

УДК 547.233.551+542.954

**МЕХАНИЗМ ОТЩЕПЛЕНИЯ АМИАКА
ПРИ КОНДЕНСАЦИИ ПЕРВИЧНЫХ АМИНОСОЕДИНЕНИЙ
И НЕКОТОРЫХ СИНТЕЗАХ N-ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

B. A. Геллер

Рассмотрены исследования механизма отщепления амиака при взаимодействии двух амино(имино)-соединений или двух аминогрупп в одном соединении, выполненные с применением ^{15}N . С учетом различия в свойствах аминогрупп предложено несколько механизмов, которые объясняют полученные экспериментальные факты. Развитые представления применены для трактовки механизма реакций, не исследованных изотопным методом.

Библиография — 70 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	537
II. Конденсация двух аминосоединений или амидов	538
III. Синтезы гетероциклических соединений	544
IV. Обсуждение механизма реакций	547
V. Трактовка механизма процессов, не исследованных с применением ^{15}N	549

I. ВВЕДЕНИЕ

Реакции аминосоединений между собой с отщеплением амиака широко распространены в препаративной и производственной практике и приобрели поэтому важное значение. К ним относятся получение вторичных аминов из первичных, N-арил- или N-алкиламидов кислот из незамещенных амидов и первичных аминов, синтезы индоллов по Фишеру, карбазолов по Бухереру или Борше и другие реакции получения азотсодержащих гетероциклов. Определение путей перемещения азота в этих процессах — удобный и прямой способ для выяснения сравнительной реакционной способности атомов азота в группах $-\text{NH}_2$, $=\text{NH}$ и $-\text{NH}_3^+$, связанных с разными органическими остатками. В свою очередь, знание закономерностей изменения реакционной способности в рядах аминосоединений совершенно необходимо для раскрытия механизма соответствующих процессов, предсказания путей прохождения новых или неисследованных реакций.

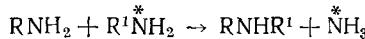
Изучение упомянутых реакций может дать прямые указания на соотношение реакционной способности аминогрупп. При других реакциях аминов, как, например, сольволиз, взаимодействие с галогенарилами, ацилхлоридами и т. п., механизм процесса и его скорость зависят как от характера амина, так и от характера другого реагента, вследствие чего корреляция констант скорости и других параметров со свойствами аминов часто нарушается.

Выяснение путей перемещения азота, естественно, возможно только с применением изотопной техники. Отдельные работы в этой области начали появляться с 1943 г., после того, как стали доступны концентраты ^{15}N . Систематические исследования проведены нами в 1954—1964 гг. и группой немецких исследователей в 1962—1967 гг. Нам кажется сейчас

своевременным провести обобщение результатов всех работ, выполненных до настоящего времени с применением тяжелого азота, описание установленных закономерностей и механизмов реакций. Здесь будет также сделана попытка применить полученные с ^{15}N результаты для разъяснения механизмов реакций, еще не установленных изотопным методом.

II. КОНДЕНСАЦИЯ ДВУХ АМИНОСОЕДИНЕНИЙ ИЛИ АМИДОВ

Реакции конденсации двух аминов с отщеплением аммиака известны более ста лет. Тем не менее исследование этого процесса с точки зрения реакционной способности атомов азота сразу поставило трудную проблему: азот какого из двух аминов переходит в аммиак? В некоторых случаях ответ на этот вопрос можно с осторожностью, как будет видно из дальнейшего, предсказать (например, при взаимодействии амина с амидом). Общее решение этой задачи с применением изотопа азота ^{15}N можно осуществить согласно такой схеме:

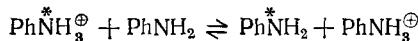


Один из исходных аминов приготавляется с повышенным против природного (0,365 % ^{15}N) содержанием ^{15}N в аминогруппе; по концентрации ^{15}N в аммиаке и (или) вторичном амине можно определить место отщепления аминогруппы. Результаты изотопных анализов, полученные в первых исследованиях реакций конденсации аминов¹⁻⁴, представлены в табл. 1 и 2.

ТАБЛИЦА I
Конденсация первичных аминов в присутствии соляной кислоты^{1,2,6}

Исходные вещества			$K_b \cdot 10^{10}$	Содержание ^{15}N в продуктах реакции, %	
	меченные (в скобках содержание ^{15}N , %)	$K_b \cdot 10^{10}$		вторичный амин	NH_4Cl
Анилин (3,00)	3,82	Анилин	3,82	1,62	1,47
Анилин (2,15)	3,82	1-Нафтиламин	0,84	2,15	0,67
Анилин (9,3)	3,82	4-Аминофенол	66,0	9,0	0,46
1-Нафтиламин (9,3)	0,84	4-Аминофенол	66,0	3,25	5,35
1-Нафтиламин (8,4)	0,84	4-Хлоранилин	1,0	0,37	—
1-Нафтиламин (8,4)	0,84	3-Хлоранилин	0,3	0,40	—
Анилин (3,0)	3,82	<i>n</i> -Бутиламин	$4 \cdot 10^6$	2,9	—

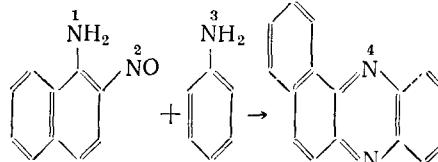
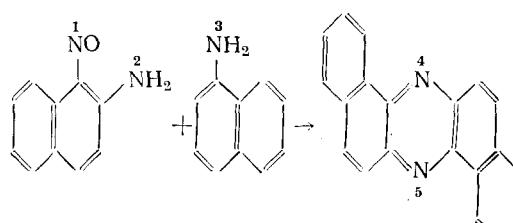
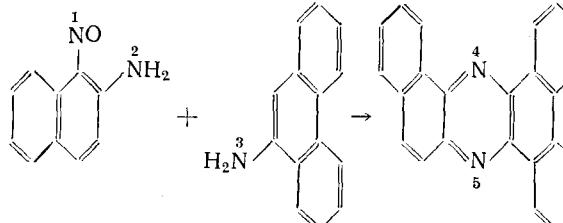
Равномерное распределение ^{15}N между продуктами реакции при конденсации меченого солянокислого анилина с немеченым анилином указывает на быстрый протонный обмен между ионом анилина и молекулой анилина по схеме:



Легкость превращения ариламмоний-иона в амин и обратно позволяет думать, что слабоосновные амины в этих условиях могут реагировать в виде свободных оснований. Каталитическая роль кислоты состоит в облегчении переноса протона по общей схеме кислотно-основного катализа Бренстеда⁵.

Результаты исследования конденсации бензамида- ^{15}N с ариламиами^{1,2,6} приведены в табл. 3. В соответствии с существующими представ-

ТАБЛИЦА 2
Конденсация нитрозонафтиламинов с ароматическими аминами^{3,4}

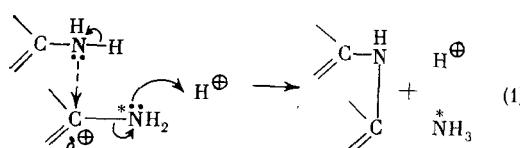
Номер опыта	Содержание ^{15}N , %				
	N (10)	N (2)	N (3)	N (4)*	N (5) *
1		0,37 0,37	0,37 8,7	8,6 0,37	8,4 0,37
2				0,37 8,6	0,37 8,6
3		0,37	0,37	8,6	0,37 5,5
4		0,37 10,1	8,7 0,37	0,37 0,37	0,37 9,9 0,37 8,6
5					

* Содержание ^{15}N в атомах N (4) и N (5) продуктов определяется из величины средней концентрации ^{15}N в обоих положениях (по анализу) и значения 0,37% в одном из них (известного по условиям опыта).

лениями, аммиак преимущественно образуется из амида, что легко объясняется уменьшением основности амидной группы NH_2 под влиянием карбонильной группы*. Однако, в этих работах твердо установлен факт вхождения части аминного азота в N-арилбензамид в случае 1-нафтиламина и 9-аминофенантрена; этот неожиданный результат будет объяснен ниже.

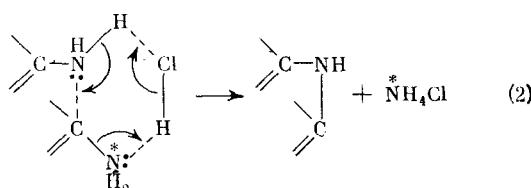
Поскольку сущность реакции конденсации заключается в замещении аминогруппы ариламиногруппой, то в принципе можно считать, что реакция осуществляется, как нуклеофильное замещение:

* Отщепление амидного азота мочевины продемонстрировано с применением ^{15}N в известных работах при синтезе мочевой кислоты конденсацией мочевины с урамилем²⁰ или с диаминоурацилом²¹.



Более сильное основание играет роль нуклеофильного агента, и с помощью свободной пары электронов азота присоединяется к положительно заряженному атому углерода у поляризованной связи С—N. При образовании вторичной аминогруппы более основный ранее атом азота теряет протон, который (очевидно, через посредство катализатора) присоединяется к слабо основной аминогруппе, образуя аммиак.

Не исключено, что реакция проходит в энергетически выгодном 6-членном комплексе⁷; на возможность образования таких комплексов указывали Шилов⁸ и Сыркин⁹.



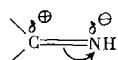
Сопоставление путей отрыва аминогрупп с приведенными в табл. 1 константами диссоциации оснований указывает на отсутствие законо-

ТАБЛИЦА 8
Конденсация бензамида ^{15}N с аминами 1, 2, 6

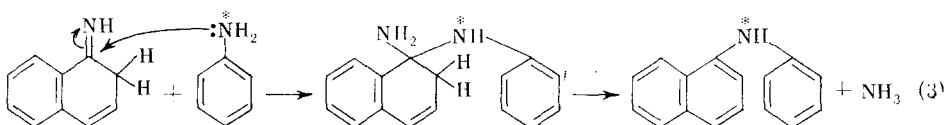
Амин	Содержание ^{15}N , %			Количество азота бензамида в N-арилбензамиде, %
	в исходном в бензамиде	N-арилбензамиде	в NH_4Cl	
Анилин	2,15	0,54	2,07	~0
4-Аминофенол	9,30	0,44	—	~0
1-Нафтиламин	8,16	0,77	7,25	5
9-Аминофенантрен	8,75	2,1	5,7	21

мерной связи между ними. В реакции анилина с 1-нафтиламином отщепляется аминогруппа от более слабого основания, а в реакциях 3-хлоранилина с 1-нафтиламином или анилина с *n*-бутиламином — от более сильного основания; в реакции 4-хлоранилина с 1-нафтиламином, при почти одинаковых основностях, группа NH_2 отщепляется лишь от одного компонента (1-нафтиламина), а при конденсации нитрозонафтиламина с 1-нафтиламином (табл. 2) и бензамида с полиядерными аминами (табл. 3) — от обоих компонентов. Между тем, механизм (1) — (2) предусматривает отщепление менее основной аминогруппы. Поэтому все полученные данные не могут быть объяснены механизмом S_N2 (схемы (1) — (2)) и, оставаясь в принципе правильным, он требует уточнения. Следует напомнить, что группы NH_2 , присоединенные к алкильным, арильным или ацильным остаткам, резко отличаются по своим свойствам. Они также изменяют свою основность в пределах одного класса соединений в зависимости от заместителей, увеличения числа бензольных ядер, стерических препятствий и других факторов.

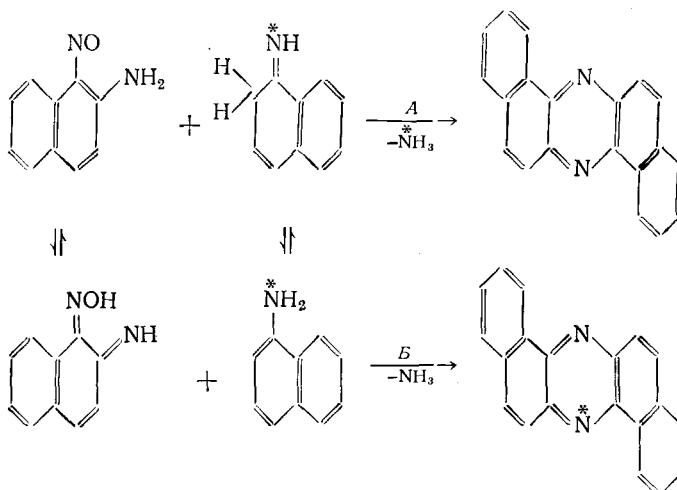
Учитывая эти обстоятельства, мы полагаем, что должно существовать несколько механизмов взаимодействия аминосоединений между собой. В ароматическом ряду, где различия аминов в основности в большинстве случаев невелики, существенную роль играет возможность образования хиноидных структур. В исследованных нами случаях, когда 1-нафтиламин при конденсации с амином бензольного ряда (кроме 4-аминофенола, требующего отдельного рассмотрения) всегда теряет свою аминогруппу, независимо от соотношения основностей, имеет место взаимодействие одноядерного амина с хиноидной формой 1-нафтиламина. В последней основность подавлена, и реакционноспособная группировка



становится объектом нуклеофильной атаки со стороны группы NH_2 :



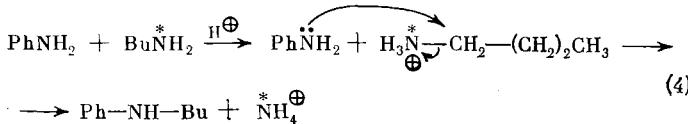
При конденсации 1-нафтиламина с 1-нитрозо-2-нафтиламином устойчивость хиноидных структур примерно одинакова, что приводит к потере азота обоими компонентами (нитрозогруппа не отщепляется, см. табл. 2). Механизм реакции можно представить схемой



На основании данных изотопного анализа^{3, 4} доля пути *A* — 38%, пути *B* — 62%. Этот результат объясняется тем, что в нитрозонафтиламине образование хиноидной формы облегчается сопряжением аминогруппы с группой $\text{N}=\text{O}$. Из исследованных нами аминов 9-аминофенантрен обладает наибольшей тенденцией к образованию хиноидных структур. Поэтому при взаимодействии с 1-нитрозо-2-нафтиламином (табл. 2) он всегда реагирует в виде хинонимина и полностью теряет свою аминогруппу.

Конденсация анилина с *n*-бутиламином² (в 10^6 раз более сильным основанием) сопровождается отщеплением только более основной аминогруппы в полном противоречии с механизмом, описанным схемами

(1) — (2). Нужно полагать, что здесь имеет место реакция (4):



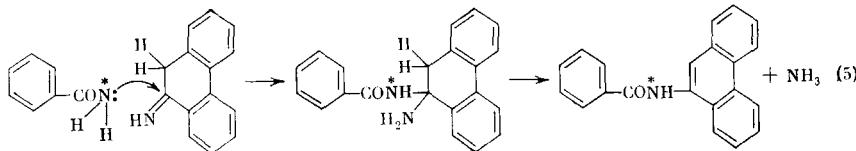
Очень сильное основание находится, главным образом, в виде алкиламмоний-иона, который подвергается нуклеофильной атаке ароматическим амином. Механизм (4) несомненно должен занимать важное место в реакциях конденсации аминов, так как эти процессы обычно протекают в присутствии кислых катализаторов. Как будет показано ниже, участие аминов в виде аммонийных ионов можно предполагать и при взаимодействии не столь сильно отличающихся по основности аминов, а также при циклизации промежуточных комплексов, содержащих две амино- или иминогруппы.

Что касается реакций с участием 4-аминофенола, то возможно, что они протекают главным образом (с анилином) или частично (с 1-нафтиламином) по схеме (4), так как 4-аминофенол в 17 раз основнее анилина. Кроме того, имеет место гидролитический механизм с предварительным образованием гидрохинона; этот путь реакции доказан экспериментально².

Основное направление процесса конденсации амина с амидом определяется механизмом нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода, обладающего положительным зарядом, вследствие поляризации группы C=O. Аналогичный механизм принят для ацилирования или нитрозирования аминов¹⁰ и для присоединения нуклеофильных реагентов к сульфамидам¹¹. Такой же механизм предлагается для реакции гидразина с моноарилмочевиной¹² и для переаминирования N-арилацетамидов¹³. Возможно, что конденсация протекает через 6-членный циклический комплекс (см. схему (2)). Подобный комплекс предлагается Сыркиным и Моисеевым¹⁴ для описания гидролиза бензамида в кислой среде. Роль кислого катализатора состоит в усилении положительного заряда на карбонильном углероде вследствие протонирования атома кислорода.

Второй путь реакции, приводящий к отщеплению аминного азота, связан с участием 9-аминофенантрена или 1-нафтиламина в хиноидной форме и бензамида в качестве нуклеофильного агента. Механизм такой реакции можно представить схемой (5).

Результаты, полученные при конденсации аминов с амидами, показывают, что в системе, содержащей несколько бензольных ядер, делокализация электронной плотности свободной пары электронов азота и сопутствующее этому образование имина может конкурировать с аналогичными явлениями в бензамиде.



Дальнейшие исследования^{15—18} принесли новые подтверждения приведенным выше механизмам. В табл. 4 собраны результаты, полученные в этих работах. Они также показывают, что 1-нафтиламин при конден-

ТАБЛИЦА 4
Конденсация двух аминосоединений¹⁵⁻¹⁹

Меченный компонент	Амин бензольного ряда	pK _b	Количество азота из амина бензольного ряда в образующемся вторичном амине, %
1-Нафтиламин (pK _b = 10,04)	o-толуидин	9,48	100
	анилин	9,35	100
	m-толуидин	9,20	100
	n-этиланилин	—	99
	n-толуидин	8,84	86,5
	n-трет-бутиланилин	9,05	70
	n-фенетидин	8,80	68
	2,4-диметиланилин	9,45	57
	n-анизидин	8,56	32
	n-фенилendiамин	7,92	20
	n-аминоацетоферон	—	100
	n-фторанилин	9,35	100
	n-хлоранилин	9,93	100
	m-хлоранилин	10,48	100
	m-броманилин	10,42	100
	m-иоданилин	10,39	100
8-Аминохинолин (pK _b = 10,01)	9-аминоантрацен	—	0
	анилин	9,35	81*
	n-толуидин	8,84	95*
5-Аминохинолин	n-фенетидин	8,80	75*
	n-анизидин	8,56	61*
	n-толуидин	8,84	41*
	n-фенетидин	8,80	35*

* Рассчитано нами из экспериментальных данных¹⁷ (в статье¹⁷ дан неправильный расчет).

сации как с более сильным, так и с более слабыми аминами бензольного ряда обычно теряет свою аминогруппу, но сохраняет ее при взаимодействии с 9-аминоантраценом. Такое поведение аминов полностью согласуется с механизмом, представленным схемой (3), по которому способность к отщеплению групп NH₂ определяется стабильностью хиноидных структур и растет в ряду: одноядерный амин < двухъядерный амин < трехъядерный амин.

В ряде реакций (см. табл. 4) было найдено распределение меченого азота между продуктами реакции — вторичным амином и аммиаком¹⁵⁻¹⁷. Заметив, что в этих случаях с 1-нафтиламином реагирует амин, на 1—2 порядка более основный, можно принять, что последний частично превращается в соль ArNH₃⁺ и взаимодействует далее по механизму (4). Таким образом, здесь конкурируют два механизма — (3) и (4). Второй путь реакции, естественно, должен быть связан с протоноакцепторными свойствами более сильного основания. Действительно, авторы нашли удовлетворительную корреляцию степени отщепления аминогруппы с константой диссоциации амина бензольного ряда и с σ-константой Гаммета заместителя в бензольном ядре. При этом получены отдельные прямые для конденсации с 1-нафтиламином, 8-амино- и 5-аминохинолином.

В опытах по конденсации мочевины с хлоргидратами анилина и метиламина получен ожидаемый результат — элиминирование азота мочевины¹⁵. Механизм интересной реакции мочевины с ацетамидом можно трактовать только качественно в том смысле, что отщепление аммиака идет от обоих амидов. Рассчитывать степень участия мочевины и

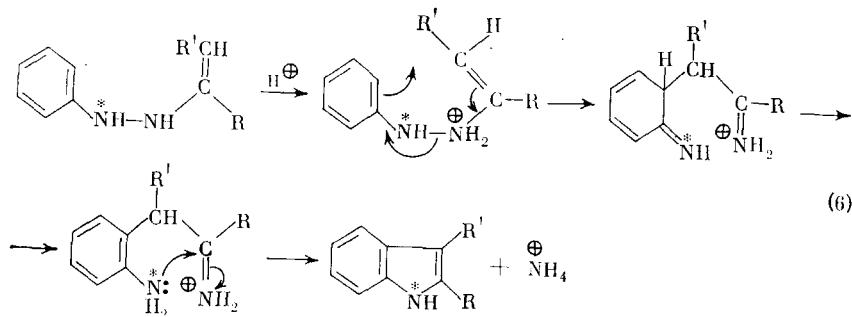
ацетамида в образовании ацетилмочевины по анализу амиака (как это сделано в¹⁵) нельзя, так как последний получается также побочно из мочевины при образовании биурета.

Резюмируя изложенное выше, можно сказать, что механизмами (1), (2), (3), (4) и (5)^{1, 2, 6, 7}, а также замещением у карбонильного углерода амида¹⁰, действующими самостоятельно или в конкуренции друг с другом, можно объяснить все полученные до сих пор результаты по конденсации аминов. Основность аминов коррелирует со степенью отщепления аминогруппы только в узких пределах значений pK_b для реакций однотипных аминов с одним и тем же реагентом (вторым аминосоединением)¹⁹.

III. СИНТЕЗЫ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

При некоторых синтезах гетероциклов из азотсодержащих веществ образуются промежуточные соединения или короткоживущие комплексы, в которых находятся по меньшей мере две аминогруппы. В большинстве случаев эти реакции сложны, многостадийны, и механизмы их могут обсуждаться в разных аспектах. Мы будем их рассматривать только с одной точки зрения — какая из аминогрупп отщепляется при циклизации (в виде амиака) и каков механизм этого отщепления.

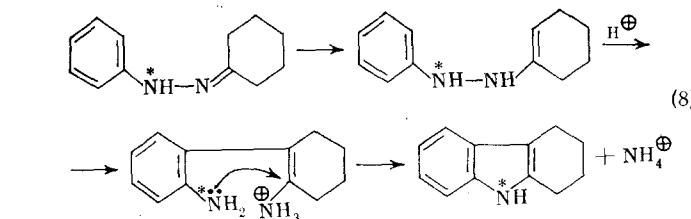
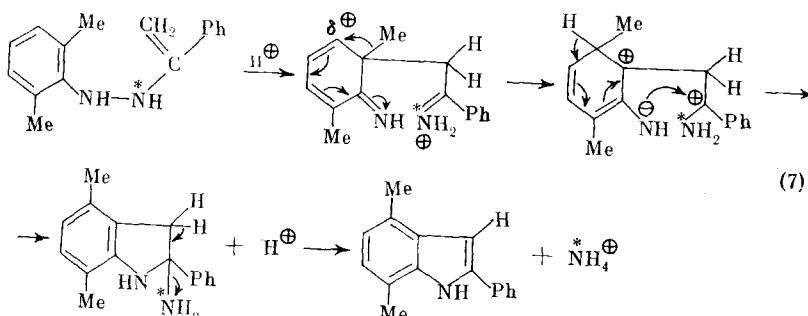
Описанная ситуация встречается в многочисленных синтезах производных индола и карбазола по Фишеру из арилгидразонов альдегидов или кетонов. Для случая циклизации фенилгидразонов ацетофенона²² и ацетона²³ было установлено с помощью ¹⁵N, что отщепляется аминогруппа, находящаяся у алифатического конца промежуточного диамина, в то время, как значительно менее основная ароматическая аминогруппа входит в кольцо индола. Такой результат легко объясняется механизмом, разработанным на основании многих исследований^{24, 25}, согласно которому более основная группа $=\text{NH}_2$ (или $=\text{NH}$) протонируется кислотой. При этом индуцируется положительный заряд на соседнем с азотом атоме углерода, который становится объектом нуклеофильной атаки ароматической аминогруппы:



В механизме (6) нетрудно усмотреть частный случай реакции (4), в которой взаимодействуют два амина с сильно отличающимися кислотными свойствами. Механизм в принципе не меняется от того, что реагируют не два разных амина, а две аминогруппы в промежуточном комплексе (соединении).

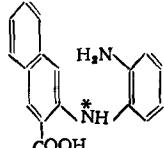
Перемещение азота согласно схеме (6) подтверждено последующими исследованиями. При изучении восстановительного сужения цикла 4-фенил-2-¹⁵N-циннолина показано, что образование производного индола сопровождается элиминированием алифатической аминогруппы²⁶.

Суворов с сотр.²⁷ проводили циклизацию фенилгидразона ацетальдегида для получения индола, меченого ^{15}N , не содержащего заместителей в пиррольном кольце. Пометив в первом опыте азот в положении 1, а в другом — в положении 2 фенилгидразина, они получили результаты, согласующиеся с отщеплением алифатической аминогруппы из промежуточного диамина. При изучении превращения 2,6-диметилфенилгидразона ацетофенона также обнаружено отщепление аминогруппы от алифатического конца промежуточного комплекса²⁸. Однако, в противоречии с механизмом (6), авторы²⁸ приводят схему, где дважды протонируется менее основная аминогруппа (ароматическая и даже группа NH вторичного амина). Мы полагаем, что эта схема ошибочна, тем более, что согласующийся с опытом результат получается по предлагаемому здесь механизму (7) с правильным учетом соотношения основностей. Результаты, объясняемые механизмом (4), получены²⁹ при исследовании циклизации фенилгидразона циклогексанона. Избыток ^{15}N в 10,1%, содержащийся в атомах азота фенилгидразина в положении 1, полностью вошел в тетрагидрокарбазол (схема (8)).

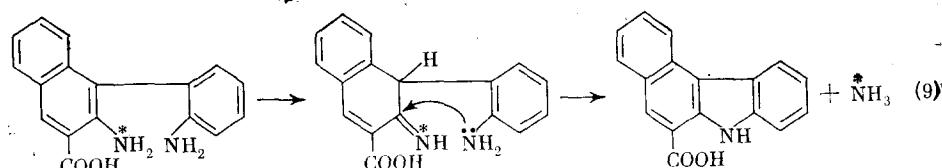


Аналогичные реакции в ароматическом ряду приводят к производным карбазола. Клузиус и Барш³⁰ исследовали одну такую реакцию — образование бензкарбазолкарбоновой кислоты из 2,3-оксиантрафеной кислоты и фенилгидразина, меченого ^{15}N . Главный путь реакции (доля которого 88,5%) включает отщепление аминогруппы от нафтилинового ядра (схема (9)) *. Нетрудно видеть, что механизм (6) в этом случае

* Побочный процесс с вхождением ^{15}N в бензкарбазолкарбоновую кислоту идет на 11,5% (определенено по ее изотопному анализу) или на ~5% (по анализу амиака). Авторы предполагают орто-семидиновую перегруппировку с образованием промежуточного соединения

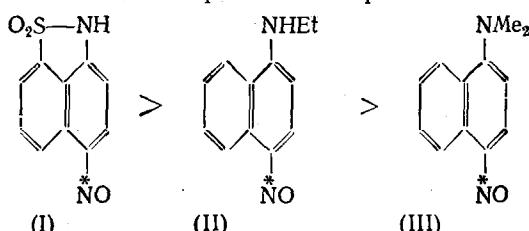


не подходит; он требует отщепления более основной аминогруппы бензольного ядра, что противоречит опыту. Для объяснения этих результатов мы предлагаем механизм типа (3), по которому промежуточное соединение реагирует в виде иминоамина с хиноидной структурой нафталинового ядра (схема (9)). Циклизация такого диамина приведет к производному карбазола, которое, в согласии с экспериментом, не содержит ^{15}N .

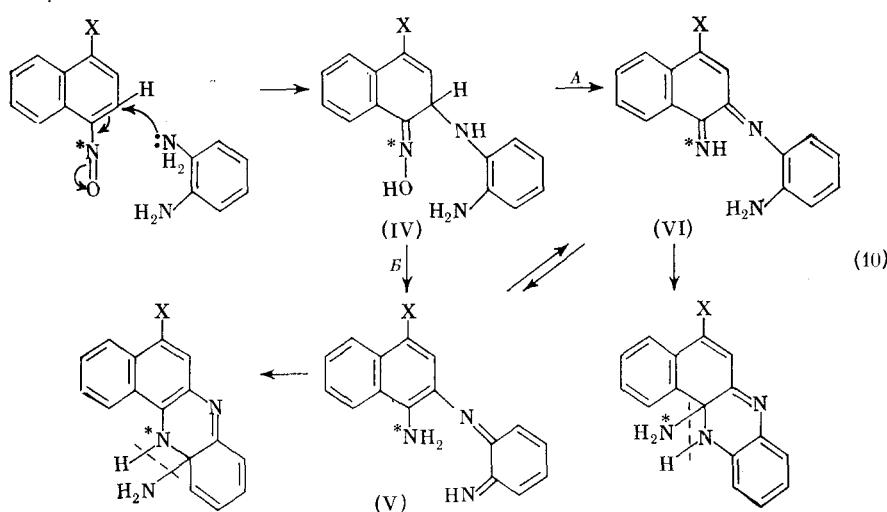


Холт и МакНей³¹ исследовали механизм взаимодействия 2- ^{15}N -фенилгидразина с 2-нафтолом. Небольшая часть ($\sim 0,5\%$) входила в получающийся при этом бензкарбазол. В работе показано, что меченный и немеченный бензкарбазол образуются по разным реакциям. Предполагается промежуточное образование 2- ^{15}N -фенилгидразона 1,1-дигидро-2-оксонафталина, за которым следуют стадии, аналогичные стадиям синтеза индола по Фишеру. Предложенный в работе механизм главного пути реакции — образование немеченого бензкарбазола, с участием протонированной «бензольной» группы NH₂[—] — неприемлем, так как привел бы к ее отщеплению, что противоречит результатам эксперимента. Мы полагаем, что главная реакция протекает через промежуточный диамин с участием хиноидной структуры 2-аминонафталина по аналогии со схемой (9). Побочная реакция (ее доля $\sim 5\%$), ведущая к меченному бензкарбазолу, протекает, очевидно, через *o*-семидиновую перегруппировку гидразона. Другие варианты вхождения ^{15}N в бензкарбазол, предложенные автором³¹, ошибочны, так как противоречат изотопным данным для подобных реакций.

Синтез производных феназина из ароматических нитрозосоединений и *o*-фенилендиамина сопровождается выделением аммиака. При изучении путей перемещения азота в таких реакциях было найдено³², что нитрозогруппа с ^{15}N почти полностью отщепляется в виде аммиака от нитрозонафтсультама (I), на 55% — от 4-нитрозо-N-этил-1-нафтиламина (II) и на 23% — от 4-нитрозо-N,N-диметил-1-нафтиламина (III). Остальная часть ^{15}N входит в производное феназина.



Для объяснения этих результатов предложена схема (10). Первоначально образующийся промежуточный комплекс (IV) может далее превратиться в соединения (V) и (VI), находящиеся в равновесии друг с другом. Это приводит к отщеплению разных аминогрупп, включающих ^{15}N и без ^{15}N , что и дает разделение тяжелого азота по продуктам ре-



акции. Положение равновесия $(V) \rightleftharpoons (VI)$ определяется характером заместителя X. Сультамная группа имеет электроноакцепторные свойства и способствует образованию комплекса (VI), из которого отщепляется ^{15}N ; доля прохождения реакции по пути B незначительна — не более чем 3% (что может быть и ошибкой опыта). Введение электронодонорного заместителя делает более устойчивым комплекс (V) и увеличивает основность аминогруппы, присоединенной к нафтилиновому ядру; поэтому реакция с нитрозоамином (II) идет почти наполовину по пути B. Еще более электронодонорный заместитель в соединении (III) способствует дальнейшему увеличению доли пути B, который в этом случае становится преобладающим.

IV. ОБСУЖДЕНИЕ МЕХАНИЗМА РЕАКЦИЙ

Рассмотрение литературных данных и описанных здесь экспериментальных исследований приводит к выводу о том, что в нуклеофильных реакциях конденсации двух аминов константы диссоциации оснований не всегда определяют направление разрыва связей C—N. Соответствие между константами скорости и pK_b аминов нарушается и для других реакций нуклеофильного замещения. Например, скорость реакции 1-хлор-2,4-динитробензола с хлоранилиниами и 1-нафтиламином уменьшается в ряду, не связанном с изменением основности аминов³²:

<i>n</i> -Хлоранилин	<i>m</i> -Хлоранилин	1-Нафтиламин
$k_{45^\circ} 2,8 \cdot 10^{-3}$	$0,86 \cdot 10^{-3}$	$0,36 \cdot 10^{-3}$
$pK_b 10,0$	$10,52$	$10,04$

Первая стадия взаимодействия двух аминов (схема (1)) состоит в атаке атома азота нуклеофильного компонента на положительно заряженный атом углерода второго амина. Этой стадии должны, следовательно, способствовать большая плотность электронного заряда на атоме азота и положительный заряд на атоме углерода. Сиксма³³ использует в качестве критерия нуклеофильной реакционной способности энергию локализации свободной пары электронов у атома азота. Показано³⁴, что величина электронного заряда тем больше, чем меньше энергия локализации. Для взаимодействия ряда полициклических аминов с 2,4-динитрохлорбензолом Сиксма нашел, что логарифмы констант скорости ре-

акции линейно зависят от заряда на азоте *, если не вмешиваются стерические факторы.

Константы диссоциации оснований также могут быть до некоторой степени пропорциональны электронному заряду на атоме азота. Например, найдена приблизительно линейная зависимость между pK_a и электронным зарядом q_N для ряда метилпроизводных бензакридина³⁵. Однако для ряда оснований с разными молекулярными скелетами соответствие между pK_a и q_N сильно нарушается (табл. 5).

ТАБЛИЦА 5

Соотношение между электронным зарядом на азоте (q_N) и pK_a основания³⁵

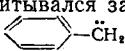
Соединение	q_N	pK_a
Пиридин	1,190	5,23
Изохинолин	1,202	5,33
1-Аза-антрацен	1,205	5,05
Хинолин	1,221	4,91
Акридин	1,227	5,60

ТАБЛИЦА 6
Сопоставление реакционной способности ароматических аминов с зарядами на азоте (q_N), зарядами на внециклическом атоме углерода (q_C), порядками связей P_{CN} и окислительным потенциалом хиноинов (E)⁷

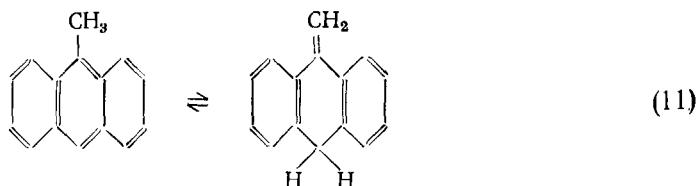
Параметр	Анилин	1-Нафтиламин	9-Аминофенантрен
q_N	1,841	1,817	—
q_C	0,571	0,450	0,446
P_{CN}	1,160	1,180	—
E, b	0,794	0,576	0,460

Первой стадии реакции (1) благоприятствуют электроноакцепторные заместители, а также другие факторы, усиливающие положительный заряд на атоме углерода электрофильтральной молекулы и, в конечном счете, увеличивающие двоесвязность связи С—N. Увеличение порядка связи С—N в пределе приводит к образованию хиноидной структуры. Соединения с хиноидным строением более склонны к реакциям нуклеофильного замещения. Баннет и Цалер³⁶ считают этот вопрос еще не ясным, но приводят доводы в пользу последнего утверждения. Так, нитрогалогенбензолы обладают большим порядком связи С—N и очень легко реагируют с нуклеофильными агентами. Известно также, что хинонимины легче гидролизуются, чем амины. Таким образом, аминосоединения, легко дающие хиноидные формы, должны более активно присоединять нуклеофильный агент с отщеплением своей аминогруппы. Можно ожидать, что из двух реагирующих ароматических аминов электрофильтральным агентом будет тот из них, хиноидная форма которого более стабильна, обладает большей энергией сопряжения. Экспериментально найдено, что степень отщепления аминогруппы увеличивается в ряду: анилин < 1-нафтиламин < 9-аминофенантрен^{1,2}. Этот ряд сопоставлен (табл. 6) с величинами электронного заряда на атоме азота q_N (вычисленными по Слеттеру-Полингу³⁷), зарядами на внециклическом атоме углерода углеводородного аналога амина q_C , и порядками связей С—N³⁸. Из табл. 6 видно также, что в том же направлении, в каком растет способность амина к отщеплению аминогруппы, уменьшается окислительный потенциал соответствующих хиноинов, т. е. увеличивается устойчивость хиноидной формы³⁸.

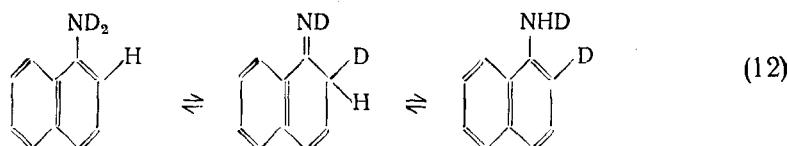
Увеличение способности к образованию хиноидных структур с ростом числа бензольных колец следует также из бензоидно-хиноидной тауто-

* Для упрощения рассчитывался заряд на внециклическом атоме углерода в углеводородном аналоге амина .

мерии метилпроизводных ароматических углеводородов. Так, если 9-метилантрацен существует главным образом в бензоидной форме (схема (11)), то в метилпентацене преобладает хиноидная форма. По Сыркину и Дяткиной³⁹, причина этой закономерности заключается в увеличении π -электронной энергии хиноидного таутомера с ростом числа колец.



Образование хиноидных форм полициклических аминов могло бы служить удобным путем для перемещения протонов из аминогруппы в кольцо и обратно. Такой обмен исследовали с помощью дейтерия, введенного в аминогруппу⁴⁰. Обмен в нейтральной среде не обнаружен в анилине, но проходил с заметной скоростью при 180—200°C во 2-м и 4-м положениях 1-нафтиламина. Так как скорость обмена не зависела от концентрации амина в тетралиновом растворе, то был предложен внутримолекулярный механизм обмена по схеме (12)



с участием промежуточной хиноидной структуры. Такой процесс мог бы проходить и через π -комплекс*. Повышение электронной плотности во 2-м и 4-м положениях способствует присоединению в эти положения аминного протона с образованием хиноидного таутомера**.

Из приведенного обсуждения можно сделать вывод о важной роли хиноидно-бензоидной таутомерии в реакциях многоядерных ароматических аминов. Мы убедились здесь в этом на примере взаимодействия двух аминов, однако нет никакого сомнения в том, что этот вывод имеет более общее значение.

Кислотно-основные свойства аминов также играют существенную роль в определении направления разрыва связей C—N в обсуждаемых реакциях. Как мы видели, в частных случаях наблюдалась количественные зависимости¹⁹ между реакционной способностью аминов, pK_b и σ -константами Гамметта. Поэтому при выяснении механизма отщепления амиака следует учитывать соотношение основностей реагирующих аминогрупп.

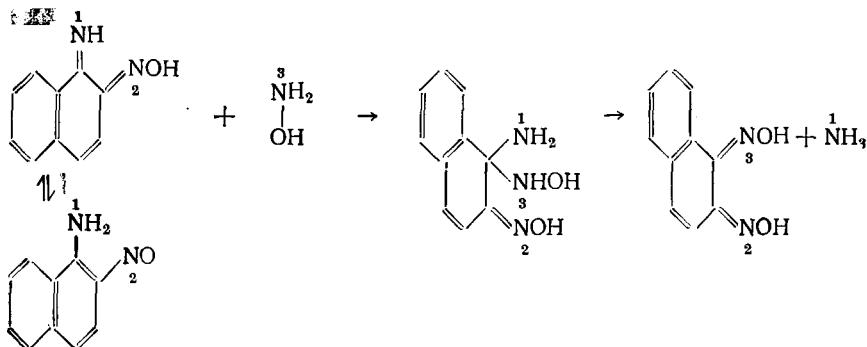
V. ТРАКТОВКА МЕХАНИЗМА ПРОЦЕССОВ, НЕ ИССЛЕДОВАННЫХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ^{15}N

В этом разделе мы попытаемся применить развитые выше представления о механизме конденсации аминов к аналогичным реакциям, для которых пути перемещения азота не были установлены изотопными методами с применением ^{15}N .

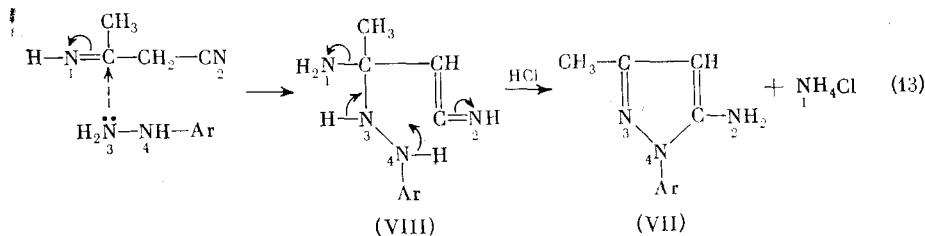
* Внутримолекулярный механизм с участием π -комплексов предложен для протонного обмена в хлоргидрате толуидина в твердой фазе⁴¹.

** Предложенные в работе⁴² четыре варианта бимолекулярного механизма для «самообмена» в ароматических аминах не противоречат этим выводам, так как относятся к обмену протонов в присутствии щелочного катализатора PhNDK.

2-Нитрозо-1-нафтиламин реагирует с гидроксиламином с образованием 1,2-нафтохинондиоксима⁴³. Механизм этой реакции можно представить следующей схемой:



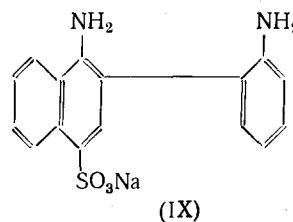
Реакция диацетонитрила с арилгидразинами в присутствии соляной кислоты⁴⁴ приводит к 1-арил-3-метил-5-аминопиразолам (VII), применяющимся в качестве азосоставляющих в синтезе красителей. По-видимому, атомы азота арилгидразина, атакуя атомы углерода нитрильной и имино-группы, образуют связи N(3)—C и N(4)—C. На первой стадии должен образоваться промежуточный комплекс (VIII), из которого элиминируется аммиак, содержащий атом азота, иминогруппы диацетонитрила (схема (13)). Поляризации связи N(1)—C способствует протонирование азота N(1) присутствующей кислотой.



При взаимодействии фенилгидразина с аминонафтилином или нафтолами образуются гидразосоединения, которые в присутствии кислоты превращаются в производные карбазола⁴⁵. В частности, при реакции фенилгидразина с 1,4-, 1,5-, 1,6-⁴⁶ и 1,7-нафтиламинсульфокислотами⁴⁷ в присутствии бисульфита натрия получены соответствующие бензкарбазолсульфокислоты. Гидразосоединение, присутствие которого обнаружено в этих работах, получается путем нуклеофильного замещения «нафтилиновой» аминогруппы фенилгидразильным остатком. Реакции благоприятствует тенденция замещенного нафтиламина к образованию хиноидной структуры, содержащей группировку $\text{HN}=\text{C}\swarrow$. Этот механизм объясняет, почему такие реакции идут с двух- и трехъядерными аминами и не наблюдаются в бензольном ряду: сопряжение свободной пары электронов азота с π -электронами ядра, которым главным образом и определяется способность к образованию хиноидной формы, в бензольном ряду для этого недостаточно велико.

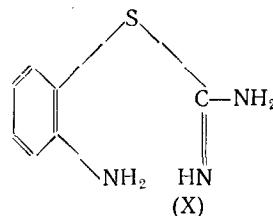
Циклизация промежуточного диамина (IX), также обнаруженного⁴⁸ в реакционной среде должна проходить, согласно изотопным данным

для подобных реакций^{2, 3, 16, 31}; с отщеплением аминогруппы от нафталинового ядра.



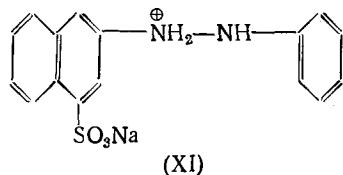
Отщепление «бензольной» группы NH₂, которое может осуществиться, например, путем *ортого*-семидиновой перегруппировки гидразопроизводного, в этом случае еще менее вероятно, чем при циклизации 2-¹⁵N-фенилгидразона 1,1-дигидро-2-оксонафталина³¹ из-за наличия сульфогруппы. Для доказательства наличия побочного пути реакции (вероятно менее 5%) нужна экспериментальная проверка с ¹⁵N.

Механизм синтеза производных индола по Фишеру из фенилгидразонов алифатических или алициклических кетонов и альдегидов достаточно четко установлен, благодаря многочисленным исследованиям (главным образом, школы Робинсона). В последней стадии этого механизма отщепление амиака происходит только от алифатической части промежуточного диамина. Как показано в работах^{24, 31}, важную роль для осуществления элиминирования амиака играет протонирование алифатической аминогруппы. Такой механизм привлекается в ряде исследований фишеровского синтеза индольных соединений^{48, 49}. В некоторых работах приводят схемы циклизации без протонирования, но с превращением алифатической аминогруппы в иминную, например, с образованием структуры (X)⁵⁰⁻⁵².



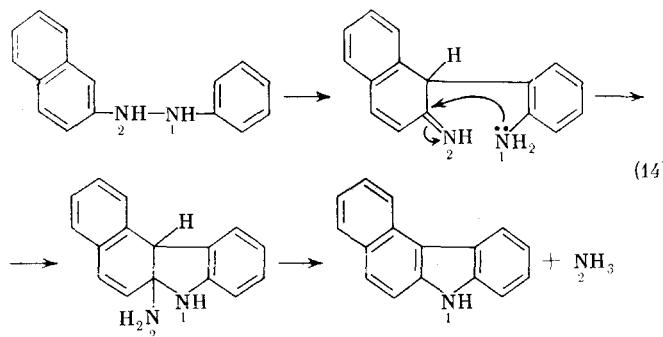
Этот механизм должен привести к такому же пути элиминирования амиака, но по существу он неоднозначен, так как ароматическая аминогруппа в некоторых случаях также могла бы превратиться в иминную, и это привело бы к ее отщеплению в виде амиака, что противоречит изотопным данным.

Зеебот⁵³, проводя аналогию между синтезами Бухерера и Фишера, предлагает схему с промежуточной структурой (XI):

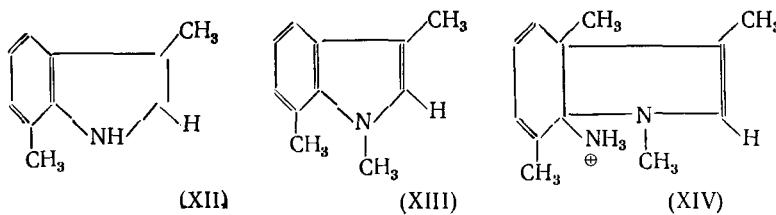


Механизм с участием этой структуры, в которой протонирован менее основный атом азота, кажется сомнительным. Аналогичная схема при-

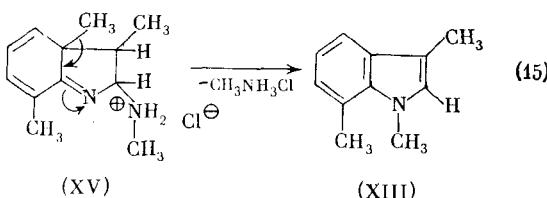
ведена в статье⁵⁴, касающейся специально реакции Бухерера. Между тем синтез бензкарбазола по Бухереру можно описать схемой (14) с участием хиноидной формы нафталина. При этом кислота, способствующая отщеплению аммиака, катализирует процесс по общей схеме кислотного катализа.



В литературе для толкования реакций синтеза индолов и карбазолов по Фишеру обычно применяются схемы, согласующиеся с изотопными данными, т. е. предполагается, что из промежуточного диамина (или диенонимины) всегда отщепляется аминогруппа, присоединенная к алифатической (или алициклической) части молекулы. Только в двух работах одних и тех же авторов^{55, 56} предлагаются схемы, в которых в равной мере отщепляется ароматическая аминогруппа. В этих работах исследовано взаимодействие N'-метил-2,6-диметилфенилгидразина с пропаналем, 2-метилпропаналем и 2-метилциклогексаноном. Так, при реакции с пропаналем, кроме продукта нормальной индолизации (XII) авторы получили вещество со структурой (XIII)

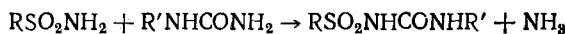


Для объяснения этого они привлекают побочную реакцию с образованием промежуточного соединения (XIV), из которого вещество (XIII) получается отщеплением ароматической аминогруппы. Не говоря уже о том, что этот механизм противоречит всем изотопным данным для подобных реакций, он вовсе не обязательен для объяснения приведенных экспериментальных результатов. Продукт (XIII) может получаться из промежуточного соединения (XV), реальность которого подтверждена самими авторами цитируемых работ с помощью спектров ПМР по схеме (15) при нормальном течении фишеровского синтеза. Метильная группа из бензольного ядра перемещается к азоту, причем хиноидная структура переходит в более стабильную бензольную.



Взаимодействие аминов с амидами протекает легче, чем реакция двух аминов между собой. Анилин реагирует с мочевиной при 160°C даже в отсутствие кислот, образуя дифенилмочевину⁵⁷. Дэвис и Андервуд⁵⁸ нашли общий метод получения симметричных диарилмочевин — нагревание мочевины с первичными ароматическими аминами. Механизм этой реакции в случае алифатических и ароматических аминов бензольного ряда не вызывает сомнений и, очевидно, сводится к элиминированию амидной группы. То же можно сказать о реакциях мезидина с мочевиной и мезитилмочевины с гидразином¹², глицина или этилглицина с мочевиной⁵⁹, 2- и 3-аминопиридина с мочевиной⁶⁰. Однако для случая взаимодействия мочевины с 6-аминохинолином⁶⁰ не следует делать категорических прогнозов, так как, по нашим данным⁶, двухъядерный амин при реакции с амидом может терять часть своего аминного азота.

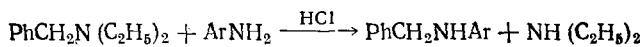
Реакция между арилмочевиной и арилсульфамидом описана в работе⁶¹. Один из амидов играет роль нуклеофильного агента:



Место отцепления аминогруппы можно определить только путем введения в одну из них ^{15}N . Можно предположить, правда, что в сульфамиде оттягивание электронной плотности от атома азота сильнее, чем соответствующий эффект в мочевине, и последняя будет сохранять свои атомы азота.

В реакциях переаминирования амины вытесняют друг друга из вторичных аминов, N-ариламидов кислот и других сложных соединений. Так как переаминирование связано с конкуренцией реакционной способности взаимодействующих аминов, то рассмотрение этих реакций представляет интерес.

Ставровская⁶² изучила переаминирование бензилдиэтиламина различными ароматическими аминами в солянокислой среде:

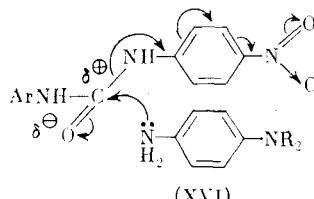


Хотя K_b исследованных ароматических аминов колебались в пределах $(4-2000) \cdot 10^{-12}$, выходы арилбензиламинов изменились мало (20—35%). Причину этого следует искать в том, что все эти слабые амины вытесняют диэтиламин — на 5—6 порядков более сильное основание. Очевидно, такая возможность определяется присутствием кислоты, которая превращает исходный третичный амин в электрофильный аммониевый ион. Низкие выходы продукта переаминирования объясняются обратимым характером процесса и большей нуклеофильностью диэтиламина. В другой работе⁶³ обнаружено аналогичное переаминирование в *m*-аминобензилдиэтиламине.

Много случаев переаминирования наблюдалось в ряду производных мочевины. В уже цитированной работе⁵⁸ упоминается реакция симметричной диэтилмочевины с анилином, приводящая к образованию дифенил- и, частично, фенилэтилмочевины. Герчук с сотр.⁶⁴ широко исследовали переаминирование в ряду замещенных мочевин. Из полученных результатов, сопоставленных нами с основностями аминов, можно заключить, что в реакции (16) равновесие смещено в сторону вытеснения менее основного амина. Авторы предлагают механизм с предварительным распадом арилмочевины в арилизоцианат, который легче реагирует с более сильными основаниями.



Такой же точки зрения придерживаются в работе⁶⁵, где изучено взаимодействие бис(трихлорфенил)мочевин с анилином. Этот механизм находится, однако, в противоречии с устойчивостью арилмочевин, на что было указано в работе⁵⁹. Можно добавить, что такой обмен аминов найден в ряду вполне устойчивых N-арилацетамидов. Поэтому следует принять, что переаминирование протекает (см. также⁶⁶) по механизму S_N2 . Перераспределение электронной плотности в промежуточном комплексе (XVI) способствует отрыву более слабого основания.

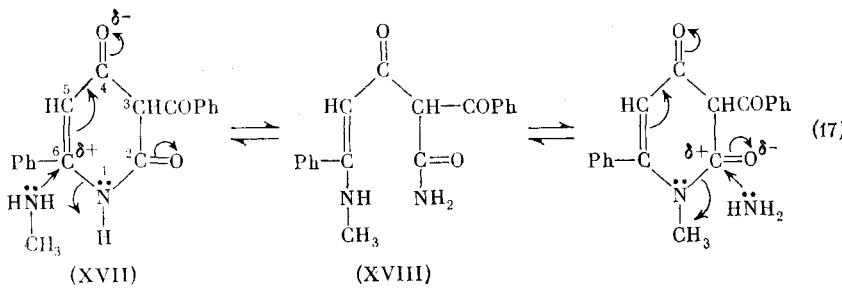


(XVI)

Переаминирование в N-арилацетамидах¹³ идет в очень жестких условиях (260°C , 100 atm, 2—5 дней). Реакция ацетиламилина проходит легче с жирными аминами, чем с анилином. Энергичнее реагируют первичные амины. Активность аминов в этой реакции значительно увеличивается при удалении фенильных групп, как видно из ряда:



Активность аминогрупп не коррелирует с основностью. Поэтому авторы придают большое значение стерическим препятствиям. Механизм переаминирования трактуется, как равновесная реакция нуклеофильного замещения; этот вывод подтверждается и данными работы⁶⁷. Ридель и Герчук⁶⁸ нашли, что переаминирование протекает значительно легче в присутствии соляной кислоты, что объясняется индуцированием положительного заряда на карбонильном атоме углерода при протонировании. В этой работе, так же как и в⁶⁹, найдены факты вытеснения сильного основания слабым. В некоторых случаях это можно объяснить большим избытком (в 15—20 раз) более слабого основания.



(XVII)

(XVIII)

(17)

Обмен аминами обнаружили Петренко-Критченко и Шеттле⁷⁰ при действии метиламина или анилина на «аммиачное производное дегидробензоилкусной кислоты» (XVII): происходит обратимый обмен остатками $R-N^{\langle\langle}$, где $R=H$, Me, Ph. Мы полагаем, что этот обмен начинается с присоединения амина к С(2) или к С(6) (схема (17)). При раскрытии цикла образует промежуточный аминоамид (XVIII)*, который может снова циклизоваться, давая исходные вещества или продукты замещения, чем объясняется обратимость этой реакции.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. И. Бродский, Б. А. Геллер, Р. Ю. Шейнфайн, ДАН СССР, 95, 273 (1954).
2. Б. А. Геллер, Л. С. Самосват, Ж. общей химии, 30, 1650 (1960).
3. Б. А. Геллер, Л. С. Самосват, Там же, 33, 3678 (1963).
4. Б. А. Геллер, Л. С. Самосват, ДАН УССР, 1963, 906.
5. J. N. Brönsted, Chem. Rev., 5, 291 (1928).
6. Б. А. Геллер, Abhandl. Deutsch. Akad. Wiss., Berlin, 1964, 667.
7. Б. А. Геллер, Докт. дисс., Ин-т физ. химии, Киев, 1964.
8. Шилов Е. А., ДАН СССР, 30, 219 (1941).
9. Я. К. Сыркин, Изв. АН СССР, ОХН, 1959, 238.
10. А. Е. Порай-Кошиц, Избр. труды, Изд-во АН СССР, М.—Л., 1949, стр. 320.
11. И. М. Коган, В. М. Дзиомко, Ж. общей химии, 23, 1234 (1953).
12. J. Packer, J. Vaughan, T. W. Watts, J. Chem. Soc., 1952, 2664.
13. M. E. Smith, H. Adkins, J. Am. Chem. Soc., 60, 657 (1938).
14. Я. К. Сыркин, И. И. Моисеев, Успехи химии, 27, 717 (1958).
15. P. Krumbiegel, H. Hübner, Kernenergie, 5, 359 (1962).
16. P. Krumbiegel, H. Hübner, Z. phys. Chem. (DDR), 227, 169 (1964).
17. P. Krumbiegel, P. Runge, H. Hübner, M. Mühlstädt, Там же, 227, 179 (1964).
18. L. Suntheim, P. Krumbiegel, H. Hübner, M. Mühlstädt, Там же, 235, 110 (1967).
19. P. Krumbiegel, H. Hübner, Там же, 236, 49 (1967).
20. L. F. Cavalieri, V. E. Blair, G. B. Brown, J. Am. Chem. Soc., 70, 1240 (1948).
21. K. Clusius, M. Weeck, Helv. Chim. Acta, 36, 1324 (1953).
22. C. F. H. Allen, C. V. Wilson, J. Am. Chem. Soc., 65, 611 (1943).
23. K. Clusius, H. R. Weisser, Helv. Chim. Acta, 35, 400 (1952).
24. R. Robinson, Chem. Rev., 63, 375 (1963).
25. Б. Робинсон, Успехи химии, 40, 1435 (1971).
26. L. S. Besford, J. M. Bruce, J. Chern. Soc., 1964, 4037.
27. Н. Н. Суворов, Л. И. Дмитриевская, Ю. И. Смушкевич, А. Д. Поздняков, Ж. общей химии, 42, 2746 (1972).
28. R. B. Carlin, A. J. Magistro, G. J. Mains, J. Am. Chem. Soc., 86, 5300 (1964).
29. Б. А. Геллер, Л. К. Скрунц, Ж. общей химии, 34, 661 (1964).
30. K. Clusius, M. Barsh, Helv. Chim. Acta, 37, 2013 (1954).
31. P. F. Holt, C. J. McNaue, J. Chem. Soc., 1964, 1759.
32. Б. А. Геллер, Л. С. Самосват, Ж. орг. химии, 1, 1890 (1965).
33. F. L. J. Sixma, Rec. trav. chim., 74, 168 (1955).
34. N. S. Hush, J. Chem. Soc., 1953, 684.
35. R. Daudel, R. Lefebvre, C. Moser, Quantum Chemistry, N. Y., 1959, p. 271.
36. J. F. Bennett, R. E. Zahler, Chem. Rev., 49, 797 (1951).
37. B. Pullman, A. Pullman, Les theories électroniques de la chimie organique, Masson, 1952.
38. J. B. Conant, L. F. Fieser, J. Am. Chem. Soc., 46, 1858 (1924).
39. Я. К. Сыркин, М. Е. Djatkina, Acta Physicochim. URSS, 21, 641 (1948).
40. Б. А. Геллер, Л. С. Самосват, Ж. общей химии, 33, 4024 (1963).
41. N. Okasaki, A. Okumura, Bull. Chem. Soc. Japan, 34, 989 (1961).
42. И. Ф. Тупицын, В. И. Комаров, В сб. Химия и технология изотопов, «Химия», М.—Л., 1964, стр. 160.
43. A. Harden, Lieb. Ann., 255, 160 (1889).
44. F. Beel, J. Chem. Soc., 1941, 285.
45. H. T. Bucherer, F. Seyde, Герм. пат. 208960 (1909); Ztbl., 1909, № 1, 1951.
46. H. T. Bucherer, E. F. Sonnenburg, J. prakt. Chem., 81, 1 (1910).
47. H. T. Bucherer, W. Zimmermann, Там же, 103, 277 (1921).
48. H. Ishii, Y. Murakami, Y. Suzuki, N. Ikeda, Tetrahedron Letters, 1970, 1181.

* При атаке метиламина на атом углерода С(2) промежуточный аминоамид будет другого строения, но характер реакции не изменится.

49. И. И. Грандберг, С. Б. Никитина, Т. П. Москвина, Химия и фармакология индолъных соединений, Тезисы докл. III Всесоюзн. коллоквиума, Изд-во «Штиинца», Киншинев, 1971, стр. 19.
50. H. Fritz, S. Schenk, Lieb. Ann., 762, 121 (1972).
51. М. Ф. Маршалкин, Л. Н. Яхонтов, Успехи химии, 42, 1593 (1973).
52. E. Fischer, E. Besthorn, Lieb. Ann., 212, 326 (1882).
53. H. Seeboth, Monatsber. Dtsch. Akad. Wiss. Berlin, 3, 48 (1961).
54. H. Seeboth, Angew. Chem., 79, 329 (1967).
55. G. S. Bajwa, R. K. Brown, Canad. J. Chem., 47, 785 (1969).
56. G. S. Bajwa, R. K. Brown, Там же, 48, 2293 (1970).
57. A. Baeyer, Lieb. Ann., 131, 251 (1864).
58. T. J. Davis, H. W. Underwood, J. Am. Chem. Soc., 44, 2595 (1922).
59. W. Heintz, Lieb. Ann., 133, 65 (1865).
60. М. П. Герчук, С. З. Тайц, Ж. общей химии, 20, 1910, 1917 (1950).
61. F. Kurzer, J. Chem. Soc., 1951, 1258.
62. В. И. Ставровская, Ж. общей химии, 24, 1038 (1954).
63. В. И. Ставровская, М. О. Колосова, Там же, 25, 558 (1955).
64. М. П. Герчук, Д. А. Лившиц, С. З. Тайц, Там же, 20, 924 (1950).
65. Д. Ф. Кутепов, А. А. Поташник, Там же, 30, 2489 (1960).
66. И. М. Қозан, Д. Ф. Кутепов, Там же, 21, 1050 (1951).
67. R. Jainin, Helv. Chim. Acta, 35, 1414 (1952).
68. И. В. Ридель, М. П. Герчук, Ж. общей химии, 28, 1306 (1958).
69. Б. А. Порай-Кошиц, Там же, 7, 611 (1937).
70. П. Петренко-Критченко, И. Шеттле, ЖРФХО, 44, 298 (1912).

Институт физической химии им. Л. В. Писаржевского, Киев