $\text{KMnO}_4\text{-AcOH}$.

Соотношение *син*- и *анти*-изомеров составляет 2:3, при этом *анти*-изомера образуется меньше. За счет сочетанного влияния функциональных групп в положениях 1 и 4 каркаса *син*-изомеры имеют близкие по значению сигналы атомов углерода $\text{C}^{2,9}$ и $\text{C}^{6,10}$, в то время как в *анти*-изомерах они относительно далеко друг от друга. Данные ЯМР спектров полученных соединений согласуются со спектральными характеристиками 1,4-дизамещенных адамантанов, содержащих акцепторные заместители [41, 42].

Проведение реакции 2-адамтанкарбоновой кислоты (4) с избытком хлора в присутствии AlCl_3 при 80°C позволяет ввести в узловые положения каркаса одновременно два атома хлора (схема 3). Выход 5,7-дихлор-2-адамтанкарбоновой (7) кислоты составил 53%. В спектре ЯМР ^{13}C продукта содержатся сигналы четвертичных атомов углерода связей $\text{C}-\text{Cl}$ при 67.8 и 67.9 м.д.

Полученную кислоту 7 вводили в реакцию Курциуса с образованием промежуточного уретана, который без выделения подвергали гидролизу в соляной кислоте и получали 5,7-дихлор-2-аминоадамтан, выделенный в виде гидрохлорида (8) (схема 3). Данная стадия включает предварительное получение хлорангидрида кислоты, который сразу же запускали в реакцию без дополнитель-

ной очистки и определения физико-химических и спектральных характеристик. Промежуточно образующийся в ходе реакции ацилазид также не выделяли. Выход гидрохлорида 5,7-дихлор-2-аминоадамтана (8) составил 49%. В спектре ЯМР ^1H сигнал протонированной аминогруппы проявляется в виде синглета при 8.48 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал третичного атома углерода, связанного с NH_3^+ -группой, проявляется при 51.1 м.д.

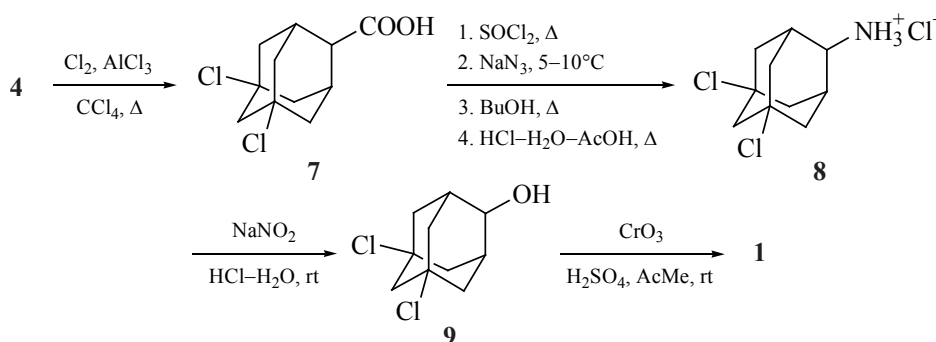
Дезаминирование соединения 8 проводили в присутствии нитрита натрия и соляной кислоты (схема 3). Выход 5,7-дихлор-2-адамтананола (9) составил 90%. Сигнал протона OH -группы спирта проявляется в виде триплета с КССВ 3.2 Гц при 3.82 м.д. Сигнал третичного атома углерода связи $\text{C}-\text{OH}$ проявляется при 70.3 м.д.

Окислением спирта 9 под действием CrO_3 в кислой среде получили целевой продукт – 5,7-дихлор-2-адамтанон (1) с выходом 74% (схема 3). В спектре ЯМР ^{13}C продукта 1 имеется сигнал четвертичного атома углерода в слабополюной области (211.5 м.д.), отвечающий группе $\text{C}=\text{O}$.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировались на спектрометре Shimadzu IR Affinity-1 (Япония) с использованием приставки НВПО. Спектры ЯМР ^1H

Схема 3



и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре JEOL NMR-ЕСХ400 (Япония) (400, 100 МГц, соответственно) с использованием остаточного сигнала дейтерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ м.д. Изучение количественного состава смесей проводили на газовом хроматографе «Thermo Scientific Focus GC» (США). Кварцевая колонка DB-5: 30 м×0.32 мм. Температура колонки 80°C до 340°C (скорость нагрева 20°C/мин). Температура испарителя 250°C. Газ-носитель – гелий. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt МРА 100 (Германия), не корректировались. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector 3000 ЕА (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. 5-Хлор-2-адамantanон (2) и 5-гидрокси-2-адамantanон (3) получали по методикам [43, 44]. 2-Адамantanкарбовую кислоту (4) получали по методике [40].

Синтез 5-гидрокси-2-адамantanкарбовой кислоты (5). К раствору 1.6 г (0.009 моль) 2-адамantanкарбовой кислоты (4) в 15 мл 94%-ной серной кислоты при 18–20°C добавляли по каплям 1.1 мл (0.027 моль) дымящей азотной кислоты. Реакционную массу выдерживали 4 ч при комнатной температуре и выливали на лед. Продукт экстрагировали этилацетатом (4×50 мл), органические фракции промывали насыщенным раствором NaCl. Экстракт сушили над сульфатом натрия и удаляли в вакууме на роторном испарителе. Продукт кристаллизовали из диэтилового эфира. Бесцветные кристаллы. Выход 1.34 г (77%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3308, 2926, 2854, 2832, 1681. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.36–1.39 м (2H, CH_{Ad}), 1.54–1.57 м (8H, CH_{Ad}), 1.94–1.98 м (1H, CH_{Ad}), 2.30–2.39 м (3H, CH_{Ad}), 4.31 уш.с (1H, OH), 12.06 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 29.8 (CH), 29.9 (CH), 31.9 (CH), 32.2 (CH), 32.6 (CH_2), 36.7 (CH_2), 42.1 (CH_2), 45.5 (CH_2), 45.6 (CH_2), 45.7 (CH_2), 47.9 (CH), 48.2 (CH), 66.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 66.2 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 175.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$).

Синтез 5-хлор-2-адамantanкарбовой кислоты (6). К смеси 10 мл безводного CCl_4 и 5 г (0.038 моль) хлорида алюминия при перемешивании осторожно прибавляли 5 г (0.028 моль) 2-ада-

мантанкарбовой кислоты (4). Реакционную смесь насыщали Cl_2 , полученным *in situ* из 20 мл 37%-ной HCl и 3 г KMnO_4 , до окончания выделения хлороводорода. Реакцию проводили при комнатной температуре. После окончания реакции реакционную массу выливали в 200 мл холодной воды и подщелачивали раствором NaOH до pH 11–12. Полученную массу фильтровали, маточный раствор подкисляли до pH 1. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Бесцветные кристаллы. Выход 4.05 г (68%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2956, 2850, 1689. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.90–2.17 м (6H, CH_{Ad}), 2.37–2.40 м (4H, CH_{Ad}), 2.47 с (1H, CH_{Ad}), 2.53 с (2H, CH_{Ad}), 12.43 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 29.6 (CH), 29.7 (CH), 30.9 (CH), 31.2 (CH), 32.8 (CH_2), 36.3 (CH_2), 41.9 (CH_2), 45.1 (CH_2), 45.8 (CH_2), 45.9 (CH_2), 47.5 (CH), 47.8 (CH), 67.7 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 67.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 174.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$).

Синтез 5,7-дихлор-2-адамantanкарбовой кислоты (7). К смеси 20 мл безводного CCl_4 и 15 г (0.112 моль) хлорида алюминия при перемешивании осторожно прибавляли 5 г (0.028 моль) 2-адамantanкарбовой кислоты (4). Реакционную смесь доводили до кипения и насыщали Cl_2 , полученным *in situ* из 40 мл 37%-ной HCl и 6.7 г KMnO_4 , до окончания выделения хлороводорода. После окончания реакции реакционную массу выливали в 200 мл холодной воды и подщелачивали раствором NaOH до pH 11–12. Полученную массу фильтровали, маточный раствор подкисляли до pH 1. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Бесцветные кристаллы, т.пл. 230–231°C. Выход 3.67 г (53%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2943, 2868, 1689. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.92–2.07 м (6H, CH_{Ad}), 2.39–2.41 м (4H, CH_{Ad}), 2.51 с (1H, CH_{Ad}), 2.58 уш.с (2H, CH_{Ad}), 12.49 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 34.9 (CH), 42.0 (CH_2), 45.2 (CH_2), 45.3 (CH), 56.1 (CH_2), 67.8 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 67.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 174.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 53.12; Н 5.58. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 53.03; Н 5.66.

Гидрохлорид 5,7-дихлорадамantan-2-амин (8). Смесь 3 г (0.012 моль) 5,7-дихлор-2-адамantanкарбовой кислоты (7) и 10 мл тионилхлорида нагревали при кипении в течение 2 ч. Избыток тионилхлорида отгоняли в вакууме, остаток дважды переупаривали с толуолом. Выход 3.21 г (коли-

чественный). Продукт использовали без дополнительной очистки.

К раствору 1.2 г (0.018 моль) азидата натрия в смеси 4 мл воды и 6 мл ацетона приливали раствор 3.21 г (0.012 моль) хлорангидрида кислоты (7) в 10 мл ацетона при температуре не выше 10°C. Реакционную смесь перемешивали при 5–10°C в течение 30 мин и разбавляли 30 мл воды. Ацилазид экстрагировали толуолом (2×20 мл), промывали раствором карбоната натрия и сушили. Экстракт приливали к 30 мл кипящего бутанола, полученную смесь выдерживали при кипении и при перемешивании в течение 1 ч до полного прекращения выделения азота. Растворитель упаривали, к остатку прибавляли смесь 15 мл 37%-ной HCl, 15 мл воды и 30 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь нагревали при кипении при перемешивании в течение 40 ч, затем упаривали досуха, к остатку добавляли 10 мл 40%-ного раствора NaOH. Продукт экстрагировали бензолом, экстракт сушили и насыщали газообразным HCl. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Бесцветный порошок, т.пл. > 350°C (разл.). Выход 1.5 г (49%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3380, 2950, 2881. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 1.90–1.92 м (2H, CH_{Ad}), 2.04–2.15 м (4H, CH_{Ad}), 2.37–2.40 м (6H, CH_{Ad}), 3.28 с (1H, CH_{Ad}), 8.48 с (3H, NH₃⁺). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 36.6 (CH), 38.1 (CH₂), 43.9 (CH₂), 51.1 (CH), 56.1 (CH₂), 66.7 (C_{четв}), 67.0 (C_{четв}). Найдено, %: C 46.88; H 6.21; N 5.51. C₁₀H₁₆Cl₃N. Вычислено, %: C 46.81; H 6.29; N 5.46.

Синтез 5,7-дихлор-2-адамантанола (9). В 30 мл воды при нагревании растворяли 1.5 г (0.0059 моль) гидрохлорида 5,7-дихлорадамантан-2-амина (8). Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, прибавляли 0.8 г (0.0116 моль) нитрита натрия и в течение 1 ч по каплям прибавляли раствор 0.17 мл HCl в 1.7 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и оставляли на ночь. Продукт экстрагировали хлороформом (8×10 мл), экстракт сушили и упаривали в вакууме досуха. Остаток перекристаллизовывали из CCl₄. Бесцветный порошок, т.пл. 156–157°C. Выход 1.17 г (90%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3387, 2945, 2872. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 1.70 с (1H, CH_{Ad}), 1.80–1.84 м (2H, CH_{Ad}), 2.06–2.07

м (4H, CH_{Ad}), 2.20 уш.с (2H, CH_{Ad}), 2.45–2.48 м (4H, CH_{Ad}), 3.82 т (1H, OH, *J* 3.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 39.2 (CH), 39.3 (CH₂), 44.2 (CH₂), 56.5 (CH₂), 65.2 (C_{четв}), 65.8 (C_{четв}), 70.3 (CH). Найдено, %: C 54.40; H 6.29. C₁₀H₁₄Cl₂O. Вычислено, %: C 54.32; H 6.38.

Синтез 5,7-дихлор-2-адамантанола (1). К раствору 1 г (0.0045 моль) 5,7-дихлор-2-адамантанола (9) в 1.3 мл ацетона при перемешивании при температуре 0–5°C по каплям прибавляли реактив Джонса, полученный из 1 мл воды, 0.37 мл 94%-ной серной кислоты и 0.43 г CrO₃. Реакционную смесь выдерживали при температуре 20°C в течение 2 ч (контроль реакции осуществляли по ГЖХ) и выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и помещали в раствор 0.13 г KOH в 1.65 мл метанола. Полученную смесь выдерживали 1 ч при комнатной температуре, выливали в воду, продукт отфильтровывали. Бесцветный порошок, т.пл. 160–161°C. Выход 0.74 г (74%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2953, 2868, 1728. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.21–2.29 м (4H, CH_{Ad}), 2.38–2.44 м (4H, CH_{Ad}), 2.65 уш.с (2H, CH_{Ad}), 2.72 с (2H, CH_{Ad}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 46.0 (CH₂), 47.8 (CH₂), 55.3 (CH), 63.3 (C_{четв}), 211.5 (C_{четв}). Найдено, %: C 54.90; H 5.45. C₁₀H₁₂Cl₂O₂. Вычислено, %: C 54.82; H 5.52.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен способ получения 5,7-дихлор-2-адамантанола, включающий пять последовательных стадий: хлорирование 2-адамантанкарбоновой кислоты в присутствии AlCl₃, синтез хлорангидрида 5,7-дихлор-2-адамантанкарбоновой кислоты, его превращение в гидрохлорид 5,7-дихлор-2-аминоадамантана, дезаминирование с образованием 5,7-дихлор-2-адамантанола и окисление реагентом Джонса. Полученный продукт может найти применение как ключевой субстрат в синтезе новых спироадамантан[2,3']-1,2-диоксетанов с высокой степенью чувствительности, а также при получении библиотек соединений, обладающих биологической активностью.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научно-го 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 поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № FSSE-2023-0003) в рамках государственного задания Самарского государственного технического университета.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Stockdale T.P., Williams C.M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 7737–7763. doi 10.1039/c4cs00477a
- Spilovska K., Zemek F., Korabecny J., Nepovimova E., Soukup O., Windisch M., Kuca K. *Curr. Med. Chem.* **2016**, *23*, 3245–3266. doi 10.2174/0929867323666160525114026
- Lamoureux G., Artavia G. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 2967–2978. doi 10.2174/092986710792065027
- Ширяев В.А., Климочкин Ю.Н. *XTC.* **2020**, *56*, 626–635. [Shiryayev V.A., Klimochkin Y.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 626–635.] doi 10.1007/s10593-020-02712-6
- Климочкин Ю.Н., Ширяев В.А., Леонова М.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, *64*, 1473–1496. [Klimochkin Y.N., Shiryayev V.A., Leonova M.V. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 1473–1496.] doi 10.1007/s11172-015-1035-y
- Shiryayev V.A., Skomorohov M.Yu., Leonova M.V., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Agafonov A.P., Maksyutov R.A., Klimochkin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *221*, 113485. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113485
- Shiryayev V.A., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Zefirov N.S., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Baimuratov M.R., Bormasheva K.M., Gruzd Y.A., Ivleva E.A., Leonova M.V., Lukashenko A.V., Osipov D.V., Osyanin V.A., Reznikov A.N., Shadriskova V.A., Sibiryakova A.E., Tkachenko I.M., Klimochkin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *158*, 214–235. doi 10.1016/j.ejmech.2018.08.009
- Климочкин Ю.Н., Ткаченко И.М., Резников А.Н., Ширяев В.А., Казачкова М.С., Ковалев Н.С., Бакулин Д.А., Абросимова Е.Е., Куркин Д.В., Тюренков И.Н. *Биоорг. хим.* **2021**, *47*, 823–836. [Klimochkin Y.N., Tkachenko I.M., Reznikov A.N., Shiryayev V.A., Kazachkova M.S., Kovalev N.S., Bakulin D.A., Abrosimova E.E., Kurkin D.V., Tyurenkov I.N. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2021**, *47*, 1276–1287.] doi 10.1134/S1068162021060108
- 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
- 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/acscchemneuro.9b00242
- 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
- Ryan L.S., Nakatsuka A., Lippert A.R. *Results Chem.* **2021**, *3*, 100106. doi 10.1016/j.rechem.2021.100106
- Kagalwala H.N., Reeves R.T., Lippert A.R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2022**, *68*, 102134. doi 10.1016/j.cbpa.2022.102134
- Hananya N., Shabat D. *ACS Cent Sci.* **2019**, *5*, 949–959. doi 10.1021/acscentsci.9b00372
- Gutkin S., Green O., Raviv G., Shabat D., Portnoy O. *Bioconjugate Chem.* **2020**, *31*, 2488–2493. doi 10.1021/acs.bioconjchem.0c00500
- Hananya N., Shabat D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16454–16463. doi 10.1002/anie.201706969
- Gnaim S., Green O., Shabat D. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 2073–2085. doi 10.1039/C8CC00428E
- Ryan L.S., Gerberich J., Haris U., Nguyen D., Mason R.P., Lippert A.R. *ACS Sens.* **2020**, *5*, 2925–2932. doi 10.1021/acssensors.0c01393
- Ryan L.S., Gerberich J., Cao J., An W., Jenkins B.A., Mason R.P., Lippert A.R. *ACS Sens.* **2019**, *4*, 1391–1398. doi 10.1021/acssensors.9b00360
- Ye S., Hananya N., Green O., Chen H., Zhao A.Q., Shen J., Shabat D., Yang D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 14326–14330. doi 10.1002/anie.202005429
- Schaap A.P., Handley R.S., Giri B.P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1155–1158. doi 10.1016/S0040-4039(00)95313-9
- Schaap A.P., Handley R.S., Giri B.P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 935–938. doi 10.1016/S0040-4039(00)95878-7
- Schaap A.P., Sandison M.D., Handley R.S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1159–1162. doi 10.1016/S0040-4039(00)95314-0

24. Tzani M.A., Gioftsidou D.K., Kallitsakis M.G., Pliatsios N.V., Kalogiouri N.P., Angaridis P.A., Lykakis I.N., Terzidis M.A. *Molecules*. **2021**, *26*, 7664–7692. doi 10.3390/molecules26247664
25. Gong Y., Yang M., Lv J., Li H., Gao J., Yuan Z. *ChemPlusChem*. **2022**, *87*, e202200054. doi 10.1002/cplu.202200054
26. Wang B., Chen Z., Cen X., Liang Y., Tan L., Liang E., Zheng L., Zheng Y., Zhan Z., Cheng K. *Chem. Sci*. **2022**, *13*, 2324–2330. doi 10.1039/D1SC06528A
27. Babin B.M., Fernandez-Cuervo G., Sheng J., Green O., Ordonez A.A., Turner M.L., Keller L.J., Jain S.K., Shabat D., Bogoyo M. *ACS Cent. Sci*. **2021**, *7*, 803–814. doi 10.1021/acscentsci.0c01345
28. Yang M., Zhang J., Shabat D., Fan J., Peng X. *ACS Sens*. **2020**, *5*, 3158–3164. doi 10.1021/acssensors.0c01291
29. Scott J.I., Gutkin S., Green O., Thompson E.J., Kitamura T., Shabat D., Vendrell M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2021**, *60*, 5699–5703. doi 10.1002/anie.202011429
30. Huang J., Jiang Y., Li J., Huang J., Pu K. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2021**, *60*, 3999–4003. doi 10.1002/anie.202013531
31. Sabelle S., Hydrio J., Leclerc E., Mioskowski C., Renard P.-Y. *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 3645–3648. doi 10.1016/S0040-4039(02)00617-2
32. Roeschlaub C.A., Sammes P.G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **2000**, 2243–2248. doi 10.1039/B002101F
33. Bruemmer K.J., Green O., Su T.A., Shabat D., Chang C.J. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2018**, *57*, 7508–7512. doi 10.1002/anie.201802143
34. Hananya N., Green O., Blau R., Satchi-Fainaro R., Shabat D. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2017**, *56*, 11793–11796. doi 10.1002/anie.201705803
35. Das S., Ihssen J., Wick L., Spitz U., Shabat D. *Chem. Eur. J*. **2020**, *26*, 3647–3652. doi 10.1002/chem.202000217
36. Gnaïm S., Gholap S.P., Ge L., Das S., Gutkin S., Green O., Shelef O., Hananya N., Baran P.S., Shabat D. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2022**, *61*, e202202187. doi 10.1002/anie.202202187
37. Kamtekar S.D., Pande R., Ayyagari M.S., Marx K.A., Kaplan D.L., Kumar J., Tripathy S. *Anal. Chem*. **1996**, *68*, 216–220. doi 10.1021/ac950681u
38. Trofimov A.V., Mielke K., Vasil'ev R.F., Adam W. *Photochem. Photobiol*. **1996**, *63*, 463–467. doi 10.1111/j.1751-1097.1996.tb03070.x
39. <https://www.oxfordbiosystems.com/Portals/0/PDF/Research/Neogen-Immunoassay-Reagents.pdf>
40. Ивлева Е.А., Морозова А.И., Сучилин И.Д., Ширяев А.К., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1242–1250. [Ivleva E.A., Morozova A.I., Suchilin I.D., Shiryaev A.K., Klimochkin Y.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2020**, *56*, 1399–1406.] doi 10.1134/S1070428020080102
41. Cvitas D.S., Savin B., Mlinaric-Majerski K. *Croat. Chem. Acta*. **2004**, *77*, 619–625.
42. Srivastava S., Cheung C.K., le Noble W.J. *Magn. Reson. Chem*. **1985**, *23*, 232–235. doi 10.1002/mrc.1260230404
43. Wagner G., Knoll W., Bobek M.M., Brecker L., van Herwijnen H.W.G., Brinker U.H. *Org. Lett*. **2010**, *12*, 332–335. doi 10.1021/ol902667a
44. Зефирова О.Н., Селюнина Е.В., Аверина Н.В., Зык Н.В., Зефиоров Н.С. *ЖОрХ*. **2002**, *38*, 1176–1180. [Zefirova O.N., Selyunina E.V., Averina N.V., Zyk N.V., Zefirov N.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2002**, *38*, 1125–1129.] doi 10.1023/A:1020989123733

Synthesis of 5,7-Dichloro-2-adamantanone

M. Yu. Skomorokhov, M. S. Zaborskaya, E. A. Ivleva*,
A. K. Shiryaev, and Yu. N. Klimochkin

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

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

Received July 8, 2022; revised July 18, 2022; accepted July 20, 2022

The reaction of 2-adamantanecarboxylic acid with an excess of chlorine in the presence of AlCl₃ under heating gave 5,7-dichloro-2-adamantanecarboxylic acid. This product was sequentially introduced into the Curtius, deamination, and oxidation reactions to form 5,7-dichloro-2-adamantanone. The resulting product is a key substrate for synthesis of new substances and materials with a set of practically important properties, including both the synthesis of biologically active molecules and systems for chemiluminescent diagnostic methods.

Keywords: spiroadamantane[2,3']-1,2-dioxetanes, chemiluminescence, adamantane, ketones