УДК 547.655+547.51

1-Adamantanol Alkylation of 1,2-; 2,6- and 2,7- Dihydroxynaphthalens

**Ivan V. Peterson^{a*}, Nadezhda M. Svirskaya^a,
Alexander A. Kondrasenko^a and Anatoliy I. Rubaylo^{a,b,c}**

^a*Institute of Chemistry and Chemical Technology SB RAS
50/24 Akademgorodok, Krasnoyarsk, 660036, Russia*

^b*Krasnoyarsk Scientific Centre SB RAS
50 Akademgorodok, Krasnoyarsk, 660036, Russia*

^c*Siberian Federal University
79 Svobodny, Krasnoyarsk, 660041, Russia*

Received 12.04.2015, received in revised form 22.05.2015, accepted 29.05.2015

The interaction of 1,2-; 2,6- and 2,7-dihydroxynaphthalenes with 1-adamantanol in trifluoroacetic acid leads to formation mono- and diadamantyl derivatives. Increasing of reaction yield in case of interaction of 1-adamantanol with 2,6- and 2,7- dihydroxynaphthalens in presence of 1-bromoadamantane was shown.

Keywords: alkylation; dihydroxynaphthalenes; adamantane.

DOI: 10.17516/1998-2836-2015-8-2-301-305.

© Siberian Federal University. All rights reserved

* Corresponding author E-mail address: Ivan.Peterson.Krsk@gmail.com

Алкилирование 1-адамантанолом 1,2-; 2,6- и 2,7-дигидроксинафталинов

И.В. Петерсон^{а*}, Н.М. Свирская^а,
А.А. Кондрасенко^а, А.И. Рубайло^{а,б,в}

^аИнститут химии и химической технологии СО РАН
Россия, 660036, Красноярск, Академгородок, 50/24

^бКрасноярский научный центр СО РАН
Россия, 660036, Красноярск, Академгородок, 50

^вСибирский федеральный университет
Россия, 660041, Красноярск, пр. Свободный, 79

При взаимодействии 1,2-; 2,6- и 2,7-дигидроксинафталинов с 1-адамантанолом в трифторуксусной кислоте образуются моно- и диадамантильные производные. Показано увеличение выхода реакции алкилирования 2,6- и 2,7-дигидроксинафталинов 1-адамантанолом в присутствии 1-бромадамантана.

Ключевые слова: алкилирование, дигидроксинафталины, адамантан.

Фенолы и нафтолы являются важным классом соединений, используемых для получения красителей, фармацевтических препаратов и полимеров [1].

Соединения ряда адамантана известны, прежде всего, как биологически активные вещества с различным химиотерапевтическим действием. К настоящему времени среди них обнаружено множество соединений, обладающих противовирусной, нейротропной, психостимулирующей, иммунотропной и другими видами активности [2]. В частности, известно несколько способов получения 6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойной кислоты, лекарственного препарата адапалена, эффективного средства против угревой сыпи [3].

В продолжение исследований по синтезу адамантилированных дигидроксинафталинов [4-7] мы изучили взаимодействие 1,2-; 2,6- и 2,7-дигидроксинафталинов с 1-адамантанолом в среде трифторуксусной кислоты [8], а также по аналогии с недавно предложенным нами простым и экологичным способом [9] в присутствии 1-бромадамантана при нагревании без растворителя.

Результаты и обсуждения

В настоящей работе нами показано, что при взаимодействии 1,2-дигидроксинафталена (**I_а**) с 1-адамантанолом в среде CF₃COOH при 30-35 °C образуется 6-(1-адамантил)нафталин-1,2-диол (**II_а**). Адамантильный заместитель находится в положении 6 нафталинового кольца, что подтверждается спектральными данными. В спектре ЯМР ¹H имеются сигналы ароматических протонов, составляющие две двухспиновые системы (7.09, 7.31 м.д. и 7.54, 7.95 м.д.) с КССВ около 9.2 Гц и изолированный протон в положении 5 при 7.59 м.д., не проявляющий спин-спиновых взаимодействий. Протонные мультиплеты с химическими сдвигами 1.78, 1.97, 2.11

м.д. и сдвиг ^{13}C 36.7 м.д., отнесенный к C_a , соответствуют данным для адамантильного фрагмента, соединенного через узловой атом углерода с нафталиновым остовом.

2,6- и 2,7-Дигидроксиафталины (**I₆** и **I₇**) взаимодействуют с 1-адамантанолом в CF_3COOH при нагревании при 60 °С, продуктами реакции являются дизамещенные производные: 3,7-ди(1-адамантил)нафталин-2,6-диол (**II₆**) и 3,6-ди(1-адамантил)нафталин-2,7-диол (**II₇**). Если проводить реакцию 2,6- и 2,7-дигидроксиафталинов с 1-адамантанолом в расплаве при 200 °С в присутствии небольшого количества 1-бромоадамантана (0.1 ммоль на 1 ммоль 1-адамантанола), то образуются эти же продукты, но с большими выходами. Кроме того, в случае взаимодействия 1-адамантанола с соединением **I₆** и 1-бромадамантаном образуется в небольшом количестве 3,8-ди(1-адамантил)нафталин-2,6-диол (**II_в**). В ^1H ЯМР-спектрах соединений **II₆**, **II_в** и **II₇** наблюдаются сигналы протонов от двух адамантильных заместителей (1.80-2.30 м.д., 30H). В ароматической части спектров соединений **II₆** и **II₇** присутствуют два синглетных сигнала (**II₆**: 7.32 (2H) и 8.39 (2H); **II₇**: 7.51 (2H) и 8.51 (2H) м.д.), что связано с симметричностью полученных продуктов. В случае несимметричного соединения **II_в**, наблюдается два синглетных сигнала (7.43 и 7.98 м.д.), соответствующих изолированным протонам в положение 1 и 4, а также два дублетных сигнала (6.99 и 7.01 м.д.) с КССВ 2.4 Гц, которые относятся к протонам 5 и 7, что подтверждает присоединения второй молекулы адамантана в положение 8. Общая схема синтеза соединений **II_{а-г}** такова:

Таким образом, впервые получены моноадамантильное производное 1,2-дигидроксиафталина и диадамантильные производные 2,6- и 2,7-дигидроксиафталинов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 600 (^1H – 600.13 МГц, ^{13}C – 150.90 МГц) Красноярского регионального центра коллективного пользования СО РАН. Элементные анализы выполнены на приборе Flash EA 1112TM.

6-(1-Адамантил)нафталин-1,2-диол (II_а). Смесь 0.160 г (1 ммоль) 1,2-дигидроксиафталина и 0.228 г (1.5 ммоль) 1-AdOH в 2 мл CF_3COOH выдерживали при комнатной температуре (30-35 °С) 2 ч. Реакционную массу выливали в холодную воду, промывали водой и сушили. Выход 0.210 г (72 %). Т.пл. 123-124 °С.

Найдено, %: С 82.03; Н 7.57. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 81.59; Н 7.53.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.78 (м., 6H), 1.97 (м., 3H), 2.11 (м., 6H), 5.44 (уш., 1H), 5.61 (уш., 1H), 7.09 (д., 1H), 7.31 (д., 1H), 7.54 (д., 1H), 7.59 (с., 1H), 7.95 (д., 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.6, 36.5, 36.7, 42.6, 117.2, 119.9, 120.6, 122.8, 124.0, 127.6, 130.5, 140.2, 146.2.

3,7-Ди(1-адамантил)нафталин-2,6-диол (II_б).

А. Смесь 0.160 г (1 ммоль) 2,6-дигидроксинафталина и 0.304 г (2 ммоль) 1-AdOH в 3 мл CF₃COOH нагревали при 60 °С 14 ч. Реакционную массу охлаждали и выливали в холодную воду, осадок промывали и сушили. Выход 0.231 г, 54 %, т. пл. >340 °С.

Б. 2,6-Дигидроксинафталин 0.160 г (1 ммоль) смешивали с 1-адамантанолом 0.304 г (2 ммоль) и 1-бромадамантаном 0.02 г (0.1 ммоль) в автоклаве и нагревали при температуре 200 °С в течение 10 ч. Охлажденную реакционную массу растворили в ацетоне и вылили в воду, осадок сушили. Выход 0.354 г, 80 %, т. пл. >340 °С.

Найдено, % : С 84.24; Н 8.60. C₃₀H₃₆O₂. Вычислено, %: С 84.06; Н 8.47.

В. 2,6-Дигидроксинафталин 0.160 г (1 ммоль) смешивали с 1-адамантанолом 0.304 г (2 ммоль) и 1-бромадамантаном 0.02 г (0.1 ммоль) в автоклаве и нагревали при температуре 200 °С в течение 5 ч. Охлажденную реакционную массу растворили в ацетоне и вылили в воду, осадок сушили. Выход 0.300 г, 70 %, т. пл. >340 °С. Кроме того, выделен 3,8-Ди(1-адамантил)нафталин-2,6-диол (II_в).

Спектр ЯМР ¹H соединения II_б (ацетон-d₆), δ, м.д.: 1.79 (м., 12Н), 2.04 (м., 6Н), 2.23 (м., 12Н), 7.06 (с., 2Н), 7.32 (с., 2Н), 8.39 (с., 2Н). Спектр ЯМР ¹³C соединения II_б (ацетон-d₆), δ, м.д.: 30.0, 37.8, 38.4, 41.5, 111.4, 123.5, 128.9, 139.3, 153.8.

Спектр ЯМР ¹H соединения II_в (ацетон-d₆), δ, м.д.: 1.85 (м., 6Н), 1.91 (м., 6Н), 2.14 (м., 3Н), 2.20 (м., 3Н), 2.24 (м., 6Н), 2.28 (м., 6Н), 6.99 (д., 1Н), 7.01 (д., 1Н), 7.43 (с., 1Н), 7.98 (с., 1Н), 8.07 (с., 1Н), 8.47 (с., 1Н). Спектр ЯМР ¹³C соединения II_в (ацетон-d₆), δ, м.д.: 29.0, 29.2, 36.6, 36.8, 37.7, 40.2, 40.4, 41.8, 108.1, 110.4, 115.5, 125.2, 125.3, 131.6, 137.3, 145.1, 151.0, 152.1.

Выход 0.064 г, 15 % Т.пл. 191-193 °С. Найдено, %: С 84.15; Н 8.56. C₃₀H₃₆O₂. Вычислено, %: С 84.06; Н 8.47.

3,6-Ди(1-адамантил)нафталин-2,7-диол (II_г).

А. Смесь 0.160 г (1 ммоль) 2,7-дигидроксинафталина и 0.304 г (2 ммоль) 1-AdOH в 3 мл CF₃COOH нагревали при 60 °С 6 ч. Реакционную массу охлаждали и выливали в холодную воду, осадок промывали водой и сушили, выход 0.300 г, 71 %, т. пл. 273-275 °С.

Б. 2,7-Дигидроксинафталин 0.160 г (1 ммоль) смешивали с 0.304 г (2 ммоль) 1-адамантанола и 0.02 г (0.1 ммоль) 1-бромадамантана и нагревали при 200 °С в течение 6 часов. Охлажденную реакционную массу растворили в ацетоне и вылили в воду, осадок сушили. Выход 0.386 г, 90 %, т. пл. 273-275 °С.

Найдено, %: С 84.30; Н 8.49, C₃₀H₃₆O₂ Вычислено, %: С 84.06; Н 8.47.

Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆), δ, м.д.: 1.80 (м., 12Н), 2.04 (м., 6Н), 2.23 (м., 12Н), 6.87 (с., 2Н), 7.51 (с., 2Н), 8.51(с., 2Н). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆), δ, м.д.: 30.0, 37.7, 37.9, 41.5, 104.8, 108.7, 124.7, 126.6, 136.3, 156.0.

Список литературы

1. Aoki Y., Sakaguchi S., Ishii Y. Synthesis of naphthalenediols by aerobic oxidation of diisopropylnaphthalenes catalyzed by *N*-hydroxyphthalimide(NHPI) α,α' -azobisisobutyronitrile (AIBN) // *Adv. Synth. Catal.* 2004. Vol. 346. P. 199-202.

2. Багрий Е.И., Старовойтов И.И., Слепенькин А.В., Кириллов И.А., Сафир Р.Е., Ребров А.И. Биотрансформация углеводов ряда адамантана и его производных // *Панорама со-*

временной химии России. Успехи химии адамантана. Сб. обзорных статей. М.: Химия, 2007. С. 290-319. [E.I Bagriy et al. Carbon's biotransformation of adamantane and their derivatives. Progress in adamantane chemistry. Moscow: Chemistry, 2007, p.290-319. (In russ.)]

3. Carpentier B., Bernadon J.-M., Eustache J., Millois C., Martin B., Michel S. Brahan Shroot. Synthesis, structure-affinity relationships and biological activities of ligands binding to retinoic acid receptor subtypes // *J. Med. Chem.* 1995. Vol. 38. P. 4993; Пат. WO 2007/125542, опубл. 08.11.2007; CN 101955417, опубл. 26.01.2011 [Pat. WO2007/125542, publ. 08.11.2007; CN 101955417, publ. 26.01.2011].

4. Петерсон И.В., Соколенко В.А., Свирская Н.М., Рубайло А.И. С-алкилирование 1,4-дигидроксинафталина третичными спиртами // *Журнал СФУ. Серия: Химия.* 2010. Т.3. № 3. С. 253-259. [Peterson I.V., Svirskaya N.M., Kondrasenko A.A., Rubaylo A.I. C-alkylation of 1,4-dihydroxynaphthalene by tertiary alcohols. *Journal of Siberian Federal University. Chemistry.* 2010. Vol. 3. № 3. P. 253-259. (In Russ.)].

5. Петерсон И.В., Соколенко В.А., Свирская Н.М., Рубайло А.И. Синтез адамантильных производных 1,6- и 1,7-дигидроксинафталинов // *Журнал СФУ. Серия: Химия.* 2010. Т. 3. № 4. С. 362-368. [Peterson I.V., Svirskaya N.M., Kondrasenko A.A., Rubaylo A.I. Synthesis of adamantane derivatives of 1,6- and 1,7-dihydroxynaphthalene. *Journal of Siberian Federal University. Chemistry.* 2010. Vol. 3. № 4. P. 362-368. (In Russ.)].

6. Peterson I.V., Svirskaya N.M., Kondrasenko A.A., Rubaylo A.I., Preparation of adamantyl derivatives of 1,4-, 1,6- and 1,7-dihydroxynaphthalenes and assignment of their NMR data // *Magn. Reson. Chem.* 2013. Vol. 51. P. 762-766.

7. Peterson I.V., Svirskaya N.M., Kondrasenko A.A., Rubaylo A.I., Spectral assignment of new adamantane derivatives of 1,3-, 1,5-dihydroxy- and 1,5-dimethylnaphthalenes // *Magn. Reson. Chem.* 2015. Vol.53. P. 323-326.

8. Степаков А.В., Молчанов А.П., Костиков Р.Р. Об алкилировании ароматических соединений 1-адамантолом // *ЖОрХ.* 2007. Т.43. № 4. С.540-544. [Stepakov A.B., Molchanov A.P., Kostikov R.R. Alkylation of aromatic compounds with adamantan-1-ol. *Russian Journal of Organic Chemistry.* 2007. Vol.43. № 4. P. 540-544 (In Russ.)].

9. Соколенко В.А., Свирская Н.М., Рубайло А.И. Взаимодействие фенолов с 1-адамантанолом в присутствии 1-бромаадамантана // *Изв. АН. Сер. Хим.* 2013. № 5. С. 1294-1296. [Sokolenko W.A., Svirskaya N.M., Rubaylo A.I. Reaction of phenols with 1-adamantanol in the presence of 1-bromoadamantane. *Russian Chemical Bulletin.* 2013. № 5. P. 1294-1296 (In Russ.)].