

В.Л. НОВИКОВ, Н.Н. БАЛАНЕВА, О.П. ШЕСТАК, В.П. ГЛАЗУНОВ

Возможные направления реакций 2-гидроксинафтазаринов разного структурного типа с триэфирами ортокарбоновых кислот

Рассмотрены механизмы термических реакций 2-гидроксинафтазаринов с заместителями и без заместителей в положении 3 с триэфирами ортокарбоновых кислот. Дано объяснение, почему реакции триметил- и триэтилортоформиатов с замещенными при C-3 субстратами ведут к образованию O-алкиловых эфиров, тогда как с незамещенными – к образованию смесей дибензо[b, h]ксантентетраонов и трис-(2-гидрокси-1,4-нафтохинон-3-ил)метанов. Объяснено также, почему реакции триметилортоацетата с субстратами любого структурного типа дают лишь O-метилловые эфиры.

Ключевые слова: 2-гидроксинафтазарины, O-алкилирование, триметил- и триэтилортоформиаты, триметилортоацетат, механизмы реакций, квантово-химические расчеты.

Possible directions of the reactions of different structural type 2-hydroxynaphthazarins with triethers of orthocarboxylic acids. V.L. NOVIKOV, N.N. BALANEVA, O.P. SHESTAK, V.P. GLAZUNOV (G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok).

Analysis of the possible mechanisms of thermal reactions of 2-hydroxynaphthazarins, containing or not containing the substituents at the position 3, with triethers of orthocarboxylic acids gave an explanation for the facts why the reactions of trimethyl and triethyl orthoformates with substituted at C-3 substrates lead to the formation of O-alkyl ethers, whereas the reactions with unsubstituted at C-3 substrates provide the mixtures of dibenzo[b,h]xanthentetraones and tris-(2-hydroxy-1,4-naphthoquinon-3-yl)methanes. In the case of trimethyl orthoacetate, an explanation why its reactions with substrates of any one structural type produce only O-methyl ether was provided.

Key words: 2-hydroxynaphthazarins, O-alkylation, trimethyl and triethyl orthoformates, trimethyl orthoacetate, mechanisms of the reactions, quantum-chemical calculations.

O-Алкиловые эфиры гидроксинафтазаринов часто используются в различных физико-химических и синтетических исследованиях [1]. В ходе синтеза многих природных и родственных им (поли)гидроксинафтазаринов появляется необходимость защиты β-ОН-групп полупродуктов синтеза в виде O-алкиловых эфиров. Для этих целей пригодны различные реагенты [1], из которых наибольшее применение нашел diazometan. Ранее нами было показано, что триэфиры ортомуравьиной кислоты могут успешно заменять CH₂N₂ при O-алкилировании β-ОН-групп 2-гидроксинафтазаринов [3]. Этот метод, однако, дает хорошие результаты лишь с субстратами типа **1**, где R = алкил или хлор (рис. 1).

НОВИКОВ Вячеслав Леонидович – доктор химических наук, ведущий научный сотрудник, *БАЛАНЕВА Надежда Николаевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, ШЕСТАК Ольга Петровна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, ГЛАЗУНОВ Валерий Петрович – кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник (Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток). *E-mail: balaneva@piboc.dvo.ru

Работа выполнена при финансовой поддержке программы Президиума РАН «Дальний Восток» (грант № 18-4-021).



Рис. 1. O-Алкилирование субстратов типа **1** триалкилортоформиатами

Если же в субстрате **1** R = H, то O-эфиры **2** и **3** становятся минорными продуктами (выходы 2–9 %), а основными – димерные соединения: 14а-этоксид-1,4,9,12-тетрагидрокси-14аH-дibenзо[*b,h*]ксантен-5,6,8,13(5H)-тетраоны типа **4** и 14а-метоксид-1,4,9,12-тетрагидрокси-14аH-дibenзо[*b,h*]ксантен-5,6,8,13(5H)-тетраоны типа **5** с выходами 65–75 и 48–54 % соответственно (рис. 2).

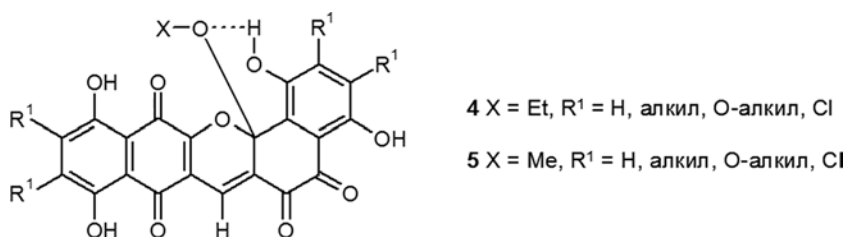


Рис. 2. Структуры алкилкеталей типа **4** и **5**

Помимо O-эфиров **2** и **3** среди минорных продуктов были обнаружены тримеры – трис-(2-гидрокси-1,4-нафтохинон-3-ил)метаны типа **6**, образующиеся с выходами 2–4 % (рис. 3).

Поскольку указанные реакции проводились в среде ортоэфиров при температурах кипения, различие в выходах O-алкилкеталей **4** и **5** объясняется значительной разницей температур кипения HC(OEt)₃ (143 °C) и HC(OMe)₃ (101 °C). При кипячении растворов субстратов типа **1** в смесях ортоэфиров с нейтральным растворителем (например, бензолом, 1,4-диоксаном или MeCN, 1 : 1 по объему) тримеры типа **6** становились основными продуктами (выходы 50–60 %), а выходы O-алкилкеталей типа **4** и **5** снижались до 15–20 %.

Удивительным фактом стало резкое изменение направления реакции при замене триалкилортоформиатов на триметилортоацетат. Кипячение растворов субстратов типа **1**, где R = H, в избытке MeC(OMe)₃ приводило к исключительному образованию метиловых эфиров типа **3** (выходы 79–89 %) [1] (рис. 1).

Вполне вероятно, что и субстраты типа **1** с заместителем при C-3, и субстраты этого типа без заместителя при C-3 будут реагировать с триалкилортоформиатами с образованием продуктов одного и того же типа, распадающихся далее либо с образованием эфиров типа **2** и **3**, либо алкилкеталей типа **4** и **5** и тримеров типа **6**.

Теоретически субстраты **1**, где R = H или Me, могут реагировать с триалкилортоформиатами в соответствии с тремя различными механизмами: ионным, радикальным и концертным (согласованным). На рис. 4 изображен ионный механизм реакции субстратов типа **1** с триметилортоформиатом.

Гетеролиз O-H связи C(2)-ОН-группы субстрата **1** в комплексе **1** с HC(OMe)₃ (ТМОФ) приводит к образованию аниона **A** и катиона **B-1** (рис. 4, уравнение 1). Анион **A**

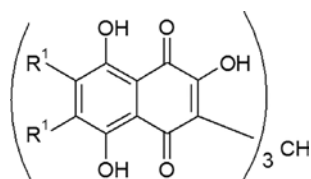


Рис. 3. Структуры тримеров типа **6**

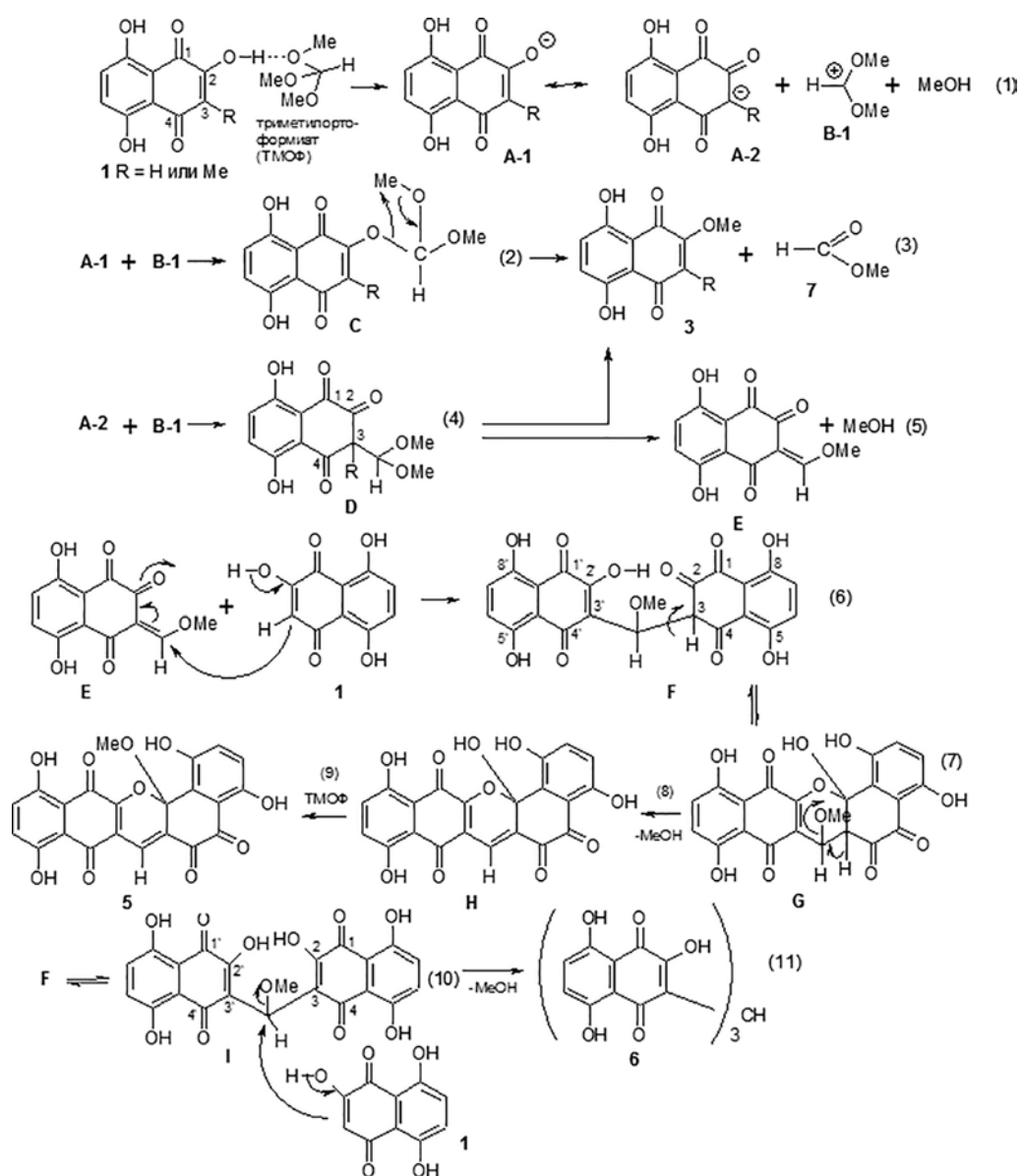


Рис. 4. Схема ионного механизма реакции субстратов типа 1 с триметилортоформатом

представляет собой резонансный гибрид О-аниона **A-1** и С-аниона **A-2**, заряды на атомах О (-0,46) и С (-0,44) которого практически равны. Значит, взаимодействие их с катионом **B-1** будет равновероятным. Взаимодействие **A-1** с **B-1** даст смешанный ортоэфир **C** (уравнение 2), термическая перегруппировка которого приведет к образованию Ме-эфира **3** и метилацетата **7** (уравнение 3). Взаимодействие **A-2** с **B-1** даст интермедиат **D** (уравнение 4). Если в интермедиате **D** R = Me, то его термический распад приведет к эфирам типа **3** (рис. 5).

Если же в интермедиате **D** R = H, то вышеприведенный распад будет выражен очень слабо, а доминирующим направлением будет элиминирование молекулы MeOH с образованием интермедиата **E** (уравнение 5) (рис. 6).

Сопряженное 1,4-присоединение субстрата **1** к эфиру **E** приведет к образованию димерного интермедиата **F** (уравнение 6), представляющего собой енольную форму

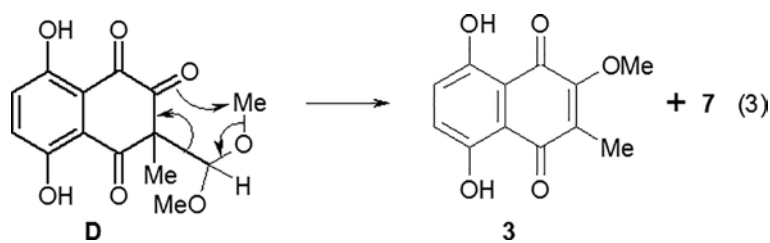


Рис. 5. Конверсия интермедиата **D** в метиловые эфиры типа **3**

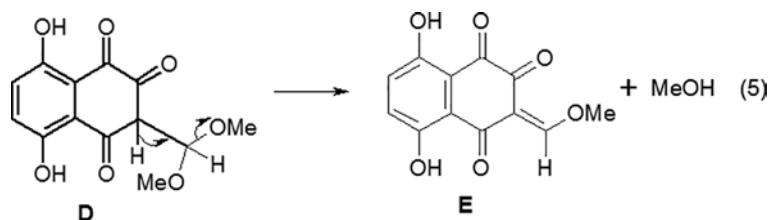


Рис. 6. Конверсия интермедиата **D** в интермедиат **E**

1,5-дикетона (цепочка атомов C(2)'-C(3)'-C(9)-C(3)-C(4)). Как известно, 1,5-дикетоны склонны к проявлению кольчато-цепной таутомерии [2]. Цепной таутомер **F**, переходя в кольчатый таутомер **G** при повороте трикетофрагмента вокруг связи C(9)-C(3) (уравнение 7), теряет при этом молекулу MeOH (уравнение 8). Этерификация полукетально-го интермедиата **H** под действием ТМОФ завершит процесс образования алкилкеталей типа **5** (уравнение 9).

Разбавление ортоэфира бензолом или другим нейтральным растворителем (1,4-диоксаном, MeCN) понижает полярность среды и способствует переходу кетоформы интермедиата **F** в енольную форму **I** (уравнение 10), не склонную к таутомеризации с образованием полукеталей типа **G**. Этому препятствуют, вероятно, связывание протонов C(2)-ОН-групп обоих нафтазарининовых фрагментов структуры **I** внутримолекулярными водородными связями с MeO-группой, а также понижение положительного заряда на атоме углерода C(4)=O группы за счет электронодонорного эффекта C(2)-ОН-группы. Атака электрофильного центра C(9) интермедиата **I** со стороны молекулы субстрата **1** ведет к образованию тримеров типа **6** (уравнение 11).

На рис. 7 изображен радикальный механизм реакции субстратов типа **1** с триметилортоформиатом.

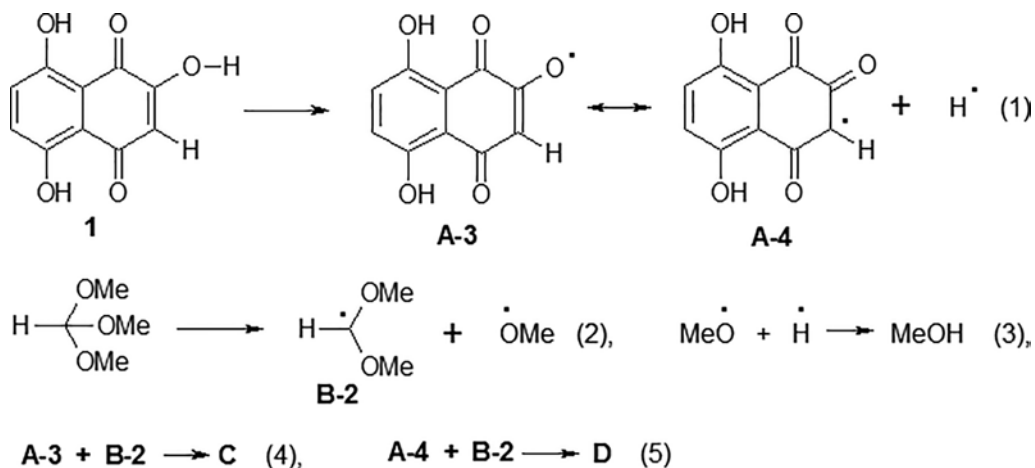


Рис. 7. Схема радикального механизма реакции субстратов типа **1** с ТМОФ

Гомолиз О-Н связи С(2)-ОН-группы субстрата **1** дает радикал **A**, являющийся резонансным гибридом О-радикала **A-3** и С-радикала **A-4** (рис. 7, уравнение 1). В отличие от анионов **A-1** и **A-2** (рис. 4), доминирующий вклад в этот гибрид вносит С-радикал **A-4**, поскольку спиновая плотность на атоме С-3 (+0,71) в 2,2 раза больше, чем на атоме О **A-1** (+0,32). Гомолиз С-О связи ортоэфира дает радикал **B-2** (уравнение 2).

Радикальное объединение **A-3** и **B-2** дает интермедиат **C** (уравнение 4), превращающийся далее в эфиры **3** и **7** (см. рис. 4), а объединение **A-4** и **B-2** – интермедиат **D** (уравнение 5), превращения которого в продукты типа **5** и **6** представлены на рис. 4.

На рис. 8 изображенconcertный механизм реакции субстратов типа **1** с триметилортоацетатом.

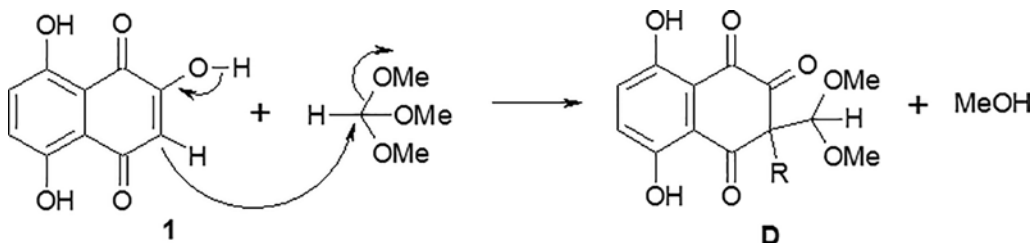


Рис. 8. Схемаconcertного механизма реакции субстратов типа **1** с ТМОФ

Согласованный сдвиг электронных плотностей связей, показанный на приведенной схеме (рис. 8), должен приводить к образованию интермедиата **D**, дальнейшие превращения которого рассмотрены в схеме ионного механизма (рис. 4).

Как видно из обсуждения возможных механизмов реакций субстратов типа **1** с триалкилортоформиатами, интермедиаты типа **D**, в которых скелет субстрата связан С-С связью с фрагментом ортоэфира, вполне могут быть ключевыми интермедиатами синтеза как эфиров типа **2** и **3**, так и более сложных продуктов типа **4–6**.

Нами проведена оценка энергий Гиббса начальных стадий реакций каждого из механизмов, ведущих к образованию ключевого интермедиата **D**, где R при С-3 равен Н. Квантово-химические расчеты проводились с помощью программного пакета Gaussian 09 [4] с использованием метода функционала плотности DFT с функционалом B3LYP. В расчетах использовались базисы B3LYP/6-311(d), PCM/MeCN и B3LYP/6-311++(d,p), PCM/MeCN, дополненные моделью поляризованного континуума (PCM).

Расчеты суммарных величин $\Delta H_{\text{реак}}$ обсуждаемых стадий реакций, ведущих к интермедиату **D**, показали, что для ионного механизма она составляет +15,9, для радикального – -14,5, а дляconcertного – +15,4 ккал/моль. Как видно, радикальный механизм значительно выгоднее других, поскольку процесс образования интермедиата **D** в этом случае является экзотермическим.

Наконец, вопрос о том, почему триметилортоацетат при взаимодействии с субстратом **1**, где R = Н, дает лишь метиловый эфир **3**, но не продукты типа **5** и **6**, разрешается, по-видимому, следующим образом. В ионном механизме этот ортоэфир должен превращаться в катион типа **B-3**, а в радикальном – в радикал типа **B-4** (рис. 9).

Катионы **B-1** (рис. 4) и **B-3** (рис. 9) имеют плоское строение (за исключением протонов Me-групп), как и взаимодействующие с ними анионы **A-1** и **A-2** (рис. 4). Поскольку взаимодействие этих реактантов происходит в параллельных плоскостях, в которых расположен каждый из них, то стерические препятствия играют решающую роль в возможности сближения этих плоскостей на расстояние, благоприятное для образования С-С связи по положению 3 субстрата **A-2**. В случае катиона **B-1** (рис. 4) образование

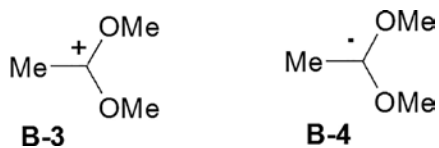


Рис. 9. Структуры катиона **B-3** и радикала **B-4**

такой связи возможно, а в случае катиона **В-3** – нет, поскольку сближению реагентов на требуемое расстояние мешают стерические взаимодействия протонов Me-групп катиона **В-3** с элементами структуры аниона **А-2**. При взаимодействии же катиона **В-3** с атомом кислорода аниона **А-1** этих стерических взаимодействий не наблюдается, что и определяет протекание реакций субстратов типа **1**, где R = H, с триметилортоацетатом исключительно по атому кислорода C(2)-ОН-группы.

Это объяснение вполне применимо и в случае радикального механизма реакции радикала **В-4** (тоже плоского, как и катион **В-3**) с C-радикалом **А-4** (рис. 7). Эти реагенты не могут быть связаны C-C связью по положению 3 радикала **А-4**, и реакция радикала **В-4** реализуется только с O-радикалом **А-3**. Концертный механизм реакций субстратов типа **1** с MeC(OMe)₃ вообще невозможен.

Таким образом, компьютерное моделирование реакции 2-гидроксинафтазаринов разного структурного типа с триметилортоформиадом и триметилортоацетатом и квантово-химические расчеты величин $\Delta H_{\text{реак.}}$ начальных стадий этих реакций, протекающих по трем возможным механизмам, позволили объяснить, почему эти реакции могут протекать по различным направлениям и приводить к образованию сильно различающихся по своему строению продуктов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баланева Н.Н., Шестак О.П., Новиков В.Л. Триметилортоацетат – удобный реагент для селективного метилирования β -ОН-групп (поли)гидроксинафтазаринов // Изв. АН. Серия хим. 2019. № 1. С. 55–63.
2. Высоцкий В.И., Каминский В.А., Акимова Т.И., Слабко О.Ю., Андин А.Н., Багрина Н.П. 1,5-Дикарбонильные соединения в органическом синтезе. Владивосток: Дальневост. федер. ун-т, 2014. 390 с.
3. Anufriev V.Ph., Novikov V.L., Malinovskaya G.V., Glazunov V.P. A convenient method for the selective alkylation of β -OH groups of 2(3)-hydroxyjuglones and hydroxynaphthazarines // Synth. Commun. 1997. Vol. 27. P. 119–126.
4. Revision A. 2nd ed. Wallingford, CT: Gaussian Inc., 2009.