

УДК 547.

## УЧАСТИЕ СОСЕДНИХ ГРУПП В РЕАКЦИЯХ\*

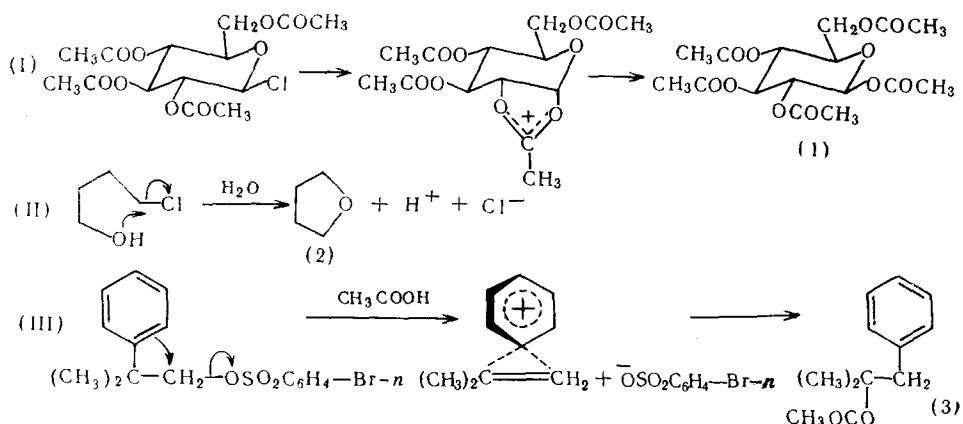
Б. Капон

## ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение . . . . .	1062
2. Измерение анхимерного содействия . . . . .	1064
3. Участие метоксильных групп . . . . .	1065
4. Участие гидроксильных групп . . . . .	1073
5. Участие аминогрупп . . . . .	1078
6. Участие тиоэфирных групп . . . . .	1080
7. Участие атомов галогена . . . . .	1082
8. Соседние сложноэфирные группы . . . . .	1083
9. Участие амидных групп . . . . .	1086
10. Соседние карбоксильные группы . . . . .	1089
11. Участие имидазольных групп . . . . .	1095
12. Соседние альдегидные и кетонные группы . . . . .	1997
13. Участие оксимных групп . . . . .	1098

## 1. Введение

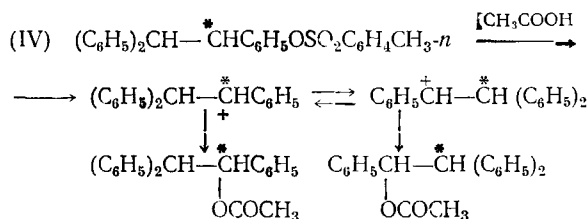
Наиболее широко изученными влияниями заместителя в органической молекуле на реакции этой молекулы являются электронные эффекты, передаваемые через углеродный скелет, и пространственные эффекты. Некоторые заместители, кроме того, могут влиять на реакцию, стабилизируя переходное состояние или промежуточное соединение в результате полного или частичного связывания реакционного центра. Такое поведение заместителей называют участием соседних групп<sup>1</sup> или, иногда, если наблюдается увеличение скорости реакции, внутримолекулярным катализом<sup>2</sup>; при этом, как и в случае межмолекулярного катализа, возможны нуклеофильный, электрофильный и основной катализ или участие. Если переходное состояние стадии, определяющей скорость реакции, стабилизируется за счет участия, и в результате этого скорость реакции возрастает, тогда говорят, что соседняя группа обеспечивает ан-



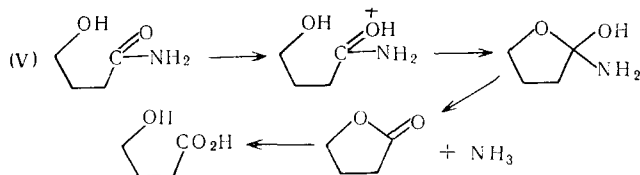
\* Quart. Rev., 18, 45—85 (1964). Перев. с англ. И. Г. Болесова.

химическое содействие. Описано много примеров нуклеофильного участия в реакциях замещения у насыщенных углеродных центров [(I) — (III)]<sup>3-5</sup>, главным образом в работах Уинстейна и сотрудников.

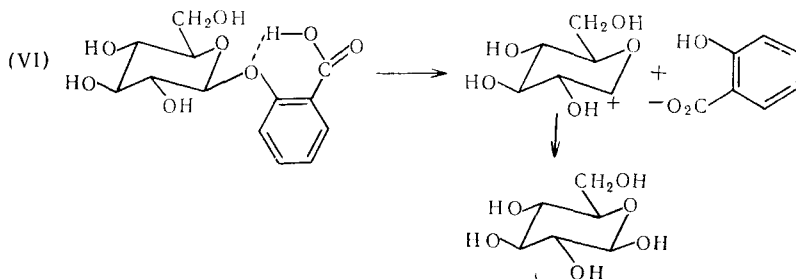
Во всех этих реакциях одной из стадий является нуклеофильное замещение. Иногда в результате участия соседних групп образуется продукт, отличный от ожидаемого без участия. Это могут быть соединения с неизменной конфигурацией (1), продукт циклизации (2), или соединение с мигрировавшей участвующей группой (3). В некоторых реакциях, например (IV)<sup>6</sup>, участие осуществляется после определяющей скорости реакции ионизации; структура такого продукта может измениться, но без анхимического содействия. При описании нуклеофильного участия удобно использовать символ «G — n», где G — участвующая группа и n — размер цикла, образовавшегося в переходном состоянии<sup>7, 8</sup>.



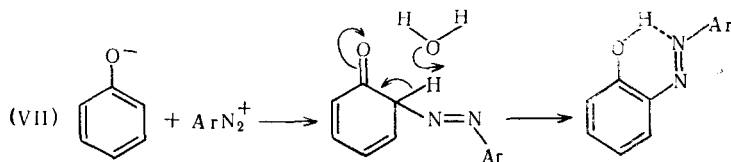
Тогда реакции (I), (II) и (III) являются примерами участия  $\text{CH}_3\text{COO}$ -5,  $\text{HO}$ -5 и  $\text{C}_6\text{H}_5$ -3. Известны примеры реакций замещения с нуклеофильным участием и у ненасыщенного атома углерода, например (V)<sup>9</sup>:



Значительно реже встречаются реакции, в которых соседняя группа действует как электрофильный агент или обобщенное основание. Почти во всех известных примерах электрофильного участия соседняя группа действует как кислотный катализатор, например (VI)<sup>10</sup>:



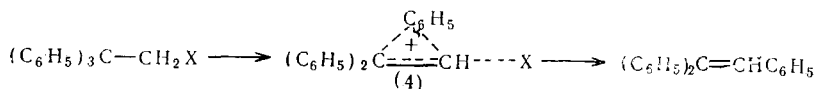
Реакция сочетания иона диазония в орто-положение фенолят-иона является примером участия соседней группы, действующей как обобщенное основание. Предполагаемый механизм этой реакции приведен на схеме (VII)<sup>11</sup>:



## 2. Измерение анхимерного содействия

Чтобы измерить анхимерное содействие, необходимо иметь возможность оценить скорость реакции, которая протекала бы без участия соседней группы. В циклических соединениях геометрия молекулы часто ограничивает возможность нуклеофильного участия в *транс*-изомерах и, следовательно, скорость реакции без участия приблизительно равна скорости реакции соответствующего *транс*-изомера. При таком приближении не принимаются во внимание любые конформационные влияния на реакционность *цис*- и *транс*-изомеров. Они, вероятно, не очень велики, но их трудно оценить точно.

В ациклических соединениях, в которых соседняя группа и реакционный центр находятся у соседних атомов углерода, труднее отделить анхимерное содействие от полярных и пространственных эффектов. Наиболее удовлетворительным методом отделения полярных эффектов является метод Страйтвайзера<sup>12</sup>, основанный на применении уравнения Тафта. Уравнение Тафта,  $\log k/k_0 = \rho^* \sigma^*$ , является линейным соотношением, связывающим свободные энергии со скоростями реакций и положением равновесия в алифатическом ряду.  $\sigma^*$  — Полярная константа заместителя, выведенная из относительных скоростей кислого и щелочного гидролиза алифатических эфиров, и  $\rho^*$  — константа, показывающая чувствительность данного ряда реакций к полярным заместителям<sup>13</sup>. Реакции, в которых заместитель обеспечивает анхимерное содействие, то-есть стабилизирует переходное состояние в результате связывания реакционного центра, будут иметь положительные отклонения от этого соотношения. Однако реакции, в которых уменьшается несвязанное сжатие при приближении к переходному состоянию, также покажут повышенные скорости, то-есть они будут стерически ускорены. Разграничение этих двух эффектов — в значительной степени вопрос химической интуиции, и разные химики могут дать разную оценку их важности. В качестве примера рассмотрим реакции сольволиза хлористого 2,2,2-трифенилэтила<sup>14</sup> и 2,2,2-трифенилэтилтозилата<sup>15</sup>, которые ускоряются в гораздо большей степени, чем можно объяснить индуктивными эффектами фенильных групп, и сопровождаются миграцией фенила. Вероятно, эти реакции протекают через переходное состояние типа (4). Интересно решить, в какой степени повышение скорости вызвано стабилизацией переходного состояния при связывании фенильной группы с  $C_1$  и в какой степени — результатом уменьшения несвязанного сжатия при приближении к этому или любому другому переходному состоянию. Полученные ответы колеблются в пределах от 100% анхимерного содействия<sup>14</sup> до 100% пространственного ускорения<sup>16</sup>:

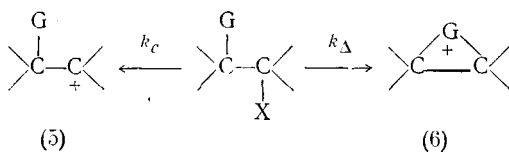


Когда соседняя группа и реакционный центр отделены несколькими звеньями углеродной цепи, как, например, в  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , полярный и пространственный эффекты соседней группы вообще малы и за скорость реакции без участия принимают скорость реакции такого соединения, в котором соседняя группа заменена на водород, хотя точнее можно оценить скорость реакции без участия с помощью уравнения Тафта. В реакциях замещенных производных бензола с участием орто-заместителя скорость реакции соответствующего пара-замещенного соединения, конечно, является хорошим приближением к скорости реакции без участия. Некоторые химики предпочитают несколько улучшить такое приближение, умножая найденное отношение скоростей с одинаковыми неучаствующими заместителями на скорость реакции пара-изомера с участвующим заместителем.

Когда заместитель типа гидроксила обеспечивает содействие, выступая как внутримолекулярный кислый катализатор, скорость соответствующего метилированного производного считают скоростью реакции без содействия. При этом, конечно, пренебрегают различными пространственными и электронными эффектами  $\text{H}$  и  $\text{CH}_3$ .

Из сказанного выше видно, что невозможно точно оценить скорость реакции без участия. Поэтому для идентификации участия соседней группы посредством анхимерного содействия необходимо повышение скорости по крайней мере пятикратное и лучше более чем пятидесятикратное.

При сравнении скоростей реакций с участием соседней группы удобно пользоваться тремя разными обозначениями<sup>8</sup>:  $k_\Delta$  — константа скорости реакции с анхимерным содействием;  $k_s$  — константа скорости реакции без анхимерного содействия, но при содействии растворителя (относительное значение  $k_\Delta$  и  $k_s$ , конечно, зависит от растворителя. Например, в реакции с нуклеофильным участием конкуренция растворителя будет проявляться сильнее в воде, чем в значительно менее нуклеофильной муравьиной кислоте);  $k_c$  иногда используют для реакций с нуклеофильным участием; это константа скорости идеальной ионизации в открытый ион (5), протекающей без участия соседней группы или растворителя. В общем случае  $k_c$  значительно меньше, чем  $k_s$ . Метод приблизительного расчета значений  $k_c$  был разработан Уинстейном и сотрудниками<sup>18</sup>. Величина  $L = RT \ln(k_\Delta/k_c)$ , названная движущей силой, в таком случае будет разностью свободных энергий открытого и циклического карбониевых ионов (5) и (6):



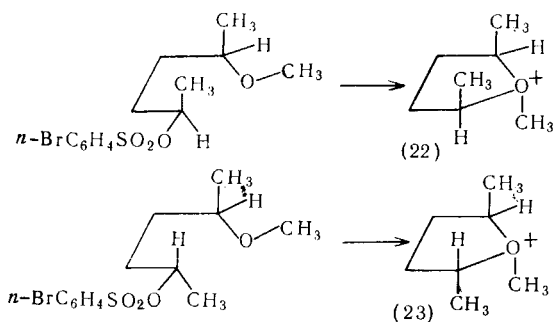
### 3. Участие метоксильных групп

*Реакции замещения у насыщенного атома углерода.* Многие важные результаты, описанные в этой главе, получены и обобщены Уинстейном и сотрудниками<sup>8</sup>. К сожалению, большая часть экспериментальных подробностей до сих пор не опубликована.

Отсутствие устойчивой тенденции в скоростях сольволиза ряда  $\omega$ -метоксикал-*p*-бромбензолсульфонатов (см. табл. 1) указывает на значительный эффект метоксильных групп, отличный от индуктивного эффекта. Особенно высокие скорости для 4-метоксибутильного и 5-мето-

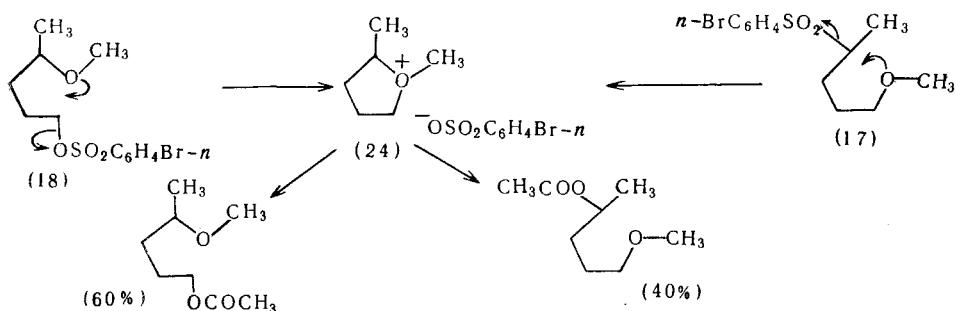


Несколько бóльшая скорость ацетоллиза *трео*-5-метокси-1-метилпентил-*p*-бромбензолсульфоната (20) по сравнению с *эритро*-изомером (19), вероятно, обусловлена пространственным торможением при образовании циклического оксониевого иона из *эритро*-изомера. В ионе (22), образованном из *трео*-изомера, все три метильных заместителя можно расположить в шахматном порядке, а в ионе (23), из *эритро*-изомера, два должны быть заслоненными:

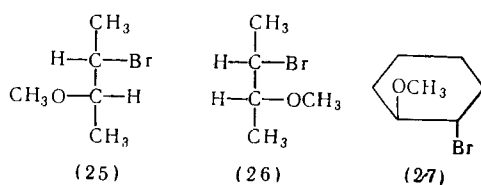


4-Метоксипентил- (18) и 4-метокси-1-метилбутил-*p*-бромбензолсульфонат (17) должны давать один и тот же циклический оксониевый ион (24), и поэтому продукты их ацетоллиза должны быть идентичны. Уинстейн и сотрудники<sup>8</sup> сообщили (без экспериментальных подробностей), что это действительно так. Циклический оксониевый ион (24) претерпевает разрыв кольца, но в данном случае имеется также возможность разрыва связи метил — кислород. По данным Уинстейна и сотрудников,  $\text{CH}_3 - \text{O}$  разрыв не существен при  $\text{CH}_3\text{O}-5$  участии, но становится значительным при  $\text{CH}_3\text{O}-6$  участии; ацетоллиз 5-метоксипентил-*p*-бромбензолсульфоната приводит к тетрагидропирану, метилацетату, метил-*p*-бромбензолсульфонату и 5-метоксипентилацетату<sup>8</sup>.

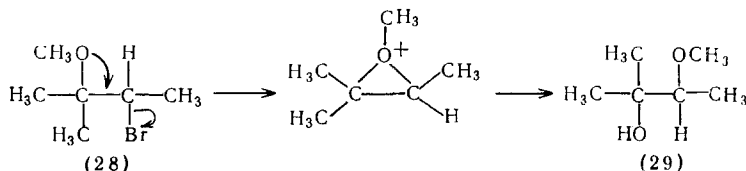
Хотя первичная метоксильная группа в 2-метоксиэтил-*p*-бромбензол-сульфонате не обеспечивает анхимерного содействия<sup>8</sup>, участие после определяющей скорости стадии не может быть исключено. Однако совершенно определенно имеет место  $\text{CH}_3\text{O}-3$  участие вторичных и третичных метоксильных групп.



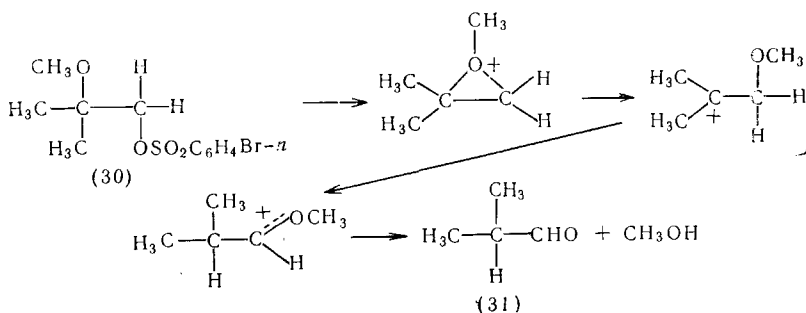
Примерами участия вторичных метоксильных групп являются реакции соединений (25), (26) и (27) с ацетатом серебра в уксусной кислоте, которые приводят к метоксиацетатам с сохраненной конфигурацией<sup>18</sup>:



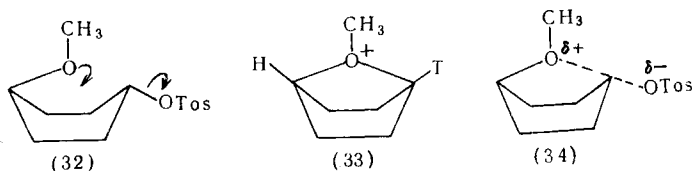
Третичная метоксильная группа в 2-бром-3-метокси-3-метилбутане (28) участвует в гидролизе, так как при этом происходит ее миграция и образуется 3-метокси-2-метилбутанол-2 (29) <sup>20</sup>:



Участие  $\text{CH}_3\text{O}-3$  третичных метоксильных групп может обеспечить различное анхимерное содействие;  $k/k_s$  при ацетоллизе 2-метокси-2-метилпропил-*p*-бромбензолсульфоната (30) составляет  $\sim 1500$ , и, если растворителем служит водный диоксан, главным продуктом реакции является изомасляный альдегид (31) <sup>21</sup>:



Нойс и сотрудники очень тщательно исследовали  $\text{CH}_3\text{O}-5$  участие при ацетоллизе *транс*-4-метоксициклогексилтозилата (32) <sup>22</sup>:



Сравнивая скорости реакции *цис*- и *транс*-изомеров и делая небольшое допущение о количестве *цис*-изомера, находящегося в конформации с более реакционноспособной аксиальной тозилльной группой, они оценили отношение  $k/k_s$  для *транс*-изомера  $\sim 5,6$ . Следовательно, значительная часть продукта реакции должна образоваться в результате участия метоксильной группы. При этом были получены 4-метоксициклогексен (67,7%), *цис*-4-метоксициклогексилацетат (8,7%) и *транс*-4-метоксициклогексилацетат (23,6%). Поэтому, вероятно, что большая часть

4-метоксициклогексена образуется в результате реакции с участием. Соединения, получающиеся при ацетоллизе *транс*-4-метокси-[1-<sup>3</sup>H]циклогексилтозилата, приведены в табл. 3. Любые соединения, образовавшие-

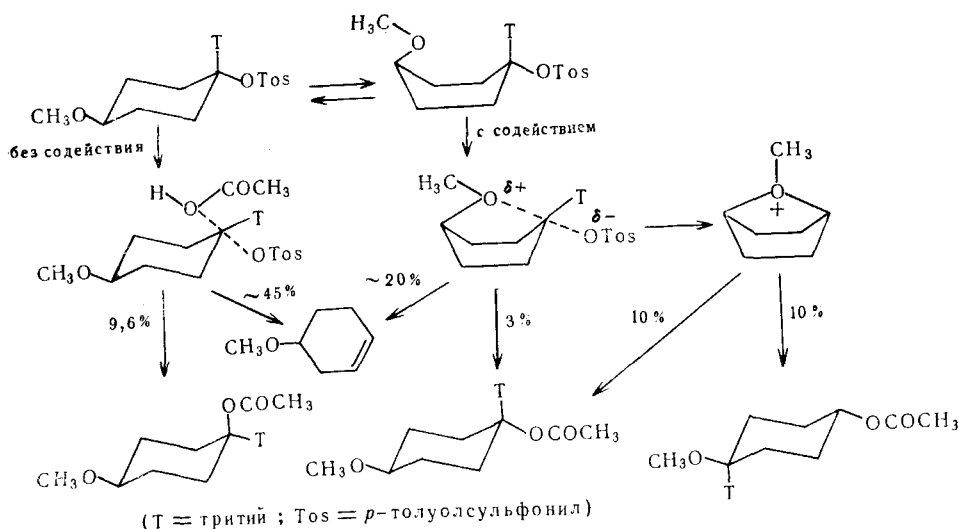
ТАБЛИЦА 3

Продукты ацетоллиза *транс*-4-метокси-[1-<sup>3</sup>H]-циклогексилтозилата<sup>21</sup>

4-Метокси [1- <sup>3</sup> H] циклогексен	66,4%
Цис-4-Метокси [1- <sup>3</sup> H] циклогексилацетат	9,6%
Транс-4-Метокси [1- <sup>3</sup> H] циклогексилацетат	13,8%
Транс-4-Метокси [4- <sup>3</sup> H] циклогексилацетат	10,2%

ся из бициклического оксониевого иона (33), должны содержать тритий, равномерно распределенный в 1- и 4-положениях, или, возможно, иметь небольшой избыток его в 4-положении вследствие вторичного изотопного эффекта. *Транс*-4-метоксициклогексилацетат содержит на 35% больше трития в 1-положении, чем в 4-положении и по крайней мере часть его не может образоваться из оксониевого иона (33). Кроме того, в 4-метоксициклогексене весь тритий находится в 1-положении, а, тем не менее, как следует из приведенных выше данных скоростей реакций, значительная часть его, вероятно, образовалась в результате реакции с участием. На основании этих наблюдений Нойс и Бастиан<sup>23</sup> предположили, что участие метоксильной группы включает сначала частичное связывание реакционного центра с образованием промежуточной внутримолекулярно сольватированной ионной пары (34), причем анхимерное содействие связано с образованием такой системы. Эта ионная пара может реагировать далее с уксусной кислотой, образуя *транс*-ацетат, распадаться с образованием бициклического оксониевого иона или отщеплять *p*-толу-

СХЕМА 1



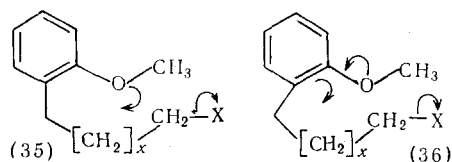
олсульфокислоту; все эти превращения приведены на схеме 1. Движущая сила участия при ацетоллизе 4-метоксициклогексилтозилата значительно меньше, чем при ацетоллизе сходного ациклического соединения, 5-метокси-2-метилпентил-*p*-бромбензолсульфоната, для которого  $k/k = 163$  (см. табл. 2). Это происходит потому, что большая часть энергии, приобретенная в результате участия в 4-метоксициклогексильном



соединении, теряется на несвязанные взаимодействия при прохождении через неблагоприятную конформацию ванны.

Работа Нойса и сотрудников должна вызвать некоторое сомнение в свете трактовки Уинстейном участия метоксильной группы, изложенной в первой части этого раздела. Очевидно, для определения точного соотношения реакций с участием метоксила, которые протекают через циклические оксониевые ионы, нужно получить дополнительные экспериментальные данные.

В ряде случаев обнаружено участие метоксильных групп, связанных с бензольными кольцами, как, например, показано для соединения (35). Нуклеофильность таких групп снижена вследствие мезомерного взаимодействия с бензольным кольцом, но такое взаимодействие, по крайней мере частично, уравновешено повышенной жесткостью системы. В тех соединениях, где возможен такой вид участия, имеется также возможность арильного участия (36) и может иметь место конкуренция между



$\text{CH}_3\text{On}$  и  $\text{Ar}-(n-2)$  участием. Скорости сольволиза (табл. 4) 2-(*o*-метоксифенил)-2метилпропилтозилата (38) меньше скоростей *p*-метокси-изомера (37), но факт *o*- $\text{CH}_3\text{O}$ -5 участия очевиден, если рассматривать продукты реакции, которые при ацетолизе, формолизе и этанолизе содержат некоторое количество бензофурана (45) <sup>24</sup>.

Поэтому сольволиз протекает, как показано на схеме 2. Реакции этанолиза и формолиза проходят как реакции 1-го порядка и дают теоретически бесконечные титры, а реакция ацетолиза дает бесконечные титры (по-видимому, через 10 полупериодов) после протекания реакции на 63%. Это обусловлено образованием метилового эфира *p*-толуолсульфокислоты, который претерпевает ацетолиз в 500 раз медленнее. В присутствии ацетата натрия или перхлората лития получены удовлетворитель-

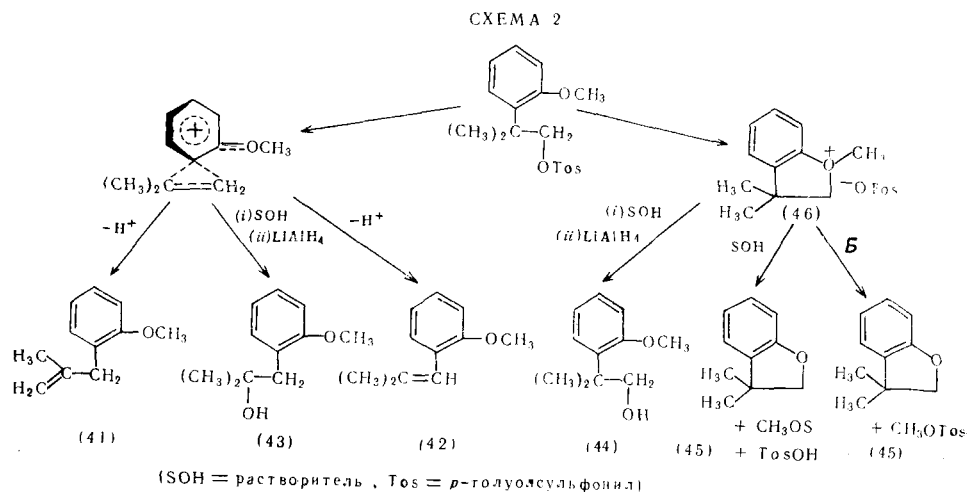


ТАБЛИЦА 4

Относительные скорости сольволиза метоксифенилалкилтозилатов<sup>24</sup>

	HCO <sub>2</sub> H (25°)	CH <sub>3</sub> COOH (75°)
2-Метил-2-фенилпропил	1,0	1,0
2-( <i>p</i> -Метоксифенил)-2-метилпропил (37)	72,0	88,0
2-( <i>o</i> -Метоксифенил)-2-метилпропил (38)	6,47	5,5
2-( <i>p</i> -Метоксифенил)-этил (39)	0,66	0,99
2-( <i>p</i> -Метоксифенил)-этил (40)	0,67	1,3

ные бесконечные титры. Последнее нельзя объяснить реакцией между метилтозилатом и ацетатом натрия потому, что она слишком медленна. Ацетат натрия или перхлорат лития препятствуют образованию метилтозилата. Следующее очень достоверное объяснение дано Уинстейном

ТАБЛИЦА 5

Продукты сольволиза 2-(метоксифенил)-2-метилпропилтозилата<sup>24</sup>

Растворитель	Температура, °C	Добавленное основание	Выход, %	Олефин (41) + (42)	Спирт		Фуран (45)
					трет. (43)	перв. (44)	
CH <sub>3</sub> COOH	25	CH <sub>3</sub> COONa	0,0301 M	96	8	15	73
HCO <sub>2</sub> H	25	HCOONa	0,0515 M	92	32	42	26

и сотрудниками<sup>8</sup>. Они считают, что сначала происходит ионизация в ионную пару (46), которая может разрушиться в результате нуклеофильной атаки тозилат-иона на метильную группу с образованием *p*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> (Схема 2, путь Б, называемый обменом через ионную пару (ion-pair return)). В присутствии перхлората лития или ацетата натрия происходит быстрый обмен партнеров между ионными парами и поэтому оксониевый ион, связанный с перхлоратом или ацетатом, не может образовать метилтозилат обменом через ионную пару.

Скорости сольволиза 2-(*o*-метоксифенил)-этилтозилата в спирте, муравьиной кислоте и уксусной кислоте приблизительно те же, что и соответствующего пара-изомера (40)<sup>25</sup>. Хотя не были

ТАБЛИЦА 6

Скорости реакций и продукты формолиза 3-(*o*-метоксифенил)-пропил-*p*-бромбензолсульфоната (47) и 3-(*o*-метоксифенил)-3-метилбутилтозилата (48) при 25°<sup>8</sup>

Соединение	10 <sup>5</sup> k	10 <sup>5</sup> k для пара-изомера	Полученные соединения, %	
			спирт	пиран
(47)	0,2	0,01	46	49
(48)	22,0	~0	<5	>95

описаны анализы продуктов сольволиза, представляется вероятным, что *o*-CH<sub>3</sub>O-5 участие не имеет большого значения в реакциях этого соединения. Однако, *o*-CH<sub>3</sub>C-6 участие часто встречается при ацетоллизе и формолизе 3-(*o*-метоксифенил)-пропил-*p*-бромбензолсульфоната (47) и 3-(*o*-метоксифенил)-3-метилбутилтозилата (48) (см. табл. 6)<sup>8</sup>. Любое конкурирующее арильное участие будет Ag-4 участием и, по данным скоростей реакций *p*-изомеров, не существенно. Среди продуктов реакции (табл. 6) в больших количествах содержатся производные пирана (49) и (50) и метиларилсульфонаты, на основании чего протекающие реакции можно представить схемами 3 и 4. Бесконечные титры при ацетоллизе 3-(*o*-метоксифенил)-3-метилбутилтозилата соответствуют протеканию реакции на 34% при 75°; эта величина понижается при добавлении *p*-толуолсульфоната лития, указывая, что образование метилтозилата является более сложным, чем обмен через ионную пару (ion-pair return).

СХЕМА 3

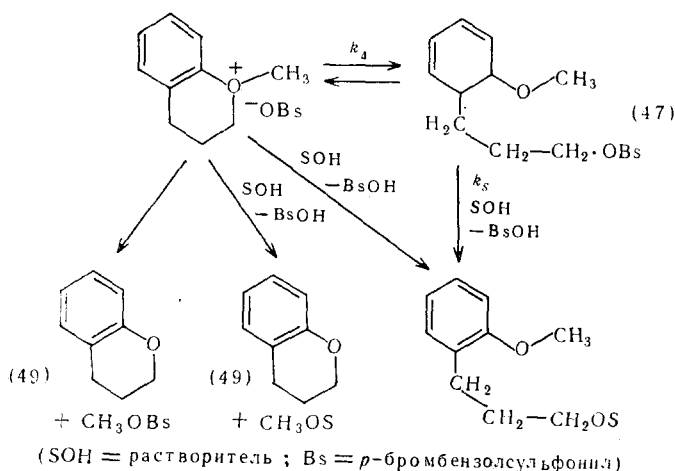
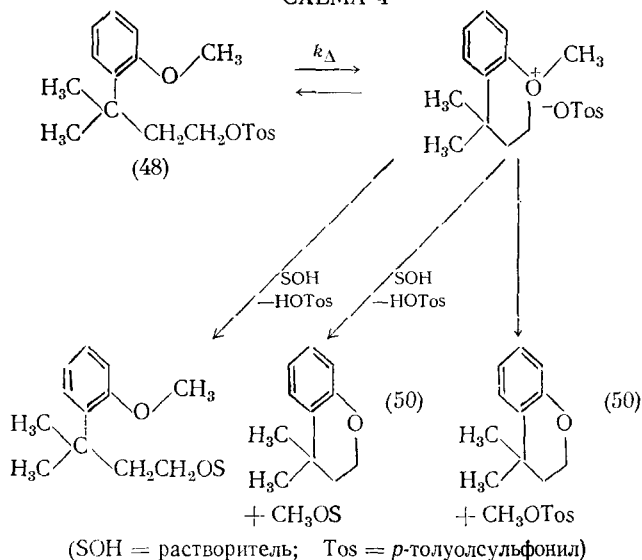


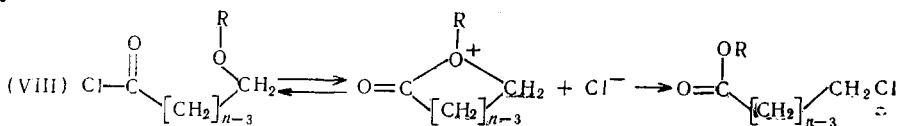
СХЕМА 4



Реакции карбонильного атома углерода.  $\gamma$ - и  $\delta$ - (но не  $\epsilon$ -) Алкокси-ацилхлориды при нагревании до 100—150° перегруппировываются в алкиловые эфиры соответственно  $\gamma$ - и  $\delta$ -хлоркислот<sup>26, 27</sup>. Хлорангидриды *цис*-3 и -4-метоксициклогексанкарбоновой кислот, в отличие от *транс*-изомеров<sup>28</sup>, перегруппировываются таким же образом, что исключает межмолекулярную реакцию хлорангидридной группы одной молекулы с метоксильной группой другой молекулы. Хлорангидриды *цис*-3 и -4-метоксициклогексанкарбоновой<sup>28</sup> и (+)-4-метоксивалериановой<sup>29</sup> кислот образуют хлорэфиры с обращенной конфигурацией. Все эти результаты подтверждают механизм с внутримолекулярной нуклеофильной атакой алкоксильной группой по схеме (VIII).

Хлорангидрид 4-этоксимасляной кислоты перегруппировывается приблизительно в сорок раз быстрее, чем хлорангидрид 5-этоксивалериановой кислоты<sup>27</sup>, и если обратимое образование хлорангидрида кислоты происходит в одинаковой мере для обоих соединений, то содействие при

$C_2H_5O-5$  участие больше, чем содействие при  $C_2H_5O-6$  участии. В реакции такого типа неизвестен пример алкоксильного расщепления промежуточного оксониевого соединения.



Цис-3 и -4-метоксициклогексанкарбоновые кислоты перегруппировываются аналогичным образом при нагревании в уксусном ангидриде, содержащем серную кислоту<sup>30</sup>.

#### 4. Участие гидроксильных групп

Реакции замещения у насыщенного атома углерода. Скорости гидролиза ряда  $\omega$ -оксипалкилгалогенидов в воде (табл. 7)<sup>31, 32</sup> показывают,

ТАБЛИЦА 7

Скорости гидролиза некоторых галоидгидринов  
в воде при 70,5°<sup>31, 32</sup>

$n$	2	3	4	5
$10^5 k$ (мин. <sup>-1</sup> )	1,82	7,79	1710	70

что, вероятно, имеет место участие соседней группы в реакциях 4-хлорбутанола и 5-хлорпентанола. Это предположение подтверждается выделением тетрагидрофурана и тетрагидропирана из продуктов гидролиза. Увеличение скорости, вызванное таким участием, не очень велико, так как растворитель — вода имеет умеренно высокую основность и нуклеофильность, и потому скорость реакции достаточно высока без участия соседней группы.

ТАБЛИЦА 8

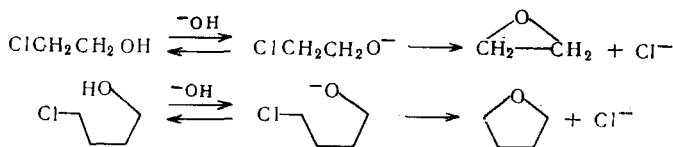
Скорости циклизации некоторых галоидгидринов в водном растворе едкого натра при 30°<sup>32, 33</sup>

	$k_2$ (л·моль <sup>-1</sup> ·мин <sup>-1</sup> )
$\text{Cl}[\text{CH}_2]_2\text{OH}$	0,13
$\text{Cl}[\text{CH}_2]_4\text{OH}$	0,172
$\text{Cl}[\text{CH}_2]_6\text{OH}$	0,0007 *

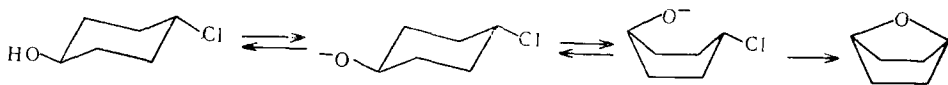
\* Экстраполировано на основании результатов, полученных при более высоких температурах.

В щелочном растворе гидроксильные группы ( $pK_a$  14—18) значительно ионизированы и потому возможно участие иона алкоксила  $\text{RO}^-$  (см. табл. 8)<sup>32, 33</sup>. В этих условиях 2-хлорэтанол наиболее реакционноспособен из  $\omega$ -оксипалкилхлоридов. Повышенная реакционная способность 2-хлорэтанола обусловлена наличием высокой постоянной концентрации сопряженного основания, что вызвано усиливающим кислотным влиянием атома хлора на атом углерода, соседний со спиртовой группой.

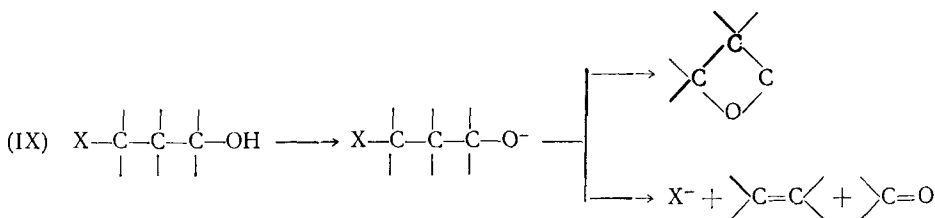
Считают, что изотопный эффект растворителя в реакции 2-хлорэтанола согласуется с приведенным двухстадийным механизмом, а не с механизмом, в котором удаление протона и циклизация происходят синхронно<sup>34</sup>.



1,4-Эпоксидциклогексан является главным продуктом щелочного гидролиза *транс*-4-хлорциклогексанола<sup>35</sup>. Скорость реакции, однако, в 1100 раз меньше, чем скорость образования тетрагидрофурана из 4-хлорбутанола в тех же условиях.

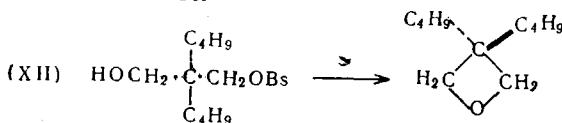
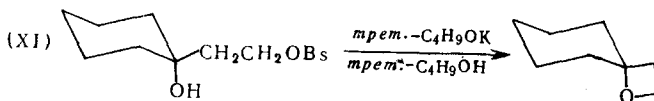
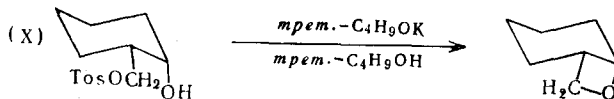
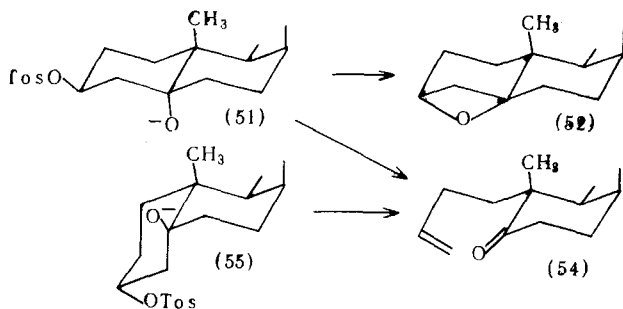


O<sup>-</sup>-4 участие встречается в соединениях с подходящей конфигурацией, но часто сопровождается расщеплением молекулы [см. схему (IX)].

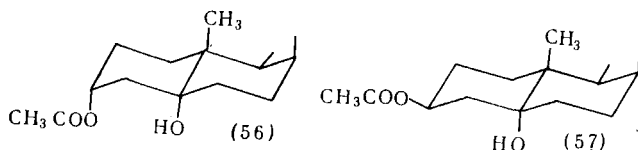


5 $\alpha$ -Оксихолестанил-3 $\beta$ -тозилат (51) реагирует с *трет.*-бутилатом калия в *трет.*-бутиловом спирте с образованием 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -эпсихолестена (52) (55%) и 4,5-секохолестен-3-она-5 (54) (37%) со значительно большей скоростью, чем холестанил-3 $\beta$ -тозилат<sup>34</sup>. 5 $\beta$ -Оксипростанил-3 $\alpha$ -тозилат реагирует приблизительно с той же скоростью, что и 5 $\alpha$ -оксихолестанил-3 $\beta$ -тозилат, но при этом образует лишь секокетон (54)<sup>36</sup>.

Другие примеры, O<sup>-</sup>-4 участия приведены на схемах (X), (XI) и (XII)<sup>37</sup>:

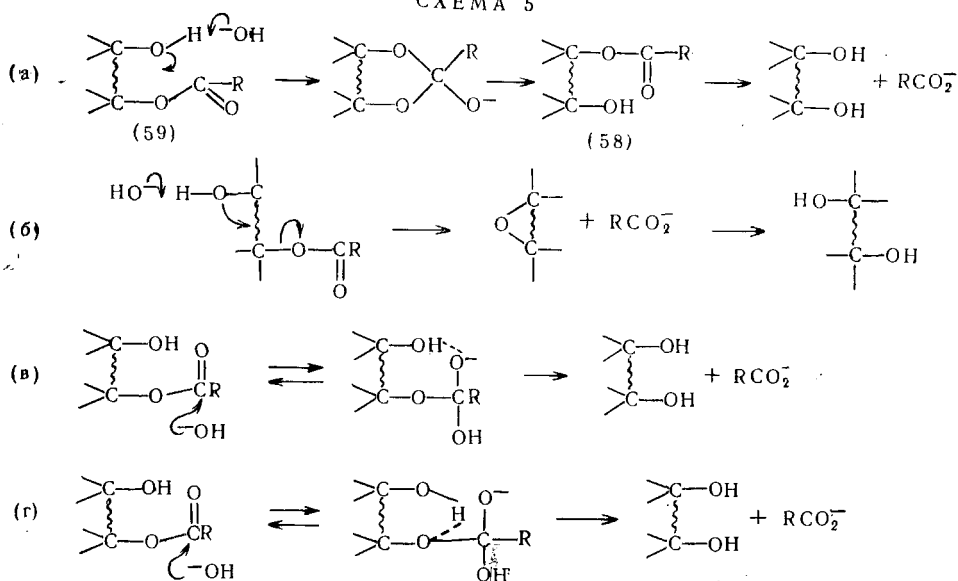


*Реакции карбоновых кислот и их производных.* Многократно описано участие соседней гидроксильной группы при щелочном гидролизе сложных эфиров<sup>38</sup>, например гидролиз 3 $\alpha$ -ацетоксихолестанола-5 $\alpha$  (56) протекает быстрее, чем гидролиз 3 $\beta$ -ацетоксихолестанола-5 $\alpha$  (57)<sup>39</sup>, так что



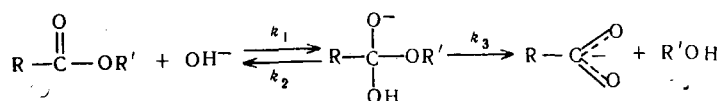
обычное соотношение скоростей, когда экваториальные сложные эфиры гидролизуются легче аксиальных<sup>40</sup>, изменяется на обратное. Возможные механизмы включают нуклеофильное участие, как (а) или (б) в схеме 5 (изображено для сложного эфира с гидроксильным заместителем в алкильной части), или электрофильное участие, как (в) или (г), а также самостоятельный механизм с внутримолекулярным основным катализом.

СХЕМА 5



Участие типа (а) в схеме 5 приведет к увеличению скорости, если эфир (58) более реакционноспособен, чем эфир (59). По механизму типа (б) сложноэфирная группа лишь подвергается замещению, как в случае внутримолекулярного замещения у насыщенного атома углерода. По механизму типа (в) гидроксильная группа облегчает реакцию в результате образования водородной связи с карбонильным кислородом и по механизму типа (г) — вследствие водородной связи с некарбонильным атомом кислорода сложноэфирной группы.

Обычно легко исключить механизмы (а) и (б), но значительно труднее установить различие между механизмами (в) и (г). Если механизм гидролиза сложного эфира представить схемой<sup>41</sup>:



то измеряемая константа скорости,  $k_m$ , определяется из уравнения  $k_m = k_1(1 + k_2/k_3)$ . Участие гидроксильной группы по механизму (в) привело бы к повышенному значению  $k_1$  и, как и в случае механизма (г), — к повышенному значению  $k_3$  и  $k_1$ , хотя следует ожидать, что влияние на  $k_1$  должно быть гораздо меньшим, чем по механизму (в). Также, любое влияние на  $k_3$  не изменило бы значительно общую скорость<sup>42</sup>, так как при щелочном гидролизе сложных эфиров  $k_2/k_3$  всегда меньше, чем 0,2<sup>43</sup>. Поэтому значительное повышение скорости должно быть приписано механизму типа (в), а небольшое увеличение скорости согласуется так с механизмом (в), так и (г). К сожалению, наблюдаемые увеличения скорости часто малы.

Хенбест и Ловелл<sup>39</sup> пытались различить механизмы (в) и (г) с помощью ИК спектров сложных эфиров, определяя, с каким именно атомом кислорода сложноэфирной группы связана гидроксильная группа. Однако значение такого подхода ограничено, поскольку ИК спектры всегда измерялись в апротонных растворителях типа четыреххлористого углерода и совершенно другим может быть положение в гидроксильных растворителях, используемых при сольволизе (вообще гидролизе). Поскольку скорости реакций зависят от различия свободных энергий начального и переходного состояний, более важным представляется вопрос об относительной силе водородных связей в этих двух состояниях<sup>44</sup>, и потому знание природы водородной связи лишь в начальном состоянии в другом растворителе имеет ограниченное значение.

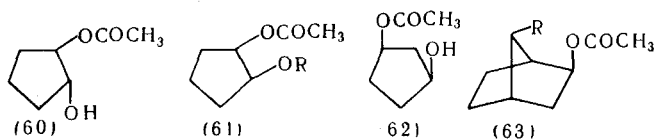
Брус и Файф<sup>45</sup> пытались различить эти два механизма, рассматривая скорости гидролиза сложных эфиров, приведенные в табл. 9, и пришли

ТАБЛИЦА 9

Скорости гидролиза некоторых сложных эфиров при 78°<sup>45</sup>

Сложные эфиры	циклопентил-ацетат	(61)	(60)	(61)	(62)	(63)	(63)
$k(\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{сек}^{-1})$	9,3	(R = CH <sub>3</sub> ) 31,6	174	(R = H) 309	85,1	(R = H) 5,0	(R = OH) 79,4

к выводу, что увеличение скорости, найденное у эфиров (60), (61), (62) и (63) и у эфиров, изученных ранее, явилось результатом механизма, «в котором соседняя гидроксильная группа сольватирует переходное состояние перед нуклеофильной атакой гидроксил-иона на сложно-эфирную карбонильную группу», то-есть механизма типа (в). Они предположили, что гидроксильная группа таким же образом участвует во всех этих реакциях. Однако, как отметили Купчан и сотрудники<sup>46</sup>, участие может значительно меняться в зависимости от геометрии молекулы.

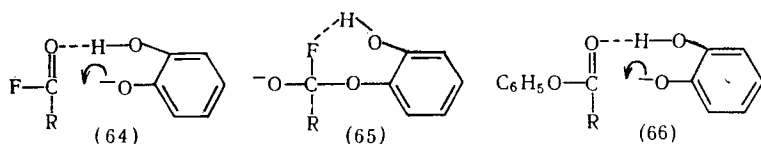


Иногда геометрические факторы исключают один из возможных механизмов для конкретных соединений, как в случае эфиров (60) и (62), в которых невозможна водородная связь со сложно-эфирной группой, и было показано, что водородная связь в растворе четыреххлористого углерода не образуется. Вывод Бруса и Файфа относительно изученных ими соединений, вероятно, справедлив, но, несомненно, он не должен обобщаться, особенно когда малы различия в скоростях.

Некоторые другие примеры внутримолекулярного электрофильного участия гидроксильных групп найдены в реакциях салициловой кислоты<sup>47</sup> и 1'- $\alpha$ -оксибензилферроценкарбоновой кислоты<sup>48</sup> с дифенилдиазометаном. Щелочной гидролиз *p*-нитрофенилового эфира 5-нитросалициловой кислоты протекает гораздо быстрее, чем ожидалось, и зависимость скорости от pH может быть объяснена взаимодействием неионизированного эфира с гидроксил-ионом или реакцией ионизованного эфира с водой<sup>49</sup>. Однако реакции этого эфира с другими нуклеофильными агентами протекают с обычными скоростями, что было бы удивительно, если бы быстрый гидролиз включал атаку гидроксил-иона на ионизованный эфир, причем фенольная группа обеспечивала бы внутримолекулярный кислый катализ. Бендер, Кежди и Зернер<sup>49</sup> предпочитают поэтому механизм с атакой воды на ионизованный эфир, катализируемой внутримолекулярно обобщенным основанием. Такое интересное заключение, конечно, должно вызвать вопрос относительно того, не имеет ли место основной катализ в некоторых случаях внутримолекулярного катализа спиртовыми гидроксильными группами.

Показано, что нуклеофильное участие гидроксильных групп встречается при гидролизе 4-оксипиридина, 5-оксипиридина<sup>9, 50</sup>, некоторых альдонамидов<sup>51</sup> и при этерификации *o*-оксифеноксиуксусной кислоты<sup>52</sup>.

Нуклеофильность моноаниона пирокатехина в реакциях с некоторыми фторангиридами карбоновых<sup>53</sup> и фосфорных<sup>54</sup> кислот и феноловым эфиром хлоруксусной кислоты<sup>55</sup> аномально высока. Вероятно, неионизированная гидроксильная группа обеспечивает содействие, указанное на схемах (64) или (65) и (66). Интересно отметить, что реакция *p*-нитрофенилового эфира уксусной кислоты с некоторыми оксимидазолами не облегчается подобным образом<sup>56</sup>.

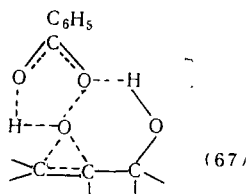


**Другие реакции.** В реакции сочетания иона *o*-нитродиазония с 1-оксинафталин-3-сульфокислотой<sup>11</sup> ионизованная гидроксильная группа участвует скорее как обобщенное основание, чем как нуклеофильный агент. Основания катализируют реакции сочетания в орто- и пара-положения фенола, однако экстраполирование концентрации буфера к нулю показывает, что катализируемое «водой» орто-сочетание протекает быстрее, чем пара-сочетание. Штамм и Цоллингер<sup>11</sup> объяснили это тем, что потеря протона из  $\sigma$ -комплекса в случае орто-сочетания внутримолекулярно катализируется фенолят-ионом, действующим через молекулу воды (см. схему (VII) на стр. 1064).

Реакция циклогексенола-3 с надбензойной кислотой приводит исключительно к *цис*-эпокси, вероятно, вследствие внутримолекулярного



электрофильного участия; тогда переходное состояние можно представить формулой (67) <sup>57</sup>:



### 5. Участие аминогрупп

Среди многих примеров нуклеофильного участия аминогрупп большое увеличение скоростей реакций наблюдали при образовании 3-, 4-, 5- и 6-членных циклов <sup>58, 59</sup>. Обнаруженный характер поведения  $\omega$ -аминоалкилгалогенидов в реакциях циклизации сходен с характером поведения

ТАБЛИЦА 10

Скорости циклизации  $\omega$ -аминоалкилгалогенидов  
 $\text{Br}[\text{CH}_2]_n \text{NH}_2$  в воде при 25°<sup>68</sup>

$n$	2	3	4	5	6
$k$ (мин <sup>-1</sup> )	0,036	0,0005	30	0,5	0,001

аналогичных  $\omega$ -окси- и  $\omega$ -метоксисоединений (см. предыдущие разделы). Разветвление в середине алкильной цепи увеличивает скорость образования 4- и 5-членных циклов (табл. 11) <sup>59, 60</sup>. Найдены примеры анало-

ТАБЛИЦА 11

Влияние разветвленности цепи на скорости циклизации  
 $\omega$ -аминоалкилгалогенидов

Скорости сольволиза \* в 80%-ном спирте при 56°<sup>59</sup>

	$10^3 k$ (сек. <sup>-1</sup> )	$k/k_{\text{RCl}}$ **
$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	10,5	$6 \times 10^3$
$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{Cl}$	98,0	$5 \times 10^6$

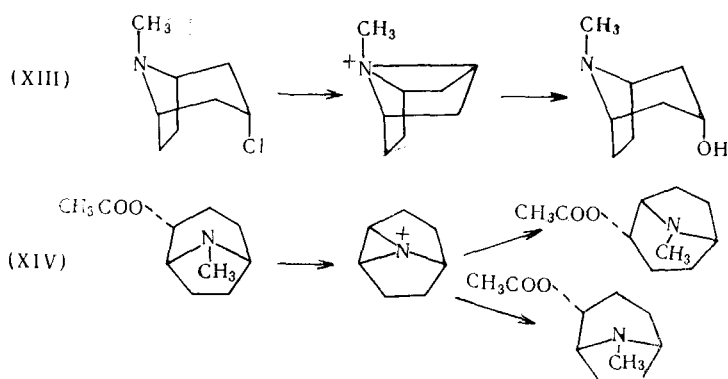
Относительные скорости сольволиза в ацетатном буфере при 30°<sup>60</sup>

	$k_{\text{отн.}}$
$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$	1
$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$	158
$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$	594
$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}(\text{изо-C}_3\text{H}_7)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$	9790

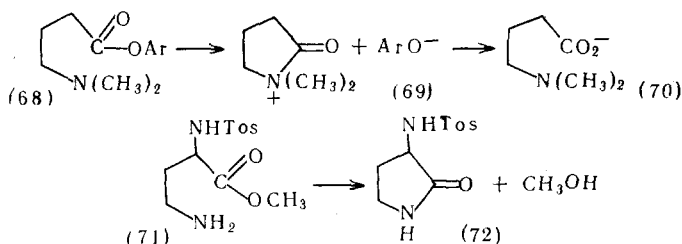
\* Эти соединения претерпевают лишь циклизацию.

\*\* Константа скорости реакции соединений, в которых  $(\text{CH}_3)_2$ -группа заменена водородом.

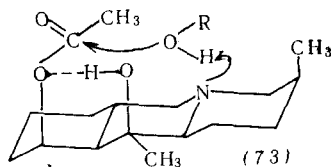
гичного участия в более сложных молекулах при сольволизе 3 $\alpha$ -хлортропана <sup>61, 62</sup> (XIII) и при рацемизации  $L$ -(+)-тропанола-3 $\alpha$ , вызываемой кипящим уксусным ангидридом <sup>63</sup> (XIV):



Найдено нуклеофильное участие аминогрупп в реакциях производных карбоновых кислот: при гидролизе ариловых эфиров 4-(N,N-диметиламино)-масляной и 5-(N,N-диметиламино)-валериановой кислот <sup>64</sup>, например, (68) → (70), и при образовании лактамов из метиловых эфиров ω-амино-α-(*p*-толилсульфамидо)-масляной и валериановой кислот, катализируемом гидроксил-ионом <sup>65</sup>, например, (71) → (72). Скорости реакций существенно увеличены, причем в реакциях гидролиза 5-членное кольцо образуется несколько быстрее, чем 6-членное, а при образовании лактамов скорость циклизации больше в случае 6-членного цикла.

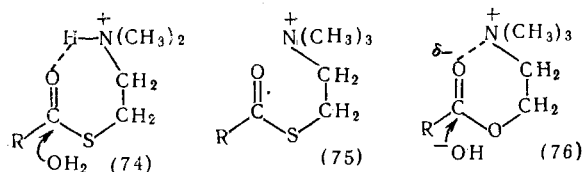


Редко встречаются реакции, в которых аминогруппа ведет себя как обобщенное основание. Полагают, что найденный недавно пример метаболизма *o*-ацетата цевадина может быть представлен схемой (73) <sup>66</sup>:

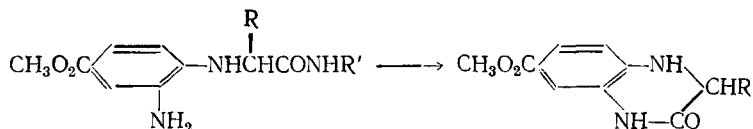


Протонированная аминогруппа является особенно эффективным кислотным катализатором при гидролизе 2-N,N-диметиламиноэтилового эфира тиоуксусной кислоты в кислых растворах (74), причем скорость гидролиза приблизительно в 240 раз больше скорости гидролиза эфира (75), не имеющего кислого протона <sup>67</sup>. По тем же причинам увеличивается, но несколько меньше (примерно в 20 раз), скорость гидролиза 2-N,N-диметиламиноэтилового эфира бензойной кислоты <sup>68</sup>. Имеются некоторые доказательства того, что положительно заряженная триметиламиногруппа может стабилизировать переходное состояние при щелочном гидро-

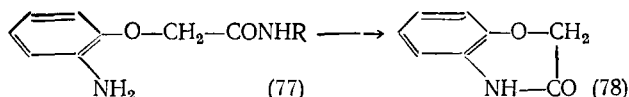
лизе сложных эфиров посредством «электростатического связывания», как показано в формуле (76)<sup>68a, 69</sup>. Аминоэфир  $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOSCH}_3$  гидролизует медленнее этилацетата в кислых растворах, но в щелочных растворах — почти в 10 раз быстрее.



Холли и Холли<sup>69a</sup> предложили использовать участие аминогруппы в ступенчатом расщеплении пептидов, некоторые модификации которого были опубликованы<sup>70, 71</sup>. Первоначальный метод состоял в реакции свободных аминогрупп с метиловым эфиром 4-фтор-3-нитробензойной кислоты и восстановлении, приводящем к N-аминофенилпептиду, который реагирует далее как указано ниже:



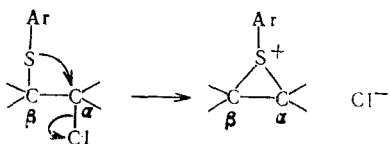
Аналогичная последовательность реакций была использована и в случае хлорангидрида *o*-нитрофеноксисукусной кислоты, взятого в качестве защитной группы в пептидном синтезе<sup>72</sup>. Эта группа может быть удалена восстановлением и гидролизом с участием образующейся аминогруппы [(77) → (78)]:



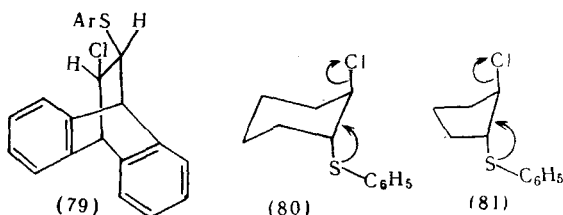
Много примеров участия соседней аминогруппы обнаружено в реакциях азотистых ипритов<sup>73, 74</sup>.

## 6. Участие тиоэфирных групп<sup>75</sup>

*Транс*-2-хлорциклогексил- и *транс*-2-хлорциклопентилфенилсульфиды подвергаются сольволизу в 80%-ном спирте в  $10^5$ — $10^6$  раз быстрее соответствующих *цис*-изомеров<sup>76</sup>. Электронодонорные заместители в пара-положении фенильного кольца повышают, а электроноакцепторные заместители понижают скорости реакций *транс*-изомеров. Поэтому *транс*-изомеры реагируют с нуклеофильным участием тиоэфирной группы:



Однако *транс*-конфигурация не является достаточным условием участия; молекула должна быть достаточно подвижной, чтобы дать возможность тиозэфирной группе,  $\alpha$ - и  $\beta$ -углеродным атомам и уходящей группе находиться в одной плоскости в переходном состоянии. Так, *транс*-хлорсульфид (79), обладающий закрепленной конфигурацией,



подвергается сольволизу только в 4 раза быстрее соответствующего *цис*-изомера<sup>77</sup>. Поэтому представляется вероятным, что циклогексильное и цикlopентильное соединения будут реагировать в конформациях (80) и (81).

Может также встречаться участие тиоэфирной группы, приводящее к 5- и 6-членным циклическим сульфониевым ионам (см. табл. 12)<sup>78</sup>. Анхимерное содействие понижается в зависимости от размера кольца в следующем порядке: 3>5>6.

ТАБЛИЦА 12

Скорости сольволиза некоторых ω-хлоралкил-  
фенилсульфидов

Соединение	50%-ный вод- ный ацетон	20%-ный вод- ный диоксан
1-хлор-2-фенилэтансульфид	0,0001	0,0001
1-хлор-3-фенилпропансульфид	0,0001	0,0001
1-хлор-4-фенилбутансульфид	0,0001	0,0001
1-хлор-5-фенилпентансульфид	0,0001	0,0001
1-хлор-6-фенилгексансульфид	0,0001	0,0001
1-хлор-7-фенилгептансульфид	0,0001	0,0001
1-хлор-8-фенилоктансульфид	0,0001	0,0001
1-хлор-9-фенилнонансульфид	0,0001	0,0001
1-хлор-10-фенилдекансульфид	0,0001	0,0001
1-хлор-11-фенилундекансульфид	0,0001	0,0001
1-хлор-12-фенилдодекансульфид	0,0001	0,0001
1-хлор-13-фенилтридекансульфид	0,0001	0,0001
1-хлор-14-фенилтетрадекансульфид	0,0001	0,0001
1-хлор-15-фенилпентадекансульфид	0,0001	0,0001
1-хлор-16-фенилгексадекансульфид	0,0001	0,0001
1-хлор-17-фенилгептадекансульфид	0,0001	0,0001
1-хлор-18-фенилоктадекансульфид	0,0001	0,0001
1-хлор-19-фенилнонадекансульфид	0,0001	0,0001
1-хлор-20-фенилдодекансульфид	0,0001	0,0001

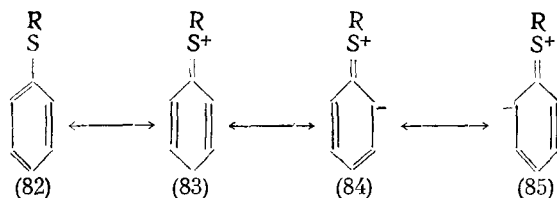
ТАБЛИЦА 12

### Скорости сольволиза некоторых $\omega$ -хлоралкил- фенилсульфидов

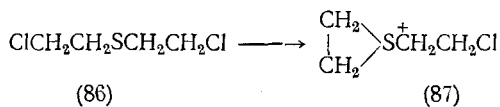
Соединение	50%-ный вод- ный ацетон при 80° <sup>78</sup>	20%-ный вод- ный диоксан при 100° <sup>79</sup>
$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}[\text{CH}_2]_2\text{Cl}$	$10^2 k$ (мин <sup>-1</sup> ) —	$10^3 k$ (мин <sup>-1</sup> ) 5,5
$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}[\text{CH}_2]_3\text{Cl}$	—	0,029
$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}[\text{CH}_2]_4\text{Cl}$	6,5	1,1
$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}[\text{CH}_2]_5\text{Cl}$	0,085	—
$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{Cl}$	—	0,053

Этилтиогруппа обеспечивает большее анхимерное содействие, чем фенилтиогруппа; 2-хлорэтилсульфид, например, подвергается сольволизу приблизительно в соток раз быстрее 2-хлорэтилфенилсульфида<sup>79</sup>. Это можно приписать пониженной нуклеофильности фенилтиогруппы вследствие делокализации электронов серы фенильным кольцом, как представлено формулами (82) — (85):

	при 80%	при 100%
	$10^2 k \text{ (мин}^{-1}\text{)}$	$10^3 k \text{ (мин}^{-1}\text{)}$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}[\text{CH}_2]_2\text{Cl}$	—	5,5
$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}[\text{CH}_2]_3\text{Cl}$	—	0,029
$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}[\text{CH}_2]_4\text{Cl}$	6,5	1,1
$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}[\text{CH}_2]_5\text{Cl}$	0,085	—
$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{Cl}$	—	0,053



Вероятно, наиболее тщательно изученными реакциями тиоэфирной группы являются реакции 2,2'-бис-хлорэтилсульфида (горчиный газ) (86), который легко циклизуется в ион (87). Измерены конкурирующие факторы взаимодействия большого числа нуклеофильных агентов с ионом (87)<sup>73, 80</sup>.



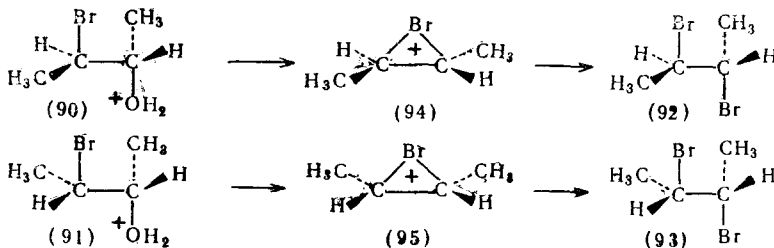
## 7. Участие атомов галоида

Нуклеофильное участие атомов галоида подтверждено как данными кинетических измерений, так и конфигурацией некоторых продуктов реакции. Скорость образования титруемой кислоты в уксуснокислых растворах *транс*-2-бромциклогексил-*p*-бромбензолсульфоната<sup>18</sup> значительно больше, чем можно было ожидать для реакции ацетолита без содействия, рассчитанной из скорости реакции *цис*-изомера<sup>81</sup> и из  $\rho^*\sigma^*$ -корреляции для *p*-бромбензолсульфонатов других циклогексанолов<sup>12</sup>. *Транс*-2-иодциклогексилтозилат неустойчив и выделяет титруемую кислоту приблизительно в 1000 раз быстрее циклогексилтозилата, растворенного в уксусной кислоте<sup>18</sup>. К сожалению, продукты этих реакций не были определены, но полученные результаты по крайней мере свидетельствуют об участии атомов брома и иода, приводящем к бромониевому и иодониевому ионам (88) и (89). (Конечно, бромониевые ионы были также постулированы в качестве промежуточных соединений в реакции присоединения брома к олефинам<sup>82</sup>.) *Транс*-2-хлорциклогексил-*p*-бромбензолсульфонат не реагирует аномально быстро в уксусной кислоте<sup>81</sup>.



Реакции *dl*-эритро- и *dl*-трео-бромбутанола (90) и (91) с концентрированной бромистоводородной кислотой<sup>83</sup> свидетельствуют о промежуточном образовании бромониевых ионов. Эти реакции приводят соответственно к *мезо*- и *dl*-2,3-дибромбутану (92) и (93), а из оптически активного *трео*-бромбутанола получен рацемический продукт реакции.

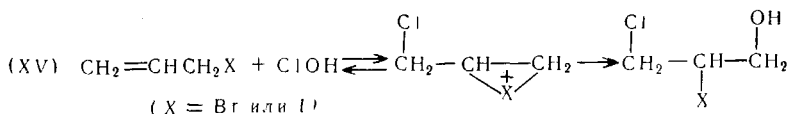
Следовательно, эти реакции протекают с сохранением конфигурации через симметричные промежуточные соединения, которыми, наиболее вероятно, являются бромониевые ионы (94) и (95). Аналогичные результаты, полученные в реакции 3-иодбутанола-2 с концентрированной соляной и бромистоводородной кислотами<sup>84</sup>, показывают, что промежуточно образуются иодониевые ионы. Соответствующие хлорониевые ионы образуются, однако, значительно труднее, но имеются некоторые доказательства образования их в реакциях 3-хлорбутанолов-2 с хлористым тионилом<sup>85</sup>.



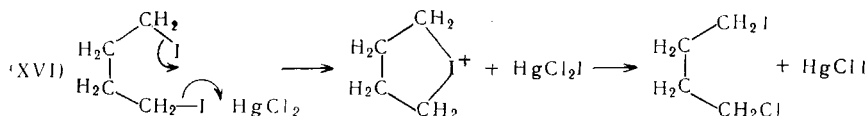
Кончено, увеличения нуклеофильного участия галоидных групп в порядке  $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$  следует ожидать из известной легкости, с которой эти элементы повышают валентность.

Конформационные требования нуклеофильного участия атома брома исследовали Альт и Бартон<sup>86</sup>. Они нашли, что в то время как диаксиальный 2-β-бромхолестанол-3α легко вступает в реакции (например, с  $\text{PBr}_3$  и  $\text{PCl}_3$ ), которые, по-видимому, протекают с участием атома брома, в то время как диэкваториальный изомер, 2α-бромхолестанол-3β не реагирует в таких условиях. Таким образом, это означает, что *транс*-планарное расположение участвующей и уходящей групп благоприятно, как найдено в случае тиоэфирной группы (см. стр. 1081).

Интересные примеры участия брома и иода имеют место при катализируемом кислотами присоединении хлорноватистой кислоты к бромистому<sup>87</sup> и иодистому аллилу<sup>88</sup>, которые, кроме нормальных продуктов присоединения, образуют 28% 2-бром-3-хлорпропилена и 45% 3-хлор-2-иодпропена, образовавшихся в результате перегруппировки, как показано на схеме (XV). Соответствующая реакция хлористого аллила с бромноватистой кислотой приводит лишь к очень небольшому количеству перегруппированного соединения вследствие значительно меньшей тенденции к участию атома хлора. Участие окси- и ацетоксигрупп не имеет места при присоединении хлора и брома к двойным связям аллилового спирта и его ацетата<sup>89</sup>.



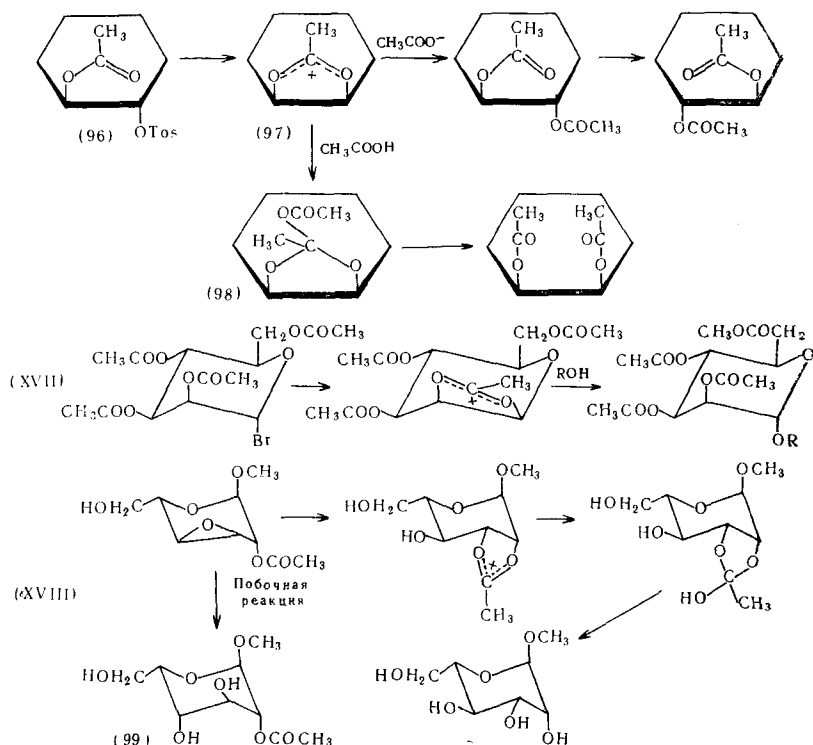
Доказательство нуклеофильного участия более удаленного атома иода основывается на наблюдении<sup>90</sup>, что при обработке некоторых 1,4-динодалканов хлорной ртутью в хлороформе один из атомов иода обменивается на хлор, в то время как второй атом иода остается инертным (XVI):



## 8. Соседние сложноэфирные группы

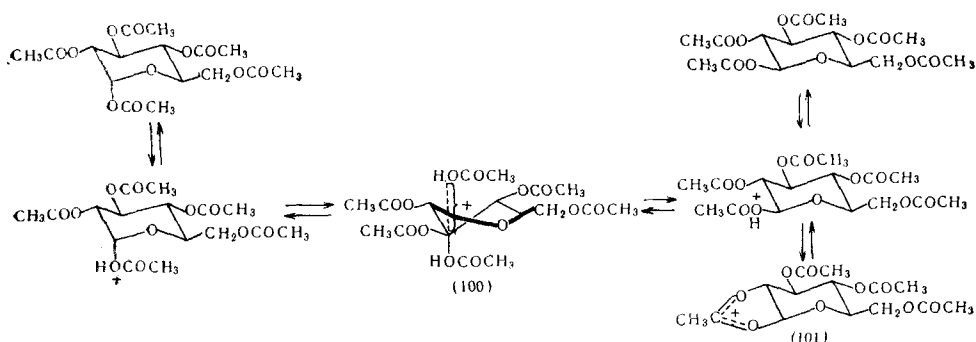
Ацетоксигруппа  $\text{CH}_3\text{COO}$  является электроноакцепторной и оказывает сильное тормозящее влияние на реакции, в которых у соседнего атома образуется карбониевый ион. Так, скорость ацетоллиза *цис*-2-ацетоксиклогексилтозилата примерно в две тысячи раз меньше скорости ацетоллиза циклогексилтозилата<sup>91</sup>. Ацетоллиз изомерного *транс*-тозилата (96) протекает, однако, почти с той же скоростью, что и ацетоллиз циклогексилтозилата<sup>91</sup>, и в присутствии ацетата калия приводит к сохранению конфигурации к *транс*-диацетату; если исходят из оптически активного соединения, то получают рацемический продукт<sup>92</sup>. Поэтому промежуточным соединением в этом превращении является симметричный ион (97). Сольволиз во влажной уксусной кислоте, в абсолютном спирте или в сухой уксусной кислоте в отсутствие ацетата калия приводит главным образом к продуктам реакции с *цис*-конфигурацией, образовавшимся, вероятно, через производные орто-кислоты, например (98)<sup>92</sup>. Аналогично ведут себя ациклические соединения: *эритро*- и *трео*-2-ацетокси-3-бромбутан<sup>1</sup> и *эритро*- и *трео*-3-ацетоксибутил-2-тозилат<sup>93</sup>.

Химия углеводов особенно богата примерами участия соседней ацетоксигруппы. В двух описанных недавно примерах реакции проходят с сохранением конфигурации: при образовании  $\alpha$ -дисахарида из бромистого тетра-О-ацетил- $\alpha$ -D-маннопиранозила с 1,2,3,4-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкозой (XVII) <sup>94</sup> и при раскрытии эпоксидного кольца метилового эфира 2-О-ацетил-3,4-ангидро- $\alpha$ -D-альтрозы в водной уксусной кислоте (XVIII) <sup>95</sup>, приводящем почти исключительно к производному маннозы. В реакции без участия можно было ожидать в результате диаксильного раскрытия образования, главным образом, производного идозы (99), аналогично раскрытию неацетилированного эпоксида <sup>95</sup>.

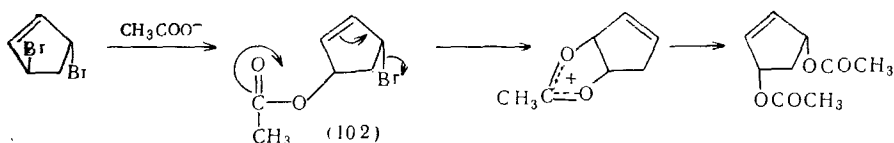


Интересным примером ионизации, протекающей одновременно с участием и без участия соседней группы, является катализируемая серной кислотой анамеризация пентаацетилглюкозы в уксусной кислоте <sup>96, 97</sup>. Скорости анамеризации и ацетатного обмена в случае  $\alpha$ -анамера идентичны, но в  $\beta$ -анамере ацетатный обмен происходит в 15 раз быстрее, чем анамеризация. Поэтому, помимо реакций, в которых  $\alpha$ - и  $\beta$ -анамеры переходят друг в друга и которые должны по принципу микроскопической обратимости протекать через одно и то же переходное состояние, например (100),  $\beta$ -анамер в реакции ацетатного обмена, проходящей без анамеризации, должен иметь переходное состояние типа иона (101), образованное в результате участия соседней группы. Недавно описан пример  $\text{CH}_3\text{COO}$ -6 участия <sup>98</sup>.

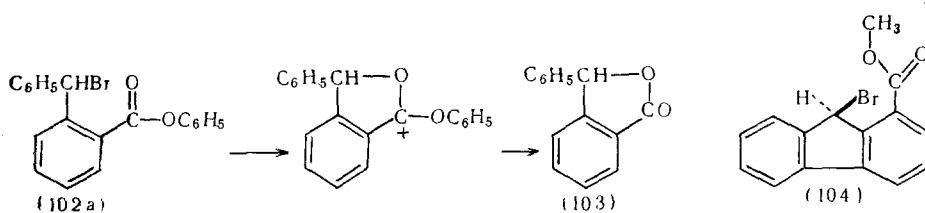
Интересный вывод был сделан <sup>99</sup> о том, что внутримолекулярный механизм  $S_N 2'$  имеет место на второй стадии реакции *транс*-3,5-дибромциклопентена с ацетатом тетраметиламмония в ацетоне <sup>100</sup>. Известно, что *цис*-расположение входящей и уходящей групп благоприятно для такого



механизма<sup>101</sup> и, следовательно, предположение, что постулированное промежуточное соединение (102) будет реагировать по приведенной ниже схеме с образованием *цис*-3,5-диацетоксиклопентена, не является необоснованным:



До сих пор рассматривались лишь реакции с внутримолекулярным нуклеофильным замещением группы в спиртовой части сложного эфира, но возможны также реакции, в которых замещаемая группа находится в кислотной части молекулы. Примером такой реакции является сольволиз бромистого 2-феноксикарбонилдифенилметила (102a) в водном ацетоне, который протекает в 60—80 раз быстрее, чем сольволиз пара-изомера, и приводит к 3-фенилметилфталиду (103)<sup>102</sup>. Соответствующее орто-метоксикарбонильное соединение настолько реакционноспособно, что попытки получить его приводят лишь к 3-фенилфталиду<sup>102</sup>. Участие не имеет места при сольволизе флюоренового сложного эфира (104)<sup>103</sup>, по-видимому, из-за того, что геометрия молекулы не позволяет сложноэфирной группе атаковать с тыла положение 9.



Аналогичная внутримолекулярная нуклеофильная атака иода сложнэфирной группой имеет место при диссоциации дихлорида метилового эфира 2-иодбензойной кислоты в уксусной кислоте как показано на схеме (XIX)<sup>104</sup>:

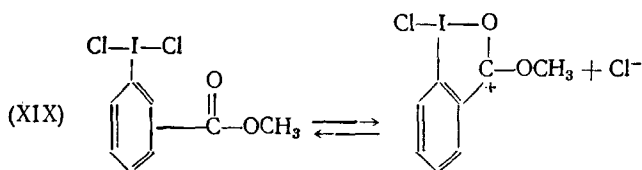
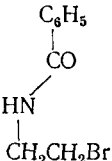
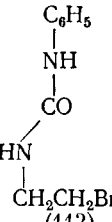
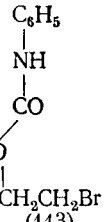
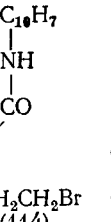
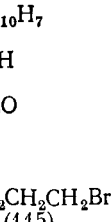






ТАБЛИЦА 13

Участие уреидных и уретановых групп<sup>110</sup>

Соединение					
	(111)	(112)	(113)	(114)	(115)

Сольволиз в 80%-ном спирте при 50°

$10^5 k_1$ (сек <sup>-1</sup> )	110	45,4	2,56	3,36	0,18
Тип участия	O-5	O-5	O-5	O-5	O-6

Сольволиз в абсолютном спирте, содержащем этилат натрия

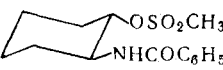
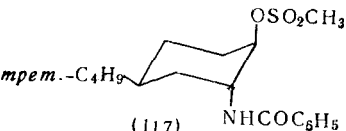
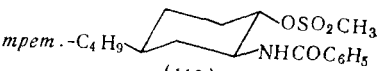
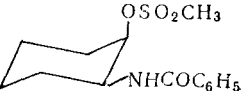
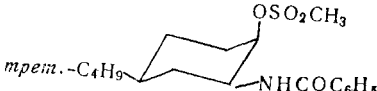
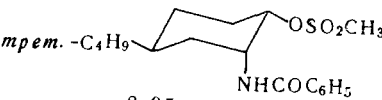
$10^5 k_2$ (л·моль <sup>-1</sup> ·сек <sup>-1</sup> )	13000	1360	$1,5 \times 10^5$	$1,2 \times 10^6$	$>10^5$
Тип участия	O <sup>-</sup> -5	N <sup>-</sup> -5	N <sup>-</sup> -5	N <sup>-</sup> -5	N <sup>-</sup> -8

Предварительное сообщение об исследовании участия уреидных и уретановых групп появилось в 1957 г.<sup>110</sup>, но ко времени написания обзора (июнь 1963 г.) экспериментальные подробности все еще не были опубликованы. В нейтральном растворе обе эти группы обеспечивают меньшее анхимерное содействие, чем амидная группа [соединения (111), (112) и (113) в табл. 13] и при этом преобладает О-атака. В основном растворе происходит N-атака и значения  $k_m$  падают в порядке уретан > амид > уреид. Сравнение результатов, полученных для соединений (114) и (115) (табл. 13), показывает, что О-5 участия уретанов более эффективно, чем О-6 участие.

Зихер и сотрудники выполнили интересное исследование этанолиза в нейтральной среде мезилатов некоторых 2-бензамидоциклогексанолюв,

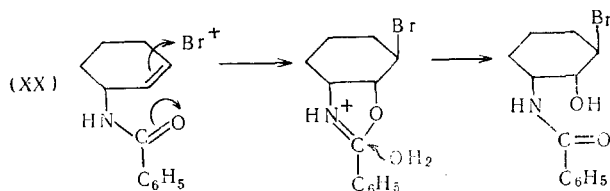
ТАБЛИЦА 14

Скорости этанолиза некоторых 2-бензамидоциклогексилмезилатов в присутствии ацетата калия<sup>113</sup>.

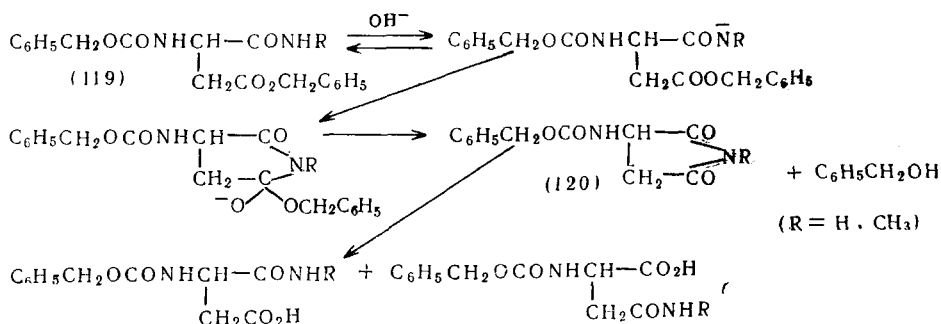
	
(116)	(117)
$10^6 k$ (сек <sup>-1</sup> ) 25,2	6280
	
(118)	
$10^6 k$ (сек <sup>-1</sup> ) 76,2	0,687
	
(120)	(121)
$10^6 k$ (сек <sup>-1</sup> ) 0,692	2,95

в которых конформационная подвижность ограничена *трет.*-бутильной группой в положении 4 (табл. 14) <sup>113</sup>. Большая скорость реакции в случае диаксиального соединения (117) показывает, что такое расположение заместителей сильно благоприятствует участию, а лишь несколько меньшая скорость реакции соединения (118) по сравнению с соединением (116) показывает, что в этих диэквиаториальных соединениях участие может иметь место без инверсии в другую кресловидную конформацию.

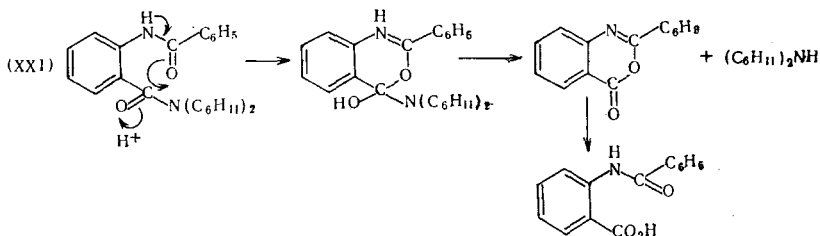
Известны примеры участия амидных групп в реакциях присоединения к двойным связям <sup>108, 114</sup> в олефинах (XX):



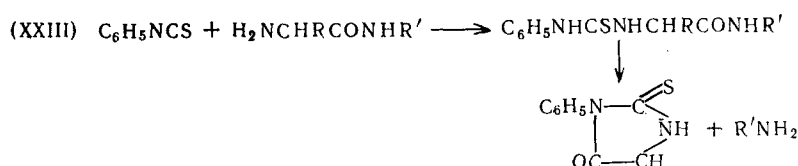
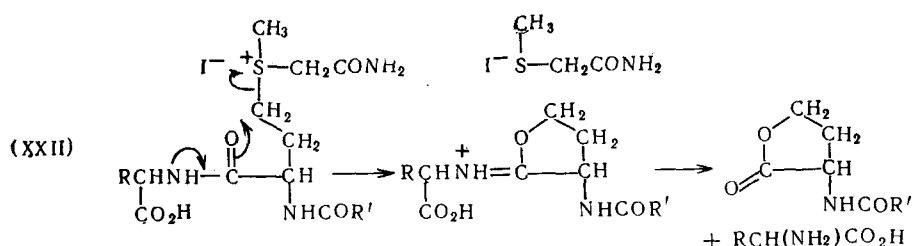
Все больше выявляется важность амидного участия в реакциях пептидов и их производных <sup>115</sup>. Поразительным примером является гидролиз  $\beta$ -бензиловых эфиров амида и метиламида N-карбобензоксид-*L*-аспарагиновой кислоты (119), который происходит в щелочных растворах с нуклеофильным участием амидных групп (N-атака) <sup>116</sup>. Гидролиз образующихся имидов (120) — медленная стадия и имиды были выделены из реакционных растворов.



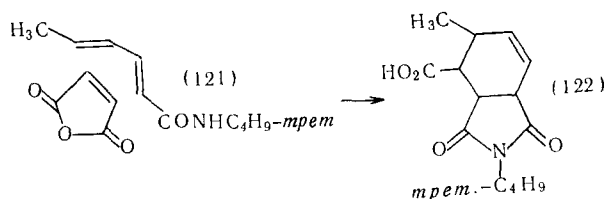
Нуклеофильное участие амидной группы с O-атакой имеет место при катализируемом кислотами гидролизе O-бензамидо-N,N-дициклогексилбензамида (XXI) <sup>117</sup>. Скорость гидролиза этого соединения по крайней мере в  $10^4$  раз больше скорости гидролиза N,N-дициклогексилбензамида, но частично такое увеличение скорости может быть вызвано пространственным ускорением:



Другие примеры амидного участия в пептидной химии были обнаружены при специфичном расщеплении пептидной связи, соседней с S-алкилированным остатком метионина<sup>118</sup> (XXII) и при снятии концевых аминокислотных остатков по методу Эдмана<sup>119</sup>. По этому методу свободные аминогруппы вводят в реакцию с фенилизотиоцианатом и образующееся производное тиомочевины гидролизуют, используя N<sup>-</sup>-участие (XXIII):

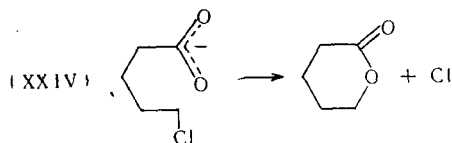


Интересным примером амидного участия является реакция Дильса — Альдера между N-изобутиламидом сорбиновой кислоты (121) и малеиновым ангидридом, приводящая к образованию аддукта (122)<sup>120</sup>. Неизвестно, происходит ли амидное участие конкурентно с реакцией Дильса — Альдера или после нее.



## 10. Соседние карбоксильные группы

**Реакция у насыщенных углеродных центров.** По-видимому, нет ясного доказательства участия неионизованной карбоксильной группы в реакциях замещения у насыщенного атома углерода. Однако ионизованная карбоксильная группа обеспечивает значительное анхимерное содействие, о чем свидетельствуют высокие скорости гидролиза 5-хлорвалериановой и 4-хлормасляной кислот в растворе едкого натра и независимость этих скоростей от концентрации едкого натра (табл. 15)<sup>32</sup>. Если бы это участие было нуклеофильным, то первыми продуктами реакции были бы соответствующие лактоны (XXIV), и это почти несомненно так, поскольку показано, что в нейтральном растворе натриевая соль 4-броммасляной кислоты образует лактон<sup>121</sup>, но, конечно, в щелочных растворах эти лактоны легко омыляются.



Выделение некоторых  $\beta$ -лактонов при гидролизе соответствующих бромкислот<sup>122, 123</sup> показывает, что при этом имеет место  $\text{CO}_2^-$ -4 участие. Анхимерное содействие при этом не велико; например, натриевая соль 3-броммасляной кислоты гидролизуетс приблизительно в 5 раз быстрее, чем бромистый изопропил (см. табл. 15)<sup>124, 125</sup>.

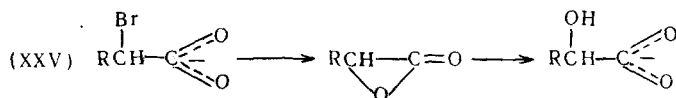
ТАБЛИЦА 15

Кинетические данные сольволиза галоидкислот.  
Константа скорости первого порядка (сек<sup>-1</sup>)

Растворитель	4-хлормасляная кислота при 37,5° <sup>122</sup>	5-хлорвалериановая кислота при 50° <sup>122</sup>	Хлористый пропил в воде при 100° <sup>126</sup>
0,2 M NaOH	$4,05 \times 10^{-5}$	$1,73 \times 10^{-4}$	$6,81 \times 10^{-5}$
0,5 M NaOH	$3,96 \times 10^{-5}$	$1,70 \times 10^{-4}$	—
H <sub>2</sub> O при 38°	3-Бромбутират-ион <sup>124, 125</sup> $1,5 \times 10^{-4}$	2-Бромпропионат-ион <sup>128</sup> —	Бромистый изопропил $3,0 \times 10^{-5}$ *
H <sub>2</sub> O при 25°	—	$4,2 \times 10^{-7}$	$7,0 \times 10^{-6}$ *
CH <sub>3</sub> OH при 64°	—	$5,42 \times 10^{-5}$	$2,3 \times 10^{-6}$ *

\* Экстраполировано на основании данных при более высоких температурах<sup>127</sup>.

Сольволиз анионов  $\alpha$ -галоидкарбоновых кислот в слабо щелочных растворах приводит к соединениям с сохраненной конфигурацией<sup>129</sup>, что указывает на  $\text{CO}_2^-$ -3 участие (XXV). Однако промежуточные  $\alpha$ -лактоны никогда не были выделены. Скорость метанолиза иона 2-бромпропионовой кислоты приблизительно в 20 раз больше, чем ожидаемая скорость метанолиза в случае бромистого изопропила<sup>128</sup> (см. табл. 15). Соотноше-



ние скоростей гидролиза этих соединений в воде меняется на обратное, поскольку сольволиз бромистого изопропила зависит от влияния растворителя, а сольволиз иона 2-бромпропионовой кислоты не зависит от растворителя<sup>128</sup>. Такая независимость сольволиза от влияния растворителя, солевых эффектов и высокая скорость реакции в метаноле — хорошие доказательства того, что определяющей скоростью сольволиза стадией является прямое внутримолекулярное замещение карбоксильной группой. Если эта реакция протекает с предварительной ионизацией и последующим замыканием цикла, то можно ожидать характерную зависимость скорости реакции от растворителя, как в случае реакций типа  $S_N1$ .

*Реакции производных карбоновых кислот.* Известны примеры внутримолекулярного участия карбоксилат-иона в реакциях замещения

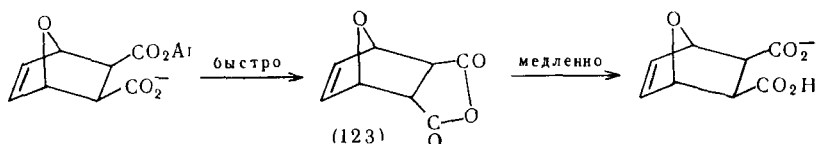
у атома углерода карбоксильной группы. Гидролиз кислых фениловых эфиров янтарной и глутаровой кислот особенно быстро проходит при pH, соответствующих ионизованной карбоксильной группе (см. табл. 16) <sup>130</sup>.

ТАБЛИЦА 16

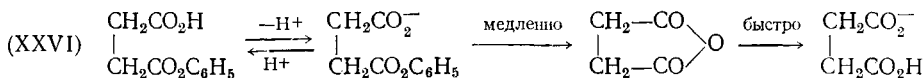
Кинетические данные гидролиза кислых фениловых эфиров  
янтарной и глутаровой кислот <sup>130</sup>

	10 <sup>4</sup> k (сек <sup>-1</sup> ) при 25,3°	
	pH 5,0	pH 7,0
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> CCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	11	14,2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> CCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	—	0,1
Для фенилацетата в 0,05 M ацетатном буфере при pH 5,27 и 60,8° k = 1,25 × 10 <sup>-8</sup> сек <sup>-1</sup>		

Скорость гидролиза кислого фенилового эфира янтарной кислоты почти не изменяется в области pH 5—10 и падает при меньших значениях pH, когда карбоксильная группа становится протонированной. Следовательно, при этом происходит участие карбоксилат-иона. Хотя для этих реакций не было получено определенных доказательств, имеются данные, подтверждающие нуклеофильное участие при гидролизе двух очень сходных сложных эфиров. Это — ацетилсалициловая кислота, рассматриваемая ниже, и моно-*p*-метоксифениловый эфир 7-оксабицикло-[2,2,1]-гептен-2-экзо-5,6-дикарбоновой кислоты. Показано, что гидролиз последнего приводит к фенолу и нейтральному промежуточному соединению <sup>42</sup>, которое гидролизуется со скоростью, близкой к скорости гидролиза ангидрида (123), и, по-видимому, является ангидридом:

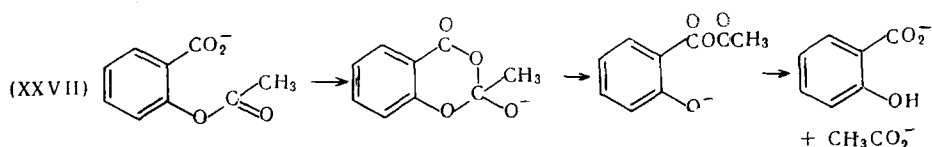


Гидролиз янтарного и глутарового полуэфиров поэтому можно представить аналогичным образом схемой (XXVI), но в этих случаях последующий гидролиз ангидридов протекает быстрее, чем циклизация:



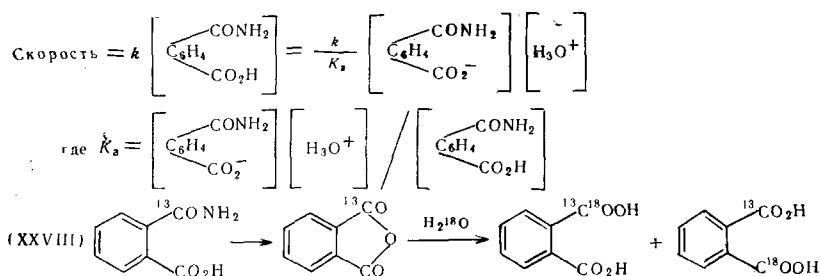
Участие карбоксил-иона имеет место также при гидролизе ацетилсалициловой кислоты <sup>131, 132</sup> и, вероятно, при гидролизе кислого метилового эфира фталевой кислоты <sup>132</sup>. Зависимость скоростей этих реакций от pH в интервале от 2,5 до 7,0 аналогична кривым ионизации карбоксильных групп; эти скорости пропорциональны концентрации ионизованных форм. (Результаты гидролиза кислого метилового эфира фталевой кислоты <sup>132</sup> были подвергнуты сомнению <sup>68</sup> на том основании, что гидролиз кислого этилового эфира фталевой кислоты протекает иначе). Ацетилсалициловая кислота гидролизуется приблизительно в 80 раз быстрее, чем *p*-ацетоксибензойная кислота при pH 6,0 <sup>133</sup>, а кислый метиловый эфир фталевой кислоты при pH 5,5 — примерно в 10 раз быстрее метилового эфира бензойной кислоты <sup>132</sup>. Гидролиз ацетилсалициловой кислоты в воде, содержащей O<sup>18</sup>, приводит к салициловой кислоте, обогащенной O<sup>18</sup> в такой (небольшой) степени, в какой можно было бы ожидать, если бы проме-

жutoчным соединением был салициловый ангидрид<sup>132</sup>. Поэтому вероятно, что гидролиз протекает по схеме (XXVII):

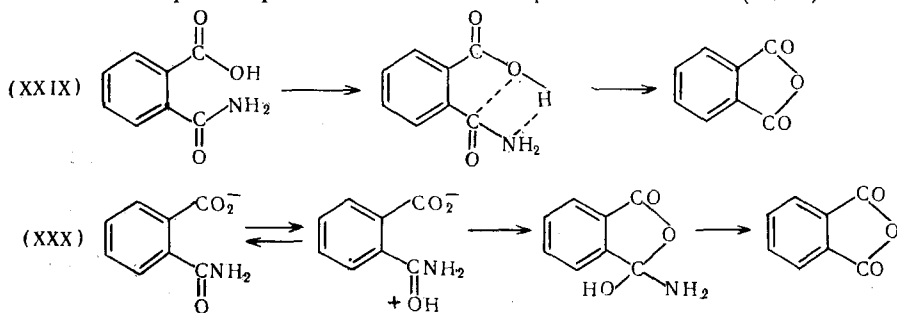


Гидролиз моноамида фталевой кислоты отличается от гидролиза эфиров, рассмотренных выше, большей скоростью при рН, отвечающих неионизованной карбоксильной группе, чем когда она ионизована<sup>134</sup>; в  $10^{-3}$  М растворе соляной кислоты эта скорость в 75 800 раз больше скорости гидролиза амида бензойной кислоты. Эта реакция с внутримолекулярным нуклеофильным участием протекает через стадию образования фталевого ангидрида, поскольку при гидролизе фталаминовой кислоты, содержащей  $C^{13}$  в амидной группе, водой, обогащенной  $O^{18}$ , получается фталевая кислота, декарбоксилирование которой приводит к обогащенной  $O^{18}$  двуокиси углерода, которая образуется как из карбоксильной группы, меченой  $C^{13}$ , так и не содержащей метки (XXVIII)<sup>134</sup>.

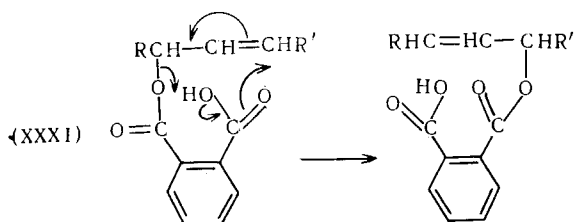
Уравнение скорости реакции может быть записано следующим образом:



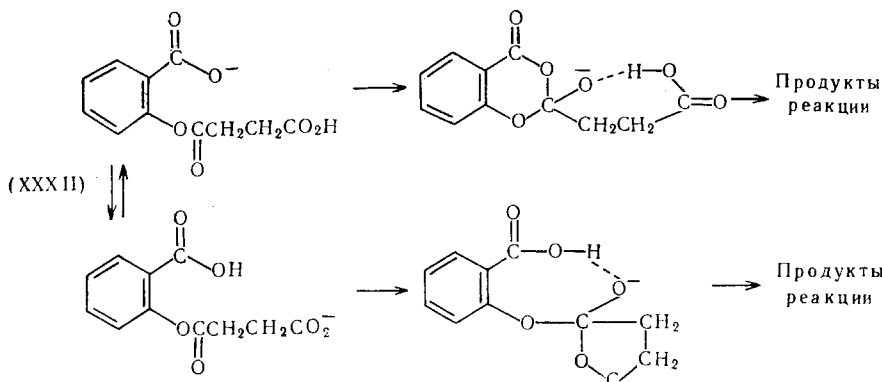
Эта реакция не может включать простое внутримолекулярное замещение карбоксильной группой, так как в таком случае влияние карбоксил-иона проявлялось бы значительно сильнее. Бендер и сотрудники<sup>134</sup> отдают предпочтение механизму (XXIX) с нуклеофильной атакой и одновременным переносом протона к амидному азоту («внутримолекулярный нуклеофильно-электрофильный катализ»), однако полученные результаты в равной мере согласуются и с внутримолекулярным замещением протонированного амида карбоксил-ионом (XXX):



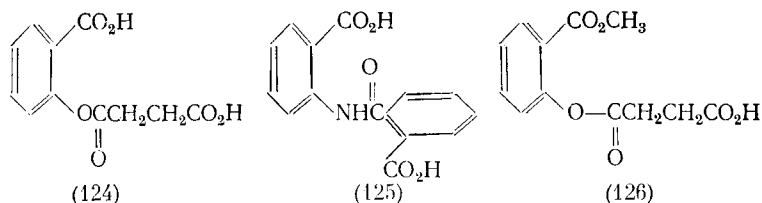
**Карбоксильная группа в качестве внутримолекулярного кислого катализатора.** По-видимому, впервые возможность участия карбоксильной группы в качестве внутримолекулярного кислотного катализатора была рассмотрена Ингольдом при перегруппировке кислых алкилфталатов (XXXI):



Но эта мысль не была развита<sup>135</sup>. Совсем недавно Моравец и сотрудники показали, что такое участие происходит одновременно с нуклеофильным участием ионизованной карбоксильной группы при гидролизе сложного эфира (124)<sup>136</sup> и амида (125)<sup>137</sup> (внутримолекулярный бифункциональный катализ). Кривые зависимости скоростей этих реакций от рН имеют колоколообразный характер, указывая тем самым, что наполовину ионизованные молекулы более реакционноспособны, чем неионизованные или полностью ионизованные. Максимальная скорость гидролиза сложного эфира (124) при рН 3,8 в 24 000 раз больше скорости гидролиза ацетилсалициловой кислоты и в 66 раз больше скорости гидролиза диэфира (126). Высокая реакционная способность наполовину ионизованных молекул может быть результатом протекания реакции по одному из двух путей (XXXII), отличающихся тем, какая из групп ведет себя как нуклеофильный агент и какая — как обобщенная кислота.



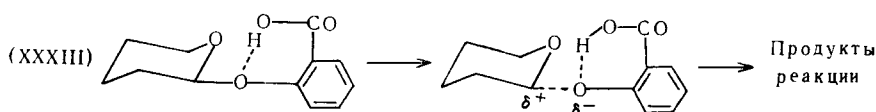
Кинетически эти пути эквивалентны, чтобы различить их, необходима дополнительная информация, а именно: выделение промежуточного соединения. Аналогично может протекать гидролиз амида (125):





Однако наиболее интересен, вероятно, гидролиз *o*-карбоксифенилового эфира  $\beta$ -D-глюкопиранозы<sup>138</sup>. Кривая зависимости скорости этой реакции от pH имеет  $\sigma$ -образный характер, указывающий на зависимость скорости реакции от концентрации неионизованного вещества; при pH 3,5 скорость реакции приблизительно в  $10^4$  раз больше, чем для *p*-карбоксифенилового эфира  $\beta$ -D-глюкопиранозы.

Как и в случае фталаминовой кислоты, увеличение скорости реакции можно объяснить, предположив, что в реакцию вступает неионизованная форма или происходит некоторая особая реакция ионизированной формы, катализируемая кислотами. С точки зрения известной чувствительности гликозидного гидролиза к кислому катализу и отсутствия способности производных глюкопиранозы подвергаться нуклеофильной атаке у C<sub>1</sub> представляется обоснованным приписать такую высокую реакционную способность кислотному катализу, в соответствии со схемой (XXXIII):



**Реакции присоединения.** В некоторых случаях наблюдалось участие соседней карбоксильной группы при присоединении галогенов к двойным связям олефинов<sup>139-143</sup>. Присоединение иода в присутствии NaI и

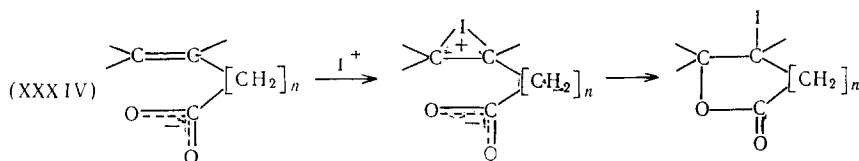
ТАБЛИЦА 17

Участие карбоксильной группы при присоединении иода к двойным связям олефинов<sup>127</sup>

Реагирующее вещество	Продукт реакции
CH <sub>3</sub> CH = CHCO <sub>2</sub> H	иодлактон не образуется
CH <sub>2</sub> = CHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	иодлактон не образуется
CH <sub>3</sub> CH = CHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	
CH <sub>2</sub> = CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	
CH <sub>2</sub> = CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	

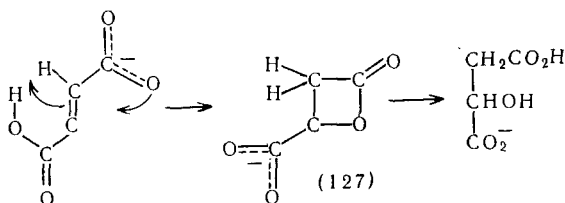
NaHCO<sub>3</sub>, вероятно, наиболее систематически изученная из этих реакций. Полученные результаты (табл. 17) показывают, что наиболее легко при этом образуется  $\sigma$ -иодлактон<sup>143</sup>.

Вероятный механизм образования иодлактонов можно представить схемой (XXXIV):



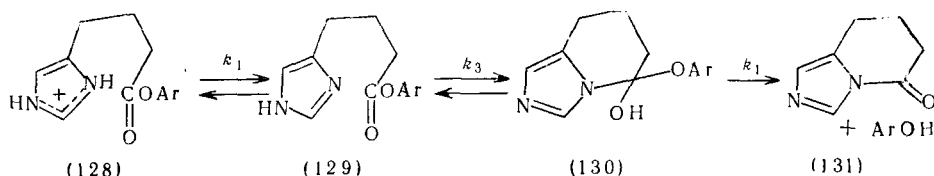
Кривая зависимости скорости реакции от pH при гидратации фумаровой кислоты в яблочную имеет вид колокола, что указывает, на особую активность моноаниона. Было высказано предположение<sup>144</sup>, что

при этом участвуют как карбоксильная группа, так и карбоксилат-ион, и реакция протекает через лактонокислоту (127), как показано ниже:



### 11. Участие имидазольных групп

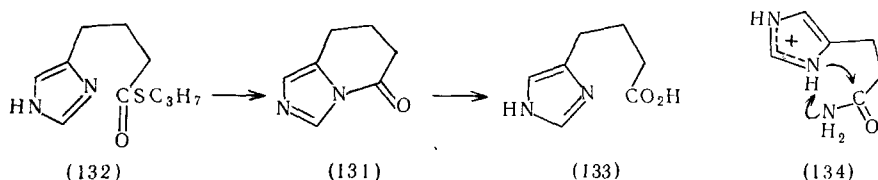
Несколько примеров участия имидазольного ядра при гидролизе сложных эфиров и амидов было исследовано Брусом и сотрудниками. Интерес к этим реакциям вызван вероятной возможностью участия имидазольной группы гистидина в реакциях, катализируемых некоторыми эстеразами и протеиназами. Ариловые эфиры (129) (но не метиловый эфир) 4,4'-имидазолилмасляной кислоты гидролизуются в нейтральных растворах значительно быстрее, причем в случае *p*-нитрофенилового эфира скорость возрастает в  $3 \times 10^4$  раз<sup>145</sup>. Кривые зависимости скорости реакции от pH показывают, что скорости гидролиза приблизительно пропорциональны концентрации непротонированной формы имидазола, однако они не в точности повторяют кривую ионизации (как найдено в случае метилового эфира). Кажущиеся  $pK_a$  меняются с изменением заместителей в арильном остатке. Поскольку можно было ожидать, что эти заместители не окажут влияния на истинную  $pK_a$  имидазольной группы, эти результаты предполагают, что существует дополнительное равновесие, зависящее от заместителей. Брус и Стэртвант допускают<sup>145</sup>, что при этом образуется тетраэдрическое промежуточное соединение (130). Анализ кинетических данных реакций (128)  $\rightarrow$  (131) показывает, что  $k_{\text{набл}} = k_1(k_3 + 1)$ :



В этом механизме имидазольная группа выступает в качестве нуклеофильного агента, но формально возможна кинетически эквивалентная схема, в которой имидазольная группа действует как обобщенное основание, хотя это маловероятно с точки зрения известной тенденции самого имидазола быть межмолекулярным нуклеофильным катализатором в реакциях ариловых эфиров<sup>146</sup>. При гидролизе аналогичного эфира тиола (132) нуклеофильное участие было однозначно доказано спектрофотометрически. Было показано, что происходило образование и последующий распад промежуточного лактама (131)<sup>147</sup>. Этот сложный эфир гидролизуеться в  $3 \times 10^6$  раз быстрее, чем можно ожидать без участия имидазольной группы.

Кривая зависимости скорости реакции от pH при гидролизе амида 4,4'-имидазолилмасляной кислоты отличается от соответствующих кривых для арилового эфира и *n*-пропилтиолового эфира тем, что обнару-

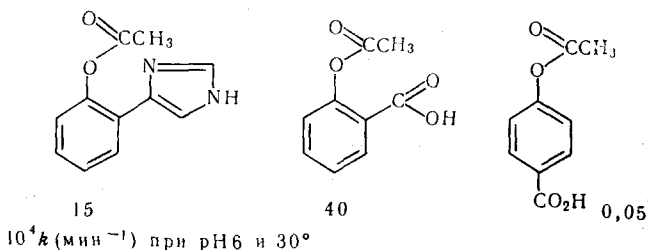
живается зависимость скорости от концентрации протонированной формы<sup>145</sup>. Такое поведение аналогично поведению участвующей карбоксильной группы (см. стр. 1093). При гидролизе амида имидазольная группа, возможно, действует как внутримолекулярный нуклеофильно-электрофильный агент (134).



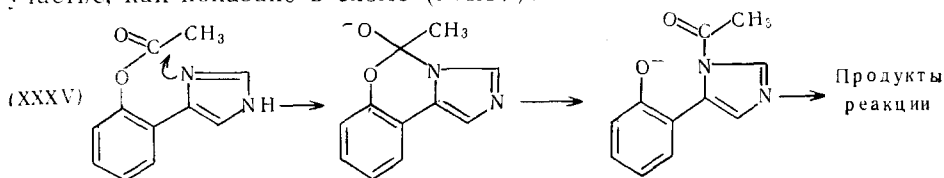
Известны примеры участия имидазольного кольца при гидролизе сложных эфиров, когда имидазол находится в фенольной части молекулы сложного эфира. Скорость гидролиза 4-(2-ацетоксифенил)-имидазола зависит от концентрации непротонированного имидазола<sup>133, 148</sup>. При pH 6 и 30° эта скорость несколько больше, чем скорость гидролиза ацетилсалициловой кислоты (табл. 18).

ТАБЛИЦА 18

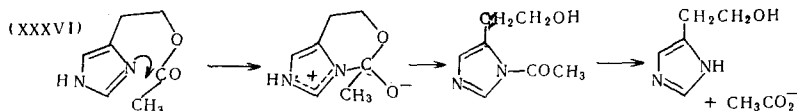
Сравнение участия имидазольной и карбоксильной групп  
при гидролизе сложных эфиров<sup>133</sup>



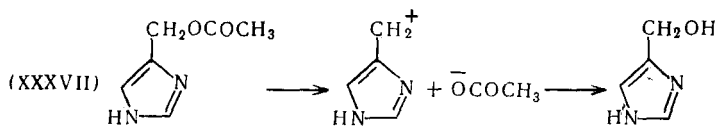
Гидролиз, вероятно, включает внутримолекулярное нуклеофильное участие, как показано в схеме (XXXV):



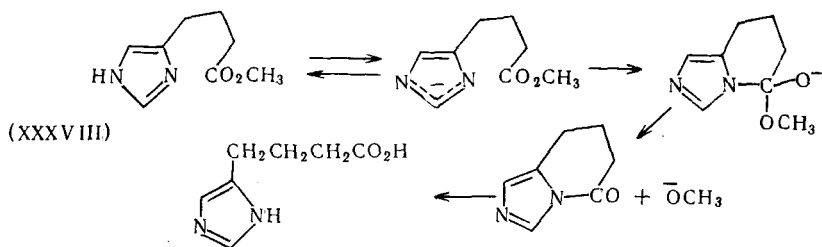
Внутримолекулярное участие имидазола имеет место при гидролизе 4-(2-ацетоксиэтил)-имидазола<sup>145</sup> (XXXVI):



Сравнение Im-6 участия, наблюдаемого в данном случае, и Im-5 участия, которое можно было бы ожидать при гидролизе 4-(ацетоксиметил)-имидазола, невозможно потому, что последнее соединение гидролизуеться с разрывом связи алкил-кислород<sup>149</sup> (XXXVII):

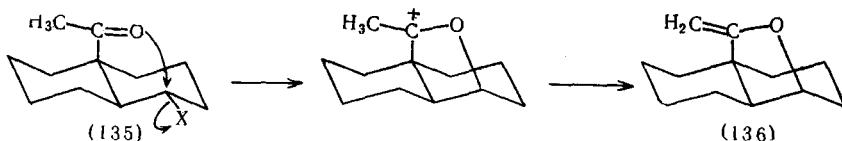


Хотя метиловый эфир 4,4'-имидазолилмасляной кислоты гидролизуется без участия неионизованной имидазольной группы, так как кривая  $k_{\text{набл}}$  по отношению к  $\alpha_{\text{ОН}}$  проходит через ноль, константа скорости второго порядка при гидролизе с помощью  $\text{OH}^-$  приблизительно в 20 раз больше, чем в случае метилбутирата. Это может быть следствием участия ионизованной имидазольной группы по схеме (XXXVIII) <sup>145</sup>:

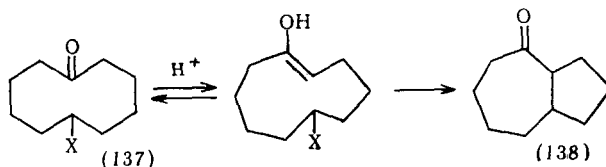


## 12. Соседние альдегидные и кетонные группы

Альдегидные или кетонные группы могут различными способами проявлять нуклеофильное участие. Один из способов заключается в прямом замещении кислородом, как при сольволизе бромкетона (135), и сопровождается анхимерным содействием, в результате чего среди других продуктов реакции образуется виниловый эфир (136) <sup>150</sup>:

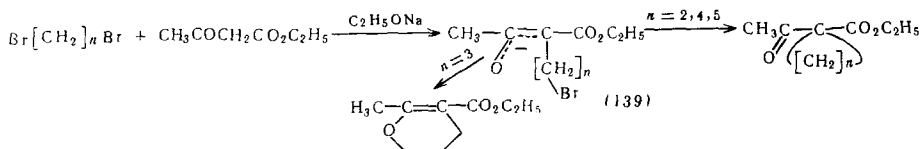


Другой случай осуществляется в результате участия енольной формы, как при этанолизе 6-оксоциклодецилтозилата (137), и приводит к смеси *цис*- и *транс*-бицикло-[5.3.0]-деканонов-2 (138) <sup>151</sup>. Скорость этой реакции частично зависит от скорости енолизации и поэтому катализируется кислотами:

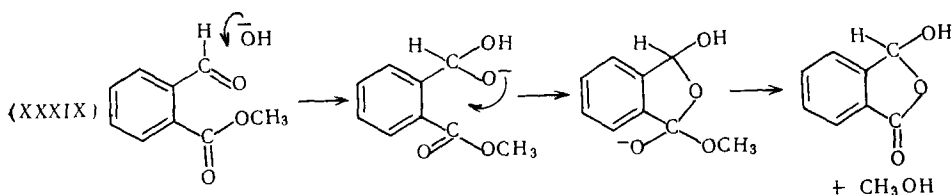


В присутствии оснований может происходить ионизация енола и возможно внутримолекулярное замещение как по углероду, так и по кислороду. Ион (139), образовавшийся в результате реакции ацетоуксусного эфира с  $\alpha$ ,  $\omega$ -дигалоидалькими, циклизуется по углероду, если  $n=2,4$  или 5, с образованием 3, 5- или 6-членных циклов, и по кислороду,

если  $n=3$ , то-есть когда в результате участия углерода должен был бы образоваться четырехчленный цикл<sup>152</sup>:

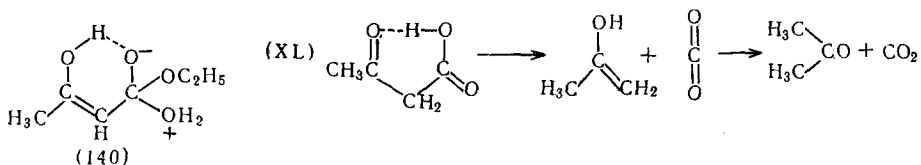


Совершенно другим способом может происходить участие, если нуклеофильные агенты присоединяются к реагирующему веществу. Наиболее ярким примером является катализируемый гидроксильными ионами гидролиз метилового эфира 2-формилбензойной кислоты, который протекает в  $10^5$  раз быстрее, чем можно было бы ожидать на основании электронного и пространственного эффектов формильного заместителя<sup>153</sup>. Вероятно, механизм такого гидролиза может быть представлен схемой (XXXIX):



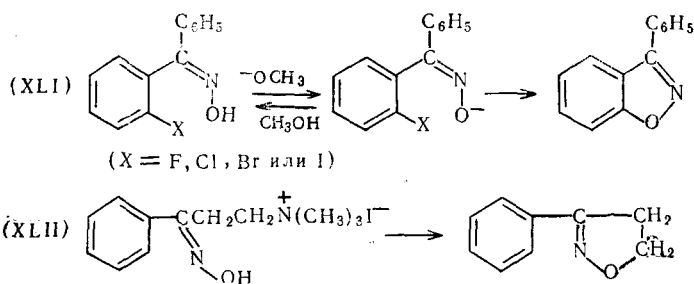
Этот гидролиз может также катализироваться морфолином; образование соответствующего промежуточного соединения было доказано спектрофотометрически<sup>153</sup>. Аналогичное участие имеет место при гидролизе метиловых эфиров некоторых замещенных *o*-бензоилбензойных кислот<sup>154</sup> и диметилфосфоацетона<sup>155</sup>.

Участие кетонной карбонильной группы часто встречается в реакциях кислотной карбонильной группы кетокислот. Примеры такого участия найдены при гидролизе этилового эфира ацетоуксусной кислоты, высокая скорость которого<sup>156</sup>, вероятно, обусловлена стабилизацией переходного состояния, как показано в формуле (140)<sup>157</sup>, и при декарбоксилировании ацетоуксусной кислоты, в которой, как полагают, кетонная группа действует в качестве обобщенного основания по схеме (XL)<sup>158</sup>:



### 13. Участие оксимных групп

Внутримолекулярные реакции замещения ионизованной оксимной группы имеют значение для синтеза изоксазолов (XLI) и (XLII)<sup>159, 160</sup>. Кинетическое исследование реакций, указанных в схеме (XLII), выполнено Баннетом и Уай<sup>161</sup>.



## ЛИТЕРАТУРА \*

1. Winstein, Buckles, J. Am. Chem. Soc., **64**, 2780 (1942).
2. Bender, Там же, **79**, 1258 (1957).
3. Lemieux, Brice, Canad. J. Chem., **33**, 109 (1955).
4. Heine, Miller, Barton, Greiner, J. Am. Chem. Soc., **75**, 4778 (1953).
5. Heck, Winstein, Там же, **79**, 3432 (1957).
6. Collins, Bonner, Там же, **77**, 92 (1955).
7. Heck, Winstein, Там же, **79**, 3105 (1957).
8. Winstein, Allred, Heck, Glick, Tetrahedron, **3**, 1 (1958).
9. Zürn, Lieb. Ann., **631**, 56 (1960); Martin, Hendrick, Parcell, J. Org. Chem., **29**, 158 (1964).
10. Capon, Tetrahedron Letters, **1963**, 911.
11. Stamm, Zollinger, Helv. Chim. Acta, **40**, 1955 (1957); см. также Zollinger, Azo and Diazo Chemistry, N. Y., 1961, стр. 254.
12. Streitwieser, Chem. Rev., **56**, 694 (1956).
13. Taft, in Steric Effects in Organic Chemistry, N. Y., 1956, стр. 586.
14. Ingold, Неопубликованные данные, приведенные в Structure and Mechanism in Organic Chemistry, N. Y., 1953, стр. 514.
15. Winstein, Morse, Grunwald, Schreiber, Corse, J. Am. Chem. Soc., **74**, 1113 (1952).
16. Brown, in «The Transition State», Chem. Soc. Special Publ., 1962, № 16, стр. 152.
17. Cp. Bender, Silver, J. Am. Chem. Soc., **84**, 4589 (1962).
18. Winstein, Grunwald, Ingraham, Там же, **70**, 821 (1948).
19. Winstein, Henderson, Там же, **65**, 2196 (1943).
20. Winstein, Ingraham, Там же, **74**, 1160 (1952).
21. Winstein, Lindegren, Ingraham, Там же, **75**, 155 (1953).
22. Noyce, Thomas, Bastian, Там же, **82**, 885 (1960).
23. Noyce, Bastian, Там же, **82**, 1246 (1960).
24. Heck, Corse, Grunwald, Winstein, Там же, **79**, 3278 (1957).
25. Winstein, Lindegren, Marshall, Ingraham, Там же, **75**, 147 (1953).
26. Blicke, Wright, Zienty, Там же, **63**, 2488 (1941). [о сходной, но не совсем аналогичной реакции алкилмеркаптоацилхлоридов см. Truce, Abraham, J. Org. Chem., **28**, 964 (1963)].
27. Prelog, Heimback-Juhász, Chem. Ber., **74**, 1702 (1941).
28. Noyce, Weingarten, J. Am. Chem. Soc., **79**, 3093 (1957).
29. Wiberg, Там же, **74**, 3957 (1952).
30. Noyce, Weingarten, Там же, **79**, 3098 (1957).
31. Heine, Miller, Barton, Greiner, Там же, **75**, 4778 (1953).
32. Capon, Farazmand, неопубликованные наблюдения.
33. Heine, Siegfried, J. Am. Chem. Soc., **76**, 489 (1954).
34. Swain, Ketley, Bader, Там же, **81**, 2353 (1959); см. также Ballinger, Long, Там же, **81**, 2347 (1959).
35. Heine, Там же, **79**, 6268 (1957).
36. Clayton, Henbest, Smith, J. Chem. Soc., **1957**, 1982.
37. Henbest, Millward, Там же, **1960**, 3575; Lindegren, Winstein, Abstracts of Papers, 123rd Amer. Chem. Soc. Meeting, 1953, 30M.
38. см. Kupchan, Slade, Young, Milne, Tetrahedron, **18**, 499 (1962) и цитированные работы.
39. Henbest, Lovel, J. Chem. Soc., **1957**, 1965.
40. см. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, N. Y., 1962, стр. 222.
41. Bender, Chem. Rev., **60**, 61 (1960).

\* Инициалы авторов не приведены в английском тексте.

42. Bruice, Pandit, J. Am. Chem. Soc., **82**, 5858 (1960).
43. Bender, Thomas, Там же, **83**, 4189 (1961).
44. West, Korst, Johnson, J. Org. Chem., **25**, 1976 (1960).
45. Bruice, Fife, J. Am. Chem. Soc., **84**, 1973 (1962).
46. Kupchan, Eriksen, Friedman, Там же, **84**, 4159 (1962).
47. Norris, Strain, Там же, **57**, 187 (1935).
48. Little, Eisenthal, Там же, **83**, 4936 (1961).
49. Bender, Kezdy, Zerner, Там же, **85**, 3017 (1963).
50. Bruice, Marquardt, Там же, **84**, 365 (1962).
51. Wolfrom, Bennet, Crum, Там же, **80**, 944 (1958).
52. Kupchan, Saetton, Tetrahedron, **18**, 1403 (1962).
53. Churchill, Lapkin, Martinez, Zaslowsky, J. Am. Chem. Soc., **80**, 1944 (1958).
54. Epstein, Rosenblatt, Demek, Там же, **78**, 341 (1956).
55. Fuller, Там же, **85**, 1777 (1963).
56. Bruice, Schmir, Там же, **80**, 148 (1958).
57. Henbest, Wilson, J. Chem. Soc., **1957**, 1958.
58. Freundlich, Kroepelin, Ztschr. phys. Chem., **122**, 39 (1926).
59. Grob, Jenny, Tetrahedron Letters, **1960**, 25.
60. Brown, van Gulick, J. Org. Chem., **21**, 1046 (1956).
61. Archer, Bell, Lewis, Schulenberg, Unser, J. Am. Chem. Soc., **79**, 6337 (1957).
62. Grob, I. U. P. A. C. Kekulé-Symposium, Butterworths, London, 1959, стр. 121.
63. Archer, Lewis, Bell, Schulenberg, J. Am. Chem. Soc., **83**, 2386 (1961).
64. Bruice, Benkovic, Там же, **85**, 1 (1963).
65. Curragh, Elmore, J. Chem. Soc., **1962**, 2948.
66. Kupchan, Eriksen, Yun-Teh Suen, J. Am. Chem. Soc., **85**, 350 (1963).
67. Hansen, Acta Chem. Scand., **12**, 324 (1958).
68. Agren, Hedsten, Jonsson, Там же, **15**, 1532 (1961).
- 68a. Davis, Ross, J. Chem. Soc., **1950**, 3056.
69. Butterworth, Eley, Stone, Biochem. J., **53**, 30 (1953).
- 69a. Holley, Holley, J. Am. Chem. Soc., **74**, 5445 (1952).
70. Jutisz, Ritschard, Biochem. Biophys. Acta, **17**, 548 (1955).
71. Scoffone, Vianello, Lorenzini, Gazzetta, **87**, 354 (1957).
72. Holley, Holley, J. Am. Chem. Soc., **74**, 369 (1952).
73. См. цитир. работы, Streitwieser Chem. Rev., **56**, 678 (1956).
74. См. Charman, Triggle, J. Chem. Soc., **1963**, 1385 и ранние статьи.
75. Gundersman, Angew. Chem. Intern. Ed., **2**, 599 (1963).
76. Goering, Howe, J. Am. Chem. Soc., **79**, 6542 (1957).
77. Cristoll, Arganbright, Там же, **79**, 3441 (1957).
78. Böhme, Sell, Chem. Ber., **81**, 123 (1948).
79. Bennett, Heathcoat, Mosses, J. Chem. Soc., **1929**, 2567.
80. Ogston, Holiday, Philpot, Stocken, Trans. Faraday Soc., **44**, 45 (1948); см. также Bartlett, Swain, J. Am. Chem. Soc., **71**, 1406 (1949).
81. Grunwald, J. Am. Chem. Soc., **73**, 5458 (1951).
82. Roberts, Kimball, Там же, **59**, 947 (1937); см. также Traupham, J. Chem. Educ., **40**, 392 (1963).
83. Winstein, Lucas, J. Am. Chem. Soc., **61**, 1576, 2845 (1939).
84. Lucas, Garner, Там же, **72**, 2145 (1950).
85. Lucas, Gould, Там же, **63**, 2541 (1941).
86. Alt, Barton, J. Chem. Soc., **1954**, 4284.
87. de la Mare, Naylor, Williams, Там же, **1962**, 443.
88. de la Mare, Naylor, Williams, Там же, **1963**, 3429.
89. Winstein, Goodman, J. Am. Chem. Soc., **76**, 4368 (1954).
90. Summerbell, Forrester, J. Org. Chem., **26**, 4834 (1961).
91. Winstein, Grunwald, Buckles, Hanson, J. Am. Chem. Soc., **70**, 816 (1948).
92. Winstein, Hess, Buckles, Там же, **64**, 2796 (1942).
93. Lucas, Mitchell, Garner, Там же, **72**, 2138 (1950).
94. Gorin, Perlin, Canad. J. Chem., **37**, 1930 (1959).
95. Buchanan, Schwarz, J. Chem. Soc., **1962**, 4770.
96. Lemieux, Brice, Huber, Canad. J. Chem., **33**, 134 (1955).
97. Capon, Overend, Adv. Carbohydrate Chem., **15**, 42 (1960).
98. Kovacs, Schneider, Lang, Proc. Chem. Soc., **1963**, 374.
99. Saegbarth, J. Org. Chem., **25**, 2212 (1960).
100. Owen, Smith, J. Chem. Soc., **1952**, 4042.
101. Stork, White, J. Am. Chem. Soc., **75**, 4119 (1953); **78**, 4609 (1956).
102. Singh, Andrews, Keefe, Там же, **84**, 1179 (1962).

103. Lovins, Andrews, Keefer, Там же, **84**, 3959 (1962).
104. Andrews, Keefer, Там же, **81**, 4218, 5329 (1959).
105. Stirling, J. Chem. Soc., **1960**, 255.
106. Heine, J. Am. Chem. Soc., **78**, 3708 (1956).
107. Taguchi, Kojima, Там же, **81**, 4136 (1959); см. также Buss, Hough, Richardson, J. Chem. Soc., **1963**, 5295.
108. Winstein, Goodman, Boschan, J. Am. Chem. Soc., **72**, 2311 (1950).
109. Winstein, Boschan, Там же, **72**, 4669 (1950).
110. Scott, Glick, Winstein, Experientia, **13**, 183 (1957).
111. Heine, Love, Bore, J. Am. Chem. Soc., **77**, 5420 (1955).
112. Dhar, Hughes, Ingold, Masterman, J. Chem. Soc., **1948**, 2055.
113. Sicher, Tichy, Sipos, Pankova, Proc. Chem. Soc., **1960**, 384; Coll. Czech. Chem. Comm., **26**, 2418 (1961).
114. Goodman, Winstein, J. Am. Chem. Soc., **79**, 4788 (1957).
115. См. Cohen, Witkop, Angew. Chem., **73**, 253 (1961).
116. Bernhardt, Berger, Carter, Katchalski, Sela, Shalitin, J. Am. Chem. Soc., **84**, 2421 (1962).
117. Cohen, Lipowitz, Там же, **83**, 4866 (1961); см. также Shafer, Morawetz, J. Org. Chem., **28**, 1899 (1963).
118. Lawson, Gross, Foltz, Witkop, J. Am. Chem. Soc., **84**, 1716 (1962).
119. Edman, Acta Chem. Scand., **4**, 283 (1950).
120. Crombie, Manzoor-I-Khuda, J. Chem. Soc., **1957**, 2767.
121. Caldin, Wolfenden, Там же, **1936**, 1239.
122. Johansson, Chem. Ber., **48**, 1262 (1915).
123. Johansson, Hagman, Там же, **55**, 647 (1922).
124. Lane, Heine, J. Am. Chem. Soc., **73**, 1348 (1951).
125. Heine, Becker, Lane, Там же, **75**, 4514 (1953).
126. Loughton, Robertson, Canad. J. Chem., **37**, 1491 (1959).
127. Leffek, Robertson, Sugamori, Там же, **39**, 1989 (1961).
128. Grunwald, Winstein, J. Am. Chem. Soc., **70**, 841 (1948).
129. Cowdrey, Hughes, Ingold, J. Chem. Soc., **1937**, 1208, 1243 и цитир. работы, Cowdrey, Hughes, Ingold, Masterman, Scott, Там же, **1937**, 1262.
130. Gaetjens, Morawetz, J. Am. Chem. Soc., **82**, 5328 (1960).
131. Edwards, Trans. Faraday Soc., **46**, 723 (1950); **48**, 696 (1952); Garrett, J. Am. Chem. Soc., **79**, 3401 (1957).
132. Bender, Chloupek, Neveu, Там же, **80**, 5384 (1958).
133. Schmir, Bruice, Там же, **80**, 1173 (1958).
134. Bender, Yang-Lang Chow, Chloupek, Там же, **80**, 5380 (1958).
135. Ingold, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, N. Y., 1953, p. 596.
136. Morawetz, Oreskes, J. Am. Chem. Soc., **80**, 2591 (1958).
137. Morawetz, Shafer, Там же, **84**, 3783 (1962).
138. Capon, Tetrahedron Letters, **1963**, 911.
139. Arnold, de Moura Campos, Lindsay, J. Am. Chem. Soc., **75**, 1044 (1953).
140. Arnold, Lindsay, Там же, **75**, 1048 (1953).
141. de Moura Campos, Там же, **76**, 4480 (1954).
142. Tarbell, Bartlett, J. Chem. Soc., **59**, 407 (1937).
143. van Tamelen, Shamma, J. Am. Chem. Soc., **76**, 2315 (1954).
144. Bender, Connors, Там же, **84**, 1980 (1962).
145. Bruice, Sturtevant, Там же, **81**, 2860 (1959).
146. См. Bender, Chem. Rev., **60**, 78 (1960).
147. Bruice, J. Am. Chem. Soc., **81**, 5444 (1959).
148. Pandit, Bruice, Там же, **82**, 3386 (1960).
149. Bruice, Fife, Там же, **83**, 1124 (1961).
150. Baddeley, Baylis, Heaton, Rasburn, Proc. Chem. Soc., **1961**, 451.
151. Goering, Olson, Espy, J. Am. Chem. Soc., **78**, 5371 (1956).
152. См. Perkin, J. Chem. Soc., **1929**, 1347.
153. Bender, Silver, J. Am. Chem. Soc., **84**, 4589 (1962).
154. Newman, Shinzaburo Hishida, Там же, **84**, 3582 (1962).
155. Ramirez, Hansen, Desai, Там же, **84**, 4588 (1962).
156. Goodhue, Dunlap, Там же, **50**, 1920 (1928).
157. Bender, Chem. Rev., **60**, 70 (1960).
158. См. Gould, Mechanism and Structure in Organic Chemistry, N. Y., 1959, стр. 346.
159. Cm. Quilico, Speroni, Behr, McKee, Five and Six-Membered Compounds with Nitrogen and Oxygen, N. Y., 1962.
160. Scott, Riordan, Hegarty, Tetrahedron Letters, **1963**, 537.
161. Bunnett, Yih, J. Am. Chem. Soc., **83**, 3805 (1961).