

УДК 541.614

ЭЛЕКТРОННЫЕ И ПРОСТРАНСТВЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ В ГЕТЕРОЛИТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ЦИКЛИЗАЦИИ

Валтер Р. Э.

Рассмотрены данные о влиянии электронных и пространственных эффектов заместителей, а также структуры соединяющего звена на константы скорости и равновесия реакций циклизации, протекающих как внутримолекулярное нуклеофильное присоединение к тригональному атому углерода. Выявлены общие закономерности, позволяющие прогнозировать легкость замыкания и стабильность гетероциклов.

Библиография — 166 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1374
II. Электронные эффекты заместителей у реагирующих групп	1376
III. Пространственные эффекты заместителей у реагирующих групп	1381
IV. Влияние структуры соединяющего звена	1383
V. Пространственные эффекты заместителей в соединяющем звене	1387

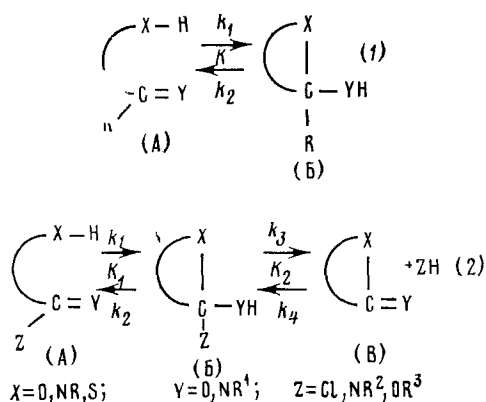
I. ВВЕДЕНИЕ

Оценка влияния структурных факторов на внутримолекулярные реакции циклизации позволяет предсказать степень легкости образования и стабильности гетероциклов [1—3]. Факторы, способствующие замыканию цикла, аналогичным образом действуют в реакциях рециклизации гетероциклов [4], при внутримолекулярном катализе [5—10], миграции ацильных и других групп [8, 10—12] и в других реакциях, которые протекают с образованием циклических переходных состояний или циклических интермедиатов. С проблемой влияния структурных факторов на внутримолекулярную циклизацию тесно связаны исследования механизмов ферментативных реакций [8, 9, 13—15], образования хелатов [16] и внутримолекулярной водородной связи [17—19].

Цель данного обзора — рассмотрение влияния электронных и пространственных эффектов заместителей у реагирующих групп и структуры соединяющего их звена (системы-носителя) на относительную устойчивость образующихся гетероциклов ($\lg K$, где K — константа кольчато-цепного равновесия) или на легкость их образования ($\lg k$, где k — константа скорости циклизации).

Ограничимся рассмотрением реакций внутримолекулярного нуклеофильного присоединения групп $O-H$, $N-H$, $S-H$ по полярным кратным связям $C=Y$ (1), протекающих с дальнейшим отщеплением (2) или без него, т. е. с сохранением или расщеплением тетраэдрического интермедиата; еще одно ограничение — рассмотрение замыкания лишь так называемых [2] нормальных, т. е. пяти-, шести- и семичленных гетероциклов¹. В уравнениях (1), (2) полукругом обозначен фрагмент молекулы, который является системой-носителем групп, реагирующих между собой.

¹ Влияние структурных факторов на реакции циклизации с образованием больших циклов рассмотрено в недавно опубликованном обзоре: *Illuminati G., Mandolini L.* Acc. Chem. Res., 1981, v. 14, p. 95.



Такой выбор позволяет использовать накопленный материал по кольчато-цепной изомерии органических соединений [20—23]; этот выбор продиктован прежде всего наличием в литературе количественных данных именно для таких реакций.

В реакции (1) термодинамическую устойчивость цикла будет характеризовать константа кольчато-цепного равновесия K или пропорциональная ее логарифму разность свободных энергий ΔG . Представляется наиболее рациональным рассмотреть влияние интересующих нас структурных факторов именно на константу равновесия K . Однако при этом следует учесть, что небольшие изменения структуры очень часто выводят систему из состояния таутомерного равновесия [12, 23], и теряется возможность использовать константу равновесия для поставленных целей. Использование энтальпийных и энтропийных (ΔH , ΔS) составляющих разности свободных энергий ограничено сравнительно небольшим количеством экспериментальных данных. Использование ΔH и ΔS с рядом трудно преодолимых неопределенностей, рассмотренных Дженком [9, с. 246], среди которых наиболее важной для реакций в растворах является необходимость введения поправок на сольватационные эффекты.

Энергетические аспекты внутримолекулярных реакций с отдельным анализом энтальпийных и энтропийных вкладов и их сопоставление с межмолекулярными реакциями приведены в обзоре [24]. Легко убедиться, что оценка отдельных составляющих разности потенциальных энергий открытой и циклической структуры, которые обусловлены изменением длин связей, деформацией валентных углов, несвязанными и электростатическими взаимодействиями, пространственным напряжением, сольватацией и образованием водородных связей, трудно осуществима экспериментально.

Использование константы скорости циклизации k_1 для оценки легкости образования кольца связано с другой неопределенностью. Превращение (A)→(B) (схема (1)) состоит из трех стадий: отрыв протона от группы X—H, образование связи X—C, присоединение протона к Y. Очередность этих стадий определяется кислотностью групп X—H и Y—H, а также протолитическими свойствами среды, и для разных систем не является одинаковой [23]. Легкость образования цикла будет характеризоваться константой k_1 (или соответствующей энергией активации ΔG^\ddagger) только в том случае, если самой медленной будет стадия замыкания цикла, т. е. образование связи X—C, и при этом переходное состояние будет иметь циклическое строение. Однако это не всегда так, ибо для некоторых кольчато-цепных таутомерных систем экспериментально показано, что скорость лимитируется стадией переноса протона [25—27].

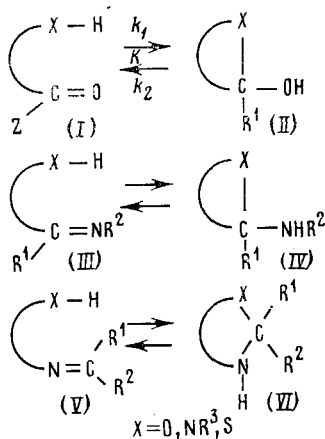
Пригодность термодинамических и кинетических характеристик второй группы реакций (2) для оценки устойчивости и легкости образования гетероциклов ограничена наличием стадии расщепления тетраэдрического интермедиата. Обычно равновесие (B)⇌(B) сильно смещено вправо, однако необходимо учесть, что константа равновесия $K=[B]/$

$[A]=K_1K_2$, а экспериментально определить K_2 можно только косвенным путем.

Использование для наших целей кинетически определенной константы скорости превращения $(A) \rightarrow (B)$ также будет корректно (с учетом приведенных выше соображений) только в том случае, если $k_1 < k_2$.

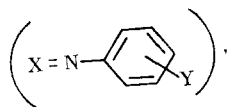
II. ЭЛЕКТРОННЫЕ ЭФФЕКТЫ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ У РЕАГИРУЮЩИХ ГРУПП

Рассмотрение большого количества кольчато-цепных равновесных систем типа $(I) \rightleftharpoons (II)$, $(III) \rightleftharpoons (IV)$ и $(V) \rightleftharpoons (VI)$ [23] позволяет заключить, что устойчивость циклической формы, образующейся в результате внутримолекулярного нуклеофильного присоединения группы $X-H$ по полярной кратной связи, возрастает в ряду атомов $X=O < N < S$ (разумеется, при равных или близких прочих структурных условиях).



Такой порядок согласуется с данными о константах равновесия межмолекулярных реакций присоединения по связи $C=O$ [28] и может быть объяснен как ростом нуклеофильности атома X , так и меньшей энергией напряжения [24] в серусодержащих гетероциклах по сравнению с кислород- и азотсодержащими.

Влияние нуклеофильности атома X на устойчивость циклического изомера можно проследить в ряду аминопроизводных с различными заместителями у атома азота. Так, введение электронодонорных заместителей Y в фенильную группу, находящуюся у атома азота

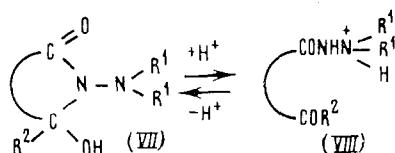


сдвигает равновесие в сторону циклической формы, а электроноакцепторные заместители приводят к сдвигу равновесия в обратном направлении [29, 30]. Сказанное подтверждается отрицательным значением константы ρ [30] при корреляции констант кольчато-цепного равновесия N -ариламидов 3,3-диметиллевулиновой кислоты с полярными константами заместителей Y (табл. 1).

N -Метилированные производные ($X=NCH_3$) почти всегда проявляют большую склонность к циклизации, нежели их незамещенные у азота аналоги ($X=NH$) [38—43]. Несколько исключений объясняются [44—46] пространственным влиянием метильной группы, дестабилизирующим циклическую структуру. При удлинении и разветвлении алкильного заместителя у атома азота оценить его электронное влияние не удастся, ибо пространственные эффекты действуют значительно сильнее.

Циклическую структуру дестабилизирует также понижение нуклеофильности атома азота путем введения к нему арильных или ацильных заместителей [23].

Протонирование диалкиламиногруппы в циклическом изомере N,N-диалкилгидразида 3-ацилкарбоновой кислоты протекает с раскрытием кольца ((VII)→(VIII)), депротонирование сопровождается обратным процессом [47, 48]. Это явление объясняется влиянием сильного —I-эффекта заместителя N⁺HR₂¹, понижающего нуклеофильность второго атома азота.



Более высокие значения констант кольчато-цепного равновесия в растворах 2-ацилмеркаптоперимидинов по сравнению с 2-ацилмеркаптобензимидазолами объяснялись [49] большей основностью перимидинового атома азота по сравнению с бензимидазольным.

В ряду 3- и 4-ацилкарбоновых кислот ((I)⇌(II), X=COO) можно хорошо проследить влияние структуры заместителя на константы кольчато-цепного равновесия. Наблюдается ярко выраженный сдвиг равновесия в сторону циклической формы в ряду заместителей: арил<алкил<H [21, 23]. Повышенная устойчивость открытых изомеров ароилкарбоновых кислот обусловлена не только пониженной электрофильностью углеродного атома группы AgCO, но и выигрышем в энергии сопряжения.

Для таутомерных систем, образующих циклическую форму за счет внутримолекулярного присоединения по связи C=N, картина влияния электронных эффектов заместителей у этой связи более сложна [50].

Для имино оксиальдегидов ((III)⇌(IV), X=O, R¹=H) равновесие значительно больше сминуто в сторону циклической формы, нежели для имино оксикетонов ((III)⇌(IV) X=O, R¹=CH₃) [51]. Подобным образом N-(2-оксиалкил)гидразоны альдегидов проявляют большую склонность к циклизации по сравнению с N-оксиалкилгидразонами кетонов [50, 52]. Однако в этом случае электронный эффект алкильной группы, понижающий электрофильность углеродного атома связи C=N, перекрывается более сильным пространственным эффектом алкильного заместителя, дестабилизирующим кольчатую структуру [50—52].

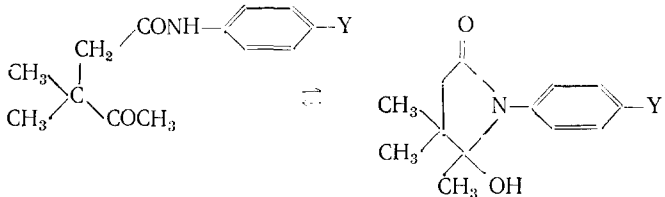
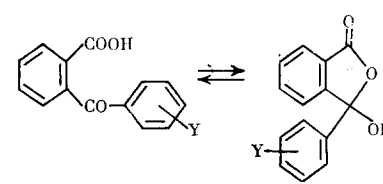
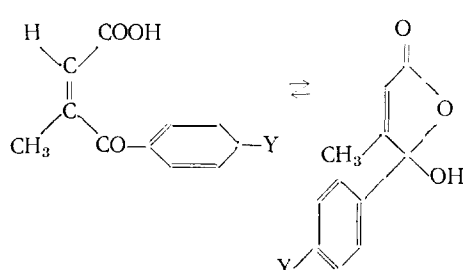
В ряду N-(2-меркаптоалкил)гидразонов ароматических альдегидов и кетонов обнаружен [53] обратный эффект: при переходе от производного бензальдегида к производному ацетофенона кольчато-цепное равновесие сдвигается в сторону циклической формы, что объясняется влиянием нарушения сопряжения >N—N=C—Ag в открытом изомере при введении метильной группы.

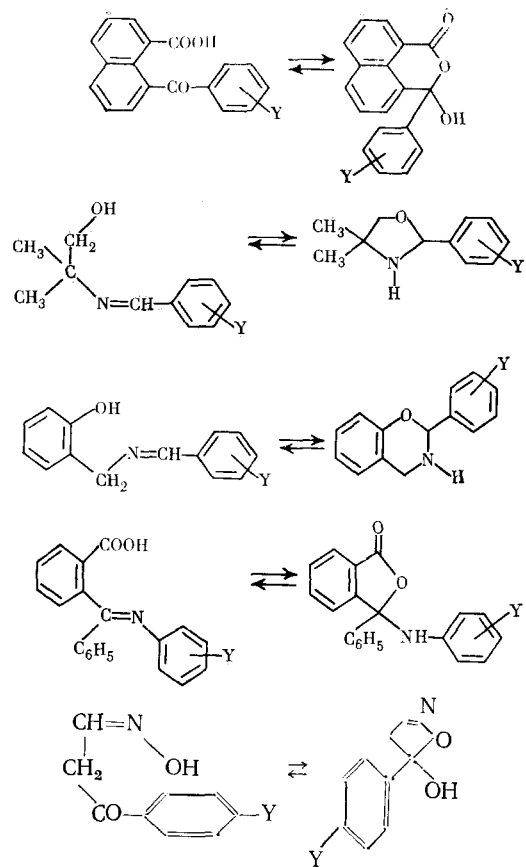
N-(2-Оксибензил)имины ароматических альдегидов проявляют меньшую склонность к циклизации, чем соответствующие производные ацетона или циклогексанона [35] из-за выигрыша в энергии сопряжения в открытом изомере.

У N-арилиминов 5-оксипентанала обнаружена повышенная устойчивость циклической формы по сравнению с N-алкилиминами [51, 54, 55]. Этот любопытный эффект авторы объясняют выигрышем в энергии при p—π-сопряжении неподеленной пары электронов атома азота с арильным кольцом в циклическом изомере по сравнению с π—π-сопряжением, нарушенным, по мнению авторов, из-за некопланарности системы C=N—Ag в открытом изомере.

Введение ацильной группы к иминному атому азота имино 2-бензилбензолсульфамидов стабилизирует кольчатую структуру 3-ацциламино-3-фенилбензотиазолин-1,1-диоксидов [56]. Введение электроноакцепторных заместителей Y в фенильные группы у связей C=O или C=N (R¹ и R² в соединениях (I)—(VI), как правило, сдвигает равновесие в сторону циклической формы, а электронодонорные заместители действуют в обратном направлении. Этот вывод подтверждает приведенные в

Примеры линейной корреляции констант кольчато-цепного таутомерного равновесия ($K = [B]/[A]$) с полярными константами заместителей Y в фенильном кольце, находящемся у реакционного центра

Кольчато-цепное равновесие (A) \rightleftharpoons (B)	Растворитель	Метод определения K	$\lg K/K_0$	n	r	Ссылки
	50%-ный водный пиридин	ПМР	$-1,38 \sigma^+$ $-1,85 \sigma$ $-1,45 \sigma^-$	8	$1,96$ $0,93$ $0,94$	[30]
	MeNO ₂ MeCN диоксан CHCl ₃	ИКС ИКС ИКС ИКС	$0,87 \sigma$ $0,60 \sigma$ $0,54 \sigma$ $1,15 \sigma$	9	— — — —	[31]
	диоксан	ИКС	$0,374 \sigma_I + 1,885 \sigma_R^0$	6	0,990	[32]



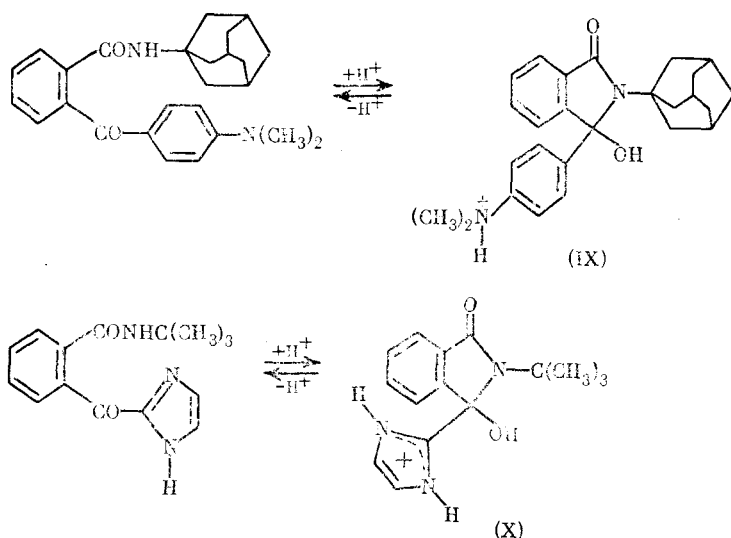
диоксан	ИКС	$1,286\sigma_I + 2,918\sigma_R^0$	8	0,970	[33]
CCl_4	ПМР	$0,856\sigma$ $0,543\sigma^+$	8	$0,973$ $0,999$	[34]
CDCl_3	ПМР	$0,738\sigma$ $0,680\sigma^+$	5	$0,993$ $0,999$	[34,35]
диоксан	УФС	$0,58\sigma$ $0,35\sigma^+$	7	$0,94$ $0,97$	[36]
$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	ПМР	$1,26\sigma^+$ $1,41\sigma_I + 1,26\sigma_R^+$	9	0,993	[37]

Примечания. K_0 — константа кольчато-цепного равновесия для незамещенного производного ($Y=H$), K — для замещенных производных, n — количество соединений с разными заместителями Y , r — коэффициент корреляции. Знак ρ -констант приведен в соответствии с условием $K=[B]/[A]$ (в работах [30, 34] константы равновесия рассчитаны по формуле $K=[A]/[B]$).

табл. 1 примеры линейной корреляции констант кольчато-цепного таутомерного равновесия ароилкарбоновых кислот и их N-арилиминов, N-(2-оксибензил)- и N-(2-оксиалкил) альдиминнов и 1-оксимино-3-арил-3-пропанонов с полярными константами заместителей Y ($\rho > 0$).

Кроме того, для некоторых систем, например для N-трет-алкил-2-ароилбензамидов, введение электроноакцепторных заместителей в ароматическую группу позволило получить циклические изомеры для соединений, которые в отсутствие таких заместителей не подвергались циклизации [57, 58]. При этом константы скорости взаимных превращений изомеров повышаются и равновесие сдвигается в сторону циклической формы [59].

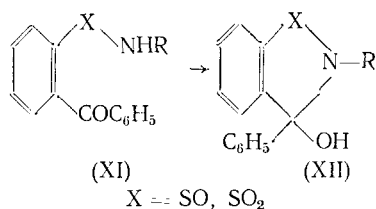
Недавно обнаружен [60—62] интересный пример стабилизации циклической формы N-трет-алкил-2-(4-диметиламинобензоил)-(IX) и 2-(имидазолилкарбонил)бензамидов (X) путем протонирования диметиламиногруппы или имидазольного кольца.



При протонировании азотсодержащего заместителя увеличивается его $-I$ -эффект, что повышает электрофильность углеродного атома группы $C=O$ и сдвигает равновесие в сторону циклической формы. Депротонирование сопровождается обратным процессом.

Многочисленные качественные и количественные данные [20—23] подтверждают общее правило: влияние электронных эффектов заместителей на относительную устойчивость циклических изомеров, которые образуются в результате внутримолекулярного нуклеофильного присоединения группы $X=H$ по полярным кратным связям $C=O$, $C=N$ и т. п., можно предсказать, оценивая влияние этих заместителей соответственно на нуклеофильность и электрофильность атомов, между которыми образуется связь при замыкании цикла. При повышении нуклеофильности атома X и/или при повышении электрофильности углеродного атома групп $C=O$, $C=N$ и т. п. равновесие сдвигается в сторону циклической формы.

Это правило относится не только к заместителям R^1 , R^2 и R^3 в соединениях (I)—(VI), но и к электронному влиянию структуры соединяющего звена и заместителей, входящих в это звено. Так, показано, что 2-бензоилбензолсульфинамиды способны к внутримолекулярной циклизации ((XI)→(XII), $X=SO$) [63], а для 2-бензоилбензолсульфамидов ((XI), $X=SO_2$), такая реакция неосуществима [64]. Это явление объясняется понижением нуклеофильности атома азота при переходе от сульфинамидной к сульфамидной группе.



Однако оценка электронного влияния структуры соединяющего звена на реагирующие группы сопряжена с трудностями, обусловленными перекрыванием электронных эффектов с пространственными, которые меняют геометрию сближения реагирующих групп.

Влияние электронных эффектов заместителей на константы кольчато-цепного равновесия можно хорошо прогнозировать в соответствии с принципом линейности свободных энергий в тех случаях, когда заместители вводятся в арильные группы, находящиеся у реакционных центров.

При изменении заместителей R^1 , R^2 или R^3 в соединениях (I)–(VI) в ряду H, алкил, арил оценить их электронное влияние значительно труднее, поскольку необходимо также учесть пространственное влияние заместителей, выигрыш в энергии стабилизации соответствующих изомеров за счет сопряжения связей $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$ или p -электронов азота с арильным заместителем, стабилизацию отдельных изомеров за счет образования внутри- и межмолекулярных водородных связей или различных сольватационных эффектов.

Оценка [23] термодинамической устойчивости циклических изомеров по изменению нуклеофильности и электрофильности реакционных центров вызвала возражения [65], поскольку кинетическая характеристика использовалась для оценки термодинамических величин. Хотя обычно устойчивость соответствующих циклических изомеров хорошо коррелирует с рядом нуклеофильности $\text{O} < \text{N} < \text{S}$ по отношению к электрофильному углероду, можно согласиться, что при сопоставлении различных атомов X, действующих в качестве нуклеофильных центров, необходимо учитывать и такие факторы, как разное напряжение образующихся циклов, разная способность к образованию водородных связей и т. п.

Однако под влиянием заместителей разность свободных энергий изомеров меняется пропорционально разности свободных энергий активации, т. е. полярные константы заместителей коррелируют как с константами равновесия, так и с константами скорости реакции [66].

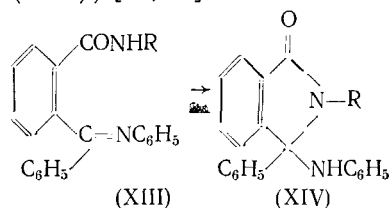
Иными словами, изменения строения карбонильных соединений отражаются на скорости и равновесии некатализируемых реакций присоединения по карбонильной группе сходным образом, поскольку как переходное состояние, так и конечный продукт будут дестабилизироваться электроноакцепторными заместителями в меньшей мере, чем исходное карбонильное соединение [28].

III. ПРОСТРАНСТВЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ У РЕАГИРУЮЩИХ ГРУПП

Для оценки пространственного влияния заместителей у реагирующих групп на относительную устойчивость циклических изомеров обычно рассматривают влияние заместителей на возможность оптимального внутримолекулярного сближения реакционных центров. Более глубокий подход включает расчет или эмпирическую оценку разности энергий несвязанных взаимодействий между заместителем и остальной частью молекулы в открытом и в циклическом изомерах.

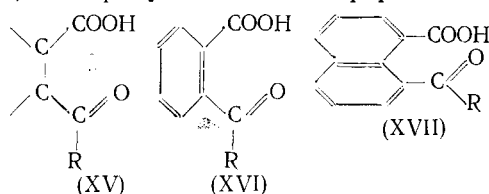
Удлинение и разветвление алкильного заместителя, находящегося у атома азота аминокарбонильных соединений ($(\text{I}) \rightleftharpoons (\text{II})$, $\text{X} = \text{NMe} > \text{NEt} > \text{NPr-изо} > \text{NБу-трет}$) дестабилизирует циклическую структуру. Имеются примеры такого влияния на кольчато-цепную изомерию N-мозамещенных амидов ацилкарбоновых кислот [21, 23, 56, 57, 67–69], N-(3-оксоалкил)-N'-алкилтиомочевин [70], S-(2-оксоалкил)дитиокарбаматов [71] и других соединений [23]. Подобные закономерности наблюда-

ются и для реакций внутримолекулярного присоединения по связи $C=N$. Для осуществления изомеризации $(XIII) \rightarrow (XIV)$ в ряду заместителей у амидного атома азота $R = Pr, PhCH_2, \text{изо-}Pr, \text{трет-}Bu$ требуются все более жесткие условия [72]. В случае *N*-трет-бутиламида впервые удалось осуществить обратную реакцию — термическую изомеризацию аминолактама $((XIV) \rightarrow (XIII))$ [73, 74].



Разветвление алкильного заместителя у кетогруппы (R^1 в формулах (I), (II)) в разных системах противоположным образом влияет на устойчивость циклической формы:

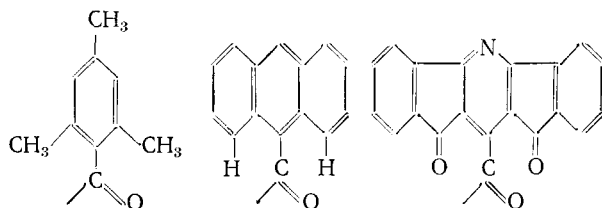
1. Если соединяющее звено содержит двойную связь или ароматическое кольцо в сопряжении с кетогруппой, как это имеет место в *цис*-3-ацилакриловых (XV) [75], 2-ацилбензойных (XVI) [76] и 8-ацилнафтоиновых (XVII) [33] кислотах, то увеличение объема алкильного заместителя R в ряду $Me < Et < \text{изо-}Pr < \text{трет-}Bu$ сдвигает равновесие $(I) \rightleftharpoons (II)$, $(X=COO)$ в сторону циклической формы.



При увеличении объема R кетогруппа «выворачивается» из плоскости двойной связи или ароматического кольца и принимает конформацию, наиболее выгодную для осуществления внутримолекулярного присоединения; к тому же электрофильность карбонильного атома углерода увеличивается за счет понижения эффекта сопряжения при нарушении копланарности. Все это дестабилизирует открытую структуру. В ряду 8-ацилнафтоиновых кислот (XVII) [33] константы кольчато-цепного равновесия хорошо коррелируют со стерическими константами заместителей Тафта (E_s) ($\lg K/K_0 = -0,60 E_s, r = 0,977$).

2. Если соединяющее звено образует конформационно-мобильную цепь, наблюдается обратный эффект: увеличение объема заместителя R дестабилизирует циклическую структуру. Так, при разветвлении заместителя содержание циклической формы понижается в рядах *S*-(2-оксоалкил)дитиокарбаматов [71], 2-ацилметилмеркаптобензимидазолов [49, 77], 2-ацилметилмеркаптопериимидинов [49], 1-(2-оксоалкил)-3-фенилтриазенов [29]. Этот эффект выражается менее четко, чем первый, имеются исключения. Так, например, влияние разветвленности алкильного заместителя у кетогруппы на константы кольчато-цепного равновесия 1-оксимино-3-алкил-3-пропанонов [37] весьма сложно и не поддается корреляции с пространственными константами заместителей E_s .

Специфическое пространственное влияние на кетогруппу оказывают 2,6-диметилзамещенные фенильные остатки, а также антрил-9 и аналогичные конденсированные системы:



Плоскость этих заместителей «вывернута» из плоскости кетогруппы, поэтому *o*, *o'*-метильные группы мезитила, *пери*-протоны антрила и атомы кислорода конденсированной системы дибензоиленипиридина препятствуют внутримолекулярной нуклеофильной атаке группы XH, направленной перпендикулярно плоскости связи C=O. По этой причине амиды 2-(2,4,6-триметилбензоил)- [78], 2-(антроил-9)- [79] и 2-[2,3(CO), 6,5 (CO)дибензоиленизоникотиноил] бензойной кислот [80] независимо от строения заместителя у атома азота имеют открытую структуру и не подвергаются циклизации в условиях щелочного катализа. Подобные примеры известны и для карбоновых кислот — 2-(2,4,6-триметилбензоил)бензойной и 8-(2,4,6-триметилбензоил)нафтойной [81], а также для замещенных карбинолов 2-R¹COC₆H₄CR₂OH, R=Me или Ph R¹=2,4,6-триметилфенил [82] или 9-антрил [83] и для 2-окси-1,4-ди(2,4,6-триметилфенил)-1,3,4-бутантриона [84].

Удлинение и разветвление алкильных заместителей у азометиновой связи (R¹, R² в формулах (III) — (VI) также дестабилизируют циклическую структуру. Так, например, константы кольчато-цепного равновесия N-метил-N-(1-окси-1-фенилпропил-2)гидразонов алифатических альдегидов [85] понижаются с увеличением объема алкильного заместителя в ряду: Me < Et < *изо*-Pr < *трет*-Bu. То же самое наблюдается для N-2-окси- [50] или 2-меркаптоалкилгидразонов альдегидов и кетонов [53, 65] и для N-алкилиминов оксикарбонильных соединений [51, 55].

IV. ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ СОЕДИНЯЮЩЕГО ЗВЕНА

Для выяснения влияния структуры соединяющего звена необходимы систематические исследования равновесий и скоростей внутримолекулярных реакций между одной и той же парой функциональных групп, при изменении структуры системы-носителя в широких пределах. К сожалению, таких исследований, охватывающих широкий набор различных структур, в литературе описано мало. Константы кольчато-цепного равновесия в разных исследованиях определены в различных условиях и разными методами [23], что снижает ценность информации, получаемой при их сопоставлении.

Проблема оценки влияния структуры соединяющего звена на легкость образования цикла и его устойчивость весьма сложна. При этом возможны два подхода: 1) оценка структурных возможностей сближения реагирующих групп при пространственной ориентации, оптимальной для внутримолекулярной реакции; 2) оценка структуры с точки зрения энтропийных и энтальпийных вкладов (деформация длин и углов связей, несвязанные и электростатические взаимодействия, напряжение и др.) в энергию образования цикла [24].

Расширение исследований такого направления преследовало цель создать модельную систему, позволяющую объяснить огромные скорости ферментативных реакций по сравнению с обычными бимолекулярными реакциями. При этом появились новые концепции, такие как «контроль стереозаселенности» (stereopopulation control) [86—90] и «орбитальное управление» (orbital steering) [91—93].

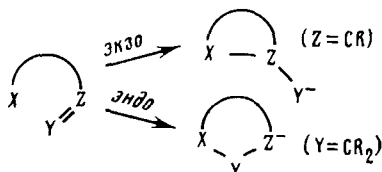
Согласно концепции контроля стереозаселенности, очень большое ускорение реакций лактонизации *o*-оксигидрокоричных кислот, наблюдаемое при введении метильных групп в цепь и в фенильное кольцо, объясняется увеличением содержания реакционноспособного конформера, в котором оба реакционных центра ориентированы оптимально. Позднее было показано [94, 95], что этот эффект не может обеспечить столь большое ускорение реакции, и наиболее значимую роль здесь играет увеличение энергии напряжения в открытой структуре при введении метильных групп.

Концепция орбитального управления объясняет огромное увеличение скорости внутримолекулярной лактонизации оксикарбоновых кислот, достигаемое путем целенаправленного изменения структуры соединяющего звена, созданием пространственных предпосылок для опти-

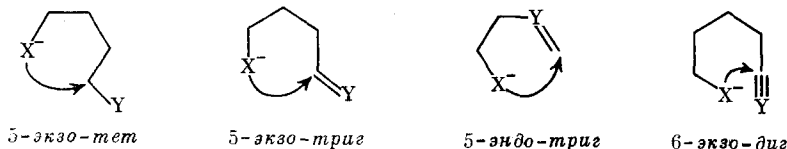
мальной взаимной угловой ориентации реагирующих центров. Эта концепция подвергалась критике [96—98] за упрощение сложной картины ферментативных реакций и за явную переоценку фактора оптимальной геометрической ориентации реагирующих групп.

Другой подход к решению этой проблемы [27, 99—101] основывается на использовании рентгеноструктурных данных о кристаллической структуре специально подобранных бифункциональных соединений для выяснения оптимальной геометрии сближения реагирующих групп при их минимальноэнергетической реакции. Так, на базе рентгеноструктурных исследований серии аминокетонов выяснено, что оптимальный угол, под которым нуклеофильный атом азота приближается к связи $C=O$ ($\angle N...C=O$) при нуклеофильном присоединении к кетогруппе, составляет $\sim 107^\circ$, а не 90° , как предполагалось ранее. Для атома кислорода как нуклеофила этот угол находится в пределах $100—110^\circ$ [102].

На основании простых соображений о стереохимических требованиях внутримолекулярных реакций предложены [103—107] простые эмпирические законы о преимущественном протекании различных типов циклизации. При этом введена удобная классификация таких реакций. Образование меньшего из двух возможных циклов называют *экзо-циклизацией*, а образование большего цикла — *эндо-циклизацией*:



Приставки «тет-», «триг-» и «диг-» обозначают тетраэдрическую, тригональную или дигональную геометрию атома углерода, атакуемого нуклеофилом, а цифра — количество членов в образующемся цикле, например:



Если X — атом элемента второго периода, то благоприятными являются процессы 3-, 4-, 5-, 6- и 7-*экзо-тет*-, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-*экзо-триг*-, 6- и 7-*эндо-триг*-, 5-, 6- и 7-*экзо-диг*-, 3-, 4-, 5-, 6-, и 7-*эндо-диг*-циклизации. Неблагоприятны, но при определенных условиях все же возможны процессы 3-, 4- и 5-*эндо-триг*-, 3- и 4-*экзо-диг*-циклизации [103].

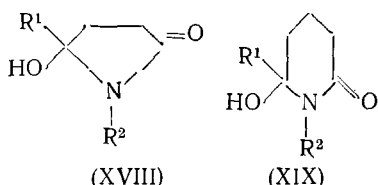
Ясно, что эти законы носят самый общий характер и возможность их практического использования весьма ограничена, ибо при определении благоприятности процесса циклизации не учитываются такие важные факторы, как строение соединяющего звена, наличие в нем заместителей, природа реагирующих групп. В табл. 1 приведен пример неблагоприятной 5-*эндо-триг*-циклизации, протекающей все же как кольчаточный таутомерный процесс: N-2-оксипалимин ароматического альдегида \rightleftharpoons оксазолидин² [34].

Скорость образования и предпочтительная устойчивость пятичленной или шестичленной кольчатой системы зависит от природы реагирующих функциональных групп и структуры соединяющего их звена.

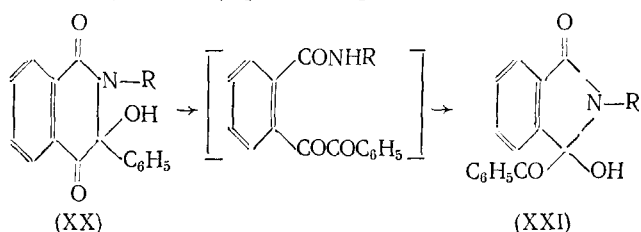
При определенном наборе заместителей R^1 и R^2 амиды 3-ацилпропионовых кислот образуют устойчивые пятичленные оксилактамы (XVIII) [39, 108], в то время как получить шестичленные оксилактамы

² Пример более быстрой «неблагоприятной» 5-*эндо-триг*-циклизации по сравнению с «благоприятным» процессом 6-*эндо-триг*-циклизации обнаружен также в работе: Lambert J. B., Majchrzak M. V. J. Am. Chem. Soc., 1980, v. 102, p. 3588.

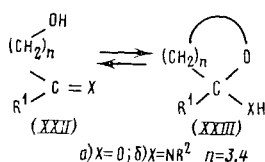
(XIX) из аналогично замещенных амидов 4-ацилмасляных кислот вообще не удается.



Большую устойчивость пятичленных оксилактамов по сравнению с шестичленными подтверждает легко протекающая изомеризация с сужением кольца (XX) → (XXI) [109, 110].

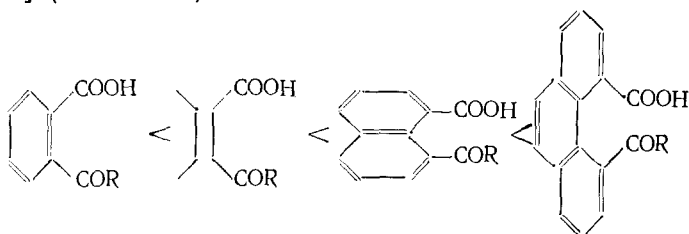


В ряду 3-ацилпропанолов и 4-ацилбутанолов ((XXIIa) ⇌ (XXIIIa)), наоборот, константы кольчато-цепного равновесия имеют более высокие значения [111] при замыкании шестичленного кольца. То же самое имеет место в случае их N-алкилиминов ((XXIIб) ⇌ (XXIIIб)) [51].

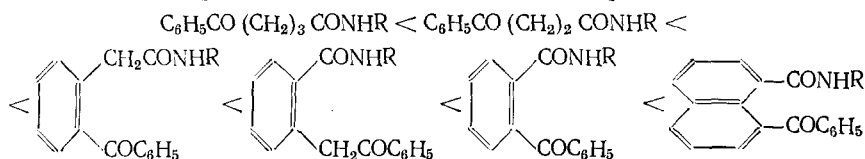


Из сопоставления констант скоростей для большого набора реакций циклизации (см. табл. 13 в монографии [7]) явствует, что при внутримолекулярном замещении у тетраэдрического углерода, если соединяющее звено состоит из *sp*³-атомов углерода, то пятичленный цикл замыкается значительно легче, чем шестичленный. Относительная скорость замыкания шестичленного цикла повышается при введении *sp*²-атомов углерода в цепь, а также в случае реакций внутримолекулярного присоединения к тригональному атому углерода.

Предложен [33] ряд ацилкарбоновых кислот, в котором при соответственно одинаковых заместителях R устойчивость циклической формы возрастает; константы кольчато-цепного равновесия приведены в монографии [23] (см. табл. 3):

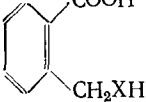
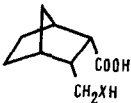
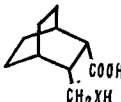

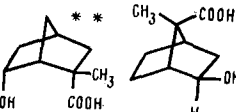
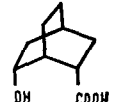
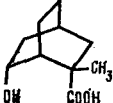
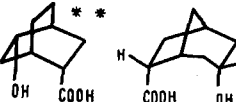
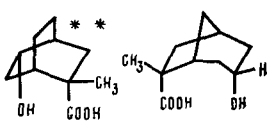


Повышение устойчивости кольчатой формы в аналогичном ряду наблюдалось [23, 38] для амидов 3- и 4-бензоилкарбоновых кислот:



ТАБЛИЦА

Влияние строения соединяющего звена на константы равновесия и скорости лактонизации окси- и меркаптокарбоновых кислот в условиях кислотного катализа [92, 93]

Окси- или меркаптокарбоновая кислота	X = O		X = S	
	K	lg k _{отн}	K	lg k _{отн}
CH ₃ CH ₂ XH + CH ₃ COOH *	7·10 ⁻²	0,00	6,6·10 ⁻⁴	0,00
HX (CH ₂) ₃ COOH	6,15	1,90	2,44	2,58
HXCH(CH ₃)(CH ₂) ₂ COOH	11,13	2,07	—	—
	—	2,50	—	2,97
	2810	3,82	110	1,95
	—	5,14	63	3,67
	12 740	6,01	>100	5,91
	—	2,44	—	—
	—	2,94		
	—	4,99		
	—	3,96		
	—	5,68		

* Константы скорости, принятые за единицу, составляют соответственно для X=O; k=1,09·10⁻³ л/мол·мин, для X=S; k=3,2·10⁻⁶ л/мол·мин.

** Структуры, приведенные в скобках, при повторном исследовании оказались ошибочными [112—115]; рядом приведены исправленные структуры.

В работах [92, 93] рассмотрено влияние структуры соединяющего звена на константы равновесия и скорости реакций лактонизации и тиолактонизации окси- и меркаптокарбоновых кислот (табл. 2); эти данные сопоставлены с константами скорости соответствующих межмолекулярных реакций. Легко убедиться, что незначительные изменения структуры соединяющего звена могут оказать огромное влияние на скорость и равновесие внутримолекулярной реакции. При сопоставлении лактонизации и тиолактонизации (табл. 2) хорошо видно, что одна и та же структура системы-носителя по-разному влияет на скорости этих реакций: соотношение констант скорости лактонизации и тиолактонизации меняется в пределах двух порядков, хотя общая тенденция соблюдается.

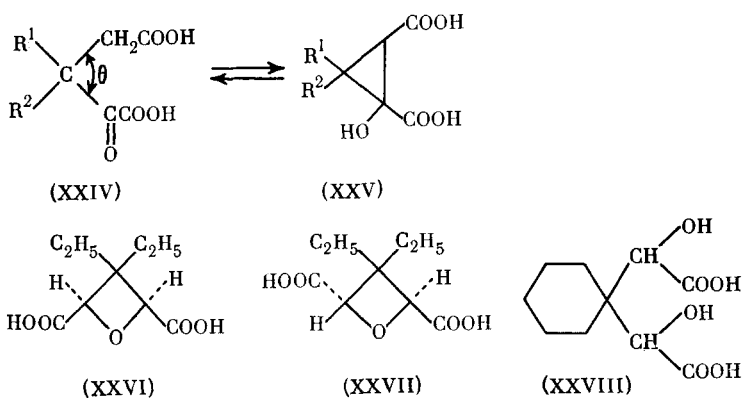
Из приведенных примеров видно, что легкость образования и стабильность циклической формы (гетероцикла) возрастают с увеличением жесткости соединяющего звена, т. е. с понижением его конформационной мобильности, при соблюдении условия возможности пространственного сближения реагирующих групп и их оптимальной взаимной ориентации. Так, в рассмотренных структурах кетокрбоновых кислот и их амидов кетогруппа способна свободно вращаться вокруг связи C—CO и принять такую конформацию, при которой нуклеофильный агент (O или N) может приблизиться перпендикулярно к ее плоскости. Невыполнение этого условия в молекулах производных антрахинон-1-карбоновой кислоты [116] препятствует циклизации.

Выявление общих закономерностей влияния структуры соединяющего звена на константы скорости и равновесия внутримолекулярных реакций затруднено вследствие различия пространственных требований для разных реагирующих групп. Как видно из рассмотренных примеров и данных табл. 2, прямые корреляции между структурой соединяющего звена и $\lg K$ или $\lg k$ внутримолекулярных реакций не соблюдаются при замене пар реагирующих групп.

V. ПРОСТРАНСТВЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ В СОЕДИНЯЮЩЕМ ЗВЕНЕ

1. Эффект Торпа — Ингольда

Введение алкильных групп к атомам углерода, находящимся в цепи между реагирующими группами и особенно введение двух групп к одному атому увеличивает скорость циклизации и сдвигает равновесие в сторону циклической структуры. Этот эффект обычно именуется «гем-диметильным», «гем-диалкильным» или «эффектом Торпа — Ингольда» [1, 2, 7, 8, 9, 16]. Первое теоретическое объяснение дано в работах Торпа и Ингольда [117, 118], которые обнаружили эффект на примере кольчато-цепной изомерной системы, включавшей, как они полагали, превращения (XXIV) \rightleftharpoons (XXV). Наблюдалось [119] резкое возрастание содержания циклического изомера при введении двух алкильных групп R^1 , R^2 и увеличении их объема. Авторы объяснили это явление уменьшением валентного угла θ .

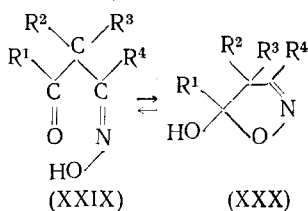


Однако позднее методом ПМР структуры (XXIV), (XXV) были опровергнуты и вместо них предложены [120, 121] исправленные структуры (XXVI) — (XXVIII); это значительно снизило популярность концепции Ингольда. Исследование внутримолекулярной водородной связи в 2-замещенных 1,3-пропандиолах методом ИК-спектроскопии показало [18], что при введении заместителей к среднему атому углерода угол $C-C-C$ немного уменьшается, однако такое уменьшение не может играть существенной роли при замыкании пяти- и шестичленных циклов.

Более важную причину влияния *гем*-диалкильной группы на реакции циклизации Хэммонд [1] видел в ограничении свободного вращения вокруг связей $C-C-C$ в открытом изомере при введении двух объемистых групп к среднему атому углерода и, таким образом, в появлении энтропийных факторов, благоприятных для циклизации. В развитие этой идеи была предложена термодинамическая концепция [122], основанная на сравнении энтальпии и энтропии для линейных и циклических структур: Для гексанов и циклогексанов показано, что при наличии алкильных заместителей в циклах существует меньше скошенных несвязанных взаимодействий, чем в открытых цепях. Это означает, что энтальпийные факторы в большей степени благоприятствуют циклизации метилзамещенной цепи по сравнению с незамещенной. Кроме того, разветвление, ограничивая внутреннее вращение, понижает энтропию соединений с открытой цепью, но не может существенно изменить энтропию циклических соединений, поскольку они имеют меньшую свободу внутреннего вращения. Понижение ΔH и повышение ΔS для реакций циклизации пентана и гексана в газовой фазе при введении двух метильных групп к одному атому углерода приводит к увеличению константы равновесия на 2—3 порядка (см. [7], стр. 59).

При исследовании кольчато-цепной таутомерии 1-оксимино-3-пропанов (XXIX) \rightleftharpoons (XXX) обнаружено [37], что в растворе 3-метил-4-спиро-пропано-5-окси-5-фенил- Δ^2 -изоксазолина (XXX), $R^1=Ph$, $R^2, R^3=-(CH_2)_2$, $R^4=Me$, так же как и соответствующего 4,4-диметилпроизводного (XXX), $R^1=Ph$, $R^2=R^3=R^4=Me$, открытая таутомерная форма отсутствует в пределах чувствительности методов ИКС и ПМР. Поскольку для 4-незамещенного производного наблюдалось равновесие (XXIX) \rightleftharpoons (XXX), этот факт опровергает концепцию Ингольда, так как угол $(CH_2)_2C<$ не уменьшен, а даже увеличен по сравнению с углом

$H_2C<$. Стабилизацию кольчатого изомера (XXX) при спироциклопропановом замещении в положении 4 можно объяснить лишь ограничением свободы вращения или появлением пространственного напряжения в открытом изомере изоксазолина (XXIX).



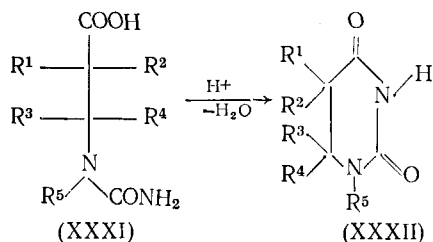
Положительное влияние алкильных заместителей в соединяющем звене на константы скорости и равновесия наблюдалось при ангидридации янтарных кислот [123] и их N-фенилмоноамидов [124], лактонизации 4-оксимасляных и 5-оксивалериановых кислот [125], при кольчато-цепной таутомерии левулиновых кислот [126] и во многих других кольчато-цепных таутомерных системах [20, 23, 50], а также в реакциях присоединения с внутримолекулярной циклизацией [127], при внутримолекулярном катализе, протекающем через циклическое переходное состояние [5—9], при образовании внутримолекулярной водородной связи [17].

Влияние метильных заместителей на константы скорости циклизации 3-уреидопропионовых кислот (XXXI)→(XXXII) [129]

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	lg k _{отн}
H	H	H	H	H	0,00
Me	H	H	H	H	0,07
H	H	Me	H	H	0,45
эритро-Me	H	Me	H	H	-0,08
трео-Me	H	H	Me	H	0,47
Me	Me	H	H	H	-0,46
H	H	Me	Me	H	1,25
H	H	H	H	Me	1,66

Влияние алкильных заместителей на константы скорости и равновесия циклизации зависит от их пространственного объема, положения в соединяющем звене и конформационной мобильности самого соединяющего звена. Если реагирующие группы разделены цепью из трех sp^3 -углерода, то наибольшее влияние оказывает введение алкильных заместителей к среднему атому [125, 128]. Метильные группы у углеродного атома, находящегося в α -положении к реагирующей группе, в частности к группе C=O, могут оказать противоположное влияние из-за пространственного экранирования реакционного центра. На примере циклизации метилзамещенных 3-уреидопропионовых кислот ((XXXI)→(XXXII)) можно проследить за влиянием местоположения метильного заместителя (табл. 3) [129].

Введение двух метильных групп в α -положение по отношению к карбоксильной группе даже замедляет циклизацию, в то время как две метильные группы у β -атома углерода сильно ускоряют ее.



Дестабилизация циклической структуры при введении метильной группы к атому углерода в α -положении по отношению к группе C=O наблюдалась при кольчато-цепной таутомерии N-(3-оксоалкил)-N'-замещенных тиомочевин [70] и 1-(2-оксоалкил)-3-арилтриазенов [29].

Влияние алкильных заместителей у sp^3 -атома углерода усиливается при увеличении конформационной жесткости соединяющего звена, что хорошо видно на примере реакций лактонизации (XXXIII)→(XXXIV) и (XXXV)→(XXXVI) (табл. 4) [130].

ТАБЛИЦА 4

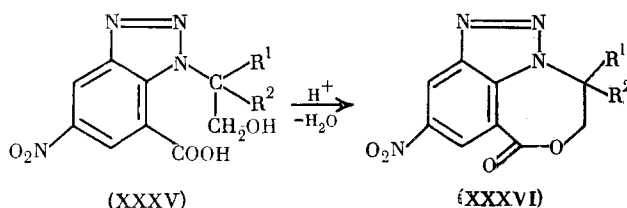
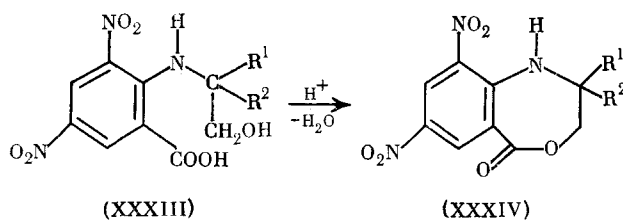
Влияние алкильных заместителей на константы скорости циклизации оксиэтильных производных нитрозамещенных антрилиновых ((XXXIII)→(XXXIV)) и триазолобензойных ((XXXV)→(XXXVI)) кислот [130]

R ¹	R ²	lg k _{отн}	
		(XXXIII) → →(XXXIV)	(XXXV) →(XXXVI)
H	H	0,00	0,00*
H	Et	0,57	0,04
Me	Me	1,38	4,86 (I)

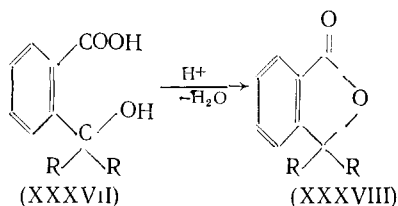
* $k_{\text{(XXXV)}}/k_{\text{(XXXIII)}} = 0,52$ ($R^1 = R^2 = \text{H}$).

Влияние заместителей на константы скорости реакций циклизации
(XXXIX)→(XL) и (XLI)→(XLII) [131, 140]

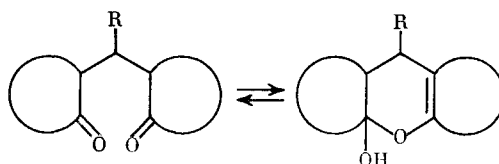
R ¹	R ²	lg k _{отн}		R ¹	R ²	lg k _{отн}	
		(XXXIX)→(XL)	(XLI)→ →(XLII)			(XXXIX)→(XL)	(XLI)→ →(XLII)
H	H	0,00	0,00	Ph	Et	—	2,33
Me	H	1,05	0,68	Ph	Ph	1,38	2,43
<i>изо</i> -Pr	H	0,53	1,52	Me	Me	1,80	1,36
Ph	H	0,63	0,61	Me	<i>изо</i> -Pr	—	2,34
Ph	Me	—	1,51	Me	<i>трет</i> -Bu	—	3,02



Введение двух метильных групп в метиленовую группу 2-оксиметилбензойной кислоты ((XXXVII), R=Me) ускоряет лактонизацию (XXXVII)→(XXXVIII) на четыре порядка [87] по сравнению с незамещенным аналогом (XXXVII), R=H, что намного превышает *гем*-диметильный эффект в соединяющих звеньях, содержащих только *sp*³-атомы углерода [131].

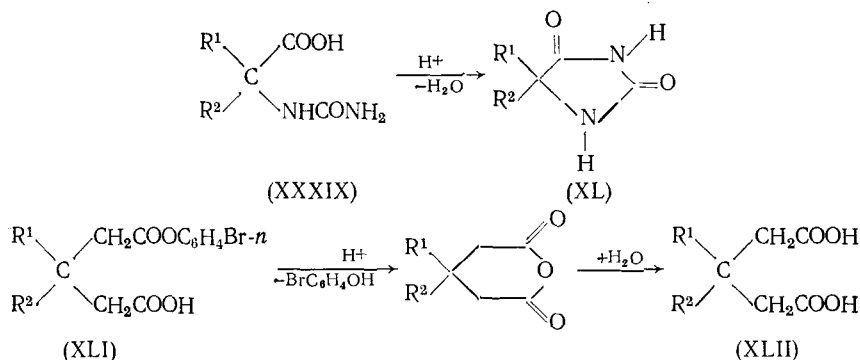


Сильная стабилизация циклической структуры при введении двух метильных групп в соединяющем звене типа *о*-C₆H₄CR₂ — отмечалась при исследовании кольчато-цепной таутомерии 2-ацилметилбензойных и 2-ацилфенилуксусных кислот [132, 133], а также их производных [134]. То же самое имеет место при введении хотя бы одного заместителя (R) к мостиковому углероду в бициклических кольчато-цепных таутомерных системах [135—139]:

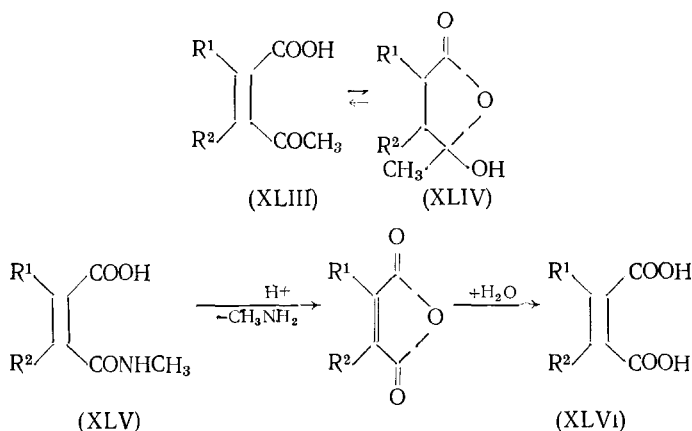


В реакции циклизации замещенных уреидоуксусных кислот (XXXIX)→(XL) [140] и в процессе гидролиза 4-бромфениловых эфиров 3-замещенных глутаровых кислот, протекающем с промежуточным образованием ангидрида ((XLI)→(XLII)) [131] обнаружена удовлетво-

рительная аддитивность влияния заместителей, а для последней реакции — даже удовлетворительная корреляция с пространственными константами заместителей E_s . Возможность такой корреляции все же подвергалась критике [141]. Ускоряющий эффект увеличивается с ростом объема заместителя (табл. 5). Влияние заместителей при переходе от одной реакционной серии к другой меняется весьма значительно.



Введение алкильных заместителей к sp^2 -атомам углерода в соединяющем звене также стабилизирует кольчатую структуру, очевидно, в результате повышения пространственного напряжения в открытой структуре [142]. Этот эффект четко проявляется при кольчато-цепной таутомерии *цис*-3-ацетилакриловых кислот (XLIII) \rightleftharpoons (XLIV), [143] и при гидролизе N-метилмалеамовых кислот (XLV) \rightarrow (XLVI), протекающем в условиях внутримолекулярного катализа с промежуточным образованием ангидрида [142] (табл. 6). Ускорение последней реакции происходит также при увеличении объема заместителя R^1 ($\text{Me} < \text{Et} < \text{изо-Pr} < \text{трет-Бу}$). Введение полиметиленовой цепочки в качестве заместителей R^1 и R^2 в малеамовой кислоте (XLV) позволило выявить влияние величины цикла на ускоряющий эффект присутствия карбоксильной группы при реакции гидролиза, т. е. на способность образовывать циклические переходные состояния. В случае циклогексенового производного (XLV), $\text{R}^1\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_4$ наблюдается значительное ускорение, все же не достигающее того уровня, который имеет место при наличии двух метильных заместителей.



При переходе к циклопентановой и циклобутеновой системам каталитический эффект карбоксильной группы исчезает, что объясняется неблагоприятным для образования циклического переходного состояния изменением валентных углов в ряду:

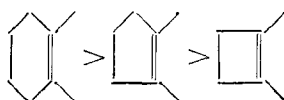
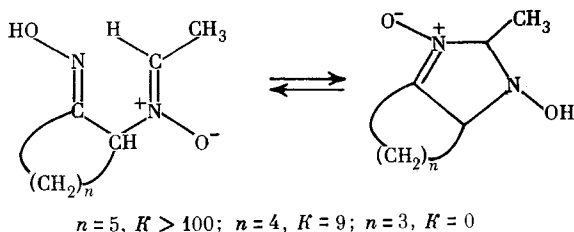


ТАБЛИЦА 6

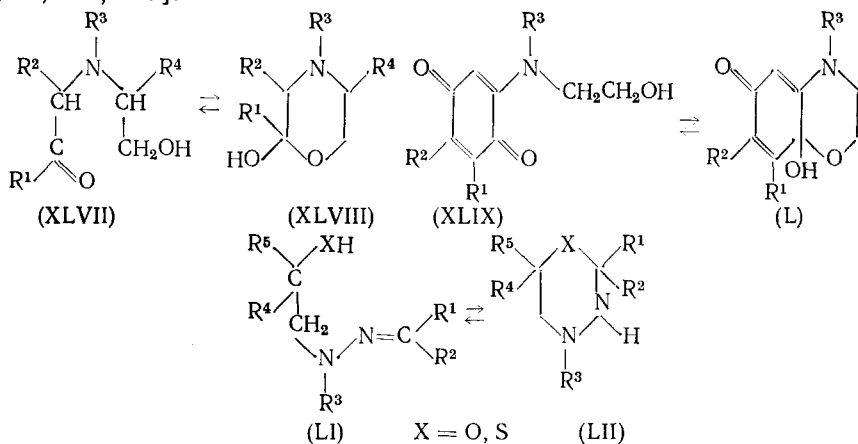
Влияние алкильных заместителей у sp^2 -атомов углерода на константы кольчато-цепного равновесия Кцис-3-ацетилакриловых кислот ((XLIII) \rightarrow (XLIV)) [143] и константы скорости гидролиза $k_{отн}$ N-метилмалеамовых кислот ((XLV) \rightarrow (XLVI)) [142]

R ¹	R ²	$\lg K$ (XLIII) \rightleftharpoons (XLIV)	$\lg k_{отн}$ (XLV) \rightarrow (XLVI)
H	H	1,2	0,00
Me	H	1,9	1,49
H	Me	3,6	—
Me	Me	5,2	4,37
	(CH ₂) ₄	—	2,73
	(CH ₂) ₃	—	-4,38
	(CH ₂) ₂	—	-5,38

Аналогичное влияние величины цикла наблюдалось [144] при кольчато-цепной таутомерии N-(2-оксиминоциклоалкил) нитронов:



Введение алкильной группы к атому азота, который находится в соединяющем звене, приводит к ярко выраженной стабилизации циклической структуры (см. табл. 3), что показано на примерах кольчато-цепной таутомерии, N-алкил-N-(2-оксикал) N-(2-оксоалкил) аминов ((XLVII) \rightleftharpoons (XLVIII)) [145, 146], 2-N-алкил-N-(2-оксиэтил)амино-1,4-бензохионов ((XLIX) \rightleftharpoons (L)) [147] и N-алкил-N-(2-окси- или 2-меркаптоалкил)гидразонов альдегидов и кетонов ((LI) \rightleftharpoons (LII)) [50, 52, 53, 65, 148, 149].



Введение алкильных заместителей R^3 и увеличение их объема сдвигает равновесие в сторону циклической формы, а при отсутствии заместителя у атома азота (т. е. при $R^3 = H$) соединения (XLVII), (XLIX) и (LI) преимущественно существуют в устойчивой открытой форме и таутомерного равновесия не наблюдается.

Автор работы [149] в качестве одной из возможных причин дестабилизации открытой структуры (LI) при увеличении объема заместителя R^3 кроме энтропийного фактора предполагает ослабление внутримолекулярной водородной связи $X-H \cdots NR^3$, однако X экспериментальных подтверждений такого предположения не приводится.

2. Эффект «поддержки» или пространственного содействия

Если реагирующие группы находятся в ароматическом кольце в *орто*-положении, то соседние алкильные или другие заместители создают пространственное напряжение, благоприятствующее внутримолекулярной циклизации [150]. Такое влияние называют эффектом «поддержки» или пространственного содействия. В табл. 7 приведена коли-

ТАБЛИЦА 7

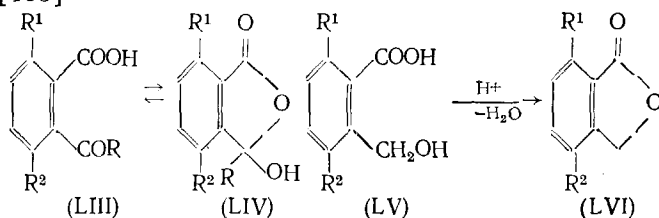
Пространственное содействие орто-заместителей в реакциях циклизации

R ¹	R ²	K ((LIII) \rightleftharpoons (LIV))		lg k _{ОТН} ((LV) \rightarrow (LVI)) [153]	lg k _{ОТН} ((LVII) \rightarrow (LVIII)) [86,87]	
		R=Me [151]	R=Ph [152]		R ⁴ =H	R ⁴ =Me
H	H	3,2 [*]	<0,1	0,00	0,00*	3,65*
Me	H	16	2,85	1,19	—	10,93**
H	Me	0,52	0,22	1,72	—	4,22*
Me	Me		13,3	2,50	0,83**	11,41*
						11,53**

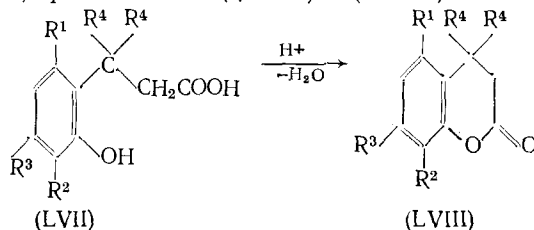
* R³=H.

**R³=Me.

чественная характеристика этого эффекта для кольчато-цепной таутомерии 2-ацетил- [151] и 2-бензоилбензойных [152] кислот ((LIII) \rightleftharpoons (LIV)), а также для лактонизации 2-оксиметилбензойных ((LV) \rightarrow (LVI)) [153]



и 3-(2-оксифенил)пропионовых ((LVII) \rightarrow (LVIII)) кислот [86, 87].

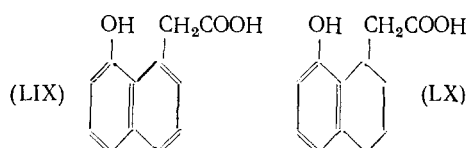


Постепенное введение метильных групп в молекулу 3-(2-оксифенил)пропионовой кислоты (LVII) позволяет выявить влияние местоположения метильных заместителей на константы скорости лактонизации в условиях кислотного катализа; при этом максимальное ускорение реакции достигает 11 порядков. Основная движущая сила ускорения лактонизации при введении метильных заместителей — пространственное напряжение в основном состоянии исходной молекулы, и с этой точки зрения нет принципиального различия между действием эффекта Торпа — Ингольда ((LVII), R⁴=Me) и эффекта пространственного содействия ((LVII), R¹=R²=Me).

Из табл. 7 видно, что ускоряющий эффект зависит от объема заместителя, в *орто*-положение к которому вводится метильная группа. Введение метильной группы в *орто*-положение к OH или введение двух метильных групп в *орто*-положения к группам OH и CH₂CH₂COOH вызывает ускорение лактонизации в 3—7 раз, в то время как метильная группа в *орто*-положении к группе CMe₂CH₂COOH ускоряет реакцию лактонизации на 7 порядков. Чрезвычайно большое ускорение лактонизации (LVII) \rightarrow (LVIII) объясняют тем, что метильные заместители R¹, R², R⁴ ограничивают свободу вращения по связям C—C и благопри-

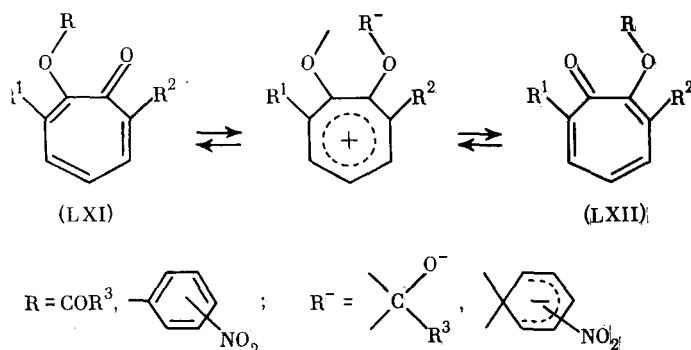
являются преимущественному образованию такой конформации, в которой обе реагирующие группы находятся в положении, оптимальном для реакции между ними [86, 87].

Показано [94], что такое большое ускорение циклизации при переходе от (LVII) $R^1=R^2=R^3=R^4=H$ (VIIa) к триметилзамещенному соединению (LVII), $R^1=R^2=R^4=Me$, $R^3=H$ (LVIIb) (в 10^{11} раз) не может быть создано только наличием оптимальной конформации (это подтверждено рентгеноструктурным анализом [90]); более существенную роль здесь играет пространственное напряжение в исходной молекуле. При сопоставлении константы скорости лактонизации кислоты (LVIIa) с константами скорости лактонизации 8-оксинафтилуксусной (LIX) и 8-окси-1,2,3,4-тетрагидронафтилуксусной (LX) кислот, моделирующих



фиксированную наиболее выгодную конформацию для реакции лактонизации ($k_{(LIX)}/k_{(LVIIa)}=2,1 \cdot 10^4$; $k_{(LX)}/k_{(LVIIa)}=1,5 \cdot 10^2$), видно, что наличие наиболее выгодной конформации обеспечивает ускорение лишь в 10^4 раз. Остальная доля ускорения реакции циклизации при переходе от (LVIIa) к (LVIIb), составляющая $\sim 10^7$, обусловлена энтальпийным эффектом пространственного напряжения в исходной молекуле, что подтверждено методом расчета с использованием модели эмпирического силового поля (empirical force field calculations) [95].

Эффект пространственного содействия хорошо проявляется в системе трополона при ацило- и арилотропной таутомерии (LXI) \rightleftharpoons (LXII) [12, 154—156].



Введение метильных или бензильных заместителей в положения 3 и 7 трополонового кольца стерически благоприятствует образованию циклического биполярного переходного состояния или интермедиата и ускоряет процесс миграции ацильных или арильных групп. При наличии только одного метильного заместителя ($R^1=Me$, $R^2=H$, $R=Me_2NCO$) равновесие (LXI) \rightleftharpoons (LXII) сдвигается в сторону пространственно менее загруженного таутомера (LXII), $K=4$ [156].

Из рассмотренных примеров (см. также [7]) явствует, что влияние алкильных заместителей в соединяющем звене на реакции циклизации зависит от многих факторов и трудно поддается количественному предсказанию. В последнее время намечается прогресс в этом направлении благодаря использованию расчетных методов.

Недавно обнаружена [129] хорошая линейная корреляция ($r=0,932 \div 0,993$) свободных энергий активации реакций циклизации метилзамещенных уреидопропионовых кислот ((XXXI) \rightarrow (XXXII)), а также ранее изученных реакций ангидридации сукцинаниловых [124] и янтарных [123] кислот, гидролиза *n*-бромфенилглутаратов ((XLI) \rightarrow (XLII)) [131] и лактонизации 4-оксимасляных и 5-оксивалериановых

кислот [125] с энергиями пространственного напряжения, оцененными на базе энтальпии образования гомоморфных углеводов [157].

Эмпирические расчетные методы силового поля [150, 158—163] успешно использовались для количественного предсказания ускорения лактонизации оксикарбоновых кислот при изменении структуры соединяющего звена и введении метильных заместителей [95, 164].

Возможности расчетных методов хорошо продемонстрированы в работах [165, 166] для реакций циклизации бромалкиламинов и их производных, замещенных алкильными группами в цепи. Наблюдалось хорошее совпадение расчетных и экспериментальных скоростей циклизации; при этом энтальпии активации были рассчитаны методом эмпирического силового поля, а энтропии активации получены из аналогичных формальных реакций циклизации гомоморфных алканов.

Расчетными методами подтверждено, что движущей силой эффекта Торпа-Ингольда в основном является энтальпийный фактор, а не энтропийный, как предполагалось ранее [86, 87].

ЛИТЕРАТУРА

1. Хэммонд Дж. В кн.: Пространственные эффекты в органической химии. М.: ИЛ, 1960, с. 431.
2. Илюел Э. В кн.: Стереохимия соединений углерода. М.: Мир, 1965, с. 185.
3. Райд К. В кн.: Курс физической органической химии. М.: Мир, 1972, с. 521.
4. Van der Plas H. C. Ring Transformation of Heterocycles. London — New York: Acad. Press, 1973, v. 1, 2.
5. Capon B. Quart. Rev. Chem. Soc., 1964, v. 18, p. 45.
6. Капон Б. Успехи химии, 1966, т. 35, с. 2020.
7. Capon B., McManus S. T. Neighbouring Groups Participation. New York — London: Plenum Press, 1976, v. 1.
8. Брюс Т., Бенкович С. Механизмы биоорганических реакций, М.: Мир, 1970.
9. Дженкс В. Катализ в химии и энзимологии. М.: Мир, 1972.
10. Павлова Л. В., Рачинский Ф. Ю. Успехи химии, 1968, т. 37, с. 1369.
11. Acheson R. M. Acc. Chem. Res., 1971, v. 4, p. 177.
12. Минкин В. И., Олехнович Л. П., Жданов Ю. А. Молекулярный дизайн таутомерных систем. Ростов-на-Дону: Изд. Ростовского ун-та, 1977.
13. Page M. I. Angew. Chem. Int. Ed., 1977, v. 16, p. 449.
14. Берзин И. В., Мартинек К. Основы физической химии ферментативного катализа. М.: Высшая школа, 1977.
15. Ферит Э. Структура и механизм действия ферментов. М.: Мир, 1980, с. 57.
16. Hine J. Structural Effects on Equilibria in Organic Chemistry. New York: Wiley-Intersci., 1975, p. 284.
17. Тичи М. В. В кн.: Успехи органической химии. М.: Мир, 1968, т. 5, с. 116.
18. Schleyer P. von R. J. Am. Chem. Soc., 1961, v. 83, p. 1368.
19. Kuhl L. P., Schleyer P. von R., Baitinger W. F., Ebersson L. Ibid., 1964, v. 86, p. 650.
20. Джонс П. Р. Успехи химии, 1966, т. 35, с. 1589.
21. Валтер Р. Э. Там же, 1973, т. 42, с. 1060.
22. Валтер Р. Э. Там же, 1974, т. 43, с. 1417.
23. Валтер Р. Э. Кольчато-цепная изомерия в органической химии. Рига: Зинатне, 1978.
24. Page M. I. Chem. Soc. Rev., 1973, v. 2, p. 295.
25. Юзефович Л. Ю., Шейман Б. М., Филиппова Т. М., Майрановский В. Г. Химия гетероцикл. соед., 1978, с. 758.
26. Юзефович Л. Ю., Шейман Б. М., Майрановский В. Г., Филиппова Т. М. Там же, 1979, с. 616.
27. Chadwick D. J., Dunitz J. D. J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1979, p. 276.
28. Дженке У. Р. В кн.: Современные проблемы физической органической химии. М.: Мир, 1967, с. 342.
29. Olsen C. E., Pedersen Ch. Acta Chem. Scand., 1973, v. 27, p. 2279.
30. Шейман Б. М., Юзефович Л. Ю., Денисова Л. Я., Филиппова Т. М., Майрановский В. Г., Березовский В. М. Химия гетероцикл. соед., 1977, с. 634.
31. Bhatt M. V., Kamath K. M. J. Chem. Soc. (B), 1968, p. 1036.
32. Bowden R., Henry M. P. J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1972, p. 201.
33. Bowden K., Last A. M. Ibid., 1973, p. 1144.
34. Paukstelis J. V., Lambing L. L. Tetrahedron Letters, 1970, p. 299.
35. McDonagh A. F., Smith H. E. J. Org. Chem., 1968, v. 33, p. 1.
36. Валтер Р. Э., Цукер В. П. Химия гетероцикл. соед., 1975, с. 1476.
37. Escalé R., Jacquier R., Ly B., Petrus F., Verducci J. Tetrahedron, 1976, v. 32, p. 1369.
38. Валтер Р. Э. Автореф. дис. на соискание уч. ст. докт. хим. наук. Рига: Рижский политехн. ин-т, 1975.
39. Chiron R., Graff Y. Bull. soc. chim. France, 1970, p. 575.
40. Bhatt M. V., Ravindranathan M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1973, p. 1160.
41. Валтер Р. Э., Зиньковская В. Р. Изв. АН ЛатвССР, сер. хим., 1973, с. 310.

42. Walter W., Rohloff Ch. Lieb. Ann. Chem., 1977, S. 485.
43. Uda M., Kubota S. J. Heterocycl. Chem., 1978, v. 15, p. 807.
44. Немерюк М. П., Сафонова Т. С. Химия гетероцикл. соед., 1971, с. 73.
45. Safoнова T. S., Sheinker J. N., Nemerjuck M. P., Peresleni E. M., Syrova G. P. Tetrahedron, 1971, v. 27, p. 5455.
46. Переслени Е. М., Мышкина Л. А., Турчин К. Ф., Филипенко Т. Я., Сафонова Т. С., Шейнкер Ю. Н. Химия гетероцикл. соед., 1979, с. 103.
47. Валтер Р. Э. Изв. АН ЛатвССР, сер. хим., 1970, с. 223.
48. Валтер Р. Э. Там же, 1970, с. 339.
49. Alper H., Lipshutz V. H. J. Org. Chem., 1973, v. 38, p. 3742.
50. Иоффе Б. В., Кузнецов М. А., Потехин А. А. Химия органических производных гидразина. Л.: Химия, 1979, с. 187.
51. Потехин А. А., Жданов С. Л. Химия гетероцикл. соед., 1979, с. 1317.
52. Потехин А. А. Ж. орг. химии, 1971, т. 7, с. 16.
53. Шевченко С. М. Автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. Л.: Ленинградский гос. ун-т им. А. А. Жданова, 1980.
54. Потехин А. А., Жданов С. Л., Гиндин В. А., Оглоблин К. А. Ж. орг. химии, 1976, т. 12, с. 2090.
55. Жданов С. Л. Автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. Л.: Ленинградский гос. ун-т им. А. А. Жданова, 1976.
56. Валтер Р. Э., Балодэ Д. Э., Кампаре Р. Б., Валтере С. П. Химия гетероцикл. соед., 1981, с. 1209.
57. Валтер Р. Э., Карливан Г. А. Изв. АН ЛатвССР, сер. хим., 1974, с. 705.
58. Карливан Г. А., Валтер Р. Э., Валтер С. П. Ж. орг. химии, 1977, т. 13, с. 805.
59. Кампаре Р. Б., Валтер Р. Э., Лиепиньш Э. Э., Карливан Г. А. Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим., 1981, с. 244.
60. Карливан Г. А., Валтер Р. Э. Ж. орг. химии, 1978, т. 14, с. 890.
61. Карливан Г. А., Валтер Р. Э., Кампаре Р. Б., Цикуре В. П. Химия гетероцикл. соед., 1979, с. 780.
62. Карливан Г. А., Валтер Р. Э. Там же, 1980, с. 335.
63. Балодэ Д. Э., Валтер Р. Э. Изв. АН Латв ССР, сер. хим., 1980, с. 227.
64. Балодэ Д. Э., Валтер Р. Э. Там же, 1979, с. 588.
65. Шевченко С. М., Потехин А. А. Химия гетероцикл. соед., 1979, с. 1637.
66. Джонсон К. Уравнение Гаммета. М.: Мир, 1977, с. 178.
67. Валтер Р. Э., Валтер С. П. Изв. АН ЛатвССР, Сер. хим., 1969, с. 704.
68. Валтер Р. Э., Валтер С. П., Кипиня А. Э. В сб.: Биологически активные соединения. Л.: Наука, 1968, с. 213.
69. Карливан Г. А., Цикуре В. П., Валтер Р. Э. Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим., 1980, с. 732.
70. Унковский Б. В., Игнатова Л. А., Зайцева М. Г. Химия гетероцикл. соед., 1969, с. 889.
71. Lamont R. W., Humphlett W. J., Blum W. P. J. Heterocycl. Chem., 1967, v. 4, p. 349.
72. Валтер Р. Э. Химия гетероцикл. соед., 1973, с. 762.
73. Валтер Р. Э., Карливан Г. А. Ж. орг. химии, 1976, т. 12, с. 238.
74. Валтер Р. Э., Карливан Г. А. Химия гетероцикл. соед., 1976, с. 1207.
75. Bowden K., Henry M. P. J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1972, p. 206.
76. Bowden K., Taylor G. R. J. Chem. Soc., B, 1971, p. 1390.
77. Alper H., Keung E. C. H., Partis R. A. J. Org. Chem., 1971, v. 36, p. 1352.
78. Валтер Р. Э., Баце А. Э. Изв. АН ЛатвССР, сер. хим., 1971, с. 335.
79. Валтер Р. Э., Баце А. Э., Буркевица А. В., Кампаре Р. Б. Ж. орг. химии, 1976, т. 12, с. 173.
80. Дубур Г. Я., Ванаг Г. Я. Изв. АН ЛатвССР, сер. хим., 1961, с. 235.
81. Christiaens L., Renson M. Bull. Soc. chim. Belge, 1969, v. 78, p. 359.
82. Опарин Д. А., Мелентьева Т. Г., Павлова Л. А. Ж. орг. химии, 1980, т. 16, с. 1530.
83. Юзefович Л. Ю. и др. Химия гетероцикл. соед., 1978, с. 758.
84. Miyagi Y., Kimura S., Goto R. Bull. Chem. Soc. Japan, 1968, v. 41, p. 2927.
85. Dorman L. C. J. Org. Chem., 1967, v. 32, p. 255.
86. Milstien S., Cohen L. A. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1970, v. 67, p. 1143.
87. Milstien S., Cohen L. A. J. Am. Chem. Soc., 1972, v. 94, p. 9158.
88. Borchardt R. T., Cohen L. A. Ibid., 1972, v. 94, p. 9166.
89. Borchardt R. T., Cohen L. A. Ibid., 1972, v. 94, p. 9176.
90. Karle J. M., Karle I. L. Ibid., 1972, v. 94, p. 9182.
91. Dafforn A., Koshland D. E. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1971, v. 68, p. 2463.
92. Storm D. R., Koshland D. E. J. Am. Chem. Soc., 1972, v. 94, p. 5805.
93. Storm D. R., Koshland D. E. Ibid., 1972, v. 94, p. 5815.
94. Danforth C., Nicholson A. W., James J. C., Loudon G. M. Ibid., 1976, v. 98, p. 4275.
95. Winans R. E., Wilcox Ch. F. Ibid., 1976, v. 98, p. 4281.
96. Capon B. J. Chem. Soc. B, 1971, p. 1207.
97. Bruice Th. C., Brown H., Harris D. O. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1971, v. 68, p. 658.
98. Page M. I., Jenks W. P. Ibid., 1971, v. 68, p. 1678.
99. Bürgi H. B., Dunitz J. D., Shefter E. J. Am. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 5065.
100. Bürgi H. B., Dunitz J. D., Lehn J. M., Wipf G. Tetrahedron, 1974, v. 30, p. 1563.
101. Bürgi H. B. Angew. Chem., 1975, B. 87, S. 461.
102. Bürgi H. B., Dunitz J. D., Shefter E. Acta Crystallogr, 1974, v. B30, p. 1517.
103. Baldwin J. E. Chem. Commun., 1976, p. 734.

104. Baldwin J. E., Cutting J., Dupont W., Kruse L., Siberman L., Thomas R. C. *Ibid.*, 1976, p. 736.
105. Baldwin J. E., Reiss J. A. *Ibid.*, 1977, p. 77.
106. Baldwin J. E., Kruse L. I. *Ibid.*, 1977, p. 233.
107. Baldwin J. E., Thomas R. C., Kruse L. I. *J. Org. Chem.*, 1977, v. 42, p. 3846.
108. Chiron R., Graff Y. *Bull. soc. chim. France*, 1971, p. 2145.
109. Валлер Р. Э., Валлер С. П. *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 1971, с. 213.
110. Moniot J. L., Hindenlang D. M., Shamma M. J. *Org. Chem.*, 1979, v. 44, p. 4343.
111. Whitting J. E., Edward J. T. *Canad. J. Chem.*, 1971, v. 49, p. 3799.
112. Moriarty R. M., Adams T. J. *Am. Chem. Soc.*, 1973, v. 95, p. 4070.
113. Adams T., Moriarty R. M. *Ibid.*, 1973, v. 95, p. 4071.
114. Moriarty R. M., Chien Ch. C., Admas T. B. *J. Org. Chem.*, 1979, v. 44, p. 2206.
115. Moriarty R. M., Chien Ch. C., Adams T. B. *Ibid.*, 1979, v. 44, p. 2210.
116. Валлер Р. Э., Меднис Я. Р. *Ж. орг. химии*, 1974, т. 10, с. 1248.
117. Beesley R. M., Ingold C. K., Thorpe J. F. *J. Chem. Soc.*, 1915, v. 107, p. 1080.
118. Ingold C. K. *Ibid.*, 1921, v. 119, p. 305.
119. Lanfear E. W., Thorpe J. F. *Ibid.*, 1923, v. 123, p. 1683.
120. Holmquist H. W., Wiberg K. B. *J. Org. Chem.*, 1959, v. 24, p. 578.
121. Larson H. O., Sung G. S. K. *Austral. J. Chem.*, 1962, v. 15, p. 261.
122. Allinger N. L., Zalkov V. J. *Org. Chem.*, 1960, v. 25, p. 701.
123. Ebersson L., Welinder H. J. *Am. Chem. Soc.*, 1971, v. 93, p. 5821.
124. Higuchi T., Ebersson L., Herd A. K. *Ibid.*, 1966, v. 88, p. 3805.
125. Wheeler O. H., De Rodriguez E. J. *Org. Chem.*, 1964, v. 29, p. 1227.
126. Bell R. P., Covington A. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1975, p. 1343.
127. Станинец В. И., Шилов Е. А. *Успехи химии*, 1971, т. 40, с. 491.
128. Bruice T. C., Pandit U. K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, v. 82, p. 5858.
129. Blagoeva I. B., Kurtev B. J., Pajartieff I. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1979, p. 1115.
130. Turk J., Haney W. M., Heid G., Barlow R. E., Clapp L. B. *J. Heterocycl. Chem.*, 1971, v. 8, p. 149.
131. Bruice T. C., Bradbury W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, v. 87, p. 4846.
132. Renson M., Christiaens L. *Bull. Soc. chim. Belg.*, 1962, v. 71, p. 379.
133. Renson M., Christiaens L. *Ibid.*, 1962, v. 71, p. 394.
134. Зиньковская В. Р., Валтер Р. Э. *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 1976, с. 65.
135. Высоцкий В. И., Вершинина Н. В., Тиличенко М. Н. *Химия гетероцикл. соед.*, 1975, с. 898.
136. Вершинина Н. В., Высоцкий В. И., Еремеева Л. М., Каминский В. А., Тиличенко М. Н. Там же, 1977, с. 1315.
137. Лиелбриедис И. Э., Гудринице Э. Ю. *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 1966, с. 684.
138. Лемба Я. К., Лиелбриедис И. Э. Там же, 1973, с. 598.
139. Харченко В. Г., Чалая С. Н. *1,5-Дикетоны*. Саратов: Изд. СГУ, 197, с. 36.
140. Stella V., Higuchi T. *J. Org. Chem.*, 1973, v. 38, p. 1527.
141. Пальм В. А. Основы количественной теории органических реакций. Л.: Химия, 1977, с. 236.
142. Kirby A. I., Lancaster P. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1972, p. 1206.
143. Scheffold R., Dubs P. *Helv. Chim. Acta*, 1967, v. 50, p. 798.
144. Цуцкин Ю. Г., Володарский Л. Б. *Изв. СО АН СССР. Сер. хим.*, 1969, т. 9, вып. 4, с. 86.
145. Cromwell N. H., Tsou K.-Ch. *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, v. 71, p. 993.
146. Lutz R. E., Griffin C. E. *J. Org. Chem.*, 1960, v. 25, p. 928.
147. Rettig H.-P., Berg H. Z. *phys. Chem. (Leipzig)*, 1963, B. 222, S. 193.
148. Потехин А. А., Зайцев Б. Д. *Химия гетероцикл. соед.*, 1971, с. 301.
149. Потехин А. А., Боганькова Е. А. Там же, 1973, с. 1461.
150. Уэстхеймер Ф. В кн.: *Пространственные эффекты в органической химии*. М.: ИЛ, 1960, с. 529.
151. Bell R. P., Earls D. W., Henshal J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1976, p. 39.
152. Newman M. S., Courduvelis C. J. *Org. Chem.*, 1965, v. 30, p. 1795.
153. Bunnell J. T., Hauser Ch. F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, v. 87, p. 2214.
154. Минкин В. И., Олехнович Л. П., Жданов Ю. А., Бударина З. Н., Метлушенко В. П., Орешиштейн З. Б. *Ж. орг. химии*, 1977, т. 13, с. 777.
155. Олехнович Л. П. Автореф. дис. на соискание уч. ст. докт. хим. наук, Ростов-на-Дону: Ростовский гос. ун-т, 1981.
156. Бударина З. Н. Автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. Ростов-на-Дону: Ростовский гос. ун-т, 1979.
157. Истомин Б. И., Пальм В. А. *Реакц. способн. орг. соед.*, 1972, т. 9, с. 433.
158. Engler E. M., и др. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, v. 95, p. 8005.
159. Allinger N. L., Tribble M. T., Miller M. A., Wertz D. H. *Ibid.*, 1971, v. 93, p. 1637.
160. Boyd R. H. *J. Chem. Phys.*, 1968, v. 49, p. 2574.
161. De Tar D. F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, v. 96, p. 1254.
162. De Tar D. F., Tenpas C. J. *J. Org. Chem.*, 1976, v. 41, p. 2009.
163. De Tar D. F., McMullen D. F., Luthra N. P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, v. 100, p. 2484.
164. De Tar D. F. *Ibid.*, 1974, v. 96, p. 1255.
165. De Tar D. F., Luthra N. P. *Ibid.*, 1980, v. 102, p. 4505.
166. De Tar D. F., Brooks W. J. *Org. Chem.*, 1978, v. 43, p. 2245.