Journal of Siberian Federal University. Chemistry 4 (2010 3) 362-368
~ ~ ~

УДК 547.655.1: 547.518

Синтез адамантильных производных 1,6- и 1,7-дигидроксинафталинов

И.В. Петерсон[а]*, В.А. Соколенко[а], Н.М. Свирская[а], А.И. Рубайло[а,б]

[а] *Институт химии и химической технологии СО РАН*
Россия 660049, Красноярск, ул. К.Маркса, 42
[б] *Сибирский федеральный университет*
Россия 660041, Красноярск, пр. Свободный, 79 [1]

Received 3.12.2010, received in revised form 10.12.2010, accepted 17.12.2010

Исследовано алкилирование адамантанолом-1 в среде трифторуксусной кислоты 1,6- и 1,7-дигидроксинафталинов. Разработан метод синтеза для соответствующих моно- и диадамантил производных.

Ключевые слова: дигидроксинафталины, адамантан, алкилирование.

Адамантан – простейший трициклический насыщенный мостиковый каркасный углеводород [1]. Главное свое применение находит в синтезе физиологически активных веществ [2].

Наибольшее количество лекарственных препаратов, содержащих адамантановый каркас, применяются как антивирусные и антимикробные препараты (ремантадин, мемантин), а также как эффективные средства против болезни Паркинсона. Многие лекарства с адамантановым каркасом часто включают ароматические фрагменты. Адамантилированием ароматических углеводородов получают также соединения, являющиеся удобными синтонами для направленного органического синтеза [3].

Пространственно затрудненные фенолы, в которых функциональная группа окружена объемными адамантильными группами, являются активными антиоксидантами в модельной реакции окисления кумола [4] и для полимерных конденсаций на основе синтетического 1,4-цис-полиизо-пренового каучука [5]. Одним из основных способов введения адамантильного заместителя в ароматическое ядро, считают проведение реакций в сильных протонных кислотах [6]. Применение гидроксипроизводных адамантана позволяет проводить реакции алкилирования в более мягких условиях с с использованием трифторуксусной кислоты [7-8].

Производные 1,6-дигидроксинафталина (**1**) и 1,7-дигидроксинафталина (**2**) находят применение в производстве красителей, пигментов, флуоресцентных отбеливателей, дубильных веществ, антисептиков и антиоксидантов [9-11].

* Corresponding author E-mail address: defender200385@mail.ru
[1] © Siberian Federal University. All rights reserved

Вышеописанные сведения свидетельствуют о том, что при введении адамантильного заместителя в соединения **1** и **2** может произойти усиление их биологической и антиоксидантной активности, а также других полезных свойств.

К настоящему времени реакции адамантилирования дигидроксинафталинов широко не изучены. Имеются данные об адамантилировании 2,3-дигидроксинафталина [12]. Ранее нами было исследовано алкилирование адамантанолом-1 1,4-дигидроксинафталина [13], а также 1- и 2-нафтолов в среде трифторуксусной кислоты [14].

В данной работе изучено взаимодействие соединений **1** и **2** с адамантанолом-1 (**3**) в присутствии CF_3COOH. В зависимости от условий проведения реакции нами получены моноадамантил и диадамантил производные 1,6- и 1,7-дигидроксинафталинов.

Результаты и обсуждение

Адамантилирование 1,6-дигидроксинафталина

Общая схема адамантилирования **1** представлена на рис. 1. При соотношении реагентов 1:1 при комнатной температуре образуется 2-(1-адамантил)-1,6-дигидроксинафталин (**4**), который не растворяется в CF_3COOH и выпадает в осадок. При более длительном времени реакции или при повышении температуры получается 3-(1-адамантил)-1,6-дигидроксинафталин (**5**) и небольшое количество 3,7-ди(1-адамантил)-1,6-дигидроксинафталина (**6**).

Структуры соединений **4-6** определены на основании ^{1}H (рис. 2) и ^{13}C ЯМР-спектров [15-16].

При соотношении реагентов **1** и **3** 1:2 главным продуктом реакции является соединение **6**. Кроме того, установлено, что **4** изомеризуется в среде CF_3COOH с образованием соединения **5** и небольшого количества диадамантилпроизводного **6**. Таким образом, первый продукт реакции – соединение **4,** которое затем изомеризуется в соединение **5** и диспропорционирует в соединение **6.** Из этих данных можно предположить, что изомеризация **4** в **5** происходит по межмолекулярному механизму.

Адамантилирование 1,7-дигидроксинафталина

Общая схема адамантилирования соединения **2** представлена на рис. 3. При взаимодействии **2** с **3** в CF_3COOH при соотношении реагентов 1:1 и температуре 80 ºС образуется 3-(1-адамантил)-1,7-дигидроксинафталин (**7**).

При соотношении исходных реагентов **2** и **3** 1:2 и температуре 100 ºС главным продуктом реакции является соединение 3,6-ди(1-адамантил)-1,7-дигидроксинафталин (**8**) с небольшим количеством соединения **7.**

Структуры соединений **7-8** определены на основании ^{1}H (рис. 4) и ^{13}C ЯМР-спектров [15,17].

Попытка получить соединение, в котором адамантильная группа была бы замещена в положении 2, как при реакции 1,6-дигидроксинафталина, не удалась. Видимо, гидроксильная группа в положении 7 направляет атаку адамантильного катиона в положение 3. Известно, что при реакции β-нафтола с соединением **3** адамантильная группа замещается в положении 6 [14].

Экспериментальная часть

^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектры были измерены на спектрометре Bruker Avance III 600. Внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры были измерены на хромато-масс-спектрометре Agilent 7890A с масс-селективным детектором 5975c. Точки плавления измерены на приборе Electrothernal IA9000. 1,6- и 1,7-

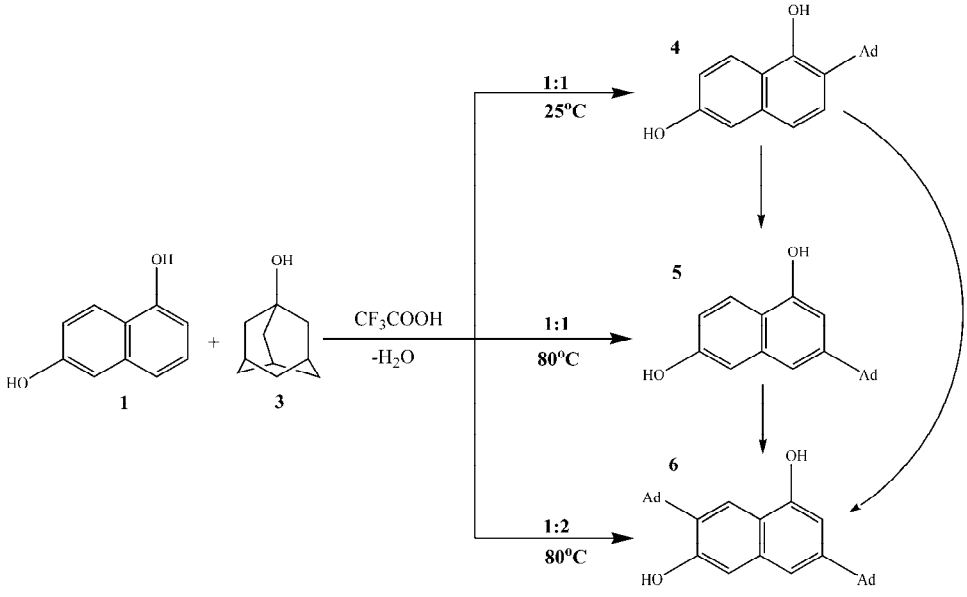

Рис. 1. Общая схема синтеза соединений **4-6** (Ad=адамантил-1)

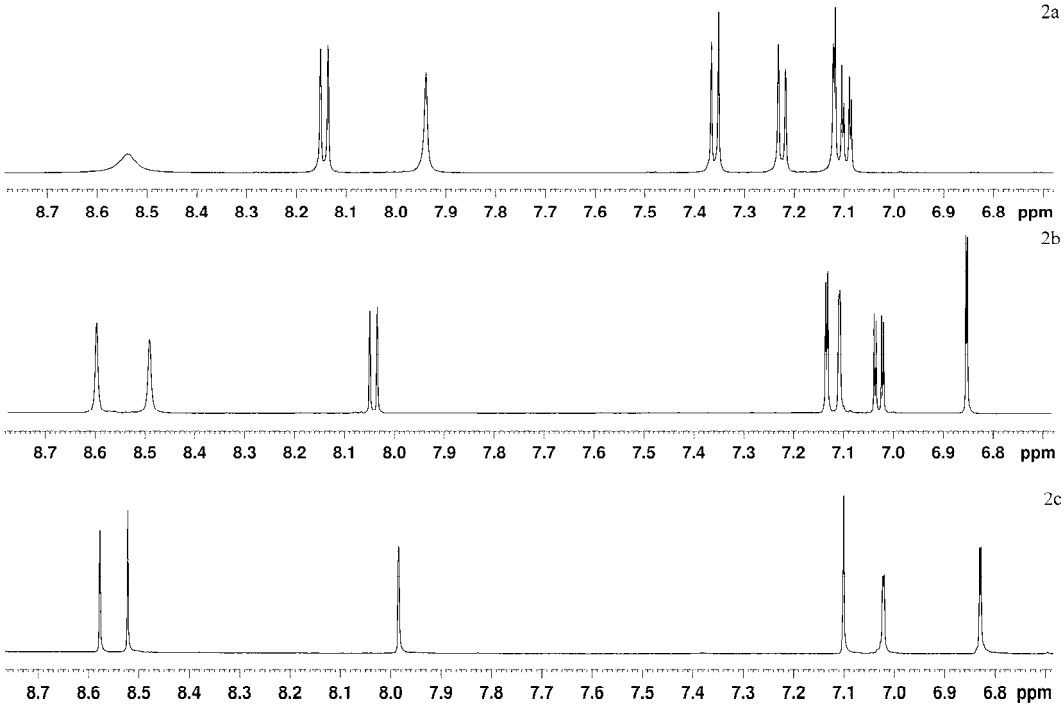

Рис. 2. ^{1}H ЯМР -спектры (600 МГц, ацетон-d_6, ароматическая часть) соединений **4** (рис. 2a), **5** (рис. 2b), **6** (рис. 2c)

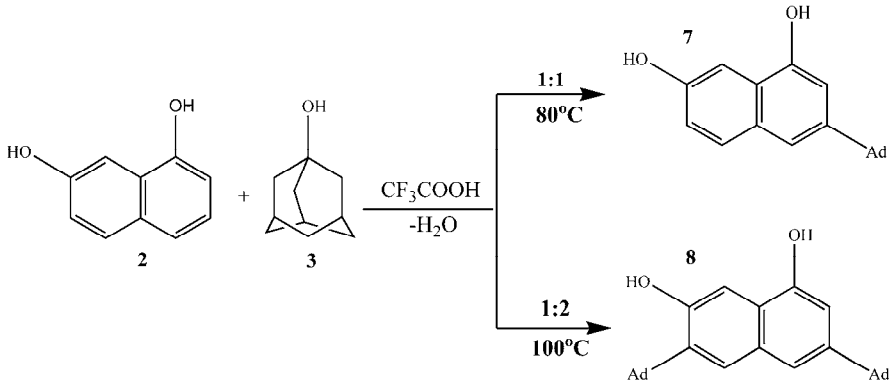

Рис. 3. Общая схема синтеза соединений **7-8 (**Ad=адамантил-1)

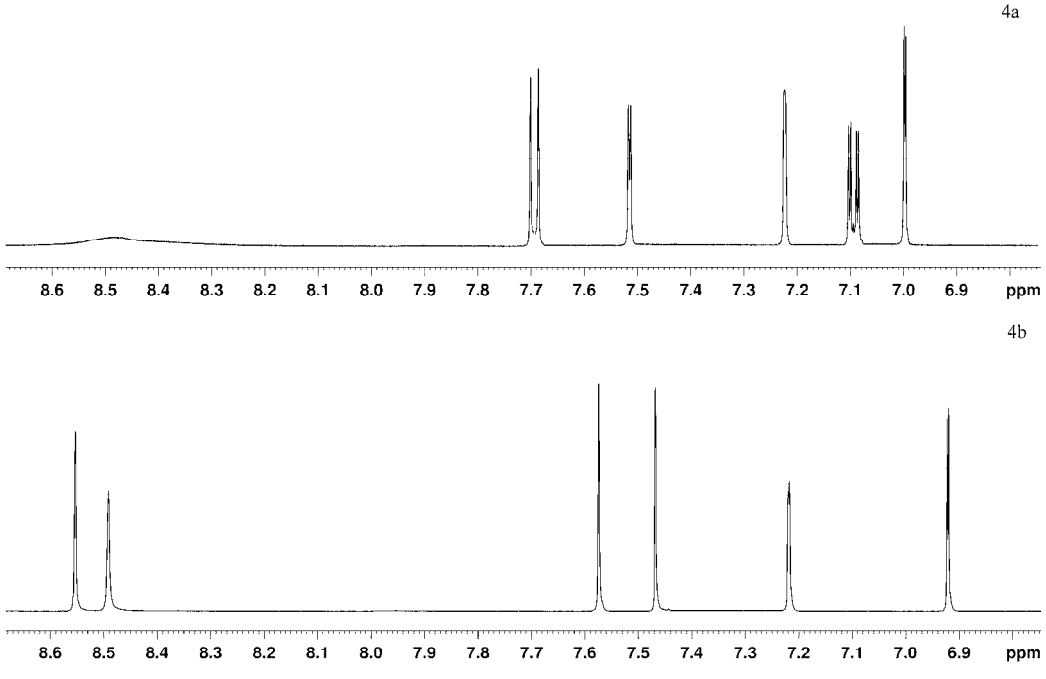

Рис. 4. ^{1}H ЯМР спектры (600 МГц, ацетон-d_6, ароматическая часть) соединений **7** (рис. 4a), **8** (рис. 4b)

дигидроксинафталин, адамантанол-1 и трифторуксусная кислота производства Acros Organic.

2-(1-адамантил)-
1,6-дигидроксинафталин (4)

0,160 г (0,001 моль) **1,** 0,152 г (0,001 моль) **3,** 3 мл CF_3COOH поместили в автоклав в атмосфере аргона и оставили при комнатной температуре на 72 ч. Осадок фильтровали, промывали CF_3COOH и горячей водой, сушили под вакуумом и перекристаллизовывали из бензола. Выход: 0,23 г (80 %). Т.пл.: 225-227 ^{0}C.

^{1}H ЯМР (600 МГц, 22^0 C, ацетон-d_6), δ, ppm: 8.54 (уш. с, 1OH), 8.14 (д, 1$H_{аром}$, J=9.06 Гц), 7.94 (уш. с, 1OH), 7.36 (д, 1$H_{аром}$, J=8.70 Гц), 7.22 (д, 1$H_{аром}$, J=8.70 Гц), 7.12 (д, 1$H_{аром}$, J=2.40 Гц), 7.09 (дд, 1$H_{аром}$, J=9.06 Гц, J=2.49 Гц), 2.29-1.84 (м, 15H, адамантановый фрагмент). ^{13}C (150.9 МГц, 22^0 C, ацетон-d_6), δ, ppm: 154.80, 150.47, 134.87, 128.61, 125.45, 122.53, 121.17, 118.22, 117.12, 108.58, 40.84, 37.00, 36.50, 29.30. MS (EI): m/z=294 [M^+]. Вычислено: $C_{20}H_{22}O_2$ – 294.

3-(1-адамантил)-
1,6-дигидроксинафталин (5)

0,160 г (0,001 моль) **1,** 0,152 г (0,001 моль) **3,** 3 мл CF_3COOH поместили в автоклав в атмосфере аргона и нагревали в термостате при 80 ^{0}C в течение 6 ч. Реакционную смесь выливали в воду. Выпавшие кристаллы фильтровали, промывали горячей водой, сушили под вакуумом и перекристаллизовывали из бензола. Выход: 0,2 г (69 %). Т.пл.: 175-177 ^{0}C.

^{1}H ЯМР (600 МГц, 22^0 C, ацетон-d_6), δ, ppm: 8.60 (уш. с, 1OH), 8.50 (уш. с, 1OH), 8.04 (д, 1$H_{аром}$, J=8.94 Гц), 7.13 (д, 1$H_{аром}$, J=2.40 Гц), 7.10 (д, 1$H_{аром}$, J=1.68 Гц), 7.03 (дд, 1$H_{аром}$, J=8.94 Гц, J=2.40 Гц), 6.85 (д, 1$H_{аром}$, J=1.68 Гц), 2.11-1.82 (м, 15H, адамантановый фрагмент). ^{13}C ЯМР (150.9 МГц, 22^0 C, ацетон-d_6), δ, ppm: 155.59, 152.97, 149.95, 136.68, 123.40, 118.31, 116.11, 112.87, 109.06, 103.73, 43.00, 36.68, 36.13, 29.02. MS (EI): m/z=294 [M^+]. Вычислено: $C_{20}H_{22}O_2$ – 294.

3,7-ди(1-адамантил)-
1,6-дигидроксинафталин (6)

0,160 г (0,001 моль) **1,** 0,304 г (0,002 моль) **3,** 4 мл CF_3COOH поместили в автоклав в атмосфере аргона и оставили в термостате при 80 ^{0}C на 6 ч. Осадок фильтровали, промывали CF_3COOH и горячей водой, сушили под вакуумом и перекристаллизовывали из смеси этиловый спирт–вода. Выход: 0,31 г (73 %). Т.пл.: 334-336 ^{0}C.

^{1}H ЯМР (600 МГц, 22^0 C, ацетон-d_6), δ, ppm: 8.58 (уш. с, 1OH), 8.52 (уш. с, 1OH), 7.98 (с, 1$H_{аром}$), 7.10 (с, 1$H_{аром}$), 7.02 (д, 1$H_{аром}$, J=1.62 Гц), 6.83 (д, 1$H_{аром}$, J=1.62 Гц), 2.30-1.79 (м, 30H, два адамантановых фрагмента). ^{13}C ЯМР (150.9 МГц, 22^0 C, ацетон-d_6), δ, ppm: 155.36, 153.02, 149.40, 136.73, 134.79, 119.55, 118.21, 111.81, 110.48, 103.76, 43.06, 40.66, 37.16, 37.00, 36.70, 36.06, 29.15, 29.03. MS (EI): m/z=428 [M^+]. Вычислено: $C_{30}H_{36}O_2$ – 428.

3-(1-адамантил)-
1,7-дигидроксинафталин (7)

0,160 г (0,001 моль) **2,** 0,152 г (0,001 моль) **3,** 3 мл CF_3COOH поместили в автоклав в атмосфере аргона и оставили в термостате при 80 ^{0}C на 6 ч. Осадок фильтровали, промыли CF_3COOH и горячей водой, сушили под вакуумом и перекристаллизовывали из смеси этиловый спирт–вода. Выход: 0,22 г (76 %). Т.пл.: 211-213 ^{0}C.

^{1}H ЯМР (600 МГц, 22^0 C, ацетон-d_6) δ, ppm: 8.48 (уш. с, 2OH), 7.69 (д, 1$H_{аром}$, J=8.76 Гц), 7.51, (д, 1$H_{аром}$, J=2.52 Гц), 7.22 (д, 1$H_{аром}$, J=1.76 Гц), 7.09 (дд, 1$H_{аром}$, J=8.76 Гц, J=2.52

Гц), 7.00 (д, $1H_{аром}$, J=1.76 Гц), 2.11-1.82 (м, 15H, адамантановый фрагмент). ^{13}C ЯМР (150.9 МГц, 22^0 C, ацетон-d_6), δ, ppm: 154.20, 151.61, 146.10, 129.76, 129.21, 124.79, 118.17, 114.05, 106.45, 103.55, 43.09, 36.68, 35.87, 29.03. MS (EI): m/z=294 [M^+]. Вычислено: $C_{20}H_{22}O_2$ – 294.

3,7-ди(1-адамантил)-1,7-дигидроксинафталин (8)

0,160 г (0,001 моль) **2,** 0,304 г (0,002 моль) **3,** 4 мл CF_3COOH поместили в автоклав в атмосфере аргона и оставили в термостате при 100 ^{0}C на 6 ч. Осадок фильтровали, промывали CF_3COOH и горячей водой, сушили под вакуумом. Полученную реакционную смесь, состоящую из продуктов **8** и **7** (соотношение 3:1), делили с помощью ТСХ (элюент – бензол/ацетон=9:1). Т.пл.: 328-331 ^{0}C.

^1H ЯМР (600 МГц, 22^0 C, ацетон-d_6), δ, ppm: 8.55 (уш.с, 1OH), 8.49 (уш.с, 1OH), 7.57 (с, $1H_{аром}$), 7.46 (с, $1H_{аром}$), 7.21 (д, $1H_{аром}$, J=1.68 Гц), 6.92 (д, $1H_{аром}$, J=1.68 Гц), 2.29-1.82 (м, 30H, два адамантановых фрагмента). ^{13}C ЯМР (150.9 МГц, 22^0 C, ацетон-d_6), δ, ppm: 153.90, 151.00, 145.96, 138.61, 130.07, 125.52, 122.94, 114.40, 105.85, 105.03, 43.20, 40.55, 40.34, 37.02, 36.74, 36.56, 29.09, 28.62. MS (EI): m/z=428 [M^+]. Вычислено: $C_{30}H_{36}O_2$ – 428.

Авторы выражают благодарность Е.Г. Струковой (ЦКП СФУ) за съемку масс-спектров.

Список литературы

1. Багрий А. Е. Адамантаны: получение, свойства, применения. – М.: Наука, 1989.

2. Морозов И. С., Петров В. И., Сергеева С. А. Фармакология адамантанов. – Волгоград, 2001.

3. Аверин А. Д., Улановская М. А., Ковалев В. В., Буряк А. К., Орлинсон Б. С., Новаков И. А., Белецкая И. П. Палладий-катализируемое аминирование адамантан-1 и -2-аминами изомерных дигалогенбензолов // *ЖОрХ.* – 2010. – Т. 46. №1. – С. 64-72 и ссылки в данной статье.

4. Соколенко В. А., Свирская Н. М., Великов А. А., Сизова Н. В. Антиокислительная активность адамантилфенолов // *Кинетика и катализ.* 2002. Т. 43. №2. С. 205-208.

5. Ворончихин В. М., Гончаров В. М., Ватаманюк О. М., Кондрасенко А. А., Соколенко В. А. Изучение антиокислительной активности 2,6-ди(адамантил-1)-4-метилфенола // *Изв. ВУЗов. Химия и хим. техн.* – 2005. – Т. 48. №8. – С. 144-145.

6. Цыпин В. Г., Голод Е. Л. Адамантилирование мезитилена в серной кислоте // *ЖОрХ.* – 1998. – Т. 34. №7. – С. 1110-1111.

7. Ковалев В. В., Шокова Е. А. Взаимодействие адамантанола-1 с α-олефинами в трифторуксусной кислоте // *ЖОрХ.* – 1981. – Т.17. №1. – С. 109-116; Ковалев В. В., Шокова Е. А. 1-(трифторокси) адамантан и синтезы на его основе // *ЖОрХ.* – 1985. – Т. 21. №10. – С. 2085-2089.

8. Khomich A. N., Shokova E. A., Kovalev V. V. Synthesis of p-(1-adamanthyl)calix[4]arene and p-(3-substituted-1-adamathyl) calix[4]arene // *Synlett.* 1994. №12. p.1027-1028; Shokova E. A., Khomich A. N., Kovalev V. V. Selective adamantylation of p-H-calix[4]arene in trifluoroacetic acid // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – V. 37. №4. – P. 543-546.

9. Доналдсон Н. Химия и технология соединений нафталинового ряда. М.: 1963.

10. Эктова Л. В. Окислительное ар(ил) аминирование 1,7-дигидроксинафталина // *Изв. акад. наук. Сер. Хим.* – 1999. – Т. 48, №2. – С.347-350.

11. El-Halawany A. M., Chung M. H., N. Nakamura N and etc. Estrogenic and anti-estrogenic activities of *Cassia tora* phenolic constituents // *Chem. Pharm. Bull.* 2007. v. 55. №10. p. 1476-1482; Jacobsson M., Ellervik U., Belting M., Mani K. Selective antiproliferative activity of hydroxynaphthyl-β-D-xylosides // *J. Med. Chem.* 2006. V. 49. №6. p. 1932-1938; Koltunov K. Yu. Condensation of naphthalenediols with benzene in the presence of aluminum bromide: an efficient synthesis of 5-, 6-, and 7-hydroxy-4-phenyl-1- and 2-tetralones // *Tetrahedron Lett.* 2008. V.49. №24. P. 3891–3894.

12. Степаков А.В., Молчанов А.П., Костиков Р.Р. Об алкилировании ароматических соединений адамантанолом-1 // *ЖОрХ.* – 2007. – Т. 43. №4. – С. 540-544.

13. 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.

14. Соколенко В.А., Свирская Н.М., Павленко Н.И. Адамантилирование 1- и 2-нафтолов адамантанолом-1 в трифторуксусной кислоте // *ЖОрХ.* – 2007. – Т. 43. №5. – С. 783-784.

15. Fort, Jr. R., Schleyer P.R. The Proton Magnetic resonance spectra of adamantane and its derivatives // *J. Org. Chem*. 1965. v. 30. №3. P. 789-796.

16. SDBS №3249. Spectral database of organic compounds. http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/

17. SDBS №3312. Spectral database of organic compounds. http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/

Synthesis of Adamantane Derivatives of 1,6- and 1,7-dyhydroxynaphthalenes

Ivan V. Peterson[a], William A. Sokolenko[a], Nadezhda M. Svirskaya[a] and Anatoliy I. Rubailo[a,b]

[a] *Institute of Chemistry and Chemical Technology*
42 Karl Marx st., Krasnoyarsk, 660049 Russia
[b] *Siberian Federal University*
79 Svobodny, Krasnoyarsk, 660041 Russia

The interaction of 1,6- and 1,7-dyhydroxynaphthalenes with adamantanole-1 in trifluoroacetic acid was investigated. The method of synthetic procedure for corresponding mono- and di-adamantile derivatives was developed.

Keywords: dihydroxynapthalenes, adamantane, alkylation.