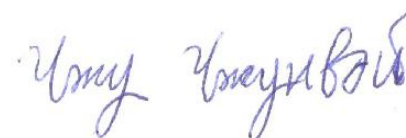


На правах рукописи



**Чжу Чжунвэй**

**СУПЕРЭЛЕКТРОФИЛЬНАЯ АКТИВАЦИЯ НЕКОТОРЫХ  
ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ НАФТАЛИНОВ В РЕАКЦИЯХ  
С БЕНЗОЛОМ И ЦИКЛОГЕКСАНОМ**

/02.00.03 – органическая химия/

**Автореферат**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Новосибирск – 2019

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Соединения с остовом нафталина находят практическое применение в качестве красителей, функциональных материалов для нано- и микроэлектроники, нано- и микросистемной техники. Особое значение производные нафталина приобрели как вещества, обладающие обширным спектром биологической активности, представляя значительный интерес для медицинской химии. Важное самостоятельное значение имеют также бинафтилы, особенно 1,1'-би-2-нафтол (бинол) и его производные, на базе которых создан широкий круг аксиально хиральных асимметрических реагентов, материалов и катализаторов, а также реагентов алкилирования/сшивки белков и нуклеиновых кислот.

Следует отметить, что ближайшие производные нафталина, такие как нафтолы, amino-, нитронафталины и т.п., - являются легкодоступными базовыми субстратами. Их получение основано на хорошо изученных классических реакциях электрофильного и нуклеофильного замещения в аренах и не вызывает затруднений. Однако, дальнейшая целенаправленная модификации этих производных сопряжена, как правило, со значительными трудностями и синтетическими ограничениями. В целом, существует высокая потребность в новых эффективных методах синтеза соединений с остовом нафталина.

**Степень разработанности темы.** Метод суперэлектрофильной активации – одно из перспективных направлений в современной органической химии. Его применение часто приводит к неординарным и эффективным синтетическим решениям вместо многостадийных методик. В ряду производных нафталина этот подход был успешно реализован для 1- и 2-нафтолов, ряда изомерных нафталиндиолов и некоторых гетероциклических аналогов этих соединений (хинолин, изохинолин, изомерные (изо)хинолинолы), которые в результате суперэлектрофильной активации в присутствии протонных суперкислот, галогенидов алюминия или твердых кислот (цеолиты и др.) были вовлечены в реакции с бензолом, другими аренами и циклогексаном. При этом был получен ряд ценных, труднодоступных другим путем продуктов модификации исходных соединений – тетралоны, тетрагидронафталины и их гетероаналоги. Представлялось логичным расширить данный синтетический подход на другие, ранее не задействованные в подобных реакциях функциональные производные нафталина.

**Цели и задачи.** Основная цель настоящей работы – дальнейшая разработка метода суперэлектрофильной активации применительно к производным нафталина. Объекты исследования – 1,8- и 2,3-нафталиндиолы, 1,1'-би-2-нафтол (бинол) и его производные, тетрафторпиридиловые эфиры нафтолов, 1-нитро- и 1-аминонафталины. Основная задача - изучение реакций перечисленных субстратов с бензолом и циклогексаном в присутствии хлорида и бромиды алюминия. Дополнительно была поставлена задача систематического изучения поведения бинола в кислотах и суперкислотах.

**Научная новизна.** Впервые показано, что в результате суперэлектрофильной активации действием хлорида или бромиды алюминия 1,8- и 2,3-нафталиндиолы, 7,7'-дигидроксибинол, тетрафторпиридиловые эфиры нафтолов, а также 1-нитро- и 1-амино-нафталины способны селективно реагировать с бензолом и циклогексаном. Реализованы ранее не известные для этих соединений синтетические трансформации, представляющие интерес в качестве новых эффективных методов синтеза производных нафталина. Впервые генерированы “долгоживущие” моно- и дипротонированные формы бинола в суперкислотах. Их строение, конформационная устойчивость и реакционная способность изучены с помощью ряда физико-химических методов и теоретических расчетов, что позволило обосновать механизм кислотно-катализируемой атропоизомеризации бинола. Открыта ранее неизвестная реакция расщепления бинола по связи C1-C1' в сильных протонных кислотах и обоснован ее механизм, включающий стадию гомолитического разрыва этой связи в C1,C1'-дипротонированной форме исходного соединения.

**Практическая значимость.** В результате выполненной работы предложены новые, легко реализуемые и масштабируемые методы синтеза 5,6,7,8-тетрагидропроизводных 1- и 2-нафтолов, 1,2-, 2,3-нафталиндиолов и 1-аминонафталина. Предложен новый метод получения 8-гидрокси-1-тетралонов, которые могут представлять интерес для получения хелатных комплексов, а также как интермедиаты в медицинской химии. Показана возможность эффективной трансформации 1-нитронафталина в фенилпроизводные оксима 1-тетралона в результате реакции с бензолом, а также возможность его селективного восстановления в 5,6,7,8-тетрагидро-1-нафтиламин в результате реакции с циклогексаном. Продукты реакций 7,7'-дигидроксибинола с бензолом и циклогексаном – соответствующие 7,7'-дитетралоны - могут представлять значительный интерес для получения хиральных производных на их основе.

**Апробация работы.** Результаты исследования были представлены на Международной научной студенческой конференции МНСК-2015 (Новосибирск, 2015) и в трех докладах Всероссийской научной конференции "Современные проблемы органической химии" (Новосибирск, 2017).

**Публикации.** По материалам работы опубликовано 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых базами данных Web of Science и Scopus, а также 4 тезиса докладов на конференциях.

**Структура и объем работы.** Работа изложена на 104 страницах машинописного текста, содержит 57 схем, 9 рисунков, 5 диаграмм, 7 таблиц. Список литературы включает 146 наименований. Работа состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы.

**Личный вклад соискателя.** Соискателем выполнена основная экспериментальная работа, включая запись рутинных спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Проведен анализ спектральных данных, а также структурная идентификация большинства продуктов. На заключительной стадии исследований автор самостоятельно осуществлял выбор объектов изучения и принимал участие в разработке плана работ. Эксперименты по низкотемпературному генерированию дипротонированных форм бинола, установление строения ионов и нейтральных соединений с привлечением методов двумерной ЯМР спектроскопии (COSY, NOESY, HSQC, HMBC), теоретические расчеты (DFT, CASSCF, MRMP//CASSCF), а также эксперименты ЭПР и термогравиметрические измерения выполнены соавторами публикаций.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Литературный обзор** посвящён суперэлектрофильной активации нафталиновой ароматической системы и включает рассмотрение общего концепта такой активации (достигаемой за счет дополнительного протонирования или координации с кислотой Льюиса монокатионного электрофила), обзор кислот и кислотных систем, применяемых с этой целью, а также анализ известной реакционной способности нафталина и некоторых его производных (алкилнафталины, нафтолы, нафталиндиолы, 5-амино-1-нафтол, нитроарены, гидроксид(изо)хинолины, хинолин и изохинолин) в условиях суперэлектрофильной активации. Сделан вывод о том, что для дикатионной активации производных нафталина наиболее целесообразно применение хлорида или бромиды алюминия вместо протонных суперкислот. Это дает ряд преимуществ с учетом их доступности, простоты применения и незначительного мольного избытка по отношению к активизируемому

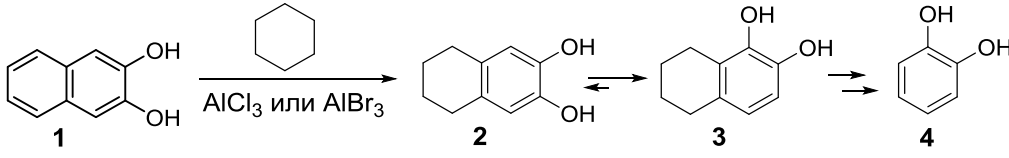
субстрату при том, что достигаемая протонная кислотность реакционной среды (за счет *in situ* генерирования  $\text{NHal-Al}_n\text{Hal}_{3n}$  или  $\text{H}_2\text{O-Al}_n\text{Hal}_{3n}$ ,  $H_0 \approx -18$ ) вполне сопоставима с таковой у сильнейших протонных суперкислот. Сделано заключение, что наиболее удобными модельными нуклеофилами для таких реакций являются бензол (в реакциях электрофильного ароматического замещения) и циклогексан (в качестве реагента селективного восстановления).

Общая часть диссертации состоит из 5 основных разделов, в которых представлены результаты экспериментального и теоретического изучения суперэлектрофильной активации для ряда ранее незадействованных в таких реакциях функционально замещенных производных нафталина.

### 1. Реакции 2,3-нафталиндиола с циклогексаном и бензолом в присутствии галогенидов алюминия

2,3-Нафталиндиол (**1**) реагирует с циклогексаном в мягких условиях в присутствии 5 эквивалентов  $\text{AlBr}_3$  в растворе  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  с образованием 2,3-дигидрокси-5,6,7,8-тетрагидронафталина (**2**) (таблица 1). Этот же продукт быстро образуется с выходом 90% в присутствии  $\text{AlCl}_3$  при температуре 110 °C (pressure tube) без использования растворителя (таблица 1, строка 2), что представляется довольно эффективным новым способом его получения.

**Таблица 1.** Условия реакции нафталиндиола **1** с циклогексаном.



№	Кислота, условия	Мольное соотношение <b>2:3:4<sup>a</sup></b>
1	$\text{AlBr}_3$ (5 экв.)– $\text{CH}_2\text{Br}_2$ , 25 °C, 24 ч	90:7:3
2	$\text{AlCl}_3$ (5 экв.), 110 °C, 5-10 мин	90:5:5
3	$\text{AlCl}_3$ (5 экв.), 110 °C, 15 мин	21:64:15
4	$\text{AlCl}_3$ (5 экв.), 110 °C, 30 мин	20:64:17
5	$\text{AlCl}_3$ (5 экв.), 110 °C, 1 ч	20:60:20
6	$\text{AlCl}_3$ (5 экв.), 110 °C, 3 ч	33:34:33
7	$\text{AlCl}_3$ (5 экв.), 110 °C, 5 ч	44:13:43
8	$\text{AlCl}_3$ (5 экв.), 110 °C, 10 ч	27:9:64
9	$\text{AlCl}_3$ (3 экв.), 110 °C, 1 ч	90:8:2 <sup>б</sup>
10	$\text{AlCl}_3$ (1.5 экв.), 110 °C, 1 ч	90:8:2 <sup>б</sup>

<sup>a</sup>Соотношение продуктов по данным ПМР при полной конверсии диола **1**.

<sup>б</sup>Конверсия диола **1**: 30%. <sup>б</sup>Конверсия диола **1**: 5%.

При увеличении времени взаимодействия наряду с продуктом **2** образуется значительное количество его изомера **3** и пирокатехина (**4**). Уменьшение загрузки хлорида алюминия резко снижает скорость реакции.

Диол **1** гладко реагирует с бензолом при комнатной температуре в присутствии 3-7 эквивалентов галогенида алюминия. В присутствии 5-7 эквивалентов  $\text{AlCl}_3$  полное превращение **1** наблюдается через трое суток реакции, тогда как в присутствии 3 эквивалентов  $\text{AlBr}_3$  – за одни сутки. В обоих случаях преимущественно образуется инден **5** с препаративным выходом около 60% (схема 1).

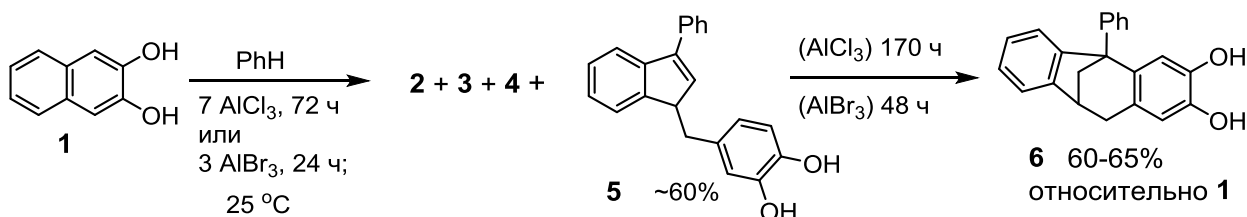
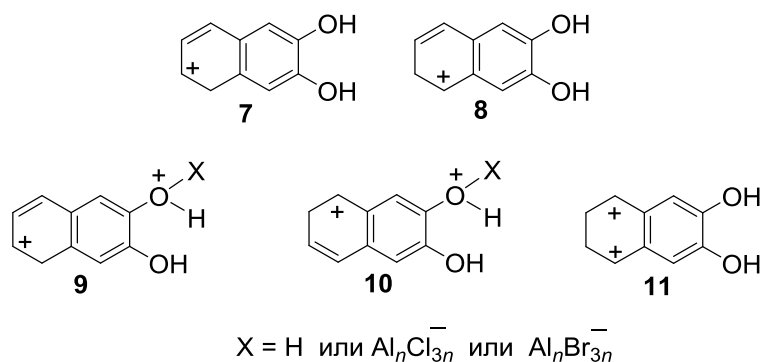


Схема 1.

Побочными продуктами реакции являются продукты ионного гидрирования **1** – соединения **2-4**. При увеличении времени реакции до 2 суток в случае применения  $\text{AlBr}_3$  и 7 суток – в случае применения  $\text{AlCl}_3$  – промежуточное соединение **5** превращается в продукт внутримолекулярной циклизации **6**. Попытки ускорить реакцию нагреванием реакционной смеси приводили к преимущественному получению **4**.

Очевидно, что (супер)электрофильная активация диола **1** осуществляется за счет *C*-протонирования бензольной части молекулы и может включать генерирование моно- и дикатионных интермедиатов **7-11**.



Однако, *C*-монопротонированные формы **7** и **8** могут оказаться недостаточно электрофильны для реакций с циклогексаном или с бензолом. К тому же, они вряд ли могут существовать некоординированными хотя бы по одному из атомов кислорода в присутствии избытка  $\text{AlHal}_3$ . Более вероятно, что ключевыми интермедиатами реакций являются дикатионные формы **9-11**, которые могут быть дополнительно *O*-протонированы или

координированы с галогенидом алюминия по незадействованной гидроксигруппе.

На схеме 2 представлен вероятный механизм реакции диола **1** с циклогексаном с участием дикатионной формы **9** в качестве ключевого интермедиата. Дикатион **9** отрывает гидрид-ион от циклогексана с образованием интермедиата **12**, который после протонирования подвергается гидрированию еще одной молекулой циклогексана. Превращение продукта **2** в изомер **3** трактуется как внутримолекулярное электрофильное трансалкилирование по аналогии с миграцией алкильных групп в ксилолах и диэтилбензолах в суперкислотах. Ключевым интермедиатом такой реакции может быть дикатионная форма **13**.

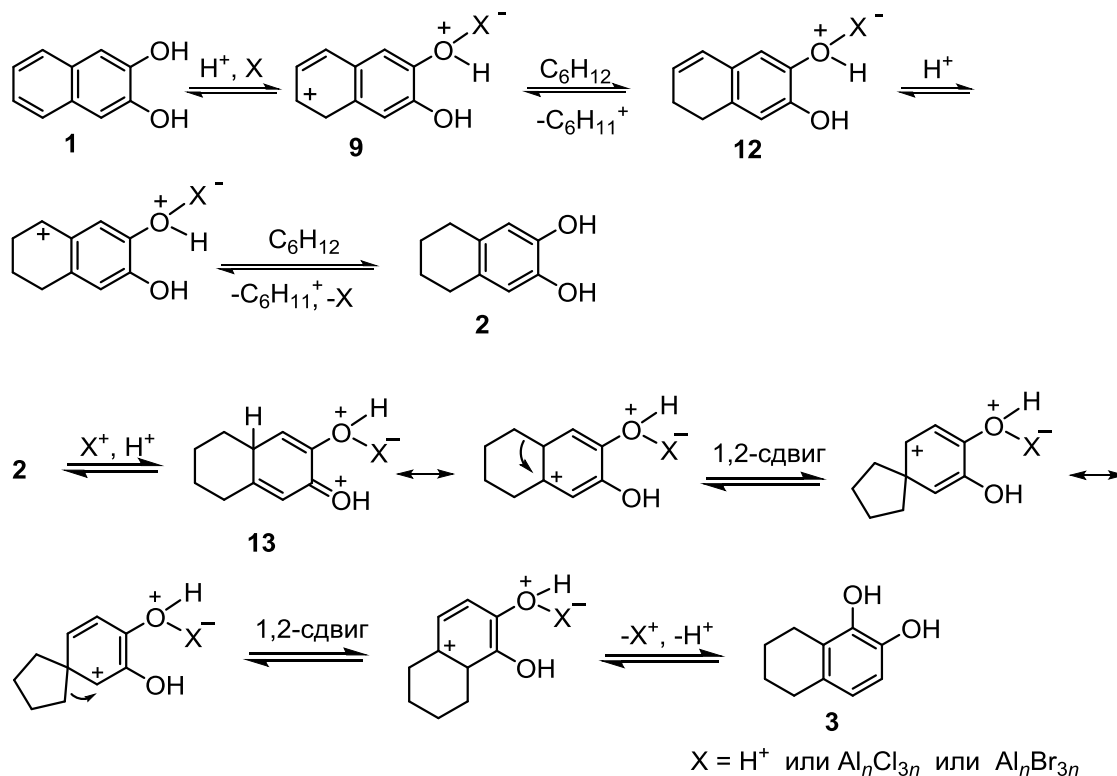


Схема 2.

Образование пирокатехина **4** при увеличении времени реакции можно объяснить как исчерпывающее электрофильное деалкилирование в алкиларенах.

На схеме 3 представлен вероятный механизм реакции диола **1** с бензолом с участием ключевого интермедиата **9**. Промежуточное соединение **14** в результате предварительного деалкилирования перегруппировывается в индан **15**, который в качестве донора гидрид-иона реагирует с дикатионной формой **9** и превращается в инден **5**. При этом **9** превращается в соединения **2-4**, как и в случае реакции с циклогексаном, а мольное соотношение продуктов **5**:(**2**+**3**+**4**), как и следовало ожидать, оказывается равным ~2:1, определяя выход **5** и **6** (60-65%).

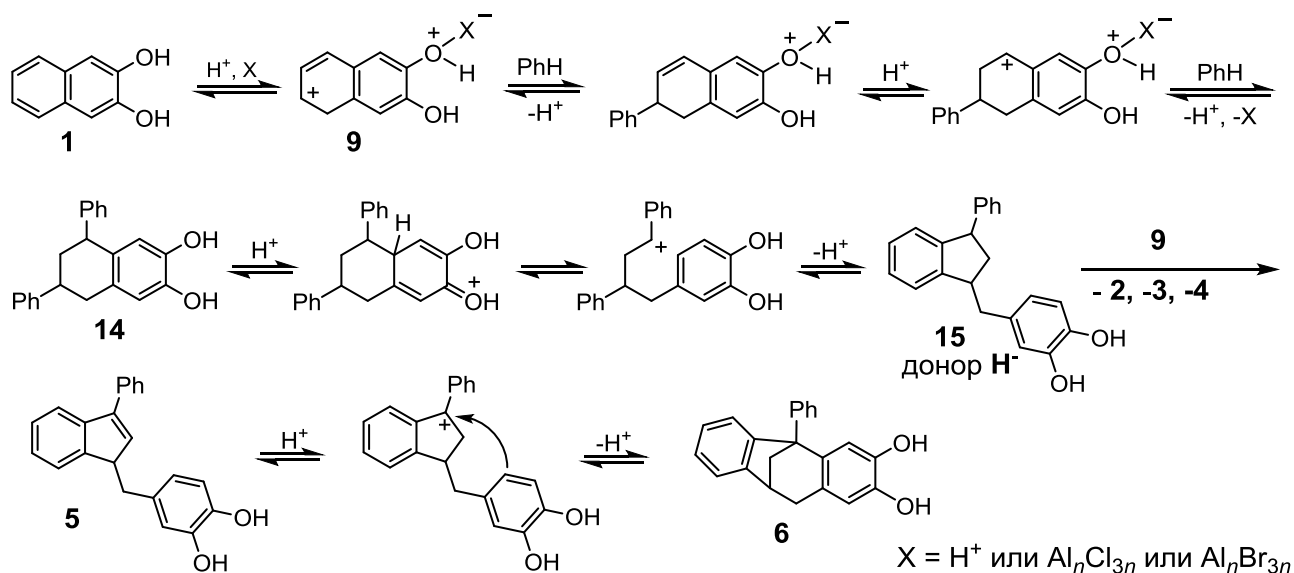


Схема 3.

Таким образом, диол **1** реагирует с бензолом с той же региоселективностью, что и с циклогексаном – по бензольной части молекулы. Обе реакции сопровождаются перегруппировками, обусловленными возможностью трансалкилирования в 5,6,7,8-тетрагидронафталин-2,3-диолах, что показано нами впервые.

## 2. Реакции 1,8-нафталиндиола

1,8-Нафталиндиол (**16**) гладко реагирует как с бензолом, так и с циклогексаном в присутствии пяти эквивалентов галогенида алюминия с образованием 8-гидрокси-4-фенил-1-тетралона (**17**) и 8-гидрокси-1-тетралона (**18**) соответственно (схема 4). Очевидно, что эти реакции протекают по механизму, аналогичному для реакций 1-нафтола с аренами и алканами, и включают образование дикатионных форм **19**.

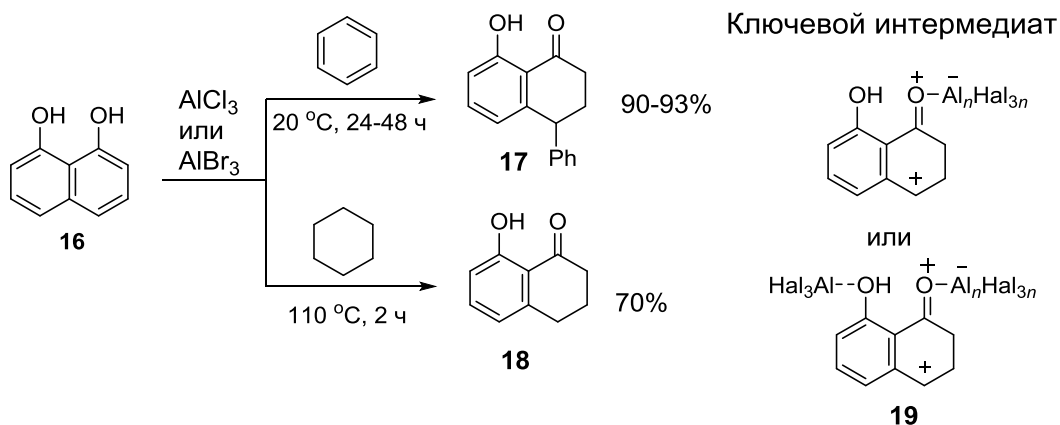


Схема 4.



### 3. Реакции бинола и его производных

Относительно поведения бинола в кислотах ранее было известно, что водные минеральные кислоты катализируют рацемизацию его энантиомеров. При этом полагали, что ключевой стадией рацемизации является C1-протонирование бинола с образованием катиона **20**, которое обеспечивает вращение нафтильных групп вокруг связи C1sp<sup>2</sup>–C1'sp<sup>3</sup> (схема 5).

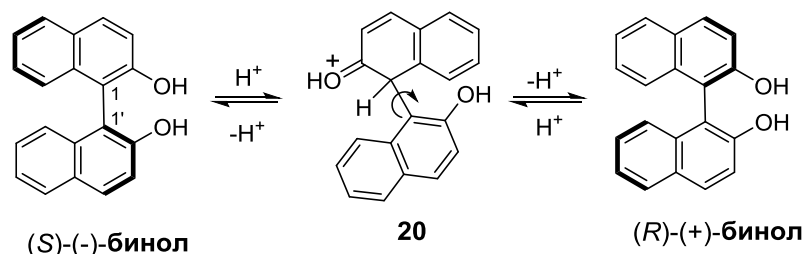


Схема 5. Общепринятый механизм кислотно-катализируемой рацемизации бинола.

#### 3.1. Поведение бинола и его диметилового эфира в кислотах и суперкислотах

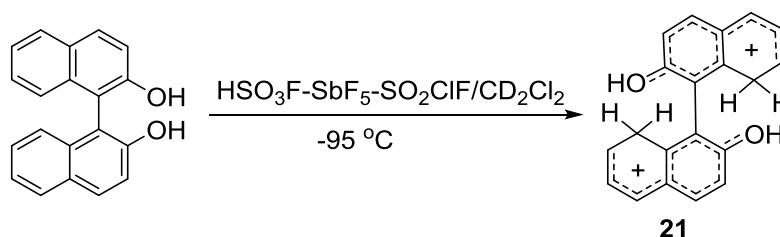
Сначала нами был изучен H/D обмен в биноле в условиях, типичных для его атропоизомеризации. Нагревание (S)-бинола в кислотной системе 15% D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-D<sub>2</sub>O/1,4-диоксан (~100 °C) привело к образованию 11% (R)-бинола через 15 ч реакции (данные хиральной ВЭЖХ). Согласно данным ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>2</sup>H, рацемизация сопровождалась H/D обменом, преимущественно в положениях (%): 8 (0.5) > 6 (0.4) > 3 (0.3), 4 (0.3), что качественно согласуется со значениями относительных энергий (*E*<sub>отн</sub>) соответствующих монопротонированных форм бинола, согласно DFT расчетам (*E*<sub>отн</sub>, ккал моль<sup>-1</sup>): C1 (0.0) > C8 (2.0) > C6 (4.9) > C3 (7.5) > C4 (7.8) > C5 (10.0) > O (11.4) > C7 (11.8) > C2 (23.2). Однако, достигнутая степень дейтерирования - 1.5% от общего количества атомов водорода - слишком мала по сравнению со степенью рацемизации и говорит о том, что соответствующие аренииевые ионы не вовлечены в процесс атропоизомеризации бинола. Очевидно, что C1-дейтерированная форма бинола (1D-**20**), которая должна образовываться легче других C-дейтерированных форм, не может быть детектирована данным методом.

При растворении во фторсульфоновой кислоте при комнатной температуре бинол подвергается неселективному C-фторсульфинированию.

Реакция бинола с CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H–CF<sub>3</sub>COOH (1:4) при комнатной температуре приводит к образованию его бистрифторацетата, тогда как растворение бинола в чистой CF<sub>3</sub>COOH не приводит к каким-либо реакциям.

Оказалось, что C-протонирование бинола гладко протекает в одной из сильнейших суперкислот – кислотной системе HSO<sub>3</sub>F–SbF<sub>5</sub> (1:1

моль/моль)–SO<sub>2</sub>ClF–CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при –95 °С. Согласно данным ЯМР (1D <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, 2D COSY, NOESY, HSQC, HMBC) бинол подвергается C8,C8'-дипротонированию с образованием дикатиона **21**.



Характеристичными являются сигналы групп CH<sub>2</sub> дикатиона **21** в области  $\delta_H$  4.35 и  $\delta_C$  40.4 в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соответственно. Примечательна также необычно большая константа ССВ между протонами метиленовой группы ( $^2J_{HH} = -30.7$  Гц).

Растворение бинола в менее кислой системе HSO<sub>3</sub>F–SO<sub>2</sub>ClF–CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при –100 °С привело к образованию C1-монопротонированной формы **20** наряду с другими моно- и дикатионными формами **21-25** (схема 6, рис. 1).

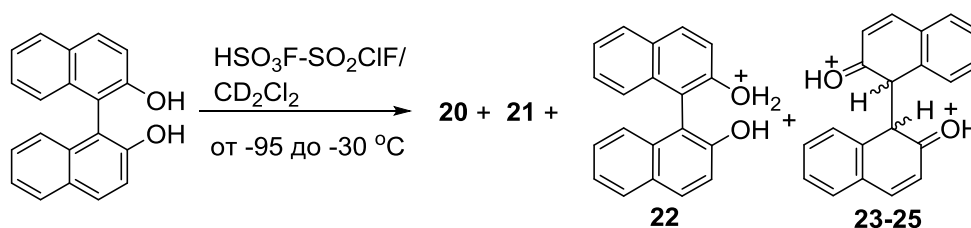


Схема 6.

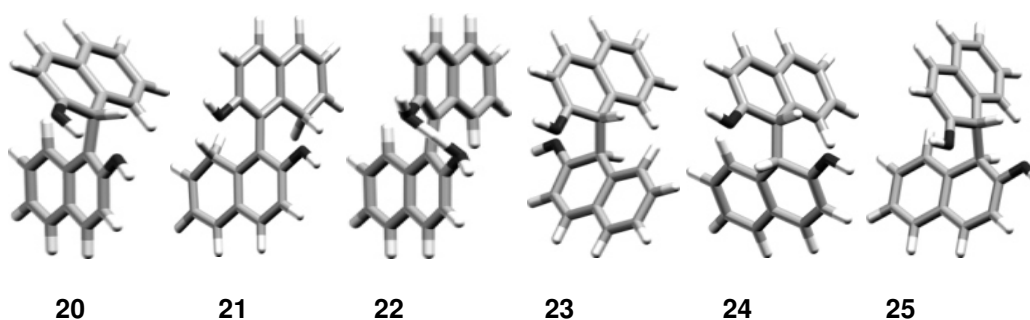


Рисунок 1. Геометрия ионов 20-25 согласно DFT/PBE/Λ1 расчетам.

Строение всех ионов было однозначно установлено методом ЯМР в сочетании с конформационным анализом методом DFT. Показано также, что смесь ионов **20-25** образуется при растворении бинола в системе CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H–CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при –40 °С, но в другом соотношении.

В таблице 2 показана направленность изменения соотношения ионов **20-25** в HSO<sub>3</sub>F–SO<sub>2</sub>ClF–CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в зависимости от времени выдерживания полученного раствора при –91 °С, которая свидетельствует в пользу того, что

первоначально образуется *O*-монопротонированная форма **22**, переходящая в *C1*-монопротонированную форму **20**, а затем более медленно – в *C1,C1'*-дипротонированные формы **23-25**. Из 17 возможных диастереомеров и конформеров *C1,C1'*-дипротонированной формы бинола наблюдаемые стереоизомеры **23-25** относительно самые стабильные согласно данным DFT расчетов.

**Таблица 2.** Количественный состав раствора бинола в кислотной системе  $\text{HSO}_3\text{F}-\text{SO}_2\text{ClF}-\text{CD}_2\text{Cl}_2$  в зависимости от времени выдерживания при  $-91\text{ }^\circ\text{C}$  (моль%).

Время, ч	<b>29</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>25</b>	$\Sigma^6$
0.0 <sup>b</sup>	48.2	1.0	28.0	4.0	9.3	3.4	94.0
0.2	52.2	0.9	23.8	4.0	9.7	3.7	94.3
1.7	61.0	0.4	10.7	3.8	10.2	8.7	94.8
4.3	57.0	0.3	9.8	3.1	8.9	14.9	94.0
7.5	53.2	0.3	9.3	2.2	7.6	21.9	94.4
8.6	51.7	0.3	9.3	1.9	7.4	24.1	94.7

<sup>a</sup>Состав определен по данным ЯМР  $^1\text{H}$  с использованием сигнала  $\text{HSO}_3\text{F}$  в качестве внутреннего стандарта. <sup>b</sup>При  $-100\text{ }^\circ\text{C}$ . <sup>6</sup>Недостаток материального баланса относится к неидентифицированным ионам.

Внутреннее вращение двух нафтильных фрагментов по связи *C1*–*C1'* меняет энантиомерную конфигурацию этих дикатионов: (*R*)-**25** переходит в (*S*)-**25**, а (*R*)-**24** - в (*S*)-**3** (и наоборот); причем поворот осуществляется легче через интермедиаты с анти-расположением атомов *H1* и *H1'* (рисунок 2).

Ротационные процессы в дикатионах **23-25** подтверждаются соответствующим обменом кросс-пиков в спектрах ROESY и NOESY (при  $-91\text{ }^\circ\text{C}$ ). С ростом температуры сигналы атомов *H1* и *H1'* дикатионов **23-25** заметно уширяются и, в конце концов, сливаются в один широкий сигнал (рисунок 3). На основании этих данных по уравнению Эйринга были рассчитаны значения  $\Delta H^\ddagger = 10.7 \pm 0.5$  ккал моль<sup>-1</sup>,  $\Delta S^\ddagger = -0.7 \pm 2.2$  кал моль<sup>-1</sup> К<sup>-1</sup>, и  $\Delta G^\ddagger = 10.8$  ккал моль<sup>-1</sup> (при  $-91\text{ }^\circ\text{C}$ ) для конформационного обмена в дикатионе **25**. По данным NOESY была также произведена оценка значения  $\Delta G^\ddagger \approx 10.6$  ккал моль<sup>-1</sup> для конформационного обмена между дикатионами **24** и **23** при  $-91\text{ }^\circ\text{C}$  (константа равновесия  $24/23 \approx 3$ , константа скорости  $k_{48 \rightarrow 48} \approx 0.7\text{ c}^{-1}$ ). Таким образом, экспериментально найденные значения  $\Delta G^\ddagger$  для конформационного обмена в дикатионах **23-25** практически совпали с ротационными барьерами, рассчитанными методом DFT. Следовательно,

дикатионы **23–25** можно рассматривать в качестве интермедиатов атропоизомеризации бинола в суперкислотах.

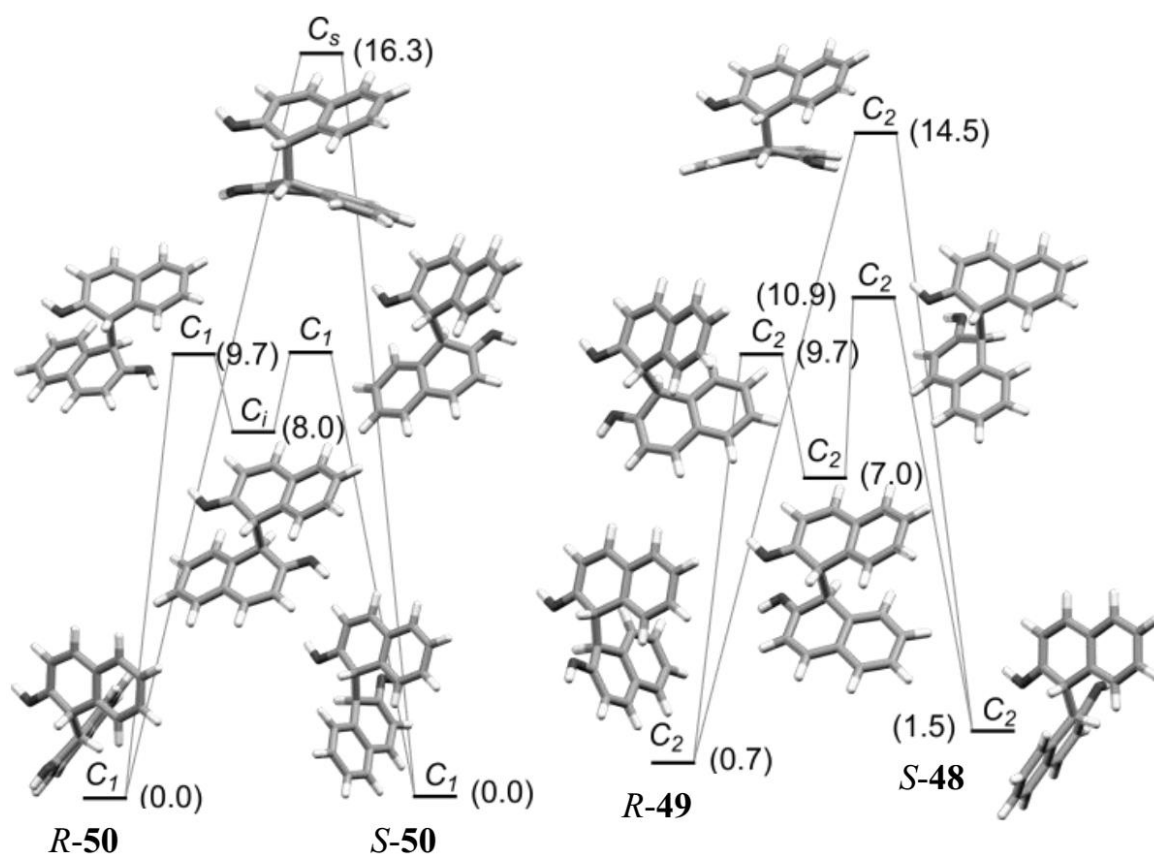


Рисунок 2. Энергетические диаграммы и оптимизированные геометрии переходных состояний и интермедиатов (DFT/PBE/Λ1) внутреннего вращения по связи C1–C1' в дикатионах **23–25**. Относительные значения свободных энергий ( $\Delta G$  при  $-91\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) даны в ккал моль $^{-1}$ .

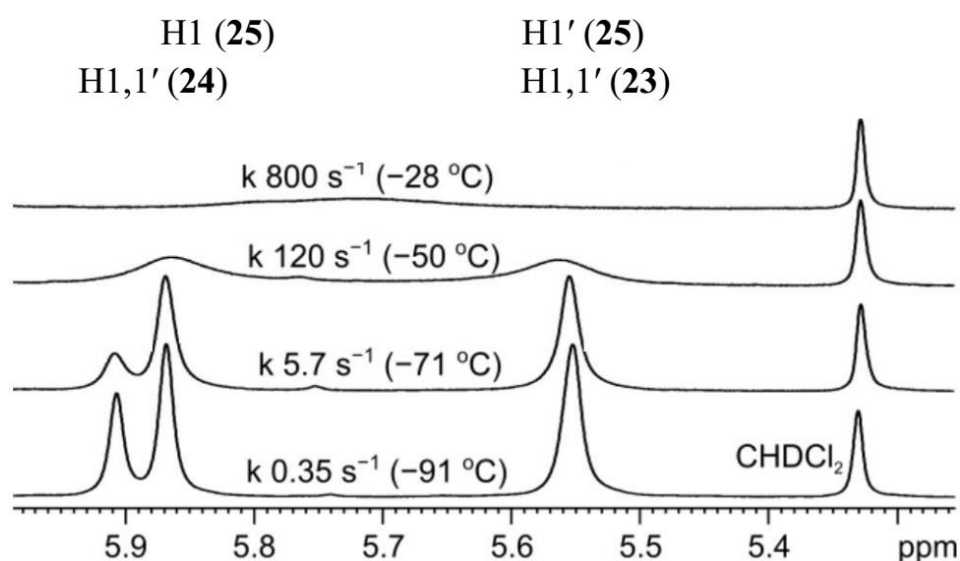
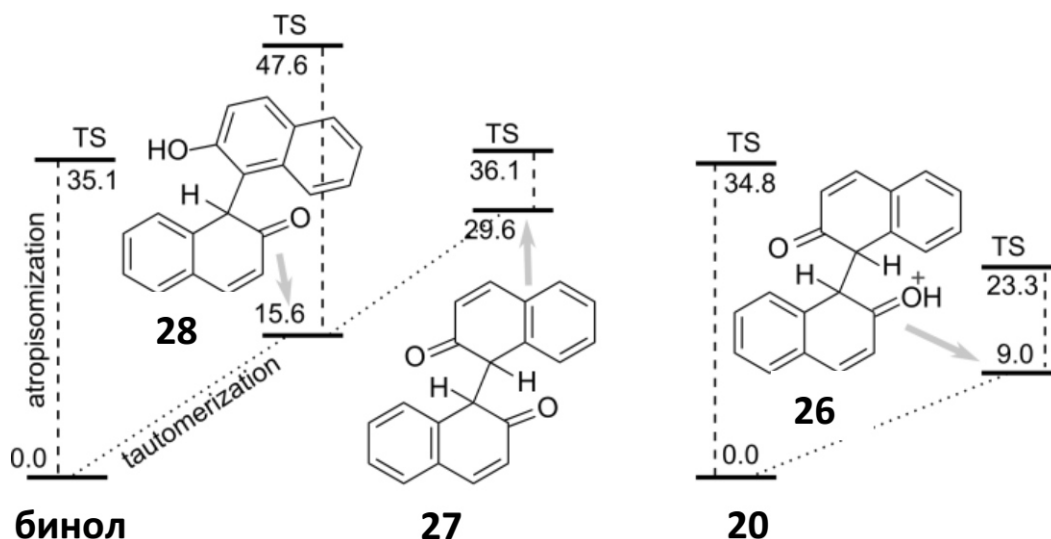


Рисунок 3. Температурная зависимость ДЯМР спектров бинола растворенного в  $\text{HSO}_3\text{F-SO}_2\text{ClF-CD}_2\text{Cl}_2$  (600 МГц, область сигналов H1 дикатионов **23-25**).

При оценке возможности участия дикатионов **23-25** в процессах атропоизомеризации в водных растворах кислот, следует учитывать литературные данные, согласно которым рацемизация бинола в растворе 1.2 N HCl через C1,C1'-дипротонированную форму возможна лишь в том случае, если соотношение бинол/C1,C1'-дипротонированная форма бинола в этой среде не превышает  $10^{11}$ . По нашим оценкам, соотношение бинол/**25** в 1.2 N HCl ( $H_0 = -0.3$ ) составляет около  $10^{22}$ , что намного превышает допустимый предел  $10^{11}$ . Следовательно, участие дикатионных форм **23-25** в кислотно-катализируемых процессах рацемизации (*R*)- или (*S*)-бинола в водных растворах минеральных кислот практически невозможно.

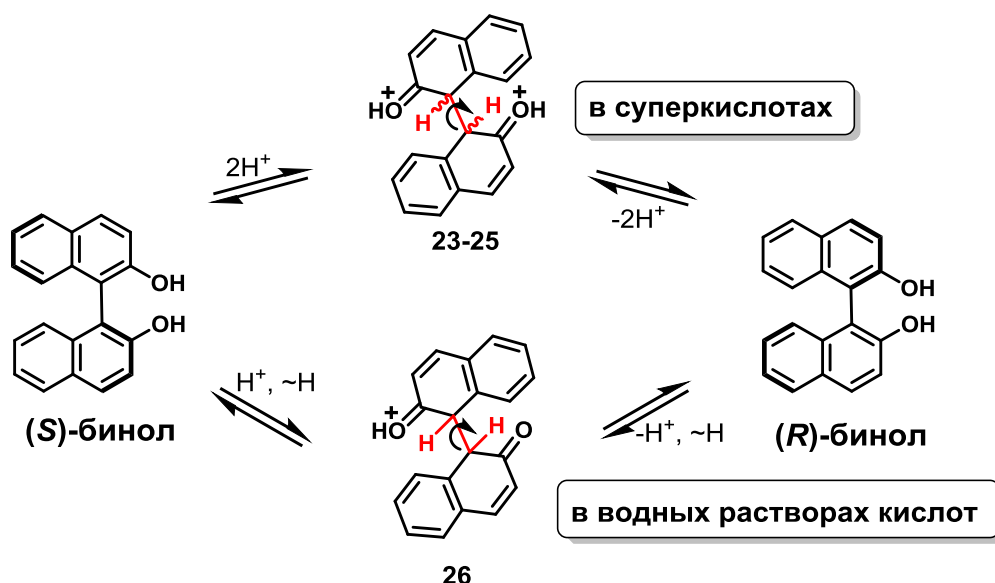
С другой стороны, участие катиона **20** в качестве потенциального интермедиата атропоизомеризации бинола в умеренно кислых средах тоже маловероятно. Согласно DFT расчетам, барьер вращения по связи C1–C1' в **20** почти такой же, как и в исходном биноле (рисунок 4). Однако, вращение в таутомерной кето-форме иона **20** - катионе **26** - должно осуществляться намного легче, чем в самом катионе **20** (рисунок 4). С учетом необходимости предварительной таутомеризации, суммарный барьер вращения в катионе **20** по этому пути понижается до 23.3 ккал моль<sup>-1</sup> (и даже до 13-16 ккал моль<sup>-1</sup> при сольватационной и дисперсионной коррекции расчетов), что хорошо согласуется с экспериментальной оценкой барьера атропоизомеризации **20** в 1.2 N HCl (17.6 ккал моль<sup>-1</sup>). Генерирование таутомера **26** не требует промежуточного образования дикатионов **23-25**, поскольку может протекать в ионе **20** по согласованному механизму переноса протона, аналогичному известному механизму кислотного катализируемой таутомеризации 2-нафтола.



**Рисунок 4. Относительные энергии и барьеры внутреннего вращения по связи C1–C1' в биноле и ионе 20, а также в соответствующих им кето-формах (DFT/PBE/Λ1, ккал моль<sup>-1</sup>).**

Следует отметить, что вращение вокруг связи C1–C1' должно быть еще легче в нейтральной дикето-форме **27**, но из-за высокой относительной энергии самой молекулы, суммарный барьер атропоизомеризации - 36.1 ккал моль<sup>-1</sup> - оказывается выше, чем у исходного бинола. Атропоизомеризация бинола через нейтральную монокето-форму бинола (структура **28**), согласно расчетам, энергетически самая невыгодная (рисунок 4).

Суммируя, можно заключить, что кислотнo-катализируемая рацемизация энантиомеров бинола реализуется не через монокатион **20**, как предполагалось ранее, а путем вращения относительно связи C(sp<sup>3</sup>)–C(sp<sup>3</sup>) в дикатионных формах **23-25** или в монокатионной форме **26**:



В пользу предлагаемого механизма свидетельствует также устойчивость к рацемизации (*S*)-энантиомера диметилового эфира бинола (*S*)-**29** в условиях умеренной кислотности, при которых (*S*)-бинол подвергался рацемизации (схема 7). Очевидно, что в водной серной кислоте рацемизация (*S*)-**29** путем генерирования его C1,C1'-дипротонированной формы невозможна по причине недостаточной кислотности, тогда как рацемизация через C1-монопротонированную keto-форму, аналогичную структуре **26**, для диэфира **29** тоже невозможна.

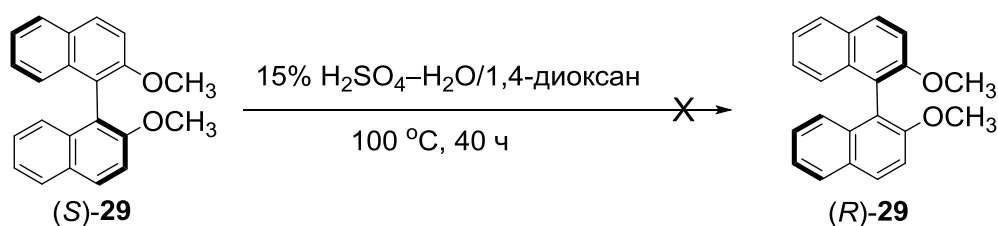


Схема 7.

С предлагаемым механизмом атропоизомеризации бинола согласуется также устойчивость к рацемизации энантимерно чистого бинола в кислотной системе  $\text{HSO}_3\text{F}-\text{SbF}_5-\text{SO}_2\text{ClF}-\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , в которой бинол нацело превращается в дикатион **21** (схема 8). Таким образом,  $\text{C}8,\text{C}8'$ -дипротонирование обеспечивает конфигурационную стабильность *S*-бинола в суперкислоте. При этом перегруппировка **21** в термодинамически предпочтительные дикатионы **23-25** (с последующей атропизомеризацией) возможна лишь в случае его предварительного депротонирования, что, как видно, не реализуется в данных условиях.

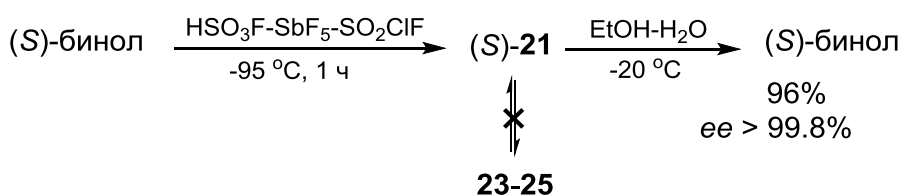


Схема 8.

Изучение возможности рацемизации (*S*)-бинола в кислотной системе  $\text{HSO}_3\text{F}-\text{SbF}_5$  без растворителя при  $25\text{ }^\circ\text{C}$  показало, что в таких условиях (*S*)-бинол претерпевает внутримолекулярную окислительную циклизацию и практически количественно превращается в дикатион **30** (схема 9).

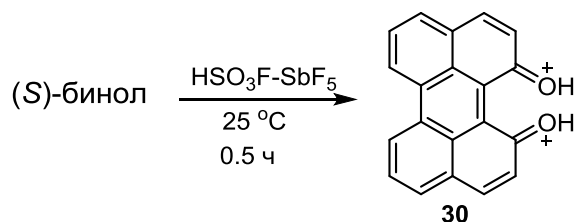


Схема 9.

Растворение бинола в TfOH при комнатной температуре приводит к его быстрому расщеплению по связи  $\text{C}1-\text{C}1'$  с образованием 2-нафтола (в виде  $\text{C}1$ -монопротонированной формы) с выходом около 50% (данные ЯМР). Недостающая половина вещества, судя по уширенным сигналам ароматических протонов в спектре ПМР, представляла собой смесь олигомеров. Такое необычное поведение бинола противоречит типичной реакционной способности биариллов в суперкислотах, которая, как правило, сводится к образованию новых связей  $\text{Ar}-\text{Ar}'$  (реакция Шолля) или электрофильным перегруппировкам. Согласно литературным данным, бинол подвержен также относительно легкому термическому ( $T > 400\text{ }^\circ\text{C}$ ) расщеплению с образованием 2-нафтола, что тоже является нетипичным для биариллов.

Дальнейшее изучение расщепления бинола показало, что в аналогичную реакцию вступает также диэфир **29**, а диэфир **31** – нет (схема 10).

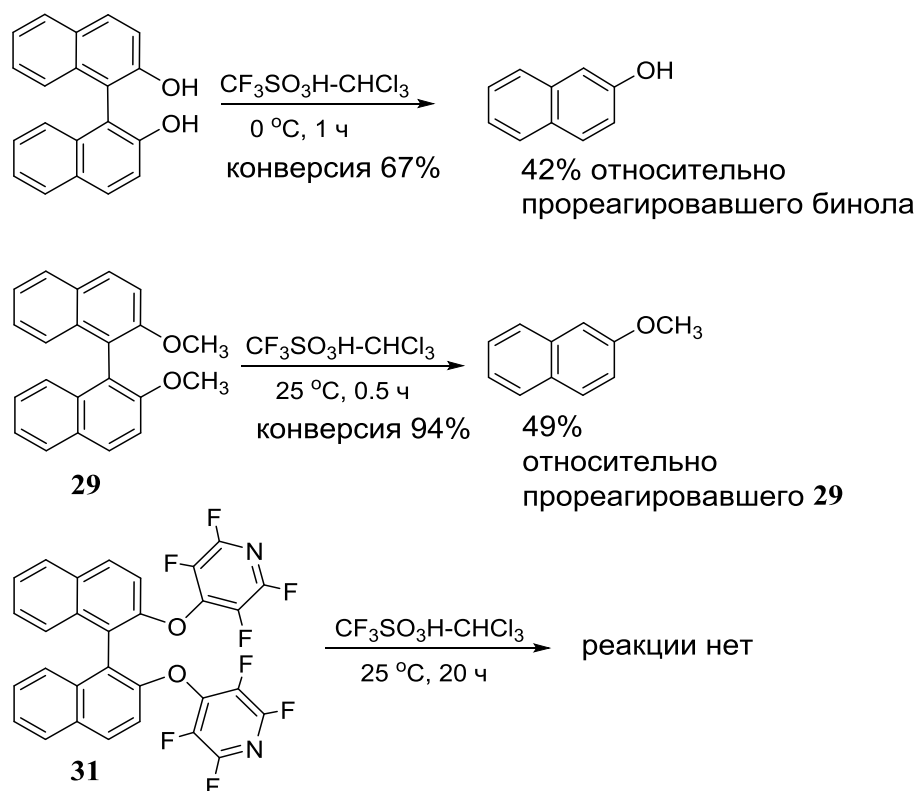


Схема 10.

Изучение кинетики расщепления бинола в растворе TfOH-CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при – 5 °С методом ПМР позволило определить энергетический барьер этой реакции  $\Delta G^\ddagger = 19.3 \pm 0.2$  ккал моль<sup>-1</sup> (выполнено Генаевым А.М.). Было предположено, что ключевыми интермедиатами расщепления являются дикатионы **23-25**, поскольку связь C1–C1' в этих дикатионах должна быть ослаблена из-за отталкивания двух положительно заряженных частей молекулы, что может привести к образованию катион-радикал/катион-радикальной пары (**32/32**) (схема 11). Катион-радикал **32** или его депротонированная форма - 2-нафтоксильный радикал **33** – могут отрывать атом водорода от другой молекулы (исходный бинол или олигомер) с образованием 2-нафтола и нового свободного радикала. Рекомбинация свободных радикалов даст в итоге смесь олигомеров. Аналогичные превращения имеют место и в случае расщепления диметилового эфира **29**, тогда как диэфир **31** вследствие электроноакцепторного влияния тетрафторпиридинильных групп не склонен к C1,C1'-дипротонированию и поэтому не подвержен расщеплению.



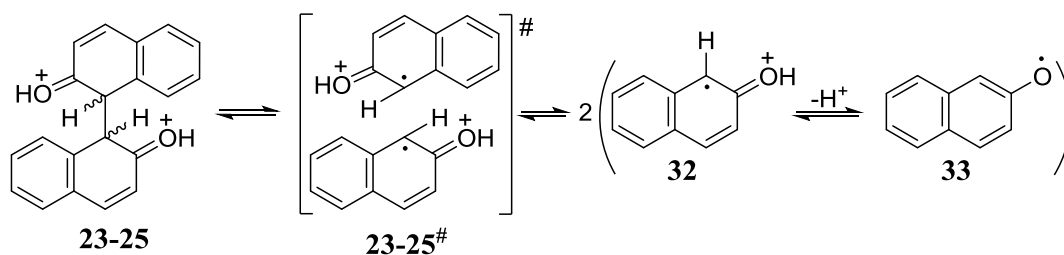


Схема 11.

Образование свободных радикалов при растворении бинола в TfOH подтверждается методом ЭПР (рисунок 5). Концентрация радикалов пропорциональна концентрации исходного вещества и составляет ~3% от начального количества бинола. Учитывая известную величину  $pK_a$  для катион-радикала **32** ( $-5.5$ ), радикал **33** должен подвергаться исчерпывающему протонированию в TfOH и наблюдаемый сигнал ЭПР относится, по-видимому, к катион-радикалу **32**.

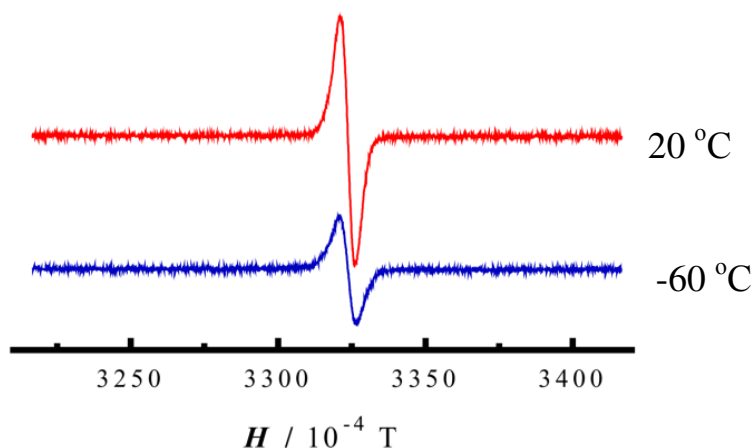


Рисунок 5. Спектры ЭПР 0.005 М раствора бинола в TfOH.

Оценка энергетического барьера ( $\Delta E$ ) расщепления связи C1–C1' в (C2 симметричном) дикатионе **24** на уровне теории CASSCF(2,2) и CASSCF(6,6) хорошо согласуется с экспериментально найденным значением  $\Delta G^\ddagger \approx 19$  ккал моль<sup>-1</sup>, особенно при учете динамической электронной корреляции методом MRMP (таблица 3).

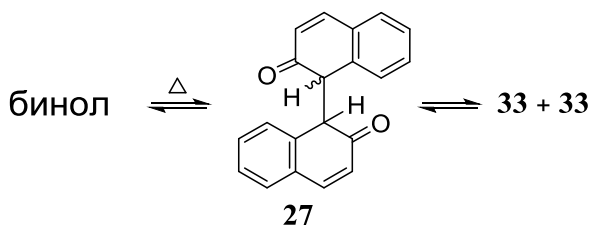
Для термически индуцированного расщепления бинола нами обоснован механизм, включающий его предварительное превращение в дитаутомерную форму **27**, гомолитический разрыв связи C1–C1' в которой приводит к формированию пары нафтоксильных радикалов **33** (схема 12). Предложенная схема хорошо согласуется с данными теоретических расчетов и с данными сравнительного изучения термоллиза бинола и его диметилового эфира **29**.

**Таблица 3.** Результаты расчетов стационарных структур **24** и **24<sup>#</sup>**.

№	Метод расчета <sup>a</sup>	Е (а.е.)	ΔЕ, ккал моль <sup>-1</sup>	Длина связи C1-C1', Å
1	CASSCF(2,2)	<b>24<sup>#</sup></b> -915.915171	25.3	2.796
		<b>24</b> -915.956377		1.639
2	CASSCF(2,2) TfOH <sup>b</sup>	<b>24<sup>#</sup></b> -916.147266	26.4	3.230
		<b>24</b> -916.189378		1.603
3	CASSCF(6,6)	<b>24<sup>#</sup></b> -915.942852	28.0	2.699
		<b>24</b> -915.987425		1.595
4	MRMP//CASSCF(2,2)	<b>24<sup>#</sup></b> -918.838592	13.3	
		<b>24</b> -918.859866		
5	MRMP//CASSCF(6,6)	<b>24<sup>#</sup></b> -918.843335	16.1	
		<b>24</b> -918.868980		

<sup>a</sup>Во всех расчетах использовался базисный набор cc-pVDZ.

<sup>b</sup>Для растворителя использовали модель PCM.

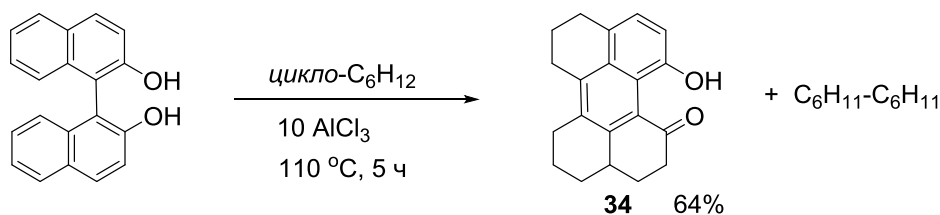


**Схема 12.**

### 3.2 Реакции бинола и его производных с бензолом и циклогексаном

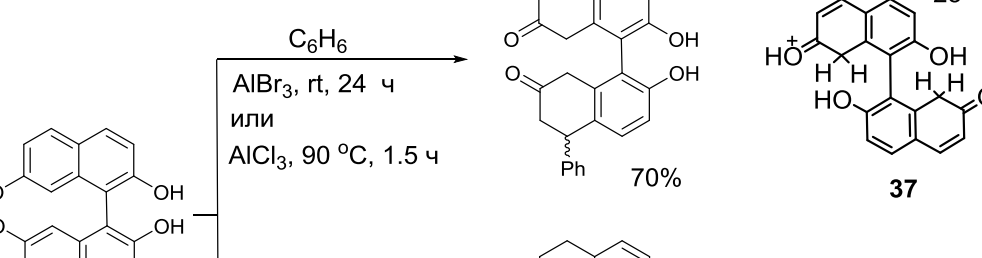
Реакции бинола с бензолом (2÷10 эквивалентов  $\text{AlCl}_3$  или  $\text{AlBr}_3$ , 5÷80 °С, 1–24 ч) приводили лишь к получению сложных по составу реакционных смесей, в которых ожидаемые продукты с 2-тетралоновой структурой (по аналогии с реакциями 2-нафтола) отсутствовали.

Однако, бинол селективно реагирует с циклогексаном в присутствии 5–10 кратного мольного избытка хлорида алюминия с образованием продукта **34** (схема 13). Реакция может быть интерпретирована как комбинация реакции Шолля и ионного гидрирования.



**Схема 13.**

Оказалось также, что 7,7'-дигидроксибинол **35** в противоположность самому бинолу селективно реагирует как с бензолом, так и с циклогексаном



Различие реакционной способности изомеров **35** и **36** можно объяснить лучшей стабилизацией ключевого интермедиата **A** в реакциях **35** за счет резонанса при невозможности такой стабилизации в структуре **B** (схема 15). Различие реакционной способности бинола и 2-нафтола было интерпретировано различным характером их координации с галогенидами алюминия, а именно – недостаточной стабилизацией таутомерных кето-форм бинола (экспериментальные и расчетные данные), как это имеет место в случае 2-нафтола.

Известно, что реакции 1- и 2-нафтолов с циклогексаном приводят к получению соответствующих тетралонов, поскольку гидроксигруппа является электронодонорным заместителем и способствует (супер)электрофильной активации фенольной части молекулы. Нами показано, что введение в нафтолы легко снимаемой защитной тетрафторпиридинной группы акцепторного характера меняет направление реакции и приводит к получению соответствующих 5,6,7,8-тетрагидро-

производных (схема 16), что в целом можно рассматривать как новый способ селективного восстановления нафтолов по бензольному кольцу.

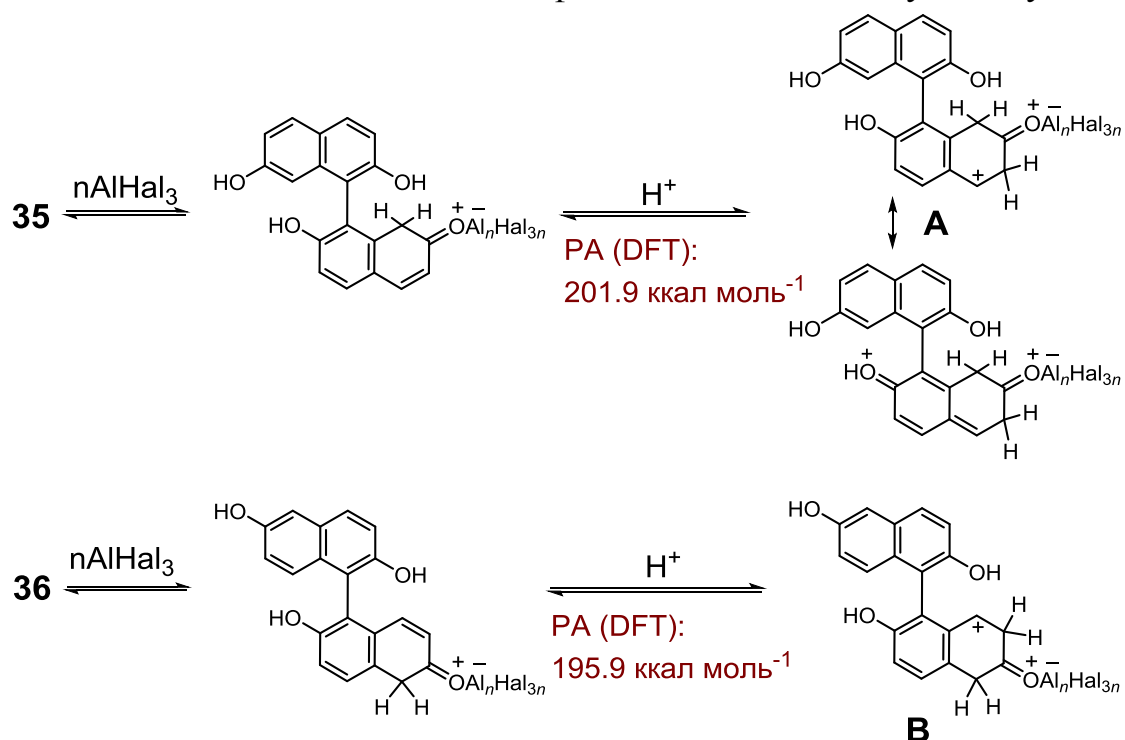


Схема 15.

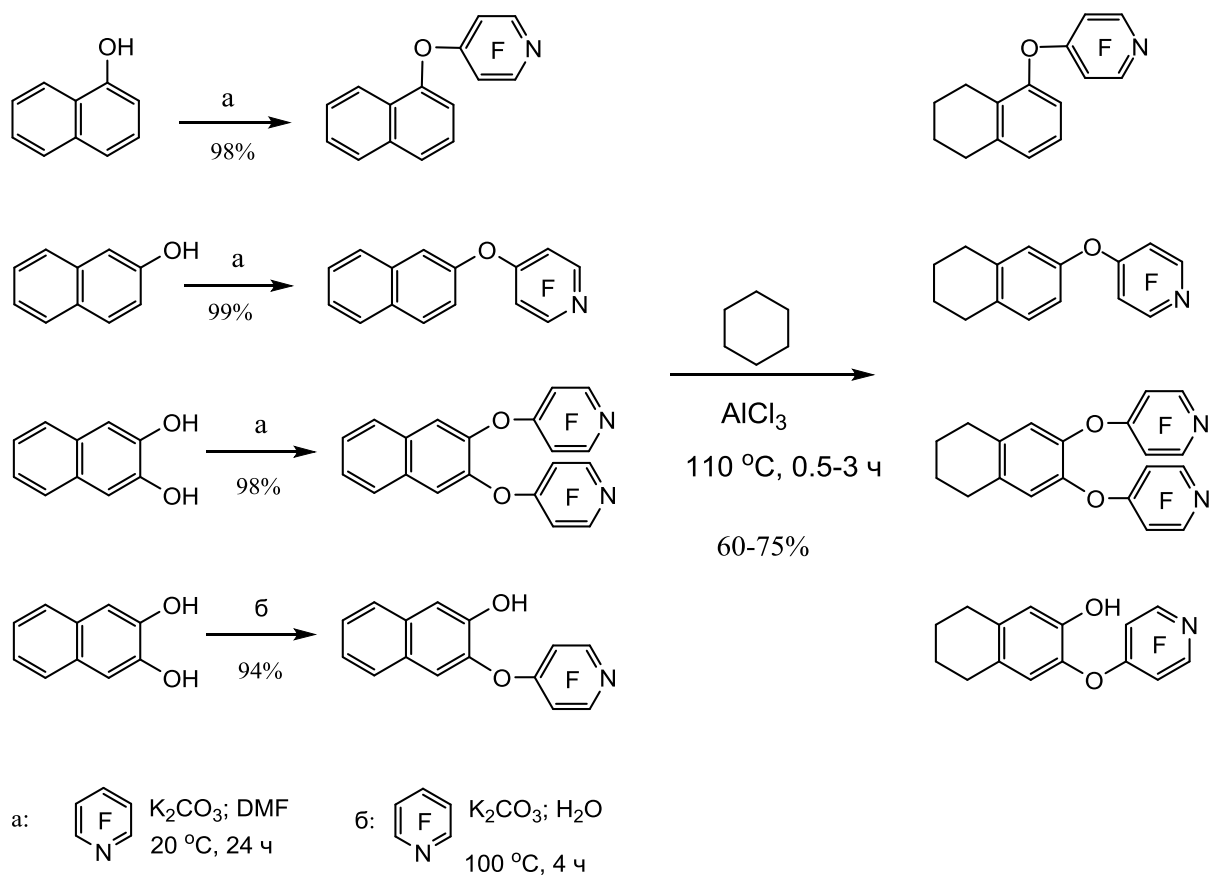
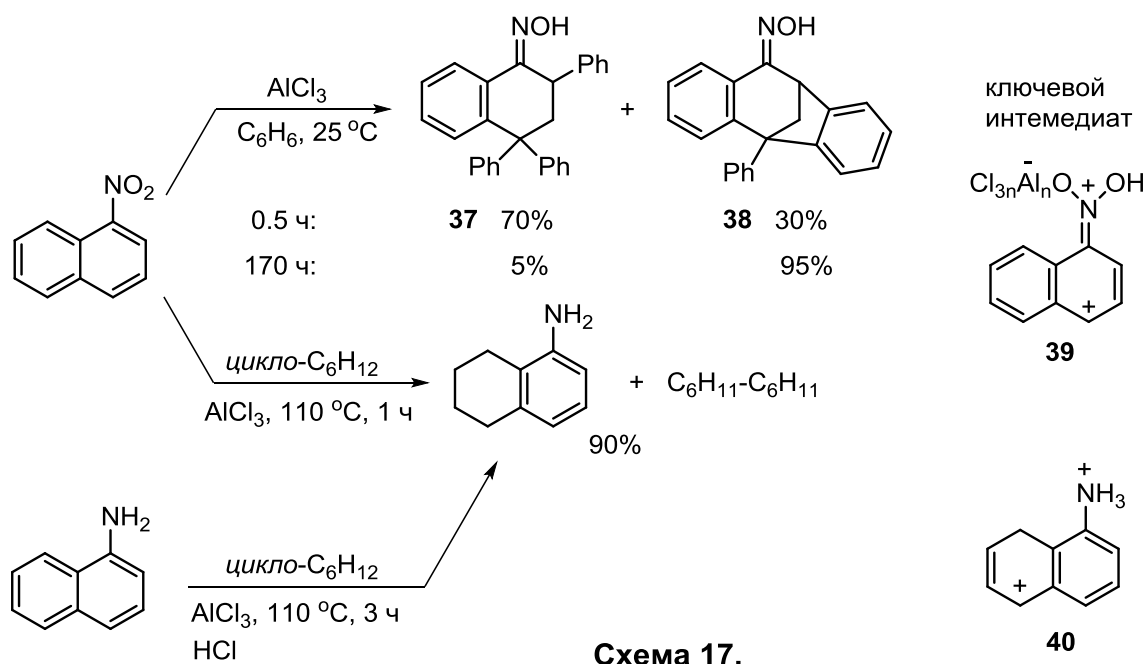


Схема 16.

## 5. Реакции 1-нитронафталина и 1-нафтиламина с бензолом и циклогексаном

При взаимодействии с бензолом в присутствии избытка  $\text{AlCl}_3$  1-нитронафталин превращается в смесь оксимов **37** (продукт кинетического контроля) и **38**, соотношение которых определяется временем реакции (схема 17). Реакция 1-нитронафталина, а также реакция 1-нафтиламина с циклогексаном приводит к селективному восстановлению этих соединений до 5,6,7,8-тетрагидро-1-нафтиламина. Обосновано, что ключевыми интермедиатами реакций являются дикатионные формы **39** и **40** (схема 18). Так, согласно DFT оценкам,  $O'$ -протонирование комплекса 1-нитронафталина с  $\text{AlCl}_3$  (т.е. генерирование **39**) энергетически намного предпочтительнее его  $C$ -протонирования (по любому положению). Интересно, что реакция нитробензола с хлоридом алюминия и циклогексаном (на схеме не показано) дает 4-хлоранилин с выходом  $>75\%$ .



### Выводы

- 1) В присутствии галогенидов алюминия 2,3-нафталиндиол реагирует с бензолом и циклогексаном с одинаковой региоселективностью – по бензольной части молекулы – с образованием соответствующих производных 5,6,7,8-тетрагидронафталина. Результат согласуется с ключевой ролью в обеих реакциях  $O,C5$ -дипротонированных форм исходного соединения. Реакции сопровождаются перегруппировками, обусловленными возможностью трансалкилирования в 5,6,7,8-тетрагидронафталин-2,3-диолах.

- 2) 1,8-Нафталиндиол селективно реагирует с бензолом и циклогексаном с образованием 8-гидрокси-4-фенил-1-тетралона и 8-гидрокси-1-тетралона – аналогично реакциям незамещенного 1-нафтола.
- 3) Растворение бинола в протонных суперкислотах при низких температурах ( $-100 \div -40$  °C) приводит к генерированию ряда моно- и дипротонированных форм предшественника. Установлено, что C1,C1'-дипротонирование бинола в суперкислотах или C1'-протонирование таутомерной кето-формы бинола в менее кислых средах приводит к его атропоизомеризации (рацемизации).
- 4) C1,C1'-Дипротонированная форма бинола легко расщепляется по связи C1-C1' при температуре выше 0 °C с образованием пары катион-радикалов, чему способствует внутримолекулярное электростатическое отталкивание в дикатионе.
- 5) Бинол, в отличие от 2-нафтола, не образует устойчивые комплексы таутомерных кето-форм с галогенидами алюминия. Поэтому в биноле и его производных активации подвергаются лишь кольца, не связанные связью C1-C1'. Реакции 7,7'-дигидоксибинола с бензолом и циклогексаном идут с образованием исключительно 7,7'-дитетралоновых производных.
- 6) Модификация нафтолов в соответствующие тетрафторпиридиловые эфиры изменяет направление их реакций с циклогексаном в присутствии хлорида алюминия и приводит к образованию 5,6,7,8-тетрагидропроизводных исходных соединений.
- 7) В результате суперэлектрофильной активации хлоридом алюминия 1-нитронафталин селективно реагирует с бензолом с образованием фенилсодержащих оксимов и восстанавливается циклогексаном до 5,6,7,8-тетрагидронафтиламина. Последний продукт образуется также в реакции 1-нафтиламина с циклогексаном в аналогичных условиях.

### Публикации

1. Zhu, Z., Ostashevskaya, L.A., Koltunov, K.Yu. Reactions of 2,3-naphthalenediol with cyclohexane in the presence of aluminum halides // Tetrahedron Lett. – 2015. – V. 56. – P. 2254–2257.
2. Zhu, Z., Koltunov, K.Yu. A convenient synthesis of 8-hydroxy-1-tetralones // Mendeleev Commun.- 2016.- V. 26.- P. 79–80.
3. Genaev, A.M., Salnikov, G.E., Shernyukov, A.V., Zhu, Z., Koltunov, K.Yu. Protonation Behavior of 1,1'-Bi-2-naphthol and Insights into Its Acid-Catalyzed Atropisomerization // Org. Lett.- 2017.- V. 19.- P. 532–535.

4. Genaev, A.M., Salnikov, G.E., Shernyukov, A.V., Zhu Z., Koltunov, K.Yu. Enhanced enantioselectivity of BINOL dimethyl ether under moderate acidic conditions // *Mendeleev Commun.*- 2018.- V. 28.- P. 27–28.
5. Сальников, Г.Е., Генаев, А.М., Шернюков, А.В., Чжу, Ч., Ткаченко, Н.В., Колтунов, К.Ю. Конфигурационная стабильность 1,1'-би-2-нафтола в суперкислой среде  $\text{HSO}_3\text{F-SbF}_5\text{-SO}_2\text{ClF}$  // *Ж. орган. химии.*– 2018. – Т. 54.– С. 787–789.
6. Zhu, Z., Genaev, A.M., Salnikov, G.E., Koltunov, K.Yu. Superelectrophilic activation of 1-nitronaphthalene in the presence of aluminum chloride. Reactions with benzene and cyclohexane // *Org. Biomol. Chem.*- 2018.- V. 16.- P. 9129–9132.
7. Zhu, Z., Salnikov, G.E., Koltunov, K.Yu. Cascade reaction of 2,3-naphthalenediol with benzene in the presence of aluminum halides // *Tetrahedron Lett.*- 2019.- Vol. 60.- P. 857–859.
8. Zhu, Z., Genaev, A.M., Salnikov, G.E., Koltunov, K.Yu. Mechanistic Investigation of Superelectrophilic Activation of 1,1'-Bi-2-naphthols in the Presence of Aluminum Halides // *Org. Biomol. Chem.*- 2019.- V. 17.- P. 3971–3977.
9. Genaev, A.M., Shchegoleva, L.N., Salnikov, G.E., Shernyukov, A.V., Shundrin, L.A., Shundrina, I.K., Zhu, Z., Koltunov, K.Yu. Acid-Catalyzed vs. Thermally Induced C1-C1' Bond Cleavage in 1,1'-Bi-2-naphthol. An Experimental and Theoretical Study. // *J. Org. Chem.*- 2019.- submitted.