

УДК 547.1

© 1990 г.

**НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ОПИСАНИИ РЕАКЦИИ
ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ АЛИФАТИЧЕСКИХ
И АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ АМИНОВ**

Мануйлов А. В., Бархаш В. А.

Рассмотрены различные точки зрения, объясняющие стереохимические особенности реакции дезаминирования алифатических и алициклических аминов в сравнении с сольволизом соответствующих сульфонатов и галогенидов. Обсуждена новая гипотеза об относительном увеличении электронного запроса на участие соседних групп и связей в дезаминировании по сравнению с сольволизом, позволяющая предсказывать направление скелетных перегруппировок в реакциях с отщеплением азота и целенаправленно осуществлять такие перегруппировки в случаях, когда они не реализуются в реакциях с традиционными уходящими группами. Обсуждены вопросы применимости расширенного постулата Хэммонда и принципа Кертина-Гамметта к реакциям разложения алкилдиазониевых ионов.

Библиография — 73 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	304
II. Гипотеза о возрастании электронного запроса на участие в S_N1 -дезаминировании по сравнению с S_N1 -сольволизом	307
III. Критическое рассмотрение литературных данных по сравнительному изучению дезаминирования и сольволиза	316
IV. Постулат Хэммонда и принцип Кертина-Гамметта в применении к сравнительному изучению дезаминирования и сольволиза	322

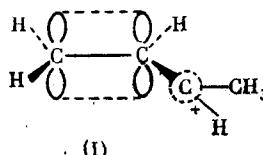
I. ВВЕДЕНИЕ

Сравнительному изучению реакций дезаминирования и сольволиза за прошедшие три десятилетия посвящены сотни статей. Имеется ряд обзоров, в которых этому вопросу уделено серьезное внимание (см., например, [1–6]). Настоящий обзор, не претендуя на полноту, делает попытку интерпретировать известные ранее результаты с позиций появившейся в последнее время новой гипотезы о значительном электронном запросе на участие соседних групп и связей при S_N1 -разложении алифатических и алициклических ионов диазония [7, 8].

Устойчивый интерес к частной, на первый взгляд, проблеме поддерживается не только имеющимися до сих пор противоречиями в трактовке экспериментальных результатов, но и ее тесной связью с основополагающей концепцией карбкатионов и дискуссией о неклассических ионах, а также с такими фундаментальными представлениями, как постулат Хэммонда и принцип Кертина-Гамметта. Отмеченная выше гипотеза по-новому трактует применимость этих постулатов к дезаминированию в алифатическом ряду. Кроме того, теоретический аспект проблемы долгое время отодвигал на второй план синтетические возможности реакции дезаминирования. Между тем, «движущая сила» перегруппировок в таких реакциях намного выше, чем в традиционном сольволизе, и было бы заманчиво научиться управлять этим процессом.

Можно полагать, что синтетическое применение дезаминирования сдерживается не столько распространенным представлением о якобы низкой селективности реакций с отщеплением азота, сколько долгим отсутствием адекватной теории, обладающей предсказательной силой в отношении стереохимии и состава продуктов таких реакций в алицик-

лическом и особенно в алифатическом ряду. В 50-е годы рядом авторов была предложена концепция «горячих» ионов. Эта гипотеза, качественно объясняющая «небычные» перегруппировки при дезаминировании, в различных вариантах прослеживается во многих публикациях. Источником избыточной энергии назывались разнообразные факторы. Так, высокая стабильность молекулы азота должна способствовать большому тепловому эффекту реакции. В свою очередь, это предположение позволяет делать вывод о «химической активации» продуктов реакции — карбкатионов. Высказывалось предположение о неоптимальной сольватации карбкатионов в процессе быстрого распада иона диазония. Предполагалась также необычная локализация заряда в связи с неоптимальной геометрией карбкатиона, — как, например, в одном из родонаучальников всех «горячих» ионов — гипотетическом несопряженном алильном катионе (I) [9]:



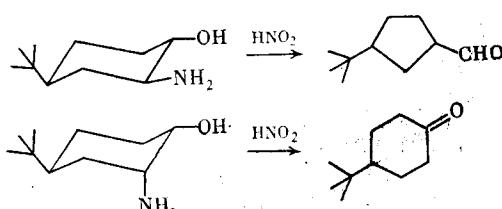
(I)

В силу этого, наряду с термином «горячий» ион, в литературе появились термины «локализованный», «свободный», «открытый» карбкатион. По смыслу эти термины указывают одновременно как на классический характер карбкатионов дезаминирования (в противовес неклассическим катионам сольволиза), так и на содержащийся в них избыток энергии. Концепция «горячих» ионов оживленно обсуждалась в литературе, в то время как, по крайней мере, два фактора долгое время казались не вызывающими сомнения — классическая природа карбкатионов дезаминирования и отсутствие в этой реакции какой-либо S_N2 -активности.

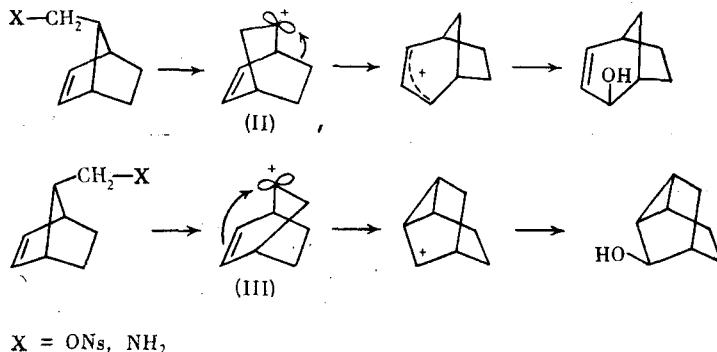
Легкость образования молекулярного азота и предполагаемая в связи с этим низкая энергия активации привели к появлению концепции «сжатия» энергетической шкалы. Эта гипотеза, принадлежащая Хьюзегну [10], не требует предположения о «горячем» ионе, поскольку уменьшение разницы в энергиях активации конкурирующих путей образования карбкатионов — процессов с участием соседних групп и связей (k_A) и с действием растворителя (k_S) — способствует уменьшению селективности в выборе пути образования карбкатиона по сравнению с традиционным сольволизом. Нетрудно заметить, что с помощью рассмотренных концепций невозможно предсказать стереохимический результат реакции.

Довольно скоро стало понятно, что одной из главных трудностей концепции «горячих» ионов является ее неспособность объяснить различия в составе продуктов, наблюдаемые при дезаминировании циклических диастереомерных аминов. Например, если в схеме 1 единственной промежуточной частицей является 2-окси-5-трит-бутилциклогексильный катион, то остается неясной причина такого сильного различия в результатах реакции [11].

Схема 1



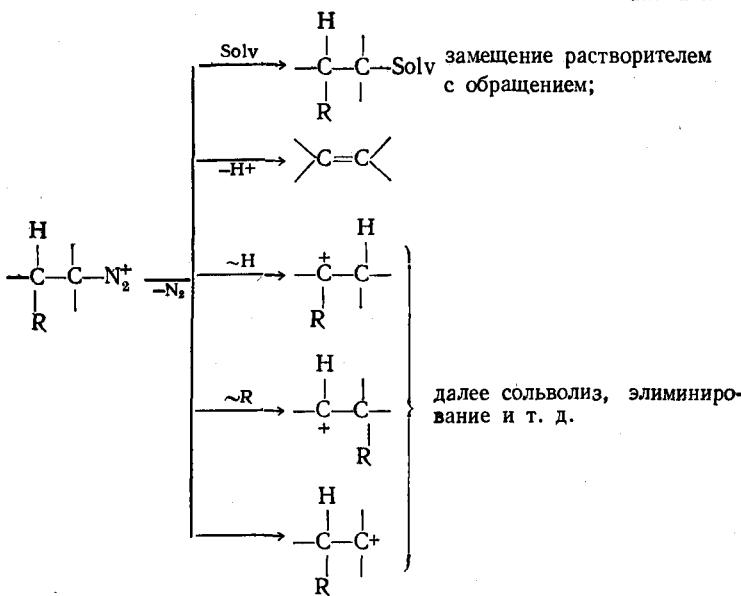
Было показано, что подобная структурная избирательность свойственна дезаминированию [12] даже в большей степени, чем сольволизу [13—15]:



В результате появились точки зрения, являющиеся развитием более ранних идей. Например, так называемый «эффект памяти» фактически представляет собой распространение представлений типа «локализованного» аллильного катиона (I) на алициклические ионы. Структуры (II), (III) являются иллюстрацией подобных «твист»-катионов.

Нетрудно, однако, заметить, что такое избирательное взаимодействие катионного центра с той или иной связью напоминает ахимерное содействие. Наиболее близко к этой точке зрения подошел Стрейтвизер, который предложил известную схему путей превращения диазониевого иона (схема 2) [16, 17]. Однако он не рассматривал синхронный сдвиг перипланарной группы в качестве фактора, способствующего распаду иона диазония. По его мнению, сдвиги атомов водорода и алкильных групп не могут рассматриваться как участие в том смысле, что соседняя группа способствует «выталкиванию» (push) уходящего азота — правильнее рассматривать этот процесс как «притягивание» (pull) соседней перипланарной группы уходящим азотом [16] или положительно заряженной областью, которая развивается на α -углероде [17].

Схема 2

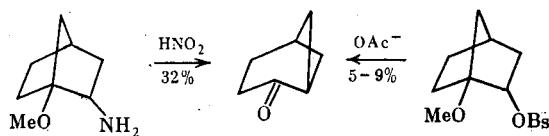


Точка зрения Стрейтвизера, сформулированная как альтернатива концепции «горячих» ионов, была подвергнута критике (см. обзоры [6, 18]). Существует мнение о том, что схему Стрейтвизера опроверг Кол-

линз, показавший, что сдвиг соседней группы к катионному центру в ряде случаев происходит уже после того, как азот покинул молекулу (подробно обсуждается в гл. III). В конечном итоге концепция Стрейтвизера отошла на второй план и долгое время не рассматривалась в качестве перспективной. На первый план выдвинулись концепции конформационного контроля и «контроля противоионом» (обсуждаются в гл. IV).

За исключением концепции «горячих» ионов, все остальные точки зрения едины в том, что при дезаминировании преимущественно мигрирует группа, перипланарная по отношению к отщепляющему азоту. Это важно постольку, поскольку позволяет предсказывать ожидаемое направление скелетной перегруппировки в зависимости от конфигурации или конформационного состава иона диазония.

Однако перечисленные концепции недостаточны в том, что не проливают свет на причины наблюдаемых перегруппировок. Если гипотеза «горячих» ионов противоречит многим фактам и неверна, то остается неясным, что именно заставляет мигрировать соседнюю перипланарную связь при дезаминировании; эта же связь гораздо менее склонна к перегруппировке в сольволизе аналогичного сульфоната [19, 20]:



Подобные факты все более накапливаются в литературе (см. гл. II), однако, подходы к решению данного вопроса выявились только в последнее время — в ходе дискуссии о неклассических карбкатионах, в частности, о 2-норборнильном катионе [7]. Интерес к дезаминированию в рамках данной проблемы объясняется, в частности, тем, что распад диазониевых ионов долгое время считался наиболее надежным способом генерирования классических ионов в условиях «короткой» жизни. Как это ни парадоксально, но именно использование дезаминирования в качестве модельной реакции для изучения свойств *классических* катионов в конечном итоге способствовало выявлению серьезных противоречий, разрешение которых привело к формулировке гипотезы о том, что при дезаминировании, по сравнению с сольволизом, сохраняется [7] или даже увеличивается [8] электронный запрос на участие соседней группы как важнейший фактор, определяющий стереохимию в реакциях с отщеплением азота.

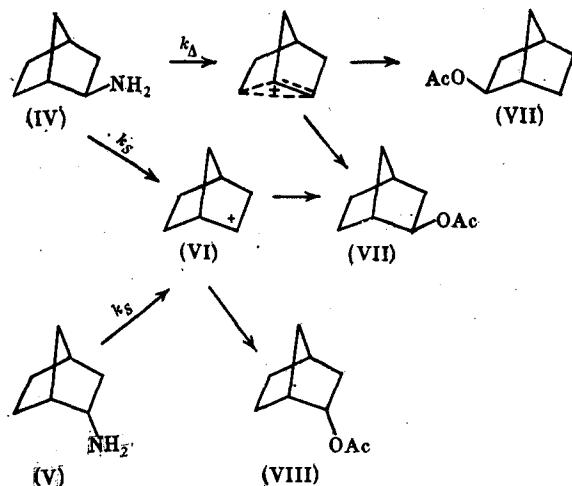
II. ГИПОТЕЗА О ВОЗРАСТАНИИ ЭЛЕКТРОННОГО ЗАПРОСА НА УЧАСТИЕ В S_N1 -ДЕЗАМИНИРОВАНИИ ПО СРАВНЕНИЮ С S_N1 -СОЛЬВОЛИЗОМ

В дискуссии о строении 2-норборнильного катиона представления о механизме дезаминирования эпимерных 2-норборниламинос за последние 25 лет претерпели кардинальные изменения. Их можно иллюстрировать тремя работами, каждая из которых является определенным этапом в решении проблемы.

Первоначально Кори и соавт. [21] при изучении дезаминирования эпимерных оптически активных 2-норборниламинос (IV) и (V) нитритом натрия в уксусной кислоте анализировали общую смесь ацетатов, полученную после восстановления и ацилирования первоначальных реакционных смесей, содержащих не только ацетаты, но и спирты. Такая методика анализа, характерная для ранних исследований в этой области, привела авторов к ошибочному выводу о примерно одинаковом соотношении *экзо/эндо*-продуктов, сохранении оптической активности для реакций обоих аминов и, как следствие, о едином интермедиате — классическом катионе (VI).

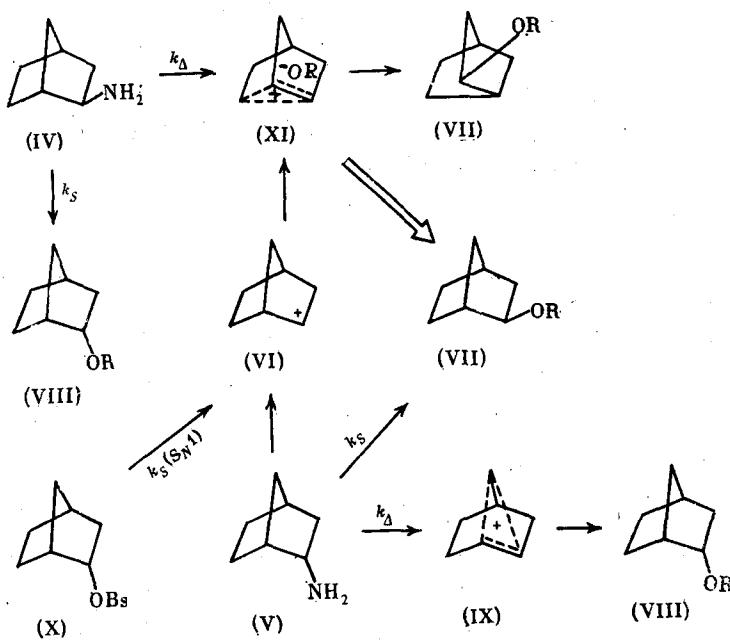
Позднее Берсон и соавт. [22] более подробно изучили состав фракций ацетатов, выделенных из первоначальных реакционных смесей, и пришли к выводу, что предположение Кори о едином интермедиате для всех продуктов неверно, поскольку степень рацемизации для экзо- (VII) и эндо-продуктов (VIII) не одинакова. Полученные для ацетатных фракций значения более соответствуют протеканию реакций по схеме 3. Сравнительно низкие соотношения экзо/эндо-продуктов (VII)/(VIII) от 19:1 до 45:1) и частичное сохранение оптической активности свидетельствуют, на первый взгляд, об уменьшении степени σ -участия в дезаминировании по сравнению с сольволизом, где это соотношение составляет $\sim 300:1$, причем наблюдается рацемизация [23].

Схема 3



Наконец, недавно Кирмсе и соавт. вновь провели аналогичное исследование в широком диапазоне сред [7]. Варьирование полярности среды позволило выявить конкуренцию различных путей — k_A и k_B (последний двух типов: S_N1 и S_N2) в разложении ионов диазония (схема 4).

Схема 4



Образование эндо-спирта (или эфира) (VIII) возрастает для экзо-амина (IV) и уменьшается для эндо-амина (V) с понижением полярности среды. Это говорит о том, что эндо-продукты (VIII) образуются из эпимерных аминов по различным реакционным путям. Вероятно, из экзо-амина (IV) эндо-продукты (VIII) образуются по пути k_s типа S_N2 , а из эндо-амина (V) — по пути k_d , поскольку механизм S_N1 получает преимущество с увеличением полярности среды. По мнению авторов [7], классический катион (VI) может быть исключен по той причине, что в благоприятной для S_N1 -механизма водной среде наблюдается наиболее значительная доля эндо-атаки хирального интермедиата нуклеофилом. Таким интермедиатом может быть неклассический карбкатион (IX), образующийся благодаря участию связи C(1) — C(7).

Возникает вопрос: какова причина такого участия, не наблюдаемого при сольволизе аналогичного сульфоната? Как полагает Кирмсе, процесс k_d обычно имеет наименьший энергетический барьер и поэтому часто реализуется в сольволизе. Если же путь k_d сопровождается увеличением стерического напряжения в цикле, как в случае иона (IX), то более энергетически выгодным становится процесс k_s , и только он имеет место при сольволизе соответствующего эндо-брозилата (X). Однако, эндо-амин (V), реагирующий в условиях «сжатия» энергетической шкалы, оказывается способным к реакции по менее выгодному пути k_d . Хотя авторы [7] считают такую ситуацию исключением из общего правила, следует признать, что сделанный ими вывод можно сформулировать в виде гипотезы об увеличении (хотя бы в некоторых случаях) степени σ -участия в дезаминировании по сравнению с сольволизом. Однако, авторы только отмечают, что проведенное ими исследование не подтверждает гипотезу о классическом 2-норборнильном катионе — предшественнике эндо-2-норборнильных продуктов.

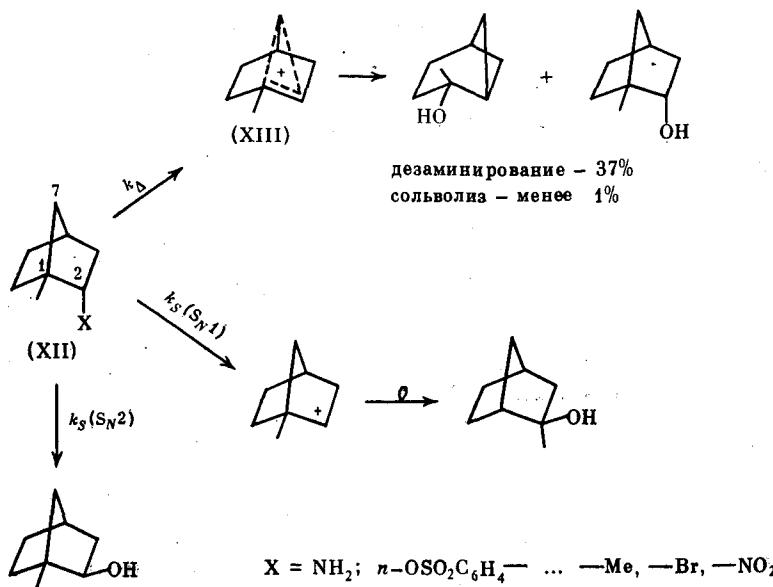
Для реакций дезаминирования экзо-амина (IV) авторы [7] пришли к выводу, что они протекают по пути k_d через неклассический карбкатион (XI), включенный в несимметричную ионную пару, что ведет к преимущественной экзо-атаке нуклеофила по месту отщепления азота. Однако, и здесь в работе [7] отмечается, что полученные данные не позволяют сделать окончательный выбор между структурой неклассического карбкатиона (XI) и быстрым равновесием с участием «экзо-селективных» классических катионов.

Сформулированная выше альтернатива является характерной для дискуссии о строении 2-норборнильного катиона и, по нашему убеждению, заранее предрешена выбором модельного соединения, поскольку 2-замещенные норборнаны в этом качестве имеют ряд принципиальных недостатков. Главные из них: перегруппировка Вагнера-Меервейна при отщеплении как 2-экзо-, так и 2-эндо-заместителей происходит во многих случаях только со смещением связи C(1) — C(6), что приводит к исходной системе норборнана; направления атаки нуклеофила совпадают для неклассического 2-норборнильного катиона (по стереоэлектронным причинам) и для классического 2-норборнильного катиона (по стерическим причинам); классический катион легко переходит в неклассический; наконец, представляется достаточно трудным количественное определение степени эпимерной чистоты исходных соединений [1, 8].

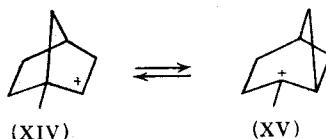
Однако введение в остав того же норборнана простейших заместителей (например, метильных групп) делает модель более удобной. Сравнение результатов дезаминирования и сольволиза 1-метил-2-эндо-замещенных норборнанов структуры (XII), благодаря происходящим 1,2-сдвигам связи C(1) — C(7) (схема 5), уже отчетливо показывает значительное σ -участие этой связи в дезаминировании (водная среда), но не в сольволизе (водный ацетон)¹ [24].

¹ К сожалению, в литературе редко встречается сравнение сольволиза и дезаминирования в идентичных средах. Однако, по нашему мнению, наблюдаемые при переходе от сольволиза к дезаминированию значительные изменения не могут быть объяснены только эффектами среды (см. [8]).

Схема 5

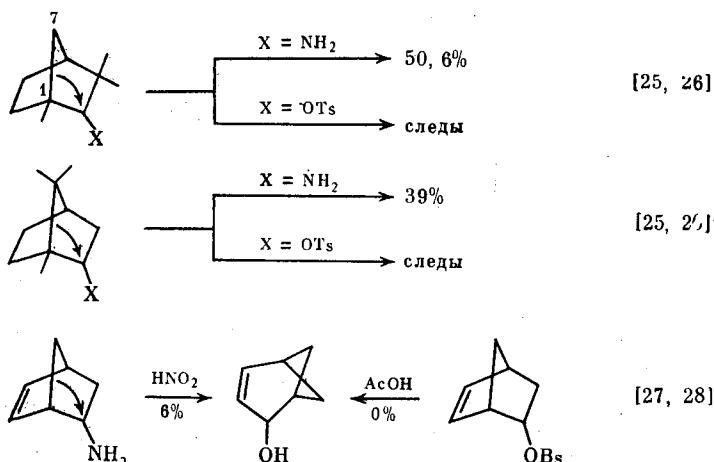


Важная роль неклассического карбкатиона (XIII) в рассматриваемой реакции дезаминирования следует из направления атаки нуклеофилла с *эндо*-стороны, а также из весьма малой вероятности «имитации» кationa (XIII) быстрым взаимопревращением двух совершенно разных классических ионов — вторичного (XIV) и третичного (XV):



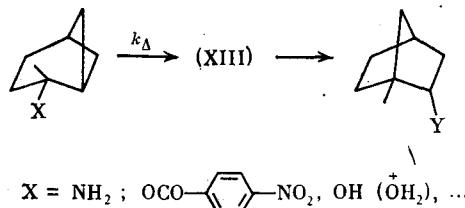
Рассмотренный случай Кирмсе и соавт. также относят к исключению из правила [24]. Однако 1,2-сдвиги связи $\text{C}(1) - \text{C}(7)$ не являются редкими при дезаминировании, хотя практически не встречаются при сольволизе норборнильных производных. Сольволиз приводит к сдвигу связи $\text{C}(1) - \text{C}(6)$ вне зависимости от конфигурации уходящей группы. Напротив, при дезаминировании существует явная зависимость направления скелетного сдвига от конфигурации уходящей группы, что наво-

Схема 6



дит на мысль об увеличении запроса на участие соседних перипланарных связей при отщеплении азота. Некоторое количество представление об изменении запроса на участие при переходе от сольволиза к дезаминированию соединений с бицикло[2.2.1]гептановым остовом дает схема 6², которая не исчерпывает ряд подобных примеров.

Следует отметить, что обратная перегруппировка норпинанового остова в норборнановый происходит одинаково легко как при сольволизе, так и при дезаминировании; при этом, судя по всему, реализуется участие связи C(1)—C(7) [29]:

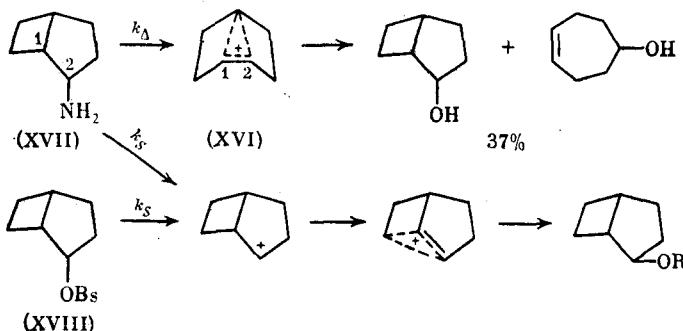


Здесь может возникнуть ряд вопросов. Например, почему сжатие энергетической шкалы при дезаминировании и отсутствии такового при сольволизе проявляются только в перегруппировках типа «норборнан — норпинан», но не в обратной перегруппировке и не в перегруппировках экзо-аминов и сульфонатов норборнанового ряда? Далее, если приведенные выше примеры перегруппировок типа «норборнан — норпинан» являются исключением, то что следует считать правилом?

Между тем, эти вопросы снимаются, если предположить, что при дезаминировании существует повышенный запрос на участие соседней перипланарной связи в любых остовах. Действительно, относительное возрастание доли k_Δ в дезаминировании проявляется не только в моделях с бицикло[2.2.1]гептановым скелетом.

Например, « σ -путь» к неклассическому катиону (XVI) может быть реализован при дезаминировании амина (XVII), но не сольволизе аналогичного бромилата (XVIII) [30] (схема 7). Этот факт авторы [30] также объясняют исключением из общего правила: мостиковый ион (XVI) невыгоден по стерическим причинам и образуется при дезаминировании только благодаря «сжатию» энергетической шкалы наряду с продуктами более «выгодного» процесса k_s . В случае сольволиза, где процессы k_Δ и k_s значительно сильнее различаются по энергетике, реализуется только более благоприятный для данного остова путь k_s .

Схема 7



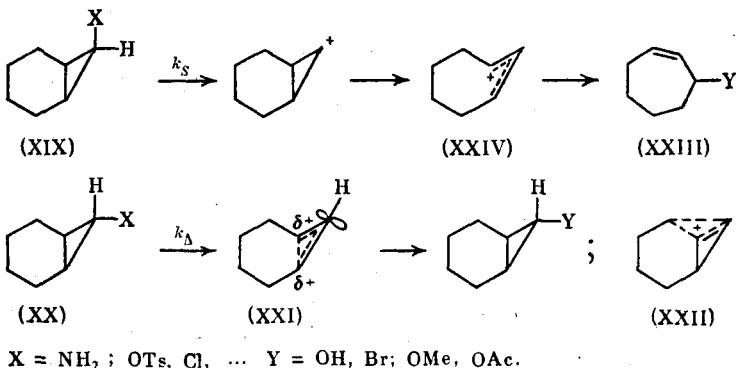
Можно, однако, полагать, что причиной образования явно затрудненного в стерическом отношении карбкатиона (XVI) является сильный

² См. также схему 5 и реакции на с. 307. Соответствующие экзо-эпимеры реагируют практически только со сдвигом связи C(1)—C(6) в обеих реакциях.

запрос на участие в дезаминировании, а не «сжатие» энергетической шкалы. Последнее можно иллюстрировать следующим примером.

эндо-Тозилат (XIX), где участие соседних углерод-углеродных связей невозможно в силу строения остива, реагирует *быстрее* экзо-изомера (XX) [31], хотя в последнем вероятно участие С—С-связи, судя по избирательности нуклеофильной атаки (схема 8)³.

Схема 8



Таким образом, для данного остива барьер процесса k_d определенно выше барьера k_s , что, следуя логике Кирмсе, объединяет этот случай с предыдущим (схема 7). Однако, как сольволиз [31], так и дезаминирование [32] соединений с остивом (XIX), (XX) приводят к одним и тем же результатам для каждого из эпимеров. Между тем, «сжатие» энергетической шкалы должно было бы привести к образованию значительной доли продукта (XXIII) при дезаминировании амина (XX), чего в действительности не наблюдается. Создается впечатление, что участие соседних связей способствует одинаково «трудному» отщеплению как сульфонатной группы, так и азота, и включается существенно раньше того момента, когда развивающийся катионный центр может быть стабилизирован обра-зованиею аллильной системы (XXIV).

Следует более детально сформулировать гипотезу об относительном увеличении запроса на участие в дезаминировании и обосновать возможные причины такого увеличения. В работе [8] сравнительным изучением сольволиза и дезаминирования модельных сульфонатов и аминов с тетрафторбензобицикло[2.2.2]октадиеновым и тетрафторбензобицикло[2.2.2]октеновым остивами были получены количественные данные, характеризующие вклад процесса k_d в каждой реакции (один из примеров показан на схеме 9).

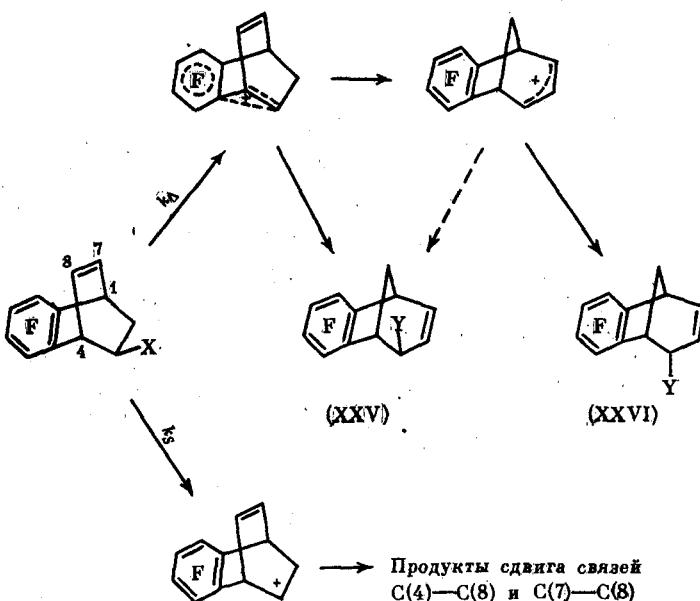
При этом были установлены следующие закономерности:

1. Преимущественное направление скелетного сдвига в обеих реакциях определяется конфигурацией (экзо- или эндо-) отщепляющейся группы.

2. Селективность в выборе направления перегруппировки и нуклеофильной атаки возрастает с уменьшением сольватирующей способности растворителя по отношению к катионам (в ряду $\text{DMCO}, \text{MeOH}, \text{AcOH}$). При этом для дезаминирования стереоселективность нуклеофильной атаки (соотношение продуктов экзо/эндо) существенно выше.

3. Сопоставление смесей ацетатов из реакций дезаминирования с продуктами сольволиза, как правило, показывает относительное уменьшение вклада процесса k_d в случае дезаминирования (согласуется с данными Берсона по ацетатным продуктам при дезаминировании [22]).

³ Авторы [31] предлагают неклассическую структуру (XXI). По нашему мнению, более вероятен неклассический карбкатион (XXII). В любом случае имеет значение то обстоятельство, что экзо-изомеры (XX) реагируют по пути k_d , в то время как эндо-изомеры (XIX) — только по пути k_s в обеих реакциях.



среда — АсОН; экзо/эндо = (XXV)/(XXVI);
 $X = \text{NH}_2, Y = \text{OH}: k_{\Delta} = 86 \pm 5\%, \text{ экзо/эндо} = (79\%)/(2\%);$
 $X = \text{OTs}, Y = \text{OAc}: k_{\Delta} = 89 \pm 6\%, \text{ экзо/эндо} = (51\%)/(32\%).$

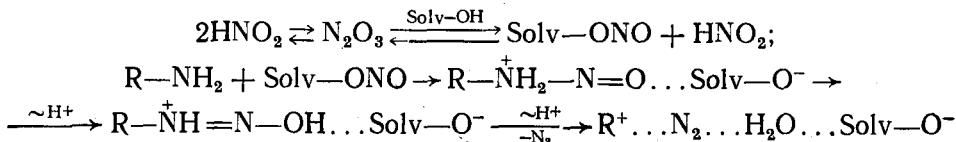
4. Спиртовые фракции продуктов дезаминирования показывают обратную тенденцию: относительный вклад процесса k_{Δ} при дезаминировании, как правило, не уменьшается или даже возрастает по сравнению с сольволизом (противоречит данным Берсона, но согласуется с результатами Кирмсе [7, 24, 30]).

5. Нуклеофилы в реакциях дезаминирования проявляют повышенную склонность к атаке по месту отщепления азота, что можно объяснить образованием несимметричной ионной пары (согласуется с выводами работы [7]).

Выявленные закономерности связаны между собой и не противоречат друг другу, как может показаться на первый взгляд. По-видимому, в рамках $S_{\text{N}}1$ -механизма для одной и той же модели не может наблюдаться относительное уменьшение вклада k_{Δ} в случае ацетатных продуктов дезаминирования и одновременно увеличение вклада этого процесса для спиртовых продуктов. Вероятно, ацетаты в значительной мере образуются по механизму $S_{\text{N}}2$, поэтому сопоставление запроса на участие следует проводить только «внутри» $S_{\text{N}}1$ -путей сольволиза и дезаминирования, причем для последней реакции этому условию более отвечает спиртовая фракция.

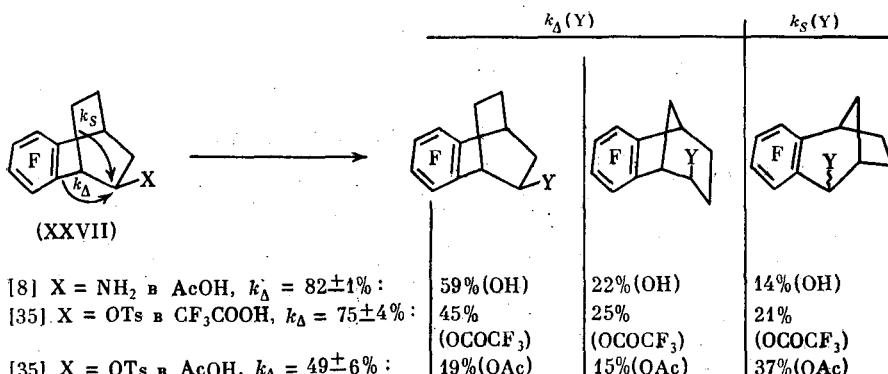
Для объяснения сформулированных выше закономерностей в рамках единой точки зрения следует предположить, что наблюдаемое возрастание доли процесса k_{Δ} и стереоселективности нуклеофильной атаки в реакции дезаминирования является следствием увеличения запроса на участие в $S_{\text{N}}1$ -процессе отщепления азота по сравнению с таким же отщеплением сульфонатной или иной группы. Главной причиной этого может являться менее оптимальная сольватация переходного состояния и карбкатиона (точнее, катионного центра) в более быстром процессе распада иона диазония. Предположение о менее оптимальной сольватации внутри тесной ионной пары не является противоречивым, поскольку в момент ее образования внутри сольватной клетки противоионы разделены молекулой азота (схема 10, ср. [18, 33, 34]).

Схема 10



В сравнении с сольволизом, образование катионного центра при дезаминировании сопоставимо если не с газофазными, то с существенно менее нуклеофильными условиями, т. е. отвечает существенному понижению сольватирующей способности среды. В этом случае дезаминирование, например, в среде AcOH должно приводить к такому же стереохимическому результату, как и сольволиз в существенно более ионизирующей и менее нуклеофильной среде, например, CF_3COOH . Это наблюдается в действительности (схема 11). Причем, как и следовало ожидать, реакции модельных соединений (XXVII) демонстрируют относительное возрастание вклада k_A при переходе от сольволиза к дезаминированию в одной и той же среде ($\sim 49\%$ k_A при ацетолизе по сравнению с 82% k_A при дезаминировании в AcOH [8]).

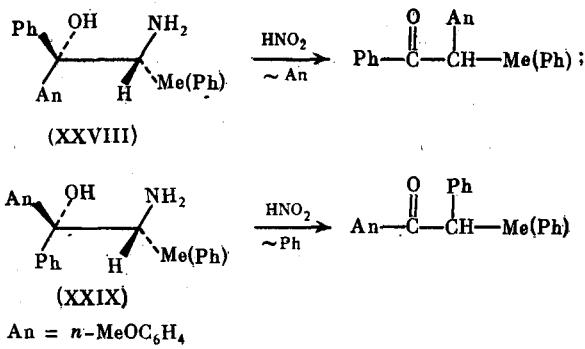
Схема 11



Специфические условия отщепления азота, вероятно, приводят к тому, что электроны соседней перипланарной связи («внутренний нуклеофил») получают преимущество при атаке на катионный центр по сравнению с любым иным нуклеофилом. При этом запрос на участие может быть настолько велик, что определяющую роль играет не миграционная способность участвующей группы, а ее оптимальная ориентация относительно развивающегося катионного центра, т. е. перипланарное положение по отношению к связи $\text{C}-\text{N}$ в данной конформации или конфигурации.

Это свойство диазониевых ионов широко известно, поскольку оно «нарушает» принцип Кертина-Гаммета в случае пинаколинового дезаминирования (схема 12) [36, 37].

Схема 12



При сольволизе соотношение продуктов, образующихся из разных конформаций субстрата, не зависит от относительных заселенностей конформаций и определяется только различием в свободных энергиях переходных состояний, ведущих к этим продуктам. При дезаминировании данное правило не соблюдается. Так, диастереоизомер (XXVIII) реагирует с преимущественной миграцией анизила, в то время как миграция фенила характерна для стереоизомера (XXIX). Как отмечает Кирмсе [2], нуклеофильность арильной группы не является фактором, контролирующим выбор мигранта (в реакциях с участием миграционная способность анизила выше). Соотношение продуктов определяется конформационным контролем — по самому стабильному конформеру с геометрической группой OH и NH_2 , стабилизированному внутримолекулярной водородной связью.

Приведенное определение конформационного контроля в дезаминировании является типичным. На наш взгляд, здесь неправильно противопоставляются электронные и конформационные факторы, что в целом характерно для многих публикаций⁴. Более правильно говорить о том, что проявлению конформационного контроля способствуют электронные факторы. Среди последних запрос развивающегося катионного центра превалирует над нуклеофильностью мигранта. В такой формулировке концепция конформационного контроля в дезаминировании получает логичное обоснование.

Если принять, что анхимерное содействие компенсирует недостаточную сольватацию катионного центра при разложении иона диазония, то становится понятным торможение 1,2-сдвигов на стадии неклассического иона. Малосольватированному карбкатиону выгодно сохранять неклассическую делокализацию и, кроме того, время жизни тесной ионной пары внутри сольватной клетки (см. схему 10) может быть относительно мало. Это соответствует возрастанию экзо/эндо-соотношения продуктов в реакционных смесях. Несимметричность тесной ионной пары приводит к преимущественной атаке по месту отщепления азота [7, 8].

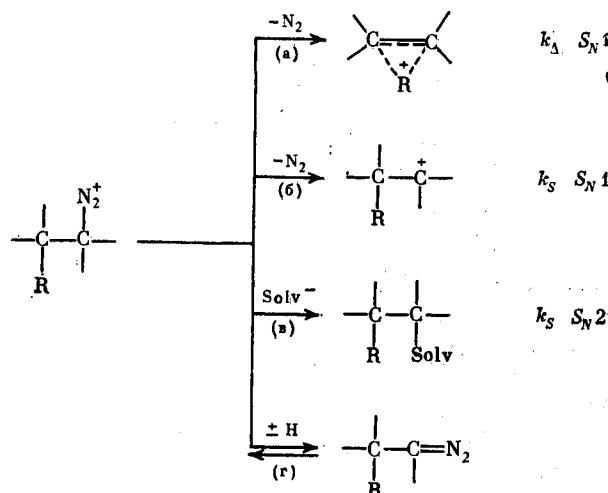
Приведенное объяснение не противоречит тому факту, что в ацетатных фракциях продуктов дезаминирования иногда наблюдается относительное возрастание доли процесса k_s по сравнению с сольволизом. По нашему мнению, это происходит не вследствие подавления процесса k_d по каким-либо причинам «внутри» $S_{N}1$ -механизма образования ацетатов, а в связи с возрастанием относительной роли k_s типа $S_{N}2$, характерного для заряженных нуклеофилов, в том числе ацетат-аниона⁵. Таким образом, гипотеза об увеличении запроса на участие при дезаминировании по сравнению с сольволизом относится только к $S_{N}1$ -путем обеих реакций.

Сформулированную выше точку зрения можно суммировать с помощью схемы 13. Соотношение вкладов конкурирующих путей (a) — (e) зависит от строения алифатической части диазониевого иона, нуклеофила и растворителя. Однако, по сравнению с сольволизом, увеличение запроса на участие в дезаминировании должно всегда приводить к более эффективному смещению соседней связи в тех условиях, когда аналогичные сульфонаты часто способны реагировать только по механизму $S_{N}2$. Отсюда наблюдаемое «понижение селективности» при переходе от сольволиза к дезаминированию. С другой стороны, возрастание электронного запроса позволяет наблюдать в реакциях дезаминирования

⁴ Например, в отношении реакций диастереоизомеров (XXVIII), (XXIX) Моррисон и Байд указывают, что ход реакции определяется скорее конформационными факторами, чем электронными [38]. Более развернуто подобная точка зрения сформулирована в работе [39], авторы которой полагают, что, поскольку требуемая для разрыва $\text{C}-\text{N}$ -связи энергия невелика и лежит в области конформационных барьеров, то при разложении иона диазония определяющим фактором для выбора того или иного пути превращения является исходная конформация — в отличие от сольволитических реакций, где главную роль в этом выборе играет участие соседней группы.

⁵ О процессах $S_{N}2$ при разложении ионов диазония см. [5, 6] (и ссылки в этих работах).

Схема 13



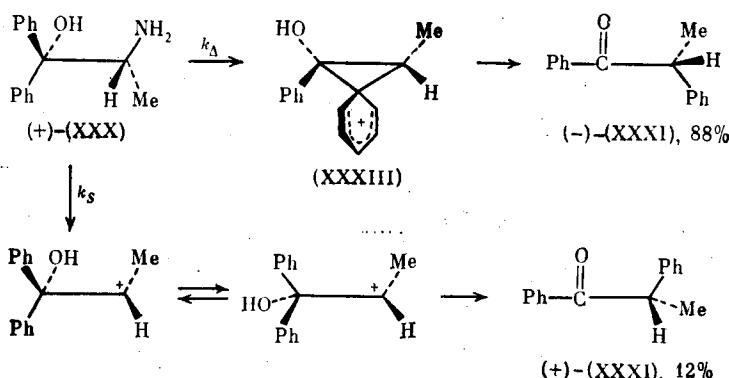
сдвиг таких групп и связей, которые не перемещаются в сольволитических реакциях. Следовательно, данный подход позволяет удовлетворительно объяснить не только повышенную склонность к перегруппировкам в реакциях дезаминирования, что является хорошо известным фактом, но и направленно осуществлять перегруппировки в случаях, когда надежно известен конформационный состав (или конфигурация) исходного амина.

III. КРИТИЧЕСКОЕ РАССМОТРЕНИЕ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ ПО СРАВНИТЕЛЬНОМУ ИЗУЧЕНИЮ ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ И СОЛЬВОЛИЗА

В соответствии со схемами 2 и 13 диазониевый ион является «точкой разветвления» конкурирующих путей реакции дезаминирования. Как уже отмечалось выше, Коллинз опубликовал ряд работ (см. обзор [18]), в которых критикуется схема Стрейтвизера. В связи с этим необходимо рассмотреть аргументы Коллинза в рамках новой схемы 13.

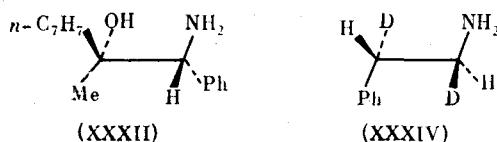
При дезаминировании оптически активного амина (+)-(XXX) в уксусной кислоте получается заметное количество продукта (+)-(XXXI), образующегося в результате миграции фенила к катионному центру навсегда после того, как азот покинул молекулу (схема 14) [40—42].

Схема 14



Еще более существенное сохранение конфигурации (58%) по сравнению

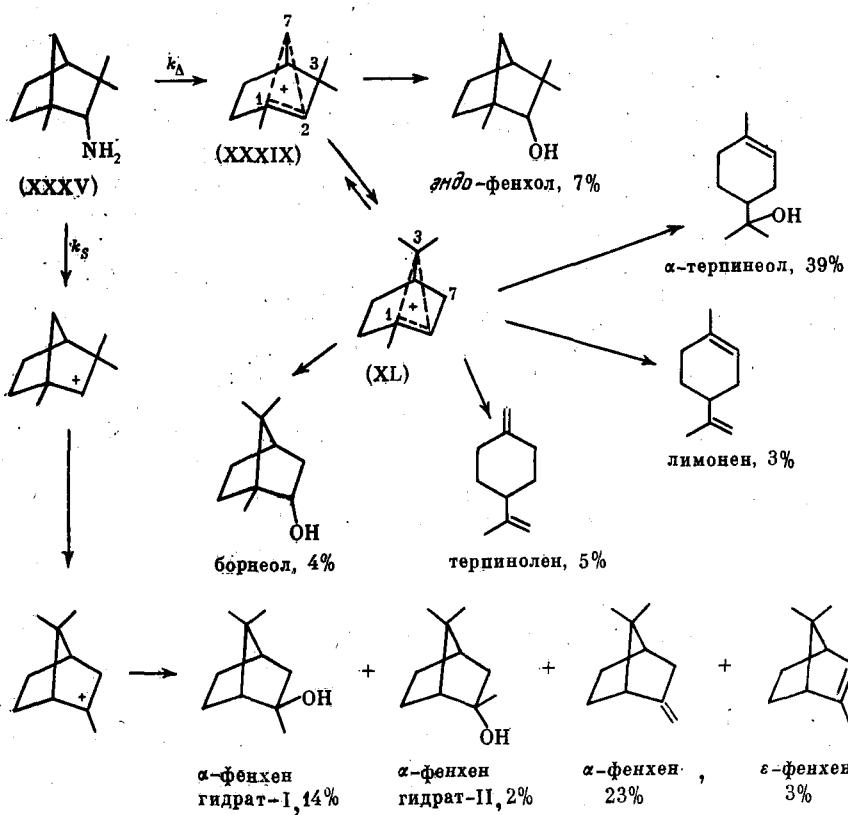
с обращением наблюдается в случае дезаминирования амина (XXXII) в той же среде [42].



По мнению Коллинза, эти результаты противоречат постулату Стрейтвизера о том, что диазониевый ион раньше, чем карбкатион, служит точкой разветвления конкурирующих реакций, поскольку сдвиг соседней группы происходит уже после изменения конформационного состояния карбкатиона. На самом деле противоречия схеме 13 нет, так как образованию продукта $(+)$ - (XXXI) соответствует путь $k_s(b)$. Однако по крайней мере часть соединения $(-)$ - (XXXI) может быть получена по пути $k_d(a)$ через фенониевый ион (XXXIII) (схема 14). Если аминогруппа находится не у вторичного, а у бензильного углеродного атома, как в соединении (XXXII) , то процесс $k_s(b)$ успешно конкурирует с процессом k_d . Нельзя, разумеется, распространять данный частный случай на реакцию дезаминирования в целом, как это делает Коллинз, полагающий, что «миграция водорода или арила ... в большинстве случаев происходит после разложения диазониевого иона» [18]. Например, нет ничего удивительного в том, что в реакции оптически активного амина (XXXIV) , имеющего аминогруппу у первичного углеродного атома наблюдается конкуренция только процессов k_d и $k_s(b)$ [43, 44].

Наиболее убедительно точка зрения Коллинза опровергается в тех случаях, когда имеются сравнительные данные по дезаминированию и сольволизу. Поскольку возрастание запроса на участие при переходе от

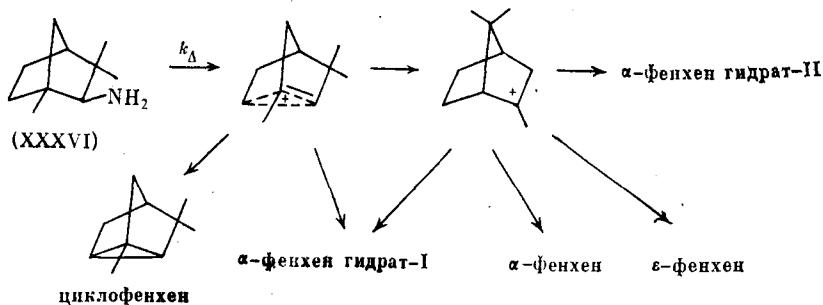
Схема 15



сольволиза к дезаминированию наблюдается в $S_{\Delta}1$ -путях рассматриваемых реакций, особый интерес представляют модельные соединения, дающие в основном перегруппированные продукты. Этому требованию вполне отвечают реакции модельных тозилатов и аминов ряда фенхана и борнана [25, 26]. Имеет смысл более подробно обсудить эти результаты Хюккеля и сотр. с позиций схемы 13, учитывая, что ранее они интерпретировались Коллинзом с точки зрения протекания дезаминирования только через классические ионы [42]. Последний подход не в состоянии объяснить некоторые факты, легко укладывающиеся в рамки предположения о конкурирующем протекании процессов k_{Δ} и k_s , как это показано на схеме 15 для дезаминирования эндо-фенхиламина (XXXV)⁶.

Действительно, дезаминирование эндо-амина (XXXV) дает в сумме более половины продуктов сдвига связи $C(1) — C(7)$, тогда как экзо-амин (XXXVI) перегруппировывается практически только со сдвигом связи $C(1) — C(6)$ (схема 16).

Схема 16



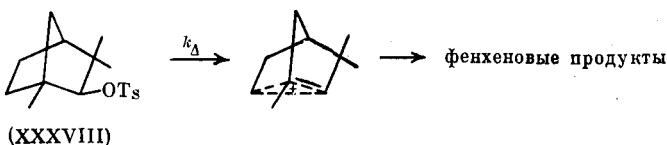
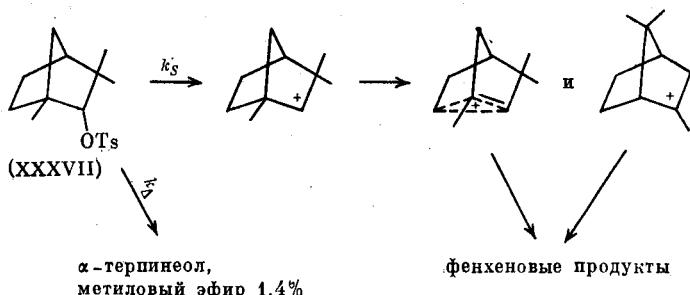
В то же время при сольволизе эпимерных фенхилтозилатов (XXXVII) и (XXXVIII) не наблюдается такой зависимости направления скелетного сдвига от конфигурации уходящей группы (схема 17). Это свидетельствует о том, что дезаминирование амина (XXXV) в значительной мере проходит по пути k_{Δ} с участием связи $C(1) — C(7)$, тогда как в сольволизе аналогичного тозилата (XXXVII) участие этой связи практически не реализуется. В рамках схемы 15 результаты дезаминирования по пути k_{Δ} полностью соответствуют стереоэлектронным требованиям неклассических карбкатионов (XXXIX) и (XL). Такая точка зрения, в отличие от точки зрения Коллинза, позволяет объяснить отсутствие в смеси экзо-фенхола, в то время как выход эндо-фенхола составляет 7%. Аналогично, выделение борнеола при отсутствии в смеси изоборнеола (экзо-эпимера) заставляет предположить изомеризацию неклассического карбкатиона (XXXIX) в неклассический карбкатион (XL). Взаимопревращение таких карбкатионов постулировано в реакции разложения соответствующих сульфонилгидразонов (см. обзор [3]).

На основании схем 15—17 можно количественно оценить относительный вклад процессов k_{Δ} и k_s при дезаминировании и сольволизе. Соотношение k_{Δ}/k_s для дезаминирования эндо-фенхиламина (XXXV) составляет 1,4 в водной среде и равно нулю (в AcOH) или приближается к этому значению (в MeOH) для реакций сольволиза эндо-фенхилтозилата (XXXVII). Следует подчеркнуть, что здесь сравниваются процессы k_{Δ} и k_s исключительно в рамках $S_{\Delta}1$ -механизма.

Последнее условие не выполняется в полной мере для модельных соединений (XLI) ряда борнана (схема 18). Можно полагать, однако, что вклад механизма k_s (в) типа $S_{\Delta}2$ весьма мал, учитывая незначительное содержание обращенных продуктов ряда борнана в образующихся смесях. Отнесение выходов продуктов путей k_{Δ} и k_s в соответствии со схемой

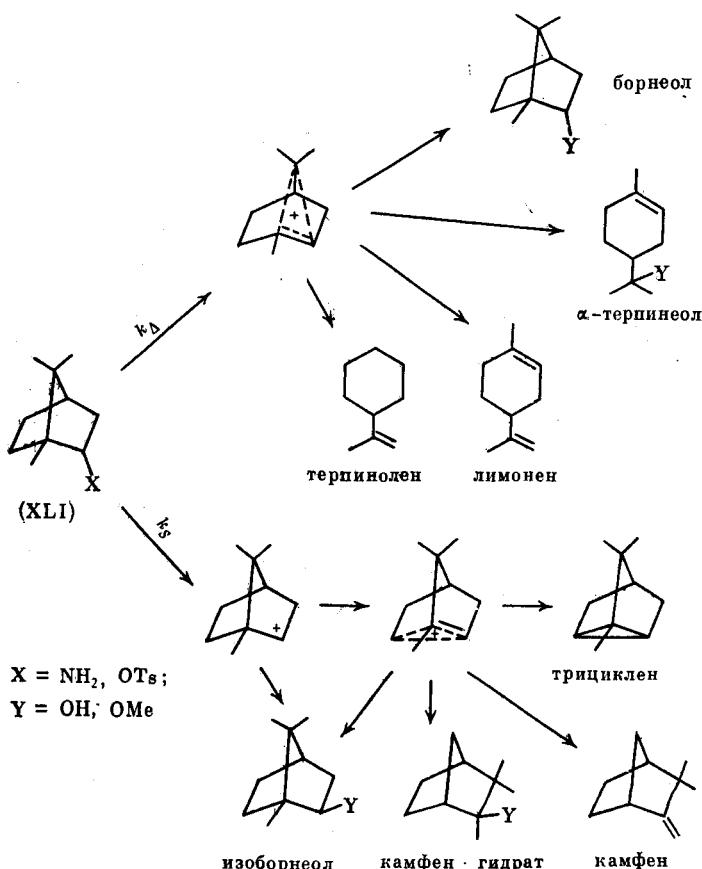
⁶ Здесь и далее в схемах 15—18 не приводятся продукты с содержанием в реакционных смесях менее 1%.

Схема 17



мой 18 приводит к следующим величинам соотношений k_d/k_s : ~0,7 для дезаминирования в водной среде и ~0,005 для метанолиза тозилата (количественные данные по содержанию продуктов см. [25, 26]).

Схема 18

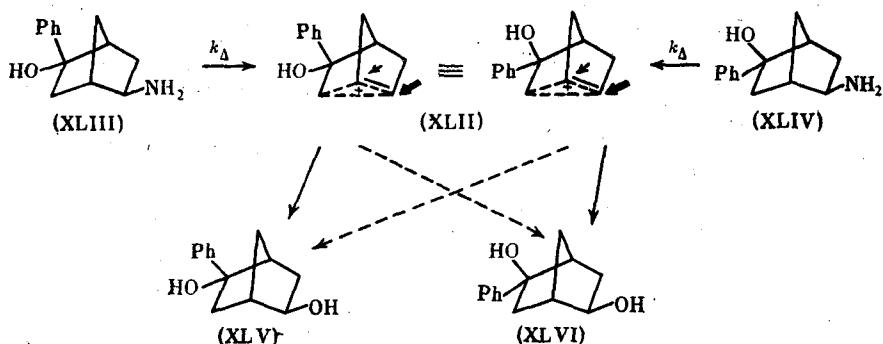


В ряду алициклических соединений одним из главных аргументов Коллинза и сотр. в пользу промежуточного образования классического карбкатиона является следующий: неклассический карбкатион (XLII) не может являться общей промежуточной частицей в реакциях аминов (XLIII).

и (XLIV), поскольку каждый из них образует продукты (XLV) и (XLVI) в разных соотношениях (2,3:1 и 1:1,7 соответственно) [18, 42]. С точки зрения Коллинза, этот факт свидетельствует о неустановившемся равновесии классических катионов, поскольку сольволиз аналогичных сульфонатов с промежуточным образованием неклассического иона дает одинаковые соотношения продуктов (XLV) и (XLVI) [42].

Следует сказать, что отмеченная выше тенденция к изменению региоселективности нуклеофильной атаки при дезаминировании [7, 8] позволяет легко объяснить такой результат с позиций концепции неклассических ионов. При дезаминировании аминов (XLIII) и (XLIV) образуется, вероятно, один и тот же неклассический карбкатион (XLII), связанный в разные ионные пары, причем в каждом случае нуклеофил атакует с некоторым преимуществом по месту отщепления азота. В связи с этим становится понятным преобладание продукта (XLV) при дезаминировании амина (XLIII) и продукта (XLVI) — при дезаминировании (XLIV), как показано на схеме 19.

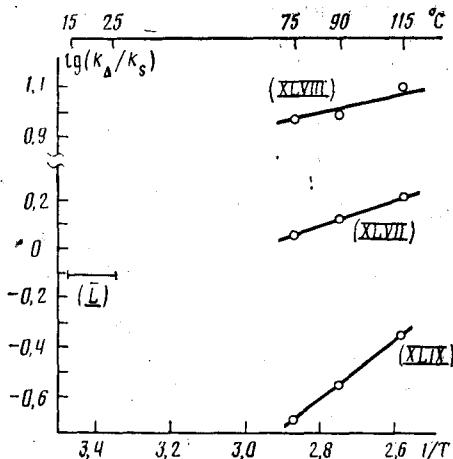
Схема 19



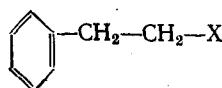
В рассматриваемых работах Коллинз и сотр. привлекают к обсуждению механизма продукты, содержание которых в смеси крайне мало (например, 0,114% и 0,039%), в то же время реакционные смеси дезаминирования анализируются без разделения спиртовых и ацетатных продуктов [42]. Приведенный пример рассмотрен постольку, поскольку он является хорошей иллюстрацией экспериментальных трудностей в области сравнительного изучения сольволиза и дезаминирования, в частности, на моделях ряда норборнана. Анализ экспериментальных данных и выбор путей образования продуктов реакции дезаминирования часто очень затруднителен не только из-за разнообразия получающихся веществ, но и в связи с возможностью осуществления конкурирующих реакций, протекающих по механизмам S_N2 и S_N1 [45]. Берсон указывает на трудности получения воспроизводимых результатов [22]. Существуют и такие, нередко игнорируемые, особенности, как необходимость количественной оценки эпимерной чистоты исходных аминов и сульфонатов, возможность эпимеризации иона диазония через диазоалкан, наличие внутреннего возврата уходящей группы в сольволизе, влияние мицеллярных эффектов при дезаминировании, влияние температурных различий при проведении реакций [8]. Перечисленные сложности в какой-то мере помогают ответить на вопрос, почему существенный вклад процессов с анхимерным содействием в реакциях дезаминирования часто ускользает от внимания исследователей. Ниже более подробно рассмотрены некоторые из перечисленных факторов.

Так, в обсуждавшейся выше работе [22] анализ смеси только одних ацетатных продуктов реакции дезаминирования приводит к выводу об уменьшении степени σ -участия по сравнению с сольволизом, но не в «чистом» S_N1 -процессе, а в комбинации S_N1 - и S_N2 -путей реакции.

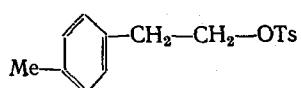
Внутренний возврат сульфонатной группы может оказывать влияние на сопоставимость результатов лишь в некоторых случаях. Для многих



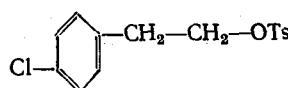
Зависимость соотношения $\lg(k_d/k_s)$ от температуры в сольволизе тозилатов (XLVII) — (XLIX) по данным работы [51] и вычисленное по результатам [52] соотношение $\lg(k_d/k_s)$ в дезаминировании амина (L) при комнатной температуре; соотношение k_d/k_s для дезаминирования амина (L) получено при следующих допущениях: 1-фенилэтанол (выход 18%) образуется по пути $k_d(S_N1)$; доля k_d в образовании 2-фенилэтанола (выход 82%) приблизительно равна удвоенному проценту перемещения метки: $k_d/k_s \sim 44/(38+18)$;



(XLVII) $X = OTs$,



(XLVIII)



(XLIX)



(L) $X = NH_2$.

целей могут быть использованы титриметрические (k_t), а не поляриметрические (k_a) (для оптически активных сульфонатов) константы скорости, поскольку вносимая ошибка незначительна; в таких растворителях, как вода и трифтормукусная кислота, соотношение констант k_a/k_t составляет ~ 1 , в метаноле 1,2, водном ацетоне 1,4 [46]. Однако в этаноле (2,94) и уксусной кислоте (3,46) уже следует, вероятно, учитывать разницу между k_a и k_t . В целом этот фактор может приводить к «термодинамической» стереохимии продуктов сольволиза, которая нередко имитирует стереохимию процесса k_d . В то же время дезаминирование, лишенное внутреннего возврата уходящего азота, дает чисто «кинетическую» стереохимию продуктов, которая отвечает, как правило, конкуренции процессов k_d и k_s .

При сравнительном изучении двух реакций следует учитывать и такой фактор, как мицеллярные эффекты в дезаминировании. На основании литературных данных можно сделать вывод, что образование мицелл диазониевых ионов характерно в случае относительно устойчивых первичных ионов диазония [47]. При этом изменение стереохимии нуклеофильной атаки при достижении «критической мицеллярной концентрации» обнаружено только для суперслабых нуклеофилов, таких как перхлорат-, фторборат-, тозилат-, камфосульфонат-анионы⁷; при «мицеллярном» дезаминировании в присутствии анионов Cl^- , Br^- , AcO^- подобных эффектов не наблюдается [50]. При проверке воспроизведимости результатов полезно варьировать концентрацию исходного амина. Так, в работе [47] мицеллярные эффекты первичных диазониевых ионов наблюдались при изменении концентрации приблизительно в три раза.

⁷ Например, это важное обстоятельство, наряду с возможностью протекания реакции по механизму S_N2 , не учитывается в работах [48, 49] по дезаминированию алкиламинов в присутствии суперслабых нуклеофилов.

Следует также обсудить влияние температурных различий на сопоставимость результатов сольволиза и дезаминирования. Обычно дезаминирование проводят при температурах, близких к комнатной, в то время как сольволиз с заметной скоростью протекает при более высоких температурах, причем разница может достигать 100° С и более. В связи с этим представляют интерес данные по прямому измерению констант скоростей процессов k_d и k_s в ацетолизе β -арилэтилтозилатов при различных температурах [51]. Соотношения k_d/k_s для модельных тозилатов (XLVII) — (XLIX) изменяется симбатно с температурой, причем повышение температуры всегда влечет более быстрое возрастание k_d (рисунок). В случае ацетолиза 2-фенилэтилтозилата (XLVII) экстраполяция линейной зависимости $\lg (k_d/k_s)$ от $1/T$ в область комнатных температур дает более низкое значение соотношения k_d/k_s ($\sim 0,6$) по сравнению с вычисленным для реакции дезаминирования 2-фенилэтиламина (L) в АсОН при комнатной температуре ($\sim 0,8$) [52]. Несмотря на приближенность сделанной нами экстраполяции, полученный результат качественно позволяет утверждать, что увеличение вклада процесса k_d при дезаминировании по сравнению с сольволизом не является следствием различных температурных условий при проведении реакций. Наоборот, более высокая температура сольволиза нивелирует различия в соотношениях k_d/k_s , обусловленные свойствами уходящих групп. Вероятно, это связано с ухудшением условий сольватации карбкатионов при возрастании температуры. Не исключено также подавление процессов k_s (b) S_N2 -типа в сольволизе, поскольку этот механизм требует строгой ориентации нуклеофила. Таким образом, факт «температурной нивелировки» косвенно подтверждает предположение о том, что увеличение запроса на участие может быть обусловлено недостаточной внешней сольватацией. Из обсужденных результатов следует, что данное свойство азота как уходящей группы может оставаться незамеченным при сравнительном изучении сольволиза и дезаминирования, если температурные условия проведения реакций отличаются достаточно сильно.

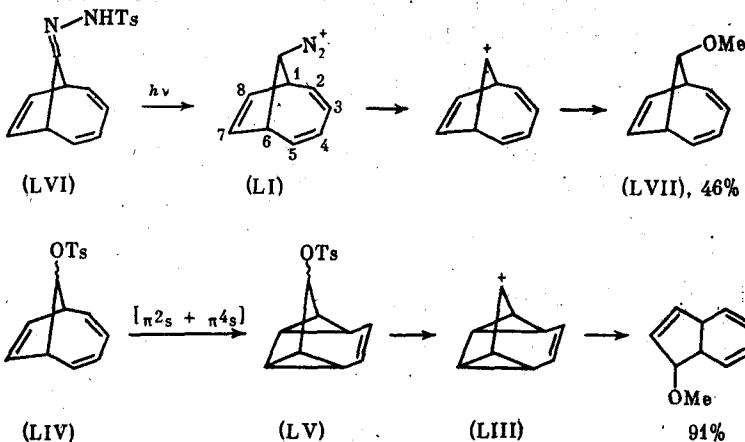
IV. ПОСТУЛАТ ХЭММОНДА И ПРИНЦИП КЕРТИНА-ГАММЕТА В ПРИМЕНЕНИИ К СРАВНИТЕЛЬНОМУ ИЗУЧЕНИЮ ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ И СОЛЬВОЛИЗА

Следствием широкого распространения представлений о заведомо классической природе карбкатионов в реакциях дезаминирования являются попытки использовать такие реакции в качестве модели типичного процесса, имеющего «раннее» переходное состояние. Можно привести выдержки из многих работ, в том числе сравнительно недавних. Например: «дезаминирование ... происходит с образованием богатого энергией диазониевого иона, что делает переходное состояние его распада «ранним», т. е. без какого-либо изменения координат ядер (вертикальная ионизация). Вследствие этого дезаминирование может давать катионы с неискаженной геометрией, которые не образуются в сольволизе; последний ведет прямо к более стабильным мостиковым формам» [3].

Другой пример: «...сольволиз и дезаминирование дают принципиально разный результат. Сольволиз с его „поздним“ переходным состоянием на координате реакции способствует перемещению атомных ядер таким образом, что достигается путь с минимумом энергии. С другой стороны, дезаминирование, начинающееся с богатого энергией диазониевого иона, проходит свое переходное состояние „раньше“, и без значительного искажения положений ядер» [53]. Последний вывод, на первый взгляд, логично вытекает из стереохимического результата, показанного на схеме 20. Существенное различие между сольволизом и дезаминированием соединений с одинаковым остовом Кирмсе называет выразительным примером образования «свободного» карбкатиона в процессе разложения иона диазония [5].

Между тем, возможна принципиально иная трактовка опубликованных в работе [53] результатов: диазониевый ион (L1) разлагается по

Схема 20



пути k_4 с анхимерным содействием связи С(7)—С(8), давая неклассический карбкатион (LII), в то время как сольволиз протекает через стабилизированный образованием полициклического остова классический катион (LIII) (k_5) [8].

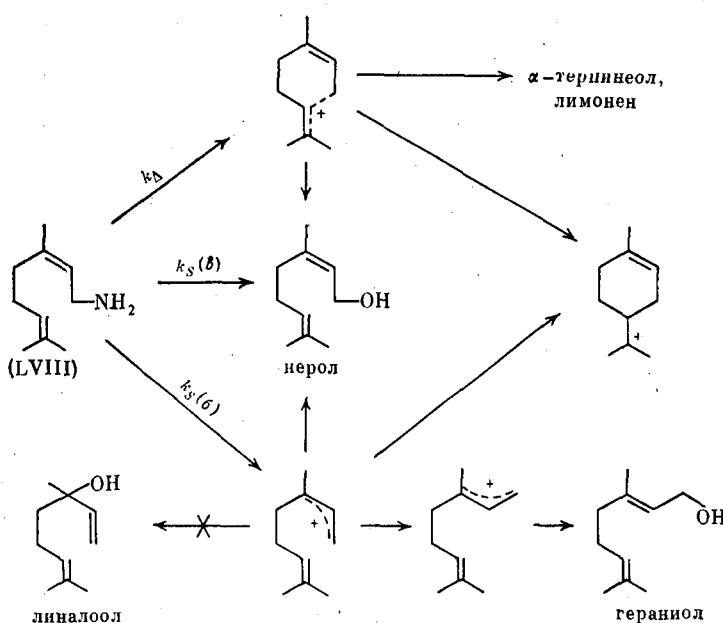


Действительно, на основании равенства скоростей сольволиза эпимерных тозилатов (LIV) и отсутствия зависимости состава реакционной смеси от конфигурации сульфонатной группы и природы растворителя, авторы [53] справедливо полагают, что лимитирующей стадией сольволиза является образование промежуточных тозилатов (LV). Однако далее не была принята во внимание та существенная особенность, что возникновению аналогичного полициклического остова в условиях фотохимической реакции тозилгидразона (LVI) препятствует орбитальная симметрия. Внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера в жесткой системе бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триена допускает только супра-супраповерхностное циклоприсоединение с участием шести электронов [$\pi 2_s + \pi 4_s$], запрещенное фотохимически. Следовательно, стабилизация катионного центра в условиях фотохимического дезаминирования не может происходить так же, как при термическом сольволизе, и реализуется, вероятно, путем внутримолекулярного участия связи C(7)—C(8) с образованием иона (LII), о чем говорит выделение только одного из двух возможных эпимерных продуктов (LVII).

Аналогичным примером является работа Бантона и сотр. по сравнительному дезаминированию нериламина (LVIII) и сольволизу фосфата и хлорида с тем же остатом [54]. Применение к нериламину общей схемы 13 из гл. II приводит к схеме 21, где пути k_A и k_B количественно неотделимы. Тем не менее, авторы [54], указывая на относительно более низкий выход продуктов циклизации при дезаминировании, делают вывод о том, что π -участие значительно в образовании переходного состояния для нерилхлорида и нерилфосфата, тогда как отщепление азота из диазониевого иона не требует содействия со стороны соседней группы.

Следует отметить следующие особенности обсуждаемой реакции дезаминирования. Во-первых, общий выход идентифицированных продуктов мал, но относительная доля продуктов циклизации почти такая же, как при сольволизе. Во-вторых, при дезаминировании практически не образуется линалоол, что еще раз подтверждает гипотезу об изменении региоселективности в этой реакции, а также косвенно свидетельствует о меньшем вкладе процесса $k_s(b)$, поскольку сольволиз дает 20—25% линалоола против 9—14% гераниола при дезаминировании. Однако в

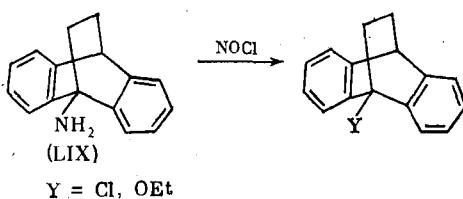
Схема 21



целом модельное соединение не позволяет делать выводы о количественном соотношении процессов k_d и k_s , как это видно из схемы 21. Тем не менее, в работе [45] обсуждаемые результаты используются для иллюстрации применимости постулата Хэммонда.

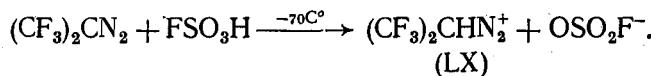
Можно было бы продолжить изложение различных вариантов точки зрения о «раннем» переходном состоянии в дезаминировании. Однако представленный в предыдущих разделах материал свидетельствует об обратном: участие развивается, вероятно, уже на ранних стадиях отщепления азота, и переходное состояние, таким образом, структурно подобно конечному неклассическому карбкатиону. Как совместить этот вывод с общепринятым представлением о высокой экзотермичности обсуждаемой элементарной стадии?

Действительно, экзотермичность отщепления азота из иона диазония в большинстве случаев не вызывает сомнения. Известно, что азот с легкостью отщепляется даже из узловых положений. Например, амин (LIX) за 15 с реагирует на 47% при -70°C , что практически невозможно для традиционных уходящих групп ($\Delta\Delta F \geq 20$ ккал/моль) [55].

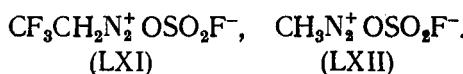


Имеются различные оценки величины барьера активации и теплового эффекта реакции распада алкилдиазониевого иона. Кори и сотр. оценили тепловой эффект по сумме потенциала ионизации *втор*-алкильного радикала (8 эВ), энергии гомолитической диссоциации связи $\text{C}-\text{N}_2^+$ (4 эВ) и первого потенциала ионизации молекулы азота ($-15,6$ эВ) [21]. Полученное значение $\Delta H = -3,6$ эВ в пересчете на моль составляет 83 ккал, что совершенно непригодно даже для приблизительной оценки величины активационного барьера. Вероятно, этот барьер не так мал, как может показаться из общих соображений.

Прямые кинетические измерения для стабильных ионов диазония дают значения в пределах 10—20 ккал/моль. Так, энергия активаций отщепления азота из диазониевого иона (LX) составляет 19 ± 4 ккал/моль [56].



Сам факт прямого наблюдения диазониевых ионов (LXI) [57] и (LXII) [58] говорит о существовании ощутимого активационного барьера их разложения.



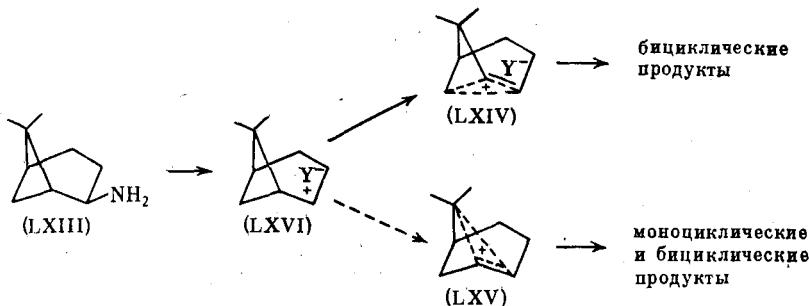
При этом следует отметить, что строение ионов (LX)-(LXII) и условия их наблюдения (среда) не способствуют отщеплению азота по «чистому» $S_{N}1$ -пути, т. е. без какого-либо внешнего или внутреннего содействия.

Сделанный для метилдиазониевого и этилдиазониевого ионов расчет методом MNDO показал, что S_{N2} -реакции этих ионов с различными нуклеофилами являются экзотермическими процессами с тепловым эффектом от $-16,5$ ккал/моль (реакция этилдиазониевого иона с водой) до $-64,9$ ккал/моль (реакция метилдиазониевого иона с имидазолом). Однако разложение этих же ионов по механизму S_{N1} -должно протекать эндотермически (ΔH от $+13,9$ до $+45,8$ ккал/моль), причем даже с учетом эффектов сольватации такая эндотермичность процесса в значительной мере исключает S_{N1} -распад иона (LXII) [59].

Эти данные еще раз подтверждают вывод о том, что азот не склонен к отщеплению без внешнего (S_{N2}) или внутреннего (k_A) содействия. Высокая экзотермичность и низкий барьер в процессах с таким содействием, наряду с обратной ситуацией в случае S_{N1} -пути образования классического катиона, делают дезаминирование «аномальным» процессом в рамках расширенного постулата Хэммонда.

Возникающее противоречие, на первый взгляд, может быть устранено отказом от предположения об анионном содействии как таковом. Существует точка зрения, согласно которой карбкатион образуется без какого-либо участия, а уже затем катионный центр стабилизируется сдвигом соседней группы. Так, по мнению Коллинза, промежуточные карбкатионы в реакциях дезаминирования — классические ионы, а последующая стереоселективность скелетных сдвигов и нуклеофильной атаки в S_N1 -реакции определяются положением противоиона [42, 60—63]. Виттакер высказал близкую точку зрения, согласно которой участие все-таки реализуется, но не в переходном состоянии образования карбкатиона, а на последующих стадиях (схема 22) [4, 64].

Схема 22



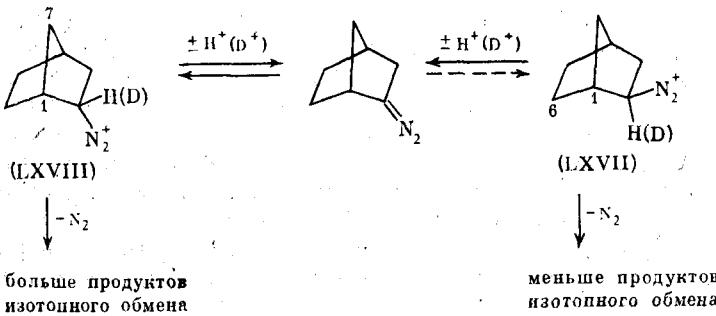
Дезаминирование амина (LXIII) в среде AcOH приводит только к продуктам дальнейших превращений иона (LXIV). В водной среде появляется небольшое количество продуктов, образующихся из иона (LXV).

Как полагает Виттакер, на первой стадии образуется классический катион (LXVI), в котором противоион в тесной ионной паре расположен с той же стороны, что и ушедший азот. В связи с этим делокализация σ -связи возможна только с противоположной стороны. В водной среде разделение ионной пары может частично опережать такую делокализацию, что приводит к конкурирующему образованию иона (LXV) [4].

Тем не менее, есть основания полагать, что в рассматриваемом случае, как и во всех других, ионы типа (LXVI) и (LXIV) образуются не последовательно, а параллельно, то есть в соответствии с общей схемой 13. Об этом, в частности, свидетельствуют данные, позволяющие оценить относительные барьеры разложения эпимерных диазониевых ионов.

При разложении диазониевых ионов (LXVII) и (LXVIII) в аprotонных средах значительную роль начинает играть путь (г) в общей схеме 13 (схема 23). Примечательно, что в этих условиях значительный дейтерообмен наблюдается только в случае эндо-субстрата (LXVIII) [65].

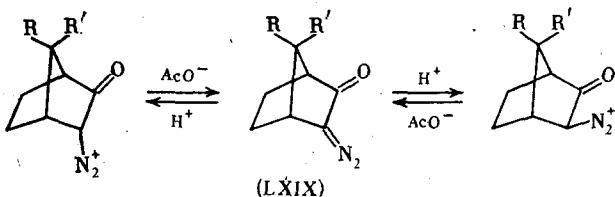
Схема 23



Следовательно, существует более высокий барьер отщепления азота для эндо-диазониевого иона (LXVIII) по сравнению с экзо-диазониевым ионом (LXVII). Если учесть, что участие связи $C(1)-C(6)$ значительно эффективнее участия связи $C(1)-C(7)$, то разницу в барьерах вряд ли следует отнести за счет разной ориентации противоиона. Скорее, она обусловлена участием связи $C(1)-C(6)$ уже в переходном состоянии отщепления азота из экзо-диазониевого иона (LXVII).

Сравнительно недавно это предположение получило еще одно экспериментальное подтверждение при изучении кислотно-катализируемого разложения диазокетонов (схема 24) [66].

Схема 24



k_{H^+} , моль $^{-1}$ с $^{-1}$

экзо эндо

$R = H, R' = изо-Pr$	7,4	0,47
$R = H, R' = трет-Bu$	0,28	0,06
$R = изо-Pr, R' = H$	55	0,8
$R = трет-Bu, R' = H$	80	1,2
$R = H, R' = H$	—	—

Как видно из приведенных в схеме данных, константы скорости реакции отличаются на 1—2 порядка для экзо- и эндо-эпимеров. Есть основания полагать, что в присутствии ацетат-аниона отщепление азота при

протонировании диазокетона становится, по крайней мере частично, лимитирующей стадией [66]. Это связано с конкурирующим депротонированием диазониевых ионов. В среде без добавления ацетат-аниона лимитирующей стадией (но, вероятно, близкой по скорости к стадии отщепления азота) является протонирование диазокетона. Энталпия активации этой реакции для диазокетона (LXIX), $R=H$, $R'=изо-Pr$, в водной кислоте составляет 13,7 ккал/моль, что, возможно, близко к энталпии отщепления азота. Энтропия активации ($-8,4$ э. е.) увеличивает барьер реакции еще на 2,3 ккал/моль при н. у.⁸ [66].

Многочисленные иллюстрации расширенного постулата Хэммонда на примере реакции дезаминирования базируются на оценке энергии активации разложения иона диазония в пределах 3—5 ккал/моль, сделанной Страйтвизером из общих соображений [16, 17]. Приведенные выше факты подтверждают, что такой барьер действительно не превышает обычно 10—15 ккал/моль при том, что процесс сопровождается внутренним или внешним содействием. Таким образом, противоречие между сформулированной здесь гипотезой об увеличении запроса на участие в дезаминировании и расширенным постулатом Хэммонда сохраняется. Можно предположить, что в экзотермической реакции с содействием (которое, в свою очередь, и обуславливает экзотермичность) субстратоподобное «раннее» переходное состояние содержит в себе частичный сдвиг соседней группы постольку, поскольку уже на стадии существования иона диазония может возникать «малоэлектронная многоцентровая» делокализация с участием электронов соседней перипланарной связи, сопровождаемая частичной регибридизацией атома углерода, связанного с заряженным азотом. Такая специфическая предкарбкатионная стадия неклассической делокализации в диазониевом ионе не противоречит имеющимся фактам. Она может быть подтверждена или отвергнута с помощью квантовохимических методов, однако, эти данные в литературе пока отсутствуют.

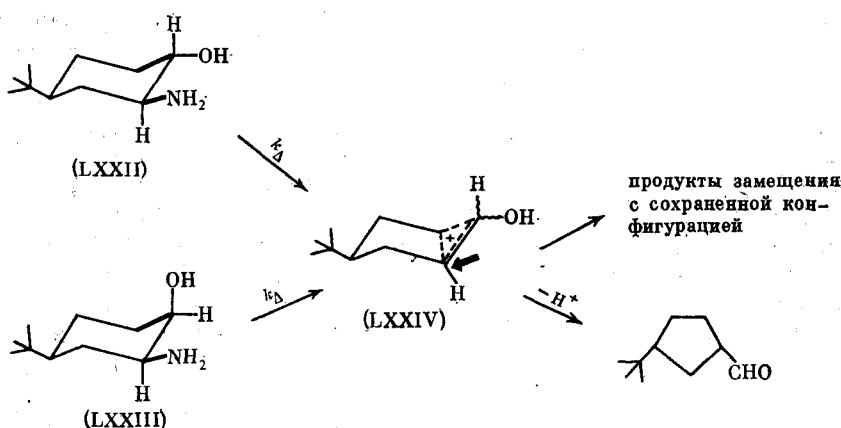
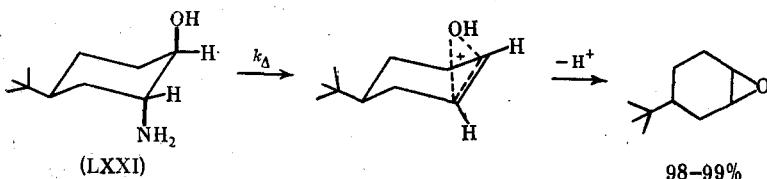
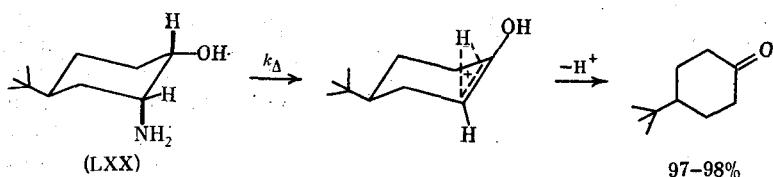
По нашему мнению, вне зависимости от того, имеется ли в настоящее время возможность разрешить противоречие между постулатом Хэммонда и сформулированной здесь гипотезой, следует использовать предсказательные возможности последней. В качестве примера полезно привести решение проблемы, связанной с реакциями диастереомерных циклогексиламинов, конформация которых закреплена введением объемистых алкильных заместителей (см. схему 1).

Так, с позиций общей схемы 13 дезаминирование диастереомерных аминов (LXX) — (LXXIII) описывается схемой 25, где определяющим фактором является участие одной из перипланарных соседних связей. Кроме того, схема 25 позволяет ответить на вопрос, сформулированный ранее, но до сих пор не получивший удовлетворительного объяснения (см. обзоры [2, 11] и ссылки в них), а именно: почему аксиальные циклогексиламины типа (LXX), (LXXI) дают много продуктов элиминирования и лишь немного экваториальных (обращенных) продуктов, в то время как экваториальные амины типа (LXXII), (LXXIII) образуют, главным образом, продукты замещения с сохраненной конфигурацией и мало продуктов элиминирования?

⁸ Если принять, что кинетические параметры протонирования диазокетонов близки к таковым для стадии отщепления азота, то приведенные в работе [66] данные не подтверждают гипотезу о решающем влиянии энтропийного фактора на фоне низкой энталпии активации в реакции дезаминирования [4, 67, 68]. В соответствии с этой гипотезой, энтропийный фактор препятствует образованию неклассического карбкатиона, как более упорядоченной частицы в условиях, когда сольватная оболочка мало влияет на степень упорядоченности переходного состояния. Как видно из приведенных выше параметров активации, вклад энтропии не является решающим.

Между тем, меньшие требования к упорядочению сольватной оболочки со стороны неклассического катиона по сравнению с классическим [69] могут делать «энтропийно предпочтительным» образование именно неклассического катиона. Так, по данным работ [70, 71] диазоалкан (LXIX), $R=R'=H$, после протонирования разлагается с участием.

Схема 25

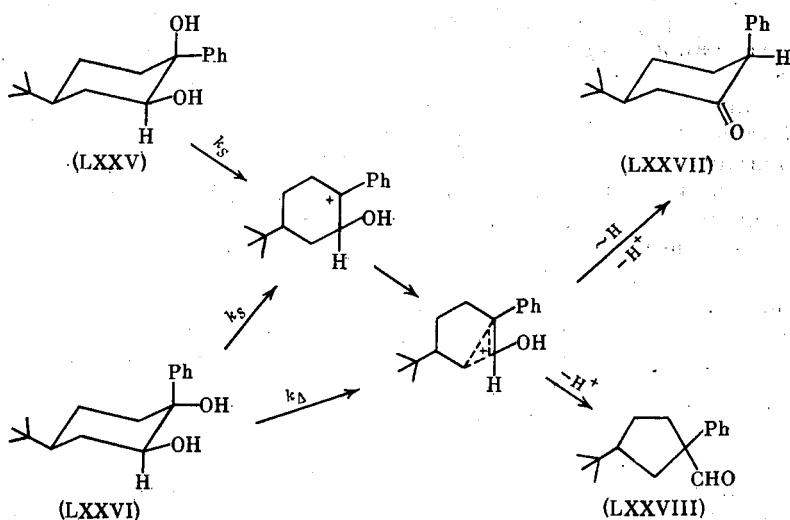


Как видно из схемы 25, в типичном аксиальном амине (LXX) участие связи $C - H$ должно быть менее эффективным по сравнению с участием $C - C$ -связей кольца в любом экваториальном эпимере. Последнее, со своей стороны, приводит к неклассическим катионам типа (LXXIV), стереоэлектронные требования которых способствуют образованию именно продуктов замещения с сохраненной конфигурацией.

Гликоли (LXXV) и (LXXVI), аналогичные по строению аминоспиртам (LXX) — (LXXIII), как и следовало ожидать, реагируют нестереоспецифично: продукты (LXXVII), (LXXVIII) образуются в соотношении 9 : 1 вне зависимости от конфигурации уходящей группы [2, 72] (схема 26).

Здесь имеет смысл провести аналогию между реакциями алифатических и алициклических субстратов. Так, представленный на схеме 25 случай аналогичен пинаколиновому дезаминированию, обсуждавшемуся ранее (схема 12). В обоих случаях результат противоречит принципу Кертина-Гамметта в том, что соотношение продуктов, образующихся из разных конформаций (или диастереомеров) субстрата зависит от относительных заселенностей конформаций (или от конфигурации уходящей группы).

Есть основания полагать, что отмеченные выше «нарушения» расширенного постулата Хэммонда и принципа Кертина-Гамметта при дезаминировании имеют общую причину, которую следует искать в специфических условиях ионизации субстрата. Эти условия, детально обсуждавшиеся в предыдущих разделах, приводят к образованию из разных конформеров (диастереомеров) разных карбкатионов (как правило, неклассических), не склонных к взаимопревращениям. Как уже отмечалось, одной из причин может быть специфическая предкарбкатионная стадия ионизации, включающая частично «неклассический» диазоние-



вый ион. В этих условиях образование карбкатионов из ионов диазония контролируется кинетически и стереоспецифичность не нарушается.

В сольволизе, где анхимерное содействие в S_N1 -процессе играет меньшую роль, а внутренний возврат — значительную⁹, состав промежуточных продуктов в большей степени контролируется термодинамически. Принцип Кертина-Гамметта выполняется именно в «термодинамической» области нуклеофильного замещения, которая лишь ограниченно доступна для реакций с отщеплением азота (см., например, схему 14). Однако это обстоятельство делает дезаминирование удобным методом для осуществления редких (как, например, перегруппировка Демьянова) и направленных скелетных сдвигов.

С другой стороны, распад диазониевого иона является одностадийным элементарным процессом и подчиняется постулату Хэммонда. С этой точки зрения ион диазония также должен быть частично стабилизирован неклассической делокализацией.

Просуммировав результаты сделанного выше критического рассмотрения литературы, хочется отметить следующие основные отличительные особенности реакций дезаминирования в сравнении с сольволизом.

1. Образование заряженной частицы иона диазония на предкарбкатионной стадии реакции способствует более глубокому развитию анхимерного содействия в дезаминировании по сравнению с традиционным сольволизом. Это позволяет с помощью дезаминирования направленно осуществлять такие перегруппировки, которые возможны или затруднены в других реакциях. При этом сдвигу всегда подвергается группа, перипланарная по отношению к уходящему азоту. В ряде случаев замена сульфонатной отщепляющейся группы на азот эквивалентна проведению сольволиза в существенно более ионизирующем и менее нуклеофильном растворителе.

2. Направление нуклеофильной атаки в S_N1 -дезаминировании следует ожидать в соответствии со стереоэлектронными требованиями неклассического карбкатиона, в котором развивается участие соседней перипланарной группы. Необходимо учитывать региоселективность: замещение идет преимущественно по месту отщепления азота.

⁹ В алифатическом ряду отсутствуют данные по внутреннему возврату азота при разложении иона диазония. О том, что это крайне незначительный процесс, можно судить из данных по внедрению азота в реакционноспособный фенильный катион: при 300 атм внедряется $2,46 \pm 0,4\%$ внешнего азота [73].

3. При сравнительном изучении дезаминирования и сольволиза необходимо учитывать особые факторы, влияющие на сопоставимость стереохимических результатов двух реакций:

а) возможность частичной эпимеризации диазониевого иона через диазоалкан;

б) наличие внутреннего возврата уходящей группы в сольволизе;

в) наличие мицеллярных эффектов в дезаминировании;

г) различие в температурных условиях проведения реакций;

д) необходимость разделного анализа продуктов дезаминирования, принадлежащих к разным классам соединений.

4. Наблюдаемое противоречие стереохимии продуктов дезаминирования расширенному постулату Хэммонда и принципу Кертина-Гаммета, вероятно, имеет общую причину и объясняется аналогично. Одним из объяснений может служить предположение о существовании неклассической делокализации положительного заряда уже в диазониевом ионе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бархаш В. А. Неклассические карбокатионы. Новосибирск: Наука, 1984.
2. Kirmse W. //Topics in Current Chemistry/Ed. F. L. Boschke. Berlin: Springer, 1979. V. 80. P. 125.
3. Ando W. //The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups/Ed. S. Patai. Bristol: Wiley, 1978. Pt 1. P. 341.
4. Whittaker D. //Ibid. 1978. Pt. 2. P. 593.
5. Kirmse W. //Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1976. V. 15. P. 251.
6. Collins C. J. Quart Revs. 1975. V. 29. P. 251.
7. Kirmse W., Siegfried R. //J. Amer. Chem. Soc. 1983. V. 105. P. 950.
8. Мануэлов А. В., Бархаш В. А. //Журн. орган. химии. 1985. Т. 21. С. 1697.
9. Semenov D., Chin-Hua S., Young W. G. //J. Amer. Chem. Soc. 1958. V. 80. P. 5472.
10. Huisgen R., Ruchardt Ch. //Liebigs Ann. Chem. 1956. B. 601. S. 1.
11. Moss R. A. //Chem. and Eng. News. 1971. V. 49. P. 28.
12. Berson J. A., Foley J. W., McKenna J. M. et al. //J. Amer. Chem. Soc. 1971. V. 93. P. 1299.
13. Berson J. A., Poonian M. S., Libbey W. J. //Ibid. 1969. V. 91. P. 5567.
14. Berson J. A., Donald D. S., Libbey W. J. //Ibid. 1969. V. 91. P. 5580.
15. Berson J. A., Gajewski J. J., Donald D. S. //Ibid. 1969. V. 91. P. 5550.
16. Streitwieser A., Schaeffer W. D. //Ibid. 1957. V. 79. P. 2888.
17. Streitwieser A. //J. Org. Chem. 1957. V. 22. P. 861.
18. Collins C. J. Accounts Chem. Res. 1971. V. 4. P. 315.
19. Kirmse W., Loosen K. //Chem. Ber. 1981. B. 114. S. 400.
20. Lin Y., Nickon A. //J. Amer. Chem. Soc. 1970. V. 92. P. 3496.
21. Corey E. J., Casanova J., Vatakencherry P., Winter R. //Ibid. 1963. V. 85. P. 169.
22. Berson J. A., Remanick A. //Ibid. 1964. V. 86. P. 1749.
23. Winstein S., Trifan D. //Ibid. 1952. V. 74. P. 1147, 1154.
24. Banert K., Kirmse W., Wroblowsky H.-J. //Chem. Ber. 1983. B. 116. S. 3591.
25. Hückel W., Kern H.-J. //Liebigs Ann. Chem., 1969. B. 728. S. 49.
26. Hückel W., Volkmann D. J. //Ibid. 1963. B. 664. S. 31.
27. Kirmse W., Knöpfel N., Loosen K. et al. //Chem. Ber. 1981. B. 114. S. 1187.
28. Vogel P., Delseth R., Quarror D. //Helv. chim. acta. 1975. V. 58. P. 508.
29. Banert K., Kirmse W., Wroblowski H.-J. //Chem. Ber. 1983. P. 116. S. 2474.
30. Kirmse W., Siegfried R., Streu J. //J. Amer. Chem. Soc. 1984. V. 106. P. 2465.
31. Sliwinski W. F., Su T. M., Schleyer P. v. R. //Ibid. 1972. V. 94. P. 133.
32. Kirmse W., Jendralla H. //Chem. Ber. 1978. V. 111. S. 1857.
33. Giddings R. M., Jones-Parry R., Salmon J. R., Whittaker D. //J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1982. P. 725.
34. White E. H., Ryan T. J., Field K. W. //J. Amer. Chem. Soc. 1972. V. 94. P. 1360.
35. Снигак А. Ю., Лобанова Т. П., Черток В. С. и др. //Журн. орган. химии. 1976. Т. 12. С. 1210.
36. Pollak P. I., Curtin D. Y. //J. Amer. Chem. Soc. 1950. V. 72. P. 961.
37. Curtin D. Y., Crew M. C. //Ibid. 1955. V. 77. P. 354.
38. Моррисон Р., Бойд Р. Органическая химия. М.: Мир, 1974. С. 840.
39. Бундель Ю. Г., Фунгова С. М., Регутов О. А. //Докл. АН СССР. 1971. Т. 200. С. 107.
40. Bernstein H. I., Whitmore F. C. //J. Amer. Chem. Soc. 1939. V. 61. P. 1324.
41. Benjamin M., Schaeffer H. J., Collins C. J. //Ibid. 1957. V. 79. P. 6160.
42. Collins C. J., Benjamin M. //J. Org. Chem. 1972. V. 37. P. 4358.
43. Snyder E. I. //J. Amer. Chem. Soc. 1969. V. 91. P. 5118.
44. Jablonski R. J., Snyder E. I. //Ibid. 1969. V. 91. P. 4445.
45. Темникова Т. И. //Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. хим. наук. 1980. № 7. Вып. 3. С. 5.
46. Brown H. C., Ravindranathan M., Chloupek F. J., Rothberg I. //J. Amer. Chem. Soc. 1978. V. 100. P. 3143.
47. Moss R. A. //Tetrahedron Lett. 1971. P. 703.

48. Зефиров Н. С., Козьмин А. С., Кирин В. Н. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1982. С. 2634.
49. Zefirov N. S., Koz'min A. S., Zhdankin V. V. et al. // Chem. Ser. 1983. V. 22. P. 195.
50. Moss R. A., Talkowski C. J., Reger D. W., Powell C. E. // J. Amer. Chem. Soc. 1973. V. 95. P. 5215.
51. Jones M. G., Coce J. L. // Ibid. 1969. V. 91. P. 4284.
52. Coce J. L. // Ibid. 1967. V. 89. P. 135.
53. Kirmse W., Voigt G. // Ibid. 1974. V. 96. P. 7598.
54. Bunton C. A., Hachey D. L., Leresche J.-P. // J. Org. Chem. 1972. V. 37. P. 4036.
55. Wilhelm v. M., Curtin D. Y. // Helv. chim. acta. 1957. B. 40. S. 2129.
56. Mohrig J.-R., Keegstra K., Maverik A. et al. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1974. P. 780.
57. Mohrig J.-R., Keegstra K. // J. Amer. Chem. Soc. 1967. V. 89. P. 5492.
58. Berner D., McCarrity J. E. // Ibid. 1979. V. 101. P. 3135.
59. Ford G. P., Scribner J. D. // Ibid. 1983. V. 105. P. 349.
60. Collins C. J., Raaen V. F., Eckart M. D. // Ibid. 1970. V. 92. P. 1787.
61. Collins C. J., Benjamin M., Raaen V. F. et al. // Liebigs Ann. Chem. 1970. V. 739. S. 7.
62. Collins C. J., Benjamin B. M. // J. Amer. Chem. Soc. 1970. V. 92. P. 3182, 3183.
63. Collins C. J., Glover I. T., Eckart M. D. et al. // Ibid. 1972. V. 94. P. 899.
64. Indyk H., Whittaker D. // J. Chem. Soc. Perkin. II. 1974. P. 646.
65. Friedman L. // Carbonium Ions/Eds G. Olah et al. N. Y.: Wiley, 1972. V. 2. P. 655.
66. Kronis J. D., Powell M. F., Yates P. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. P. 2423.
67. Martin J. C., Bentruide W. G. // J. Org. Chem. 1969. V. 24. P. 1902.
68. Сарджент Г. Д. // Карбониевые ионы/Под ред. Бунделя Ю. Г. М.: Мир, 1976. С. 154.
69. Jorgensen W. L., Munroe J. E. // Tetrahedron Lett. 1977. P. 581.
70. Edwards O. E., Dixon J., Elder J. M. et al. // Can. J. Chem. 1981. V. 59. P. 2096.
71. Yates P., Crawford R. J. // J. Amer. Chem. Soc. 1966. V. 88. P. 1561.
72. Barili P. L., Berti G., Macchia B. et al. // J. Chem. Soc. C. 1970. P. 1168.
73. Bergstrom R. G., Wahl G. H., Zollinger H. // Tetrahedron Lett. 1974. P. 2975.

Новосибирский государственный
университет им. Ленинского комсомола;
Новосибирский институт органической химии СО АН СССР