

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

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

Научный руководитель: **Колтунов Константин Юрьевич**

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН», профессор Новосибирского национального исследовательского государственного университета

Официальные оппоненты: **Просенко Александр Евгеньевич**

доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный педагогический университет»

Барабанов Игорь Иванович

кандидат химических наук, научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет имени С.М. Кирова»

Защита состоится «28» июня 2019 г. в 9 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по адресу: 630090, Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук и на сайте <http://web.nioch.nsc.ru/nioch/obrazovanie-v-nioch-sor-an-2/dissertatsionnyj-sovet/dissertatsii-i-avtoreferaty>. Текст автореферата также размещён на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу <http://vak.ed.gov.ru>. Автореферат разослан «24» мая 2019 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор химических наук



Лузина Ольга Анатольевна

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, амино-, 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 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-аминонафталины 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 ^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, 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 бромида алюминия вместо протонных суперкислот. Это дает ряд преимуществ с учетом их доступности, простоты применения и незначительного мольного избытка по отношению к активизируемому

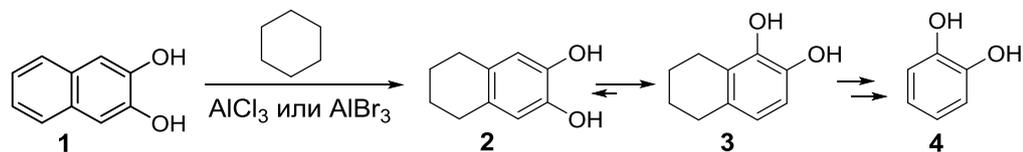
субстрату при том, что достигаемая протонная кислотность реакционной среды (за счет *in situ* генерирования $\text{HHal}-\text{Al}_n\text{Hal}_{3n}$ или $\text{H}_2\text{O}-\text{Al}_n\text{Hal}_{3n}$, $H_0 \approx -18$) вполне сопоставима с таковой у сильнейших протонных суперкислот. Сделано заключение, 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 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 AlBr_3 в растворе CH_2Br_2 с образованием 2,3-дигидрокси-5,6,7,8-тетрагидронафталина (**2**) (таблица 1). Этот же продукт быстро образуется с выходом 90% в присутствии AlCl_3 при температуре 110 °С (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	
		2:3:4^a	
1	AlBr_3 (5 экв.)– CH_2Br_2 , 25 °С, 24 ч	90:7:3	
2	AlCl_3 (5 экв.), 110 °С, 5-10 мин	90:5:5	
3	AlCl_3 (5 экв.), 110 °С, 15 мин	21:64:15	
4	AlCl_3 (5 экв.), 110 °С, 30 мин	20:64:17	
5	AlCl_3 (5 экв.), 110 °С, 1 ч	20:60:20	
6	AlCl_3 (5 экв.), 110 °С, 3 ч	33:34:33	
7	AlCl_3 (5 экв.), 110 °С, 5 ч	44:13:43	
8	AlCl_3 (5 экв.), 110 °С, 10 ч	27:9:64	
9	AlCl_3 (3 экв.), 110 °С, 1 ч	90:8:2 ^b	
10	AlCl_3 (1.5 экв.), 110 °С, 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 препаративным выходом около 60% (схема 1).

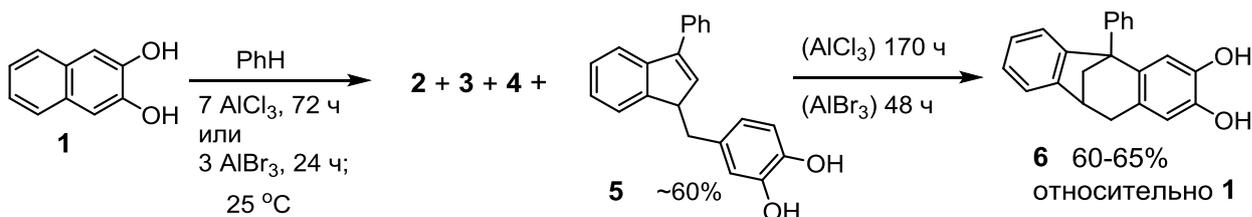
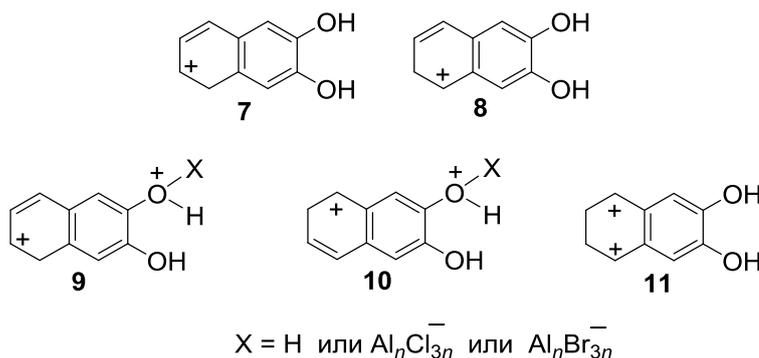


Схема 1.

Побочными продуктами реакции являются продукты ионного гидрирования **1** – соединения **2-4**. При увеличении времени реакции до 2 суток в случае применения 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 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**.

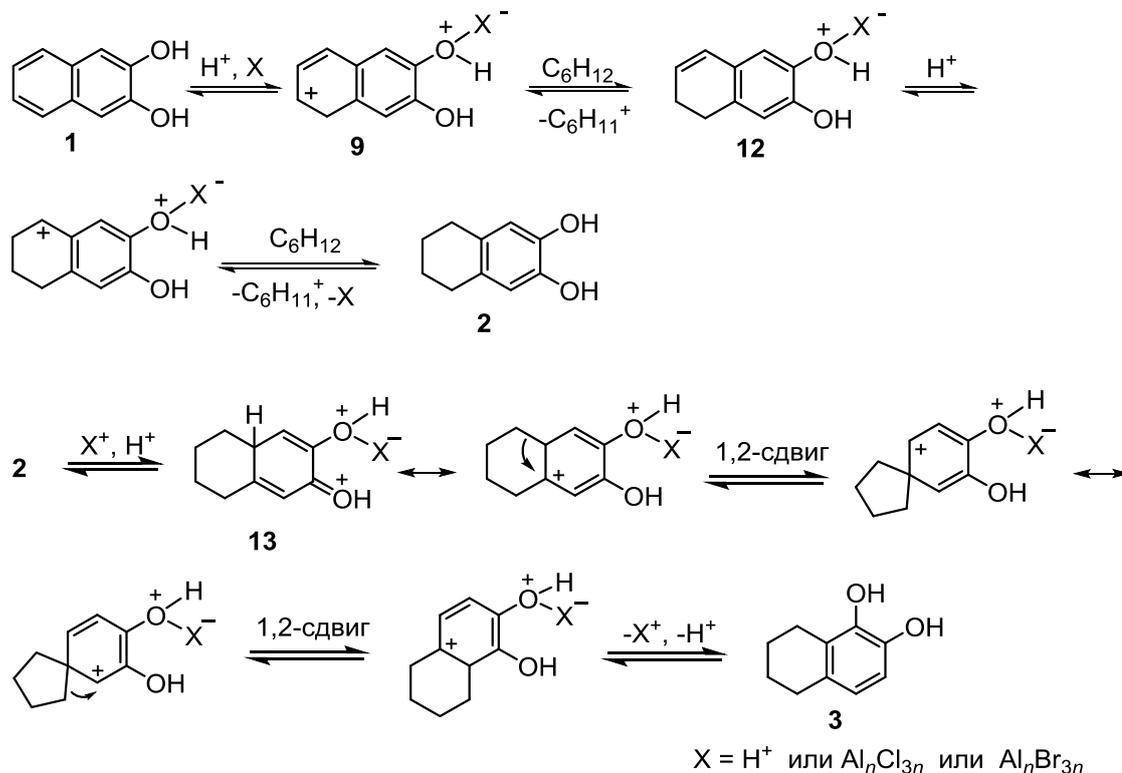


Схема 2.

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%).

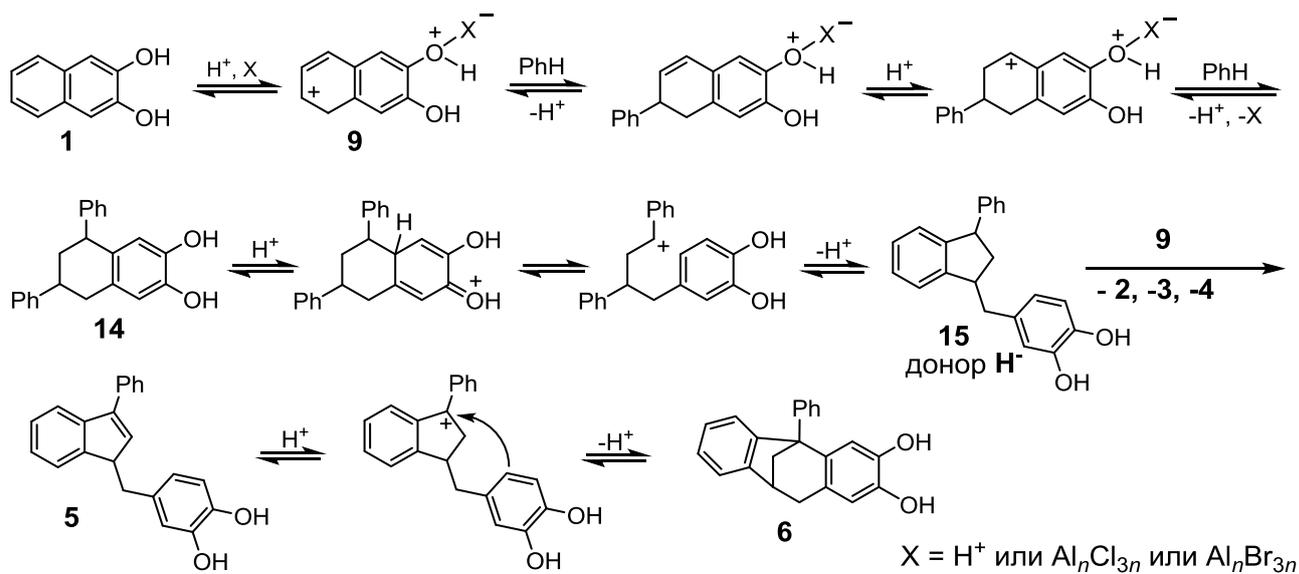


Схема 3.

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**.

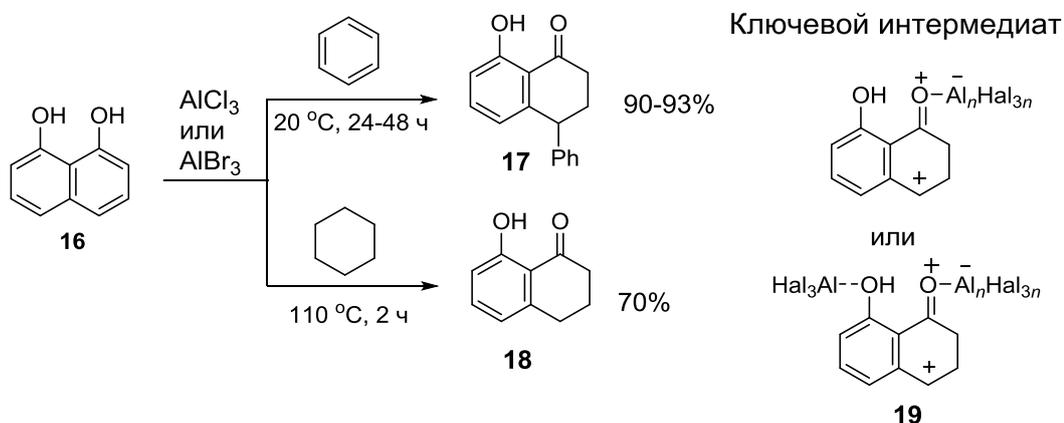


Схема 4.

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 $C1sp^2-C1'sp^3$ (схема 5).

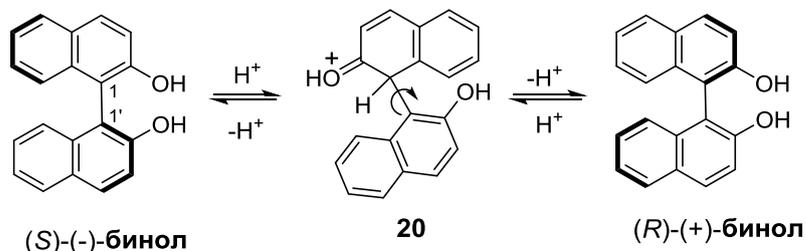


Схема 5. Общепринятый механизм кислотно-катализируемой рацемизации бинола.

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

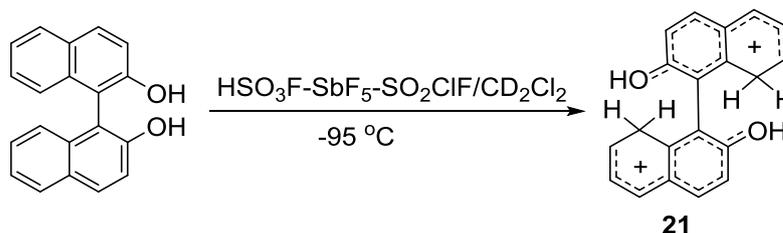
Сначала нами был изучен H/D обмен в биноле в условиях, типичных для его атропоизомеризации. Нагревание (*S*)-бинола в кислотной системе 15% D_2SO_4 - D_2O /1,4-диоксан (~ 100 °C) привело к образованию 11% (*R*)-бинола через 15 ч реакции (данные хиральной ВЭЖХ). Согласно данным ЯМР 1H и 2H , рацемизация 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 арениевые 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 $CF_3SO_3H-CF_3COOH$ (1:4) при комнатной температуре приводит к образованию его бистрифторацетата, тогда как растворение бинола в чистой CF_3COOH не приводит к каким-либо реакциям.

Оказалось, что C -протонирование бинола гладко протекает в одной из сильнейших суперкислот - кислотной системе HSO_3F-SbF_5 (1:1

моль/моль)–SO₂ClF–CD₂Cl₂ при –95 °С. 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 (²J_{HH} = –30.7 Гц).

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

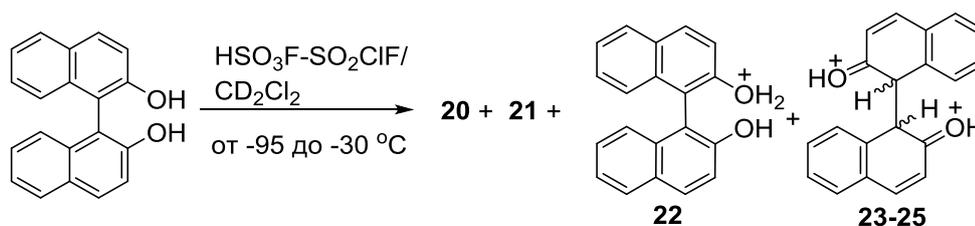


Схема 6.

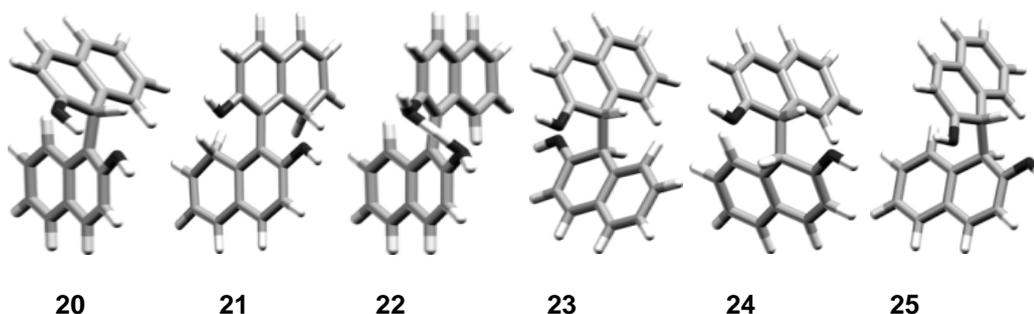


Рисунок 1. Геометрия ионов 20-25 согласно DFT/PBE/Λ1 расчетам.

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 CF₃SO₃H–CD₂Cl₂ при –40 °С, 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 °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	29	21	22	23	24	25	Σ^6
0.0 ^b	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 $-100\text{ }^\circ\text{C}$. ⁶Недостаток 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 $\text{H1}'$ (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 $\text{H1}'$ 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 $-91\text{ }^\circ\text{C}$) для конформационного обмена в дикатионе **25**. По данным NOESY была также произведена оценка значения $\Delta G^\ddagger \approx 10.6$ ккал моль⁻¹ для конформационного обмена между дикатионами **24** и **23** при $-91\text{ }^\circ\text{C}$ (константа равновесия $\mathbf{24/23} \approx 3$, константа скорости $k_{48 \rightarrow 48} \approx 0.7\text{ c}^{-1}$). 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.

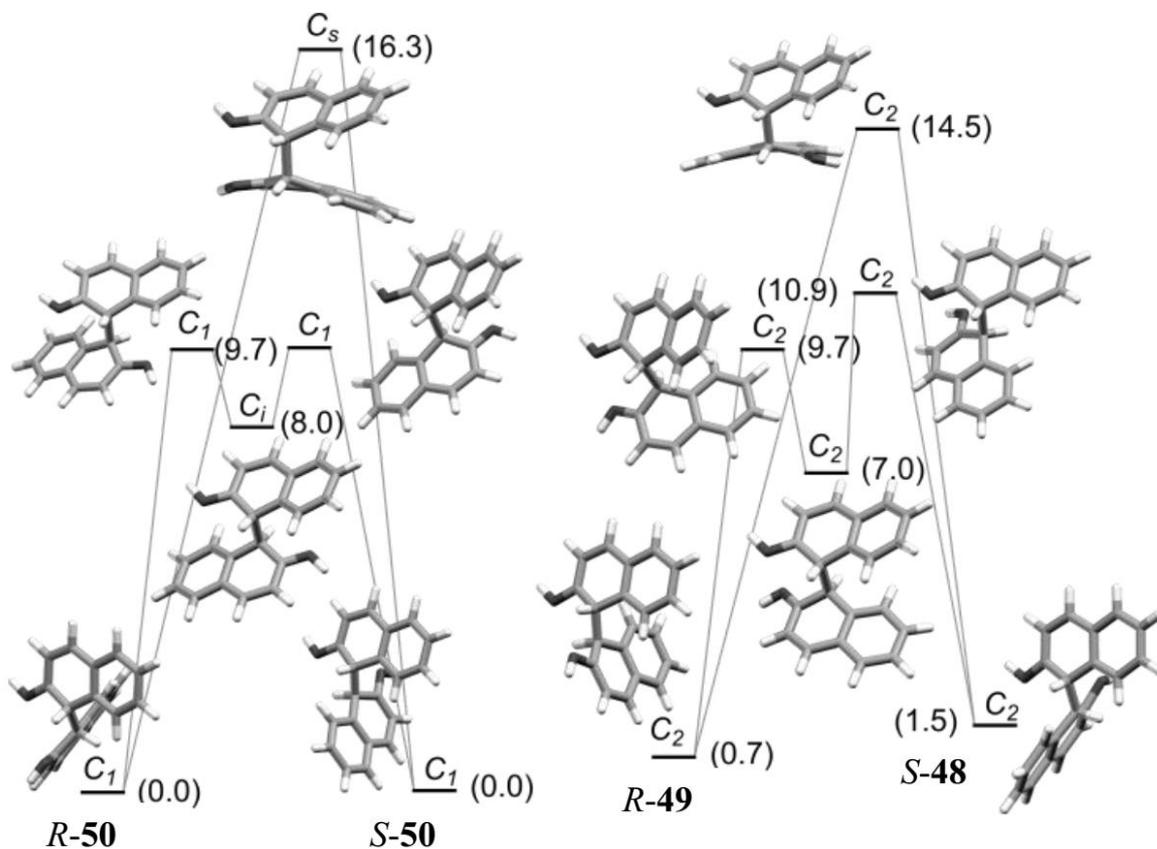


Рисунок 2. Энергетические диаграммы и оптимизированные геометрии переходных состояний и интермедиатов (DFT/PBE/Λ1) внутреннего вращения по связи C1–C1' в дикатионах 23–25. Относительные значения свободных энергий (ΔG при $-91\text{ }^\circ\text{C}$) даны в ккал моль $^{-1}$.

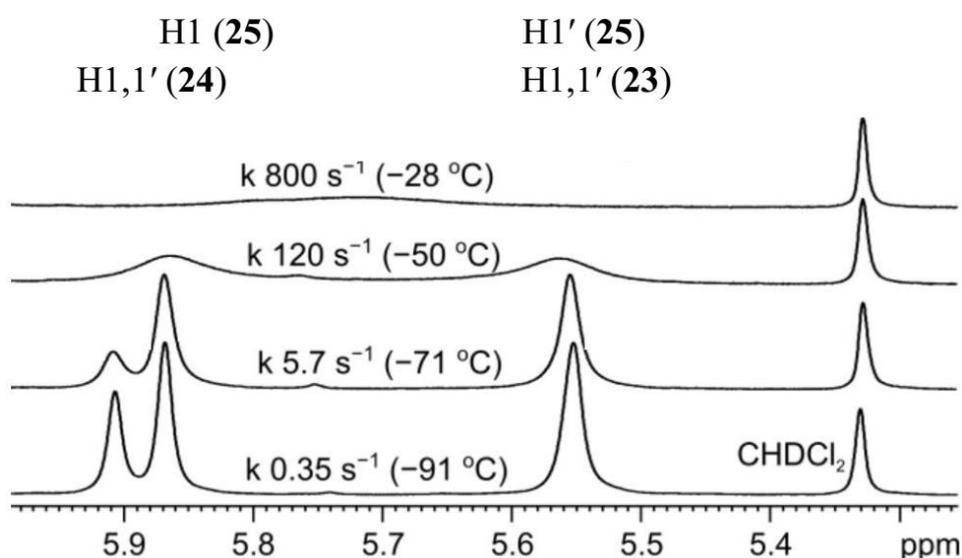


Рисунок 3. Температурная зависимость ДЯМР спектров бинола растворенного в $\text{HSO}_3\text{F-SO}_2\text{ClF-CD}_2\text{Cl}_2$ (600 МГц, область сигналов Н1 дикатионов 23-25).

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-нафтола.

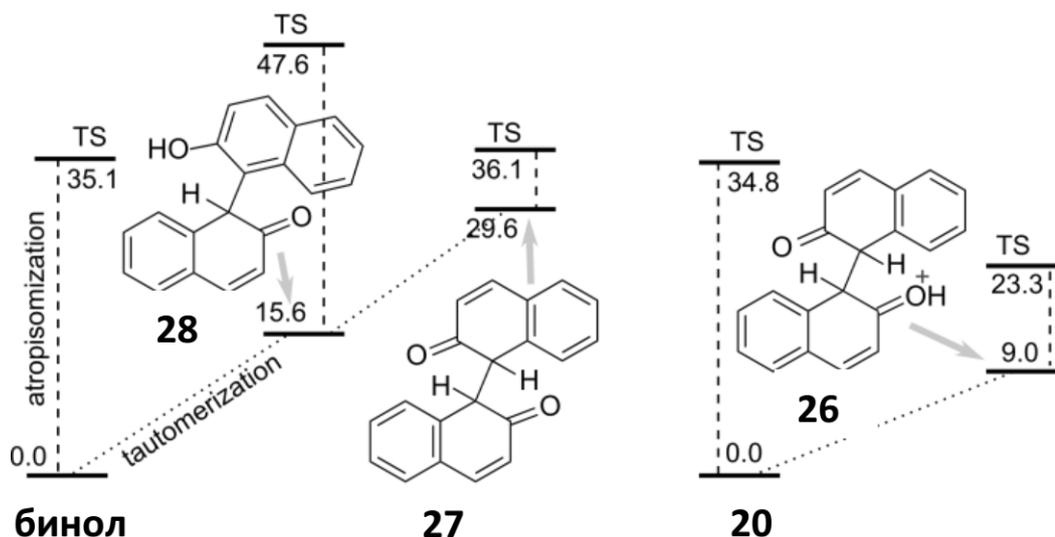
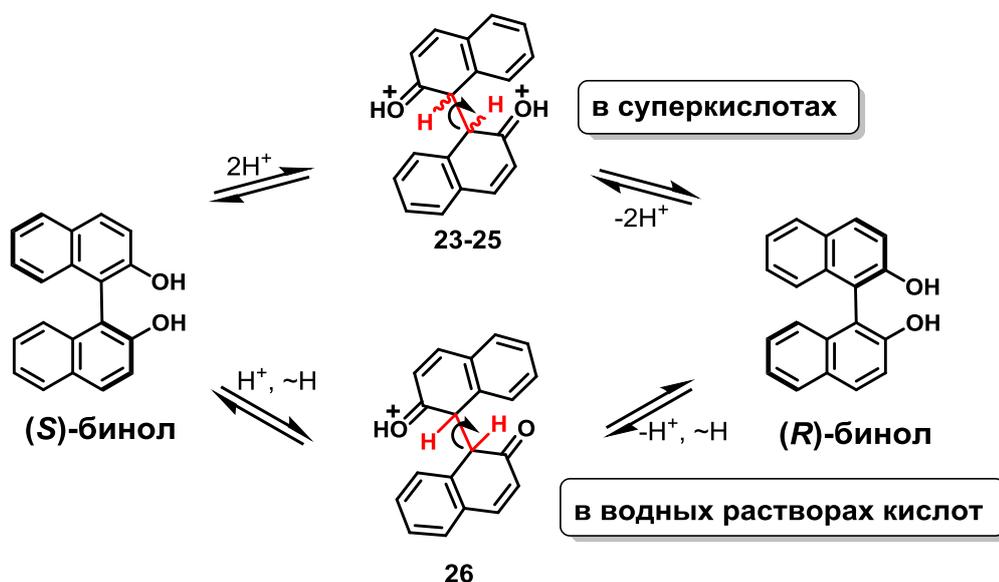


Рисунок 4. Относительные энергии и барьеры внутреннего вращения по связи C1–C1' в биноле и ионе **20**, а также в соответствующих им кето-формах (DFT/PBE/Λ1, ккал моль⁻¹).

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 энантимеров бинола реализуется не через монокатион **20**, как предполагалось ранее, а путем вращения относительно связи C(sp³)–C(sp³) 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.

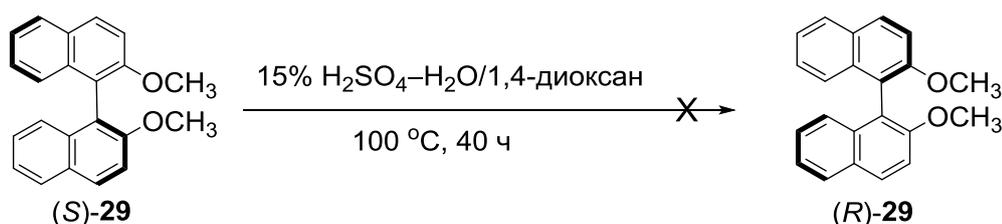


Схема 7.

С предлагаемым механизмом атропоизомеризации бинола согласуется также устойчивость к рацемизации 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, 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.

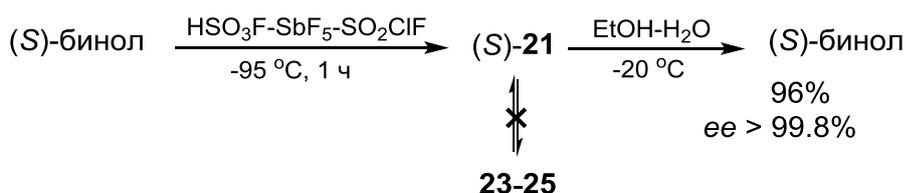


Схема 8.

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

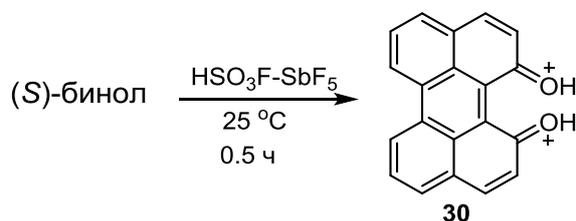


Схема 9.

Растворение бинола в TfOH при комнатной температуре приводит к его быстрому расщеплению по связи C_1-C_1' с образованием 2-нафтола (в виде 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 $Ar-Ar'$ (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).

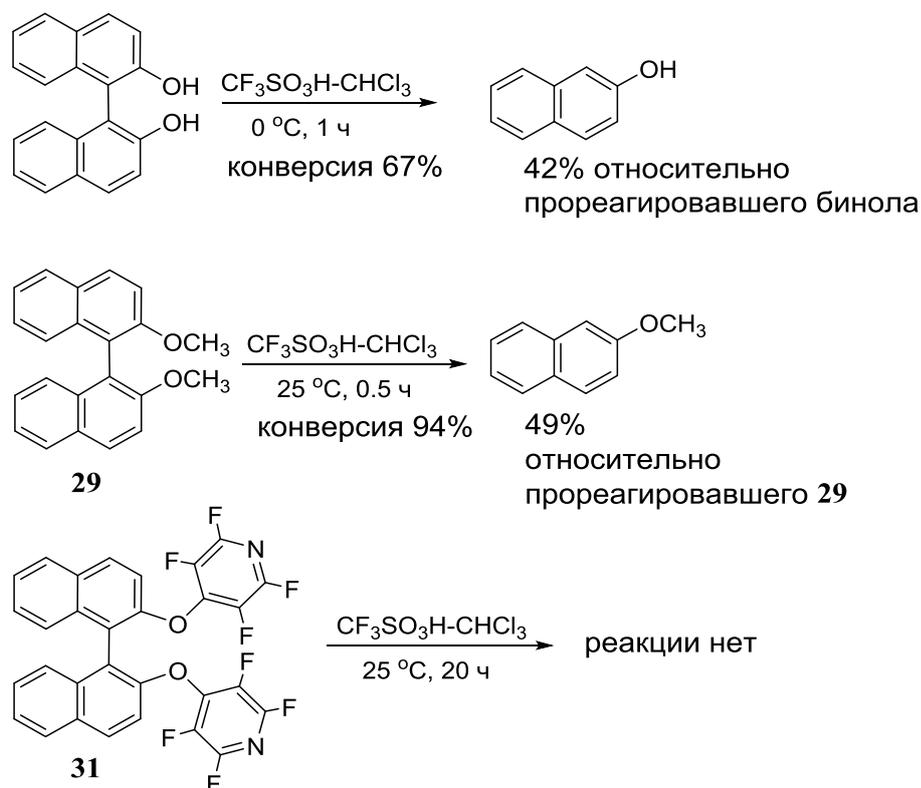


Схема 10.

Изучение кинетики расщепления бинола в растворе TfOH-CD₂Cl₂ при – 5 °С 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-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 тетрафторпиридилльных групп не склонен к C1,C1'-дипротонированию и поэтому не подвержен расщеплению.

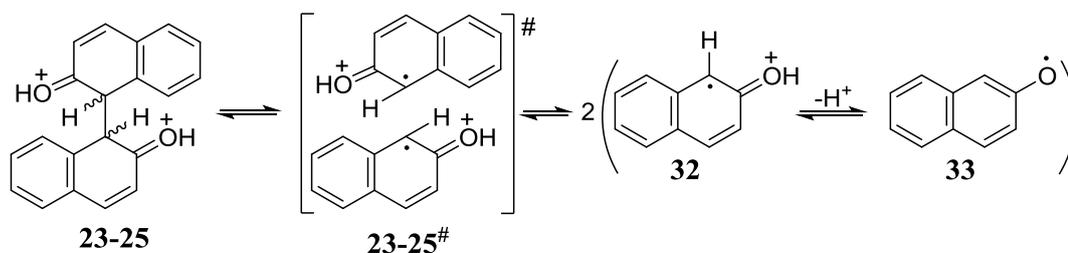


Схема 11.

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**.

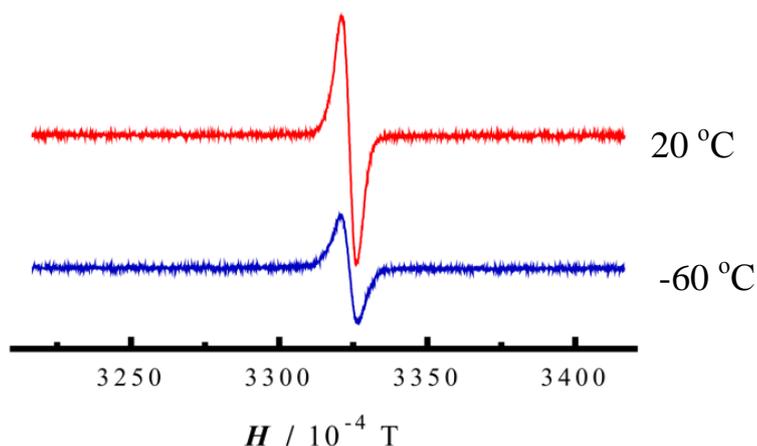


Рисунок 5. Спектры ЭПР 0.005 М раствора бинола в TfOH.

Оценка энергетического барьера (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	Е (а.у.)	ΔЕ, ккал моль ⁻¹	Длина связи С1-С1', Å
1	CASSCF(2,2)	24[#]	-915.915171	25.3
		24	-915.956377	
2	CASSCF(2,2) TfOH ^b	24[#]	-916.147266	26.4
		24	-916.189378	
3	CASSCF(6,6)	24[#]	-915.942852	28.0
		24	-915.987425	
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.

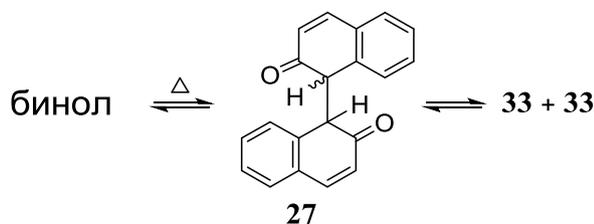


Схема 12.

3.2 Реакции бинола и его производных с бензолом и циклогексаном

Реакции бинола с бензолом (2÷10 эквивалентов AlCl₃ или AlBr₃, 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.

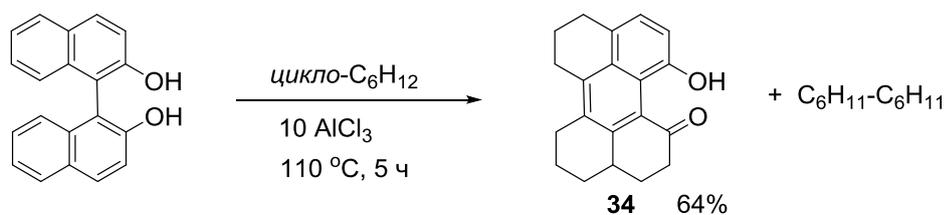


Схема 13.

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

по аналогии с 2-нафтолом 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.

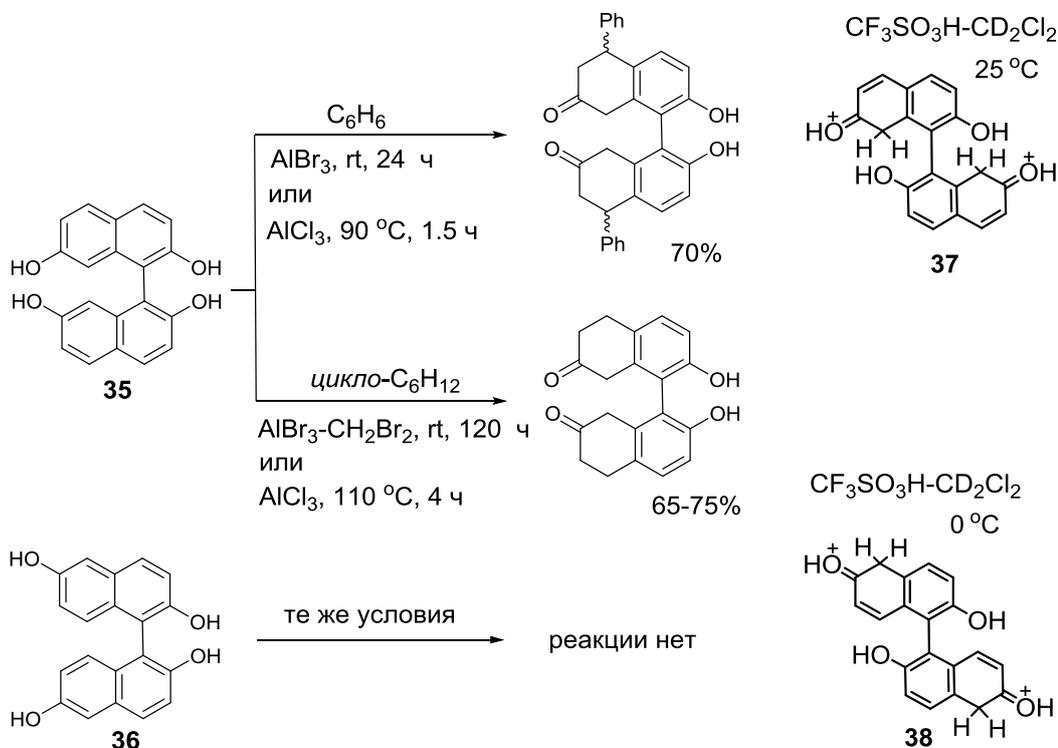


Схема 14.

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-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.

4. Реакции тетрафторпиридиловых эфиров нафтолов с циклогексаном

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 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.

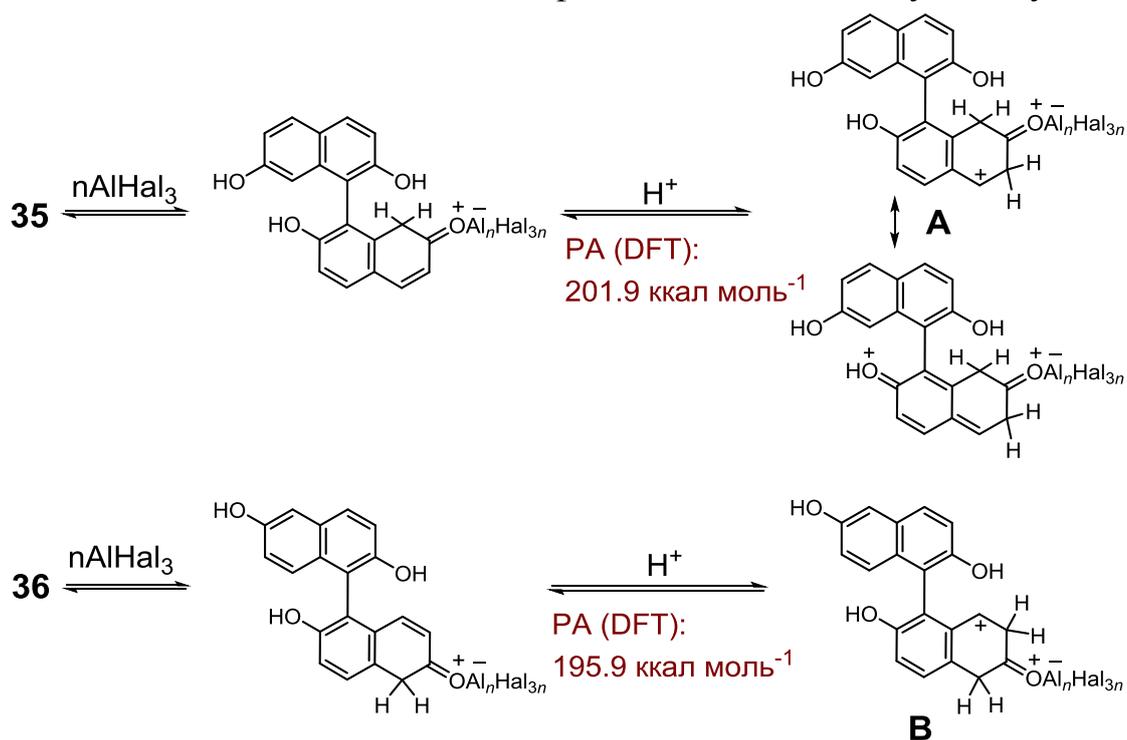


Схема 15.

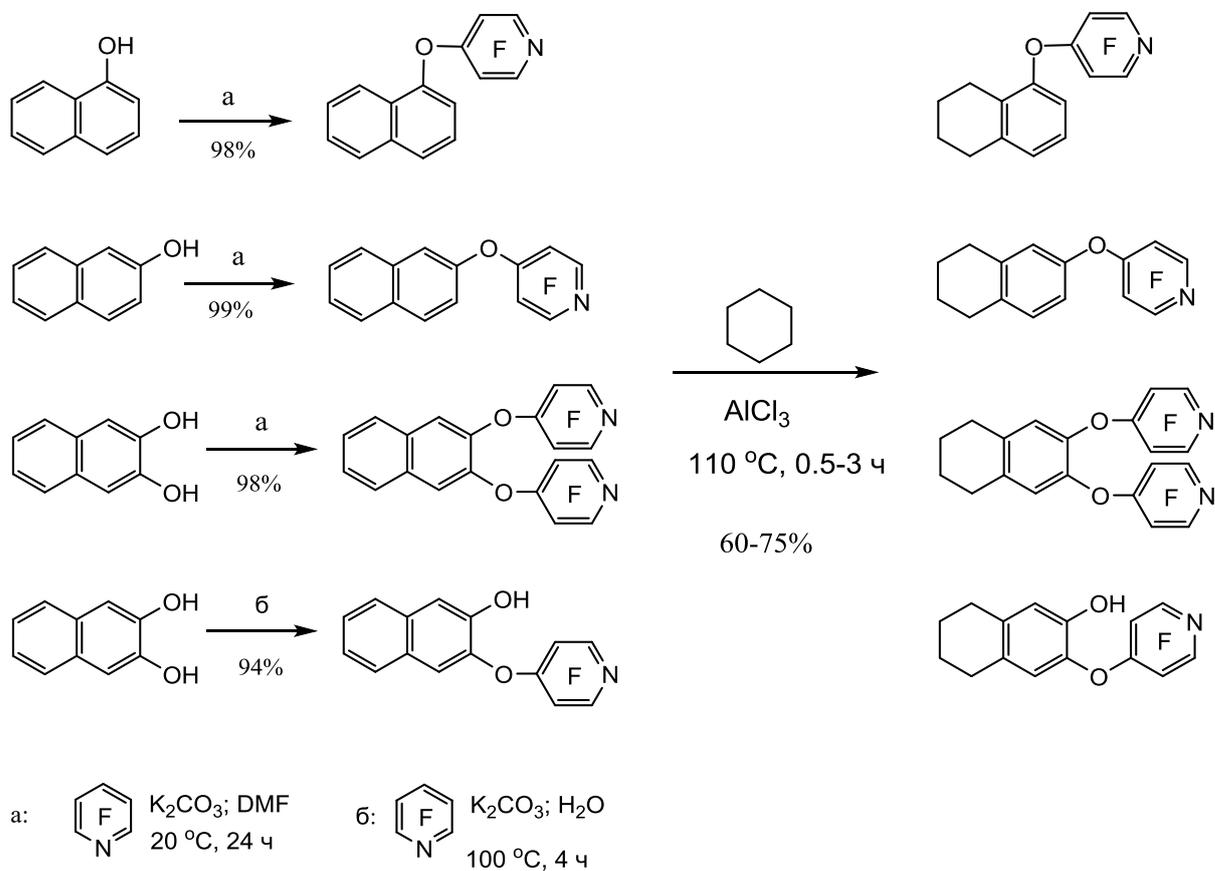
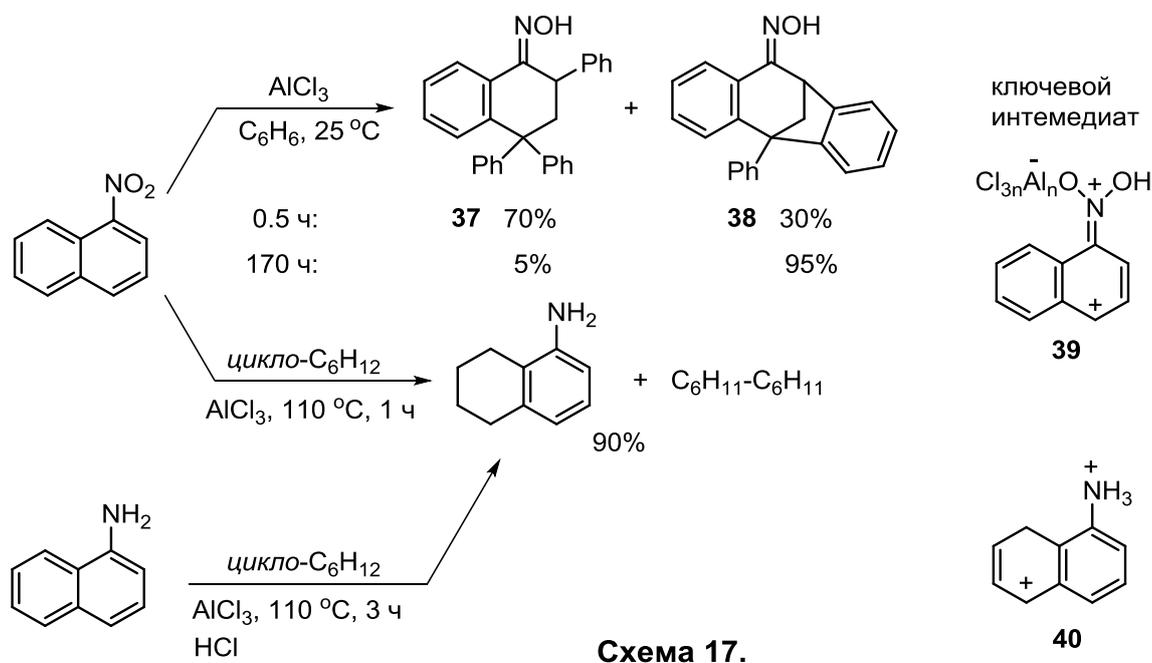


Схема 16.

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 $>75\%$.



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'-дигидроксибинола 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.- DOI: 10.1021/acs.joc.9b00915.