Journal of Siberian Federal University. Chemistry 3 (2010 3) 253-259
~ ~ ~

УДК 547.655:547.51

# С-алкилирование 1,4-дигидроксинафталина третичными спиртами

**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 6.09.2010, received in revised form 13.09.2010, accepted 20.09.2010

*Исследовано взаимодействие 1,4-дигидроксинафталина с третичными спиртами в трифторуксусной кислоте. Показано, что алкилирование происходит в положение 2 с последующей кето-енольной таутомерией и образованием 2-(1-трет.алкил)-2,3-дигидронафталин-1,4-дионов. С помощью $^1$H ЯМР-спектроскопии изучена кинетика кето-енольной перегруппировки 2-(1-адамантил)-2,3-дигидронафталин-1,4-диона в 2-(1-адамантил)-1,4-дигидроксинафталин под действием морфолина. 2-(1-адамантил)-1,4-дигидроксинафталин быстро окисляется кислородом воздуха в 2-(1-адамантил)-1,4-нафтохинон.*

*Ключевые слова: алкилирование, кето-енольная таутомерия, ЯМР-спектроскопия, кислотный катализ, 1,4-дигидроксинафталин.*

В работе [1] впервые было описано превращение 1,4-дигидроксинафталина (1) в его таутомерную форму – 2,3-дигидронафталин-1,4-дион. Позднее было установлено, что **1** претерпевает кето-енольную таутомерию при температуре 200$^{o}$ С [2], в трифторуксусной кислоте [3] и в суперкислотах [4] *(рис. 1)*.

Несмотря на то, что 2,3-дигидронафталин-1,4-дион кинетически стабилен при комнатной температуре и может использоваться как интермедиат в разнообразных органических и металлорганических синтезах**,** к настоящему времени в литературе описано лишь небольшое количество соединений, содержащих кето-форму соединения **1** [5-7]. В работе [3] установлено, что при кислотном катализе происходит моно О-алкилирование **1** первичными и вторичными спиртами с образованием стабильных моноэфиров.

Нами изучено алкилирование **1** третичными спиртами в среде трифторуксусной кислоты.

Известно, что различные производные **1** и 1,4-нафтохинона широко используются в фармакологии. Так, серия витаминов К, обладающих антикоагуляционным эффектом, – метилпроизводные 1,4-нафтохинона [8]. Кроме того, было установлено, что подобные соединения обладают противораковыми свойствами [9]. Многие производные адамантана также ис-

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

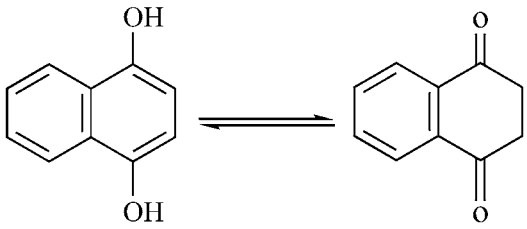


Рис. 1. Кето-енольная таутомерия **1**

пользуются в фармакологии [10-11]. Вышеперечисленные факты делают все впервые синтезированные нами соединения перспективными с точки зрения медицинской химии.

### Результаты и обсуждения

Обнаружено, что в среде $CF_3COOH$ происходит С-алкилирование соединения **1** в положение 2 с одновременной кето-енольной таутомерией и соответствующие соединения образуются в дикетонной форме (табл. 1, рис. 2).

Дикетоны **2-4** стабильны в обычных условиях. Диенольная форма соединения **2** – [2-(1-адамантил)-1,4-дигидроксинафталин] (**5**) была получена при взаимодействии с морфолином в запаянной ЯМР-ампуле под атмосферой аргона. После разгерметизации ЯМР-ампулы **5** быстро окисляется в 2-(1-адамантил)-1,4-нафтохинон (**6**) (рис. 3). Механизм подобного окисления исследован в [12]. Соединение **6** было получено ранее гомолитическим адамантилированием 1,4-нафтохинона [13].

На рис. 4 представлены $^1$H ЯМР-спектры (ароматическая часть) соединений **2, 5 и 6.** Химические сдвиги (δ, ppm) ароматических протонов в соединение **2**: 7.97-8.01 (мультиплет, $2H_{аром}$), 7.73-7.77 (мультиплет, $2H_{аром}$). Химические сдвиги ароматических протонов в соединение **5**: 8.03-8.12 (мультиплет, $2H_{аром}$), 7.36-7.43 (мультиплет, $2H_{аром}$). 6.81 (синглет, $1H_{аром}$). Химические сдвиги ароматических протонов в соединение **6**: 7.98-8.06 (мультиплет, $2H_{аром}$), 7.69-7.74 (мультиплет, $2H_{аром}$), 6.72 (синглет, $1H_{аром}$). По значениям интегралов соответствующих сигналов ароматических протонов определяли изменение концентрации кетонной и енольной форм и рассчитывали скорость реакции изомеризации **2** в **5** (рис. 5).

В результате было установлено, что при различных концентрациях морфолина реакция протекает по псевдо-первому порядку по дикетону **2** с периодом полупревращения (τ) 10,74, 2,97 и 0,96 ч соответственно (табл. 2).

Используя константы скорости (k), проведена оценка формального порядка реакции по морфолину [14]. Он оказался равен 2,74±0,06. Столь высокое значение может быть обусловлено изменением свойств растворителя при больших концентрациях морфолина.

Таблица 1. С-алкилирование **1** третичными спиртами: $R^1$ – адамантанол-1; $R^2$ – трет.бутанол; $R^3$ – трет. амиловый спирт.

| Продукт | Спирт | T, °C | Время, ч | Выход, % |
|---|---|---|---|---|
| 2 | $R^1$ | 23-25 | 75 | 86 |
| 3 | $R^2$ | 23-25 | 72 | 79 |
| 4 | $R^3$ | 23-25 | 73 | 82 |

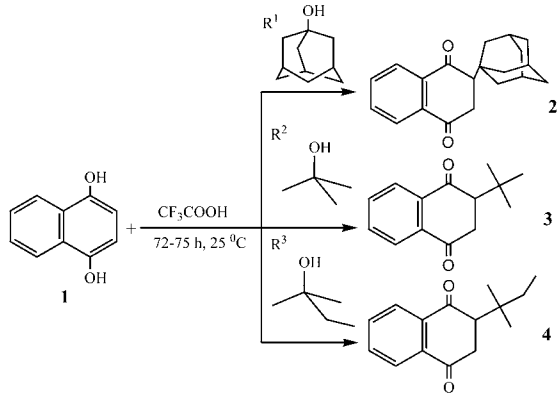


Рис. 2. С-алкилирование **1**

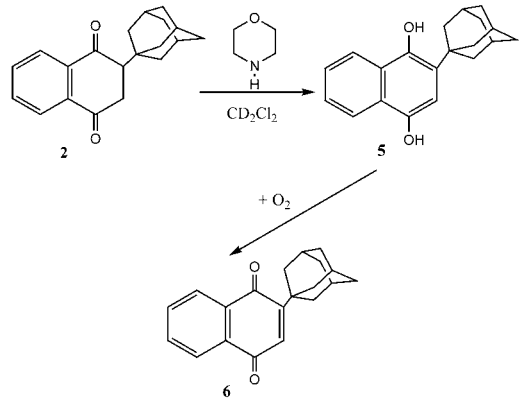


Рис. 3. Кето-енольная таутомерия **2** в **5** в запаянной ЯМР-ампуле и окисление **5** в **6**

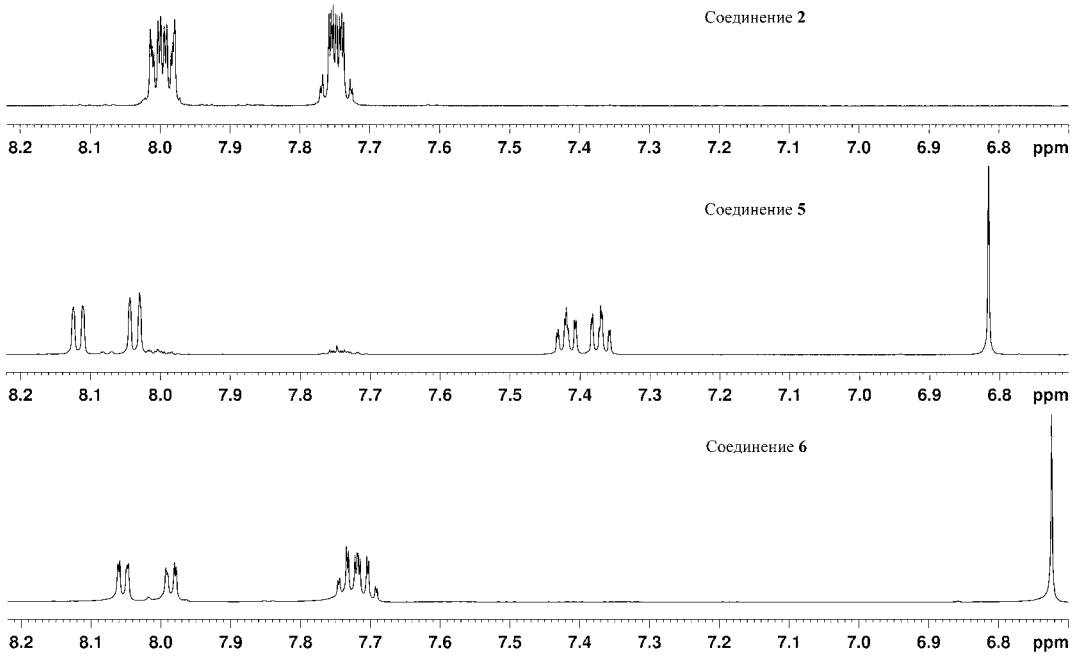


Рис. 4. $^1$H ЯМР-спектры (600 МГц, $CD_2Cl_2$, ароматическая часть) соединений **2**, **5** и **6**

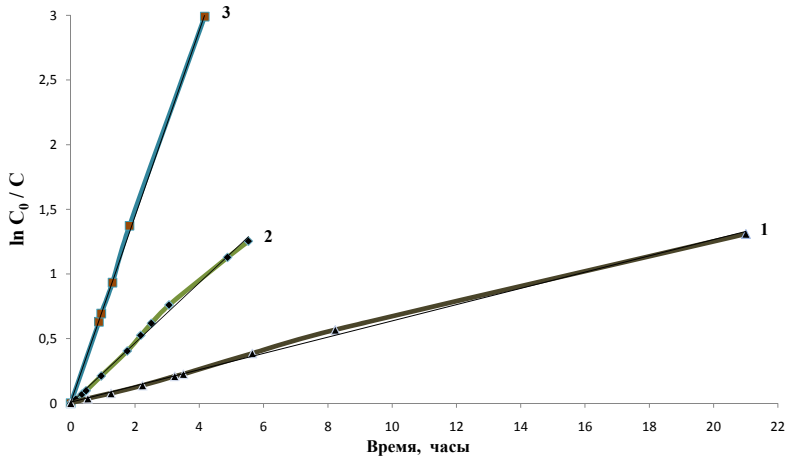


Рис. 5. Кинетические кривые изомеризации **2** в **5** при различных концентрациях морфолина: **1**. С=1.91 м/л; **2**. С=3.13 м/л; **3**. С=4.59 м/л.

Таблица 2. Данные по кинетике кето-енольной таутомерии **2** в **5.** Температура 22,4 °С.

| С [**4**], моль/л | С [Морфолин], моль/л | τ, ч | k, сек$^{-1}$ |
|---|---|---|---|
| 0,097 | 1,91 | 10,74 | $1{,}79\times10^{-5}\pm0{,}02$ |
| 0,097 | 3,13 | 2,97 | $6{,}45\times10^{-5}\pm0{,}02$ |
| 0,097 | 4,59 | 0,96 | $2{,}00\times10^{-4}\pm0{,}03$ |

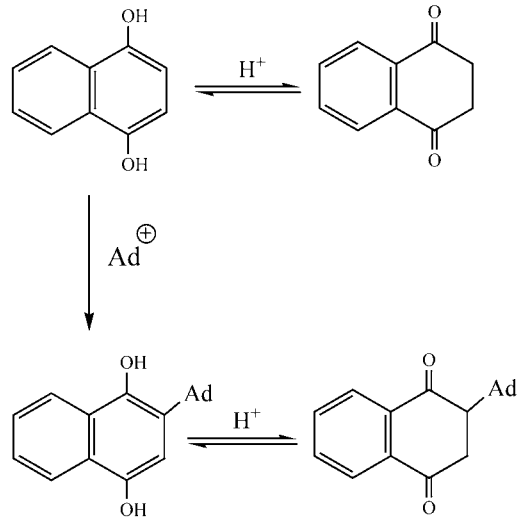


Рис. 6. Механизм С-алкилирования (Ad=адамантил-1)

Алкилирование соединения **1** в положение 2 третичными спиртами в $CF_3COOH$, в отличие от H. Laatsch [3], можно объяснить тем, что в данном случае кислотность системы достаточна для образования третичных карбкатионов как промежуточных алкилирующих агентов [4]. По-видимому, это происходит по схеме представленной на рис. 6.

Таким образом, нами разработан простой метод С-алкилирования **1** с образованием соответствующих 2-(трет.алкил)-2,3-дигидронафталин-1,4-дионов и изучена кинетика кето-енольной таутомерии соединения **2** под действием морфолина.

### Экспериментальная часть

$^1$H и $^{13}$C ЯМР-спектры (600,13 и 150,9 МГц соответственно, внутренний стандарт – ТМС) были записаны на спектрометре Bruker Avance III 600. ИК-спектры записаны на спектрометре Bruker Tensor 27. Масс-спектры измерены на хромато-масс-спектрометре Agilent 7890A с масс-селективным детектором 5975 c. Точки плавления измерены на приборе Electrothernal IA9000. Все химические реагенты производства Acros Organics.

*Общая схема синтеза соединений* **2-4**

0,5 ммоль 1,4-дигидроксинафталина (0,8 г), 0,5 ммолей третичного спирта помещали в колбу под атмосферой аргона. Добавлялась $CF_3COOH$ (10 мл, 0,13 моль), и реакционные смеси встряхивались в течение 72-75 ч при комнатной температуре. Далее реакционные смеси выливали в $H_2O$ (100 мл) и осадки подвергались вакуумной фильтрации и высушиванию.

**2-(1-адамантил)-2,3-дигидронафталин-1,4-дион** (**2**): Светло-серые кристаллы. Выход 86 %; Т.пл.: 143-145 С° (из этанола). $^1$H ЯМР (600 МГц, $CD_2Cl_2$), δ, ppm: 7.97-8.01 (м, 2H), 7.73-7.77 (м, 2H), 3.19 (дд, 1H, $^3J$= 2.80 Гц, $^2J$ =17.10 Гц), 3.05 (дд, 1H, $^2J$ =17.10 Гц, $^3J$=6.92 Гц), 2.70 (дд, 1H, $^3J$=6.92 Гц, $^3J$=2.80 Гц), 2.23-1.80 (15H, адамантановый фрагмент). $^{13}$C ЯМР (150.9 МГц, $CD_2Cl_2$), δ, ppm: 197.1, 195.4, 137.4, 135.5, 133.5, 133.2, 126.3, 125.7, 58.9, 40.4, 40.1, 38.4, 36.6, 28.6. ИК (KBr): 3351, 3071, 2922, 2898, 2848, 1688 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): m/z=294 [$M^+$]. Вычислено: $C_{20}H_{22}O_2$=294.

**2-(трет.бутил)-2,3-дигидронафталин-1,4-дион** (**3**). Масло. Выход 79 %. $^1$H ЯМР (600 МГц, $CD_2Cl_2$), δ, ppm: 8.01-8.03 (м, 2H), 7.76-7.80 (м, 2H), 3.16 (дд, 1H, $^3J$=6.52 Гц, $^2J$=16.85 Гц), 3.13 (дд, 1H, $^3J$=5.36 Гц, $^2J$=16.85 Гц), 2.93 (дд, 1H, $^3J$=5.36 Гц, $^3J$=6.52 Гц), 1.03 (с, 9H). $^{13}$C ЯМР (150.9 МГц, $CD_2Cl_2$), δ, ppm: 197.3, 195.5, 137.2, 135.3, 133.6, 133.2, 126.5, 125.0, 57.1, 39.8, 33.4, 27.8. ИК (KBr): 3059, 2963, 2873, 1685, 1665, 1595, 1463 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): (*m/z*)=216[$M^+$]. Вычислено: $C_{14}H_{16}O_2$=216.

**2-(трет.амил)-2,3-дигидронафталин-1,4-дион** (**4**). Масло. Выход 82 %. $^1$H ЯМР (600 МГц, $CD_2Cl_2$), δ, ppm: 8.00-8.04 (м, 2H), 7.75-7.79 (м, 2H), 3.12 (дд, 1H, $^3J$=5.22 Гц, $^2J$=16.80 Гц), 3.02 (дд, 1H, $^3J$=6.48 Гц, $^2J$=16.80 Гц), 2.92 (дд, 1H, $^3J$=6.48 Гц, $^3J$=5.22 Гц), 1.44 (кв, 2H, $^3J$=7.48 Гц), 0.95 (с, 3H), 0.91 (с, 3H), 0.88 (тр, 3H, $^3J$=7.48 Гц). $^{13}$C ЯМР (150.9 МГц, $CD_2Cl_2$), δ, ppm: 198.6, 196.6, 137.0, 135.2, 134.2, 133.7, 126.5, 125.8, 55.4, 39.8, 36.5, 33.0, 28.0, 24.7, 7.9. ИК (KBr): 3067, 2967, 2910, 2878, 1698, 1666, 1594, 1460 см$^{-1}$. Масс-спектр (EI): (*m/z*)= 230 [$M^+$]. Вычислено: $C_{15}H_{18}O_2$=230.

**2-(1-адамантил)-1,4-дигидроксинафталин (5)**: 1 ммоль (0,09 г) морфолина и 0,6 мл $CD_2Cl_2$ заливали в ЯМР-ампулу и помещали ее в жидкий азот. После замораживания реакционной смеси в ампулу вносили 1 ммоль (0,294 г) соединения **2.** Далее ампулу размораживали и вакуумировали под атмосферой аргона. ЯМР-спектры снимали при температуре 22,4 °С. $^1$H ЯМР (600 МГц, $CD_2Cl_2$), δ, ppm: 8.70 (уш.с, OH),

8.88 (уш.с, OH), 8.03-8.12 (м, 2H), 7.36-7.43 (м, 2H), 6.81 (с, 1H), 2.47-1.83 (15H, адамантановый фрагмент). $^{13}$C ЯМР (150.9 МГц, $CD_2Cl_2$), δ, ppm: 146.7, 142.8, 133.6, 128.5, 124.9, 124.2, 123.7, 122.1, 121.5, 107.9, 41.1, 37.1, 36.9, 29.4. Быстро окисляется в соединение **6** после разгерметизации ЯМР-ампулы.

**2-(1-адамантил)-1,4-нафтохинон (6)**: $^1$H NMR (600 МГц, $CD_2Cl_2$), δ, ppm: 7.98-8.06 (м, 2H), 7.69-7.74 (м, 2H), 6.72 (с, 1H), 2.45-1.79 (м, 15H, адамантановый фрагмент). $^1$H ЯМР-спектр идентичен описанному авторами [13]. $^{13}$C NMR (150.9 МГц, $CD_2Cl_2$), δ, ppm: 185.7, 184.7, 158.0, 134.3, 133.8, 133.6, 133.2, 131.37, 126.7, 125.2, 40.4, 38.1, 36.7, 28.6.

*Авторы выражают благодарность Е.Г. Струковой (ЦКП СФУ) за съемку масс-спектров, И.В. Корольковой (ИХХТ СО РАН) за съемку ИК-спектров и О.С. Чудину (ИХХТ СО РАН) за помощь в проведении экспериментов с герметизацией ЯМР-ампул.*

**Список литературы**

1. Thomson R. H. The structure of β-hydrojuglone and related compounds. Keto-enols of the naphthalene series // *J. Chem. Soc.* 1950. p.1737-1742.

2. Pearson M. S., Jensky B.J., Greer B. J., Hagston 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. Laatsch H. Einfache und regioselektive Synthese von Naphthohydrochinon-monoalkylethern über 2,3-Dihydro-naphthochinone // Liebigs Ann. Chem. 1980. V.1. P.140-157.

4. Коптюг В.А., Репинская И.Б., Шакиров М.М., Колтунов К.Ю. Моно- и дипротонирование производных 1-нафтола в сильных кислотах // *ЖОрХ*. 1988. Т.24. С.1907-1916.

5. Kundig E. P., Garcia A. E., Lomberget T. 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.

6. Garcia Á. E., Kündig E. P., Lomberget T., Bragg R., Poulard C., Bernardinelli G. Tetrahydronaphthalene-1,4-dione and its Chromiumtricarbonyl Complex // *Chimia*. 2007. V.61. P.169-171

7. Kundig E. P., Garcia A. E. Diastereoselective and enantioselective reduction of tetralin-1,4-dione // *Beilstein J. Org. Chem.* 2008. V.4. *№ 37.*

8. Murahashi S.I, Fujii A., Inubushu, Y., Komiya N. Synthesis of 2-substituted quinones, vitamin $K_3$, and vitamin $K_1$ from p-cresol. BF3_OEt2-catalyzed methyl migration of 4-tert-butyldioxycyclohexadienones // *Tetrahedron Lett.* 2010**.** V.51. P. 2339-2341.

9. Kayashima T., Mori M., Yoshida H., Mizushina Y., Matsubara K. 1,4-Naphthoquinone is a potent inhibitor of human cancer cell growth and angiogenesis // *Cancer lett.* 2009. V.278. P.34-40.

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

11. 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. №.46. С. 64-72.

12. Kim Y. H., Kim K. S., Lee, H. K. Oxidation of benzylic methylene compounds to ketones with 2-nitrobenzene peroxysulfonyl radical formed from its chloride and superoxide // *Tetrahedron Lett.* 1989. V.46. P.6357-6360.

13. Barton D., Sas W. The invention of radical reactions. Part XIX. The synthesis of very hindered quinones // *Tetrahedron*. 1990. V.46. p. 3419-3430.

14. Эмануэль Н.М., Кнорре Д.Г. Курс химической кинетики. М.: Высшая школа, 1969**.**

# C-alkylation of 1,4-dyhydroxynaphthalene with Tertiary Alcohols

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

*[a] Institute of Chemistry and Chemical Technology*
*42 Karl Marx st., Krasnoyarsk, 660049 Russia,*
*[b] Siberian Federal University*
*79 Svobodniy, Krasnoyarsk, 660062 Russia*

*The interaction of 1,4-dyhydroxynaphthalene with tertiary alcohols in trifluoroacetic acid was investigated. It was shown, that alkylation occurred in position 2 with formation of 2-(tert.alkyl)-2,3-dihydronaphthalene-1,4-diones. Kinetic of keto-enol tautomerization 2-(1-adamantyl)-2,3-dihydronaphthalene-1,4-dione into 2-(1-adamantyl)-1,4-dyhydroxynaphthalene by morpholine action was analyzed using $^1$H NMR spectroscopy. 2-(1-adamantyl)-1,4-dyhydroxynaphthalene was quickly oxidized into 2-(1-adamantyl)-1,4-naphthoquinone by atmospheric oxygen.*

*Keywords: Alkylation, keto-enol tautomerization, NMR-spectroscopy, 1,4-dihydroxynapthalene, acid catalisys.*