

На правах рукописи

Чжу Чжунвэй

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 оством 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-нафтоль (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 нафтоловы, амино-, нитронафталины и т.п., - являются легкодоступными базовыми субстратами. Их получение основано на хорошо изученных классических реакциях электрофильтного 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 оством нафталина.

Степень разработанности темы. Метод суперэлектрофильтной 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 суперэлектрофильтной 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, тетрагидронрафталины 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 бромида 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 бромида 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 конференция "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 ^1H и ^{13}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, гидрокси(изо)хинолины, хинолин и изохинолин) в условиях суперэлектрофильной активации. Сделан вывод о том, что для дикатионной активации производных нафталина наиболее целесообразно применение хлорида или бромида алюминия вместо протонных суперкислот. Это дает ряд преимуществ с учетом их доступности, простоты применения и незначительного мольного избытка по отношению к активируемому

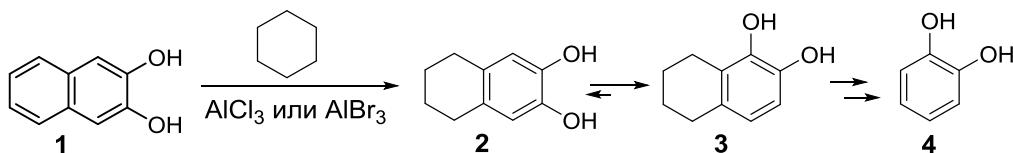
субстрату при том, что достигаемая протонная кислотность реакционной среды (за счет *in situ* генерирования $\text{HHal}-\text{Al}_n\text{Hal}_{3n}$ или $\text{H}_2\text{O}-\text{Al}_n\text{Hal}_{3n}$, $H_0 \approx -18$) вполне сопоставима с таковой у сильнейших протонных суперкислот. Сделано заключение, 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 нафтилина.

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 AlBr_3 в растворе CH_2Br_2 с образованием 2,3-дигидрокси-5,6,7,8-тетрагидронифтилина (**2**) (таблица 1). Этот же продукт быстро образуется с выходом 90% в присутствии 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.



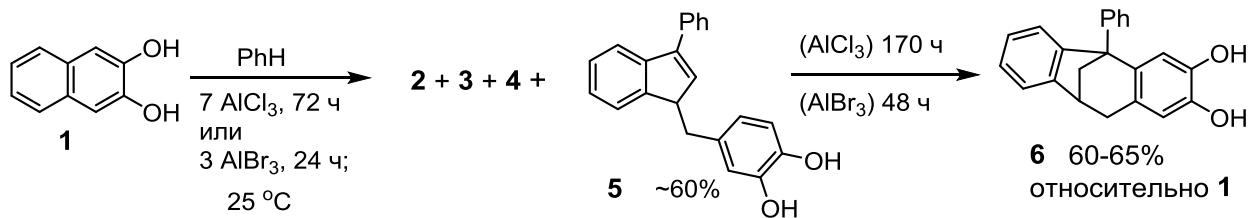
№	Кислота, условия	Мольное соотношение 2:3: ^a 4
1	AlBr_3 (5 экв.)– CH_2Br_2 , 25 °C, 24 ч	90:7:3
2	AlCl_3 (5 экв.), 110 °C, 5-10 мин	90:5:5
3	AlCl_3 (5 экв.), 110 °C, 15 мин	21:64:15
4	AlCl_3 (5 экв.), 110 °C, 30 мин	20:64:17
5	AlCl_3 (5 экв.), 110 °C, 1 ч	20:60:20
6	AlCl_3 (5 экв.), 110 °C, 3 ч	33:34:33
7	AlCl_3 (5 экв.), 110 °C, 5 ч	44:13:43
8	AlCl_3 (5 экв.), 110 °C, 10 ч	27:9:64
9	AlCl_3 (3 экв.), 110 °C, 1 ч	90:8:2 ^b
10	AlCl_3 (1.5 экв.), 110 °C, 1 ч	90:8:2 ^c

^aСоотношение продуктов по данным ПМР при полной конверсии диола **1**.

^bКонверсия диола **1**: 30%. ^cКонверсия диола **1**: 5%.

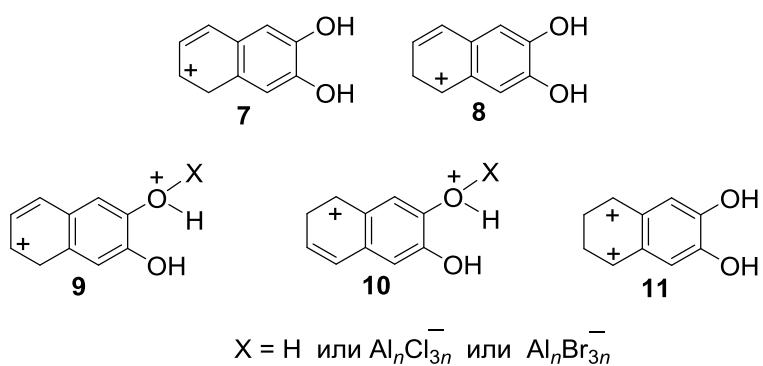
При увеличении времени взаимодействия наряду с продуктом **2** образуется значительное количество его изомера **3** и пирокатехина (**4**). Уменьшение загрузки хлорида алюминия резко снижает скорость реакции.

Диол **1** гладко реагирует с бензолом при комнатной температуре в присутствии 3-7 эквивалентов галогенида алюминия. В присутствии 5-7 эквивалентов AlCl_3 полное превращение **1** наблюдается через трое суток реакции, тогда как в присутствии 3 эквивалентов AlBr_3 – за одни сутки. В обоих случаях преимущественно образуется инден **5** с preparativным выходом около 60% (схема 1).



Побочными продуктами реакции являются продукты ионного гидрирования **1** – соединения **2-4**. При увеличении времени реакции до 2 суток в случае применения AlBr_3 и 7 суток – в случае применения 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 AlHal_3 . Более вероятно, что ключевыми интермедиатами реакций являются дикатионные формы **9-11**, которые могут быть дополнитель но *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 ксиолах и дизтилбензолах в суперкислотах. Ключевым интермедиатом такой реакции может быть дикатионная форма **13**.

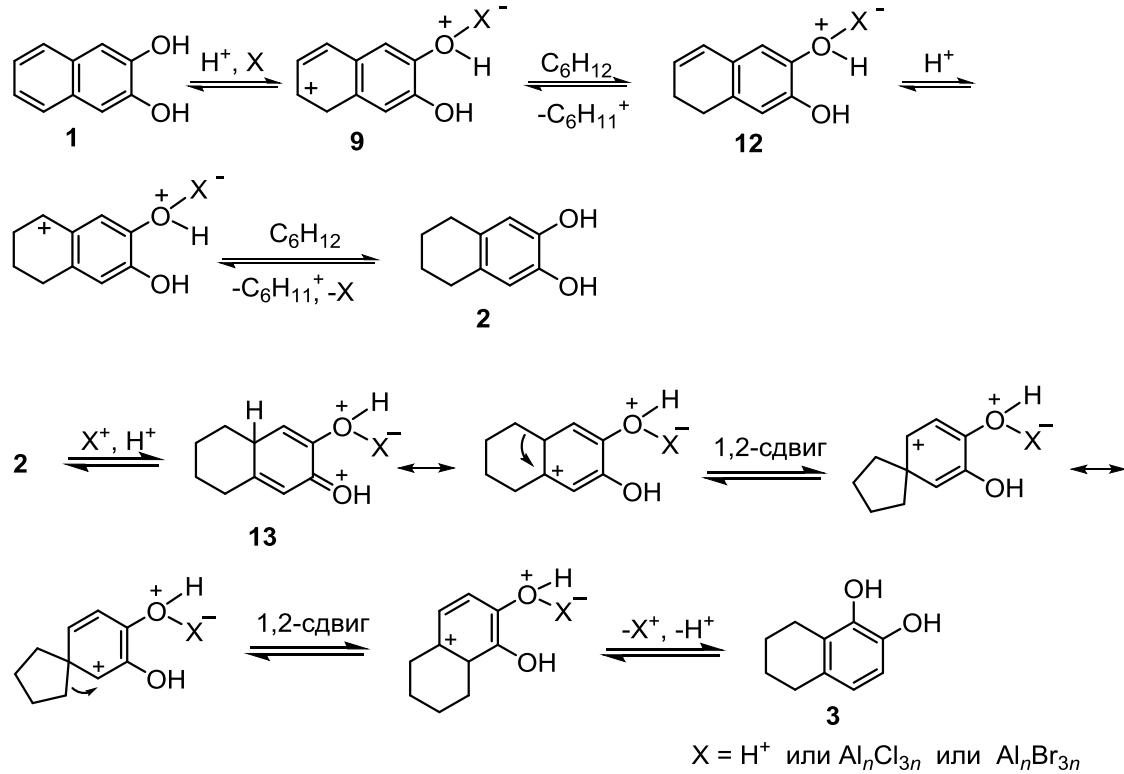


Схема 2.

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

На схеме 3 представлен вероятный механизм реакции диола **1** с бензолом с участием ключевого интермедиата **9**. Промежуточное соединение **14** в результате предварительного dealкилирования 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%).

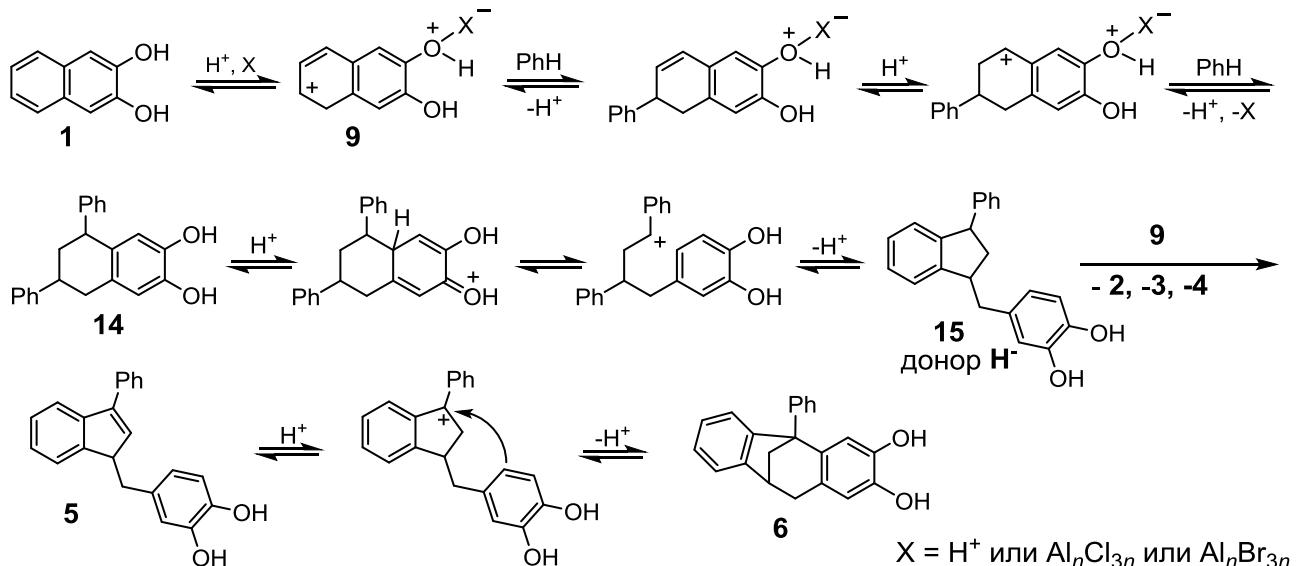


Схема 3.

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-тетрагидронапталин-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**.

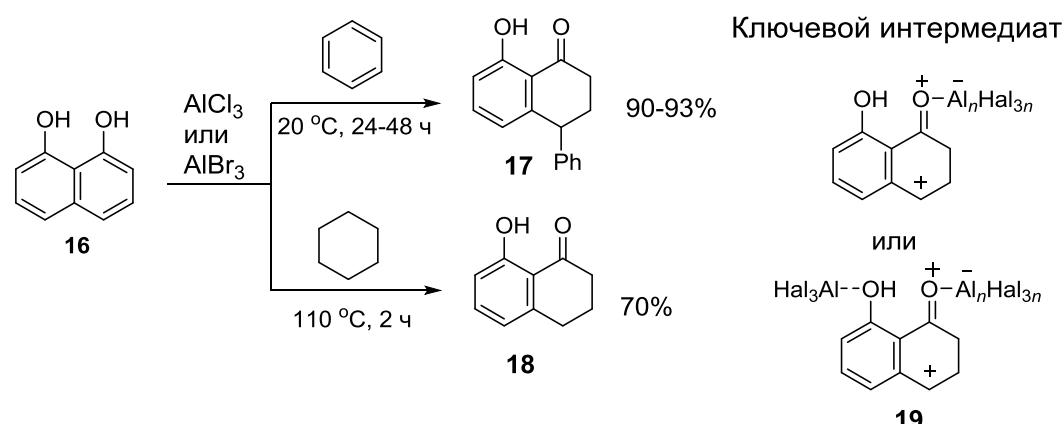


Схема 4.

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 C1sp²–C1'sp³ (схема 5).

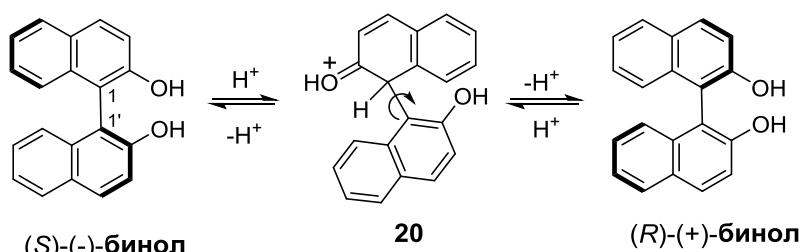


Схема 5. Общепринятый механизм кислотно-катализируемой рацемизации бинола.

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

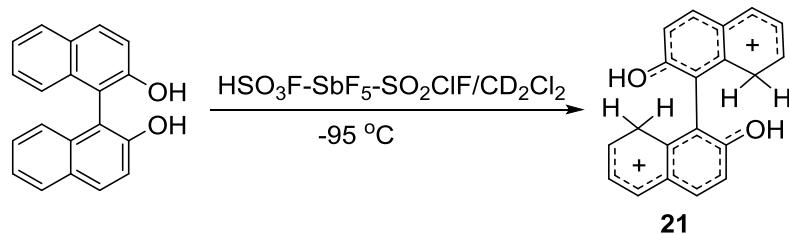
Сначала нами был изучен H/D обмен в биноле в условиях, типичных для его атропоизомеризации. Нагревание (*S*)-бинола в кислотной системе 15% D₂SO₄-D₂O/1,4-диоксан (~100 °C) привело к образованию 11% (*R*)-бинола через 15 ч реакции (данные хиральной ВЭЖХ). Согласно данным ЯМР ¹H и ²H, рацемизация сопровождалась 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*_{отн}) соответствующих монопротонированных форм бинола, согласно DFT расчетам (*E*_{отн}, ккал моль⁻¹): 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 аренониевые 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 CF₃SO₃H–CF₃COOH (1:4) при комнатной температуре приводит к образованию его бистрифторацетата, тогда как растворение бинола в чистой CF₃COOH не приводит к каким-либо реакциям.

Оказалось, что C-протонирование бинола гладко протекает в одной из сильнейших суперкислот – кислотной системе HSO₃F–SbF₅ (1:1

моль/моль)–SO₂ClF–CD₂Cl₂ при –95 °C. Согласно данным ЯМР (1D ¹H и ¹³C, 2D COSY, NOESY, HSQC, HMBC) бинол подвергается C8,C8'-дипротонированию с образованием дикатиона **21**.



Характеристичными являются сигналы групп CH₂ дикатиона **21** в области δ_{H} 4.35 и δ_{C} 40.4 в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соответственно. Примечательна также необычно большая константа ССВ между протонами метиленовой группы ($J_{\text{HH}} = -30.7$ Гц).

Растворение бинола в менее кислой системе HSO₃F–SO₂ClF–CD₂Cl₂ при –100 °C привело к образованию C1-монопротонированной формы **20** наряду с другимиmono- и дикатионными формами **21–25** (схема 6, рис. 1).

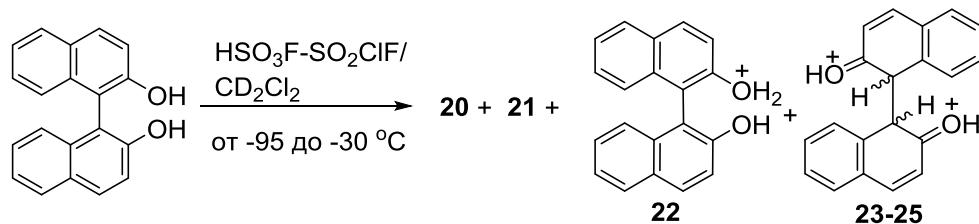


Схема 6.

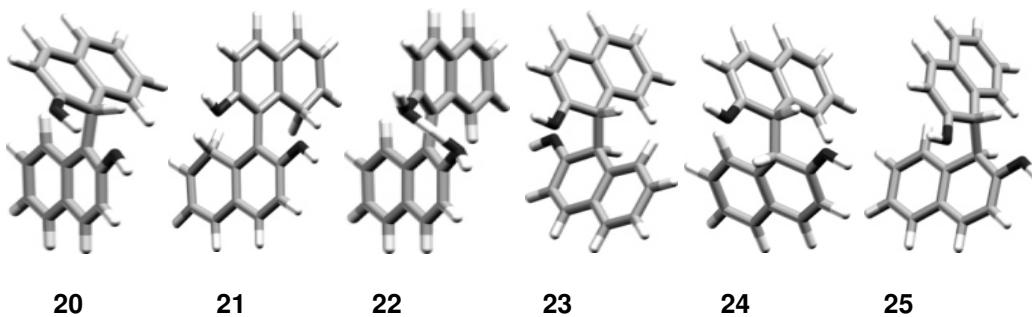


Рисунок 1. Геометрия ионов **20–25** согласно DFT/PBE/Δ1 расчетам.

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 CF₃SO₃H–CD₂Cl₂ при –40 °C, но в другом соотношении.

В таблице 2 показана направленность изменения соотношения ионов **20–25** в HSO₃F–SO₂ClF–CD₂Cl₂ в зависимости от времени выдерживания полученного раствора при –91 °C, которая свидетельствует в пользу того, что

первоначально образуется *O*-монопротонированная форма **22**, переходящая в *C*1-монопротонированную форму **20**, а затем более медленно – в *C*1,*C*1'-дипротонированные формы **23–25**. Из 17 возможных диастереомеров и конформеров *C*1,*C*1'-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°C (моль%).

Время, ч	Число моль %							Σ^e
	29	21	22	23	24	25		
0.0 ^d	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

^aСостав определен по данным ЯМР ^1H с использованием сигнала HSO_3F в качестве внутреннего стандарта. ^bПри -100°C . ^cНедостаток материального баланса относится к неидентифицированным ионам.

Внутреннее вращение двух нафтильных фрагментов по связи *C*1–*C*1' 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°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 $^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = -0.7 \pm 2.2$ кал моль $^{-1}$ К $^{-1}$, и $\Delta G^\ddagger = 10.8$ ккал моль $^{-1}$ (при -91°C) для конформационного обмена в дикатионе **25**. По данным NOESY была также произведена оценка значения $\Delta G^\ddagger \approx 10.6$ ккал моль $^{-1}$ для конформационного обмена между дикатионами **24** и **23** при -91°C (константа равновесия $24/23 \approx 3$, константа скорости $k_{48 \rightarrow 48} \approx 0.7$ с $^{-1}$). Таким образом, экспериментально найденные значения ΔG^\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.

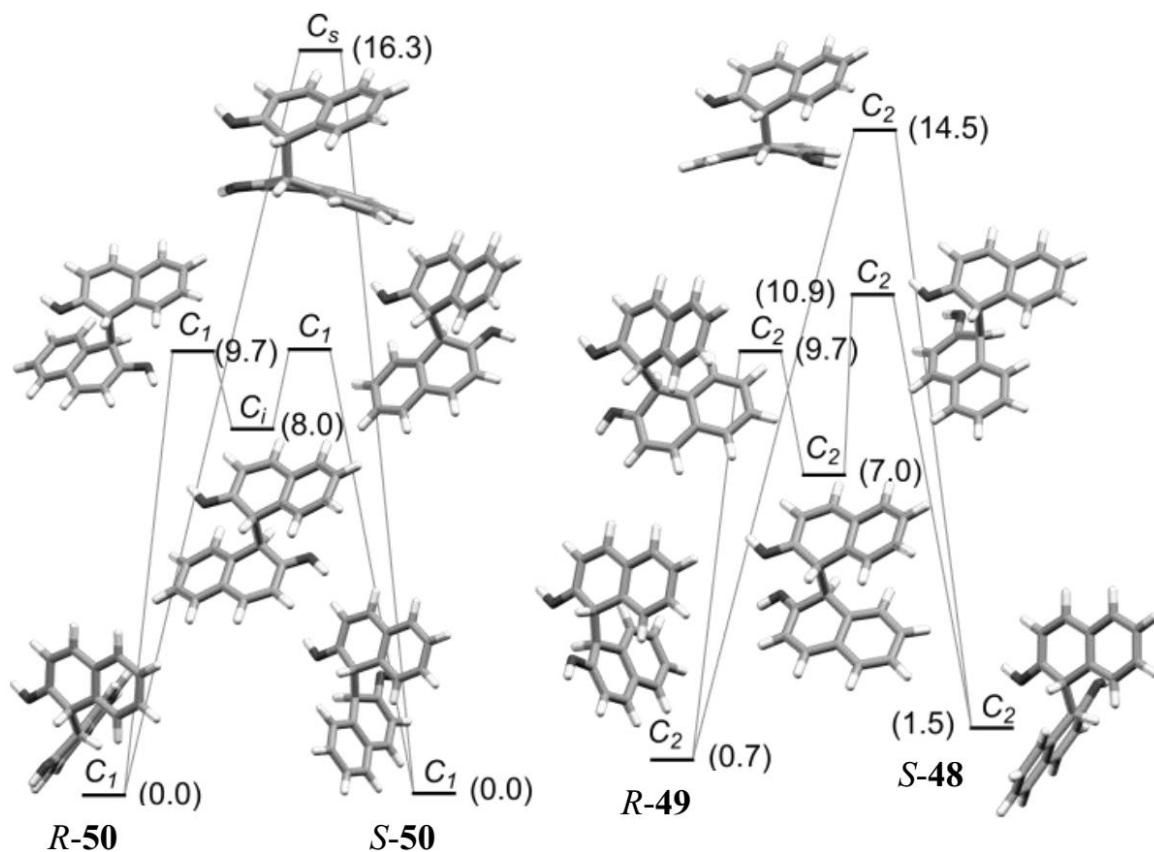


Рисунок 2. Энергетические диаграммы и оптимизированные геометрии переходных состояний и интермедиатов (DFT/PBE/Л1) внутреннего вращения по связи С1–С1' в дикатионах 23–25. Относительные значения свободных энергий (ΔG при -91°C) даны в ккал моль $^{-1}$.

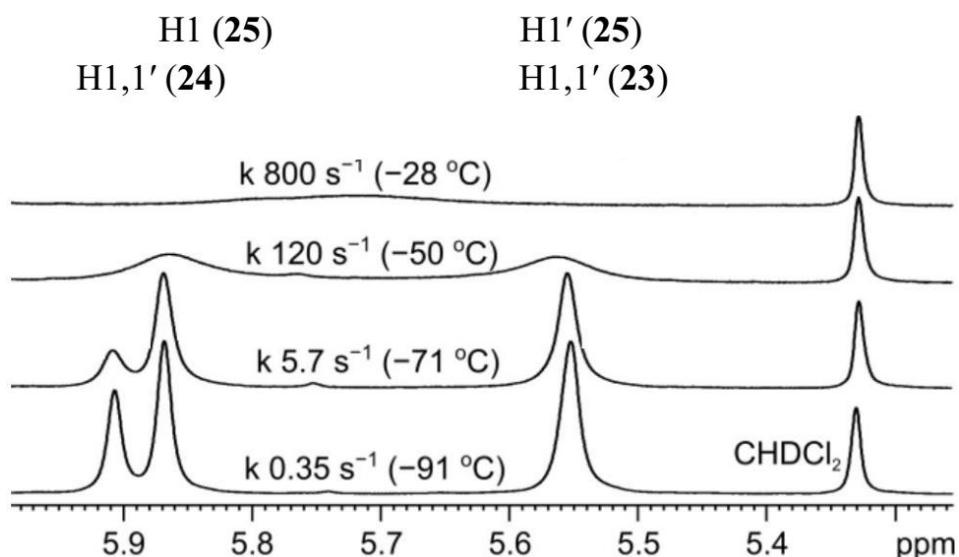


Рисунок 3. Температурная зависимость ДЯМР спектров бинола растворенного в $\text{HSO}_3\text{F}-\text{SO}_2\text{ClF}-\text{CD}_2\text{Cl}_2$ (600 МГц, область сигналов Н1 дикатионов 23-25).

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⁻¹ (и даже до 13–16 ккал моль⁻¹ при сольватационной и дисперсионной коррекции расчетов), что хорошо согласуется с экспериментальной оценкой барьера атропоизомеризации **20** в 1.2 N HCl (17.6 ккал моль⁻¹). Генерирование таутомера **26** не требует промежуточного образования дикатионов **23–25**, поскольку может протекать в ионе **20** по согласованному механизму переноса протона, аналогичному известному механизму кислотно-катализируемой таутомеризации 2-нафтоля.

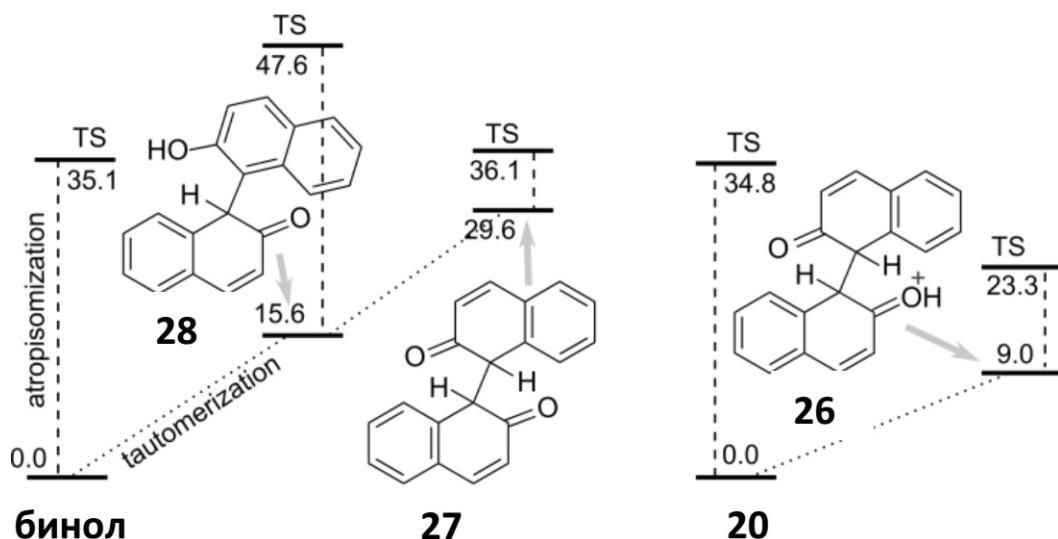
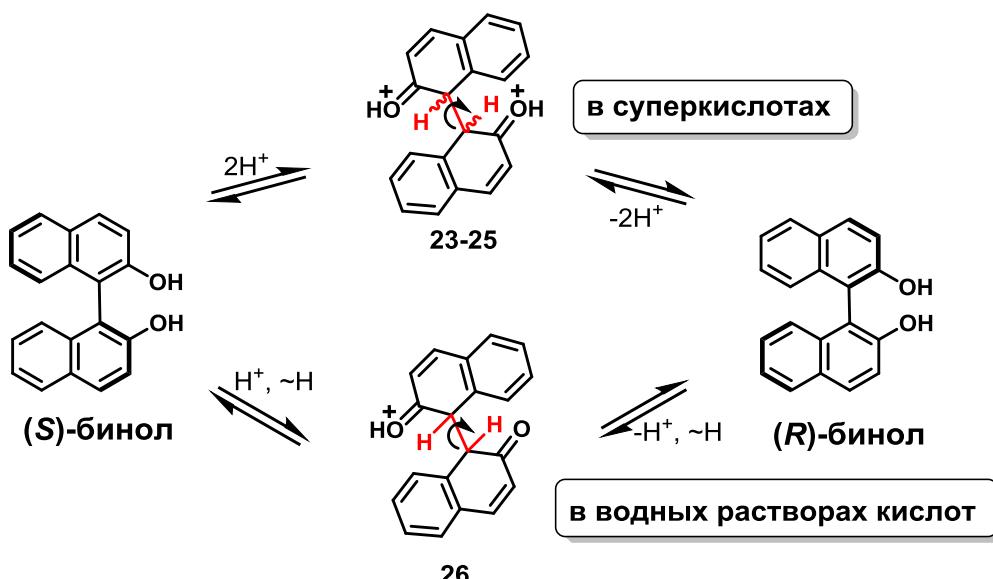


Рисунок 4. Относительные энергии и барьеры внутреннего вращения по связи C1–C1' в биноле и ионе **20, а также в соответствующих им кето-формах (DFT/PBE/A1, ккал моль⁻¹).**

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⁻¹ - 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 кислотно-катализируемая рацемизация энантиомеров бинола реализуется не через монокатион **20**, как предполагалось ранее, а путем вращения относительно связи $C(sp^3)-C(sp^3)$ 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 кето-форму, аналогичную структуре **26**, для диэфира **29** тоже невозможна.

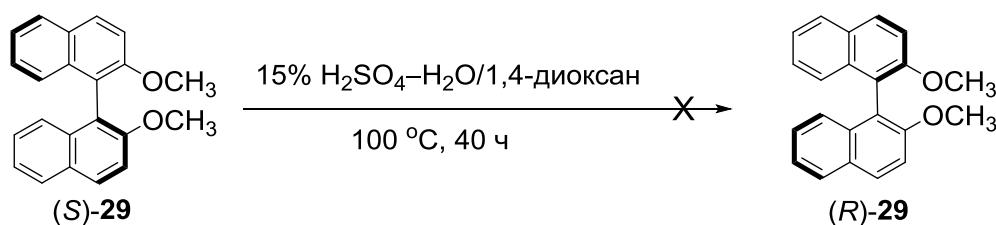


Схема 7.

С предлагаемым механизмом атропоизомеризации бинола согласуется также устойчивость к рацемизации энантиомерно 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, *C*8,*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.

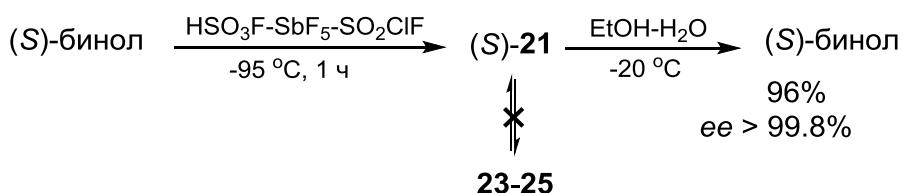


Схема 8.

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

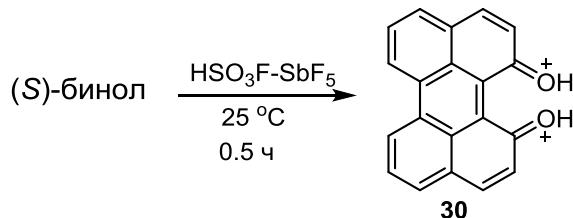


Схема 9.

Растворение бинола в TfOH при комнатной температуре приводит к его быстрому расщеплению по связи $\text{C}1-\text{C}1'$ с образованием 2-нафтоля (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 биарилов 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 ($T > 400^\circ\text{C}$) расщеплению с образованием 2-нафтоля, что тоже является нетипичным для биарилов.

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

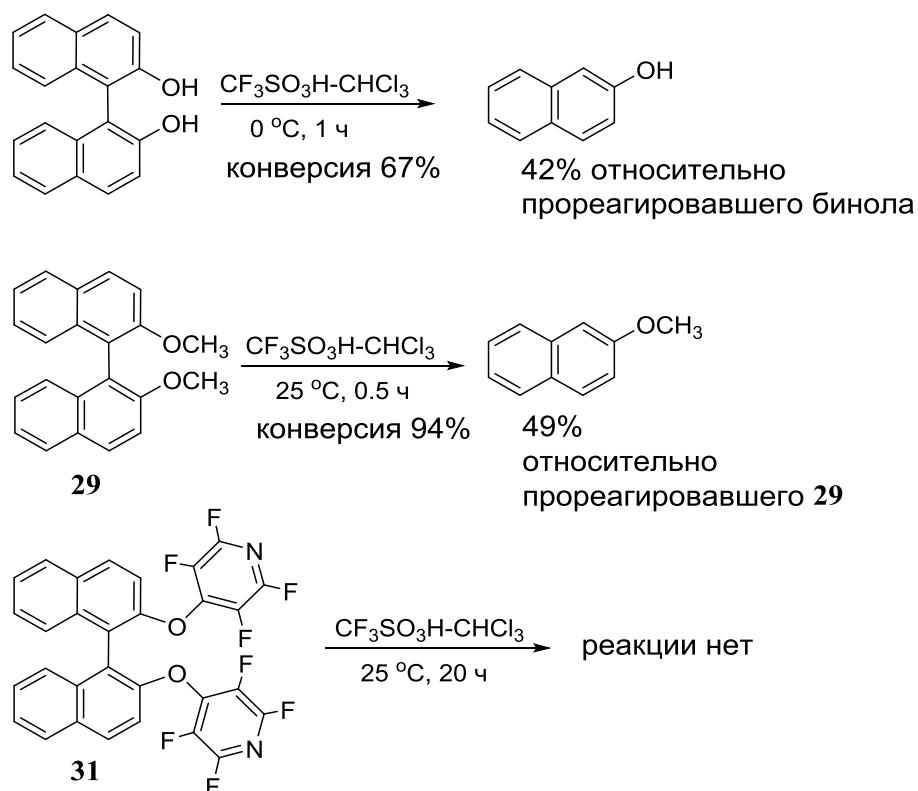


Схема 10.

Изучение кинетики расщепления бинола в растворе $\text{TfOH-CD}_2\text{Cl}_2$ при -5°C методом ПМР позволило определить энергетический барьер этой реакции $\Delta G^\ddagger = 19.3 \pm 0.2$ ккал моль $^{-1}$ (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-нафтоля 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 тетрафторпиридильных групп не склонен к C1,C1'-дипротонированию и поэтому не подвержен расщеплению.

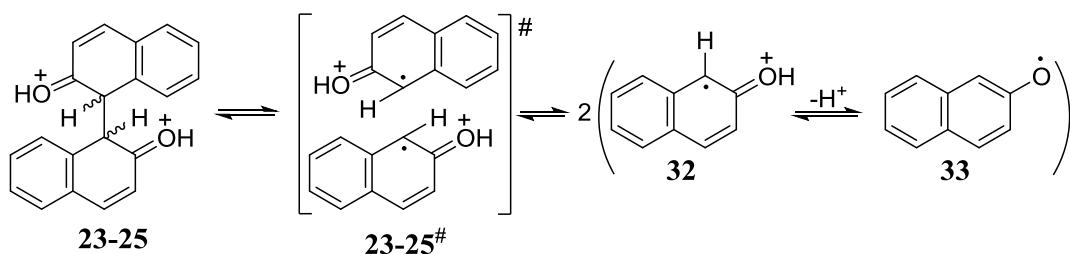


Схема 11.

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 кацион-радикала 32 (−5.5), радикал 33 должен подвергаться исчерпывающему протонированию в TfOH и наблюдаемый сигнал ЭПР относится, по-видимому, к кацион-радикалу 32.

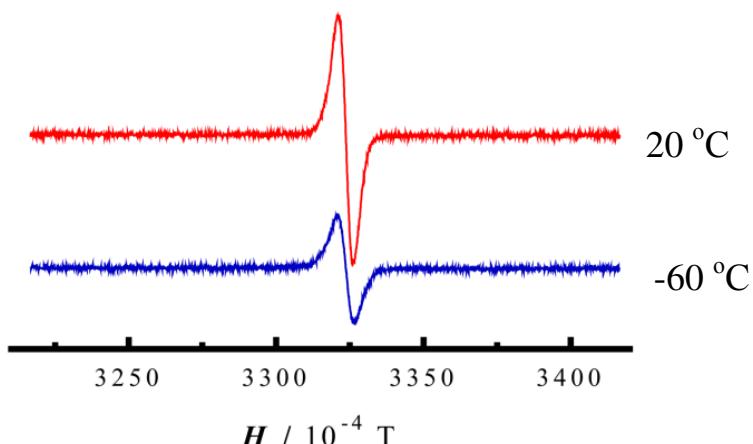


Рисунок 5. Спектры ЭПР 0.005 М раствора бинола в TfOH.

Оценка энергетического барьера (ΔE) 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⁻¹, 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 термолиза бинола и его диметилового эфира 29.

Таблица 3. Результаты расчетов стационарных структур **24** и **24[#]**.

№	Метод расчета ^a	E (a.u.)	ΔE, ккал моль ⁻¹	Длина связи C1-C1', Å
1	CASSCF(2,2)	24[#]	-915.915171	25.3
		24	-915.956377	1.639
2	CASSCF(2,2) TfOH ^b	24[#]	-916.147266	26.4
		24	-916.189378	1.603
3	CASSCF(6,6)	24[#]	-915.942852	28.0
		24	-915.987425	1.595
4	MRMP//CASSCF(2,2)	24[#]	-918.838592	13.3
		24	-918.859866	
5	MRMP//CASSCF(6,6)	24[#]	-918.843335	16.1
		24	-918.868980	

^aВо всех расчетах использовался базисный набор cc-pVDZ.

^bДля растворителя использовали модель PCM.

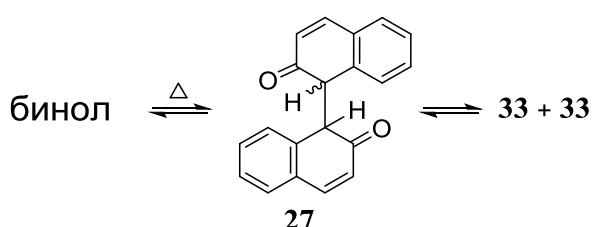


Схема 12.

3.2 Реакции бинола и его производных с бензолом и циклогексаном

Реакции бинола с бензолом (2÷10 эквивалентов AlCl_3 или AlBr_3 , 5÷80 °C, 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.

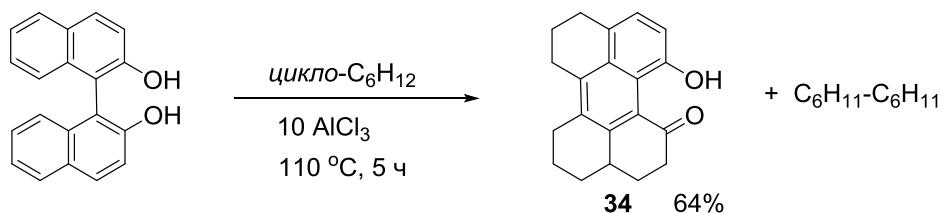


Схема 13.

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

по аналогии с 2-нафтоловом в присутствии ~10 эквивалентов галогенида алюминия, тогда как его изомер **36** оказался совершенно инертен в аналогичных условиях (схема 14). Оба соединения подвергаются селективному протонированию в трифторметансульфокислоте с образованием *C,C*-дипротонированных форм **37** и **38** соответственно.

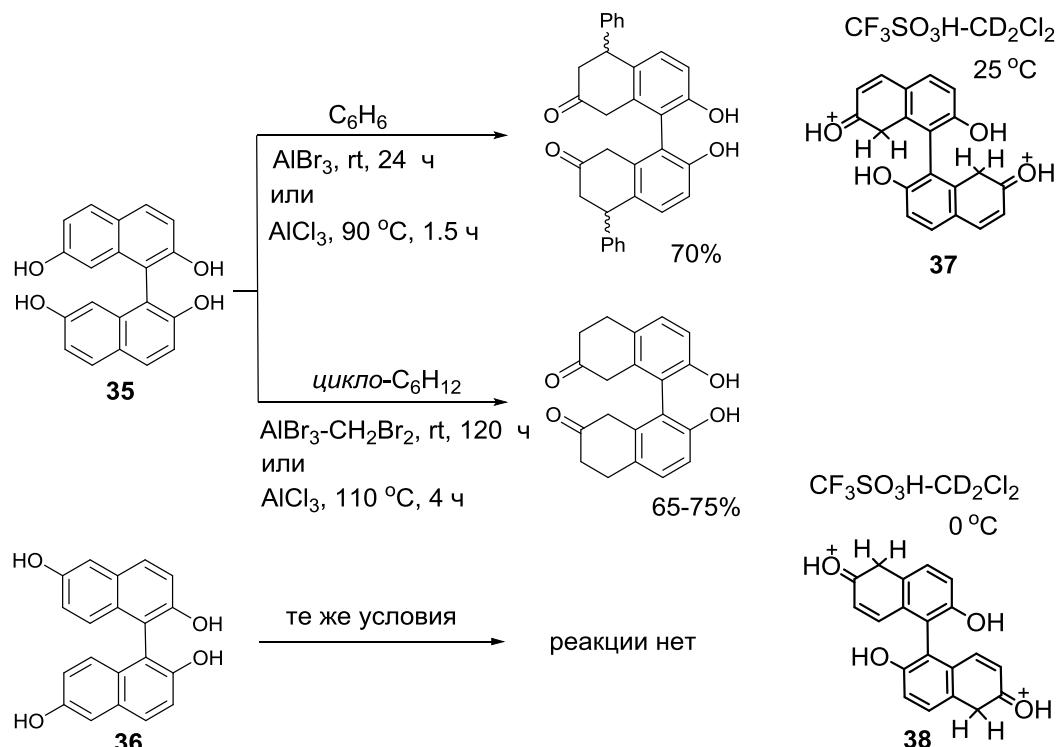


Схема 14.

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-нафтолова было интерпретировано различным характером их координации с галогенидами алюминия, а именно – недостаточной стабилизацией тautомерных кето-форм бинола (экспериментальные и расчетные данные), как это имеет место в случае 2-нафтолова.

4. Реакции тетрафторпиридилиловых эфиров нафтолов с циклогексаном

Известно, что реакции 1- и 2-нафтолов с циклогексаном приводят к получению соответствующих тетralонов, поскольку гидроксигруппа является электронодонорным заместителем и способствует (супер)электрофильной активации фенольной части молекулы. Нами показано, что введение в нафтолы легко снимаемой защитной тетрафторпиридильной 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.

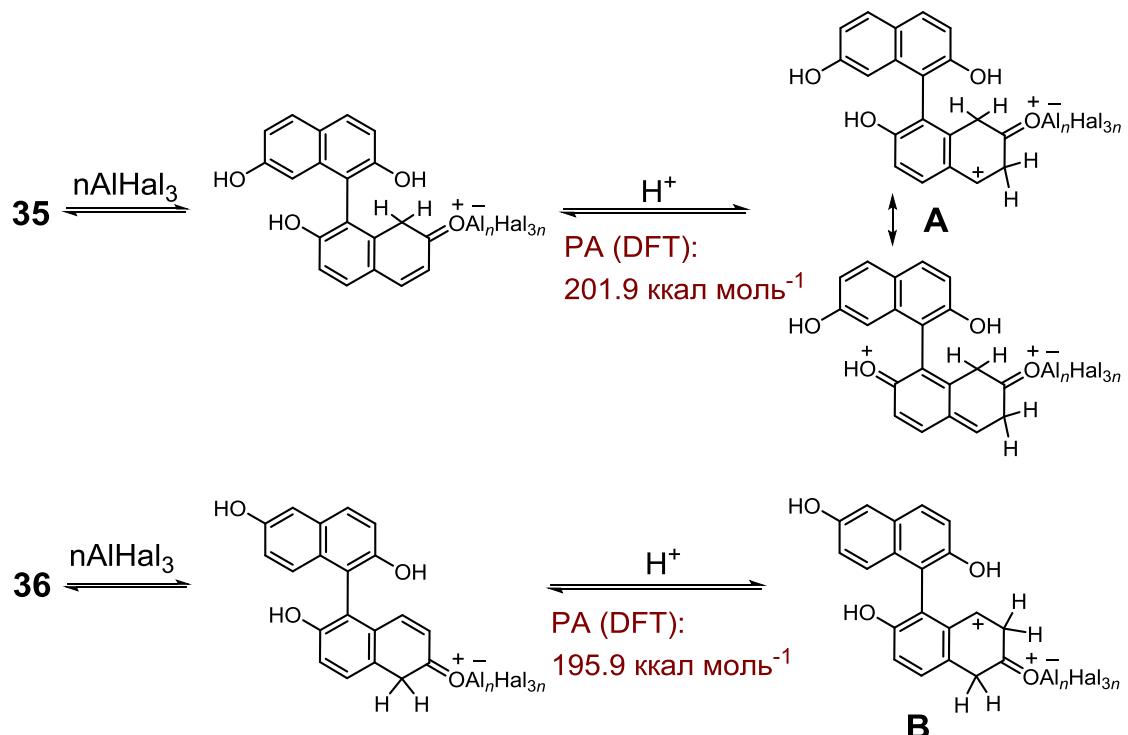


Схема 15.

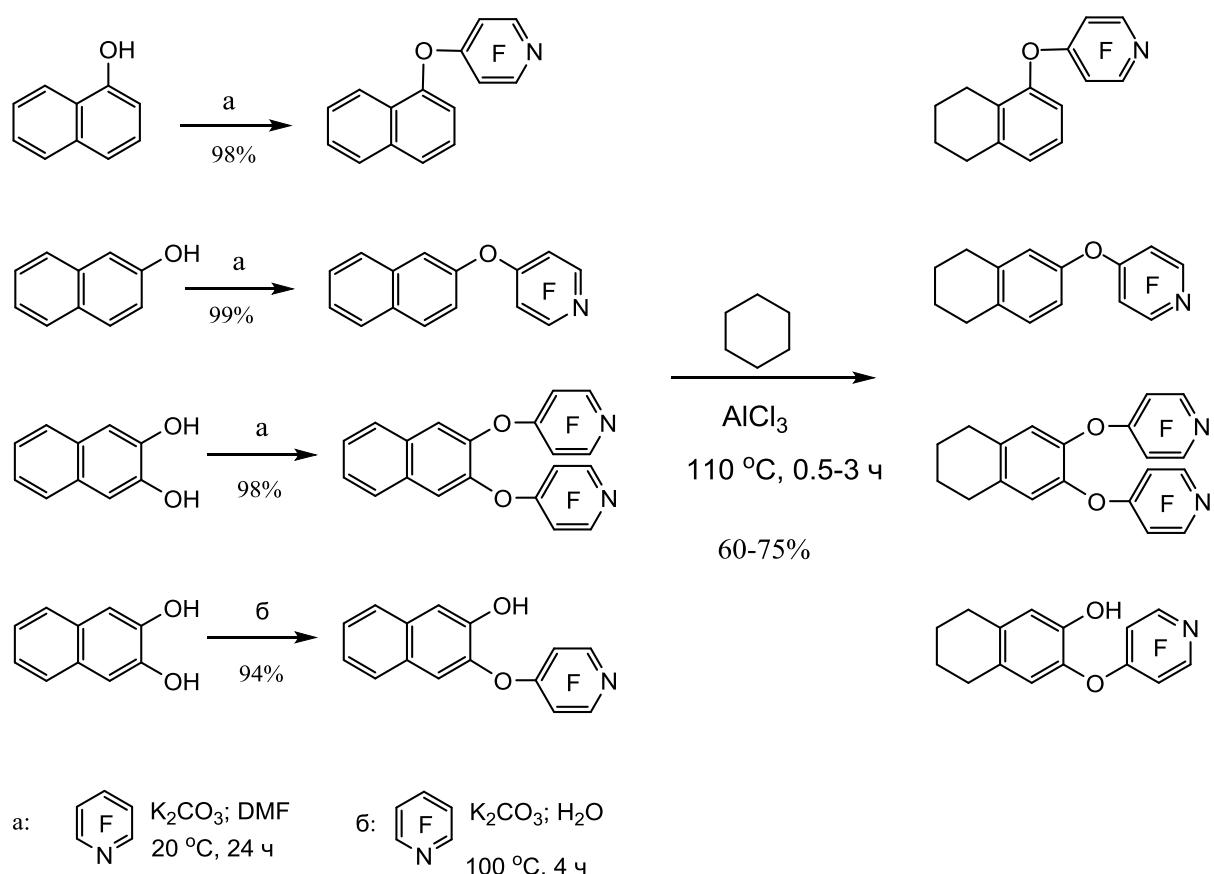


Схема 16.

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

При взаимодействии с бензолом в присутствии избытка 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 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%.

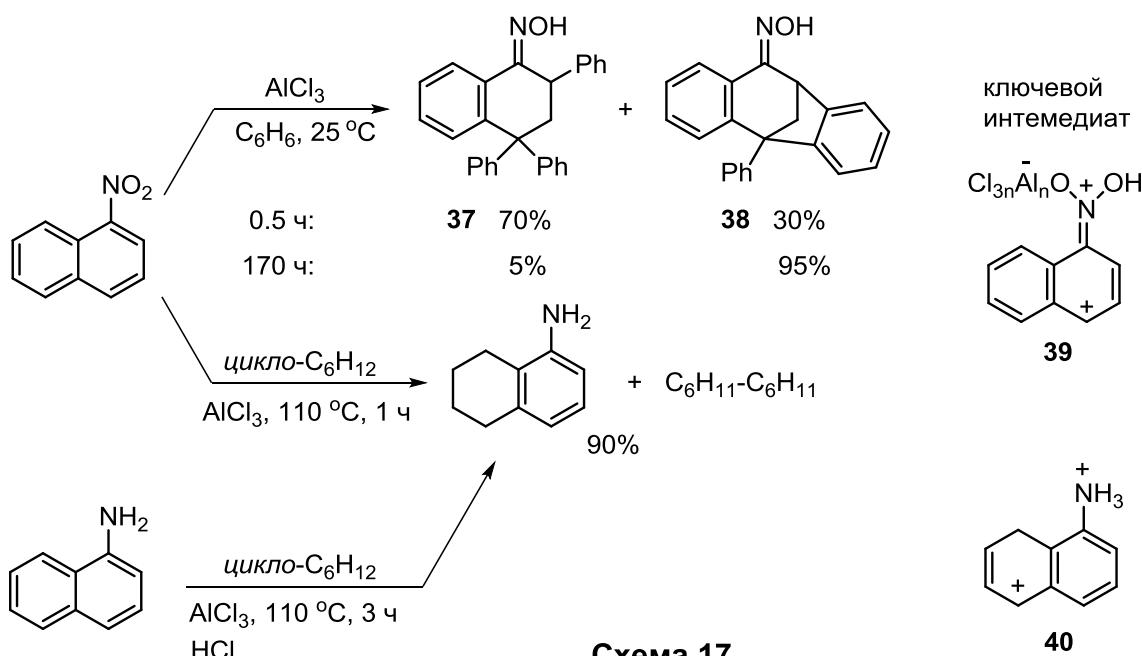


Схема 17.

Выводы

- 1) В присутствии галогенидов алюминия 2,3-нафталиниол реагирует с бензолом и циклогексаном с одинаковой региоселективностью – по бензольной части молекулы – с образованием соответствующих производных 5,6,7,8-тетрагидронапталина. 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-тетрагидронапталин-2,3-диолах.

- 2) 1,8-Нафтилиндиол селективно реагирует с бензолом и циклогексаном с образованием 8-гидрокси-4-фенил-1-тетралона и 8-гидрокси-1-тетралона – аналогично реакциям незамещенного 1-нафтоля.
- 3) Растворение бинола в протонных суперкислотах при низких температурах ($-100 \div -40$ °C) приводит к генерированию рядаmono- и дипротонированных форм предшественника. Установлено, что $C1,C1'$ -дипротоирование 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-нафтоля, 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'-дигидроксибинола с бензолом и циклогексаном идут с образованием исключительно 7,7'-дитетралоновых производных.
- 6) Модификация нафтолов в соответствующие тетрафторпиридилиловые 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-нитронапталин селективно реагирует с бензолом с образованием фенилсодержащих оксимов и восстанавливается циклогексаном до 5,6,7,8-тетрагидронаптиламина. 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 enantiostability 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 $\text{HSO}_3\text{F}-\text{SbF}_5-\text{SO}_2\text{ClF}$ // 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.