

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1-(АДАМАНТИЛ-1)-2-[4-(1*H*-ИМИДАЗОЛ-1-ИЛМЕТИЛ)ФЕНОКСИ]ЭТАНОНА

©2022 г. А. А. Данилин^а, *, В. Л. Гузман^а, А. В. Басанцев^а,
А. А. Голованов^б, П. П. Пурыгин^а

^а ФГБОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. Академика С. П. Королева»,
Естественнонаучный институт, Россия, 443086 Самара, Московское ш., 34

^б ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет», Россия, 445020 Тольятти, ул. Белорусская, 14
*e-mail: vulck1@yandex.ru

Поступила в редакцию 03.10.2021 г.

После доработки 20.10.2021 г.

Принята к публикации 30.10.2021 г.

Предложены 2 метода получения производных 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-имидазол-1-илметил)фенокси]-этанона на основе реакции алкилирования 4-(2-алкил-1*H*-имидазол-1-илметил)фенола (адамантил-1)-бромметилкетон и 2-этил-, 2-изопропил- и 4-нитроимидазола 1-(адамантил-1)-2-[4-(гидроксиметил)фенокси]этаном. Установлена зависимость суммарного выхода целевых продуктов от стерического объема и электронного влияния заместителей в положениях 2 и 4 имидазольного кольца.

Ключевые слова: (адамантил-1)бромметилкетон, производные имидазола, встречный синтез, О-алкилирование фенолов, 4-гидроксибензиловый спирт, *n*-метиленинхон

DOI: 10.31857/S051474922205007X, **EDN:** CUKUPL

ВВЕДЕНИЕ

Синтез эфиров 4-[(1*H*-имидазол-1-ил)метил]-фенола и его производных является в ряде случаев ключевой стадией получения соединений с широким спектром биологической активности [1–3]. Однако сами рассматриваемые структуры, как было установлено в результате биологических испытаний, также проявляют высокую антибиотическую и противотуберкулезную активность [4–6].

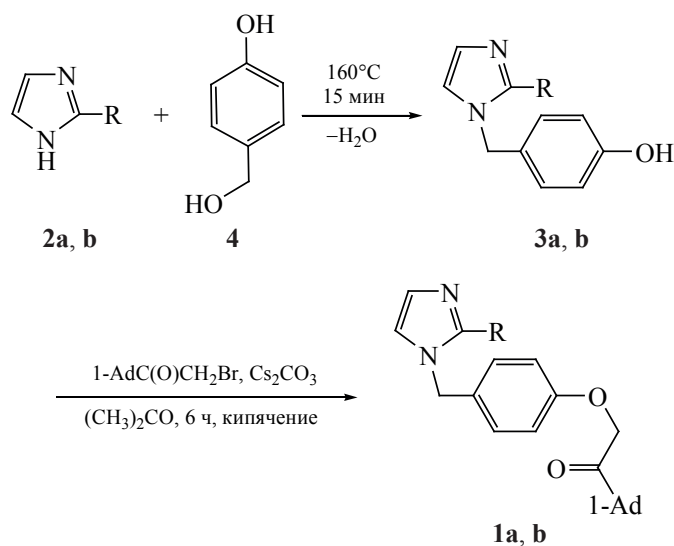
Анализ литературы показывает, что для получения О-алкилированных 4-[(1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенолов могут быть использованы 3 основных метода [7–10]. Наиболее распространенным является *N*-алкилирование производных имидазола 4-алкоксибензилхлоридами. Другим способом служит О-алкилирование производных 4-[(1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенолов. В настоящее время менее распространен, но тем не менее весьма перспективен электросинтез на основе 4-алкокситолуола и 1-замещенных имидазолов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В представленной работе был осуществлен синтез 1-(адамантил-1)-2-[4-(2-этил-1*H*-имидазол-1-илметил)фенокси]этанона (**1a**), 1-(адамантил-1)-2-[4-(2-изопропил-1*H*-имидазол-1-илметил)фенокси]этанона (**1b**) и 1-(адамантил-1)-2-[4-(4-нитро-1*H*-имидазол-1-илметил)фенокси]этанона (**1c**) двумя различными методами *a* (схема 1) и *b* (схема 2) с целью установления оптимальных условий проведения реакции и оценки влияния характера заместителя в составе имидазола на выход конечных продуктов.

В соответствии с методом *a* получение производных 4-[(1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенола **3a**, **b** было осуществлено сплавлением 4-гидроксибензилового спирта (**4**) с производными имидазола **2a**, **b** при 160°C без растворителя в течение 15 мин. Завершение реакции устанавливали по окончанию выделения воды из реакционной смеси. Выходы соединений **3a** и **b** составили 71 и 80% соответственно.

Схема 1



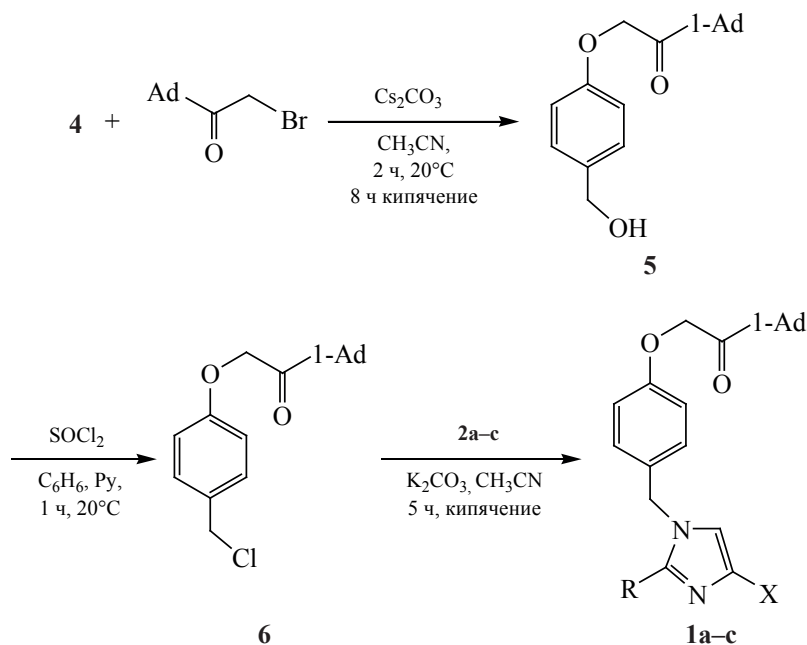
1–3, R = C₂H₅ (a), (CH₃)₂CH (b).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a, b** обнаруживаются сигналы алкильных групп в области 1.13–3.08 м.д., сигналы протонов фрагмента CH₂N в области 5.00–5.02 м.д., сигналы ароматических колец в области 6.72–7.07 м.д., а также синглеты в области 7.29–9.50 м.д., соответствующие OH-группе.

Показано [11], что реакции подобного типа протекают через промежуточное образование реакционноспособного *n*-метиленимина (схема 3).

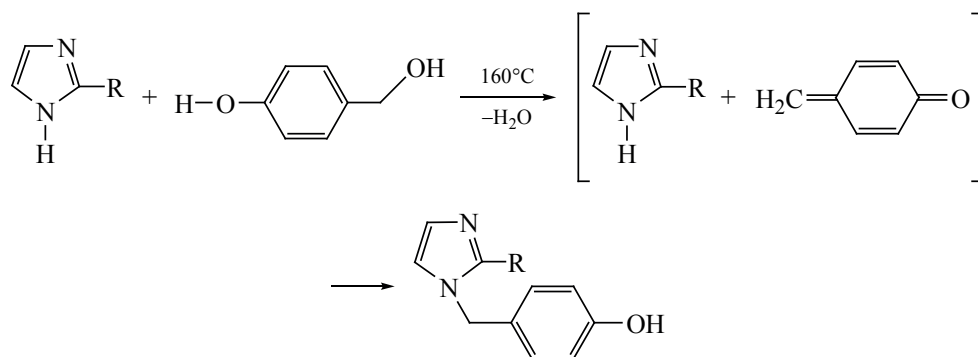
Сплавление 4-нитроимидазола (**2c**) и спирта **4** не приводило к химическому взаимодействию и образованию соединения **3c**, на что указывало, в частности, отсутствие выделяющейся воды.

Схема 2



1, R = C₂H₅ (a), (CH₃)₂CH (b), H (c); 1, X = H (a, b), NO₂ (c).

Схема 3



По-видимому, это вызвано электроноакцепторным действием нитрогруппы, понижающей основность азола, что препятствовало образованию *l*-метиленихинона (схема 4).

Последующее О-алкилирование соединений **3a**, **b** было осуществлено (адамантил-1)бромметилкетонем в присутствии карбоната цезия в ацетоне при кипячении в течение 6 ч в токе аргона.

Выход продукта **1a** после очистки составил 67%, **1b** – 70%.

Доказательство строения соединений **1a** и **b** основано на их спектральных характеристиках и результатах элементного анализа. Так, в ИК спектрах соединений **1a** и **b** имеются характеристические полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям С–Н связей адамантана (2912–2848 см⁻¹), карбонильной группы (1718, 1713 см⁻¹) и простой эфирной связи (1245, 1235 см⁻¹) соответственно. В спектре ЯМР ¹Н этанолов **1a** и **b** ключевыми являются сигналы протонов адамантильного радикала (м, 1.70–2.17 м.д.), фрагментов СН₂О (с, 4.82–4.87 м.д.) и СН₂Н (с, 5.05–5.06 м.д.), а также бензольного и имидазольного кольца (м, 6.74–7.11 м.д.). Протоны этильной группы проявляют себя при 1.34 м.д. (триплет) и 2.79 м.д. (ква-

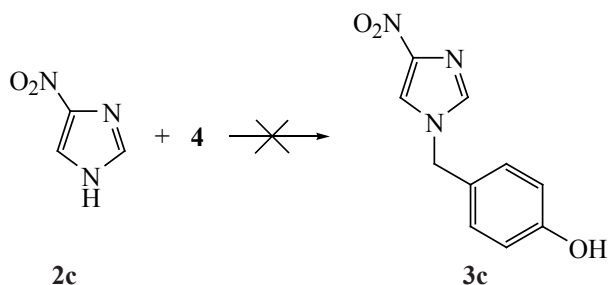
друплет), изопропильной группы – при 1.31 м.д. (дублет) и при 2.99–3.08 м.д. (мультиплет).

Попытки получения соединений **1a**, **b** с применением других оснований (гидрида натрия, триэтиламина и карбоната калия) оказались безуспешными, так как реакция в данных условиях сопровождалась значительным осмолением реакционной смеси, компоненты которой не поддавались спектральной идентификации.

С целью осуществления встречного синтеза соединений **1a–c** (метод *b*) нами был получен 1-(адамантил-1)-2-[4-(гидроксиметил)фенокси]-этанон (**5**) в результате нагревания соединения **4** с (адамантил-1)бромметилкетонем в ацетонитриле в присутствии карбоната цезия в токе аргона (схема 2). Выход продукта **5** составил 87%.

В спектре ЯМР ¹Н соединения **5** ключевыми являются сигналы протонов адамантильного радикала (м, 1.72–2.02 м.д.) и фрагмента СН₂О (с, 5.05 м.д.). В ИК спектре соединения **5** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний С–Н связей адамантана (2905, 2849 см⁻¹), карбонильной группы (1698 см⁻¹) и простой эфирной связи (1228 см⁻¹).

Схема 4



N-Алкилирование соединений **2a–c** с помощью соединения **6**, предварительно полученного действием хлористого тионила на соединение **5** в присутствии пиридина, привело к образованию продуктов **1a–c** с выходами на данной стадии 63, 58 и 38% соответственно.

Строение соединений **1a–c** (метод *b*) подтверждено методами ИК, ЯМР ^1H спектроскопии и данными элементного анализа. Так, отсутствие характеристической полосы поглощения валентного колебания связи C–Cl при 661 см^{-1} и наличие полосы поглощения, соответствующей связи C=N имидазола, в области $1511\text{--}1515\text{ см}^{-1}$ позволяет судить об образовании продуктов **1a–c** в ходе *N*-алкилирования азолов. В спектрах ЯМР ^1H соединений **1a**, **b**, полученных методом *b*, наблюдаются синглеты протонов фрагмента CH_2N в области 5.05–5.06 м.д. и мультиплетные сигналы 6 ароматических протонов в интервале 6.81–6.87 и 6.98–7.07 м.д. соответственно. Для соединения **1c**, помимо синглетного пика при 5.23 м.д., характерно наличие 2 синглетов, относящихся к протонам второго (7.99 м.д.) и пятого (8.46 м.д.) положений 4-нитроимидазольного кольца.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на ИК Фурье-спектрометре ФТ-801 с приставкой НПВО (Россия) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе Bruker AM300 (300.13 МГц) (Германия) в CDCl_3 и $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ проведен на установке для экспресс-гравиметрического определения элементов [12]. Абсолютирование растворителей осуществляли согласно методикам [13]. ТСХ проведена на пластинах Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ (Россия), проявители – пары иода или хроматографический облучатель УФС 254/365 (Россия). Температуру плавления определяли на приборе ПОТП-2 (Россия) в запаянном капилляре. В работе использовали коммерческие реактивы фирм «Fluka» (Германия), «Aldrich», «Sigma» (США), «Вектон» (Россия).

Метод *a*.

Соединения 3a, b (общая методика). В широкогорлую круглодонную колбу, снабженную термометром, добавляли смесь 8.4 ммоль соот-

ветствующего производного имидазола **2** и 1.04 г (8.4 ммоль) соединения **4**. Реакционную смесь перемешивали и нагревали на металлической бане при 160°C в течение 15 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Образовавшийся коричневый твердый плав измельчали, затем в случае соединения **3a** промывали горячей водой и 25 мл этилацетата, в случае соединения **3b** – холодной водой и 25 мл дихлорметана, отфильтровывали и сушили на воздухе.

4-(2-Этил-1*H*-имидазол-1-илметил)фенол (3a). Выход 1.22 г (71%), светло-бежевые кристаллы, т.пл. $167\text{--}169^\circ\text{C}$, R_f 0.30 ($\text{MeOH}-\text{CCl}_4$, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2978 (OH), 1516 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.13 т (3H, CH_3 , J 7.5 Гц), 2.58 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.5 Гц), 5.00 с (2H, CH_2), 6.72–6.77 м (3H_{аром}), 6.98–7.07 м (3H_{аром}), 9.50 с (1H, OH). Найдено, %: C 71.25; H 6.72. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 71.26; H 6.98.

4-(2-Изопропил-1*H*-имидазол-1-илметил)фенол (3b). Выход 1.45 г (80%), светло-коричневые кристаллы, т.пл. $53\text{--}56^\circ\text{C}$, R_f 0.45 ($\text{EtOH}-\text{CCl}_4$, 1:3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2970 (OH), 1514 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.30 д.д. (6H, CH_3 , J_1 6.9, J_2 7.0 Гц), 2.99–3.08 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 5.02 с (2H, CH_2), 6.81–6.99 м (6H_{аром}), 7.29 с (1H, OH). Найдено, %: C 71.79; H 6.98. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 72.19; H 7.46.

Соединения 1a, b (общая методика). В круглодонную колбу к раствору 1.2 ммоль соответствующего фенола **3** в 8 мл ацетона поместили 0.31 г (1.2 ммоль) (адамантил-1)бромметилкетона при интенсивном перемешивании с последующим добавлением 0.75 г (2.3 ммоль) карбоната цезия. Реакционную смесь кипятили в токе аргона в течение 6 ч, отфильтровывали от осадка, затем упаривали на роторном испарителе. Образовавшийся продукт **1a** промывали водой и перекристаллизовывали из этилацетата, полученное масло **1b** очищали методом флэш-хроматографии на сухой колонке ($\text{AcOEt}-\text{CCl}_4$, 1:1).

1-(Адамантил-1)-2-[4-(2-этил-1*H*-имидазол-1-илметил)фенокси]этанон (1a). Выход 0.29 г (67%), белые кристаллы, т.пл. $129\text{--}132^\circ\text{C}$, R_f 0.19 ($\text{MeCN}-\text{CCl}_4$, 5:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2912, 2848 (Ad, C–H), 1713 (C=O), 1516 (C=N), 1245 (C–O–C).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.34 т (3H, CH_3 , J 7.8 Гц), 1.71–2.10 м (15H, Ad), 2.79 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.8 Гц), 4.87 с (2H, CH_2O), 5.06 с (2H, CH_2N), 6.82–6.88 м (3H_{аром}), 7.00–7.07 м (3H_{аром}). Найдено, %: С 76.67; Н 8.41. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 76.16; Н 7.99.

1-(Адамантил-1)-2-[4-(2-изопропил-1H-имидазол-1-илметил)фенокси]этанон (1b). Выход 0.30 г (70%), желтое масло, R_f 0.54 (EtOH– CCl_4 , 1:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2906, 2850 (Ad, C–H), 1718 (C=O), 1511 (C=N), 1235 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.31 д (6H, 2CH_3 , J 6.6 Гц), 1.70–2.17 м (15H, Ad), 2.99–3.08 м [1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 4.82 с (2H, CH_2O), 5.05 с (2H, CH_2N), 6.74–6.83 м (3H_{аром}), 6.97–7.11 м (3H_{аром}). Найдено, %: С 70.45; Н 7.51. $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 70.49; Н 8.22.

Метод *b*.

1-(Адамантил-1)-2-[4-(гидроксиметил)фенокси]этанон (5). В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, к раствору 1.50 г (12 ммоль) соединения **4** в 40 мл ацетонитрила прибавляли 3.11 г (12 ммоль) (адамантил-1)бромметилкетона при интенсивном перемешивании с последующим добавлением 6.05 г (19 ммоль) карбоната цезия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в токе аргона в течение 2 ч, затем кипятили 8 ч, после чего отфильтровывали и упаривали на роторном испарителе. Образовавшийся остаток промывали горячим гексаном, отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 3.16 г (87%), т.пл. 85–87°C, R_f 0.54 (EtOH– CCl_4 , 1:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3494 (OH), 2905, 2849 (Ad, C–H), 1698 (C=O), 1228 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.72–2.02 м (15H, Ad), 3.34 с (1H, OH) 4.42 д (2H, CH_2OH , J 3.3 Гц), 5.05 с (2H, CH_2O), 6.81 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.21 д (2H_{аром}, J 8.1 Гц). Найдено, %: С 76.03; Н 8.12. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 75.97; Н 8.05.

1-(Адамантил-1)-2-[4-(хлорметил)фенокси]этанон (6). К раствору 1.79 г (14.5 ммоль) хлористого тионила и 0.78 г (9.6 ммоль) пиридина в 11 мл абсолютного бензола прикапывали раствор 2.89 г (9.6 ммоль) соединения **5** в 38 мл абсолютного бензола при комнатной температуре и интенсивном перемешивании в течение 1 ч. Реакционную смесь отфильтровывали от образо-

вавшегося осадка, дважды промывали водой, после чего водную фазу экстрагировали небольшим количеством бензола. Органические слои объединяли и сушили над сульфатом магния, после чего упаривали в вакууме. Было получено белое кристаллическое вещество, которое без очистки использовали в дальнейших синтезах. Выход 2.33 г (73%), т.пл. 101–103°C, R_f 0.69 (EtOH– CCl_4 , 1:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2907, 2849 (Ad, C–H), 1709 (C=O), 1230 (C–O–C), 661 (C–Cl). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.72–2.02 м (15H, Ad), 4.73 с (2H, CH_2Cl), 5.11 с (2H, CH_2O), 6.86 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц), 7.34 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц). Найдено, %: С 71.57; Н 7.38; Cl 10.77. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClO}_2$. Вычислено, %: С 71.57; Н 7.27; Cl 11.12.

Соединения 1a, b, c (общая методика). В круглодонную колбу к раствору 0.41 г (1.3 ммоль) соединения **6** в 14 мл ацетонитрила помещали 5.2 ммоль соответствующего производного имидазола **2** (1.3 ммоль в случае **2c**) с последующим добавлением 0.18 г (1.3 ммоль) карбоната калия. Реакционную смесь кипятили в токе аргона при перемешивании в течение 5 ч, затем отфильтровывали от образовавшегося осадка и упаривали. Полученный остаток растворяли в дихлорметане, дважды промывали водой и сушили над сульфатом натрия, после чего растворитель снова упаривали. Целевой продукт очищали флэш-хроматографией на сухой колонке (в случае **1a** и **c** – AcOEt– CCl_4 , 1:1, **1b** – AcOEt– CCl_4 , 2:1).

1-(Адамантил-1)-2-[4-(2-этил-1H-имидазол-1-илметил)фенокси]этанон (1a). Выход 0.32 г (63%), белые кристаллы, т.пл. 130–132°C, R_f 0.20 (MeCN– CCl_4 , 5:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2913, 2851 (Ad, C–H), 1713 (C=O), 1515 (C=N), 1243 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.34 т (3H, CH_3 , J 7.8 Гц), 1.71–2.09 м (15H, Ad), 2.79 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.5 Гц), 4.87 с (2H, CH_2O), 5.05 с (2H, CH_2N), 6.82–6.87 м (3H_{аром}), 7.00–7.07 м (3H_{аром}). Найдено, %: С 75.88; Н 8.13. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 76.16; Н 7.99.

1-(Адамантил-1)-2-[4-(2-изопропил-1H-имидазол-1-илметил)фенокси]этанон (1b). Выход 0.35 г (58%), желтое масло, R_f 0.56 (EtOH– CCl_4 , 1:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2910, 2850 (Ad, C–H), 1714 (C=O), 1511 (C=N), 1241 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.32 д (6H, 2CH_3 , J 6.9 Гц), 1.70–2.08 м

(15H, Ad), 2.99–3.08 м [1H, (CH₃)₂CH], 4.86 с (2H, CH₂O), 5.06 с (2H, CH₂N), 6.81–6.84 м (3H_{аром}), 6.98–7.05 м (3H_{аром}). Найдено, %: С 70.90; Н 8.23. С₂₅H₃₂N₂O₂. Вычислено, %: С 70.49; Н 8.22.

1-(Адамантил-1)-2-[4-(4-нитро-1H-имидазол-1-илметил)фенокси]этанон (1с). Выход 0.29 г (38%), белые кристаллы, т.пл. 147–149°C, R_f 0.32 (AcOEt–CCl₄, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2905, 2850 (Ad, C–H), 1709 (C=O), 1514 (C=N), 1488 (NO₂), 1251 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.71–2.00 м (15H, Ad), 5.09 с (2H, CH₂O), 5.23 с (2H, CH₂N), 6.87 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц), 7.34 д (2H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.99 с (1H, H², Im), 8.46 с (1H, H⁵, Im). Найдено, %: С 66.72; Н 6.25. С₂₂H₂₅N₃O₄. Вычислено, %: С 66.82; Н 6.37.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнивая выходы соединений **1a**, **b**, полученных методом *a*, можно утверждать об отсутствии стерического влияния алкильного заместителя на выход продуктов. В случае соединения **2c** наличие электроноакцепторной нитрогруппы значительно снижает основность азота, в результате чего получение соединения **3c** и, следовательно, соединения **1c** становится невозможным.

При проведении реакции по методу *b* получены 3 продукта **1a–c**, что указывает на его большую универсальность. Снижение выходов соединений **1b** и **c** по сравнению с соединением **1a**, по-видимому, обусловлено стерическим экранированием атома азота в случае соединения **1b** и уменьшением его нуклеофильности в случае соединения **1c**. В целом можно отметить более высокие суммарные выходы целевых соединений **1a**, **b**, полученных методом *a*.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Данилин Андрей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3508-1811>

Гузман Владислав Леонидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3054-4992>

Басанцев Антон Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8923-2531>

Голованов Александр Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7133-3070>

Пурьгин Петр Петрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-657X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pu J., Kreft A.F., Aschmies S.H., Atchison K.P., Berkowitz J., Caggiano T.J., Chlenov M., Diamantidis G., Harrison B.L., Hu Y., Huryn D., Jacobsen J.S., Jin M., Lipinski K., Lu P., Martone R.L., Morris K., Sonnenberg-Reines J., Riddell D.R., Sabalski J., Sun Sh.-Ch., Wagner E., Wang Y., Xu Zh., Zhou H., Resnick L. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4708–4717. doi 10.1016/j.bmc.2009.04.052
2. Jisue L., Jae-Goo K., Haena L., Hoon L.T., Ki-Young K., Hakwon K. *Pharmaceutics*. **2021**, *13*, 1–20. doi 10.3390/pharmaceutics13030312
3. Reayi A., Hosmane R.S. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1044–1050. doi 10.1021/jm0304257
4. Arjomandi O.K., Kavosi M., Adibi H. *Bioorg. Chem.* **2019**, *92*, 1–9. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103277
5. Miranda P.O., Gundersen L.-L. *Arch. Pharm.* **2010**, *343*, 40–47. doi 10.1002/ardp.200900149
6. Гуревич К.Г., Ураков А.Л., Басанцев А.В., Абзалилов Т.А., Баширов И.И., Данилин А.А., Пурьгин П.П., Голованов А.А., Хайрзаманова К.А., Самородов А.В. *Хим. фарм. ж.* **2021**, *55*, 15–20. doi 10.30906/0023-1134-2021-55-8-15-20
7. Hamada S., Sugimoto K., Iida M., Furuta T. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1–9. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151277
8. Dubois J., de Figueiredo R., Thoret S., Huet C. *Synthesis*. **2007**, *4*, 529–540. doi 10.1055/s-2007-965896
9. Белоусова З.П., Пурьгин П.П., Кошелев В.Н. *Булл. Уфим. ун-та. Сер. Хим. науки*. **2018**, *54*, 132–137. doi 10.37952/ROI-jbc-01/18-54-6-132
10. Morofuji T., Shimizu A., Yoshida J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4496–4499. doi 10.1021/ja501093m
11. Osyanin V.A., Sidorina N.E., Klimochkin Y.N. *Synth. Commun.* **2011**, *42*, 2639–2647. doi 10.1080/00397911.2011.563452
12. Климова В.А. *Основные микрометоды анализа органических соединений*. М.: Химия. **1975**, 57–59.
13. Кейл Б. *Лабораторная техника органической химии*. М.: Мир. **1966**, 594–606.

Synthesis of 1-(Adamantyl-1)-2-[4-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)phenoxy]ethanone Derivatives

A. A. Danilin^{a, *}, V. L. Guzman^a, A. V. Basantsev^a, A. A. Golovanov^b, and P. P. Purygin^a

^a *Institute of Natural Sciences, S.P. Korolev Samara National Research University,
Moskovskoe shosse, 34, Samara, 443086 Russia*

^b *Togliatti State University, ul. Belorusskaya, 14, Togliatti, 445020 Russia*

**e-mail: vulck1@yandex.ru*

Received October 3, 2021; revised October 20, 2021; accepted October 30, 2021

Two methods have been developed for the first synthesis of 1-(adamantyl-1)-2-[4-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)phenoxy]ethanone derivatives by the reactions of 4-(2-alkyl-1*H*-imidazol-1-ylmethyl)phenol with (adamantyl-1)-bromomethylketone and 2-ethyl-, 2-isopropyl-, 4-nitroimidazole with 1-(adamantyl-1)-2-[4-(hydroxymethyl)phenoxy]ethanone. It was found that total yields of the target products depend on steric and electronic substituent effects into position 2 and 4 of the imidazole core.

Keywords: (adamantyl-1)bromomethylketone, imidazole derivatives, counter synthesis, O-alkylation of phenols, (4-hydroxyphenyl)methanol, *p*-quinone methide