

УДК 547,51+547,562+547,563+547,565

Алкилирование 1-адамантанолом производных фенола

**В.А. Соколенко^а, Н.М. Свирская^а,
И.В. Петерсон^{а*}, А.А. Кондрасенко^а, А.И. Рубайло^{а,б*}**
*^аИнститут химии и химической технологии СО РАН,
Россия, 660036, Красноярск, Академгородок, 50, стр. 24
^бСибирский федеральный университет,
Россия, 660041, Красноярск, пр. Свободный, 79*

Received 17.12.2013, received in revised form 28.12.2013, accepted 10.02.2014

Взаимодействие замещенных фенолов с 1-адамантанолом в присутствии 1-бромадамантана, а также реакция 1-адамантанола с галогенфенолами в трифторуксусной кислоте приводят к продуктам моно- и диалкилирования.

Ключевые слова: алкилирование, фенолы, адамантан.

Среди адамантилзамещенных фенолов вызывают интерес соединения, содержащие объемный адамантильный радикал в *орто*-положении к оксигруппе фенола. Такие пространственно-затрудненные фенолы, являясь эффективными антиоксидантами, могут применяться в качестве стабилизаторов полимерных материалов, присадок к топливам и маслам [1]. Изучена антиокислительная способность фенолов, содержащих объемный адамантильный радикал в *орто*- и *пара*-положениях, и установлено, что в модельной реакции окисления кумола наиболее активны *орто*-адамантилфенолы [2]. Опубликованы способы ингибирования термополимеризации при переработке жидких продуктов пиролиза, где ингибиторами служат 2,6-ди(1-адамантил)-4-метилфенол, 2,4-ди(1-адамантил)-6-метилфенол, 3,5-ди(1-адамантил)-2-гидроксифенол [3].

Известно несколько способов получения 6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойной кислоты, лекарственного препарата адапалена, относящегося к классу атипичных синтетических ретиноидов, применяющихся в дерматологической практике как эффективное средство против угревой сыпи [4].

В продолжение исследования реакции адамантирования фенолов [5, 6] изучено взаимодействие производных фенола с 1-адамантанолом в различных условиях. Недавно [7] нами

был предложен простой и экологичный способ получения диадамантилированных фенолов (в том числе 4-галогенсодержащих) взаимодействием фенолов с 1-адамантанолом в присутствии 1-бромадамантана. Известен способ получения 3-(1-адамантил)-4- гидроксиацетофенона нагреванием 4-гидроксиацетофенона с 1-адамантанолом в уксусной кислоте в присутствии кислых ионообменных смол [8].

Результаты и обсуждение

В настоящей работе показана возможность реакции 4-гидроксиацетофенона с 1-адамантанолом в присутствии 1-бромадамантана при 210 °С без растворителя с образованием моно- или диадамантильных производных, но с меньшим количеством 1-бромадамантана, чем мы ранее использовали [7]. Температура плавления и спектральные характеристики 3-(1-адамантил)-4-гидроксиацетофенона (**1**) совпали с литературными [8]. Нами получен из соединения **1**, оксим 3(1-адамантил)-4-гидроксиацетофенона (**1a**). Из оксима **1a** перегруппировкой Бекмана при нагревании в трифторуксусной кислоте получен 2-(1-адамантил)-ацетаминифенол (**3**) – адамантилированный аналог парацетамола с выходом 90 %. Это же соединение **3** образуется и при взаимодействии 4-ацетаминифенола с 1-бромадамантаном при нагревании в ледяной уксусной кислоте с выходом 30 % (рис. 1).

Ранее [9] сообщалось об алкилировании фенола 1-адамантанолом в трифторуксусной кислоте при комнатной температуре с образованием 4-(1-адамантил)фенола с выходом 79 %. Мы нашли, что при взаимодействии фенола с избытком 1-адамантанола в этих условиях главным продуктом является 2,4-ди(1-адамантил)фенол (**4a**, 70 %) (рис. 2). Описано получение соединения **4a** реакцией фенола с 1-адамантанолом в присутствии дифенилди-тиофосфата алюминия в качестве катализатора в смеси с моно 2- и 4-, 2,6-ди и 2,4,6-три(1-адамантил)фенолами и адамантиловым эфиром фенола с выходом в пределах 1,4-9,8 % [10].

В работе [2] рекомендуется использовать в качестве антиоксидантов фенолы типа *бис*[2-гидрокси-3-(1-адамантил)-5-метилфенил]метана, где адамантильные группы пространственно удалены. Его строение аналогично строению ингибитора «Продукт 2246», в котором *трет*-бутильные группы замещены на адамантильные. Из соединения **4a** конденсацией с формальдегидом нами получен *бис*[2-гидрокси-3,5-ди(1-адамантил)фенил]метан **5** (рис. 2). В нем и метильные группы заменены на адамантильные. При помощи гетероядерных методов двумерной ЯМР-спектроскопии сделаны отнесения адамантильных фрагментов в *орто*- и *пара*-положениях.

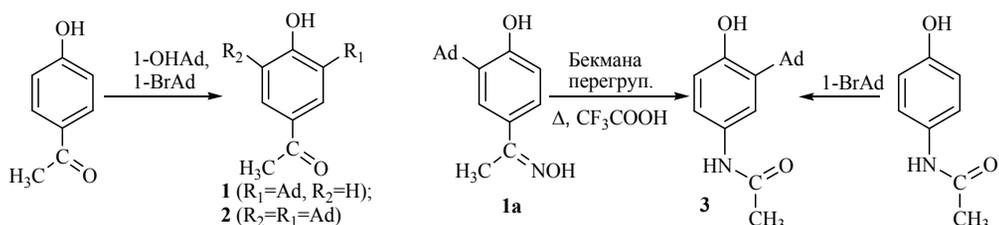


Рис. 1. Схема синтеза соединений **1-3**

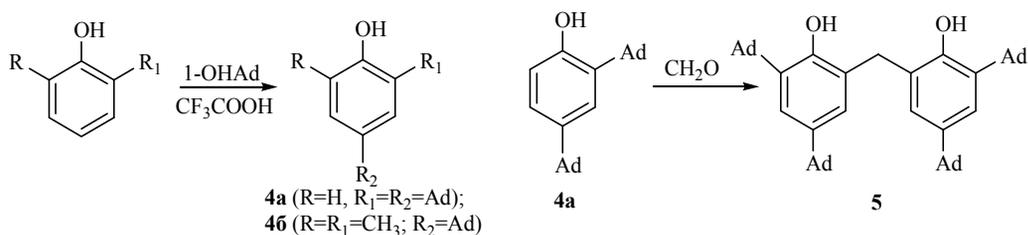


Рис. 2. Схема синтеза соединений **4a**, **4b** и **5**

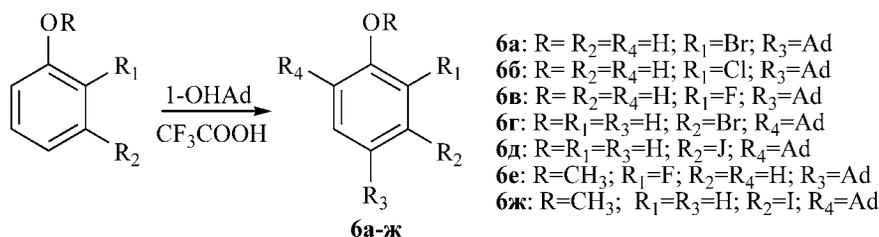


Рис. 3. Схема синтеза соединений **6a-ж**

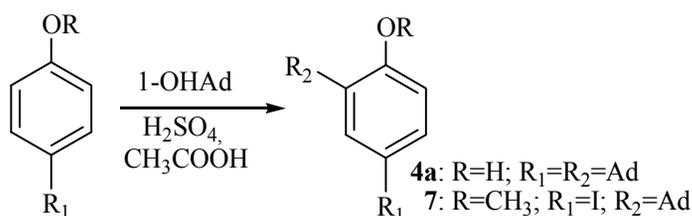


Рис. 4. Схема синтеза соединений **4a** и **7**

Орто- и *мета*-галогенфенолы и их анизолы легко взаимодействуют при комнатной температуре с 1-адамантолом в трифторуксусной кислоте (рис. 3). 2,6-Ксиленол легко реагирует с 1-адамантолом в этих же условиях с образованием 2,6-диметил-4-(1-адамантил)фенола **4b** с выходом 92 % (рис. 2), в то время как при взаимодействии его с 1-бромадамантаном при нагревании соединение **4b** образуется с 50%-ным выходом [11].

Недавно нами [12] предложен новый способ получения 2-(1-адамантил)-4-бромфенола и упрощенный способ получения 2-(1-адамантил)-4-броманизола в одну стадию вместо двух; эти соединения являются промежуточными продуктами в синтезе адапалена. Аналогично из 4-иоданизола взаимодействием с 1-адамантолом при комнатной температуре в смеси уксусной и серной кислот получен 2-(1-адамантил)-4-иоданизол (**7**, рис. 4). Также мы обнаружили, что 2,4-ди(1-адамантил)фенол **4a** является главным продуктом и при проведении реакции 4-(1-адамантил)фенола с 1-адамантолом в среде серной и уксусной кислот [13] при комнатной температуре, но выход его понижается до 53 % (рис. 4).

Таким образом, используя разработанные нами способы алкилирования, можно синтезировать адамантилированные производные разнообразных фенолов.

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».

3-(1-Адамантил)-4-гидроксиацетофенон (1)

4-Гидроксиацетофенон (0,272 г, 2 ммоль) смешивали с 1-адамантолом (0,152 г, 1 ммоль) и 1-бромадамантаном (0,02 г, 0,1 ммоль) в автоклаве и нагревали при температуре 210 °С в течение 10 ч. Охлажденную реакционную смесь растворили в ацетоне и вылили в воду, осадок промыли водой. Продукт перекристаллизовали из этанола. Выход 0,222 г, 82 %. Т. пл. 182-184 °С (183-185 °С [8]).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 7,93 (д, $^3J=2,2$, 1H, H_3); 7,74 (дд, $^3J=8,3, 2,2$, 1H, H_5); 6,76 (д, $^3J=8,25$, 1H, H_6); 6,10 (с, 1H, OH), 2,59 (с, 3H, Ac- CH_3); 2,17 (м, 6H, Ad- $\text{H}\beta$); 2,12 (м, 3H, Ad- $\text{H}\gamma$); 1,83-1,79 (м, 6H, Ad- $\text{H}\delta$).

^{13}C (δ , м.д.): 197,6 (Ac-CO); 159,7 (C_1); 136,4 (C_2); 130,9 (C_4); 128,1 (C_3); 128,1 (C_5); 116,6 (C_6); 40,3 (Ad-C β); 36,7(Ad-C δ); 36,5(Ad-C α); 28,7 (Ad-C γ); 26,2 (Ac- CH_3).

Оксим 3-(1-адамантил)-4-гидроксиацетофенона (1a)

К 3-(1-адамантил)-4-гидроксиацетофенону (0,270 г, 1 ммоль) в 2,5 мл водно-спиртового раствора солянокислого гидросиламина (1,75 г $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ на 5 мл воды и 20 мл этанола) по каплям добавляли 20%-ный раствор NaOH до нейтральной реакции, выдерживали около 1 ч и выливали в воду, осадок сушили, выход 0,27 г, 95 %. Т. пл. 204 °С (разл.).

Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м.д.): 10,76 (уш.с., 1H, NOH), 7,41 (д, $^3J=1,9$, 1H, H_3), 7,22 (дд, $^3J=8,3, 1,9$, 1H, H_5), 6,72 (д, $^3J=8,3$, 1H, H_6), 3,22 (уш.с., 1H, OH), 2,04 (с, 3H, Ac- CH_3), 2,03 (м, 6H, Ad- $\text{H}\beta$), 1,99 (м, 3H, Ad- $\text{H}\gamma$), 1,68 (м, 6H, Ad- $\text{H}\delta$).

^{13}C (δ , м.д.): 157,1 (C_1), 153,2 (C-NOH), 135,5 (C_2), 127,9 (C_4), 116,3 (C_6), 124,5 (C_5), 123,8 (C_3), 40,2 (Ad-C β), 36,9 (Ad-C δ), 36,5 (Ad-C α), 28,7 (Ad-C γ), 11,7 (Ad-C α).

Соединение (2) получено аналогично.

3,5-Ди(1-адамантил)-4-гидроксиацетофенон (2)

Получен из 4-гидроксиацетофенона (0,136 г, 1 ммоль), 1-адамантола (0,304 г, 2 ммоль) и 1-бромадамантана (0,03 г, 0,15 ммоль) при нагревании при 210 °С в течение 15 ч. Выход 0,307 г, 76 %. Т. пл. 206-208 °С. Найдено, %: C 83,25; H 8,77, $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 83,37; H 8,98,

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 7,82 (с, 2H, $\text{H}_3\text{-H}_5$), 5,91 (уш.с., 1H, OH), 2,58 (с, 3H, Ac- CH_3), 2,18 (м, 6H, Ad- $\text{H}\beta$), 1,85-1,82 (м, 6H, Ad- $\text{H}\delta$), 2,17 (м, 3H, Ad- $\text{H}\gamma$).

^{13}C (δ , м.д.): 197,6 (Ac-CO); 159,1 (C_1); 136,3 (C_2); 129,0 (C_4); 125,9 (C_3, C_5); 42,0 (Ad-C β); 36,6 (Ad-C α); 35,4 (Ad-C δ); 27,8 (Ad-C γ); 26,2 (Ac- CH_3).

2-(1-Адамантил)-4-ацетиламинофенол (3) (перегруппировка Бекмана)

А. Раствор оксима (0,5 г, 1,8 ммоль) в 1,5 мл трифторуксусной кислоты медленно прибавляли к 0,76 мл кипящей CF_3COOH , выдерживали смесь при кипении 30 мин. После удаления

под вакуумом CF_3COOH остаток промывали водой, сушили и перекристаллизовывали. Выход 0,45 г, 90 %. Т. пл. 195-196 °С (этанол). Спектр ЯМР ^1H (Ацетон- d_6 , δ , м.д.): 8,88 (уш.с., 1H, NH), 8,11 (уш.с., 1H, OH), 7,41 (дд, $^3J=8,49$, 2,49, 1H, H₅), 7,21 (д, $^3J=2,49$, 1H, H₃), 6,72 (д, $^3J=8,49$, 1H, H₆), 2,20 (с, 3H, CH₃), 2,18 (м, 6H, Ad-H β), 1,81-1,79 (м, 6H, Ad-H δ), 2,04 (м, 3H, Ad-H γ).

^{13}C (δ , м.д.): 168,5 (Ac), 152,4 (C₁), 135,5 (C₂), 124,1 (C₃), 118,4 (C₅), 115,6 (C₆), 40,2 (Ad-C β), 36,4 (Ad-C α), 36,3 (Ad-C δ), 22,7 (Ad-C γ).

Б. 1-Бромадамантан (0,430 г, 2 ммоль) и ацетаминофенол (0,755 г, 5 ммоль) кипятили в 5 мл ледяной уксусной кислоты в атмосфере аргона в течение 2 ч. Охлаждали, выливали в воду, осадок промывали водой до нейтральной реакции, сушили. Колоночной хроматографией (сорбент силикагель 100-160 μ), элюент бензол-метилацетат выделен продукт 0,170 г, 30 %. Т. пл. 195-196 °С. Найдено, %: C 75,68, H 8,08, N 4,93 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ Вычислено, %: C 75,75, H 8,12, N 4,81,

Спектр ЯМР ^1H (Ацетон- d_6 , δ , м.д.): 8,88 (уш.с., 1H, NH), 8,11 (уш.с., 1H, OH), 7,41 (дд, $^3J=8,49$, 2,49, 1H, H₅), 7,21 (д, $^3J=2,49$, 1H, H₃), 6,72 (д, $^3J=8,49$, 1H, H₆), 2,20 (с, 3H, CH₃), 2,18 (м, 6H, Ad-H β), 1,81-1,79 (м, 6H, Ad-H δ), 2,04 (м, 3H, Ad-H γ).

^{13}C (δ , м.д.): 168,5 (Ac), 152,4 (C₁), 135,5 (C₂), 124,1 (C₃), 118,4 (C₅), 115,6 (C₆), 40,2 (Ad-C β), 36,4 (Ad-C α), 36,3 (Ad-C δ), 22,7 (Ad-C γ).

2,4-Ди(1-адамантил)фенол (4a)

А. К раствору фенола (0,094 г, 1 ммоль) в 3 мл трифторуксусной кислоты при перемешивании добавили 1-адамантолом (0,380 г, 2,5 ммоль) и выдерживали при 30 °С в течение 24 ч. К смеси добавили 15 мл воды. Осадок отфильтровали, промыли раствором соды, высушили. Выход 0,254 г (70 %). Т. пл. 305-306 °С [10].

Б. К раствору 4-(1-адамантил)фенола (0,228 г, 1 ммоль) и 1-адамантола (0,152 г, 1 ммоль) в 1,5 мл ледяной уксусной кислоте прикапывали 0,3 мл концентрированной серной кислоты и выдерживали при 30 °С в течение 24 ч. К смеси добавили воду со льдом и отфильтровали осадок, промыли раствором соды, высушили. Выход 0,192 г (53 %). Т. пл. 305-306 °С.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 7,26 (д, $^3J=2,3$, 1H, H₃), 7,07 (дд, $^3J=8,2$, 2,3, 1H, H₅), 6,63 (д, $^3J=8,2$, 1H, H₆), 4,62 (с, 1H, OH), 2,17 (м, 6H, Ad-H δ), 2,12 (м, 6H, Ad-H δ), 1,92 (м, 6H, Ad-H β), 1,82 (м, 6H, Ad-H β), 1,80-1,75 (м, 6H, Ad-H γ).

ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 151,8 (C₁), 143,4 (C₄), 135,4 (C₂), 123,3 (C₃), 122,8 (C₅), 116,1 (C₆), 43,4 (Ad-C β), 40,5 (Ad-C β), 36,9 (Ad-C δ), 36,8 (Ad-C α), 36,7 (Ad-C δ), 35,8 (Ad-C α), 28,9 (Ad-C γ).

Бис[2-гидрокси-3,5-ди(1-адамантил)фенил]метан (5)

К смеси 2,4-ди(1-адамантил)фенола (1,01 г, 5 ммоль), 2 мл воды, 0,01 мл концентрированной серной кислоты, 0,01 г бензолсульфокислоты в 6 мл гептана при нагревании до 80-85 °С и перемешивании прикапывали 1,4 мл формалина в течение 30 мин. После выпадения белых кристаллов сшитого продукта отфильтровывали, промывали небольшим количеством воды, гептана и сушили на воздухе. Выход 2,98 г (87 %). Т. пл. 270-271 °С. Найдено, %: C 86,38; H 9,35, $\text{C}_{53}\text{H}_{68}\text{O}_2$ Вычислено, %: C 86,44; H 9,29.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 7,16 (д, $^3J=2,0$, 2H, H₄); 7,15 (д, $^3J=2,0$, 2H, H₆); 3,96 (с, 2H, CH₂); 2,14 (м, 12H, Ad-H β); 2,12 (м, 12H, Ad-H β); 2,12 (м, 6H, Ad-H γ); 1,81-1,77 (м, 12H, Ad-H δ); 1,81 (м, 12H, Ad-H δ); 1,92 (м, 6H, Ad-H γ).

ЯМР ^{13}C : 150,4 (C_2); 143,3 (C_3); 135,7 (C_5); 125,6 (C_1); 124,4 (C_6); 122,0 (C_4); *орто*-Ad: 40,8 (Ad-C β); 36,8 (Ad-C δ); 28,7 (Ad-C γ); *пара*-Ad: 43,3 (Ad-C β); 36,7 (Ad-C δ); 28,7 (Ad-C γ).

2,6-Диметил-4-(1-адамантил)фенол (4б)

К раствору 2,6-диметилфенола (0,242 г, 2 ммоль) в 2,5 мл трифторуксусной кислоты при перемешивании добавили 1-адамантол (0,304 г, 2 ммоль), выдержали при комнатной температуре в течение 48 ч. К смеси добавили 15 мл воды, осадок отфильтровали, промыли раствором соды, высушили. Выход 0,470 г (92 %). Т. пл. 160,5-161 °С (161 °С [11]).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 7,00 (с, 2H, H $_3$ -H $_5$), 4,48 (уш.с., 1H, OH), 2,28 (с, 6H, CH $_3$), 2,11 (м, 3H, Ad-H γ), 1,91 (м, 6H, Ad-H β), 1,81-1,77 (м, 6H, Ad-H δ).

ЯМР ^{13}C : 150,0 (C_1), 143,4 (C_4), 125,1 (C_3 , C_5), 122,2 (C_2 , C_6), 43,3 (Ad-C β), 36,8 (Ad-C δ), 35,4 (Ad-C α), 28,9 (Ad-C γ), 16,1 (CH $_3$).

Соединения (6а-ж) получены аналогично.

2-Бром-4-(1-адамантил)фенол(6а)

Получен из 2-бромфенола (0,173 г, 1 ммоль) и 1-адамантола (0,152 г, 1 ммоль) в 2 мл трифторуксусной кислоты. Выход 0,246 г (80 %). Т. пл. 108-109 °С (107-108 °С [14]).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 7,44 (д, $^3J=2,31$, 1H, H $_3$), 7,23 (дд, $^3J=8,54$, 2,31, 1H, H $_5$), 6,99 (д, $^3J=8,54$, 1H, H $_6$), 5,19 (уш.с., 1H, OH), 2,12 (м, 3H, Ad-H γ), 1,88 (м, 6H, Ad-H β), 1,81-1,76 (м, 6H, Ad-H δ).

ЯМР ^{13}C : 149,7 (C_1); 145,3 (C_4); 128,3 (C_3); 125,6 (C_5); 115,4 (C_5); 110,0 (C_2); 43,1 (Ad-C β); 36,5 (Ad-C δ); 35,7 (Ad-C α); 28,7 (Ad-C γ).

2-Хлор-4-(1-адамантил)фенол (6б)

Получен из 2-хлорфенола (0,129 г, 1 ммоль) и 1-адамантола (0,152 г, 1 ммоль) в 2 мл трифторуксусной кислоты. Выход 0,180 г (76 %). Т. пл. 110-111 °С. Найдено, %: C 73,14; H 7,32, C $_{16}$ H $_{19}$ ClO. Вычислено, %: C 73,10; H 7,23.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 7,45 (д, $^3J=1,74$, 1H, H $_3$), 7,25 (дд, $^3J=8,46$, 2,27, 1H, H $_5$), 7,04 (д, $^3J=8,71$, 1H, H $_6$), 5,38 (уш.с., 1H, OH), 2,12 (м, 3H, Ad-H γ), 1,89 (м, 6H, Ad-H β), 1,81-1,76 (м, 6H, Ad-H δ).

ЯМР ^{13}C : 148,9 (C_1), 145,1 (C_4), 125,6 (C_3), 125,0 (C_5), 119,5 (C_2), 115,7 (C_6), 43,3 (Ad-C β), 36,7 (Ad-C δ), 35,8 (Ad-C α), 29,0 (Ad-C γ).

2-Фтор-4-(1-адамантил)фенол (6в)

Получен из 2-фторфенола (0,112 г, 1 ммоль) и 1-адамантола (0,152 г, 1 ммоль) в 2 мл трифторуксусной кислоты. Выход 0,172 г (70 %). Т. пл. 144-145 °С. Найдено, %: C 78,10; H 7,64, C $_{16}$ H $_{19}$ FO. Вычислено, %: C 78,05; H 7,72.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 7,10 (дд, $^3J=12,96$, 2,25, 1H, H $_3$), 7,04 (ддд, $^3J=8,57$, 2,25, 0,86, 1H, H $_5$), 6,96 (дд, $^3J=9,21$, 8,57, 1H, H $_6$), 4,43 (уш.с., 1H, OH), 2,12 (м, 3H, Ad-H γ), 1,88 (м, 6H, Ad-H β), 1,81-1,76 (м, 6H, Ad-H δ).

ЯМР ^{13}C : 150,7 ($J_{\text{HF}}=235,6$, C_2); 144,9 ($J_{\text{HF}}=4,9$, C_4); 140,7 ($J_{\text{HF}}=13,4$, C_1); 120,7 ($J_{\text{HF}}=3,7$, C_6); 116,4 ($J_{\text{HF}}=1,9$, C_5); 112,1 ($J_{\text{HF}}=18,2$, C_3); 43,2 (Ad-C β); 36,5 (Ad-C δ); 35,6 (Ad-C α); 28,8 (Ad-C γ).

2-(1-адамантил)-5-бромфенол (6г)

Получен из 3-бромфенола (0,173 г, 1 ммоль) и 1-адамантола (0,152 г, 1 ммоль) в 2 мл трифторуксусной кислоты. Выход 0,295 г (96 %). Т. пл. 112-114 °С. Найдено, %: С 62,63; Н 6,27, С₁₆Н₁₉BrO. Вычислено, %: С 62,54; Н 6,24.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 8,79 (с, OH), 7,09 (д, ³J=8,40, 1H, H₃), 7,15 (д, ³J=2,19, 1H, H₆), 6,97 (дд, ³J=8,40, 2,12, 1H, H₄), 2,15 (м, 6H, Ad-Hβ), 1,80 (м, 9H, Ad-Hδ, Ad-Hγ).

ЯМР ¹³C: 155,0 (C₁), 135,5 (C₂), 128,3 (C₃), 123,6 (C₄), 119,5 (C₆), 119,2 (C₅), 40,2 (Ad-Cβ), 36,8 (Ad-Cδ), 36,3 (Ad-Cα), 28,8 (Ad-Cγ).

2-(1-адамантил)-5-иодфенол (6д)

Получен из 3-иодфенола (0,220 г, 1 ммоль) и 1-адамантола (0,152 г, 1 ммоль) в 2 мл трифторуксусной кислоты. Выход 0,202 г (57 %). Т.пл. 127 °С. Найдено, %: С 54,30; Н 5,46, С₁₆Н₁₉IO. Вычислено, %: С 54,24; Н 5,40.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 7,25(дд, ³J=8,41, 1,74, 1H, H₄), 7,02 (д, ³J=1,58, 1H, H₆), 6,95 (д, ³J=8,38, 1H, H₃), 4,57 (уш.с., 1H, OH), 2,10 (м, 9H, Ad-Hβ, Ad-Hγ), 1,80 (м, 6H, Ad-Hδ).

ЯМР ¹³C: 155,1 (C₁); 136,3 (C₂); 129,7 (C₄); 128,6 (C₃); 125,2 (C₆); 90,4 (C₅); 40,2 (Ad-Cβ); 36,8 (Ad-Cδ); 36,5 (Ad-Cα); 28,7 (Ad-Cγ).

2-Фтор-4-(1-адамантил)анизол (6е)

Получен из 2-фторанизола (0,126 г, 1 ммоль) и 1-адамантола (0,152 г, 1 ммоль) в 2 мл трифторуксусной кислоты. Выход 0,161 г (62 %). Т. пл. 114-115 °С. Найдено, %: С 78,52; Н 8,16, С₁₇Н₂₁FO. Вычислено, %: С 78,43; Н 8,13.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 7,11 (ддд, ³J=8,71, 2,33, 2,09, 1H, H₅), 7,07 (дд, ³J=13,75, 2,33, 1H, H₃), 6,88 (дд, ³J=8,84, 8,71, 1H, H₆), 3,85 (с, 3H, OCH₃), 2,11 (м, 6H, Ad-Hβ), 1,84 (м, 3H, Ad-Hγ), 1,81-1,78 (м, 6H, Ad-Hδ).

ЯМР ¹³C: 152,9 (J_{HF}=244,0, C₂); 145,0 (J_{HF}=11,2, C₁); 144,9 (J_{HF}=5,58, C₄); 120,0 (J_{HF}=3,5, C₆); 112,9 (C₅); 112,9 (J_{HF}=16,8, C₃) 56,2 (OCH₃); 43,1 (Ad-Cγ); 36,6 (Ad-Cδ); 35,5 (Ad-Cα); 28,8 (Ad-Cβ).

2-(1-адамантил)-5-иодоанизол (6ж)

Получен из 3-йоданизола (0,234 г, 1 ммоль) и 1-адамантола (0,152 г, 1 ммоль) в 2 мл трифторуксусной кислоты. Выход 0,132 г (36,4 %). Т. пл. 151-152 °С. Найдено, %: С 55,39; Н 5,75, С₁₇Н₂₁IO. Вычислено, %: С 55,45; Н 5,74.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 7,26 (дд, ³J=8,25, 1,69, 1H, H₄), 7,15 (д, ³J=1,69, 1H, H₆), 6,93 (д, ³J=8,25, 1H, H₃), 3,83 (с, 3H, OCH₃), 2,05 (м, 9H, Ad-Hβ Ad-Hγ), 1,78 (м, 6H, Ad-Hδ).

ЯМР ¹³C: 159,4 (C₁); 138,3 (C₄); 129,5 (C₂); 128,1 (C₃); 120,6 (C₆); 90,7 (C₅); 55,2 (OCH₃); 40,2 (Ad-Cβ); 37,8 (Ad-Cα); 37,1 (Ad-Cδ); 28,9 (Ad-Cγ).

2-(1-Адамантил)-4-иоданизол (7)

4-Йоданизол в количестве 0,261 г, 1,14 ммоль смешивают с 1-адамантолом (0,173 г, 1,14ммоль) в 1,5 мл ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре и затем прикапы-

вают 0,6 мл концентрированной серной кислоты. Выдерживают 4 сут при комнатной температуре и после охлаждения реакционную смесь разбавляют водой, продукт отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 0,380 г (91,5 %). Т.пл. 124-125°C (гексан). Найдено, %: С 55,52; Н 5,70, С₁₇Н₂₁О. Вычислено, % : С 55,45; Н 5,74.

ЯМР ¹H: (CDCl₃, δ, м.д.): 1,82 (с, 6H); 2,11 (с, 9H); 3,85 (3H, OCH₃); 6,67 (д, 1H, H₆; J=8,4 Гц); 7,50 (дд, ³J=2,29, 1H, H₅); 7,51 (д, ³J=2,29, 1H, H₃).

ЯМР ¹³C: 158,6 (C1); 141,1 (C4); 135,5 (C3); 135,3 (C5); 113,8 (C6); 83,6 (C2); 54,9 (OCH₃); 40,2 (Ad-Cβ); 37,0 (Ad-Cα); 36,8 (Ad-Cδ); 28,8 (Ad-Cγ).

Список литературы

1. Рогинский В.А. *Фенольные антиоксиданты. Реакционная способность и эффективность*. М., Наука, 1998, 149 с.
2. 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.
3. Пат. РФ 246014, опубл. 10. 09. 2012; Пат. РФ 246016, опубл. 10.09.2012; Гоготов А.Ф., До Тьем Тай, Соколенко В.А., Свирская Н.М., Дам Тхи Тхань Хай, Руденко Д.С., Петерсон И.В., Рубайло А.И., Станкевич В.С. Одноатомные адамантилфенолы как высокоэффективные ингибиторы полимеризации для процессов переработки жидких продуктов пиролиза // *Нефтепереработка и нефтехимия*. 2013. № 4, С. 18-21; Гоготов А.Ф., До Тьем Тай, Соколенко В.А., Свирская Н.М., Дам Тхи Тхань Хай, Руденко Д.С., Когай Т.И., Петерсон И.В., Рубайло А.И., Станкевич В.С. Оценка ингибирующей активности диадамантилированных производных пирокатехина и гидрохинона при переработке жидких продуктов пиролиза // *Нефтепереработка и нефтехимия*. 2013. № 9. С. 24-28.
4. 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, 38, 4993; Пат. WO 2007/125542, опубл. 08.11.2007; CN 101955417, опубл. 26.01.2011.
5. Соколенко В.А., Свирская Н.М., Павленко Н.И.. Адамантилирование 1- и 2-нафтолов 1-адамантолом в трифторуксусной кислоте // *ЖОрХ*. 2007. Т. 43. № 5. С. 783-784.
6. Соколенко В.А., Свирская Н.М., Когай Т.И., Карпова М.С., Королькова И.В. Диадамантилирование двухатомных фенолов и их производных // *Журн. прикл. хим.* 2008. 81. № 3. С. 524-525.
7. Соколенко В.А., Свирская Н.М., Рубайло А.И. Взаимодействие фенолов с 1-адамантолом в присутствии 1-бромадамантиана // *Изв. АН. Сер. хим.* 2013. 5. С. 1294-1296.
8. Wang N., Wang R., Shi X., Zou G. Ion-exchange-resin-catalyzed adamantylation of phenol derivatives with adamantanol: Developing a clean process for synthesis of 2-(1-adamantyl)-4-bromophenol, a key intermediate of adapalene // *Beilstein J. Org. Chem.* 2012. 8. P. 227-233.
9. Степаков А.В., Молчанов А.П., Костиков Р.Р. Об алкилировании ароматических соединений 1-адамантолом // *ЖОрХ*. 2007. 43. 4. С. 540-544.
10. Коший В.А., Козликовский Я.Б., Юрченко А.Г. Взаимодействие фенола с 1-оксиадамантаном в присутствии дифенилдитиофосфата алюминия. // *ЖОрХ*. 1988. 24. 9. С. 1922-1925.

11. Хардин И.А., Радченко С.С.. Синтез адамантилзамещенных ксиленолов и пирокатехина // *ЖВХО им. Д.И. Менделеева* 1981. Т. 26. № 5. С. 593-595.
12. Соколенко В.А., Свирская Н.М., Петерсон И.В., Рубайло А.И. Усовершенствованный синтез 2-(1-адамантил)-4-бромфенола и 2-(1-адамантил)-4-броманизола – промежуточных продуктов синтеза адапалена // *Хим.-фарм. журн.* 2013. Т. 47. № 4. С. 133-134.
13. Вейганд-Хильгетаг // *Методы эксперимента в органической химии: пер. с нем. / под ред. Н. Н. Суворова.* М.: Химия, 1968, с. 780.
14. Лерман Б.М., Арефьева З.Я., Толстиков Г.А., Галин Ф.З., Кузьев А.Р. Новые методы синтеза некоторых производных в ряду адамантана и тетрагидроадамантана // *Химия и физико-химия мономеров / под ред. Г.А. Толстикова.* Уфа, 1975. С. 121-140.

Alkylation of Derivatives Phenol with Adamantan-1-ol

William A. Sokolenko^a,
Nadezhda M. Svirskaya^a, Ivan V. Peterson^{a*},
Alexander A. Kondrasenko^a and Anatoliy I. Rubaylo^{a,b}
^aInstitute of Chemistry and Chemical Technology SB RAS,
50-24 Academgorodok, Krasnoyarsk, 660036 Russia
^bSiberian Federal University
79 Svobodny, Krasnoyarsk, 660041 Russia

The interaction of phenol derivatives with adamantan-1-ol and 1-bromoadamantane as well as the reaction of halogenophenols with adamantan-1-ol in trifluoroacetic acid was investigated. Reaction of substituted phenols with 1-adamantanol in the presence of 1-bromoadamantane as well as the reaction of halogenophenols with 1-adamantanol in trifluoroacetic acid leads to products of mono- and dialkylation.

Keywords: alkylation, phenols, adamantane.
