УДК 547.655+547.51

Preparation of Adamantyl and t-butyl Oximes Derivatives of 1,3- and 1,4-Dihydroxynaphthalene Diketone Tautomers

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

*^aInstitute of Chemistry and Chemical Technology SB RAS
FRC "Krasnoyarsk Science Center SB RAS"*

50/24 Akademgorodok, Krasnoyarsk, 660036, Russia

^bSiberian Federal University

79 Svobodny, Krasnoyarsk, 660041, Russia

Received 09.03.2017, received in revised form 21.06.2017, accepted 30.07.2017

Adamantyl and tert-butyl derivatives of 1,4-dihydroxynaphthalene diketone tautomer react with hydroxylamine in the pyridine and methanol medium with formation of corresponding monooximes. In the case of 1,3-dihydroxynaphthalene diketone tautomer only adamantylated oxime was synthesized.

Keywords: adamantane, oximation, diketone forms of dihydroxynaphthalenes.

DOI: 10.17516/1998-2836-0027.

© Siberian Federal University. All rights reserved

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

Получение оксимов адамантильных и трет-бутильных производных дикетонных таутомеров 1,3- и 1,4-дигидроксинафталинов

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

^аИнститут химии и химической технологии СО РАН
ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН»
Россия, 660036, Красноярск, Академгородок, 50/24

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

При взаимодействии адамантильных и трет-бутильных производных дикетонного таутомера 1,4-дигидроксинафталина с гидроксиламином в среде пиридина и метанола образуются их соответствующие монооксимы. В случае дикетонного таутомера 1,3-дигидроксинафталина был синтезирован оксим только адамантилированного соединения.

Ключевые слова: адамантан, оксимирование, дикетонные формы дигидроксинафталинов.

В настоящее время обозначился значительный интерес к различным деароматизованным соединениям в связи с тем, что была обнаружена важнейшая роль дикетонных таутомеров гидро- и нафтохинонов, а также дигидроксинафталинов в процессах биосинтеза и детоксикации [1].

К данному моменту известно о возможности образования 1,4-дигидроксинафталином кинетически стабильного таутомера – 2,3-дигидронафталин-1,4-диона. Данное соединение является многообещающим исходным материалом в различных органических синтезах, но его свойства и реакционная способность, а также возможности образования различных производных до сих пор мало изучены. В этой связи в последние годы наблюдается значительный интерес исследователей к изучению его свойств и реакций [2-5].

В свою очередь, сведения о кето-енольных превращениях 1,3-дигидроксинафталина и регистрации его таутомера 2,4-дигидронафталина-1,3-диона в литературе отсутствуют (кроме комплекса с AlBr_3) [6]. В работах [7-9] упоминается лишь о перспективных свойствах 1,3-дигидроксинафталина вследствие специфического расположения гидроксильных групп.

Среди трет-алкилзамещенных производных дикетоформ 1,3- и 1,4-дигидроксинафталинов известно лишь об образовании посредством фотолиза 2-(трет-бутил)-2,3-дигидронафталин-1,4-диона [10]. Другие сведения о получении и изучении свойств подобных трет-алкилзамещенных соединений к настоящему моменту отсутствуют.

Недавно нами было показано, что 1,4-дигидроксинафталин взаимодействует с третичными спиртами (1-адамантанол и трет.бутанол) при комнатной температуре в трифторуксусной кислоте в таутомерной форме, образуя 2-(1-адамантил)-2,3-дигидронафталин-1,4-дион (I) и 2-(трет-бутил)-2,3-дигидронафталин-1,4-дион (II) [11, 12]. Дальнейшее их

взаимодействие с гидроксиламином в среде пиридина и метанола при нагревании приводит к образованию 2-(1-адамантил)-2,3-дигидронафталин-1-он-4-оксима (**III**) и 2-(трет-бутил)-2,3-дигидронафталин-1-он-4-оксима (**IV**). Общая схема синтеза оксимов **III** и **IV** представлена на рис. 1.

Необходимо отметить, что 2-(1-адамантил)-1,4-нафтохинон, который образуется при восстановлении дикетона **I** [11, 12], в аналогичных условиях в реакцию оксимирования не вступает. Но нами было обнаружено, что синтезированные ранее [13] 2-(адамантил)-1,6-дигидроксинафталин (**V**) и 3-(адамантил)-1,7-дигидроксинафталин (**VI**) со временем окисляются на воздухе в один и тот же продукт – 2-(1-адамантил)-6-гидрокси-1,4-нафтохинон (**VII**). Соединение **VII** также было получено окислением окисью хрома (CrO_3) соединений **V** и **VI**. В свою очередь, соединение **VII** вступает в реакцию оксимирования с образованием 2-(1-адамантил)-6-гидрокси-1,4-нафтохинон-4-оксима (**VIII**). Общая схема синтеза соединений **VII** и **VIII** представлена на рис. 2.

В случае 1,3-дигидроксинафталина ранее было показано, что при его взаимодействии с 1-адамтанолом при нагревании в течение 6 ч в смеси уксусной и фосфорных кислот образуется 4-(1-адамантил)-2,4-дигидронафталин-1,3-дион (**IX**) [14, 15]. В аналогичных условиях с реакцией оксимирования соединения **I** был получен 4-(1-адамантил)-2,4-дигидронафталин-3-он-1-оксим (**X**). Общая схема синтеза соединений **IX** и **X** изображена на рис. 3.

Однако при реакции 1,3-дигидроксинафталина с трет-бутанолом в подобных условиях при увеличении времени нагрева образуется смесь продуктов алкилирования, состоящая из

Рис. 1. Схема синтеза оксимов **III** и **IV**

Fig. 1. Synthesis of oximes **III** and **IV**

Рис. 2. Схема синтеза соединения **VII** и его оксима **VIII**

Fig. 2. Synthesis of compound **VII** and their oxime **IV**

Рис. 3. Схема синтеза соединения IX и его оксима X

Fig. 3. Synthesis of compound IX and their oxime X

Рис.4. Схема синтеза соединений XI и XII

Fig. 4. Synthesis of compounds XI and XII

таутомерной (кетонной) формы [4-(трет.бутил)-2,4-дигидронафталин-1,3-диона (**XI**)] и енольной формы дигидроксинафталина [7-(трет.бутил)-1,3-дигидроксинафталина (**XI**)]. Получение оксима соединения **XI** из данной реакционной смеси не представляется возможным. Схема синтеза соединений **XI** и **XII** дана на рис. 4.

Таким образом, были синтезированы и охарактеризованы адамантильные и трет-бутильные производные 1,3- и 1,4-дигидроксинафталинов и их оксимы. При этом показано, что в синтезированных дикетонных формах в реакцию предпочтительно вступает одна карбонильная группа. Малую реакционную способность второй карбонильной группы можно объяснить стерическими препятствиями, создаваемыми объёмным адамантильным заместителем и трет-бутильным фрагментом. Стерическими препятствиями также можно объяснить факт того, что реакция оксимирования 2-(1-адамантил)-1,4-нафтохинона не протекает. Возможно, что наличие в соединении **VII** донорного заместителя (гидроксильной группы) в шестом положении оказывает активирующее действие в реакции оксимирования.

В заключение необходимо отметить, что интерес к получению и изучению свойств азотсодержащих производных адамантилированных нафталиндиолов (включая их дикетонные формы) обусловлен тем, что наибольшее количество веществ с адамантановым каркасом и установленной биологической активностью содержат в своей структуре азотные и ароматические компоненты.

Экспериментальная часть

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

Описание синтеза и строения соединений **I-II**, **V-VI** и **IX** приведено в работах [11-15].

2-(1-адамантил)-2,3-дигидронафталин-1-он-4-оксим (III)

0.294 г (0.001 м) 2-(1-адамантил)-2,3-дигидронафталин-1,4-диона нагревали с 0.077 г $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ в смеси 3 мл метанола и 3 мл пиридина на водяной бани в течение часа. После удаления растворителей реакцию смесь промывали разбавленной соляной кислотой и водой. Сушили. Выход 0.19 г (62 %). Т. пл.: 96-97 °С. Найдено, % С 78.14; Н 7.51; N 4.60. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 72.17, Н 7.49, N 4.56. Спектр ЯМР (CD_2Cl_2): ^1H , δ , м.д. 1.53-1.66 (м, 6H, Ad- CH_2), 1.56 (м, 6H, Ad- CH_2), 1.90 (м, 3H, Ad-CH), 2.42 (дд, $J=7.0$, $J=2.8$, 1H, H-3a), 2.65 (дд, $J=17.1$, $J=7.0$, 1H, H-3b), 3.78 (дд, $J=17.1$, $J=2.8$, 1H, H-2), 7.48 (м, 1H, H-6), 7.56 (м, 1H, H-7), 7.84 (уш.с., 1H, NOH), 7.93 (м, 1H, H-5), 7.98 (м, 1H, H-8); ^{13}C , δ , м.д. (ацетон- d_6): 22.9 (C-3), 29.6 (Ad-CH), 36.8 (Ad-C), 37.5 (Ad- CH_2), 41.2 (Ad- CH_2), 57.3 (C-2), 124.2 (C-5), 127.1 (C-8), 130.4 (C-6), 134.1 (C-7), 134.7 (C-1a), 137.5 (C-4a), 152.4 (C-4), 199.1 (C-1).

2-(трет-бутил)-2,3-дигидронафталин-1-он-4-оксим (IV)

0.218 г (0.001 м) 2-(трет-бутил)-2,3-дигидронафталин-диона нагревали с 0.077 г $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ в смеси 3 мл метанола и 3 мл пиридина на водяной бани в течение часа. После удаления растворителей реакцию смесь промывали разбавленной соляной кислотой и водой. Сушили. Темно-серое масло. Выход 0.19 г (5 %). Спектр ЯМР (CDCl_3): ^1H , δ , м.д.: 1.02 (с, 9H, tBu- CH_3), 2.65 (дд, $J=6.6$, $J=1.6$, 1H, H-2), 2.98 (дд, $J=16.9$, $J=6.6$, 1H, H-3a), 3.57 (дд, $J=16.9$, $J=4.6$, 1H, H-3b), 7.50 (т, $J=7.0$, 1H, H-6), 7.59 (м, 1H, H-7), 7.98 (д, $J=8.1$, 1H, H-5), 8.00 (д, $J=7.8$, 1H, H-8), 8.51 (уш.с., 1H, NOH); ^{13}C , δ , м.д.: 23.8 (C-3), 28.3 (tBu- CH_3), 34.1 (tBu-C), 55.1 (C-2), 123.3 (C-5), 126.9 (C-8), 130.1 (C-6), 133.5 (C-1a), 133.6 (C-7), 135.3 (C-4a), 153.4 (C-4), 199.5 (C-1).

2-(1-адамантил)-6-гидрокси-1,4-нафтохинон (VII)

К 0.294 г (0.001 м) соединений V или VI растворенным в CH_3COOH добавляли 0.5 г CrO_3 в смеси H_2O и CH_3COOH . Температуру смеси повышали до 35 °С, затем поддерживали температуру при 40 °С. Выход 0.283 г (92 %). Т. пл.: 210-211 °С (разл). Найдено, % С 77.95; Н 6.49; $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 77.77, Н 6.49. Спектр ЯМР (CDCl_3): ^1H , δ , м.д.: 1.80 (м, 6H, Ad- CH_2), 2.03 (м, 6H, Ad- CH_2), 2.10 (м, 3H, Ad-CH), 5.81 (уш.с., 1H, OH), 6.71 (с, 1H, H-3), 7.15 (д, $J=8.5$, 1H, H-7), 7.44 (с, 1H, H-5), 7.99 (д, $J=8.7$, 1H, H-8); ^{13}C , δ , м.д.: 28.5 (Ad-CH), 36.7 (Ad- CH_2), 38.3 (Ad-C), 40.6 (Ad- CH_2), 111.4 (C-5), 120.7 (C-7), 127.6 (C-1a), 129.9 (C-8), 133.5 (C-4a), 134.0 (C-3), 158.6.1 (C-2), 160.0 (C-6), 183.7 (C-1), 186.0 (C-4).

2-(1-адамантил)-6-гидрокси-1,4-нафтохинон-4-оксим (VIII)

0.308 г (0.001 м) соединения VII нагревали с 0.077 г $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ в смеси 3 мл метанола и 3 мл пиридина на водяной бани в течение часа. После удаления растворителей реакцию смесь промывали разбавленной соляной кислотой и водой. Сушили. Выход 0.283 г (62 %). Т. пл.: 167-168 °С. Найдено, % С 74.28; Н 6.56; N 4.33. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 74.31, Н 6.52, N 4.31. Спектр ЯМР (ацетон- d_6): ^1H , δ , м.д.: 1.80 (м, 6H, Ad- CH_2), 2.06 (м, 3H, Ad-CH), 2.09 (м, 3H, Ad- CH_2), 7.03 (дд, $J=8.1$, $J=2.5$, 1H, H-7), 7.55 (д, $J=2.5$, 1H, H-5), 7.79 (с, 1H, H-3), 7.99 (д, $J=8.7$, 1H, H-8), 9.22 (уш.с., 1H, OH-6), 11.88 (уш., 1H, NOH); ^{13}C , δ , м.д.: 29.7 (Ad-CH), 37.7 (Ad- CH_2), 38.9 (Ad-C), 41.3 (Ad- CH_2), 107.6 (C-5), 118.6 (C-7), 121.4 (C-3), 126.1 (C-1a), 130.0 (C-8), 135.8 (C-4a), 147.1 (C-4), 150.3 (C-2), 161.9 (C-6), 184.1 (C-1).

4-(1-адамантил)-2,4-дигидронафталин-1,3-дион-1-оксим (X)

0.294 г (0.001 м) 2-(1-адамантил)-2,4-дигидронафталин-1,3-диона нагревали с 0.077 г $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ в смеси 3 мл метанола и 3 мл пиридина на водяной бани в течение часа. После уда-

ления растворителей реакционную смесь промывали разбавленной соляной кислотой и водой. Сушили. Выход 0.17 г (59 %). Т. пл.: 115 °С (разл.). Найдено, % С 78.20; Н 7.47; N 4.60. $C_{20}H_{23}NO_2$. Вычислено, %: С 72.17, Н 7.49, N 4.56. Спектр ЯМР ($CDCl_3$): 1H , δ , м.д.: 1.47 (м, 6H, Ad-CH₂), 1.76-1.83 (м, 6H, Ad-CH₂), 1.96 (м, 3H, Ad-CH), 3.22 (с, 1H, H-4), 3.77 (д, J=22.9, 1H, H-2a), 3.92 (д, J=22.6, 1H, H-2b), 7.14 (д, J=7.6, 1H, H-5), 7.30 (т, J=7.6, 1H, H-6), 7.35 (т, J=6.9, 1H, H-7), 7.78 (д, J=7.6, 1H, H-8), 9.05 (уш.с, 1H, NOH); ^{13}C , δ , м.д.: 25.2 (C-2), 30.7 (Ad-CH), 36.1 (Ad-CH₂), 38.0 (Ad-C), 40.4 (Ad-CH₂), 57.1 (C-4), 124.8 (C-8), 127.3 (C-6), 129.0 (C-7), 130.8 (C-5), 131.7 (C-1a), 136.0 (C-4a), 147.1 (C-1), 155.41 (C-3).

Реакционная смесь: 4-(трет.бутил)-2,4-дигидронафталин-1,3-дион (XI) и 7-(трет.бутил)-1,3-дигидроксинафталин (XII)

0.160 г (1 ммоль) 1,3-дигидроксинафталина и 0.0074 г (1 ммоль) трет-бутанола нагревали в ампуле при 60 °С в смеси 0.6 мл CH_3COOH и 1.5 мл 85 % H_3PO_4 в течение 15 ч. После охлаждения реакционную смесь обрабатывали ледяной водой, отфильтровывали осадок и промывали его несколько раз до нейтральной реакции. Сушили. Общий выход: 0.090 г (40 %, из них **XI** – 0.060 г, **XII** – 0.022 г).

Спектр ЯМР ($CDCl_3$) соединения **XI**: 1H , δ , м.д.: 0.95 (с, 9H, tBu-CH₃), 3.5 (дд, J=21.3, J=1.4, 1H, H-2a), 3.52 (с, 1H, H-4), 3.58 (д, J=21.5, 1H, H-2b), 7.27 (д, J=7.8, 1H, H-5), 7.45 (тд, J=7.8, J=1.1, 1H, H-6), 7.59 (тд, J=7.6, J=1.4, 1H, H-7), 8.07 (дд, J=7.8, J=0.95, 1H, H-8).

Спектр ЯМР ($CDCl_3$) соединения **XII**: 1H , δ , м.д.: 1.41 (с, 9H, tBu-CH₃), 4.20 (уш.с, 2H, OH), 6.51 (с, 1H, H-3), 6.73 (с, 1H, H-4), 7.54 (м, 1H, H-6), 7.58 (м, 1H, H-5), 8.00 (уш.с, 1H, H-8); ^{13}C , δ , м.д.: 31.1 (tBu-C), 31.3 (tBu-CH₃), 100.9 (C-2), 102.1 (C-4), 126.1 (C-8), 119.8 (C-1a), 126.0 (C-6), 116.4 (C-5), 133.6 (C-4a), 145.7 (C-7), 152.9 (C-1), 153.0 (C-3).

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-33-00094 мол_а.

Список литературы

1. Husain S. M., Schatzle M. A., Ludeke S., Muller M. Unprecedented role of hydronaphthoquinone tautomers in biosynthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, V. 53, p. 9806–9811.
2. Pearson M. S., Jensky B. J., Greer F. X., Hagstrom J. P., Wells N. M. Substituent effects in the keto-enol tautomerism of fused 1,4-naphthalenediols. *J. Org. Chem.* 1978. V. 43, p. 4617–4622.
3. Kündig E. P., Garcia A., Lomberger T., Bernardinelli G. Rediscovery, isolation, and asymmetric reduction of 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1,4-dione and studies of its $[Cr(CO)_3]$ complex. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006. V. 45, p. 98–101.
4. Kündig E. P., Garcia A. Diastereoselective and enantioselective reduction of tetralin-1,4-dione. *Beilstein. J. Org. Chem.* 2008. V. 37, p. 37-41.
5. Garcia A., Ouizem S., Cheng X., Romanens P., Kündig E. P. Efficient Enantioselective syntheses of sertraline, 2-epicalponol and catalponol from tetralin-1,4-dione. *Adv. Synth. Catal.* 2010. V. 352, p. 2306–2314.
6. Камший Л. П., Маматюк В. И., Коптюг В. А. Взаимодействие фенолов с кислотами Льюиса: 10. Комплексы диоксинафталинов с бромистым алюминием. *ЖОрХ.* 1974. Т. 10, с. 2194-2200. [Kamshiy L.P., Mamatuk V. I., Koptug V.A. Interaction of phenols with Lewis acids: 10.

Complexes of dioxinaphthalenes with aluminum bromide. *Rus. J. Org. Chem.* 1974. Vol. 10, p. 2194-2200. (In Russ.)]

7. Межерецкий В. В., Тюрин Р. В., Миняева Л. Г., Антонов А. К., Задорожная А. П. Полиядерные гетероциклические системы на основе 1,3-нафталиндиола I. Взаимодействие 1,3-нафталиндиола и его производных с β -дикарбонилами и α,β -непредельными дикарбонильными соединениями. *ЖОрХ.* 2006. Т. 42, с. 1473-1478. [Mezheritskii V. V., Tyurin R. V., Minyaeva L. G., Antonov A. N., Zadorozhnaya A. P. Polynuclear heterocyclic systems based on naphthakene-1,3-diol: I. Reaction of naphthalene-1,3-diol and its derivatives with β -dicarbonyl and α,β -unsaturated carbonyl compounds. *Rus. J. Org. Chem.* 1974. Vol. 10, p. 2194-2200 (In Russ.)].

8. Mukhopadhyay P., Iwashita Y., Shirakawa M., Kawano S., Fujita N., Shinkai S. Spontaneous colorimetric sensing of the positional isomers of dihydroxynaphthalene in a 1D organogel matrix. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006. 45, p. 1592-1595.

9. El-Halawany A. M., Chung M. H., Nakamura N., Ma C.-M., Nishinara T., Hattori M. Estrogenic and anti-estrogenic activities of *Cassia tora* phenolic constituents. *Chem. Pharm. Bull.* 2007. V. 55, p. 1476-1482.

10. Russel G. A., Chen P., Kim B. H., Rajararnam R. Homolytic base-promoted aromatic alkylations by alkylmercury halides. *J. Am. Chem. Soc.* 1997. V. 119, p. 8795-8801.

11. 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. С. 362-368. [Peterson I. V., Sokolenko W. A., Svirskaya N. M., Rubaylo A. I. C-alkylation of 1,4-dihydroxynaphthalene with tertiary alcohols. *J. Siberian Fed. Univ. Chem.* 2010. V. 3, p. 253-259 (In Russ.)].

12. 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. V. 51, p. 762-766.

13. 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. С. 362-368. [Peterson I. V., Sokolenko W. A., Svirskaya N. M., Rubaylo A. I. Synthesis of adamantyl derivatives of 1,6- and 1,7-dihydroxynaphthalenes. *J. Siberian Fed. Univ. Chem.* 2010. V. 3, p. 362-368 (In Russ.)].

14. 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. V. 53, p. 323-326.

15. Петерсон И. В., Соколенко В. А., Свирская Н. М., Рубайло А. И. Алкилирование 1-адамантанолом 1,8- и 1,3-дигидроксинафталинов. *Журнал СФУ. Серия: Химия.* 2016. Т. 9, С. 134-139. [Peterson I. V., Sokolenko W. A., Svirskaya N. M., Rubaylo A. I. 1-Adamantanol alkylation of 1,8- and 1,3- dihydroxynaphthalenes. *J. Siberian Fed. Univ. Chem.* 2016. V. 9, p. 134-139 (In Russ.)].