

УДК 542.97 + 547.233

ТРЕТИЧНЫЕ АМИНЫ В РЕАКЦИЯХ АЦИЛЬНОГО ПЕРЕНОСА

Е. М. Черкасова, С. В. Богатков, З. П. Головина

Рассмотрены механизм и кинетические закономерности реакций ацильного переноса в присутствии третичных аминов. Обсуждены количественные зависимости скорости реакции от строения ацилирующего агента, ацилируемого субстрата, амина, растворителя и температуры, а также соотношение эффективности внутримолекулярного и межмолекулярного катализа. Приведен ряд примеров применения третичных аминов как ускорителей практических важных реакций ацильного переноса.

Библиография — 282 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	477
II. Механизм реакции. Общие кинетические закономерности	477
III. Влияние структуры реагентов на скорость реакции	483
IV. Внутримолекулярный катализ	496
V. Примеры практического применения третичных аминов в качестве ускорителей реакций ацилирования	500

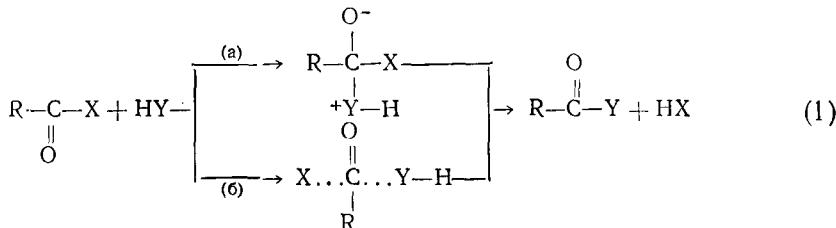
I. ВВЕДЕНИЕ

Ускоряющее влияние третичных аминов (ТА) в реакциях ацильного переноса известно с конца прошлого века, но основные исследования выполнены в последние десятилетия. В настоящем обзоре сделана попытка систематизировать и критически рассмотреть эти данные (используя работы, опубликованные до 1975 г.), главным образом с точки зрения механизма реакции и количественного учета влияния структуры реагентов на ее скорость. Вопросы строения образующихся продуктов и синтетические аспекты рассмотрены коротко, поскольку недавно опубликован обзор¹.

II. МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ. ОБЩИЕ КИНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ

1. Общее рассмотрение механизма. Тип катализа

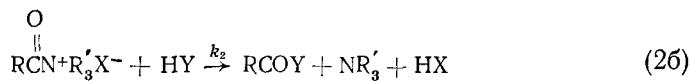
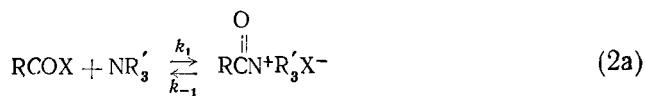
Реакции ацильного переноса могут быть описаны схемой (1); при этом возможны два основных варианта механизма — двухстадийная реакция (1a) с образованием тетраэдрического промежуточного продукта (ТПП), или одностадийная реакция (1b)*, переходное состояние которой напоминает переходное состояние S_N2 -реакции.



* Мономолекулярный механизм с образованием катионов RCO^+ встречается довольно редко, и в этом обзоре не рассматривается.

В качестве RCOX при этом обычно выступают галогенангидриды ($X=F, Cl, Br, I$), ангидриды ($X=OCOR'$), сложные эфиры ($X=OR'$), реже — кислоты ($X=OH$), амиды ($X=NH_2, NHR'$) и т. п.; в качестве нуклеофила HY — вода, спирты, фенолы, амины.

Впервые предположение о нуклеофильном катализе * ТА реакций ацильного переноса (схема 2а, б) было выдвинуто в начале 50-х годов²⁻⁵.



Кошленд² использовал его для объяснения ускорения гидролиза ацетилфосфата при добавлении пиридина; при этом в качестве доказательства предложенного механизма рассматривалось выделение твердого ацетилпиридинийхлорида. Прямого сравнения скоростей его образования и распада с суммарной скоростью реакции не было, однако, сделано, а сопоставлялись только времена полупревращения. Тот же механизм был предложен в³⁻⁵ для гидролиза уксусного ангидрида (УА) на основании существенного влияния пространственных затруднений в амине на скорость реакции. Это влияние было обнаружено и во многих других случаях (см. главу III); при этом часто наблюдалось нарушение соотношений Бренстеда и Гамметта — Тафта при использовании аминов с переменными стерическими характеристиками, что обычно рассматривалось авторами как доказательство нуклеофильного характера катализа. Этот вывод, однако, нельзя считать вполне строгим, поскольку равновесие образования водородной связи, как показано в последнее время⁶⁻⁸, также зависит от пространственного строения амина, которое, следовательно, может влиять на скорость реакции и в случае общего основного катализа.

С другой стороны, за последние 15 лет обнаружены новые факты, которые могут рассматриваться как доводы в пользу нуклеофильного катализа.

1. Получение при этерификации рацемических спиртов RR'CHON в присутствии оптически активных ТА эфиров предпочтительно одной конфигурации — S или R, в зависимости от спирта и амина⁹. Это, по-видимому, обусловлено предпочтительным существованием ациламмониевой соли (AAC) и ТПП, возникающего при ее взаимодействии со спиртом, в наименее затрудненной конформации. Аналогичные результаты были получены при реакции фенилметилкетена со спиртами в присутствии оптически активных ТА¹⁰.

2. Аномалии температурной зависимости, заключающиеся в том, что $k_{\text{кат}}$ или очень слабо растет, или даже падает при росте температуры, т. е. кажущаяся энергия активации $E_{\text{акт}}^{\text{каж}} \leqslant 0^{11-13}$. Это хорошо согласуется с представлением о равновесном образовании AAC, сильно экзотермичном в случае реакционноспособных аминов. Поскольку для схе-

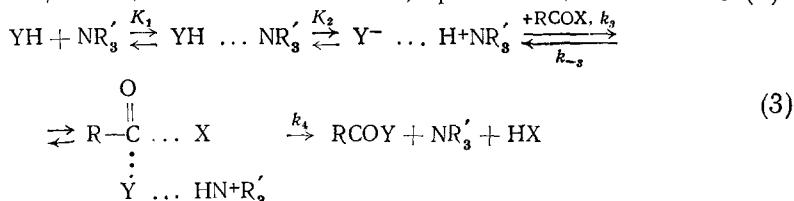
* Мы используем термин «катализ», хотя в некоторых случаях ТА за счет взаимодействия с образующимся NX выводятся из реакции, и потому этот термин не соответствует строгому определению понятия «катализатор». Однако единство механизма и закономерностей этих реакций с другими, где ТА не выводится из сферы реакции, дает нам основание во всех случаях пользоваться единым термином «катализ», рассматривая взаимодействие ТА с NX как стехиометрическое отравление катализатора.

мы (2 а, б) $E_{\text{акт}}^{\text{как}} = \Delta H + E_2$, где E_2 — энергия активации второй стадии (2 б), то если $\Delta H \ll 0$, $E_{\text{акт}}^{\text{как}}$ тоже может стать меньше нуля. Увеличение стерических препятствий и уменьшение резонансной стабилизации ААС затрудняет ее образование, что приводит к общему замедлению реакции и к увеличению $E_{\text{акт}}^{\text{как}}$. При общеосновном катализе равновесие образования водородной связи слабо экзотермично, и значение $E_{\text{акт}}^{\text{как}} \leq 0$ маловероятно.

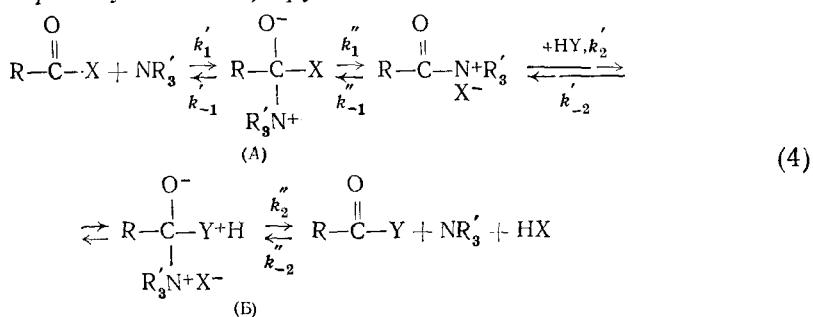
3. Кинетические закономерности: гидролиз УА протекает на несколько порядков быстрее в присутствии пиридина, чем в присутствии CH_3COO^- , несмотря на их примерно равную основность, что указывает на разные механизмы реакции^{3, 4, 14}.

Наиболее подробные и убедительные доказательства нуклеофильного механизма катализа ТА в водных растворах получили Джэнкс и Фершт^{14, 15}. Они экспериментально подтвердили возможность накопления аналитически определимых концентраций ацетилпиридиниевого иона (АПИ), ранее предсказанную на основании оценки свободной энергии его гидролиза¹⁶. В воде, стабилизирующей полярные ААС, удалось зафиксировать спектр АПИ ($\lambda_{\text{max}} = 225$ и 272 нм , $\epsilon \sim 7000$ и 4400), применив метод остановленной струи, а также использовав замедление реакции гидролиза АПИ на три порядка по сравнению с его образованием в 9 M растворе NaClO_4 ; оба спектра оказались идентичными¹⁴. Было найдено также, что скорость гидролиза АПИ, синтезированного по методике¹⁷, равна скорости, измеренной методом остановленной струи при прямом взаимодействии УА с пиридином в воде. Это означает, что в данной реакции (и, по-видимому, во многих, ей аналогичных) пиридин и другие ТА выступают как нуклеофильные катализаторы.

В то же время ряд авторов отмечали возможность проявления в некоторых случаях и общеосновного катализа, протекающего по схеме (3):



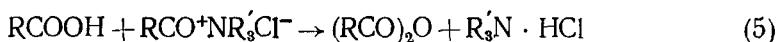
Подробнее этот вариант будет рассмотрен в главе III, но касаясь проблемы в целом, нужно подчеркнуть, что возможность нуклеофильного катализа определяется прежде всего сравнительной основностью (в более общем смысле — нуклеофильностью) уходящей группы и атакующего нуклеофила. Если записать реакцию в общем виде (4) с учетом промежуточных ТПП—(А) и (Б), то можно отметить, что преобладающим направлением их распада будет распад с отщеплением менее основной («хорошо уходящей») группы¹⁸:



Так, если в RCOX уходящая группа X менее основна, чем ТА, т. е. $pK_a^{\text{HY}} < pK_a^{\text{HN}^+ \text{R}_3'}$, то (A) предпочтительно превращается в AAC. В силу этого нуклеофильный катализ оказывается определяющим при реакциях ацильных производных с хорошо уходящими группами^{19, 20}, и эффективность его падает в ряду X: I>Br>Cl>F>RCOO. Конкретная ситуация зависит от растворителя; например, гидролиз фторангидридов и ангидридов в воде катализируется третичными аминами^{3, 5, 14, 21, 22}, а аминолиз фтористого бензоила²³ и большинства ангидридов в бензоле ингибируется ТА^{24, 25}. По-видимому, в этой среде F⁻ и RCOO⁻ — более сильные основания, чем NR₃', что не допускает превращения (A) в AAC. В случае ангидридов более сильных кислот, однако, ТА проявляют катализические свойства^{25, 26}. Аналогично при ацилировании фенолов в CCl₄ ацетилтрифторацетатом в присутствии пиридина и его аналогов скорость ацетилирования не меняется, а скорость трифторацетилирования резко возрастает, и этот процесс становится определяющим^{27, 28}.

Напротив, вероятность общеосновного катализа возрастает в реакциях субстратов с трудно уходящими группами^{15, 19, 29}, обладающими большей основностью, чем ТА. Например, $k_{\text{кат}}/k_0$ для аминолиза в присутствии карбоновых кислот^{30, 31} или 2-оксипиридина³² возрастает для ArCOX в ряду X : Br<Cl<F<OAr.

С другой стороны³³, ТПП (Б) будет преимущественно распадаться с образованием конечных продуктов, если атакующий нуклеофил — более слабая кислота, чем аммониевый ион, т. е. $pK_a^{\text{HY}} > pK_a^{\text{HN}^+ \text{R}_3'}$. Соблюдение этого условия в общем случае также зависит от растворителя. В воде, например, карбоновые кислоты не вступают в реакции ацилирования, катализируемые ТА (даже в недиссоцииированном виде). Однако, поскольку в неводных средах может быть $pK_a^{\text{RCOOH}} > pK_a^{\text{HN}^+ \text{R}_3'}$, то возможна реакция (5)³⁴, приводящая к образованию ангидридов и давно используемая как метод их получения³⁵:



Ангидриды не реагируют далее в этих условиях. В случае ацилирования фенолов также в зависимости от растворителя возможен вариант, когда $pK_a^{\text{ArOH}} < pK_a^{\text{HN}^+ \text{R}_3'}$; при этом $k_{-2} \gg k_2$ и нуклеофильный катализ не осуществляется, хотя возможен общеосновный катализ по схеме (3)^{27, 33, 36-39}.

При HY=H₂O, ROH, RNH₂ условие $pK_a^{\text{HY}} > pK_a^{\text{HN}^+ \text{R}_3'}$ выполняется всегда, и для ацилирования этих соединений возможен нуклеофильный катализ, который, по-видимому, и осуществляется в воде и других полярных растворителях. В то же время надо отметить, что в аprotонных растворителях с низкой диэлектрической проницаемостью образование продуктов со значительным разделением зарядов и высокой степенью их локализации является энергетически невыгодным, и такие продукты (к которым относятся AAC и ТПП) будут характеризоваться высоким уровнем энергии. Это может привести к сближению их с соответствующими переходными состояниями, и в пределе — к прохождению реакции по синхронному механизму⁴⁰.

2. Соотношение скоростей стадий. Кинетические закономерности

В тех случаях, когда ТА выступают как нуклеофильные катализаторы ацильной миграции, реакция в условиях эксперимента обычно необратима ($k_{-2}''=0$) и описывается схемой (2), если опустить стадии образования ТПП. Возникает вопрос о соотношении скоростей стадий в этой реакции. Было найдено²⁻⁵, что процесс протекает псевдостационарно (AAC не накапливается) *, и в условиях избытка нуклеофила кинетическое уравнение имеет вид:

$$v = (k_0 + k_{\text{кат}} [B]) \cdot [\text{RCOX}],$$

где $[B]$ — концентрация основания амина, k_0 и $k_{\text{кат}}$ — константы скорости спонтанной реакции и реакции, катализируемой ТА, соответственно; при этом k_0 обычно пренебрежимо мала по сравнению с $k_{\text{кат}} [B]$. Тогда в среде, обеспечивающей полную диссоциацию AAC на ионы, выполняется уравнение

$$k_{\text{кат}} = \frac{k_1 k_2 [\text{HY}]}{k_{-1} [\text{X}^-] + k_2 [\text{HY}]}$$

(обозначения соответствуют схеме (2), в случае гидролиза в воде используется $k_2' = k_2 [\text{H}_2\text{O}]$).

Соотношение скоростей при этом зависит от концентраций HY и аниона X и от их нуклеофильности, характеризуемой константами k_{-1} и k_2 ; в воде наиболее медленной стадией обычно является образование AAC ($v_2 > v_{-1}$, $k_{\text{кат}} = k_1$)²⁻⁵. Сравнением влияния пиридинина на гидролиз УА в воде и на изотопный обмен при его реакции с $\text{CH}_3^{14}\text{COO}^-$ (0,5—1 M) была оценена величина $k_{-1}/k_2' \sim 50$ л/моль²¹. Близкое значение (~ 80 л/моль) было найдено для реакции гидролиза фтористого ацетила в воде в присутствии пиридинина²²; в этом случае $k_1 = 15$ л/моль·сек. Из этих данных следует, что AAC находится в равновесии с исходными продуктами^{21, 42}. Это равновесие смешается влево при добавлении диоксана^{42, 43}, по-видимому, за счет уменьшения полярности; при $[\text{H}_2\text{O}] < < 4$ M пиридин оказывается более слабым нуклеофилом, чем ацетат-ион⁴². Для АПИ в воде ** $k_1 = 84$ л/моль·сек, $k_{-1} = 910$ л/моль·сек, $k_2' = 6,9$ сек⁻¹ и, следовательно, $k_{-1}/k_2' = 130$ л/моль¹⁴. Таким образом, реакционная способность АПИ по отношению к ацетат-иону почти на 4 порядка выше, чем по отношению к воде (считая $[\text{H}_2\text{O}] = 55$ M, $k_2 = k_2'/[\text{H}_2\text{O}] = 0,125$ л/моль·сек и $k_{-1}/k_2 = 7,3 \cdot 10^3$). Поэтому, если концентрация CH_3COO^- (и вообще иона X^-) достаточно велика, то $k_{-1}[\text{X}^-] > k_2[\text{HY}]$ и

$$k_{\text{кат}} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} [\text{X}^-]},$$

что наблюдалось, например, в ацетатных буферах^{5, 42-44}. С другой стороны, если концентрация X^- весьма мала, то хотя $k_{-1} > k_2$, $v_{-1} = k_{-1} [\text{X}^-] \cdot [\text{AAC}]$ может быть меньше, чем $v_2 = k_2 [\text{HY}] \cdot [\text{AAC}]$ (в воде $k_2' [\text{AAC}]$). Действительно, скорость гидролиза УА в воде в присутствии пиридинина равна скорости ацилирования аниэзидина и толуидина в этих условиях ($k = 84 \pm 2$ л/моль·сек) и не зависит от концентрации ацилируемых аминов.

* Этот вывод был подтвержден в⁴¹ на основании равенства скоростей расходования ацилирующего и ацилируемого агентов; предстационарная стадия накопления AAC была обнаружена только при использовании метода остановленной струи¹⁴.

** Величины для замещенных пиридинов приведены в табл. 2.

нов¹⁴. Следовательно, в данных условиях наименьшая скорость наблюдается для стадии образования АПИ, например при $[CH_3COO^-] \leq 10^{-3} M$ имеем $v_{-1}/v_2 \sim 0,1$ и $k_{\text{кат}} = k_1$.

Поскольку в воде ион лиония H_3O^+ является самой сильной кислотой, то другие HY — более сильные основания, чем вода, и характеризуются большими k_2 . Поэтому *n*-толуидин и *n*-анизидин даже в концентрации $10^{-3} M$ реагируют с АПИ быстрее, чем CH_3COO^- .

Напротив, в малополярных растворителях — бензоле, диоксане и т. п., обычно соблюдается первый порядок реакции по ацилируемому нуклеофилу в широком диапазоне его концентраций (см. главу III, разделы 2, 3). В рамках схемы (2) это означает, что определяющей скоростью реакции является вторая стадия. По-видимому, это связано с отсутствием в таких растворителях диссоциации ионной пары AAC и, следовательно, свободного иона X^- . Тогда распад AAC на исходные компоненты можно рассматривать как мономолекулярный процесс³³, и выражение для скорости реакции приобретает вид

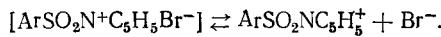
$$v = \frac{k_1 k_2 [RCOX] \cdot [NR'_3] \cdot [HY]}{k_{-1} + k_2 [HY]}.$$

Переход к мономолекулярной реакции приводит к значительному выигрышу энтропии активации, в связи с чем этот процесс становится очень быстрым и $k_{-1} \gg k_2 [HY]$. Тогда

$$v = \frac{k_1 k_2}{k_{-1}} [RCOX] \cdot [NR'_3] \cdot [HY],$$

что и наблюдалось в эксперименте. При этом k_2 может быть больше, чем k_{-1} , но $v_2 < v_{-1}$ из-за очень низкой концентрации AAC. В пределе этот вариант реакции может перейти в синхронный процесс, где участие всех реагентов в переходном состоянии обуславливает первый порядок по каждому из них.

Недавно был описан промежуточный случай^{41, 45} — уменьшение $k_{\text{кат}}$ по ходу ацилирования *n*-анизидина и *n*-хлоранилина сульфобромидами в нитробензоле в присутствии пиридина (или его N-окси), что было объяснено авторами существованием в данных условиях равновесия:



Накопление иона Br^- смещает это равновесие в сторону менее реакционноспособной пары, что приводит к уменьшению $k_{\text{кат}}$: эта зависимость исчезает при проведении опытов в присутствии избытка добавленного бромида⁴⁵. К сожалению, авторам не удалось рассчитать константу равновесия и константы скорости для реакции отдельных форм AAC.

С другой стороны, в случае очень устойчивых AAC, таких, как ацетилимидазолийгалогениды, даже в неполярных растворителях может соблюдаться соотношение $k_1 \gg k_2 \gg k_{-1}$. Тогда медленной стадией по-прежнему является вторая, но AAC накапливается быстро и необратимо⁴⁶.

3. Структура промежуточных соединений

Согласно данным, изложенным выше, а также полученным независимо с помощью кондуктометрии^{47–49}, потенциометрии⁵⁰, ИК-^{47, 51–66}, ЯМР^{57, 58} и УФ-спектроскопии^{14, 59, 60} (см. также¹), можно считать, что AAC вида $RCON^+R'_3X^-$ являются основными промежуточными продуктами

тами во многих реакциях ацильного переноса, катализируемых ТА*. В то же время по аналогии с другими реакциями ацильного переноса^{65–71}, можно полагать, что реакции образования и распада AAC проходят также через промежуточные ТПП — (А) и (Б) в уравнении (4). Однако эти ТПП, по-видимому, довольно неустойчивы, особенно в неполярных растворителях, и им соответствует лишь небольшой минимум на энергетической диаграмме, т. е. переходные состояния стадий образования и распада ТПП близки к самим ТПП по энергии и строению, и в этом смысле реакция близка к прямому замещению типа S_N2 ^{15, 40}. Необходимо подчеркнуть, что, по данным^{67, 69–72}, важной стадией является перенос протона в (Б), поскольку только он обеспечивает упрочнение связи C—Y, т. е. превращение хорошо уходящей группы (слабого основания) HY в сильно основную группу Y. Этот процесс также особенно важен в аprotонных растворителях, где он не может проходить спонтанно, а требует соучастия молекулы основания⁷¹ — в этом смысле можно говорить о сочетании общеосновного катализа с нуклеофильным.

Кроме ТПП, в ряде работ^{53, 73–82} показано возникновение КПЗ на первой стадии взаимодействия ацилирующих агентов с ТА. Принято считать, что КПЗ могут превращаться в AAC (через ТПП или путем прямого S_N2 -замещения)^{75–78}, но более характерен для них одноэлектронный перенос с образованием ацилиевых радикалов RCO^\cdot и аминиевых ион-радикалов. Благодаря этому системы хлорангидрид — ТА и ангидриды — ТА способны (особенно в случае ароматических ТА) эффективно инициировать радикальную полимеризацию^{73, 74, 80–82}.

В целом следует отметить, что данные о строении и свойствах AAC еще весьма неполны главным образом из-за их неустойчивости. Недавно, правда, описаны стабильные полимерные AAC, полученные при ацилировании поливинилпиридина, частично алкилированного объемистыми радикалами⁸³. По-видимому, гидрофобное окружение четвертичного атома азота препятствует дальнейшему превращению этих AAC. Подробно их свойства, однако, не исследованы.

III. ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ РЕАГЕНТОВ НА СКОРОСТЬ РЕАКЦИИ

1. Гидролиз галогенангидридов и ангидридов карбоновых кислот и сульфокислот

Реакция гидролиза галогенангидридов и ангидридов кислот была одной из первых реакций ацильного переноса в присутствии ТА, подробно изученных в отношении кинетики, механизма и структурных закономерностей. Изучено ускоряющее влияние пиридина на гидролиз УА^{3, 4, 84–86} и ацетилфосфата². Было найдено, что 2-метил- и 2,6-диметилпиридины, а также хинолин менее эффективно ускоряют процесс, чем 3- и 4-замещенные пиридины и изохинолин — по-видимому, из-за пространственных затруднений. Уравнение Бренстеда соблюдается раздельно для незатрудненных и для затрудненных аминов с одинаковым коэффициентом пропорциональности β (0,92) и разными нулевыми членами (10,36 и 9,42 соответственно). Триэтиламин в этой реакции, по данным⁴², всего в 7 раз активнее пиридина, несмотря на различие pK_a почти на 6 единиц (по-видимому, тоже главным образом в силу пространственных затруднений).

Роль пространственной доступности ТА отчетливо видна из данных табл. 1, особенно в случае хлорангидридов затрудненных кислот типа

* Другие типы реакций AAC рассмотрены в^{1, 61–64}.

ТАБЛИЦА 1

Гидролиз хлорангидридов RCOCl в водном ацетоне (10,9 об.% воды) в присутствии ТА⁸⁷

R	Температура, °C	$k_0 \cdot 10^4$, сек ⁻¹	$k_{\text{кат}} \cdot 10^4$, сек ⁻¹			
			$(\text{CH}_3)_3\text{N}$	$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$	пиридин	2,4,6- trimethyl- пиридин
CH_3	-40	0,975	35 000	7000	$>10^5$	39
$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	-40	0,027	770	1,2	6600	5,8
C_6H_5	-40	0,0047	$>10^5$	35 000	$>10^5$	30
$2,4,6-(\text{CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2$	-40	1,22	1,2	1,2	1,79	1,1
$2,4,6-(\text{CH}_3)_3$	+20	0,056	2,5	7	93	0,17
$3,5-(\text{NO}_2)_2\text{C}_6$						

ТАБЛИЦА 2

Взаимодействие уксусного ангидрида с ТА в воде (25° , $\mu=1$)¹⁴

Амин	pK_a	k_1 , $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{сек}^{-1}$	k_{-1} , $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{сек}^{-1}$	$K_{\text{равн}}$	k_2 , сек ⁻¹
$\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$	5,51	84	910	0,092	6,9
$4-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$	6,33	490	262	1,86	2,3
$3,4-(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{N}$	6,79	1160	120	9,67	1,5
$4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{N}$	6,82	935	30	31,2	0,4

триметилуксусной⁸⁷. Мезитоилхлорид, по-видимому, гидролизуется по $S_N 1$ -механизму и катализа ТА при этом не наблюдается.

Если стерический фактор в исследуемой серии постоянен, то можно наблюдать выполнение уравнений Бренстеда и Гамметта — Тафта. В работе¹⁴ рассмотрено раздельно влияние структуры ТА на элементарные стадии гидролиза УА. Из полученных данных (см. табл. 2) видно, что как константы скорости (k_1), так и константы равновесия ($K_{\text{равн}}$) для реакции образования АПИ линейно зависят от основности ТА, при этом $\beta=0,87$ и 1,6 соответственно. Таким образом, нуклеофильность замещенных пиридинов по отношению к карбонильному атому углерода изменяется параллельно их основности, причем равновесная нуклеофильность намного более чувствительна к влиянию заместителей, чем основность. Согласно¹⁴, это свидетельствует о большей «эффективной электроотрицательности» ацильной группы по сравнению с протоном. На кривой зависимости активности от структуры для реакций нуклеофилов с карбонильной группой пиридины оказываются вблизи переломной точки^{15, 88, 89}. В результате, сохраняя еще почти максимальную зависимость реакционной способности от основности, они образуют высоко реакционноспособный и избирательно ацилирующий агент (например, для АПИ $k_{\text{AcO}}/k_{\text{H}_2\text{O}}=7300$, в то время как для ацетилимидазолия — 29⁴³).

Скорость реакции АПИ с водой уменьшается при увеличении основности исходного ТА, при этом $\beta=-0,5$, т. е. вода довольно мало избирательна по отношению к этим электрофилам. На примере ацетил-4-метоксикиридиниевого иона¹⁴, а также ацетил-4-диалкиламинопиридиниевых ионов⁶⁰ показана возможность прямого полярного сопряжения заместителя с реакционным центром; это подтверждено также корреляцией $\lg k_2$ и $\lg k_1$ с величиной σ^+ . При этом $\beta=-0,8$ и, следовательно, чувствительность реакции к основности уходящей группы растет с уменьшением реакционной способности электрофила⁶⁰. В то же время для гидролиза 3- и 2,3-замещенных ацетилимидазолиевых ионов, также обладающих повышенной устойчивостью к нуклеофильной атаке (допол-

ТАБЛИЦА 3

Влияние строения сульфохлорида $R'C_6H_4SO_2Cl$ и катализатора RPy на скорость гидролиза (вода; 0,05 M раствор $NaCl$; 25°)⁹¹

R	pK_a	ρ (в отношении R')	R'	σ	β (в отношении RPy)
3,4-(CH ₃) ₂	6,46	0,89	<i>p</i> -NO ₂	0,78	0,557
4-CH ₃	6,02	0,82	<i>m</i> -NO ₂	0,71	0,545
3-CH ₃	5,68	0,78	H	0	0,457
H	5,21	0,69	<i>n</i> -CH ₃	-0,17	0,441
3-CH ₃ CO	3,18	0,52	<i>n</i> -CH ₃ O	-0,45	0,406
4-CN	1,90	0,34			
3-CN	1,39	0,30			

нительная стабилизация составляет около 2,7 ккал/моль¹⁴) $\beta=0,55$. Таким образом, в целом взаимосвязь между реакционной способностью и чувствительностью к влиянию структуры реагентов на скорость этих реакций носит довольно сложный характер.

Единственной реакцией, для которой изучено влияние на скорость реакции одновременного изменения структуры катализатора и ацилирующего агента, является гидролиз арилсульфохлоридов в присутствии замещенных пиридинов (RPy)^{90, 91}. Найдено, что при гидролизе $C_6H_5SO_2Cl$ соблюдается корреляция с σ^0 для R (коэффициент чувствительности $\rho=-2,68$), а также уравнение Бренстеда ($\beta=0,45$); 4-ацетил- и 4-цианопроизводные от этой закономерности отклоняются, возможно, из-за прямого резонансного взаимодействия заместителей с реакционным центром. Аналогичные корреляции получены для разных $R'C_6H_4SO_2Cl$ (табл. 3), при этом значения β линейно зависят от σ для R' (тангенс угла наклона равен $0,122\pm 0,002$). В свою очередь величины ρ , характеризующие влияние R' (они вычислены для $R'=H$, *n*-CH₃ и *n*-CH₃O; *пара*- и *метта*-нитропроизводные отклоняются в сторону пониженной реакционной способности), линейно возрастают с ростом pK_a амила (коэффициент пропорциональности $0,114\pm 0,004$). В данной реакционной серии, таким образом, вопреки постулату Хэммонда, увеличение реакционной способности реагентов сопровождается ростом коэффициентов β и ρ . Рассматривая эти величины как характеристики степени разрыва и образования связи в переходном состоянии*, автор предположил, что сера в силу большей поляризуемости образует связи на большем расстоянии, чем углерод, и что электроноакцепторные заместители в хлорангидриде и электронодонорные заместители в амине-катализаторе способствуют формированию связей между ними. Переходное состояние, таким образом, становится более «плотным», т. е. сумма порядков образующейся и разрывающейся связи возрастает. Напротив, электронодонорные заместители в хлорангидриде облегчают предпочтительный разрыв связи, опережающий образование новой связи.

Однако прямое соотнесение величин β с порядками образующихся и разрывающихся связей, как нам представляется, не всегда правильно. По данным⁹², например, для гидролиза бензолсульфохлорида в присутствии пиридина и 4-метилпиридина β растет от 0,43 до 0,70 при изменении мольной доли воды в смеси с ацетонитрилом от 1 до 0,2, а в 45%-ном водном растворе диоксана $\beta=0,79$. Как видно из рис. 1, наибольшее изменение β происходит в области малых добавок органическо-

* Поскольку реакция проводилась в воде, определяющей, вероятно, является стадия образования ААС, здесь рассматриваемая как элементарный процесс.

го растворителя, где вряд ли можно ожидать существенных изменений структуры переходного состояния.

Сложность учета пространственной доступности атома азота и ТА долгое время затрудняла количественное описание зависимости катализической активности алифатических ТА от их структуры^{13, 93, 94}. Основой для такого описания послужило предложенное в⁹⁵ модифицированное уравнение Тафта (6), в котором, исходя из принципа изостерности, для характеристики стерических препятствий в аминах $R_1R_2R_3N$ были

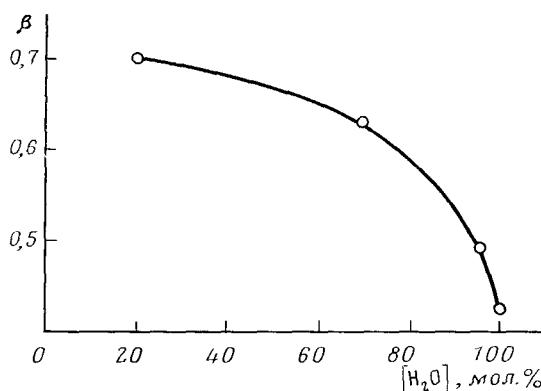


Рис. 1. Зависимость коэффициента Бренстеда β от содержания воды в ацетонитриле при гидролизе бензосульфохлорида в присутствии пиридина⁹²

использованы константы E_N , численно равные стерическим константам Тафта E_s для изостерных углеводородных заместителей $R_1R_2R_3C$:

$$\lg k = \lg k_0 + \rho^* \sum \sigma^* + \delta E_N \quad (6)$$

Пригодность этого уравнения была проверена в сериях, где амины (первичные, вторичные и третичные) выступают как нуклеофильные реагенты^{95, 96}, а затем в реакциях, где ТА являются нуклеофильными катализаторами^{97, 98}. Для реакции гидролиза хлористого бензоила в 98%-ном диоксане впервые удалось получить уравнение, количественно связывающее каталитическую активность алифатических ТА с их индукционными и стерическими характеристиками⁹⁷:

$$\lg k = 2,80 - (2,0 \pm 0,2) \sum \sigma^* + (1,39 \pm 0,09) E_N$$

Используя это уравнение, а также аналогичные уравнения для других реакций с участием ТА, вычислили величины E_N для довольно большого числа ТА^{97, 98}. Эти данные открывают перспективы количественного описания многих других реакций ацильного переноса, катализируемых ТА, некоторые из которых рассмотрены в последующих разделах.

2. Алкоголиз галогенангидридов и ангидридов карбоновых кислот и сульфокислот

В литературе, как это ни странно, почти отсутствуют данные по количественным закономерностям влияния ТА на такой важный процесс, как ацилирование фенолов и особенно спиртов. Для ацилирования фенолов, например, до сих пор не ясен механизм катализа. Так, больший каталитический эффект ТА при ацилировании фенолов сравнительно со спиртами и тиофенолом^{27, 28, 37, 38} и увеличение этого различия с ростом основности амина³⁸, а также кислотности фенола³⁷ свидетельствуют, по мнению авторов, в пользу общеосновного механизма катализа.

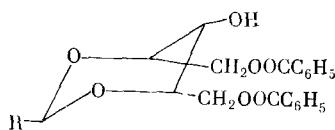
При подробном исследовании реакции $\text{RC}_6\text{H}_5\text{OH}$ с УА в CCl_4 в присутствии пиридиновых оснований $\text{R}'\text{Py}$ было показано⁹⁹, что наблюдается хорошая линейная корреляция между $\lg k$ и σ^0 для R с наклоном $\rho = +1,52$. Исходя из наблюдаемых констант скорости и K_{acc} для реакции тех же фенолов с пиридином, авторы вычислили константы k_b , отнесенные к взаимодействию комплекса $\text{ArOH} \dots \text{PyR}'$ с уксусным ангидридом, и нашли, что они также подчиняются уравнению Гаммета с $\rho = +0,99$. Возрастание скорости реакции по мере увеличения электроноакцепторных свойств R, по мнению авторов⁹⁹, подтверждает общеосновной тип катализа (для некаталитической реакции $\rho = -0,82$ ²⁷). Для реакции фенолов с хлористым бензоилом в диоксане в присутствии триэтиламина также было найдено $\rho = +0,6$ ³⁹. Позже было показано^{100, 101}, что введение сильных электронодонорных R (например, HO , CH_3O) также увеличивает реакционную способность фенола и, таким образом, на кривой зависимости $\lg k$ от σ наблюдается перегиб в области значений $\sigma = 0-0,1$; такой же перегиб наблюдался для зависимости $\lg k$ от pK_a фенолов (в ДМСО)³³. При катализе пиридином зависимость Гаммета также имела нисходящую ветвь с $\rho = -0,7$ и восходящую с $\rho = +0,4$ ³⁹. Эти явления, по мнению авторов^{33, 39, 100}, указывают на изменение механизма катализа от нуклеофильного для основных фенолов ($\beta > 0$, $\rho < 0$) к общеосновному для кислых фенолов ($\beta < 0$, $\rho > 0$). Аргументом в пользу последнего авторы считают также меньшую (на два порядка) каталитическую активность пиридина по сравнению с триэтиламином¹⁰². Надо отметить, однако, что перегиб на графике зависимости Гаммета или Бренстеда может быть объяснен также повышенным вкладом прямого полярного сопряжения между донорными заместителями типа RO и реакционным центром¹⁰¹. По нашему мнению, нельзя полностью исключить и возможность осуществления нуклеофильного катализа при ацилировании фенолов — перегиб на кривой зависимости $\lg k$ от σ или $\lg k$ от pK_a может быть при этом объяснен изменением соотношения скоростей стадий, например, k_2' и k_2'' в схеме (4). С позиции нуклеофильного катализа авторы¹⁰³ объяснили легкое ацилирование фенолов при действии эквимолекулярного количества RCOOH в присутствии пиридина и хлорциклофосфазена (PNCI_2)₃. Реакция, по-видимому, протекает путем образования циклофосфазенпиридиниевой соли с последующим взаимодействием с RCOOH и образованием AAC.

Сведения о влиянии структуры ацилирующего агента в реакциях катализического алкоголиза ограничиваются сделанным выше сопоставлением УА, трифтормуксусного ангидрида и ацетилтрифтормаслята, а также данными⁹⁹ об убывании скорости ацилирования *m*-нитрофенола в присутствии 3- и 4-хиполина ангидридами $(\text{RCO})_2\text{O}$ в ряду: $\text{CH}_3 > > \text{C}_2\text{H}_5 > \text{изо-}\text{C}_3\text{H}_7 > \text{трет-}\text{C}_4\text{H}_9$. Пропорциональность между $\lg k$ в этом ряду и значениями E_s (или E_s^0) говорит в пользу стерического характера эффекта, хотя взаимозависимость значений σ^* и E_s для этих R¹⁰⁴ не позволяет утверждать это с определенностью.

Еще меньше известно о кинетике и структурных закономерностях ацилирования спиртов. Поскольку спирты являются слабыми кислотами и довольно сильными нуклеофилами, то можно ожидать, что при их ацилировании ТА будут выступать как нуклеофильные катализаторы. Это подтверждается уже упоминавшимися данными Бирда⁹ по ацилированию рацемических спиртов $\text{RR}'\text{CHOH}$ в присутствии оптически активных ТА. Было показано¹⁰⁵, что метанолиз ряда алифатических галогенангидридов в присутствии триэтиламина протекает по двум конкурирующим механизмам: путем образования AAC и путем дегидрогалогенирования с образованием кетена, реагирующего далее с метанолом.

При метанолизе тетрахлорфталевого ангидрида в присутствии пиридина также, по-видимому, осуществляется нуклеофильный катализ¹⁰⁶, при этом диметиланилин в силу пространственных препятствий не катализирует процесс, а, напротив, образует неактивный комплекс; в результате этого реакция описывается кинетическим уравнением типа уравнения Михаэлиса — Ментен.

Влияние структуры ТА и ацилирующих агентов изучено Рогне¹⁰⁷ на примере метанолиза ароматических сульфохлоридов в присутствии пиридина и его метилзамещенных. Как и при гидролизе (см. главу III, раздел 1), электронодонорные заместители в ТА и электроноакцепторные в $\text{RC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ увеличивают скорость реакции, причем влияние R лучше описывается уравнением Гамметта при использовании σ^+ -констант ($\rho^+ = 0,63$). Аналогично, скорость ацилирования производных 5-окси-1,3-диоксана типа



где R=H или C_6H_5 , хлорангидридами *пара*-замещенных бензойных кислот и бензолсульфокислот в пиридине коррелируется со значениями σ^+ ($\rho^+ = 0,83—0,95$ и $0,85$ соответственно)¹⁰⁸. Это свидетельствует о значительном вкладе сопряжения заместителя с реакционным центром в переходном состоянии. В этой же работе¹⁰⁸ показано, что в отличие от большинства циклических соединений, где экваториальная окси-группа более реакционноспособна, чем аксиальная^{108, 109}, в данном случае более реакционноспособны аксиальные эпимеры; авторы объясняют это влиянием электроотрицательных атомов кислорода в цикле.

До самого последнего времени в литературе отсутствовали данные о влиянии строения алифатических спиртов на скорость их катализического ацилирования. Лишь недавно нам удалось показать^{110, 111}, что это влияние может быть описано расширенным уравнением Тафта. Для алкоголиза хлористого бензоила в тетрахлорэтилене уравнение имело вид *:

$$\lg(k/k_0) = (2,1 \pm 0,3) \sigma^* + (1,4 \pm 0,3) E_S(\text{RCH}_2) \quad (7)$$

причем коэффициенты чувствительности к индукционному (ρ^*) и стерическому (δ) влиянию не зависят от структуры амина-катализатора¹¹¹. Это свидетельствует о том, что электронная плотность на атоме кислорода нуклеофила возрастает в ходе активации. Следовательно, определяющей стадией процесса в данных условиях является атака спирта на карбонильный углерод, сопровождающаяся переносом протона, причем степень разрыва связи O—H преобладает над степенью образования связи C—O¹¹⁰. Важность стадии переноса протона, показанная теоретически⁷¹ (см. главу II, раздел 3), подтверждена также исследованиями изотопного эффекта. В отличие от реакций в воде, где первая стадия является определяющей и $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1,1 \pm 0,1$ ^{90, 112}, при алкоголизе в неводной среде наблюдается изотопный эффект, указывающий на включение переноса протона в определяющую стадию¹¹³. Надо отметить, что подобные рассуждения приложимы и к ацилированию фенолов, и, таким обра-

* Стерический эффект группы RO в (7) описывается при помощи констант E_S для RCH_2 -групп, приблизительно изостерных RO-группам.

зом, наблюдаемый знак ρ^* по нуклеофилу нельзя рассматривать как критерий типа катализа.

Влияние структуры ТА на их каталитическую эффективность в реакциях ацилирования спиртов и фенолов подчиняется тем же закономерностям, что и в реакциях гидролиза. Так, для 3- и 4-замещенных пиридинов соблюдается уравнение Бренстеда, причем для ацилирования фенолов характерными являются высокие значения β (от 0,85 до 0,93), за исключением алкоголиза трифтормуксусного ангидрида (в работе³⁶ величина β не вычислена, но оценка, по данным авторов, приводит к значению $\beta \sim 0,3$), что, по-видимому, связано с его повышенной реакционной способностью.

В реакции метанолиза сульфохлоридов влияние пиридинов может быть описано уравнением Бренстеда ($\beta=0,55$) и уравнением Гамметта ($\rho=-3,0$). Большая отрицательная величина ρ , по мнению автора¹⁰⁷, указывает на то, что первая стадия является определяющей благодаря высокой концентрации нуклеофила и довольно высокой полярности среды. В то же время меньшая сольватирующая способность метанола по сравнению с водой приводит к более (на ~ 15 э.е.) отрицательной энтропии сольватации и понижает общую скорость процесса на два порядка.

Как и в других случаях, пространственно затрудненные 2- и 2,6-замещенные пиридины (в том числе 2-диметиламинопиридин) проявляют слабую каталитическую активность. Особенно важен пространственный фактор при использовании алифатических ТА. Так, при бензоилировании фенола и *пара*-нитрофенола в диоксане найдена корреляция скорости реакции с ΣE_s для ряда ТА приблизительно равной основности, $\delta=0,84$ и 0,72 соответственно¹⁰². Однако подход, основанный на суммировании стерических констант заместителей, присоединенных к азоту, неточен, поскольку стерические характеристики в отличие от полярных неаддитивны¹¹⁴. Более перспективно, по-видимому, применение уравнений типа (6), использующих стерические характеристики аминов в целом. Действительно, нам удалось показать¹¹¹, что каталитическая активность ТА при бензоилировании спиртов в тетрахлорэтилене описывается уравнением (8), причем его параметры (ρ^* и δ) не зависят от строения ацилируемого спирта

$$\lg(k/k_0) = (-2,1 \pm 0,2) \sum \sigma^* + (0,91 \pm 0,09) E_N. \quad (8)$$

Таким образом, влияние структуры спирта и амина на скорость реакции аддитивно, и суммарное уравнение (9) не содержит перекрестных членов. Это говорит о постоянном положении переходного состояния для всех исследованных систем в координатном пространстве реакции, что, по-видимому, указывает на протекание реакции в этих условиях по механизму, близкому к синхронному, из-за слабой сольватирующей способности растворителя^{40, 110}. Повышение последней увеличивает возможность сдвига переходного состояния в координатном пространстве, в результате чего возникает взаимосвязь между скоростью реакции и ее чувствительностью к варьированию структуры. Это проявляется в появлении перекрестных членов — при ацилировании в диоксане, например, корреляционное уравнение имеет вид (10):

$$\lg k = 1,35 + 1,97\sigma_{(R)}^* + 1,34E_{S(RCH_3)} - 2,1 \sum \sigma_{(N)}^* + 0,92E_N \quad (9)$$

$$\begin{aligned} \lg k = 1,32 + 1,49E_{S(RCH_3)} - 1,71 \sum \sigma_{(N)}^* + 0,89E_N - 0,37\sigma_{(R)}^* \cdot E_N + \\ + 0,81 \sum \sigma_{(N)}^* \cdot E_{S(RCH_3)}. \end{aligned} \quad (10)$$

3. Ацилирование аминов галогенангидридами и ангидридами карбоновых кислот и сульфокислот

Реакция аминолиза галогенангидридов и ангидридов кислот в присутствии ТА относится к наиболее изученным главным образом благодаря систематическим работам донецкой школы химиков*. На примере реакции хлористого бензоила с замещенными анилинами в бензоле было показано^{24, 117-119}, что по катализитической активности ТА разделяются на несколько групп, внутри которых уравнения Бренстеда и Гамметта — Тафта соблюдаются **. В то же время, как оказалось, катализиче-

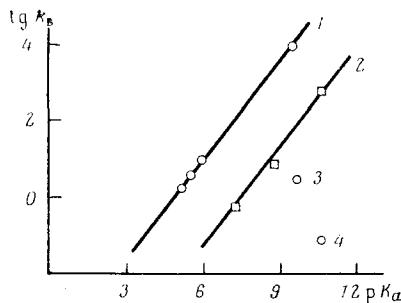


Рис. 2. Корреляция Бренстеда для реакции бензоилхлорида с *m*-хлоранилином, катализируемой ТА¹¹⁹. 1 — пиридиновые основания, 2 — циклические амины, 3 — триметиламин, 4 — триэтиламин

ская активность ТА (при сравнимой основности) падает при переходе от незатрудненных гетероциклических аминов к 2-замещенным пиридинам, хинолину и диалкиланилинам. Циклоалифатические ТА из-за большой стерической затрудненности оказываются намного слабее, чем этого следовало бы ожидать, исходя из их основности. Поэтому прямая в координатах Бренстеда (см. рис. 2) расположена для них ниже, чем для пиридинов, хотя наклоны прямых практически одинаковы ($0,81 \pm 0,05$ и $0,86 \pm 0,01$)¹¹⁹; еще ниже располагаются амины типа триэтиламина. Аналогичные закономерности наблюдались для аминолиза *p*-толуолсульфобромида в смеси нитробензола и циклогексана (1 : 1)^{120, 121}.

Сочетание высокой способности к резонансной стабилизации, основности и пространственной доступности, по-видимому, обусловливает чрезвычайно высокую катализитическую эффективность N-арил- и N-алкилимидазолов^{47, 122-124}; при этом AAC необычно устойчива и может быть довольно легко выделена и охарактеризована^{14, 47}. Сам имидазол мало активен как катализатор, но его хлоргидрат, в некотором отношении подобный AAC, способен переносить ацил на *мета*-хлоранилин¹²⁵.

Дальнейшие исследования показали зависимость эффективности катализатора от свойств ацилирующего агента и ацилируемого субстрата. Так, при аминолизе AgCOHal катализитическая активность уменьшается с ростом прочности связи C—Hal, т. е. при переходе от бромида к хлориду, а аминолиз бензоилфторида даже ингибируется пиридином^{23, 32}. Триэтиламин катализирует ацилирование бутиламина бензоилцианидом¹²⁶, в то время как аминолиз большинства ангидридов карбоновых кислот ингибируется пиридином^{24, 25, 127}. Катализ, однако, может наблюдаться при переходе к ангидридам более сильных кислот: трихлоруксусной²⁵, тио-*p*-фенилбензойной¹²⁸ и сульфокислот²⁶. С другой стороны, ката-

* Продолжением этих работ являются исследования по катализитической активности амидов, *N*-окисей и других О-нуклеофильных катализаторов^{115, 116}, рассмотрение которых выходит за рамки данного обзора.

** В работах^{11, 24, 47, 117-119} отмечен катализитический эффект хлоргидратов ТА в реакции аминолиза, что связано, по-видимому, с действием ионной пары $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}^+\text{H}^-\text{Cl}^-$ как бифункционального катализатора.

литический эффект обнаруживается при усилении нуклеофильных свойств ТА, например, в случае 4-N,N-диметиламинопиридина²⁵ или при использовании бифункциональных катализаторов типа 2-оксикиридины³². В последнем случае изменение механизма катализа проявляется в изменении его относительной эффективности для разных ацилирующих агентов: для C₆H₅COX отношение $k_{\text{кат}}/k_0$ уменьшается в ряду X: F>Cl>Br.

Эффективность катализа растет также при увеличении электроноакцепторных свойств заместителей в галогенангириде, хотя эффект не очень велик (см. табл. 4, №№ 3—6). Значительно больше влияет на каталитическую активность ТА поляризумость реакционного центра; из табл. 4 (№№ 8, 9) видно, что при аминолизе *пара*-нитробензолсульфобромида¹²⁹ пиридин в 30—40 раз более эффективен, чем при аминолизе бензоилхлорида. Еще больший каталитический эффект наблюдается в случае реакции ангидридов сульфокислот²⁶, несмотря на противоположное влияние растворителя, рост полярности которого, как показано в^{46, 130}, вызывает уменьшение $k_{\text{кат}}/k_0$.

ТАБЛИЦА 4

Эффективность каталитического влияния ТА в реакциях ацилирования анилинов
RC₆H₄NH₂ (бензол, 25°)

№№ п.п.	Ацилирующий агент	R	Катализатор	k_0 , л/моль·сек	$k_{\text{кат}}$, л ² /моль ² · сек	$k_{\text{кат}}/k_0$, л/моль	Ссылка на литературу
1	C ₆ H ₅ COCl	H	пиридин	6,99·10 ⁻²	8,8	136	118, 119
2	C ₆ H ₅ COCl	n-NO ₂	пиридин	4,2·10 ⁻⁵	0,152	3600	118, 119
3	C ₆ H ₅ COCl	m-Cl	пиридин	3·10 ⁻³	2,0	660	127
				3,4·10 ⁻³	1,9	450	118, 119
4	n-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄ COCl	m-Cl	пиридин	1,74·10 ⁻⁴	7,16·10 ⁻²	410	127
5	n-NO ₂ C ₆ H ₄ COCl	m-Cl	пиридин	1,71·10 ⁻²	15,2	890	127
6	n-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄ COCl	m-Cl	пиридин	2,72·10 ⁻³	2,0	730	23
7	n-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄ COBr	m-Cl	пиридин	0,249	239	936	23
8	n-NO ₂ C ₆ H ₄ SO ₂ Br	H	пиридин	3,16·10 ⁻⁶	2·10 ⁻²	6420	129
9	n-NO ₂ C ₆ H ₄ SO ₂ Br	m-Cl	пиридин	9,12·10 ⁻⁸	2,3·10 ⁻³	25 100	129
10	(CCl ₃ CO) ₂ O	n-NO ₂	<i>пара</i> -диметиламино- пиридин	2,86	94,7	36	25
11	(CH ₃ CO) ₂ O	H	<i>пара</i> -диметиламино- пиридин	2,15·10 ⁻³	1,02	475	25
12	(n-NO ₂ C ₆ H ₄ CO) ₂ O	H	<i>пара</i> -диметиламино- пиридин	1,4·10 ⁻²	22,8	1580	127
13	(n-ClC ₆ H ₄ SO ₂)O *	m-NO ₂	n-CH ₃ C ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂	1,27·10 ⁻²	156	12 000	26

* В нитробензоле.

Анализ данных по уравнению Кирквуда привел авторов^{46, 130} к выводу, что полярность активированных комплексов в каталитической и не-кatalитической реакциях примерно одинакова ($\mu_{\neq}=19,8$ и 19,6 D соответственно), но в каталитическом процессе активированный комплекс имеет большие размеры благодаря участию в нем трех молекул.

Эффективность влияния ТА существенно зависит также от свойств ацилируемого амина; так, было показано^{118, 120, 129}, что величина $k_{\text{кат}}/k_0$ возрастает по мере уменьшения основности ариламина, и наиболее ярко каталитический эффект проявляется для слабоосновных аминов. В результате этого величины ρ , характеризующие чувствительность реакции к влиянию заместителей в ArNH₂, уменьшаются при переходе от некаталитического к каталитическому процессу от —2,67 до —1,35 для реакции с C₆H₅COCl¹¹⁸ и от —3,98 до —2,8 для реакции с n-NO₂C₆H₄SO₂Br^{120, 129}. Наконец, влияние температуры на указанные процессы в соответствии с закономерностями, рассмотренными в главе II, выражается в уменьшении эффективности катализа с ростом температуры.

4. Реакции сложных эфиров

Влияние ТА на реакции сложных эфиров изучалось давно и подробно, отчасти в связи с их близостью ко многим ферментативным процессам. Наибольшее внимание при этом уделялось имидазолу, который входит в активный центр многих гидролаз, а также, по-видимому, является переносчиком ацила при биосинтезе ацетилхолина^{131, 132}. В нуклеофильные реакции имидазол вступает по третичному атому азота; наличие же вторичного атома азота создает возможность отщепления протона от ААС, что приводит к довольно стабильным ацилимидацолам¹³³.

В соответствии со сказанным в главе II имидазол и другие ТА по нуклеофильному механизму могут катализировать только гидролиз активированных эфиров (фениловых, тиоловых и т. п.)^{29, 134–144}, если для ArOH и для имидазолиевого иона $\Delta pK_a \leq 3$. При $\Delta pK_a > 3$ необходимо уже общеосновное содействие нуклеофильному катализу¹³⁷, а при $\Delta pK_a \gg 3$ наблюдается только общеосновной катализ^{137, 140, 145} или катализ вообще отсутствует^{136, 137}. Лактонизация амида и эфира орто-оксиметилбензойной кислоты катализируется имидазолом и другими основаниями^{146, 147}, по-видимому, по общеосновному механизму, на что указывают величина $k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}} = 3,46$ и значение коэффициента Бренстеда (0,87)¹⁴⁷. Отмечена также способность имидазола катализировать гидролиз N,O-диацетилсеринамида¹⁴⁸.

Существенное влияние на соотношение основности уходящей группы и амина и, следовательно, на тип катализа оказывает растворитель. Так, аминолиз 2,4-динитрофенилacetата в бензоле и хлорбензоле^{149, 150} в отличие от водных растворов катализируется пиридином, по-видимому, по общеосновному механизму. Основным аргументом авторов явились обнаруженные корреляции между $\lg k_{\text{кат}}$ для катализаторов разной химической природы и их протоноакцепторной способностью, охарактеризованной константами ассоциации с фенолом¹⁴⁹ или *пара*-фторфенолом¹⁵⁰, а также довольно высокие значения $E_{\text{кат}}^{\text{как}}$ (7–10 ккал/моль)¹⁵¹. С другой стороны, однако, отсутствие корреляции между основностью ТА и их катализитической активностью при аминолизе 2,4-динитрофенилacetата и других аналогичных эфиров интерпретировалось¹⁵² как доказательство нуклеофильного катализа. Таким образом, этот вопрос нельзя считать решенным.

Не останавливаясь на деталях механизма реакций сложных эфиров, подробно рассмотренных в ряде монографий^{18, 29, 89, 153–155}, подчеркнем только, что переходное состояние определяющей стадии в них, по-видимому, весьма полярно и близко к тетраэдрическому комплексу с разделенными зарядами^{18, 29, 89}. Этим объясняется уменьшение скорости реакции при добавлении спирта к воде¹⁵⁶ *.

Как и в других случаях, в реакциях сложных эфиров каталитическая активность аминов одного типа хорошо описывается уравнением Гамметта или Бренстеда, однако разным классам отвечают разные корреляционные линии. Коэффициент Бренстеда обычно $\sim 0,7$ – $0,8$ ^{134, 135} (значение 1,62, полученное в¹³⁶, по-видимому, ошибочно из-за малого числа изученных соединений). Наиболее активными (при сравнимой основности) вновь оказываются замещенные имидазолы, затем пиридины и относительно менее активны алифатические ТА^{135, 136}, а также 2- и 2,6-замещенные пиридины^{159–162}. С другой стороны, для реакции эфиров

* Неблагоприятным влиянием неполярного окружения объясняется также уменьшение скорости ацилирования нейтральных нуклеофилов нитрофениловыми эфирами при переходе в мицеллярную среду, характеризующуюся меньшим значением ϵ , чем вода^{156–158}.

$2,4\text{-}(\text{NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OOCR}$ с анилином¹⁵² и с гидразидами $n\text{-R}'\text{C}_6\text{H}_4\text{CONHNH}_2$ ¹⁶³ было найдено, что катализическая активность пиридина растет в ряду R: $\text{CH}_3 < \text{C}_6\text{H}_5 < n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ и в ряду R': $\text{H} < \text{CH}_3\text{O} < \text{Br}$. Таким образом, наблюдаемые закономерности типичны для нуклеофильных реакций, в связи с чем предположение авторов об общесовместном катализе кажется сомнительным.

На примере триазолов¹⁶⁴, а также пиридазина и фталазина¹⁶⁵ показано, что катализическая активность ТА растет при появлении нескольких соседних атомов в гетероцикле, что, по мнению авторов, связано с отталкиванием соседних неподеленных электронных пар, повышающим нуклеофильность соединения¹⁶⁵.

Существенно растет эффективность катализа при использовании бифункциональных производных, при котором нуклеофильная атака азота сопровождается переносом протона, важность которого уже отмечалась. Так, при гидролизе *пара*-нитрофенилацетата (НФА) 2-окси-, 2-оксиэтил- и 4-(γ -оксипропил)пиридины намного более активны, чем соответствующие николины¹⁶⁶, еще активнее серин и гистидин. Весьма эффективны как катализаторы меркаптоалкильные производные имидазола и бензимидазола^{167, 168}, а также 2-(α -оксифенил)имидазол¹⁶⁹. В то же время 4-(β -диэтиламиноэтил)- и 4-диэтиламинометилимидазолы менее эффективны, чем имидазол¹⁷⁰. Было найдено¹⁷¹, что аминоспирты RR'NCH₂CH₂OH катализируют распад ряда фениловых эфиров, выступая при этом как переносчики ацила. По мнению авторов, N-нуклеофильный катализ в этом случае не имеет места, а осуществляется O-ацилирование аминоспиртов и последующий быстрый гидролиз получаемых эфиров.

К другой интересной группе фактов относятся обнаруженные в ряде случаев при исследовании гидролиза сложных эфиров эффекты, аналогичные наблюдаемым в ферментативном катализе. Так, при гидролизе $n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OC(O)OCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ в присутствии N-стеароилгистидина обнаружено достижение максимальной скорости реакции при некоторой концентрации субстрата (кинетика Михаэлиса—Ментен) и ингибирование реакции ее продуктом¹⁷², что характерно для многих ферментативных систем; скорость этой реакции в 2000 раз больше, чем при катализе N-ацетилгистидином¹⁷³. Аналогичные явления наблюдались при гидролизе 4-карбоксифенилацетата в присутствии 4-(4'-имиадзолил)-1-аминометилнафталина¹⁷⁴. Некоторые из этих эффектов (например, кинетика, имитирующая насыщение) могут быть связаны с агрегацией эфиров высших жирных кислот в воде¹⁷⁵, но основной причиной, по-видимому, является гидрофобное взаимодействие катализатора и субстрата, уменьшающее энтропию активации. Этим, вероятно, объясняется резкое увеличение скорости гидролиза эфиров $n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OOC}\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ в присутствии алкилимидазолов при возрастании числа атомов углерода в субстрате и катализаторе* (см. табл. 5)^{176—178}.

Интерес представляют полимерные катализаторы гидролиза сложных эфиров. В этом отношении подробно исследованы частично алкилированные поливинилпиридины^{83, 180—184}, полиэтиленимины¹⁸⁵, поливинилимидазолы и сopolимеры винилимидазола с другими мономерами^{186—191, 193}, полиоксиэтиленовый эфир N-бензоилгистидина¹⁹². Во многих случаях эти катализаторы обладали большей на несколько порядков эффективностью по сравнению с соответствующими мономерами, причем эффект особенно велик при гидролизе эфиров с длинными углеводородными целями^{185, 190}. Предполагается, что активными центрами в этих полимерах

* Аналогичное явление найдено для реакции тех же эфиров с аминами $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{NH}_2$ в условиях катализа второй молекулой амина¹⁷⁹.

ТАБЛИЦА 5

Влияние гидрофобности на гидролиз сложных эфиров $C_nH_{2n+1}COO-C_6H_4NO_2$
в присутствии алкилимидаолов $C_mH_{2m+1}N\begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} N$ в воде (25°)¹⁷⁷

<i>n</i> (в эфире)	k_{OH} , $\text{л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{сек}^{-1}$	$k_{\text{кат}}$, $\text{л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{сек}^{-1}$				
		<i>m</i> =2	<i>m</i> =4	<i>m</i> =6	<i>m</i> =8	<i>m</i> =10
1	12,1	0,40	0,40	0,43	0,45	0,61
3	6,75	0,35	0,36	0,36	0,39	0,45
5	6,34	0,32	0,39	0,40	0,49	2,89
7	3,24	0,045	0,20	0,48	0,76	5,54
9	0,48	0,014	0,019	0,15	0,93	11,7

являются третичные аминогруппы, выступающие в качестве нуклеофильных^{85, 181–183, 186} или общеосновных¹⁸⁵ катализаторов (возможно содействие и других групп¹⁸⁶); эффективность же катализа связана в основном с концентрированием реагентов в активных полостях, сформированных гидрофобными частями полимерной цепи и аммониевыми группами. Однако надо учесть, что эффект концентрирования может погашаться за счет уменьшения истинной скорости реакции из-за слабой сольватирующей способности среды^{156–158}, чем может быть обусловлена незначительность эффектов в ряде случаев^{186, 190}.

Своеобразным типом полимерных катализаторов являются (4-имидазолил)-метокси- или β -(4-имиадолил) этиламиноциклогекстины, в которых имидазол и OH-группа циклогекстина действуют синхронно, принимая на себя ацил с последующим гидролизом¹⁹⁴. Этот механизм, напоминающий действие сериновых гидролаз, обеспечивает 50–200-кратное ускорение гидролиза НФА.

5. Реакции изоцианатов

Давно известно, что ТА ускоряют реакции нуклеофилов с изоцианатами^{195–197}. Из обзора⁹³, а также из данных^{98, 198–206} видно подобие этого процесса реакциям галогенангидридов, а именно — зависимость катализитической активности ТА от их основности и пространственной доступности и отсутствие корреляции между $\lg k_{\text{кат}}$ и pK_a . В то же время успешно осуществляется корреляция по уравнению (6), причем, как видно из табл. 6, реакции изоцианатов со спиртами менее чувствительны к струк-

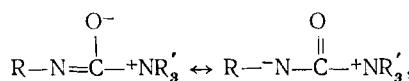
ТАБЛИЦА 6

Параметры корреляции каталитической активности ТА в реакциях фенилизоцианата с нуклеофилами по уравнению (6)

№ № п.п.	Нуклеофил	Условия	$\lg k_0$	ρ	δ	Ссылка на литературу
1	C_4H_9OH	толуол; $39,69^\circ$	0,9	$-0,94 \pm 0,03$	$0,94 \pm 0,04$	97, 205
2	C_4H_9OH	циклогексан — диоксан (2:1), 31°	0,7	$-0,78 \pm 0,22$	$0,57 \pm 0,08$	98, 199
3	$C_4H_9\begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} CHCH_2OH$ C_2H_5	бензол, 23°	0,6	$-0,79 \pm 0,45$	$0,37 \pm 0,15$	98, 206
4	C_4H_9SH	толуол, 25°	1,6	$-1,90 \pm 0,23$	$0,67 \pm 0,09$	98, 198

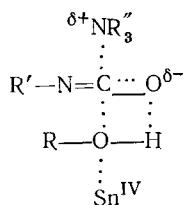
туре ТА, чем аналогичные реакции хлорангидридов. При варьировании нуклеофилов одного типа (ROH , табл. 6, №№ 1—3) величины ρ и δ остаются практически постоянными, в то время как переход к бутилмеркаптану (табл. 6, № 4) увеличивает чувствительность реакции к обоим эффектам⁹⁸, по-видимому, в силу большего объема и большей поляризуемости атома серы по сравнению с атомом кислорода. Во всех случаях очень эффективными катализаторами оказываются мостиковые циклические амины типа диазабициклооктана (ДАБЦО) и хинуклидина главным образом из-за небольшой стерической затрудненности (по величине E_n ДАБЦО близок к триметиламину) при высокой основности.

Важность стерического фактора позволяет предполагать нуклеофильный механизм катализа с образованием в качестве промежуточного продукта биполярного иона



стабильность которого повышается благодаря резонансной делокализации отрицательного заряда. Это приводит к возможности обнаружения такого продукта методами²⁰⁷ ИК-спектроскопии, а также к возможности раздельного определения k_1 и k_2/k_{-1} ; подобные данные были получены для реакции фенилизоцианата со спиртами в присутствии триэтиламина и пиридина^{98, 196}.

Эффективность катализа падает в ряду веществ: бутанол > вода > дифенилмочевина²⁰⁸ и возрастает при увеличении полярности растворителя^{198, 203} (вероятно, главную роль играет неспецифическая сольватация²⁰³), а также при добавлении оловоорганических соединений²⁰⁹. Последние и сами по себе катализируют реакции изоцианатов, и их роль, по-видимому, заключается в активации спирта. Переходное состояние при этом, вероятно, имеет вид:



6. Разные реакции

Из других реакций, относящихся к типу ацильного переноса, катализитическое действие ТА обнаружено в случае аминолиза карбаматов²¹⁰ и гидролиза ряда амидов^{211—215}. В большинстве случаев авторы предполагали общеосновной или общекислотный механизм катализа^{213, 214}, хотя Штауффер²¹² приводил доводы в пользу нуклеофильного катализа имидазольными буферами гидролиза трифторацетанила.

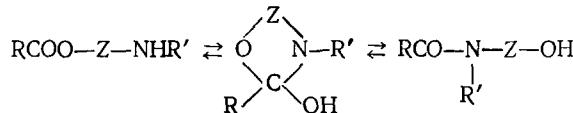
В нескольких новых работах описаны примеры необычайно эффективного катализа. Так, для гидролиза тетраэтилпирофосфата, катализируемого замещенными бензимидазолами в возбужденном состоянии, найдена скорость реакции, близкая к диффузионной ($k \sim 10^{10}$ — 10^{11} л/моль·сек), что объяснено увеличением основности катализатора при возбуждении в синглетное состояние и понижением энергетического барьера образования ААС²¹⁶.

При изучении гидролиза моносульфата 4-нитропирокатехина²¹⁷ было найдено, что полиэтиленимин, частично алкилированный додецильными

и метиленимидольными остатками, ускоряет реакцию в 10^{12} раз, в то время как имидазол обладает слабым катализитическим действием. По мнению авторов, такой эффект вызван гидрофобным взаимодействием субстрата с додецильными группами и последующим нуклеофильным катализом имидазолом.

IV. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЙ КАТАЛИЗ

Реакции ацильного переноса с внутримолекулярным участием третичной аминогруппы во многих отношениях аналогичны N \rightarrow O-ацильной миграции с участием первичной или вторичной аминогруппы, которая по современным представлениям²¹⁸⁻²²³ протекает по следующей схеме (без учета возможных переходов протона):

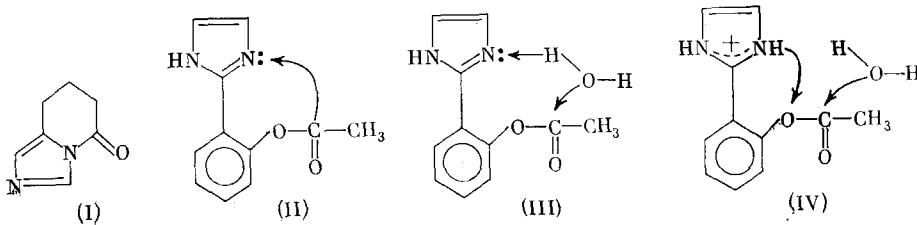


Однако, поскольку ААС неустойчивы, они выступают лишь в качестве реакционноспособных промежуточных продуктов, и третичная аминогруппа может рассматриваться как нуклеофильный катализатор. Из подобных реакций изучены главным образом превращения аминоэфиров и в меньшей степени — ацилирование аминоспиртов.

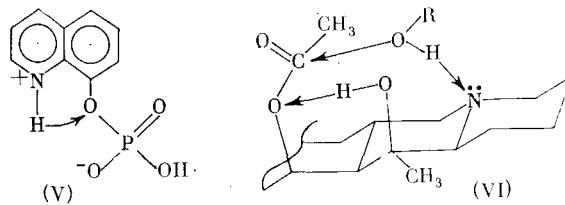
1. Гидролиз и другие реакции аминоэфиров

Внутримолекулярный катализ при реакциях аминоэфиров, как и межмолекулярный, определяется свойствами отщепляемого алcoxильного остатка. Если в анионе $R_2'N-Z-O^-$ аминогруппа более основна, чем O^- , ацильный остаток в эфире $RCOO-Z-NR_2'$ может переноситься на азот с образованием $AAC\ RCO(R')_2^+N-Z-O^-$, подвергающейся далее нуклеофильной атаке (нуклеофильный катализ)²⁹. Такой механизм характерен для активированных эфиров, таких как ариловые эфиры $N-(4\text{-имидацолил})$ масляной кислоты^{224, 225}; промежуточное соединение при этом имеет вид лактама (I). Амид и метиловый эфир той же кислоты гидролизуются без участия нейтрального имидазола, хотя в случае амида обнаружено влияние протонированной формы имидазола. Нуклеофильный катализ предложен так же для гидролиза эфиров *ортоп*-(4-имидацолил)фенола^{226, 227}, однако позже на основании величины отношения $k_{H_2O}/k_{D_2O}=3,23$ и активационных параметров сделан вывод об общеосновном катализе при превращениях этих эфиров²²⁸.

Показано¹⁴⁴, что при гидролизе ацетатов замещенных 2-имидазолил-фенолов механизм катализа зависит от pH: в щелочной области осуществляется нуклеофильный катализ (II), в нейтральной — общеосновное содействие атаке воды имидазолом (III), а в слабокислой — обще-кислотный катализ протонированной формой имидазола (IV).



Те же возможности осуществляются и в других случаях. Так, обще-кислотный катализ, по мнению авторов^{228–232}, имеет место при гидролизе цвиттер-иона 8-хинолилфосфата (V)²²⁹ и замещенных 4-бензимидазолил-пептидов²³⁰, общеосновный катализ, подтвержденный величиной $k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}}=2,35$ — при гидролизе и гидразинолизе 8-ацетоксихинолина^{228, 231}, а также при сольволизе цевадина и других алкалоидов *Ceveratrum* (например, (VI)); в последнем случае одновременно осуществляется общекислотный катализ OH-группой²³².



В то же время для гидролиза моноэфиров 8-оксихинолина янтарной или глутаровой кислот показан²³³ нуклеофильный механизм катализа, подтверждаемый величиной $k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}}=1,05$.

В немногочисленных работах, в которых сопоставляется эффективность межмолекулярного и внутримолекулярного катализа, показано значительное преимущество последнего. Так, было найдено²³⁴, что отношение констант скорости гидролиза эфиров $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{COOC}_6\text{H}_4\text{R}$ (k_1) и бимолекулярного гидролиза арилакетатов в присутствии триметиламина (k_{11}) колеблется от 1260 (при $\text{R}=\text{H}$) до 5370 моль/л ($\text{R}=n\text{-NO}_2$); при этом, по-видимому, весь выигрыш достигается за счет эффекта сближения функциональных групп, приводящего к выигрышу трансляционной энтропии. Для эфиров δ -диметиламиновалериановой кислоты эффект в 1,6–2,7 раза меньше из-за большей выгодности 5-члененного цикла в переходном состоянии по сравнению с 6-члененным. Для эфиров γ -(4-имидазолил) масляной кислоты величины k_1/k_{11} на два порядка ниже — от 94 (для $\text{R}=n\text{-NO}_2$) до 24 моль/л ($\text{R}=\text{H}$).

При гидролизе неактивированных аминоэфиров существенный катализитический эффект третичной аминогруппы был найден только в случае 4-(β -ацетоксиэтил) имидазола^{224, 227} и 1-метил-5-ацетоксиметилимидазола²³⁵, что было объяснено особой выгодностью переходного цикла, возникающего в этом случае при $\text{O}\rightarrow\text{N}$ ацильном переносе. В остальных изученных примерах введение третичной аминогруппы в молекулу сложного эфира ускоряет его гидролиз не более чем в два раза (см. табл. 7) за счет индукционного влияния аминогруппы^{236–239}. Гидролиз эфиров такого рода описывается общими корреляционными уравнениями для эфиров с переменной спиртовой частью^{238, 240} и, таким образом, заметного катализитического эффекта (какой постулировался, например, в²⁴¹) не наблюдается.

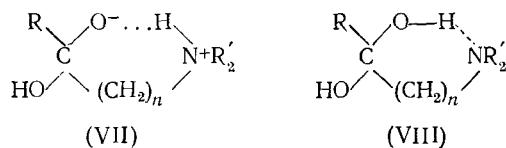
Эфиры, содержащие заряженную аммониевую группу, гидролизуются, как видно из табл. 7, намного быстрее, чем их нейтральные аналоги. Для четвертичных аммониевых производных этот эффект^{242, 243} связан с электростатическим взаимодействием между положительно заряженным атомом азота и отрицательным зарядом, возникающим в переходном состоянии щелочного гидролиза, и в этом случае вряд ли целесообразно говорить о катализе, как это делалось ранее в²⁴⁴. Напротив, 20–40-кратное ускорение реакции в протонированных формах аминоэфиров (см. табл. 7), по всей вероятности, связано с общекислотным катализом $\text{N}-\text{H}^+$ -группой. Это подтверждается уменьшением или исчезновением указанного

ТАБЛИЦА 7

Влияние аминогруппы на щелочную гидролиз аминоэфиров $\text{RCOOCH}_2\text{CH}_2\text{X}$

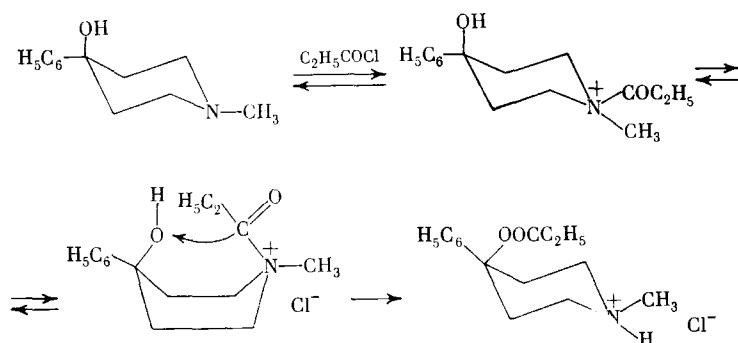
R	Условия	$k, \text{л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{сек}^{-1}$				$\frac{k_{\text{N}(\text{CH}_3)_2}}{k_{\text{H}}}$	$\frac{k_{\text{+NH}(\text{CH}_3)_2}}{k_{\text{+N}(\text{CH}_3)_3}}$	Связка на лите ратуру
		$\text{X}=\text{H}$	$\text{X}=\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{X}=\text{+N}(\text{CH}_3)_3$	$\text{X}=\text{+NH}(\text{CH}_3)_2$			
CH_3	вода, 25° $0,07 M \text{ KClO}_4$ $\mu=0,1$	0,045	0,1	1,48	42,6	2,2	28,8	245
$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)$	вода, 25° $\mu=0,5$	0,035	0,042	0,60	16,5	1,2	27,5	238
C_6H_5	вода, 25° $\mu=1$	0,03	0,058	0,56	16	1,9	28,5	249
C_6H_5	30 вес.%-ный спирт, 60° $\mu=0,1$	0,058	0,011	3,7	150	1,9	40,5	237 250 252

различия в соединениях, жесткая структура которых препятствует сближению группы N^+-H со сложноэфирной группой²⁵²⁻²⁵⁶. В то же время методами ИК-^{239, 246-248} и ПМР-спектроскопии²⁵¹ в аминоэфирах не было обнаружено признаков водородной связи $\text{N}^+-\text{H}\dots\text{O}=\text{C}$. Это дает нам основание полагать, что главным эффектом в этих случаях является не увеличение δ^+ на карбонильном атоме углерода благодаря образованию водородной связи, как это предполагалось в^{241, 245, 247, 248}, а стабилизация переходного состояния, близкого к тетраэдрическому аддукту (VII) в результате перехода протона и образования нейтрального соединения (VIII). Уменьшение степени разделения зарядов должно приводить к «размораживанию» растворителя и соответственно к выигрышу энтропии сольватации. Действительно, было найдено²⁵⁰, что ускорение гидролиза протонированных форм аминоэфиров связано исключительно с увеличением предэкспоненциального члена ($\lg A$). Аналогичный вывод был сделан при изучении гидролиза эфиров аминокислот²⁵⁷.



2. Ацилирование аминоспиртов

Представление о важности нуклеофильного катализа третичной аминогруппой в реакции этерификации давно использовалось для объяснения большого различия реакционной способности стереоизомеров гетероциклических аминоспиртов²⁵⁸⁻²⁶³. Так, было высказано предположение²⁵⁸, что 1-метил-4-фенилпиперидолы-4 и транс-декагидрохинололы-4 с аксиальной OH-группой реагируют с хлористым пропионилом путем образования промежуточной AAC и ее внутримолекулярной перегруппировки по схеме



В эпимерах с экваториальной OH-группой такая перегруппировка затруднена и ацилирование в условиях опыта не имело места. В работах^{262, 263} найдено, что у 3-азабицикло [3, 3, 1] нонанолов-9 также ацилируется только один изомер, содержащий *син*-расположенные OH- и CH₃N-группы.

Количественно эта схема была впервые подтверждена в работе²⁶⁴, где было показано, что переход от циклогексанола к 1,3-диметилпиперидолу-4 увеличивает скорость бензоилирования в тетрахлорэтилене (25°) более чем на 4 порядка. Это доказывало наличие внутримолекулярного катализа, эффективность которого была заметно выше для соединений с аксиальной OH-группой, что хорошо согласуется с качественными данными²⁵⁸. Из сопоставления констант скоростей бимолекулярного процесса и тримолекулярной реакции бензоилирования циклогексанола в присутствии N-метилпиперидина был сделан вывод, что внутримолекулярный катализ в этих системах примерно в 100 раз эффективнее межмолекулярного.

Данные об участии третичной аминогруппы в ацилировании ациклических аминоспиртов до недавнего времени были довольно противоречивы. Так, не было обнаружено ускорения этерификации спиртов (C₆H₅)₂C(OH)(CH₂)_nNR₂ по сравнению с безазотистыми аналогами²⁶⁵. Возможно, что это было вызвано стерическими причинами, затруднявшими возможность внутримолекулярного катализа, поскольку в ряде других работ^{266–268} качественно была показана большая реакционная способность аминоспиртов. Количественно это было подтверждено впервые в²⁶⁹ на примере реакции хлористого бензоила со спиртами Ar(R)C(OH)(CH₂)_nNR'₂ в диоксане. Было показано, что введение R'₂N-группы увеличивает реакционную способность спирта на 6–8 порядков. Реакция во всех случаях имела первый порядок по аминоспирту, что свидетельствует о внутримолекулярном катализе, эффективность которого заметно понижается при замене R'=CH₃ на R'=C₂H₅ в силу пространственных затруднений образования ААС. Легкость дальнейшей N→O-ацильной миграции, как оказалось, зависит от стерического окружения гидроксила (Ar и R) и от размера возникающего цикла.

Приведенные выше корреляционные уравнения (9) и (10) для бензоилирования спиртов в тетрахлорэтилене и диоксане, межмолекулярно катализируемого ТА, позволили нам вычислить скорость гипотетического ацилирования аминоспиртов в условиях катализа второй молекулой аминоспирта (k_{II}) и отношение \dot{k}_{II}/k_{III} , характеризующее «эффективную» концентрацию катализатора. Из табл. 8 видно, что внутримолекулярный катализ наименее эффективен при этерификации (в тетрахлорэтилене) диэтиламиноэтанола — наиболее затрудненного из исследованных спиртов. Уменьшение пространственных затруднений путем удлинения цепи

ТАБЛИЦА 8
Ацилирование аминоспиртов хлористым бензоилом (25°)

Аминоспирты	Тетрахлорэтилен			Диоксан		
	$k_{III} \cdot 10^2, l^2 \cdot mol^{-2} \cdot sec^{-1}$ (вычислено по ур-нию (9))	$k_{II} \cdot 10^2, l \cdot mol^{-1} \cdot sec^{-1}$ (экспер.)	$k_{II}/k_{III}, mol/l$	$k_{III} \cdot 10^2, l^2 \cdot mol^{-2} \cdot sec^{-1}$ (вычислено по ур-нию (10))	$k_{II} \cdot 10^2, l \cdot mol^{-1} \cdot sec^{-1}$ (экспер.)	$k_{II}/k_{III}, mol/l$
$(C_2H_5)_2NCH_2CH_2OH$	0,24	0,092	0,4	0,23	4,7	20
$(C_2H_5)_2NCH_2CH_2CH_2OH$	0,23	2,2	9,6	0,20	21	108
$(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2OH$	5,0	35	7,0	4,5	1230	270
$(CH_3)_2NCH_2CH_2OH$	3,4	34,6	10,1	2,7	6400	2370

или замены группы $(C_2H_5)_2N$ на $(CH_3)_2N$ резко увеличивает величину k_{II}/k_{III} . Еще больший эффект достигается при замене тетрахлорэтилена на диоксан, который, вероятно, способствует переносу протона в промежуточном аддукте.

Стерический фактор, по-видимому, играет также важную роль в реакционной способности стереоизомерных 1-фенил-2-диметиламинопропанолов-1, из которых *эрритро*-изомер намного быстрее этерифицируется хлористым бензоилом в дихлорметане²⁷⁰, чем *трео*-изомер ($k=1,0$ и $0,0039\ l/mol \cdot sec$ соответственно). По мнению авторов, это связано также с более сильной водородной связью в последнем, что уменьшает доступность атома азота для нуклеофильной атаки.

V. ПРИМЕРЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРЕТИЧНЫХ АМИНОВ В КАЧЕСТВЕ УСКОРИТЕЛЕЙ РЕАКЦИЙ АЦИЛИРОВАНИЯ

Учитывая, что эти вопросы подробно освещены в^{1, 93}, мы коснемся лишь некоторых сравнительно новых данных. В серии работ Коршака и сотр., посвященных исследованию поликонденсации дихлорангидридов ароматических кислот с *бис*-фенолами, была показана высокая катализическая эффективность ТА^{7, 271–272}, причем от структуры ТА зависит выход и молекулярный вес полиарилата^{7, 99}. Получаемые полимеры характеризуются довольно узким молекулярно-весовым распределением²⁷¹ и в ряде случаев существенным преобладанием некоторых «замороженных» поворотных форм²⁷², что открывает перспективу синтеза стереорегулярных поликонденсационных полимеров. Так, было показано²⁷³, что триэтиламин обусловливает более полное взаимодействие диаминов с диангидридами тетракарбоновых кислот с образованием полиамидов в виде эластичных пленок. Кроме того, ТА являются также эффективными катализаторами синтеза карборансодержащих полиаминоамидов; при этом в зависимости от растворителя и структуры используемого ТА можно получить растворимые линейные, растворимые разветвленные или нерастворимые сшитые полимеры²⁷⁴. Использование ТА в качестве катализаторов поликонденсации приводит в ряде случаев к улучшению стабильности, механических и термических свойств полиуретанов^{275, 276} и полизифиров^{277–279}.

К другим аспектам применения ТА в реакциях ацилирования относятся примеры структурно- и стереоспецифического ацилирования в их присутствии. Так, Курита, используя в качестве катализатора триэтиламин, впервые осуществил прямое избирательное О-тозилирование орто-аминофенола²⁸⁰; интересно, что в присутствии пиридина идет только N-ацилирование. При этерификации гликозидов также было найдено, что

действие УА и хлористого ацетила в пиридине приводит к образованию продуктов ацилирования по разным гидроксилам²⁸¹. При необходимости ацилировать пространственно затрудненные спирты, такие как 1-метил- и 1-этинилциклоксанолы, 2,4,6-триметилфенол и т. п., эффективными катализаторами являются 4-диалкиламинопиридины²⁸². Эти же вещества оказались полезными при этерификации третичных спиртов, нестабильных в присутствии кислот — линалоола, 1,1-диметокси-4-метил-2-пентинола-4, а также метилхолата и других стероидных производных.

Обобщая и анализируя накопленный материал, можно сделать вывод, что возможности ТА как катализаторов ацильного переноса далеко не исчерпаны, и дальнейшие исследования, несомненно, расширяет использование ТА в промышленности и лабораторной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. К. Шейнкман, С. И. Суминов, А. Н. Кост, Успехи химии, 42, 1415 (1973).
2. D. Koshland, J. Am. Chem. Soc., 74, 2286 (1952).
3. V. Gold, S. L. Bařna, J. Chem. Soc., 1953, 1406.
4. V. Gold, E. G. Jefferson, Там же, 1953, 1409.
5. A. R. Butler, V. Gold, Там же, 1961, 4365.
6. D. Clotman, T. Zeegers-Huyskens, Spectrochim. Acta, 23A, 1627 (1967).
7. С. В. Виноградова, Т. И. Митайшвили, В. А. Васнецов, В. В. Коршак, М. Б. Меламуд, Высокомол. соед., 13A, 912, 919 (1971).
8. В. А. Терентьев, Термодинамика водородной связи, Изд-во Сарат. ун-та, 1973.
9. C. W. Bird, Tetrahedron, 18, 1 (1962).
10. H. Pracejus, Lieb. Ann., 634, 9 (1960).
11. Л. М. Литвиненко, А. И. Кириченко, Укр. хим. ж., 34, 1030 (1968).
12. В. А. Савельева, Т. Н. Соломойченко, Л. М. Литвиненко, Ж. орг. химии, 8, 1011 (1972).
13. С. В. Богатков, Г. Р. Калинина, Р. И. Кругликова, Г. Л. Лурик, Т. С. Тарасова, Е. М. Черкасова, Реакц. способность орг. соед., 6, 678 (1969).
14. A. R. Fersht, W. P. Jencks, J. Am. Chem. Soc., 92, 5432 (1970).
15. A. R. Fersht, W. P. Jencks, Там же, 92, 5442 (1970).
16. W. P. Jencks, F. Burley, R. Burnett, M. Gilchrist, Там же, 88, 4464 (1966).
17. А. К. Шейнкман, С. Л. Портнова, Ю. Н. Шейнкер, А. Н. Кост, ДАН СССР, 157, 1416 (1964).
18. R. J. E. Talbot, in Comprehensive chemical kinetics, v. 10, Amsterdam — L.— N. Y., 1972, ch. 3.
19. W. P. Jencks, J. Carriuolo, J. Am. Chem. Soc., 83, 1743 (1961).
20. J. Kirsch, W. Jencks, Там же, 86, 837 (1964).
21. C. A. Bunton, N. A. Fuller, S. G. Perry, V. J. Shiner, Tetrahedron Letters, 1961, 458.
22. C. A. Bunton, J. H. Fendler, J. Org. Chem., 31, 2307 (1966).
23. Л. М. Литвиненко, А. И. Кириченко, А. С. Савченко, Л. Я. Галушки, Реакц. способность орг. соед., 6, 981 (1969).
24. Л. М. Литвиненко, А. И. Кириченко, ДАН СССР, 176, 97 (1967).
25. Л. М. Литвиненко, А. С. Савченко, А. И. Кириченко, Л. Я. Галушки, Реакц. способность орг. соед., 8, 523 (1971).
26. Л. М. Литвиненко, Н. Т. Малеева, В. А. Савелова, Там же, 11, 227 (1974).
27. T. G. Bonner, E. G. Gabb, J. Chem. Soc., 1963, 3291.
28. T. G. Bonner, E. G. Gabb, P. McNamara, J. Chem. Soc., 1968B, 72.
29. Т. Брюс, С. Бенкович, Механизмы биоорганических реакций, «Мир», М., 1970.
30. Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник, Г. В. Семенюк, Укр. хим. ж., 35, 278 (1969).
31. Л. М. Литвиненко, В. А. Савелова, Ж. общ. химии, 38, 737 (1968).
32. Л. М. Литвиненко, В. А. Савелова, А. В. Скрипка, ДАН СССР, 216, 1327 (1974).
33. В. В. Коршак, В. А. Васнецов, С. В. Богатков, А. И. Тарасов, С. В. Виноградова, Реакц. способность орг. соед., 10, 375 (1973).
34. В. И. Бажуллина, С. В. Богатков, Е. Я. Борисова, Е. М. Черкасова, Ж. орг. химии, 5, 1421 (1969).
35. Синтезы органических препаратов пер. с англ. под ред. Б. А. Казанского, т. 4, ИЛ, М., 1953, стр. 60.
36. T. G. Bonner, P. M. McNamara, B. Smethurst, J. Chem. Soc., 1968B, 114.
37. С. В. Виноградова, В. А. Васнецов, В. В. Коршак, Т. И. Митайшвили, А. В. Васильев, ДАН СССР, 187, 1297 (1969).
38. В. В. Коршак, С. В. Виноградова, В. А. Васнецов, Там же, 191, 614 (1970).
39. С. В. Виноградова, В. А. Васнецов, В. В. Коршак, А. В. Васильев, Ю. И. Перфилов, Изв. АН СССР, сер. хим., 1970, 2138.

40. W. P. Jencks, Chem. Revs., 72, 705 (1972).
41. Л. М. Литвиненко, В. А. Савелова, В. А. Шатская, Т. Н. Садовская, ДАН СССР, 198, 844 (1971).
42. J. Koskikallio, Acta Chem. Scand., 17, 1417 (1963).
43. S. L. Johnson, J. Phys. Chem., 67, 495 (1963).
44. V. Gold, Proc. Chem. Soc., 1960, 15.
45. В. А. Шатская, В. А. Савелова, Л. М. Литвиненко, Ж. общ. химии, 41, 2256 (1971).
46. В. А. Дадали, Л. М. Литвиненко, С. А. Лапшин, Ю. С. Симаненко, ДАН СССР, 219, 1161 (1974).
47. F. Klages, E. Zange, Lieb. Ann., 607, 35 (1957).
48. J. Holeček, Sb. vědeck. prací vysoke školy Chem. technol. Pardubice, 1965, № 1, 19.
49. J. Holeček, J. Klikorka, Там же, 1964, № 2, 15.
50. С. В. Богатков, В. В. Коршак, Т. И. Митайшвили, В. А. Васнеев, С. В. Виноградова, Е. М. Черкасова, ДАН СССР, 194, 328 (1970).
51. R. Gompper, P. Altreuter, Zeitschr. Anal. Chem., 170, 205 (1959).
52. D. Cook, Canad. J. Chem., 40, 2362 (1962).
53. С. Д. Ставрова, Г. В. Перегудов, С. Б. Гольштейн, С. С. Медведев, ДАН СССР, 169, 630 (1966).
54. J. Holeček, T. Pavlik, J. Klikorka, Sb. vědeck. prací vysoke školy chem. technol. Pardubice, 1964, № 2, 23.
55. R. C. Paul, S. L. Chadha, Spectrochim. Acta, 22, 615 (1966).
56. K. C. Murdock, J. Org. Chem., 33, 1367 (1968).
57. G. A. Olah, P. J. Szilagyi, J. Am. Chem. Soc., 91, 2949 (1969).
58. F. Mahmood, M. F. El-Bermani, Canad. J. Chem., 51, 3539 (1973).
59. С. И. Лурье, Ж. общ. химии, 18, 1517 (1948).
60. E. Guibé-Jampel, M. Wakselman, Bull. Soc. chim. France, 1971, 2555.
61. В. Е. Ханфорд, Д. С. Зауер, В'єтнам. Органические реакции, т. 3, ИЛ, М., 1951, стр. 110.
62. N. O. V. Sonntag, Chem. Revs., 52, 237 (1953).
63. P. Leduc, P. Chabrier, Bull. Soc. chim. France, 1963, 2271.
64. Е. И. Левкоева, Л. Н. Яхонтов, Успехи химии, 41, 1337 (1972).
65. G. A. Rogers, T. C. Bruice, J. Am. Chem. Soc., 95, 4452 (1973).
66. N. Gravitz, W. P. Jencks, Там же, 96, 507 (1974).
67. J. P. Guthrie, Там же, 96, 3608 (1974).
68. J. M. Lehn, G. Wipff, Там же, 96, 4048 (1974).
69. A. C. Satterthwait, W. P. Jencks, Там же, 96, 7018 (1974).
70. К. Я. Бурштейн, Ю. И. Хургин, Изв. АН СССР, сер. хим., 1974, 579.
71. К. Я. Бурштейн, Ю. И. Хургин, Там же, 1974, 1687.
72. Ю. С. Симаненко, Л. М. Литвиненко, В. А. Дадали, Ж. орг. химии, 10, 1308 (1974).
73. С. Б. Гольштейн, С. Д. Ставрова, С. С. Медведев, ДАН СССР, 181, 134 (1968).
74. С. Д. Ставрова, И. П. Чихачева, О. И. Непогодина, В. П. Мисина, С. С. Медведев, Там же, 194, 1135 (1970).
75. И. Е. Кардаш, А. Н. Праведников, ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 20, 14 (1975).
76. Б. И. Шapiro, С. Д. Ставрова, И. П. Чихачева, ДАН СССР, 195, 104 (1970).
77. Е. В. Пыжтина, И. Е. Кардаш, А. Н. Праведников, Там же, 215, 380 (1974).
78. S. Dupire, J. B. Nagy, O. B. Nagy, A. Bruylants, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1974, 478.
79. Ю. А. Стрепихеев, Т. Г. Перлова, Л. А. Живечкова, Ж. орг. химии, 4, 1891 (1968).
80. А. Я. Ардашников, И. Е. Кардаш, Б. В. Котов, А. Н. Праведников, ДАН СССР, 164, 1293 (1965).
81. С. Д. Ставрова, И. П. Чихачева, С. С. Медведев, Высокомол. соед., 9Б, 443 (1967).
82. С. Б. Гольштейн, С. Д. Ставрова, С. С. Медведев, Там же, 10А, 657 (1968).
83. Ю. Э. Кирш, В. А. Кабанов, ДАН СССР, 195, 1109 (1970).
84. A. Leman, Bull. Soc. chim. France, 1947, 514.
85. A. Leman, Там же, 1949, 246.
86. A. Leman, Там же, 1951, 178.
87. I. Ugi, F. Beck, Chem. Ber., 94, 1839 (1961).
88. W. P. Jencks, M. Gilchrist, J. Am. Chem. Soc., 90, 2622 (1968).
89. В. Джэнкс, Катализ в химии и энзимологии, «Мир», М., 1972.
90. O. Rogne, J. Chem. Soc., 1970B, 727.
91. O. Rogne, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1972, 489.
92. L. J. Stangeland, L. Senatore, E. Ciuffarin, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1972, 852.
93. А. Фаркас, Г. Миллс, В кн. Полифункциональные катализаторы и сложные реакции, «Мир», М., 1965, стр. 281.
94. Т. Д. Соколова, С. В. Богатков, В. М. Маняшкина, Ю. Ф. Малина, Б. В. Унковский, Реакц. способность орг. соед., 8, 363 (1971).
95. С. В. Богатков, А. Ф. Попов, Л. М. Литвиненко, Там же, 6, 1011 (1969).

96. Л. М. Литвиненко, А. Ф. Попов, Ж. П. Гельбина, ДАН СССР, 203, 343 (1972).
97. С. В. Богатков, В. Г. Заславский, Л. М. Литвиненко, Там же, 210, 97 (1973).
98. С. В. Богатков, Н. А. Белова, С. С. Медведев, Реакц. способность орг. соед., 11, 267 (1975).
99. T. G. Bonner, K. Hillier, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1973, 1828.
100. В. А. Васнецов, Докт. дисс., М., ИНЭОС, 1975.
101. А. И. Тарасов, Канд. дисс., М., МХТИ, 1973.
102. В. А. Васнецов, С. В. Виноградова, А. И. Тарасов, В. В. Коршак, ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 17, 472 (1972).
103. Б. И. Степанов, Г. И. Мигачев, Изв. ВУЗов, химия и хим. технол., 12, 1065 (1969).
104. И. А. Коннель, Реакц. способность орг. соед., 2, № 2, 26 (1965).
105. W. E. Truce, P. S. Bailey, J. Org. Chem., 34, 1341 (1969).
106. F. M. Menger, J. Am. Chem. Soc., 90, 4387 (1968).
107. O. Rogne, J. Chem. Soc., 1971B, 1334.
108. J. M. Knoblich, J. M. Sugihara, T. Yamazaki, J. Org. Chem., 36, 3407 (1971).
109. E. L. Eliel, G. A. Lukash, J. Am. Chem. Soc., 79, 5986 (1957).
110. С. В. Богатков, З. П. Головина, Е. М. Черкасова, ДАН СССР, 229, 98 (1976).
111. З. П. Головина, С. В. Богатков, Е. М. Черкасова, Реакц. способность орг. соед., 11, 639 (1975).
112. S. L. Johnson, J. Am. Chem. Soc., 84, 1729 (1962).
113. Н. Т. Малеева, В. А. Савелова, Л. М. Литвиненко, Л. Г. Курякова, Ж. орг. химии, 11, 1015 (1975).
114. Р. У. Тафт, В кн. Пространственные эффекты в органической химии, ИЛ, 1960.
115. Л. М. Литвиненко, Г. Д. Тицкий, ДАН СССР, 117, 127 (1967).
116. В. А. Савелова, Т. Н. Соломойченко, Л. М. Литвиненко, Ж. орг. химии, 9, 110 (1973).
117. Л. М. Литвиненко, А. И. Кириченко, В. Д. Берестецкая, И. В. Шпанько, Там же, 4, 462 (1968).
118. Л. М. Литвиненко, А. И. Кириченко, Укр. хим. ж., 31, 67 (1965).
119. А. И. Кириченко, Канд. дисс., Донецк, ДонГУ, 1971.
120. В. А. Савелова, Т. Н. Соломойченко, Л. М. Литвиненко, Реакц. способность орг. соед., 9, 665 (1972).
121. Т. Н. Соломойченко, В. А. Савелова, Л. М. Литвиненко, Ж. орг. химии, 10, 534 (1974).
122. Л. М. Литвиненко, А. И. Кириченко, В. А. Дадали, Х Респ. конф. по физ. химии (Донецк), Тезисы докладов, Киев, 1972, стр. 31.
123. В. А. Дадали, Ю. С. Симаненко, С. А. Лапшин, XI Респ. конф. по физ. химии (Харьков), Тезисы докладов, Киев, 1974, стр. 44.
124. В. А. Дадали, Ю. С. Симаненко, Л. М. Литвиненко, Ж. орг. химии, 9, 102 (1973).
125. Л. М. Литвиненко, В. А. Дадали, Ю. С. Симаненко, ДАН СССР, 201, 618 (1971).
126. F. Hibbert, D. P. N. Satchell, J. Chem. Soc., 1968B, 568.
127. А. С. Савченко, Канд. дис., Донецк, ДонГУ, 1972.
128. Л. М. Литвиненко, А. И. Кириченко, А. С. Савченко, Укр. хим. ж., 38, 1136 (1972).
129. Л. М. Литвиненко, В. А. Савелова, В. А. Шатская, Ж. общ. химии, 38, 1028 (1968).
130. В. А. Савелова, В. А. Шатская, Л. М. Литвиненко, Н. И. Никишина, Там же, 44, 1124 (1974).
131. С. Е. Северин, И. А. Попова, Биохимия, 30, 970 (1965).
132. И. А. Попова, Вопросы мед. химии, 12, 199 (1966).
133. H. A. Staab, Angew. Chem., 74, 407 (1962).
134. T. C. Bruice, G. L. Schmir, J. Am. Chem. Soc., 80, 1148 (1958).
135. T. C. Bruice, R. Lapinski, Там же, 80, 2265 (1958).
136. M. L. Bender, B. W. Turnquest, Там же, 79, 1656 (1957).
137. J. F. Kirsch, W. P. Jencks, Там же, 86, 837 (1964).
138. J. Gerstein, W. P. Jencks, Там же, 86, 4655 (1964).
139. T. H. Fife, Там же, 87, 4597 (1965).
140. G. M. Blackburn, H. L. Dodds, J. Chem. Soc., 1971B, 826.
141. D. G. Oakenfull, J. Chem. Soc., 1970B, 197.
142. D. G. Oakenfull, Austral. J. Chem., 27, 1423 (1974).
143. R. W. Hay, R. J. Trethewey, Там же, 22, 109 (1969).
144. G. A. Rogers, T. C. Bruice, J. Am. Chem. Soc., 96, 2463 (1974).
145. W. P. Jencks, J. Carriuolo, Там же, 83, 1743 (1961).
146. C. J. Belke, S. C. K. Su, J. A. Shafer, Там же, 93, 4552 (1971).
147. T. H. Fife, B. M. Benjamin, Там же, 95, 2059 (1973).
148. M. J. Boland, M. J. Hardman, J. D. Watson, Bioorgan. Chem., 3, 213 (1974).
149. Н. М. Олейник, Л. М. Литвиненко, Ю. С. Садовский, Ю. Г. Иголкина, А. А. Попкова, С. Е. Терехова, ДАН СССР, 213, 390 (1973).
150. Chih-Wu Su, J. W. Watson, J. Am. Chem. Soc., 96, 1854 (1974).
151. Н. М. Олейник, Ю. С. Садовский, Л. М. Литвиненко, Л. Я. Ткачева, Ж. орг. химии, 10, 2553 (1974).

152. Л. М. Литвиненко, А. И. Кириченко, А. С. Савченко, Л. Я. Галушкио, Реакц. способность орг. соед., 8, 1101 (1971).
153. Э. Косовер, Молекулярная биохимия, «Мир», М., 1964.
154. М. Бендер, Механизмы катализа нуклеофильных реакций производных карбоновых кислот, «Мир», М., 1964.
155. M. L. Bender, Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins, Wiley-Intersci., N. Y., 1971.
156. А. П. Осипов, К. Мартинек, А. К. Яцимирский, И. В. Березин, ДАН СССР, 215, 914 (1974).
157. А. П. Осипов, К. Мартинек, А. К. Яцимирский, И. В. Березин, Изв. АН СССР, сер. хим., 1974, 1984.
158. K. Martinek, A. P. Osipov, A. K. Yatsimirski, I. V. Berezin, Tetrahedron, 31, 709 (1975).
159. A. Kirkien-Konasiewicz, A. MacColl, J. Chem. Soc., 1964, 1267.
160. A. Kirkien-Konasiewicz, A. MacColl, Там же, 1965, 6408.
161. A. Kirkien-Konasiewicz, A. M. Gude, M. McGraw, M. Knight, A. MacColl, Chem. Ind., 1967, 1527.
162. A. Kirkien-Konasiewicz, G. M. Sammy, A. MacColl, J. Chem. Soc., 1968B, 1364.
163. А. П. Греков, М. И. Шандрук, Ж. орг. химии, 4, 1270 (1968).
164. C. G. Overberger, P. S. Yuen, J. Am. Chem. Soc., 92, 1667 (1970).
165. J. A. Zoltewicz, H. L. Jacobson, Tetrahedron Letters, 1972, 189.
166. E. Sacher, K. J. Laidler, Canad. J. Chem., 42, 2404 (1964).
167. F. Schneider, E. Schaich, H. Wenck, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 349, 1525 (1968).
168. J. Schoenleber, P. Lochon, C. r. Acad. sci., C278, 1381 (1974).
169. C. G. Overberger, Shen Chah-Moh, J. Am. Chem. Soc., 93, 6992 (1971).
170. R. F. Pratt, I. M. Lawlor, Chem. Commun., 1968, 522.
171. M. M. Werber, Y. Shalitin, Bioorg. Chem., 2, 202 (1973).
172. T. E. Wagner, Hsu Chen-jung, C. S. Pratt, J. Am. Chem. Soc., 89, 6366 (1967).
173. R. G. Shorestein, C. S. Pratt, Hsu Chen-jung, T. E. Wagner, Там же, 90, 6199 (1968).
174. T. Kunitake, S. Shinkai, Bull. Chem. Soc. Japan, 43, 1109, 2581 (1970).
175. J. P. Guthrie, Canad. J. Chem., 51, 3494 (1973).
176. J. R. Knowles, C. A. Parsons, Nature, 221, 53 (1969).
177. C. A. Blyth, J. R. Knowles, J. Am. Chem. Soc., 93, 3021 (1971).
178. D. G. Oakenfull, D. E. Fenwick, Austral. J. Chem., 27, 2149 (1974).
179. D. Oakenfull, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1973, 1006.
180. Ю. Э. Кирш, В. А. Кабанов, В. А. Каргин, ДАН СССР, 177, 112 (1967); 185, 843 (1969).
181. С. Г. Стародубцев, Ю. Э. Кирш, В. А. Кабанов, Там же, 213, 105 (1973).
182. А. А. Рахнянская, Ю. Э. Кирш, В. А. Кабанов, Там же, 212, 889 (1973).
183. В. А. Кабанов, ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 1971, 446.
184. T. Okubo, N. Ise, J. Org. Chem., 38, 3120 (1973).
185. V. S. Pshezhetskii, G. A. Murtazaeva, V. A. Kabanov, Europ. Polym. J., 10, 571 (1974).
186. C. G. Overberger, J. C. Salamone, S. Yaroslavsky, J. Am. Chem. Soc., 89, 6231 (1967).
187. C. G. Oberberger, Shen Chah-mon, Bioorg. Chem., 1, 1 (1971).
188. C. G. Overberger, R. C. Glowacky, J. Am. Chem. Soc., 95, 6014 (1973).
189. T. Kunitake, F. Shimada, C. Aso, Там же, 91, 2716 (1969).
190. T. Kunitake, S. Shinkai, Makromolek. Chem., 151, 127 (1972).
191. T. Kunitake, Y. Okanate, Chem. Letters, 1974, 1057.
192. А. Б. Соловьева, И. Н. Топчиеva, В. А. Кабанов, В. А. Каргин, ДАН СССР, 187, 850 (1969).
193. C. G. Overberger, J. C. Salamone, Accounts Chem. Res., 2, 219 (1969).
194. F. Cramer, G. Mackenson, Angew. Chem. 78, 641 (1966).
195. J. W. Baker, J. B. Holdsworth, J. Chem. Soc., 1947, 713.
196. J. W. Baker, J. Gaunt, Там же, 1949, 9.
197. E. Dyer, H. A. Taylor, S. J. Mason, J. Samson, J. Am. Chem. Soc., 71, 4106 (1949).
198. E. Dyer, J. F. Glenn, E. G. Lendrat, J. Org. Chem., 26, 2919 (1961).
199. A. E. Oberth, R. S. Bruenner, J. Phys. Chem., 72, 845 (1968).
200. J. W. Briody, D. Narinesingh, Tetrahedron Letters, 1971, 4143.
201. Н. К. Воробьев, Е. А. Чижкова, Г. Ф. Титова, О. К. Шебанова, Изв. ВУЗов, химия и хим. технол., 15, 700 (1972).
202. Н. К. Воробьев, О. К. Шебанова, Н. И. Заболотская, Там же, 17, 814 (1974).
203. Н. К. Воробьев, О. К. Шебанова, Г. Ф. Титова, Г. Б. Сапельникова, В сб. Вопросы кинетики и катализа, вып. 1, Иваново, 1973, стр. 33.
204. А. П. Греков, Г. В. Отрошко, Ж. орг. химии, 10, 530 (1974).
205. J. Burkus, J. Org. Chem., 26, 779 (1961).
206. A. Farkas, K. G. Flynn, J. Am. Chem. Soc., 82, 642 (1960).

207. M. Pestemer, D. Laurerer, *Angew. Chem.*, **72**, 612 (1960).
208. F. Hostettler, E. F. Cox, *Ind. Eng. Chem.*, **52**, 609 (1960).
209. Ю. Н. Чирков, О. В. Нестеров, С. Г. Энтелис, *Кинетика и катализ*, **14**, 916 (1973).
210. Y. Furuya, S. Goto, K. Itoho, I. Urasaki, A. Morita, *Tetrahedron* **24**, 2367 (1968).
211. S. O. Eriksson, C. Bratt, *Acta Chem. Scand.*, **21**, 1812 (1967).
212. C. E. Stauffer, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2489 (1974).
213. R. M. Pollack, T. C. Dumsha, *Там же*, **95**, 4463 (1973).
214. R. F. Pratt, J. M. Lawlor, *J. Chem. Soc.*, **1969 B**, 230.
215. S. C. K. Su, J. A. Shafer, *J. Org. Chem.*, **34**, 926, 2911 (1969).
216. Л. М. Литвиненко, В. А. Дадали, В. А. Соколенко, А. П. Пивоваров, *Тезисы Всес. совещ. по проблеме «Механизмы гетеролитич. реакции»*, Л., 1974, стр. 16.
217. H. C. Kiefer, W. I. Condon, I. S. Scarpa, I. M. Klotz, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **69**, 2155 (1972).
218. L. H. Welsh, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 128, (1947); **71**, 3500 (1949).
219. K. Koczka, G. Fodor, *Acta chim. Acad. Sci. Hung.*, **13**, 83 (1957).
220. G. Fodor, E. Fodor-Varga, A. Furka, *Croat. Chem. Acta*, **29**, 303 (1957).
221. R. B. Martin, A. Parcell, *J. Org. Chem.*, **29**, 3197 (1964).
222. B. Hansen, *Acta Chem. Scand.*, **17**, 1307 (1963).
223. Б. С. Михлин, М. А. Коршунов, Я. И. Турьян, А. К. Кобяков, *Реакц. способность орг. соед.*, **7**, 1068 (1970).
224. T. C. Bruice, J. M. Sturtevant, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2860 (1959).
225. T. C. Bruice, *Там же*, **81**, 5444 (1959).
226. G. L. Schmir, T. C. Bruice, *Там же*, **80**, 1173 (1958).
227. U. K. Pandit, T. C. Bruice, *Там же*, **82**, 3386 (1960).
228. S. M. Felton, T. C. Bruice, *Там же*, **91**, 6721 (1969).
229. Y. Murakami, J. Sunamoto, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **44**, 1939 (1971).
230. K. L. Kirk, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.*, **34**, 390 (1969).
231. T. Maugh II, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 6584 (1971).
232. S. M. Kupchan, S. P. Eriksen, Y.-T. S. Liang, *Там же*, **88**, 347 (1966).
233. T. Maugh II, T. C. Bruice, *Там же*, **93**, 3237 (1971).
234. T. C. Bruice, S. J. Benkovic, *Там же*, **85**, 1, (1963).
235. T. C. Bruice, J. L. Herz, *Там же*, **86**, 4109 (1964).
236. Y. Fukunaga, S. Ikegami, *Chem. and Pharm. Bull.*, **22**, 1706 (1974).
237. Л. А. Кундрюцкова, С. В. Куропий, С. В. Богатков, Е. М. Черкасова, *Реакц. способность орг. соед.*, **7**, 1050 (1970).
238. Ф. К. Игнатьева, Я. И. Турьян, М. А. Коршунов, *Там же*, **7**, 1038 (1970).
239. С. В. Богатков, А. Г. Гаганова, Д. А. Кереселидзе, Е. М. Черкасова, *Ж. орг. химии*, **9**, 2096 (1973).
240. Л. Г. Бабаева, С. В. Богатков, Р. И. Кругликова, Б. В. Унковский, *Реакц. способность орг. соед.*, **11**, 461 (1974).
241. E. Schätzle, M. Rottenberg, M. Thurkauf, *Helv. Chim. Acta*, **42**, 1708 (1959).
242. B. A. Пальм, В. М. Нуммерт, Т. О. Пюсса, М. М. Карельсон, И. А. Коннель, *Реакц. способность орг. соед.*, **10**, 223 (1973).
243. B. A. Пальм, Т. О. Пюсса, В. М. Нуммерт, И. В. Тальвик, *Там же*, **10**, 243 (1973).
244. H. J. Smith, H. W. Williams, *J. Pharm. Pharmacol.*, **17**, 529 (1965).
245. B. Hansen, *Acta Chem. Scand.*, **16**, 1927 (1962).
246. G. Aksnes, P. Frøyen, *Там же*, **20**, 1451 (1966).
247. B. Hansen, *Там же*, **12**, 324 (1958).
248. J. Büchi, O. Meyer, X. Pertia, *Arzneimittel-Forsch.*, **17**, 1012 (1967).
249. P. Y. Bruice, H. G. Mautner, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 1582 (1973).
250. Л. А. Кундрюцкова, С. В. Богатков, Е. М. Черкасова, *Ж. орг. химии*, **7**, 1862 (1971).
251. О. П. Яблонский, Л. Ф. Лапука, С. В. Богатков, Е. М. Черкасова, Б. В. Унковский, *Ж. орг. химии*, **9**, 433 (1973).
252. Л. Г. Бабаева, С. В. Богатков, Р. И. Кругликова, Л. А. Кундрюцкова, И. В. Кулленская, К. И. Романова, Е. М. Черкасова, Б. В. Унковский, *Тезисы Всес. совещ. по проблеме «Механизмы гетеролитич. реакций»*, Л., 1974, стр. 139.
253. К. И. Романова, Л. Б. Винберг, С. В. Богатков, Т. Д. Соколова, Ю. Ф. Малина, Б. В. Унковский, *Химия гетероциклич. соед.*, **1975**, 211.
254. A. Agren, *Acta Pharm. Suecica*, **2**, 387 (1965).
255. J. L. Patel, A. P. Lemberger, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **47**, 878 (1958).
256. B. Hansen, A. Flormark, *Acta Chem. Scand.*, **17**, 1481 (1963).
257. R. W. Hays, P. Y. Morris, *J. Chem. Soc.*, **1970B**, 1577.
258. Э. А. Милюков, В. Ф. Кучеров, *Изв. АН СССР, ОХН*, **1961**, 627.
259. Н. С. Простаков, Н. М. Михеева, *Успехи химии*, **31**, 1191 (1962).
260. Н. С. Простаков, Н. М. Михеева, *Ж. общ. химии*, **33**, 2931 (1963).
261. A. Ш. Шарифканов, Т. Г. Сарбаев, С. А. Юсупов, *Там же*, **34**, 2571, (1964).
262. H. O. House, H. C. Muller, C. G. Pitt, P. P. Wickham, *J. Org. Chem.*, **28**, 2407 (1963).
263. A. Z. Britten, J. O'Sullivan, *Tetrahedron*, **29**, 1331 (1973).
264. B. V. Unkovsky, S. V. Bogatkov, Ju. F. Malina, I. M. Studneva, T. D. Sokolova,

- K. I. Romanova*, Там же, 31, 1321 (1975).
265. *C. Г. Кузнецов, Е. В. Рогинская*, Ж. общ. химии, 31, 3360 (1961).
266. *B. K. Campbell, K. N. Campbell*, J. Am. Chem. Soc., 60, 1372 (1938).
267. *M. Pottebaum*, Studies on the Esterification of Aminoalcohols, Diss., Notre-Dam, 1942.
268. *T. Ogata, T. Asano, H. Yoshida, S. Inokawa*, Bull. Chem. Soc. Japan, 40, 997 (1967).
269. *C. В. Богатков, Е. М. Черкасова*, Ж. общ. химии, 39, 1861 (1969).
270. *K. Ichimura, J. Yoshida*, Bull. Chem. Soc. Japan, 45, 3215 (1972).
271. *В. В. Коршак, С. А. Павлова, Л. В. Дубровина, Т. М. Орлова, В. А. Васнев, А. В. Васильев, С. В. Виноградова*, Высокомол. соед., 14Б, 724 (1972).
272. *В. В. Коршак, С. В. Виноградова, В. А. Васнев, А. В. Васильев, А. А. Аскадский, Т. А. Бабушкина, Т. Л. Слонимский, Т. К. Семин, Ю. К. Годовский, Е. С. Оболонькова*, Там же, 16А, 291 (1974).
273. *Г. А. Катаев, Н. Л. Батурина*, Труды Томского ун-та, 1973, № 240, 168.
274. *В. В. Коршак, В. В. Вагин, Н. И. Бекасова, А. А. Изынегов*, ДАН СССР, 212, 118 (1973).
275. Пат. США 3694510 (1972); С. А., 78, 30817 (1973).
276. Яп. пат. 72 41411 (1972); С. А., 80, 16627 (1974).
277. Яп. пат. 73 101490 (1972); С. А., 80, 121765 (1974).
278. Яп. пат. 7356782 (1973); С. А., 81, 38105 (1974).
279. Яп. пат. 73 56783 (1973); С. А., 81, 38106 (1974).
280. *K. Kurita*, Chem. Ind., 1974, 345.
281. *K. W. Buck, J. H. Duxbury, A. B. Foster, A. R. Perry, J. M. Webber*, Carbohydrate Res., 2, 122 (1966).
282. *G. Hoile, W. Steglich*, Synthesis 1972, 619.

Московский институт тонкой химической технологии
им. М. В. Ломоносова
