

УДК 547.979.733+547.233+541.124+541.121:536.7

ВЛАДИМИР ПЕТРОВИЧ АНДРЕЕВ

доктор химических наук, профессор кафедры молекулярной биологии, биологической и органической химии эколого-биологического факультета, заведующий лабораторией биологически активных природных и синтетических органических соединений Института высоких биомедицинских технологий, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)
andreev@psu.karelia.ru

ПАВЕЛ СЕРГЕЕВИЧ СОБОЛЕВ

кандидат химических наук, доцент кафедры молекулярной биологии, биологической и органической химии эколого-биологического факультета, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)
andreev@psu.karelia.ru

АННА ВЛАДИМИРОВНА ЗАЧИНЯЕВА

доктор биологических наук, старший преподаватель кафедры микробиологии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
anvzanna@aol.com

НУКЛЕОФИЛЬНОСТЬ N-ДОНОРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ХЛОРОФОРМЕ, ВОДЕ И ГАЗОВОЙ ФАЗЕ

Рассматривается нуклеофильность n-донорных лигандов (амины, анилины, пиридины, N-оксиды пиридинов, спирты, простые эфиры, меркаптаны, органические сульфиды (тиоэфиры)) при взаимодействии с протоном в газовой фазе (GB – газовая основность, PA – сродство к протону) и цинк-тетрафенилпорфирином (Zn-ТФП) в хлороформе. Проводятся сравнения с водными системами. В газовой фазе при координации с протоном более важны электронные факторы, а в хлороформе при комплексообразовании с Zn-ТФП роль стерических факторов резко возрастает. Модельная система определения нуклеофильности n-донорных лигандов с Zn-ТФП в хлороформе позволяет оценить GB и PA в газовой фазе, а также реакционную способность порфиринасодержащих ферментов в водных системах.

Ключевые слова: металлопорфирины, пероксидазы, координация, нуклеофильность, основность, газовая фаза, апротонные и протонные растворители, электронная спектроскопия

Неослабевающий интерес к координационным свойствам металлопорфиринов (МП) обусловлен прежде всего их биологической значимостью. В биологических системах [4], [9] МП за счет образования молекулярных комплексов осуществляют такие жизненно важные процессы, как дыхание, ферментативный катализ и ингибирование, регуляторные функции, транспорт лекарственных препаратов и токсических веществ, ионный перенос и т. д.

Полагают, что именно процессами аксиальной координации обусловлена биологическая активность некоторых лекарственных веществ. Например, такие антималярийные хинолиновые препараты, как хинин, хлорохин, амодиахин и мефлохин, дают аддукты с гематином (который образуется в малярийном плазмодии из гема гемоглобина хозяина), оказывающие токсическое действие на малярийный плазмодий [10].

Кроме того, успешное использование металлопорфиринов в лечебной практике (при создании эффективных кровезаменителей, лекарственных

препаратов, транспортных агентов) требует наличия информации о зависимости влияния природы металлопорфирина на его комплексообразующие свойства по отношению к электронодонорным лигандам. Особенно это актуально в связи с обнаруженным усилением в 7–10 раз действия ряда лекарственных препаратов, вызванных добавлением цинкового комплекса протопорфирина [4].

Однако природа образования донорно-акцепторных связей МП с различными типами лигандов изучена к настоящему времени в недостаточной степени, что вызвано сложностью исследований межмолекулярных (специфических) взаимодействий в воде и плохой растворимостью природных МП (10^{-7} – 10^{-4} моль/л) в органических растворителях [2].

Поэтому вопросы образования, устойчивости и строения молекулярных комплексов как природных, так и синтетических металлопорфиринов являются одной из актуальнейших проблем современной химии.

Последние находят все большее применение в науке и технике (как правило, более устойчивы и доступны, чем природные), в медицине используются в качестве лекарственных препаратов, реагентов, усиливающих действие антибиотиков [4], при диагностике и терапии онкологических заболеваний. В последние годы существенно возрос интерес к данным макрогетероциклическим реагентам как к высокоселективным и эффективным катализаторам, сенсорам, аналитическим реагентам, фотосенсибилизаторам, полупроводниковым материалам и др. [4]. В связи с этим для решения указанных практических задач все более важным становится количественное сравнение электроннодонорной способности органических нуклеофилов/оснований/лигандов по отношению к МП.

Ранее [1], [4] нами было предложено в качестве модельного процесса при исследовании нуклеофильности реагентов использовать реакцию их комплексообразования с цинк-тетрафенилпорфирином (Zn-ТФП) в хлороформе, а в качестве параметра нуклеофильности константу устойчивости молекулярного комплекса Zn-ТФП:L состава 1 : 1 или величины смещения максимумов полос поглощения металлопорфирина в электронных спектрах в процессе координации.

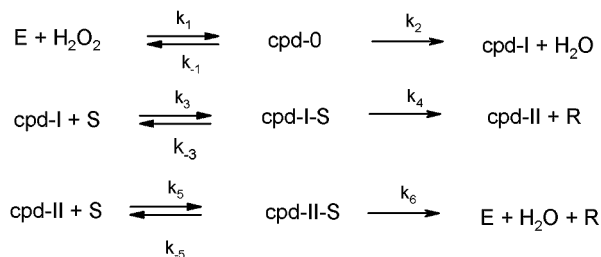
Применение хлороформа в качестве растворителя обусловлено его гораздо меньшей токсичностью по сравнению с бензолом и четыреххлористым углеродом [8], лучшей растворимостью в нем большинства полярных органических веществ и тем, что он, обладая способностью к образованию слабых водородных связей и комплексов с переносом заряда, может позволить использовать указанный параметр нуклеофильности к процессам, протекающим как в отсутствие, так и при наличии не очень сильных специфических взаимодействий.

Нами было показано [4], что между значениями констант устойчивости комплексов Zn-ТФП с анилинами в хлороформе (координационная химия), константами скоростей реакций нуклеофильного замещения с участием анилинов (органическая, физическая химия [12], [13]) и константами скоростей для стадии взаимодействия анилинов с соединением cpd-II пероксидазы хрена (биологическая химия) в воде и органических растворителях выполняются линейные уравнения.

Чрезвычайно важно, что очень часто металлопорфирины выступают в качестве простетической группы ряда ферментов (например, пероксидаз, оксигеназ, оксидаз и т. д.), катализирующих реакции окисления.

В качестве ферментативной модельной реакции, позволяющей оценить возможность описанных выше корреляций, мы выбрали окисление анилинов (субстрат) пероксидазой хрена (хромопротеид), для описания взаимодействия которой с различными субстратами в настоящее время

широко используется механизм, предложенный Родригес-Лопес [14] (схема).



Механизм взаимодействия пероксидазы хрена с различными субстратами, где cpd-0 – комплекс фермента с H_2O_2 ; S – восстанавливающий субстрат; cpd-I-S и cpd-II-S – комплексы (соединения) I и II пероксидазы с субстратом; S и R – генерируемый свободный радикал

Под табл. 1 приводятся корреляционные уравнения, которые показывают, что на основании физико-химических данных (pK_a , σ -констант, $\Delta\lambda$, K) в органических растворителях можно предсказывать скорости ферментативных реакций в водных средах.

Кроме того, мы показали, что эти значения находятся в линейной зависимости от нуклеофильности анилинов в различных международных шкалах (при взаимодействии со SbCl_5 , BF_3 , йодом [5] и кислотами Бренстеда – Лоури [6] в апротонных растворителях), то есть введенная нами новая шкала нуклеофильности/основности является универсальной при описании различных био- и физико-химических процессов, протекающих в растворах и связанных с изменением электронной плотности на гетероатоме.

В данной статье мы решили проверить, будут ли соблюдаться линейные корреляции между константами устойчивости комплексов Zn-ТФП с п-донорными лигандами в хлороформе, величинами газовой основности GB (Gase Basicity), σ -константами Гаммета и σ^* -константами заместителей в анилинах, пиридинах, N-оксидах пиридинов, аминах, спиртах, простых эфирах, меркаптанах и органических сульфидах (тиоэфирах).

Известно, что для взаимодействия соединения M с протоном в газовой



фазе основность GB выражается изменением стандартной свободной энергии ΔG (ккал/моль) этой реакции, взятой с отрицательным знаком. Основность в газовой фазе также часто выражают сродством РА (ккал/моль) молекулы M к протону, то есть энтальпией ΔH (ккал/моль) реакции (1), взятой с обратным знаком. Однако обычно эти величины довольно близки, так как энтропийный вклад очень мал [7].

Сначала мы проверили корреляции для анилинов (значения GB и РА взяты из обзора [10]). Оказалось (рис. 1), что зависимость GB в газовой фазе для 3- и 4-замещенных производных от

Таблица 1

Константы устойчивости (K) молекулярных комплексов Zn-ТФП с анилинами в хлороформе при 25 °С, смещения максимумов полос поглощения II ($\Delta\lambda_{II}$) в электронном спектре Zn-ТФП при комплексообразовании, константы скорости (k) реакции окисления анилинов соединением *crd*-II пероксидазы хрена в фосфатном буфере, pH 7,0, σ^- и σ^+ – константы Гаммета и Брауна соответственно, pK_a анилинов в воде при 25 °С [3], [4]

№	X	K, л·моль ⁻¹	k, л·моль ⁻¹ ·сек ⁻¹	σ	σ^+	pK_a , 25 °С	$\Delta\lambda_{II}$, нм
1	4-OCH ₃	343 ± 3	6670000	-0,268	-0,778	5,34	15,4
2	4-CH ₃	199 ± 2	610000	-0,170	-0,311	5,07	14,8
3	3-CH ₃	174 ± 3	179000	-0,069	-0,046	4,72	14,5
4	H	141 ± 2	85900	0	0	4,60	13,9
5	3-OCH ₃	112 ± 3	62600	0,115	0,047	4,23	13,7
6	3-Cl	72 ± 2	1520	0,373	0,399	3,52	13,1
7	2-Cl	36 ± 1	1010	–	–	2,64	12,8

$$\lg K = -0,99\sigma + 2,19 \quad r = 0,97$$

$$\lg K = -0,57\sigma^+ + 2,12 \quad r = 0,98$$

$$\lg K = 0,33 \Delta\lambda_{II} - 2,55 \quad r = 0,97$$

$$\lg k = -5,19\sigma + 5,11 \quad r = 0,98$$

$$\lg k = -2,96\sigma^+ + 4,78 \quad r = 0,97$$

$$\lg k = 1,43 \Delta\lambda_{II} - 15,27 \quad r = 0,98$$

$$\lg k = 4,14 \lg K - 3,86 \quad r = 0,97$$

σ -констант Гаммета описывается двумя различными линейными уравнениями, то есть влияние электронных эффектов заместителей в этих положениях на нуклеофильность аминогруппы не подчиняется единому правилу.

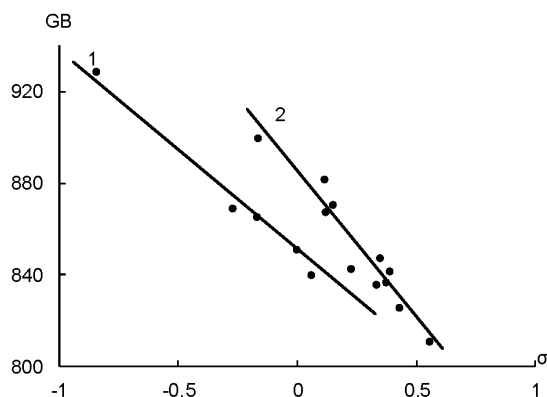


Рис. 1. Зависимость GB в газовой фазе 4-замещенных ((1); X = H, Me, OMe, Cl, F, NMe₂; GB = -86,29 σ + 851,4; r = 0,983, n = 6) и 3-замещенных ((2); X = OMe, SMe, Br, Cl, F, I, OH, CF₃, CN, NH₂; GB = -127,8 σ + 885,4; r = 0,983, n = 10) анилинов от σ-констант Гаммета заместителей в бензольном кольце

Вообще с точки зрения механизмов индуктивного и мезомерного эффектов (в положении 4 действуют оба эффекта, а в положении 3 – только индуктивный) электронное влияние заместителей в ароматическом кольце должно описываться двумя типами констант Гаммета: $\sigma_{пара}$ и $\sigma_{мета}$. Однако нуклеофильность анилинов в растворах с помощью этих констант обычно подчиняется единой прямой (без учета σ^+ - и σ^- -констант). На наш взгляд, это объясняется тем, что исходно численные значения σ -констант Гаммета подбирали так, чтобы выполнялась единая линейная зависимость. Наличие же двух прямых в газовой

фазе, по-видимому, обусловлено отсутствием сольватации и связанными с этим различиями в статической поляризации молекул с заместителями в положениях 3 и 4. Удивительно другое: почему точка для незамещенного анилина находится именно на левой прямой (см. рис. 1), а не на пересечении обеих.

В дополнение мы прокоррелировали константы скорости (k) реакции окисления анилинов соединением *crd*-II пероксидазы хрена в фосфатном буфере, pH 7,0 (см. табл. 1) со значениями GB и также обнаружили между ними линейную зависимость ($\lg k = 0,0943 GB - 75,6$; $r = 0,95$; X = 4-OMe, 4-Me, 3-Me, H, 3-Cl), то есть протонирование анилинов в газовой фазе, так же как и реакция окисления их пероксидазой в водной среде и комплексообразование анилинов с Zn-ТФП в хлороформе, линейно связаны с электронной плотностью на атоме азота этих органических соединений.

Известно, что основность 3- и 4-замещенных анилинов в воде линейно коррелирует с σ -константами Гаммета ($pK_a = -2,57\sigma + 4,56$; $r = 0,99$; n = 11), однако 3- и 4-галогенанилины (а также сам анилин) не подчиняются линейной зависимости pK_a – GB для других аналогов (рис. 2).

Интересно, что точка для 4-хлоранилина на рис. 1 также лежит выше прямой (без нее $r = 0,995$). Кроме того, значения GB (835,5 – 846,8 ккал/моль) для 4-фтор-, 4-хлор- и 3-галогенанилинов довольно близки. Ввиду того что корреляция между pK_a в воде и $\lg K_{Zn-ТФП}$ в хлороформе для этих анилинов, включая галогенопроизводные, хорошая ($r = 0,98$), следует прийти к выводу, что необычное поведение галогенанилинов в газовой фазе связано именно с отсутствием сольватации, то есть с особенностями статической (в газовой фазе) и динамической (в растворе) поляризации этих молекул.

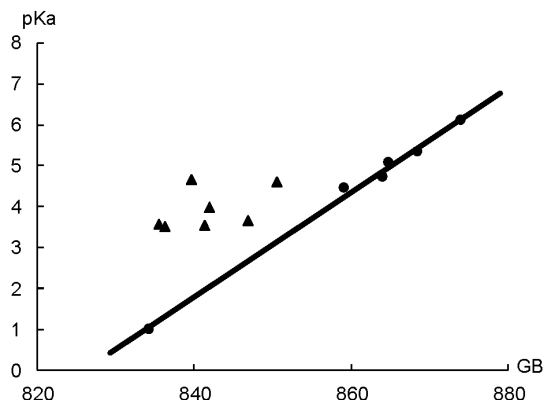


Рис. 2. Зависимость pK_a в воде при 25 °С от GB в газовой фазе для 2-, 3- и 4-замещенных (треугольники, $X = H, 4-F, 4-Cl, 3-F, 3-Cl, 3-Br, 3-I$; кружочки, $X = 4-Me, 4-OMe, 4-NH_2, 3-Me, 3-NO_2, 2-Me$; $pK_a = 0,128 GB - 105$; $r = 0,998$; $n = 6$) анилинов

Для того чтобы детальнее понять особенности поведения атомов галогенов в качестве заместителей в ароматическом кольце, мы исследовали корреляции в ряду пиридинов.

Оказалось, что зависимость GB в газовой фазе для 3-замещенных пиридинов (данных G_b для 4-замещенных пиридинов нет в литературе) от σ -констант Гаммета заместителей описывается прямой (рис. 3).

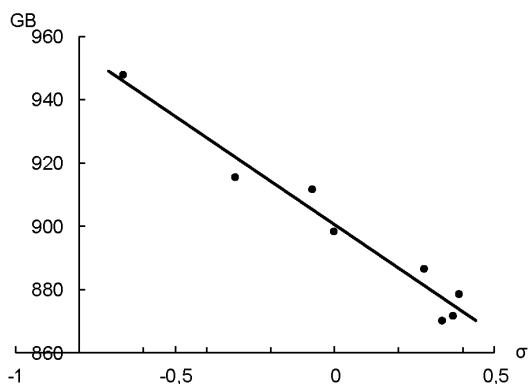


Рис. 3. Зависимость GB в газовой фазе 4- и 3-замещенных ($X = H, 4-NH_2, 4-Me, 3-Me, 3-CONH_2, 3-Cl, 3-Br, 3-I$; $GB = -68,80 \sigma + 900,3$; $r = 0,98$; $n = 8$) пиридинов от σ -констант Гаммета заместителей в ароматическом кольце

Однако, в отличие от анилинов (см. рис. 2), зависимость GB в газовой фазе от pK_a в воде (рис. 4) является линейной для всех пиридинов, включая 2- и 3-галогенопроизводные, то есть особое поведение галогенанилинов обусловлено их природой.

В то же время зависимость GB в газовой фазе от $\lg K_{Zn-TФП}$ в хлороформе для 3-замещенных пиридинов является линейной, но от нее отклоняются 2-галогенанилины (рис. 5, точки слева). Это, по-видимому, связано с различием в стерических препятствиях при координации пиридинов с протоном H^+ и металлопорфирином $Zn-TФП$.

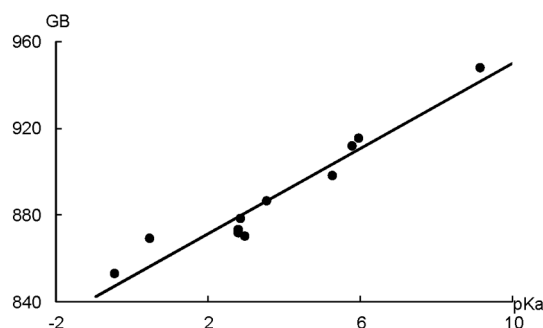


Рис. 4. Зависимость GB в газовой фазе от pK_a в воде для 2-, 3- и 4-замещенных ($X = H, 4-NH_2, 4-Me, 3-Me, 3-CONH_2, 3-Cl, 3-Br, 3-I, 2-F, 2-Cl, 2-Br$; $GB = 9,831 pK_a + 851,7$; $r = 0,97$; $n = 11$) пиридинов

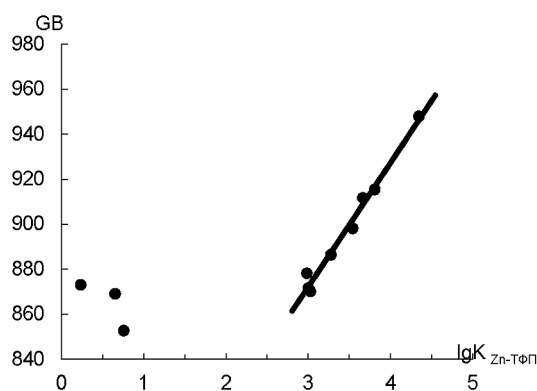


Рис. 5. Зависимость GB в газовой фазе от $\lg K_{Zn-TФП}$ в хлороформе для 2- (слева – F, Cl, Br), 4- и 3-замещенных ($X = H, 4-NH_2, 4-Me, 3-Me, 3-CONH_2, 3-Cl, 3-Br, 3-I$; $GB = 54,93 \lg K_{Zn-TФП} + 707,4$; $r = 0,99$; $n = 8$) пиридинов

Таким образом, различие в нуклеофильности анилинов и пиридинов в растворах и в газовой фазе по отношению к протону (основности) и $Zn-TФП$ обусловлено как природой соединений, так и различиями в их сольватации (статическая и динамическая поляризация).

N-оксиды пиридинов

Нами показано, что между величинами GB и σ -константами Гаммета заместителей для N-оксидов пиридинов выполняется уравнение $GB = -76,6\sigma + 893$ ($X = 4-Cl, 4-CN, 4-NO_2, H, 3-Me, 3-F, 3-CN$; $r = 0,99$). Линейная зависимость наблюдается и между GB и $\lg K_{Zn-TФП}$ в хлороформе ($\lg K_{Zn-TФП} = 0,0132 GB - 8,875$; $r = 0,97$; $n = 4$) и $\Delta\lambda_{II}$ ($\Delta\lambda_{II} = 0,0536 GB - 34,6$; $r = 0,97$; $n = 4$).

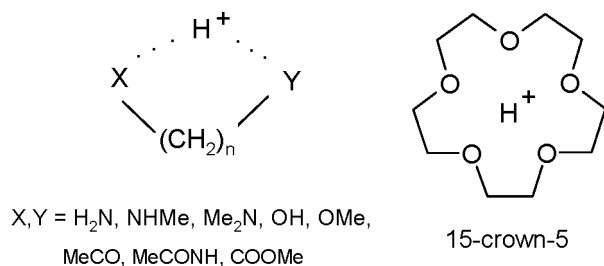
Амины

Для анилинов и пиридинов в большом количестве случаев атомы азота пространственно хорошо доступны для взаимодействия с электрофилами, в частности с протоном, но с аминами обычно стерические эффекты очень важны. Однако для первичных, вторичных и третичных аминов, как и для предыдущих классов соединений, выполняется великолепная линейная корреляция $GB - PA$ ($GB = 0,9875 PA + 43,796$;

$n = 108$, $r = 0,9997$). Исключение составляют (табл. 2) диамины (первичные, вторичные и третичные), диолы, метоксиспирты, диметоксиды, аминспирты, diketоны, сложные эфиры вида $X(CH_2)_nY$ ($n = 2-7$; $X, Y = H_2N, NHMe, Me_2N, OH, OMe, MeCO, MeCONH, COOMe$), а также соединения $Ph(CH_2)_nPh$ ($n = 4-6$), для которых определены низкие значения ΔS_p ($PA-GB = -3,358\Delta S_p + 109,0$; $r = 1$; $n = 36$), понижающиеся с увеличением n от 2 до 4. Для них при этом также возрастают PA и GB : во всех случаях наблюдается последовательность $10 < 7 < 6 < 8 < 9 < 5 < 1 < 3 < 4$ ($1 < 2 < 4$), то есть метоксиспирт < диол < диэфир < diketон < аминспирт < первичный диамин < вторичный диамин < третичный диамин (см. табл. 2).

Как и ожидалось, наиболее устойчивыми являются аминпроизводные, но при этом, в отличие от водных растворов, +I эффект метильных групп более важен, чем стерические препятствия с их стороны процессу протонирования. Подчеркнем, что в случае соединений 6–8 нет такой простой зависимости.

При дальнейшем удлинении цепи (см. табл. 2, $n > 4$) значения PA , GB и ΔS_p остаются постоянными (для соединения 8 убывают). Ввиду того что протонирование в газовой фазе аминокислот (например, гистамин, глутамин, гистидин, лизин, аргинин) и краун-эфиров (15-краун-5 и 18-краун-6), способных к образованию хелатов, также характеризуется низкими значениями ΔS_p , следует сделать вывод, что во всех перечисленных случаях образуются циклические структуры типа



Отметим, что при $n = 4-7$ в газовой фазе величина ΔS_p практически постоянна для каждого типа соединений ввиду малой вероятности образования столь больших циклов.

Интересно, что в случае 2-хлор-, 2-фтор-, 2-бромэтанолов, 2-циано-, 2-метокси-, 2-фенилэтиламина и терминальных тригалогенэтил- и тригалогенбутиламина ΔS_p мало отличается от нуля.

Наконец, нам хотелось бы остановиться на некоторых особенностях комплексообразования диаминов в газовой фазе и растворах. Как было отмечено выше, в газовой фазе с увеличением числа метиленовых групп от 2 до 4 возрастает основность соединений $H_2N(CH_2)_nNH_2$ (см.

табл. 2). Аналогичное изменение наблюдается и в ацетонитриле, и в воде, но в меньшей степени (табл. 3). При этом в газовой фазе (большое понижение энтропии) диамины являются более сильными основаниями, чем n -пропиламин (небольшое понижение энтропии).

При координации подобных аминов с Zn -ТФП в хлороформе устойчивость комплексов изменяется более сложным образом: $Me_2N(CH_2)_2NMe_2 < n-C_3H_7NH_2 < H_2N(CH_2)_2NH_2 < H_2N(CH_2)_4NH_2$. В этом случае стерические факторы столь существенны, что тетраметильное производное (наиболее сильное из них основание в газовой фазе), несмотря на самое низкое значение ΔH (см. табл. 3) из-за отрицательного ΔS , образует наименее стабильный ассоциат. Для остальных трех комплексов порядок устойчивости в хлороформе соответствует изменению основности в газовой фазе (не совпадает с тем, который наблюдается в воде) и сопровождается положительными изменениями энтропии.

Мы решили проверить, насколько хорошо для аминов выполняются корреляции между GB в газовой фазе и $lgK_{Zn-ТФП}$ в хлороформе. Оказалось, что точки образуют три основных группы (18 первичных, 7 вторичных и 6 третичных аминов) в соответствии с их стерическими факторами. Вместе с первичными аминами группируются вторичные диметиламин, морфолин и пиперидин; со вторичными диэтил-, ди- n -пропил- и ди- n -бутиламинами объединяются третичные триметиламин, диметиаллил- и бензиламин; вторичный диизопропиламин группируется с третичными триэтил-, триаллил- и три- n -бутиламином.

Первичные амины (за исключением трет-бутиламина) ложатся на две прямые. Одна включает метил-, этил-, n -пропил-, n -бутил-, n -пентил-, n -гексил-, n -гептил-, n -децил-, изо-бутиламин и этилендиамин ($r = 0,91$; $n = 10$), другая – изо-пропил-, втор-бутил-, циклогексил-, аллил-, пропаргил-, бензиламин и 2-аминоэтанол ($r = 0,89$; $n = 7$). При этом наибольшей нуклеофильностью при протонировании в газовой фазе (GB) и при взаимодействии с Zn -ТФП в хлороформе (K) обладает этилендиамин (образует циклическую структуру (GB)), а наименьшей – пропаргиламин (спгибридизация атома углерода). В обоих случаях в соответствии с +I эффектом нуклеофильность возрастает в ряду $MeNH_2 < n-EtNH_2 < n-PrNH_2 < n-BuNH_2$.

Однако величины GB увеличиваются (+I эффект) от n -пропил- к изо-пропиламину и в ряду n -бутиламин < изо-бутиламин < втор-бутиламин < трет-бутиламин, в то время как значения $lgK_{Zn-ТФП}$ в хлороформе изменяются в обратной последовательности: изо-пропиламин < n -пропиламин; трет-бутиламин < втор-бутиламин < изо-бутиламин < n -бутиламин, указывая во втором случае на большее значение стерических фак-

Значения ΔS_p для протонирования лигандов в газовой фазе в зависимости от количества метиленовых групп (n) в соединении

Таблица 2

№	Лиганд / n (А / Б / В*)	2	3	4	5	6	7
1	$H_2N(CH_2)_nNH_2$	912,5/951,6/-22,1	940/987/-49	954,3/1005,6/-63	946,2/999,6/-70	946,2/999,5/-70	944,9/998,5/-71
2	$H_2N(CH_2)_nNMe_2$	—	975,3/1025/-58	—	—	—	—
3	$MeNH(CH_2)_nNHMe$	946,9/989,2/-33	—	—	—	—	—
4	$Me_2N(CH_2)_nNMe_2$	970/1012,8/-33	985,4/1035,2/-58	992,2/1046,3/-71	946,2/999,6/-71	—	—
5	$H_2N(CH_2)_nOH$	896,8/930,3/-3,3	917,3/962,5/-43	932,1/984,5/-67	872,5/931,3/-70	—	—
6	$HO(CH_2)_nOH$	773,6/815,9/-33	825,9/876,2/-60	854,9/915,6/-95	—	—	—
7	$MeO(CH_2)_nOH$	729,8/768,8/-22	—	—	—	—	—
8	$MeO(CH_2)_nOMe$	820,2/858,0/-18	858,6/897,2/-20,6	880,6/931,5/-62	879,5/931,3/-65	—	—
9	$MeCO(CH_2)_nOCMe$	851,8/892,0/-26	—	—	—	—	—
10	$Ph(CH_2)_nPh$	—	—	779,8/822,0/-33	782,4/824,7/-33	783,8/826,1/-33	—

Примечание. * А / Б / В – это GB (ΔH ккал/моль) / PA (ΔG ккал/моль) / ΔS_p кал/моль/град.; для н-пропиламина эти величины равны 883,9, 917,8 и -8 единиц соответственно.

Константы устойчивости (K), термодинамические константы (ΔH , ΔS) образования молекулярных комплексов Zn-ТФП с аминами в хлороформе при 25 °С и значения основности (pK_a) аминов в воде при 25 °С

Таблица 3

	K	$-\Delta H$	ΔS	$pK_a(H_2O)^*$
$Me_2N(CH_2)_2NMe_2$	2380 ± 50	$20,48 \pm 0,43$	$-3,8 \pm 0,4$	—
n- $C_3H_7NH_2$	11130 ± 260	$12,68 \pm 0,28$	$34,6 \pm 1,5$	10,53 [4]
$H_2N(CH_2)_2NH_2$	19750 ± 230	$11,52 \pm 0,16$	$43,5 \pm 1,6$	10,09 [7]
$H_2N(CH_2)_4NH_2$	32700 ± 260	$16,96 \pm 0,4$	$29,5 \pm 1,3$	10,80 [7]

Примечание. * – значения $pK_a(H_2O)$ 1,3-диаминопропана 10,62, 1,5-диаминопентана 10,86 [7].

торов по сравнению с электронными. Это вполне объяснимо с точки зрения различий в размерах протона и молекулы цинк-тетрафенилпорфирина.

Спирты и простые эфиры

Значения Gb и PA в газовой фазе предельных спиртов возрастают в следующей последовательности:

метанол < этанол < н-пропанол < н-бутанол < изо-пропанол, изо-бутанол < нео-пентанол < трет-бутанол < втор-бутанол,

то есть симбатно увеличению +I эффекта алкильных групп. Однако в случае трет-бутанола стерические факторы становятся столь существенными, что он проявляет более слабые нуклеофильные свойства по отношению к протону, чем втор-бутанол.

При анализе рис. 6 видно, что за исключением трет-бутанола и изо-пропанола (звездочка) предельные спирты подчиняются одной линейной зависимости Gb – σ^* (квадратики), а при наличии электроноакцепторных заместителей (атомов галогенов или бензильной группы) или циклогексанового кольца – другой (крестики). При этом

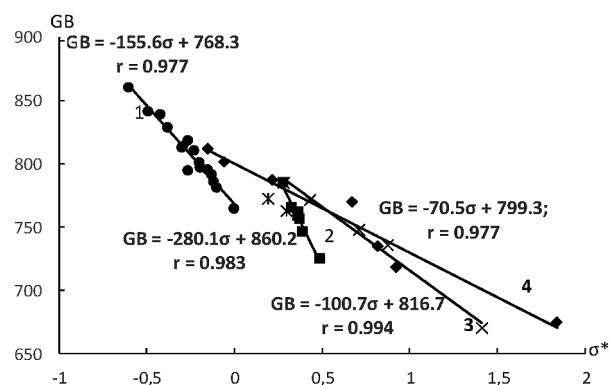


Рис. 6. Зависимость Gb в газовой фазе спиртов (квадратики: метанол, этанол, пропанол-1, бутанол-1, 2-метилпропанол-1, бутанол-2, 3-метилбутанол, 2,2-диметилпропанол-1; крестики: циклогексилкарбинол, 2-хлорэтанол-1, 2,2,2-трифторэтанол-1, бензиловый спирт, бутанол-2; звездочки: трет-бутанол, пропанол-2) и простых эфиров (кружочки: диметиловый, метилэтиловый, метил-изо-пропиловый, метил-н-пропиловый, диэтиловый, этил-изо-пропиловый, метил-трет-бутиловый, ди-изо-пропиловый, ди-н-пропиловый, изо-пропил-трет-бутиловый, ди-н-бутиловый, ди-трет-бутиловый, ди-втор-бутиловый и метил-н-бутиловый эфиры, пентагидропиран, тетрагидрофуран; ромбики: метиловый эфир циклогексилкарбинола, метилбензиловый, 1,4-диоксан, этокси-2,2,2-трифторэтан, метокси-2,2,2-трифторэтан, 2,2,2-трифторэтокси-2,2,2-трифторэтан, метоксициклогексан) от σ^* -констант

бутанол-2 подчиняется как одному, так и другому математическому уравнению.

Более или менее аналогичные зависимости выполняются и для простых эфиров: большинство из них подчиняются одному уравнению зависимости $G_b - \Sigma\sigma^*$ (кружочки), но при появлении атомов галогена, кислорода, бензильного заместителя или циклогексанового кольца (ромбики) – другому. При этом точка для диизопропилового эфира находится на пересечении этих прямых.

Следует отметить, что в случае простых эфиров стерические факторы уже играют меньшую роль по сравнению с электронными. Гораздо большее значение в этом смысле циклогексанового кольца по сравнению с трет-бутильной группой (и циклопентановым кольцом) как для спиртов, так и для эфиров вызывает некоторое удивление.

Меркаптаны и простые тиоэфиры (органические сульфиды)

Значения G_b и PA в газовой фазе предельных меркаптанов возрастают практически в той же последовательности, что и для спиртов:

метилмеркаптан < этилмеркаптан < н-пропилмеркаптан < н-бутилмеркаптан < изобутилмеркаптан < изо-пропилмеркаптан < неопентилмеркаптан < трет-бутилмеркаптан.

Однако зависимость $G_b - \Sigma\sigma^*$ для меркаптанов и тиоэфиров описывается единой математической зависимостью, причем, как и в случае спир-

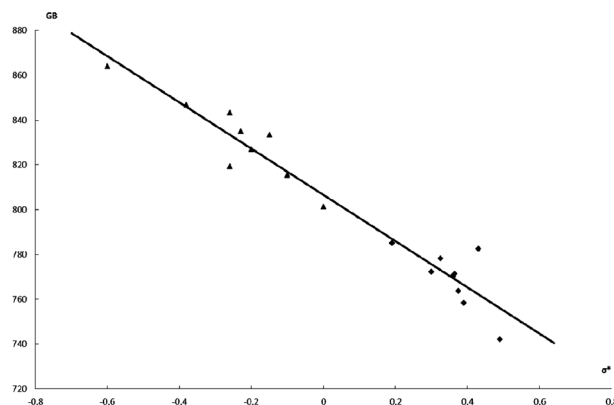


Рис. 7. Зависимость G_b в газовой фазе меркаптанов (ромбики: метил-, этил-, н-пропил-, изо-пропил-, н-бутил-, изо-бутил-, трет-бутил- и нео-пентилмеркаптаны) и тиоэфиров (треугольники: диметил-, метилэтил-, диэтил-, ди-н-пропил-, ди-н-бутил-, метилциклогексил- и ди-трет-бутилсульфиды, тетрагидротиофен) от σ^* -констант

тов и простых эфиров, точки для меркаптанов и сульфидов, содержащих циклогексановое кольцо, сильно отклоняются от прямой.

По-видимому, описанные выше особенности поведения кислород- и серусодержащих соединений (см. рис. 6, 7) объясняются прежде всего различием в размерах этих атомов, а следовательно, и различиями в их электроотрицательности, поляризуемости и пространственной доступности (при наличии одинаковых заместителей).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Андреев В. П., Нижник Я. П., Лебедева Н. Ш. Новая шкала основности/нуклеофильности, основывающаяся на параметрах, характеризующих образование аксиальных (π, ν -типа) комплексов Zn -ТФП с лигандами (основаниями/нуклеофилами) // Журнал органической химии. 2008. Т. 44. № 6. С. 914–922.
- Андреев В. П. Влияние электронных факторов на реакционную способность гетероароматических N-оксидов // ХГС. 2010. № 2. С. 227–242.
- Андреев В. П., Соболев П. С. Количественные корреляции, связывающие взаимодействие $Zn(II)$ -тетрафенилпорфина и пероксидазы хрена с аминами // Биоорганическая химия. 2012. Т. 38. № 2. С. 242–250.
- Андреев В. П., Соболев П. С. Молекулярные комплексы металлопорфиринов как модельная система исследования донорно-акцепторных взаимодействий π, ν -типа. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2015. 355 с.
- Андреев В. П., Соболев П. С., Мухина Н. И. Сравнение нуклеофильности π -донорных лигандов при взаимодействии с Zn -ТФП, $SbCl_5$, BF_3 и йодом в апротонных растворителях // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. 2015. № 4 (149). С. 98–103.
- Андреев В. П., Соболев П. С. Сравнение нуклеофильности π -донорных лигандов при взаимодействии с кислотами Бренстеда – Лоури и цинк-тетрафенилпорфином в апротонных растворителях // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. 2016. № 2 (155). С. 98–104.
- Кабачник М. И. Новое в теории кислот и оснований // Успехи химии. 1979. Т. 48. Вып. 9. С. 1523–1547.
- Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия: реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории. М.: Мир, 1999. С. 17.
- Эндрюс Л., Кифер Р. Молекулярные комплексы в органической химии. М.: Мир, 1967. 207 с.
- Egan T. J., Hunter R., Kaschula C. H., Marques H. M., Mispion A., Walden J. Structure-function relationships in aminoquinolines: effect of amino and chloro groups on quinoline-hematin complex formation, inhibition of β -hematin formation, and antiparasitic activity // J. Med. Chem. 2000. Vol. 43. № 2. P. 283–291.
- Hunter E. P. L., Lias S. H. G. Evaluated gas phase basicities and proton affinities of molecules: an update // J. Phys. Chem. Ref. Data. 1998. Vol. 27. № 3. P. 413–656.
- Lee I., Sohn S. C., Kang C. H., Oh Y. J. Nucleophilic substitution of benzyl benzenesulphonates with anilines in methanol-acetonitrile mixtures. Part 2. Variation in transition-state structure // Chem. Soc. Perkin. Trans. II. 1986. № 10. P. 1631–1634.
- Lee B. C., Yoon J. H., Lee C. G., Lee I. Kinetics and mechanism of aminolysis of benzoic anhydrides // J. Phys. Org. Chem. 1994. Vol. 7. P. 273–279.
- Rodriguez-Lopez J. N., Gilabert M. A., Tudela J., Thorneley R. N. F., Garcia-Canovas F. Reactivity of horseradish peroxidase compound II toward for a two-step mechanism // Biochem. 2000. Vol. 39. P. 13201–13209.

Andreev V. P., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)

Sobolev P. S., Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russian Federation)

Zachinyaeva A. V., S. M. Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg, Russian Federation)

NUCLEOPHILICITY OF THE N-DONOR COMPOUNDS IN CHLOROFORM, WATER AND GAS PHASES

Nucleophilicity of the n-donor ligands (amines, anilines, pyridines, pyridines, pyridine N-oxides, alcohols, ethers, mercaptans, organic sulfides (thioethers)) interacting with protons in the gas phase (GB – gas basicity, PA – proton affinity) and zinc-tetraphenylporphyrin (Zn-TPhP) in the chloroform environs is studied. Comparisons with water systems are conducted. Electronic factors play a much more significant role in the gas phase coordinated with the proton. In chloroform environs, after complexation with Zn-TPhP, the role of steric factors increases dramatically. The model system, which determines nucleophilicity level of the n-donor ligands with Zn-TPhP in chloroform environs, allows estimation of GB and PA in the gas phase. The system also helps to define the level of porphyrin-containing enzymes' reactivity in aqueous systems.

Key words: metalloporphyrins, peroxidases, coordination, nucleophilicity, basicity, gas phase, and proton aprotic solvents, electron spectroscopy

REFERENCES

1. Andreev V. P., Nizhnik Ya. P., Lebedeva N. Sh. New Basicity/Nucleophilicity Scale on the Basis of Parameters of Formation of Axial n,v-Complexes Derived from Tetraphenylporphyrinatozinc(II) and Base/Nucleophile as Ligands. *Russian journal of organic chemistry*. 2008. Vol. 44. № 6. P. 906–915.
2. Andreev V. P. The Effect of electronic factors on the reactivity of heteroaromatic N-oxides. *Chemistry of heterocyclic Compounds*. 2010. Vol. 46. № 2. P. 184–195.
3. Andreev V. P., Sobolev P. S. Quantitative Correlations Related to the Interaction of Zn(II)-Tetraphenylporphyrin and Horseradish Peroxidase with Amines. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2012. Vol. 38. № 2. P. 211–218.
4. Andreev V. P., Sobolev P. S. *Molekulyarnye komplekсы metalloporfirinov kak model'naya sistema issledovaniya donor-no-akseptornykh vzaimodeystviy n,v-tipa* [Molecular complexes of metalloporphyrins as a model system of investigation of donor-acceptor interactions of n,v-type]. Petrozavodsk, 2015. 355 p.
5. Andreev V. P., Sobolev P. S. Comparison of nucleophilicity of n-donor ligands in the interaction with Zn-TФП, SbCl₃, BF₃ and iodine in an aprotic solvent [Sравnenie nukleofil'nosti n-donornykh ligandov pri vzaimodeystvii s Zn-TФП, SbCl₃, BF₃ i iodom v aprotonnykh rastvoritelyakh]. *Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta* [Proceedings of Petrozavodsk State University]. 2015. № 4 (149). P. 98–103.
6. Andreev V. P., Sobolev P. S. Comparison of nucleophilicity of n-donor ligands in the interaction with acids of Bronsted-Lowry and zinc-tetraphenylporphyrin in aprotic solvents. [Sравnenie nukleofil'nosti n-donornykh ligandov pri vzaimodeystvii s kislotami Brensteda – Louri i tsink-tetrafenilporfinom v aprotonnykh rastvoritelyakh]. *Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta* [Proceedings of Petrozavodsk State University]. 2016. № 2 (155). P. 98–104.
7. Kabachnik M. I. New in the theory of acids and substrata [Novoe v teorii kislot i osnovaniy]. *Uspekhi khimii*. 1979. Vol. 48. Issue 9. P. 1523–1547.
8. Tittse L., Aykher T. *Preparativnaya organicheskaya khimiya: reaktsii i sintezy v praktikume organicheskoy khimii i nauchno-issledovatel'skoy laboratorii* [Preparative organic chemistry: reactions and syntheses in the organic chemistry workshop and research laboratories]. Moscow, Mir Publ., 1999. P. 17.
9. Endryus L., Kifer P. *Molekulyarnye komplekсы v organicheskoy khimii* [Molecular complexes in organic chemistry]. Moscow, Mir Publ., 1967. 207 p.
10. Egan T. J., Hunter R., Kaschula C. H., Marques H. M., Misplon A., Walden J. Structure-function relationships in aminoquinolines: effect of amino and chloro groups on quinoline-hematin complex formation, inhibition of b-hematin formation, and antiparasmodial activity // *J. Med. Chem.* 2000. Vol. 43. № 2. P. 283–291.
11. Hunter E. P. L., Lias Sh. G. Evaluated gas phas basicities and proton affinities of molecules: an update // *J. Phys. Chem. Ref. Data*. 1998. Vol. 27. № 3. P. 413–656.
12. Lee I., Sohn S. C., Kang C. H., Oh Y. J. Nucleophilic substitution of benzyl benzenesulphonates with anilines in methanol-acetonitrile mixtures. Part 2. Variation in transition-state structure // *Chem. Soc. Perkin. Trans. II*. 1986. № 10. P. 1631–1634.
13. Lee B. C., Yoon J. H., Lee C. G., Lee I. Kinetics and mechanism of aminolysis of benzoic anhydrides // *J. Phys. Org. Chem.* 1994. Vol. 7. P. 273–279.
14. Rodriguez-Lopez J. N., Gilabert M. A., Tudela J., Thorneley R. N. F., Garcia-Canovas F. Reactivity of horseradish peroxidase compound II toward a two-step mechanism // *Biochem.* 2000. Vol. 39. P. 13201–13209.

Поступила в редакцию 15.03.2016