

ISSN 0375-9520



ТАРТУСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ
ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

ТОМ XXVI
ВЫП. 3(95)–4(96)
Июль–Декабрь 1989

ТАРТУ

ТАРТУСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ
ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

ТОМ XXVI
ВЫП. 3(95)—4(96)
Июль—Декабрь 1989

ТАРТУ

Редакционная коллегия:

В.А. Палым (отв. редактор)

В.И. Минкин

А.Ф. Попов

И.А. Коппель

А.В. Туулметс

Arh.

Tartu Ülikooli
RAAMATUKOGU

10928

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ.

Том XXVI. Вып. 3(95)-4(96). Июль-декабрь 1989.

На русском языке.

Тартуский университет.

СССР, 202400, г.Тарту, ул.Ülikooli, 18.

Ответственный редактор В. Палым.

Подписано в печати 20.02.1990.

Формат 60x84/16.

Бумага писчая.

Иллюстрации. Ротапринт.

Условно-печатных листов 6,51.

Учтно-издательских листов 6,04. Печатных листов 7,0.

Тираж 400.

Заказ № 115.

Цена I руб. 20 коп.

Типография ТУ, СССР, 202400, г.Тарту, ул.Тийги, 78.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Статья должна быть написана с краткостью, совместимой с ясностью изложения, окончательно отредактирована и оформлена. Статья является оригиналом для печати.
2. Текст должен быть напечатан на белой бумаге стандартного формата через 1,5 интервала с одной стороны листа и занимать вместе с рисунками и таблицами площадь в пределах 15,5 см по горизонтали и 23,5 см по вертикали. Статья должна быть напечатана на машинке с тщательно очищенным шрифтом, печать должна быть четкой и контрастной, но не слишком жирной. На первой странице статьи следует оставить сверху два пустых ряда для названия сборника.
3. Математические символы, напр. \log , \max , а также химические элементы и латинские названия журналов, книг и т.д. вписываются по возможности на машинке.
4. Для каждого рисунка необходимо оставить место среди текста над соответствующей подписью. Рисунки следует приложить четко выполненными на миллиметровой бумаге в масштабе 2:1 по отношению к оставленному в тексте месту. Рисунки пронумеровать.
5. Каждая работа должна сопровождаться направлением учреждения, в котором она выполнена, двумя рецензиями и актом экспертизы.
6. Сборник издается на двух языках -- русском и английском; необходим поэтому идентичный русскому текст статьи на английском языке.
7. В английском варианте статьи:
 - а) в цифрах вместо запятой следует ставить точку (например, 10.5 вместо 10,5);

- б) в заголовке статьи, а также в списке литературы, перед последней фамилией ставится "and", если число авторов больше двух, то перед "and" ставится запятая, все слова в заголовках (например, таблиц) пишутся с большой буквы;
- в) следует придерживаться американской транскрипции слов, допускающих разнонаписание (например, "ionization", а не "ionisation", "center", а не "centre", "behavior", а не "behaviour" и т.д.).
8. Ссылки на литературные источники даются в соответствии с правилами "Chemical Abstracts".
9. При ссылках в английском варианте статьи на выпуски настоящих сборников, вышедших до 1975 года, название сборника следует писать в виде "Reakts.sposobn.organ.soed-in.", после 1975 года -- "Organic Reactivity".
10. Авторы, испытывавшие затруднения при переводе на английский язык, могут обратиться за помощью в редакцию.

УДК 547.546 + 546.261.262.263.264 + 541.127

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СРЕДЫ НА СКОРОСТЬ РАЗЛОЖЕНИЯ
I, I-ДИМЕТОКСИ-2, 4-ДИНИТРОЦИКЛОГЕКСА-2, 5-ДИЕНАТА КАЛИЯ

Т.Д. Карташова, А.И. Глаз, С.С. Гитис
Тульский государственный педагогический институт
им. Л.Н. Толстого

Поступило 4 июля 1989 г.

Спектрофотометрическим методом измерена кинетика разложения I, I-диметокси-2, 4-динитроциклогекса-2, 5-диената калия в бинарных смесях диметилсульфоксид-протонные компоненты, в качестве которых использованы алифатические спирты и вода в интервале температур 15—35°C. Определены параметры активации реакции. Установлено, что реакция разложения β -комплекса протекает по бимолекулярному механизму и существенно зависит от кислотности и строения протонного компонента, о чем свидетельствует установленная превосходная корреляция между $\lg k$ и pK_a спиртов и удовлетворительные корреляции между $\lg k$ и величинами β^* , E_s^* спиртовых радикалов.

В настоящее время в литературе имеется достаточное количество данных по изучению влияния среды на стабильность анионных β -комплексов Джексона-Мейзенгеймера, а также по установлению взаимосвязи между строением комплексов и их реакционной способностью^{1, 2}. Однако среди большого числа работ, освещающих данную проблему, очень ограниченное количество посвящено изучению β -комплексов на основе

ароматических динитросоединений.

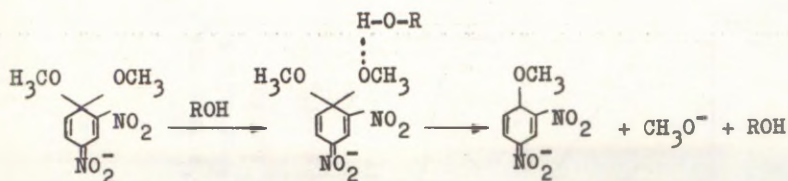
Вследствие этого целью данной работы явилось исследование влияния строения и кислотности среды, а также температуры на стабильность β -комплекса I, I-диметокси-2, 4-динитроциклогекса-2, 5-диената калия. Данный комплекс неустойчив в свободном виде и при растворении в протонных растворителях мгновенно разлагается, поэтому реакция разложения изучалась в бинарных смесях, состоящих из апротонного полярного растворителя - диметилсульфоксида (ДМСО) и протонных компонентов, в качестве которых использовались вода и алифатические спирты C_1-C_4 нормального и изо-строения с содержанием последних 0, 1-1, 2 моль/л.

Исследуемый анионный β -комплекс, имеющий структуру хинолонитрокислоты, в среде ДМСО полностью диссоциирован на ионы, т.к. растворители с высокой диэлектрической проницаемостью способствуют образованию свободных ионов, а не сольватноразделенных ионных пар³.

Скорость реакции определялась спектрофотометрически по изменению оптической плотности исследуемого раствора в максимуме поглощения ($\lambda = 506$ нм), характерном для β -комплексов Джексона-Мейзенгеймера с двумя нитрогруппами в бензольном ядре. Линейный характер соответствующих кинетических зависимостей (рис. 1, 2) показывает, что при малых концентрациях в смеси спиртов и воды реакция имеет первый порядок как по протонным компонентам, так и по разлагающемуся комплексу.

Таким образом, реакция разложения β -комплексов 2, 4-динитроанизола с метилатом калия является протолитической, протекающей по бимолекулярному механизму, включающему протонирование атома кислорода β -комплекса и разрыв связи $C-O^4$ (схема I).

Результаты измерений представлены в таблице I, из которой видно, что скорость разложения β -комплекса находится в прямолинейной зависимости от кислотности протонного компонента и изменяется в ряду: $CH_3OH > C_2H_5OH > C_3H_7OH > > C_4H_9OH > и-C_4H_9OH > и-C_3H_7OH > H_2O > т.-C_4H_9OH$. Из этой зависимости выпадает вода, в смесях которой с ДМСО скорость разложения оказывается аномально низкой, не соответству-



щей pK_a воды. Это объясняется, на наш взгляд, образованием структур типа $\text{DMCO} \cdot 2\text{H}_2\text{O}^{\text{B}}$, которые являются менее реакционно-способными, чем свободные молекулы воды. Снижение скорости реакции разложения обусловлено, вероятно, также стабилизацией продукта за счет образования гидратов по нитрогруппам, что показано при исследованиях классических β -комплексов Джексона-Мейзенгеймера⁶.

Расчеты, проведенные методом наименьших квадратов⁷, показали, что имеет место превосходная корреляционная зависимость между $\lg k$ и pK_a спиртов ($r = 0,999$; $s = 0,013$). Кислотность алифатических спиртов связана, в свою очередь, с электронодонорными свойствами алкильных групп, что, естественно, сказывается на скорости разложения β -комплекса. Действительно, между логарифмами констант скорости разложения и величинами β -констант радикалов спиртов (β^*) наблюдается удовлетворительная корреляция ($r = 0,952$; $s = 0,097$). Полученные положительные величины реакционной константы ρ для данной изокINETической серии в уравнении $\lg k = -1,34 + 3,24 \beta^*$ свидетельствуют о том, что исследуемый процесс является электрофильным по отношению к субстрату. Довольно высокое значение ρ указывает на значительную полярность переходного состояния⁸.

Исследование кинетики разложения 1,1-диметокси-2,4-динитроциклогекса-2,5-диената калия показало, что скорость реакции зависит не только от кислотности среды, но и от строения протонного компонента. Анализ полученных данных (табл. I) говорит о наличии взаимосвязи между $\lg k$ скорости разложения β -комплекса и стерическими константами алкильных радикалов спиртов E_s^C . Об этом же свидетельствует

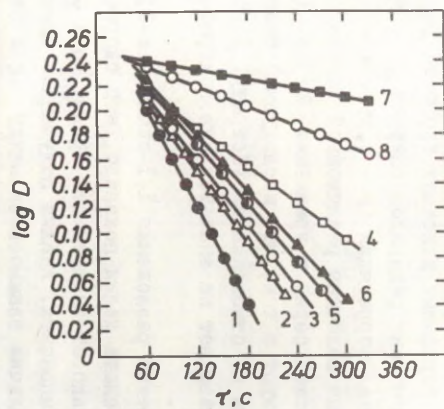


Рис. 1. График зависимости $\lg D$ от времени реакции разложения σ -комплекса при концентрации протонного компонента 0,1 моль/л*.

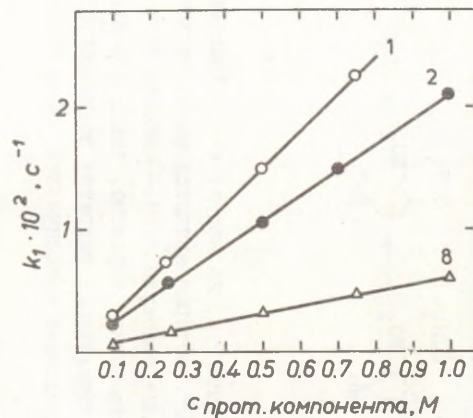


Рис. 2. График зависимости константы первого порядка k_1 от концентрации протонного компонента*.

* Нумерация кинетических кривых соответствует таблице I.

Таблица I

Кинетические и термодинамические параметры реакции разложения I,I-диметокси-
-2,4-динитроциклогекса-2,5-диената калия

№ пп	Протонный компонент	$k_2 \cdot 10^2$, 288°K	л. моль ⁻¹ , 298°K	сек ⁻¹ , 308°K	pKa	$\sigma_{\text{ж}}$	$E_{\text{в}}$	E кДж/моль	lg A	ΔS^\ddagger кДж/моль - град.
1.	CH ₃ OH	1,30	3,00	5,72	15,09	0,00	0,00	11,74	7,201	-26,01
2.	C ₂ H ₅ OH	1,15	2,10	3,72	15,93	-0,10	-0,38	10,28	5,867	-31,65
3.	C ₃ H ₇ OH	1,08	1,94	3,49	16,10	-0,115	-0,67	10,34	5,872	-31,63
4.	и-C ₃ H ₇ OH	0,70	1,10	2,30	17,10	-0,19	-1,08	10,74	5,950	-31,27
5.	C ₄ H ₉ OH	0,79	1,84	3,39	16,10	-0,13	-0,70	10,75	6,195	-30,15
6.	и-C ₄ H ₉ OH	0,99	1,77	3,20	16,10	-0,125	-1,24	10,78	6,163	-30,30
7.	т-C ₄ H ₉ OH	0,20	0,44	1,00	19,00	-0,30	-2,46	13,45	7,522	-24,08
8.	H ₂ O	0,22	0,61	1,42	15,70	-0,49	0,32	16,90	10,198	-11,86

установленная удовлетворительная корреляционная зависимость между этими двумя величинами ($r = 0,950$; $s = 0,100$). Очевидно, разветвление алкильного радикала спирта приводит к снижению роли специфической сольватации эфирных атомов кислорода и замедлению скорости разложения.

Исследование температурной зависимости разложения б-комплекса позволило установить активационные параметры реакции. Энергия активации (табл. I) мало меняется в зависимости от природы спирта. Это говорит о том, что разложение контролируется энтропийным фактором, что, по всей вероятности, связано с процессами сольватации комплекса протонными компонентами бинарной смеси. Как видно из рисунка 3, экспериментальные точки хорошо ложатся на прямые в координатах $\lg k - 1/T$, что является основанием для применения уравнения Аррениуса к данным системам.

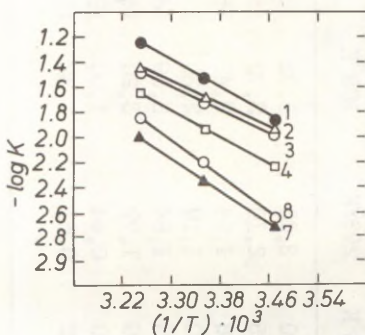


Рис. 3. Зависимость $\lg k - 1/T$ для реакции разложения I, I-диметокси-2,4-динитроциклогекса-2,5-диената калия в смесях ДМСО -- протонные компоненты. Нумерация прямых соответствует таблице I.

Полученные отрицательные значения энтропии активации находятся в соответствии с предложенным ранее механизмом реакции⁹.

Данные исследования подтверждают, что лимитирующей

стадией реакции является взаимодействие комплекса с протонным компонентом, в результате чего образуется переходное состояние (II), что связано с увеличением упорядоченности всей системы.

Таким образом установлено, что реакция разложения I, I-диметокси-2,4-динитроциклогекса-2,5-диената калия протекает по бимолекулярному механизму и в значительной степени зависит от строения и кислотности протонного компонента.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Получение б-комплекса I осуществлялось по ранее разработанному способу¹⁰. Используемые растворители очищались по известным методикам¹¹. Техника кинетических исследований описана ранее¹². Расчет константы проводили по уравнению первого порядка¹³. Бимолекулярные константы получали делением константы псевдопервого порядка на концентрацию протонного компонента¹³. Активационные параметры вычислялись по уравнениям, приведенным в¹⁴. Расчет корреляционных параметров проводили при помощи методов математической статистики^{7, 8}.

ЛИТЕРАТУРА

1. F. Terrier, Chem. Rev., 82, No 2, 77-152 (1982).
2. M.J. Strauss, Chem. Rev., 70, No 6, 667-712 (1970).
3. М. Шварц. Ионы и ионные пары в органической химии. М., Мир, 285 (1975).
4. M.R. Crampton, M. Willison, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1686 (1974).
5. J. Murto, A. Viitala, Suomen Kemist., 39, 138-143 (1966).
6. R.S. Kerber, A. Porter, J. Am. Chem. Soc., 91, 366-371 (1969).
7. H.H. Jaffe, Chem. Rev., 53, 191 (1953).
8. Ю.А. Жданов, В.М. Минкин. Корреляционный анализ в органической химии. Ростов-на-Дону, РГУ, 36 (1966).
9. K. Bowden, R.S. Cook, J. Chem. Soc., B, 1765-1770 (1971)

10. С.С. Гитис, А.И. Глаз, А.Я. Каминский. ЖОХ, 33, 3301--3303 (1963).
11. А. Вайсбергер, Э. Проскуаэр, Д. Риддик, Э. Тупс. Органические растворители. М., ИЛ, 63 (1958).
12. Т.И. Морозова, С.С. Гитис, А.Я. Каминский, И.А. Глаз. Сб. "Синтез, анализ и структура органических соединений". Тула, вып. 4, 73 (1972).
13. Н.М. Эмануэль, Д.Г. Кнорре. Курс химической кинетики. М., Высшая школа, 412 (1962).
14. М.К. Яцимирский. Кинетические методы анализа. М., Химия, 23--51 (1967).

УДК 547.583.44 : 542.971.2

ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ УХОДЯЩЕЙ ГРУППЫ И МЕХАНИЗМЫ
КАТАЛИЗА ОРГАНИЧЕСКИМИ ОСНОВАНИЯМИ В РЕАКЦИЯХ
I-X-2,4-ДИНИТРОБЕНЗОЛОВ С ПИПЕРИДИНОМ В БЕНЗОЛЕ
Кулишова Т.П., Тицкий Г.Д., Шейко С.Г., Митченко Е.С.

Донецкий политехнический институт, г.Донецк,
Институт физико-органической химии и углекими
АН УССР, г.Донецк

Поступило 15 августа 1989 г.

Спектрофотометрическим методом исследовано влияние уходящей группы на кинетику реакций I-X-2,4-динитробензолов (F, Cl, Br, J, OSO₂C₆H₅) с пиперидином и его дейтероаналогом в бензоле при 25°C. Некаталигический маршрут нуклеофильного замещения для галогенпроизводных субстрата является стадийным процессом, включающим медленный распад σ -комплекса через циклическое переходное состояние и лимитирующее образование σ -комплекса для бензолсульфоната. Природа уходящей группы оказывает влияние на механизм катализа этих реакций азот- и кислородсодержащими основаниями. Каталитические константы скорости субстратов (X= F, Cl, Br, J, OSO₂C₆H₅) в зависимости от структуры и основных катализаторов описываются многопараметровыми уравнениями: $\lg k_m = (-8.93 \pm 0.31) + (8.31 \pm 0.28) pK_{acc} + (1.24 \pm 0.08) pK_{NB}$ и $\lg k_m = (-6.66 \pm 0.25) + (0.97 \pm 0.03) pK_{NB(N^+X^-)} + (1.17 \pm 0.08) pK_{NB}$. Медленный распад σ -комплекса в каталитическом процессе определяется отрывом протона группы NH через циклическое переходное состояние с участием уходящей группы и основного катализатора.

ра. В случае бензолсульфонатной уходящей группы обсуждается ассоциативный механизм катализа основаниями.

Влияние уходящей группы в реакциях активированных производных бензола с алифатическими аминами исследовано преимущественно в полярных средах ¹⁻³. Следует отметить работы ^{4,5}, в которых показаны каталитические эффекты добавок органических оснований в этих средах. Можно было ожидать, что при переходе к неполярным апротонным средам (ср. ⁶⁻⁹) влияние уходящей группы должно более ярко проявиться и в каталитической реакции.

Целью настоящей работы явилось исследование влияния уходящей группы как в некаталитических, так и в катализируемых органическими основаниями реакций соединений общей формулы $2,4(\text{NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{X}$ (X = F (I), Cl(II), Br (III), J (IV), $\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (V), $\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2-4$ (VI)⁸) с пиперидином и его дейтероаналогом в бензоле при 25°C.

Изучение кинетики реакций соединений (I)-(IV),(VI) с пиперидином показало протекание их по двум параллельным маршрутам: некаталитическому с константой k_0 (л.моль⁻¹.с⁻¹) и катализируемому второй молекулой амина с константой k_B (л².моль⁻².с⁻¹). Аналогичная реакция с участием соединения (V) не подвержена каталитическому действию со стороны амина (табл. I).

Таблица I

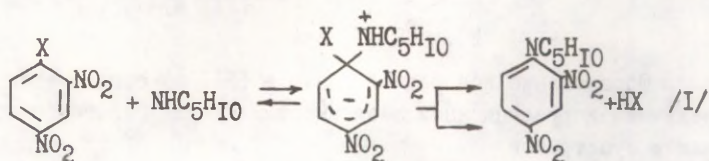
Константы некаталитические, катализа второй молекулой амина для реакций соединений (I)-(V) с пиперидином и N-дейтеропиперидином в бензоле

Соединение	$k_0 \cdot 10^2$	$k_0^D \cdot 10^2$	k_0/k_0^D	k_B	k_B^D	k_B/k_B^D	$K_{\text{асс}}^{10}$
I	2	3	4	5	6	7	8
I	73.9	38,2	1.93	594	50.4	11.8	9.10
II	7.17	6.61	1.08	0.323	0.094	3.72	4.35

Продолжение табл. I

I	2	3	4	5	6	7	8
III	10.1	7.52	1.31	0.214	0.103	2.08	4.20
IV	2.80	2.32	1.19		-	-	3.99
V	201	201	1.00	-	-	-	

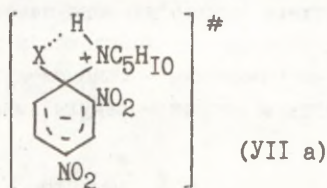
Было предположено, что при переходе от соединений (I)-(IV), (VI) к (V) происходит обращение лимитирующей стадии: для соединений (I)-(IV), (VI) лимитирует распад σ -комплекса, а для (V) - его образование. В соответствии с этим стадийная схема нуклеофильного замещения включает равновесное образование σ -комплекса и последующий его распад по двум направлениям - мономолекулярному и бимолекулярному с участием второй молекулы амина.



Для подтверждения предполагаемых различий в механизмах исследуемой реакционной серии, нам представилось интересным проследить влияние другой отщепляющейся группы - атома водорода при азоте пиперидина в самом комплексе путем замены его на атом дейтерия. Кинетические закономерности реакций с N-дейтеропиперидином аналогичны полученным для пиперидина. Константы скорости k_o^D и k_B^D и величины кинетических изотопных эффектов (КИЭ), оцениваемые отношением k^H/k^D , представлены в табл. I. Обнаруженный КИЭ, как в случае некаталитических, так и каталитических реакций субстратов (I)-(IV), больше единицы, является первичным и свидетельствует об отрыве атома водорода в скорость определяющей стадии. В случае субстрата (V) КИЭ близок к

единице и не может быть строго охарактеризован.

С другой стороны, существенные различия в величинах констант при смене уходящих групп для реакций субстратов (I)-(IV) с пиперидином и N-дейтеропиперидином, указывают, согласно ¹ на то, что уходящая группа X также отщепляется в лимитирующую стадию. Тот факт, что обе уходящие группы (атом водорода и X) отщепляются в лимитирующей стадии, позволяет, по аналогии с ^{II-13} заключить, что отрыву их содействует образование между ними водородной связи в циклическом четырехчленном переходном состоянии (VII a)



Образование водородной связи в (VII a) согласуется с наличием корреляционной зависимости /2/ для галогенсодержащих субстратов

$$\lg k_x = \lg k_x^0 + \alpha \cdot \text{p}K_{\text{acc}} \quad /2/$$

где k_x - константа скорости для уходящей группы X; $\text{p}K_{\text{acc}}$ - логарифм константы ассоциации циклогексилгалогенидов с фенолом в CCl_4 при 25°C ; которые оценивают способность уходящей группы X к образованию водородной связи; α - постоянная чувствительности реакционной серии к указанному свойству уходящих групп; k_x^0 - константа скорости для гипотетического субстрата с $\text{p}K_{\text{acc}}=0$.

Получено численное выражение для констант k_0 при переменных X

$$\lg k_0 = (-3.27 \pm 0.56) + (3.30 \pm 0.78) \text{p}K_{\text{acc}} \quad /3/$$

$$s = 0.23 \quad R = 0.95$$

Найденная величина α в уравнении /3/, равная 3.30, свидетельствует о высокой чувствительности уходящих групп X к образованию водородной связи, увеличивающейся в ряду

$F > Cl > Br > J$ и согласуется с предложенной стадийной схемой замещения /I/.

Нуклеофильное замещение с участием бензолсульфонатного производного субстрата протекает наиболее быстро в ряду уходящих групп, не подвержено каталитическому влиянию второй молекулы амина и $K_{\text{ИЭ}}$ не превышает единицы - все это позволяет считать, что в данном случае лимитирующей стадией является образование σ -комплекса.

Для выяснения природы уходящей группы в каталитических реакциях соединений (I)-(V) с пиперидином в бензоле было изучено влияние добавок азот- и кислородсодержащих оснований. Значения каталитических констант k_m ($\text{л}^2 \cdot \text{моль}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$) приведены в табл. 2. Как видно из этих данных, величины k_m уменьшаются в ряду субстратов (I)-(IV), (VI) симбатно изменению величин $pK_{\text{НВ}}$ согласно уравнению

$$\lg k_m = \lg k_m^0 + \beta \cdot pK_{\text{НВ}} \quad /4/$$

где $pK_{\text{НВ}}$ - логарифм константы ассоциации данного основания с п-фторфенолом в CCl_4 при 25°C , оценивающей способность протонаакцептора к образованию водородной связи; β - коэффициент чувствительности реакционной серии к этому параметру.

В реакциях нуклеофильного ароматического замещения такую зависимость наблюдали авторы работы ⁹.

Зависимость каталитических констант от значений $pK_{\text{НВ}}$ для различных уходящих групп (рис. I) и статистические параметры уравнения /4/ для соединений (I)-(VI) (табл. 3) показывают, что коэффициент чувствительности β зависит от природы уходящей группы.

В случае соединений (I)-(IV), (VI), для которых определяющим является распад σ -комплекса, значение β практически одинаково и свидетельствует о степени переноса протона к катализатору 10-20 % (ср. ¹⁴).

Учитывая, что активность катализаторов уменьшается в ряду субстратов (I)-(IV), (VI), как и в случае некаталити-

Таблица 2

Значения логарифмов каталитических констант для реакций соединений (I)-(VI) с пиперидином, катализируемых органическими основаниями в бензоле, 25°C

Основание	lg k _m						pK _{НВ}
	I	II	III	IV	V	VI ⁸	
1. Диоксан	-0.19	-	-	-	-0.64	-3.55	0.73
2. Этилацетат	0.36	-	-	-	-0.38	-	1.08
3. Ацетон	0.45	-	-	-	-0.24	-	1.18
4. Пиридин	1.43	-1.55	-1.18	-1.95	0.51	-2.08	1.88
5. Триэтиламин	1.31	-	-	-	-	-	1.91
6. Диметилформамид	-	-1.05	-0.95	-1.75	-	-	2.06
7. 2,4-Диметилпиридин	-	-0.87	-0.85	-1.63	-	-	2.17
8. Диазабициклооктан	1.51 ⁶	-	-	-	-	-1.81	2.20
9. Диэтилацетамид	-	-0.38	-0.55	-1.16	-	-	2.47
10. Диметилсульфоксид	2.10	-0.47	-0.41	-1.12	1.10	-	2.53
11. Трифенилфосфин-оксид	1.16	-0.22	-0.16	-0.69	1.38	-	3.16

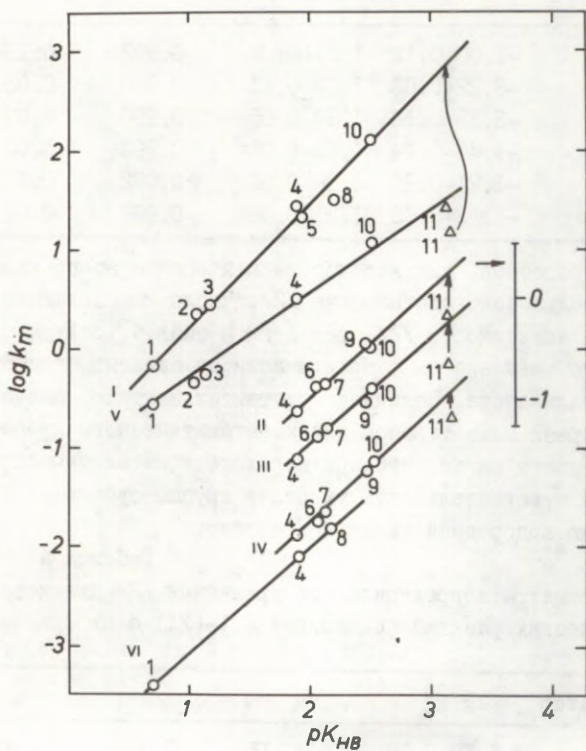


Рис. I. Зависимость $\lg k_m$ для катализируемой различными основаниями реакции соединений (I)-(VI) с пиперидином в бензоле. Номера точек соответствуют табл. 2.

Таблица 3
 Параметры корреляционного уравнения /4/ для катали-
 тических реакций соединений (I)-(VI) с пиперидином

Соеди- нение	$\lg k_m^0$	β	R	s
I	-1.00 ± 0.12	1.21 ± 0.07	0.993	0.11
II	-3.22 ± 0.03	1.23 ± 0.15	0.980	0.08
III	-3.33 ± 0.13	1.14 ± 0.05	0.996	0.03
IV	-4.48 ± 0.14	1.33 ± 0.06	0.992	0.05
V	-1.21 ± 0.16	0.88 ± 0.06	0.992	0.12
VI	-4.42 ± 0.13	1.21 ± 0.08	0.998	0.08

ческих процессов, для количественной оценки этого явления было использовано соотношение /2/. Численные значения параметров зависимости /2/ приведены в табл.4, откуда следует, что значение α практически не зависит от избранного катализатора. Величина чувствительности α более чем в 2 раза выше таковой для некаталитического процесса. Это указывает на то, что при переходе к каталитическому процессу чувствительность уходящей группы субстрата к образованию водородной связи возрастает.

Таблица 4
 Параметры корреляционного уравнения /2/ для катали-
 тических реакций соединений (I)-(VI) с пиперидином

Катализатор	$\lg k_x^0$	α	R	s
DMCO	-6.69 ± 0.76	8.50 ± 1.05	0.985	0.309
Пиридин [*])	-6.72 ± 0.79	8.55 ± 1.09	0.984	0.321
Пиперидин	-6.23 ± 0.77	9.31 ± 1.08	0.987	0.343
Трифенилфос- финоксид	-3.21 ± 0.75	4.58 ± 0.54	0.974	0.221

^{*}) - по данным этого уравнения вычислено значение rK_{acc} для (VI), равное 0.545

Анализ данных табл.3 и 4 позволяет считать, что ис - следующие каталитические константы могут быть описаны многопараметровым уравнением /5/, учитывающим аддитивный вклад параметров структуры субстратов (I)-(IV), (VI) и катализаторов.

$$\lg k_m = A_0 + A_1 \cdot \text{pK}_{\text{acc}} + A_2 \cdot \text{pK}_{\text{HB}} \quad /5/$$

Численные значения параметров этого уравнения в натуральном и нормированном масштабах представлены в уравнениях /6/ и /7/

$$\lg k_m = (-8.93 \pm 0.31) + (8.24 \pm 0.28) \text{pK}_{\text{acc}} + (1.24 \pm 0.08) \text{pK}_{\text{HB}} \quad /6/$$

$$s = 0.210 \quad R = 0.987$$

$$\lg k_m = (-8.06 \pm 0.57) + (1.04 \pm 0.03) \text{pK}_{\text{acc}} + (0.51 \pm 0.03) \text{pK}_{\text{HB}} \quad /7/$$

$$s = 0.157 \quad R = 0.988$$

Статистические параметры уравнения /6/ свидетельствуют о его надежности, а совпадение значений A_1 и A_2 с частными параметрами α и β (табл.3 и 4) подтверждают справедливость уравнения /5/. Из уравнения /7/ можно сделать вывод о преобладающем вкладе водородной связи с уходящей группой.

Поскольку величины pK_{acc} для Br-, Cl- и J-производных циклогексана мало отличаются между собой (табл.1), для количественной оценки образования водородной связи с уходящей группой было применено уравнение типа /4/ с величинами pK_{HB} тетрабутиламмоний галогенидов, равные¹⁵: $J^- = 2.52$, $\text{Br}^- = 3.27$, $\text{Cl}^- = 3.60$, $F^- = 5.86^*$ и существенно различающиеся между собой. Численные значения корреляционных уравнений в этом случае в натуральном и нормированном масштабах имеют вид /8/ и /9/

$$\lg k_m = (-6.66 \pm 0.25) + (0.97 \pm 0.03) \text{pK}_{\text{HB}(\text{NX})} + (1.17 \pm 0.08) \text{pK}_{\text{HB}} \quad /8/$$

$$s = 0.152 \quad R = 0.992$$

$$\lg k_m = (-6.04 \pm 0.23) + (1.17 \pm 0.35) \text{pK}_{\text{HB}(\text{NX})} + (0.51 \pm 0.04) \text{pK}_{\text{HB}} \quad /9/$$

$$s = 0.138 \quad R = 0.992$$

*) вычислено из корреляционного соотношения¹⁶

$$\text{pK}_{\text{HB}(\text{NX})} = 5.09 + 0.22 \text{pK}_a(\text{X}^-, \text{H}_2\text{O})$$

Как и ожидалось, параметры уравнений /6/-/9/ хорошо согласуются между собой, что подтверждает корректность использования параметров $\rho_{\text{асс}}^{\text{K}}$ и $\rho_{\text{НВ(NX)}}^{\text{K}}$ для оценки участия уходящей группы при образовании Н-связи в исследуемых процессах.

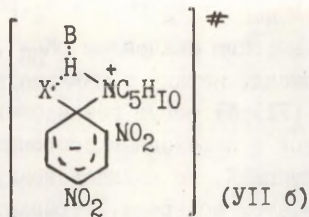
Следует остановиться на природе катализа второй молекулой амина в исследуемых реакциях. Значение α для зависимости /2/ катализа пиперидином (табл.4) практически ничем не отличается от других оснований, не имеющих активного атома водорода. С другой стороны, из данных табл.3 по четырем реакционным сериям были вычислены значения $\rho_{\text{НВ}}^{\text{K}}$ для пиперидина, которое составляет 2.95. Все это свидетельствует о том, что катализ второй молекулой пиперидина в исследуемых процессах ничем не отличается от других органических оснований. Следовательно, пиперидин выступает в исследуемых каталитических процессах в качестве монофункционального основного катализатора. Аналогичная основная природа катализа второй молекулой амина в реакциях нуклеофильного ароматического замещения показана также с участием бутиламина⁹ и анилина¹⁷.

В случае катализа пиперидином (табл. I) обнаруживается значительный изотопный эффект при замене атома водорода NH-группы на дейтерий и для фторпроизводного субстрата величина первичного КИЭ достигает 11.8. Это дает основание считать, что при катализе другими основаниями исследуемых реакций перенос протона осуществляется в скорость определяющую стадию.

На основании полученных в настоящей работе результатов, а также учитывая литературные данные по родственным каталитическим процессам^{5-7, 18-19}, нам представляется возможным распад σ -комплекса через переходное состояние (VII б).

Роль основания В в распаде цвиттер-ионного комплекса сводится к образованию циклического переходного состояния, включающего атом водорода, координированный с тремя атомами - уходящей группой X, катализатором В и атомом азота

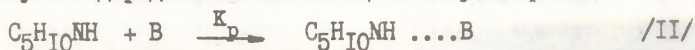
атакующего нуклеофила - пиперидина. Это находится в согласии с обнаруженной чувствительностью к образованию водородной связи с уходящей группой, катализатором и данными первичного КИЭ.



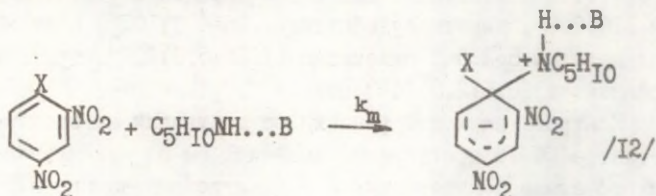
Альтернативный механизм, предложенный Баннетом²⁰, для каталитических процессов в нуклеофильного замещения, здесь маловероятен, так как его реализация возможна в сильно полярных средах. С другой стороны, в этом случае следовало бы ожидать не только зависимости каталитической реакционной серии от pK_{HB} оснований, но и от pK_{a} , ответственной за полный перенос протона, чего обнаружено не было. Можно полагать, что реализация каталитического механизма по Баннету для исследуемых процессов возможна в протоинертной неполярной среде в том случае, когда основность катализатора хотя бы на порядок выше нуклеофила (пиперидина). В этом случае вероятен полный перенос протона от цвиттер-ионного комплекса на катализатор с образованием BH^+ . Такое явление отмечено в случае реакции пикрилфторида с анилином¹⁷, катализируемой органическими основаниями с большей основностью, чем нуклеофил - анилин.

Особое место в ряду исследованных катализаторов занимает трифенилфосфиноксид, имеющий наибольшее значение pK_{HB} . Величины каталитических констант для этого основания ниже ожидаемых (рис.1) в соответствии с уравнением /4/ и значение α существенно меньше таковых для чувствительности остальных исследованных катализаторов. Причину этого явления, по-видимому, можно связать с нарушением аддитивности в соответствии с уравнением /5/ в пограничной об-

только на этой стадии, т.к. именно ее должен ускорить введенный в систему катализатор. Основание В равновесно образует водородосвязанный ассоциат с нуклеофилом,



обладающий большей нуклеофильностью, чем исходный амин вследствие локализации электронной плотности на атоме азота, в результате чего скорость образования σ -комплекса, оцениваемая произведением $K_D \cdot k_m$ (при условии стадийности) соизмерима или больше некаталитической реакции. Схема каталитического маршрута имеет вид



С предложенным механизмом согласуется тот факт, что и трифенилфосфиноксид укладывается на единую зависимость $\lg k_m - pK_{KB}$ (рис. I).

Рассмотренный механизм можно классифицировать как ассоциативный в рамках общего основного. Очевидно, он может реализовываться в случае уходящих групп, обладающих высокой способностью к отщеплению. В нашем случае - это бензолсульфонатная группа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2,4-Динитропроизводные бензола были синтезированы и очищены по методике³, бензол, пиперидин и органические катализаторы - по описанным методикам²¹. N-Дейтеропиперидин получали аналогично¹³, содержание дейтерированного амина определяли по ИК-спектрам, оно составило 96%.

Скорость реакций измеряли в условиях псевдопервого порядка относительно субстратов, концентрация которых во всех опытах составила $5 \cdot 10^{-5}$ моль.л⁻¹. Измерения катали-

тических констант проводили при соответствующих концентрациях пиперидина : для (I) - $2.5 \cdot 10^{-3}$, для (II)-(IV) $2.5 \cdot 10^{-2}$, для (V) $1.25 \cdot 10^{-3}$ моль.л⁻¹. Интервалы концентраций катализаторов составили : для (I) - пиридин, триэтиламин $(2.5 + 13.3)10^{-3}$, диоксан, ацетон $0.1+0.2$, диметилсульфоксид $(0.5+2.25)10^{-3}$, этилацетат $0.03+0.125$, пиперидин $(1.0+2.5)10^{-3}$, трифенилфосфиноксид $(0.6+2.5)10^{-2}$ моль.л⁻¹; для (II)-(IV) - пиридин $0.34+1.67$, 2,4-диметилпиридин, диметилсульфоксид, диэтилацетамид $0.1+0.5$, диметилформамид, $0.5+2.5$, пиперидин $(2.5 \pm 7.0)10^{-2}$, трифенилфосфиноксид $(2.0+9.0)10^{-2}$ моль.л⁻¹; для (V) - пиридин $0.1+0.4$, диоксан $1.0+2.0$, диметилсульфоксид $(1.26+6.3)10^{-2}$, ацетон, этилацетат $0.5+2.0$, пиперидин $(1.25+5.0)10^{-3}$, трифенилфосфиноксид $(0.6+2.5)10^{-2}$ моль.л⁻¹.

Контроль за ходом реакций осуществляли на спектрофотометре СФ-16 при толщине ячейки 1 см по накоплению третичного амина 1-пиперидино-2,4-динитробензола при 375 нм.

Константы скорости псевдопервого порядка рассчитаны по формуле

$$k = \frac{1}{t} \ln \frac{D_{\infty} - D_0}{D_{\infty} - D_t} \quad /13/$$

где D_{∞} , D_0 , D_t - оптические плотности раствора по завершении реакции, в начальный момент времени и в момент времени t соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. Bunnett, E. Garbisch, K. Pruitt. J. Amer. Chem. Soc., 79, 385 (1957)
2. H. Suhr. Chem. Ber., 97, 3268 (1964)
3. P. В. Визгерт. Реакц. способн. орг. соед., 3, 35 (1966)
4. T. O. Bamkole, J. Hirst, I. Onyido. J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 889 (1982)
5. T. O. Bamkole, J. Hirst, I. Onyido. Bull. Chem. Soc. Belg., 91, 409 (1982)
6. C. Bernasconi, H. Zollinger. Helv. chim. acta, 49, 103 (1966)

7. C. Bernasconi, M. Kaufman, H. Zollinger. *Helv. chim. acta*, 49, 2563 (1966).
8. D. Spinelly, G. Consiglio. *J. Chem. Soc. Perkin II*, 1316 (1977)
9. P. В. Визгерт, С. Г. Шейко, *ЖОрХ*, 17, 600 (1981)
10. A. Murty, C. Rao. *Applied Spectroscopy Reviews*. New York, London; Marcel Dekker, 1966, 2, 191 p.
11. F. Pietra, A. Fava. *Tetrahedron Letters*, 4, 1535 (1966)
12. C. Bernasconi, H. Zollinger. *Tetrahedron Lett.*, 6, 1083 (1965)
13. Л. М. Литвиненко, Г. Д. Тицкий, А. Е. Шумейко. Докл. АН СССР, 226, 804 (1976)
14. D. Gurka, E. W. Taft, L. Joris, P. Schleyer. *J. Amer. Chem. Soc.*, 89, 1557 (1967)
15. Г. Д. Тицкий, М. К. Туровская. Реакц. способн. орг. соед., 22, 423 (1985)
16. Г. Д. Тицкий, М. К. Туровская, А. Е. Шумейко. *ЖОрХ*, 24, 2408 (1988)
17. Г. Д. Тицкий, А. Е. Шумейко, Л. М. Литвиненко. Докл. АН СССР, 234, 868 (1977)
18. B. Capon, C. W. Rees. *Ann. Reports*, 60, 279 (1963)
19. D. Ayediran, T. O. Bamkole, J. Hirst, I. Onyido. *J. Chem. Soc. Perkin II*, 1580 (1977)
20. J. Bunnett, R. Garst, *J. Amer. Chem. Soc.*, 87, 3879 (1965)
21. А. Гордон, Р. Форд. *Спутник химика*, Мир, 1976, с. 541

УДК 531.1:547.835+545.33:661.721.4

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ
КИСЛОТЫ

- УШ. Кинетика реакции щелочного гидролиза 2^I -производных β -диметиламиноэтилового эфира 4-хлор-*N*-фенилантраниловой кислоты в бинарном растворителе диоксан-вода
А.Н. Гайдукевич, Е.Н. Свечникова, Г.П. Казаков,
Т.А. Костина
Харьковский государственный фармацевтический
институт, г. Харьков, Украинская ССР

Поступило 17 октября 1989 г.

Изучена кинетика щелочного гидролиза 2^I -производных β -диметиламиноэтилового эфира 4-хлор-*N*-фенилантраниловой кислоты в водно-диоксановой смеси (60 объемных % диоксана) в интервале температур 298-358 К. Определены бимолекулярные константы скорости реакции. Рассчитаны термодинамические параметры активации. обсуждается влияние заместителей в молекуле эфира на полученные параметры. Установлено, что данная реакционная серия подчиняется уравнению Гаммета. Показана изокинетичность исследованной реакции. Методом множественного регрессионного анализа рассчитано многопараметровое уравнение, адекватно прогнозирующее влияние β -констант заместителей и температуры опыта для β -диметил, и β -диэтиламиноэтиловых эфиров 4-хлор-*N*-фенилантра-

ниловой кислоты.

Ранее нами исследована кинетика щелочного гидролиза 4^I-производных β-диметиламиноэтилового эфира 4-хлор-N-фенилантраниловой кислоты^I. Представляло интерес изучить влияние орто-заместителей в неантраниловом фрагменте молекулы на кинетические параметры реакции щелочного гидролиза.

Бимолекулярные константы скорости реакции рассчитывались по изменению концентрации гидроксида натрия, определяемой методом потенциометрического титрования, во времени. Методика кинетических измерений аналогична^I.

Исследованная реакционная серия подчиняется кинетическим закономерностям второго порядка:

$$-\frac{dx}{dt} = k(a-x)(b-x) \quad (I)$$

где а, в-начальные концентрации эфира и щелочи (моль/л), соответственно;

х-текущая концентрация продукта реакции (моль/л) в момент времени t (сек);

k -константа скорости реакции (л/моль·сек).

Интегральная форма этого уравнения имеет вид:

$$k = \frac{1}{t} \ln \frac{a(b-x)}{b(a-x)} \quad (2)$$

и позволяет вычислить k в различные моменты времени t.

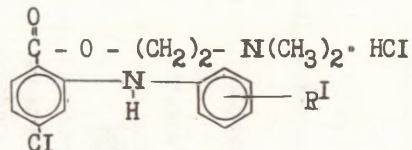
Полученное значение k корректируется на объемное расширение растворителя при изменении температуры опыта от 25°C до t °C умножением на фактор $\gamma = d_{25} / d_t$ где d_{25} , d_t -плотность бинарного растворителя диоксана-вода при температурах 25°C и t °C.

Константы скорости реакции рассчитывались по уравнению (2). При этом изменение концентрации эфира и нуклеофила не приводит к изменению бимолекулярной константы скорости реакции в пределах ошибки эксперимента, что указывает на суммарный второй порядок и первый - по нуклеофиду и субстрату.

Из табл.2 следует, что введение акцепторного заместителя ускоряет реакцию, что связано со стабилизацией аниона кислоты за счет большей делокализацией его заряда. Донор-

Таблица I

2^I производные β-диметиламиноэтилового эфира
4-хлор-N-фенилантраниловой кислоты



R ^I	Т пл., °С	Найдено, % N	Брутто-формула	Вычислено, % N	Rf
2 ^I - Cl	80-81	7,3	C ₁₇ H ₁₉ Cl ₃ N ₂ O ₂	7,1	0,61
2 ^I - CH ₃	121-122	7,6	C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₂	7,5	0,65
2 ^I - OCH ₃	141-142	7,4	C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₂	7,2	0,63

Таблица 2

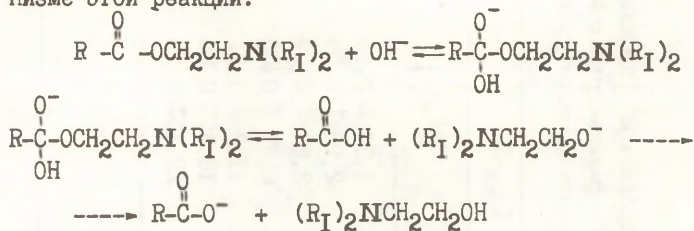
Константы скорости реакции щелочного гидролиза 2^I - производных
 β -диметиламиноэтилового эфира 4-хлор- N -фенилантрапиновой
 кислоты в смеси диоксан-вода при различных температурах

T, K	$k \cdot 10^4, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{сек}^{-1}$				
	H	2^I-Cl	2^I-CH_3	2^I-OCH_3	
298	2,35 \pm 0,06 ^ж	4,13 \pm 0,10	1,39 \pm 0,04	0,73 \pm 0,03	
308	3,66 \pm 0,03 ^ж	6,28 \pm 0,08	2,28 \pm 0,06	1,25 \pm 0,06	
318	6,05 \pm 0,07 ^ж	10,57 \pm 0,11	3,87 \pm 0,09	2,13 \pm 0,08	
328	10,3 \pm 0,07 ^ж	16,66 \pm 0,17	6,77 \pm 0,05	3,96 \pm 0,12	
338	16,9 \pm 0,12 ^ж	26,38 \pm 0,09	11,34 \pm 0,11	6,86 \pm 0,06	
348	26,4 \pm 0,11 ^ж	40,24 \pm 0,21	18,17 \pm 0,09	11,33 \pm 0,21	
358	40,6 \pm 0,24 ^ж	59,57 \pm 0,24	28,15 \pm 0,16	18,04 \pm 0,09	

ж взято из работы ^I.

ные заместители оказывают замедляющее действие на скорость реакции.

Сравнение данных табл.2 с опубликованными ранее², позволяет заключить, что замена CH_3 -радикала на $-\text{C}_2\text{H}_5$ в спиртовом фрагменте эфира в пределах ошибки опыта не сказывается на величине константы скорости реакции. Вероятно, это связано с изолирующим влиянием $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ группы³. Это подтверждает высказанное ранее² предположение о V_{AC^2} механизме этой реакции:



Зависимость реакционной способности субстрата от природы заместителя в неантраниловом фрагменте молекулы оценивалась по уравнению Гаммета (табл.3):

$$\lg k = \lg k_0 + \rho \sigma \quad (3)$$

Величина реакционной константы ρ для производных эфиров положительна, что дополнительно подтверждает V_{AC^2} механизм реакции. Небольшое значение ρ свидетельствует о невысокой чувствительности реакционного центра к влиянию заместителей в орто-положении. С ростом температуры ρ уменьшается, что ведет к уменьшению чувствительности электронной системы молекулы к влиянию заместителей.

Величина ρ для 2^{I} производных β -диметиламиноэтилового эфира 4-хлор-N-фенилантраниловой кислоты в пределах ошибки эксперимента тождественна ρ для 4^{I} производных того же эфира¹ и $2^{\text{I}}, 4^{\text{I}}$ производных β -диэтиламиноэтилового эфира той же кислоты². Это позволило рассчитать единое уравнение Гаммета для $2^{\text{I}}, 4^{\text{I}}$ производных β -диметил- и β -диэтиламиноэтиловых эфиров 4-хлор-N-фенилантраниловой кислоты (табл.4).

Таблица 3

Параметры уравнения Гаммета для 2^Iпроизводных β-диметиламино-этилового эфира 4-хлор-N-фенилантралиновой кислоты

$$\lg k = \lg k_0 + \rho \sigma$$

T, K	ρ	lg k ₀	r	S
298	1,276±0,032	-3,635±0,024	0,9936	0,0221
308	1,188±0,028	-3,433±0,021	0,9984	0,0249
318	1,117±0,037	-3,201±0,034	0,9944	0,0358
328	1,054±0,044	-2,989±0,017	0,9981	0,0183
338	0,987±0,025	-2,772±0,027	0,9958	0,0197
348	0,932±0,036	-2,582±0,028	0,9942	0,0317
358	0,880±0,083	-2,392±0,012	0,9931	0,0219

Таблица 4

Параметры уравнения Гаммета для 2^I,4^Iпроизводных β -
диметил- и β -диэтиламиноэтиловых эфиров 4-хлор-N-фенил-
антраниловой кислоты

$$\lg k = \lg k_0 + \rho \sigma$$

T, K	ρ	$\lg k_0$	r	s
298	1,275±0,042	-3,634±0,026	0,9931	0,0247
308	1,190±0,060	-3,328±0,061	0,9958	0,0316
318	1,118±0,054	-3,206±0,053	0,9938	0,0307
328	1,064±0,048	-2,987±0,041	0,9951	0,0231
338	0,989±0,031	-2,773±0,028	0,9932	0,0261
348	0,933±0,044	-2,583±0,019	0,9921	0,0346
358	0,881±0,094	-2,396±0,087	0,9917	0,0351

Интересно отметить близость ρ для исследованных производных и для метиловых эфиров 4-нитро- и 4-хлор-5-нитро- Π -фенилантраиловых кислот^{4,5}. Это подтверждает единый механизм щелочного гидролиза этих соединений. Об этом же свидетельствуют значения параметра Π ⁶ (табл.5), рассчитанного по уравнению:

$$\Pi = \frac{\rho R-COOH}{\rho R-COOS} \quad (4)$$

Для исследованной реакционной серии соблюдается уравнение Аррениуса, что позволило рассчитать энергию активации E_A , предэкспоненциальный фактор A (табл.6).

С введением в молекулу электроноакцепторного заместителя E_A закономерно уменьшается, электронодонорные заместители оказывают обратное действие. Изменение $\ln A$ симбатно изменению E_A . Зависимости же $E_A = A + B \delta^1$, $\ln A = C + D \delta$ статистически недостоверны.

По уравнению Эйринга рассчитаны энтальпия (ΔH^\ddagger) и энтропия (ΔS^\ddagger) активации (табл.7):

$$\ln \frac{k}{T} \cdot \frac{h}{K} = \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \Delta H^\ddagger \cdot \frac{1}{RT} \quad (5)$$

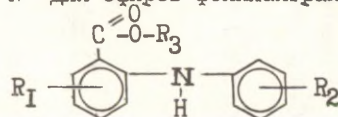
Вычисление свободной энергии активации (ΔG^\ddagger) проводилось по 2 началу термодинамики (табл.7).

Отрицательное значение энтропии активации также доказывает V_{AC}^2 механизм исследуемой реакции. Высокие абсолютные значения энтропии активации, вероятно обязаны образованию высокосимметричного интермедиата, а небольшие значения ΔH^\ddagger - синхронности исследованной реакции. Уменьшение ΔH^\ddagger ведет к возрастанию по абсолютной величине ΔS^\ddagger , что позволяет предположить существование изокINETического соотношения. С целью проверки достоверности этого предположения был проведен анализ реакционной серии в соответствии с известными тестами³:

$\Delta H^\ddagger - \lg k_{T_1}$, $\Delta H^\ddagger - \Delta S^\ddagger$, $E_A - \lg A$, $\rho - T^{-1}$ по типу $y = a + bx$. Расчетные значения парных корреляций приведены в

Таблица 5

Параметр η для эфиров фенилантраниловых кислот



N	R _I	R ₃	p RCOOH	p эфира при 318 К	η
1	4-Cl	-(CH ₂) ₂ N (CH ₃) ₂	0,73 ⁷	I, II ⁷	0,654
2	4-Cl	-(CH ₂) ₂ N (C ₂ H ₅) ₂	0,73 ⁷	I, II ⁸	0,653
3	4-NO ₂	-CH ₃	0,73 ⁷	I, II ⁰	0,658
4	4-Cl-5-NO ₂	-CH ₃	0,73 ⁷	I, II ⁴	0,661

Таблица 6

Кинетические параметры активации (E_A и $\ln A$) реакции щелочного гидролиза 2^Iпроизводных β -диметиламиноэтилового эфира 4-хлор-N-фенилантраниловой кислоты

R _I	E_A ккал/моль	$\ln A$	r	s
H	10,24 \pm 0,16 ^I	8,86 \pm 0,39 ^I	0,9990 ^I	0,0041 ^I
2 ^I -Cl	9,02 \pm 0,08	7,83 \pm 0,21	0,9934	0,0071
2 ^I -CH ₃	10,86 \pm 0,11	9,31 \pm 0,16	0,9947	0,0052
2 ^I -OCH ₃	11,02 \pm 0,14	9,28 \pm 0,07	0,9981	0,0063

Таблица 7

Термодинамические параметры активации реакции
щелочного гидролиза 2^I-производных β-диметил-
аминэтилового эфира 4-хлор-N-фенилантрапило-
вой кислоты

R ^I	ΔH^\ddagger ккал/моль	$-\Delta S^\ddagger$ э.е.	r	s	ΔG_{298}^\ddagger ккал/моль
H	9,59±0,15 ^I	43,1±0,4 ^I	0,9989 ^I	0,0042 ^I	22,4 ^I
2 ^I -Cl	8,37±0,26	45,5±0,8	0,9954	0,0084	21,9
2 ^I -CH ₃	10,17±0,51	42,0±1,1	0,9967	0,0103	22,7
2 ^I -OCH ₃	10,74±0,34	41,3±0,9	0,9969	0,0061	23,0

табл.8.

Значение изокINETической температуры β из табл.8 практически совпадает с β , полученным независимым путем³ (табл.9).

Величина β для исследованной реакционной серии близка к β для реакции щелочного гидролиза 4^I производных β - диметил- и 2^I,4^I-производных β -диэтиламиноэтиловых эфиров 4-хлор-N-фенилантраниловой кислоты^{1,2}, а также для метиловых эфиров 4-нитро- и 4-хлор-5-нитрофенилантраниловой кислот^{4,5}. Это дополнительно подтверждает единый механизм исследованных реакций. β Лежит выше экспериментального интервала температур, т.е. для данной серии вероятен энталпийный контроль.

Полученные результаты обработаны в соответствии с принципом полилинейности по многопараметровому уравнению, учитывающего влияние σ -констант заместителей и температур вида (табл.10):

$$\lg k = \lg k_0 + a_1\sigma + a_2 \cdot T + a_{12} \sigma \cdot T^{-1} \quad (6)$$

Близость параметров уравнения 6 для исследованных соединений и 4^I производных β -диметил- и 2^I,4^I-производных β -диэтиламиноэтиловых эфиров 4-хлор-N-фенилантраниловой кислоты, позволило получить единое многопараметровое уравнение (6), описывающее эти три реакционные серии (табл.11).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реактивы. Очистка растворителей и контроль степени их чистоты описаны ранее¹. Синтез β -диметиламиноэтиловых эфиров 4-хлор-N-фенилантраниловой кислоты проводился по известным методикам^{7,8}. Чистота соединений контролировалась ТСХ (система пропанол-вода 1:1), элементарным анализом (табл.1). В работе использовали раствор гидроксида натрия, свободный от карбонатов, приготовленный по методу⁹.

Кинетические измерения описаны ранее¹. Измерение концентрации гидроксида натрия в зависимости от времени протекания реакции определяли методом потенциометрического титро-

Таблица 8

Определение изокINETической температуры. Корреляционные параметры уравнений $y = a + bx$ зависимостей KINETических и активационных параметров реакции щелочного гидролиза 2^Iпроизводных β-диметиламиноэтилового эфира 4-хлор-N-фенилантрапиновой кислоты

x	y	a	b	r	s	β, K
lg k ₂₉₈	ΔH [‡]	$(0,394 \pm 0,037) \cdot 10^3$	$(-2,49 \pm 0,04) \cdot 10^3$	0,9947	0,0071	658
lg k ₃₀₈	ΔH [‡]	$(0,398 \pm 0,021) \cdot 10^3$	$(-2,70 \pm 0,07) \cdot 10^3$	0,9941	0,0024	644
lg k ₃₁₈	ΔH [‡]	$(0,417 \pm 0,027) \cdot 10^3$	$(-2,84 \pm 0,06) \cdot 10^3$	0,9983	0,0048	652
lg k ₃₂₈	ΔH [‡]	$(0,527 \pm 0,017) \cdot 10^3$	$(-3,02 \pm 0,06) \cdot 10^3$	0,9962	0,0051	652
lg k ₃₃₈	ΔH [‡]	$(0,634 \pm 0,043) \cdot 10^3$	$(-3,23 \pm 0,05) \cdot 10^3$	0,9910	0,0036	649
lg k ₃₄₈	ΔH [‡]	$(0,743 \pm 0,029) \cdot 10^3$	$(-3,43 \pm 0,04) \cdot 10^3$	0,9947	0,0027	650
lg k ₃₅₈	ΔH [‡]	$(0,846 \pm 0,034) \cdot 10^3$	$(-3,62 \pm 0,09) \cdot 10^3$	0,9939	0,0033	654
S [‡]	ΔH [‡]	$(38,4 \pm 0,6) \cdot 10^3$	646 ± 21	0,9947	0,193	646
lg A	E _A	-1,084 ± 0,029	296 ± 16	0,9934	0,186	682
1/T	D	-1,088 ± 0,063	706 ± 11	0,9961	0,084	649

Таблица 9

Определение изокинетической температуры по

уравнению $\lg k_{T_2} = \text{const} + x \lg k_{T_1}$, $T_2 > T_1$

$$x = \frac{(T_1 - \beta) T_1}{(T_2 - \beta) T_2}$$

Температура, К		x	r	s	β, К
T _I	T ₂				
298	318	0,884	0,9981	0,0077	649
298	338	0,790	0,9944	0,0096	683
298	358	0,693	0,9932	0,0041	656
318	338	0,884	0,9963	0,0132	652
328	358	0,783	0,9947	0,0117	654
338	358	0,885	0,9971	0,0139	658

$$\bar{\beta} = 658,5$$

Таблица IО

Величины параметров уравнения (6) и изопараметрические значения (ИПЗ) коррелируемых параметров

Переменные	Параметры	Численные значения параметров	ИПЗ	s	R
σ $T^{-1} \cdot 10^3$ $\sigma T^{-1} \cdot 10^3$	$\lg k_0$	$3,840 \pm 0,023$	$\beta = 638$	0,0187	0,997
	a_1	$-1,128 \pm 0,046$	$x_1 = 3,11$		
	a_2	$-2,237 \pm 0,043$	$x_2 = 1,57$		
	a_{12}	$0,720 \pm 0,027$			

Таблица II

Величины параметров уравнения (6) и изопараметрические значения (ИПЗ) коррелируемых параметров для реакции щелочного гидролиза 2^I,4^Iпроизводных β -диметил- и β -диэтиламиноэтиловых эфиров 4-хлор-N-фенилантрапиловой кислоты

Переменные	Параметры	Численные значения параметров	ИПЗ	s	R
σ $T^{-1} \cdot 10^3$ $\sigma T^{-1} \cdot 10^3$	$\lg k_0$	$3,798 \pm 0,021$	$\beta = 641$	0,0218	0,996
	a_1	$-1,114 \pm 0,037$	$x_1 = 3,12$		
	a_2	$-2,221 \pm 0,035$	$x_2 = 1,56$		
	a_{12}	$0,713 \pm 0,024$			

вания на иономере ЭВ-74 со стеклянным ЭСП-43-074 и хлор-серебряным ЭВЛ-ПМ электродами. Титрант - водный раствор HCl. Расчет линейных корреляций проводился на микро ЭВМ "Электроника МК-52" с использованием стандартных программ¹⁰. Расчет многопараметрового уравнения (6) проводился на ЕС-1045.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.Н. Гайдукевич, Е.Н. Свечникова, Г.П. Казаков, Т.А. Костина. Реакц. способн. орган. соед., 23, 442 (1986).
2. А.Н. Гайдукевич, Е.Н. Свечникова, Г.П. Казаков, Т.А. Костина. Реакц. способн. орган. соед., 25, 165 (1988).
3. В.А. Пальм. Основы количественной теории органических реакций. Л., "Химия", 1977.
4. А.Н. Гайдукевич, Е.Н. Свечникова, Г. Сим. Реакц. способн. орган. соед., 24, 133 (1987).
5. А.Н. Гайдукевич, Е.Н. Свечникова, Е.Е. Микитенко. Реакц. способн. орган. соед., 24, 345 (1987).
6. J.D.S. Ritter, S.J. Miller. J.An.Chem. Soc., 86, 1507(1964).
7. Jap. patent 1895939/ Koto Nideo. Заявл. 06.12.79. № 50828177. Оpubл. 19.08.81.
8. Jap. patent 57-112327/ Takabe Radgi. Заявл 20.02.80. № 56-184009. Оpubл. 13.07.82.
9. А. Альберг, Е. Сержент. Константы ионизации кислот и оснований. М., "Химия", 1964.
10. Я.К. Трохименко. Программирование микрокалькуляторов "Электроника МК-61". Киев, "Техника", 1987.

ВЛИЯНИЕ "ОБЪЕМА" ЛИГАНДОВ НА СРОДСТВО
МУСКАРИНОВЫХ АНТАГОНИСТОВ

Я. Л. Ярв и М. Х. Эллер

Тартуский университет, г. Тарту

Поступило 20. ноября 1989

На основе данных по связыванию серии мускариновых антагонистов с рецептором проведен сравнительный анализ применимости констант гидрофобности $\log P$ и параметров молекулярной рефракции MR для описания влияния структуры лигандов на активность. В рассматриваемую серию включены сложные эфиры, эфиры и алкиламмониевые ионы. Использование параметров молекулярной рефракции для корреляции дает единую зависимость pK_d от MR для всех типов лигандов. Исключением являются бензилаты и тропаты, механизм взаимодействия которых с рецептором отличается от того для остальных лигандов. Применение параметров гидрофобности для корреляции разбивает реакционную серию в подгруппы, отражающие различия в структуре лигандов.

На основе структуры молекулы ацетилхолина предложено, что существенным в структуре мускариновых лигандов, в том числе как агонистов, так и антагонистов, является фрагмент $NSSOCS^{1-5}$. По большей части мускариновые антагонисты имеют объемистые заместители в обоих концах фрагмента $NSSOCS$. В некоторых работах влияние этих аполярных фрагментов на аффинность связывания лигандов pK_d количественно описано константами гидрофобности $\log P^{5,7}$:

$$pK_d = c + \varphi \log P \quad (1)$$

Для разных групп мускариновых антагонистов получены линейные зависимости pK_d от $\log P$ с одинаковыми наклонами, но различными отрезками ордината. Эти подсерии включают антагонисты, молекулы которых содержат различные полярные заместители или разное число электроотрицательных атомов. Имея это в виду, можно предлагать два объяснения для различных отрезков ордината. Во-первых, Тропша и др.⁷ принимали эти отрезки как свидетельство о различных способах связывания антагонистов с рецептором. С другой стороны, сходные наклоны зависимостей pK_d от $\log P$ были основой для вывода о том, что механизм гидрофобного связывания этих лигандов одинаков⁶. Таким образом, различные отрезки ордината могут быть обусловлены различными эффектами сольватации в процессах связывания лиганда с рецептором и распределения лигандов между водой и октанолом.

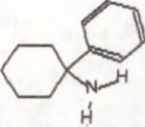
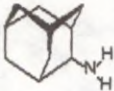
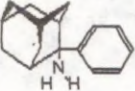
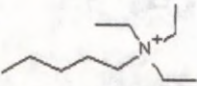
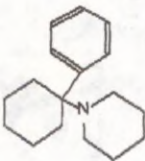
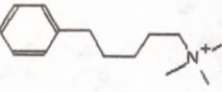
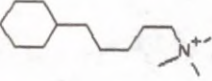
В настоящей работе механизм связывания антагонистов с мускариновым рецептором анализирован с применением параметров молекулярной рефракции MR. Последние также характеризуют "объем" молекулы лиганда, но в отличие от констант $\log P$ не отражают эффектов полярных заместителей.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ И МЕТОДЫ АНАЛИЗА

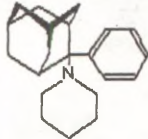
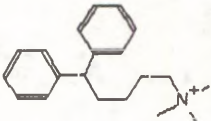
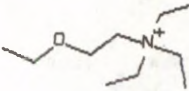
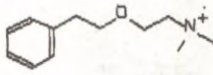
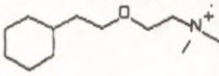
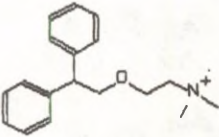
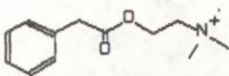
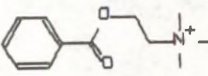
В таблице приведены собранные из литературы данные по связыванию мускариновых антагонистов. Помимо аммониевой группы эти соединения содержат эфирную или сложноэфирную группу или являются простыми алкиламмониевыми солями без полярных заместителей. Для настоящего анализа выбирали особенно объемистые соединения. Значения $\log P$ для этих лигандов вычисляли согласно аддитивной схеме, используя константы для фрагментов молекул^{8,16} и программу PRO LOGP (ver.2.0) фирмы CompuDrug LTD (Будапешт). Поскольку все изученные антагонисты содержат при pH 7,5 атом четвертичного азота, при вычислениях не учитывали его инкремент и все вычисленные константы $\log P'$ поровну смещены в отношении реальных значений $\log P$ для этих лигандов.

Значения MR вычисляли с помощью той же программы, исходя из констант для фрагментов молекул, опубликованных в¹⁶.

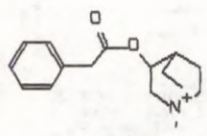
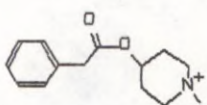
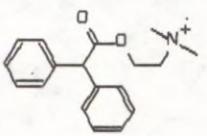
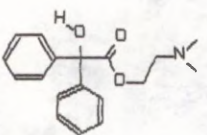
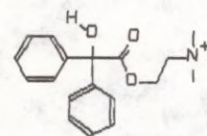
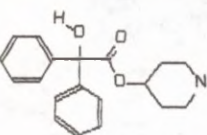
Таблица
Свойства мускариновых антагонистов.

No	Лиганд	pK_d	$\log P'$	MR	ссылка
1.		3.53	4.95	58.5	9
2.		3.57	4.64	48.5	9
3.		4.45	6.48	72.8	9
4.		4.59	5.73	59.3	10
5.		5.04	7.19	79.6	9
6.		5.18	6.54	69.8	10
7.		5.39	7.63	71.2	10

Продолжение Таблицы

No	Лиганд	pK _a	log P'	MR	ссылка
8.		7.03	8.53	94.0	9
9.		7.02	8.22	94.1	10
10.		3.97	4.32	56.9	10
11.		4.70	4.43	67.3	10
12.		5.28	5.53	68.8	10
13.		6.41	6.11	91.6	10
14.		5.34	4.25	67.7	11
15.		5.43	4.60	63.0	11

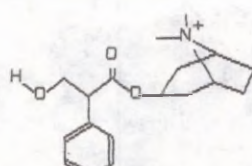
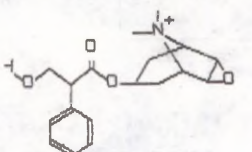
Продолжение Таблицы

No	Лиганд	pK_d	$\log P'$	MR	ссылка
16.		5.80	5.08	77.5	12
17.		6.34	4.91	74.9	12
18.		7.20	5.92	92.0	12
19.		8.02	3.74	88.9	13
20.		8.64	4.25	93.5	13
21.		9.40	4.41	96.1	14

Продолжение Таблицы

No	Лиганд	pK _d	log P'	MR	ссылка
22.		9.89	5.08	103.3	13
23.		8.07	4.83	90.3	13
24.		9.58	6.38	104.3	15
25.		9.70	3.94	83.6	13
26.		9.85	1.97	83.7	13

Продолжение Таблицы

No	Лиганд	pK_d	$\log P'$	MR	ссылка
27.		9.96	4.46	88.2	13
28.		10.1	2.50	88.3	14

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимная зависимость параметров $\log P'$ и MR для рассматриваемой серии антагонистов представлена на Рис.1. Как видно, лиганды разделяются в подгруппы, отражая негативные инкременты гидрофобности для групп $-COO-$ и $-O-$, которые применялись для расчета значений $\log P'$. Таким образом, для данной реакционной серии не существует простой корреляции между значениями $\log P'$ и MR. Последний факт позволяет различить эффекты гидрофобности и "объема" на связывание антагонистов с мускариновым рецептором.

Зависимости pK_d для мускариновых антагонистов от $\log P'$ и MR представлены на Рис. 2 и 3. Применением констант MR для характеристики структуры лигандов получали единую линейную зависимость для алкиламмониевых ионов, простых и сложных эфиров:

$$pK_d = c' + \psi MR \quad (2)$$

где $c' = -0,3 + 0,6$ и $\psi = 0,077 + 0,008$ (коэффициент корреляции

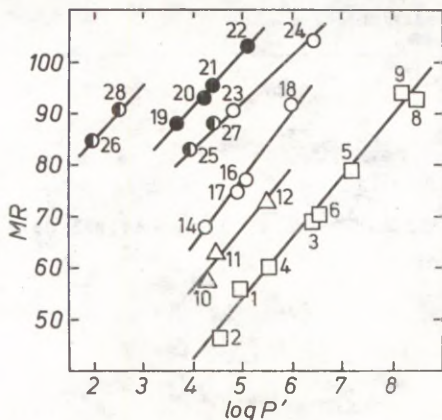


Рис.1. Зависимость MR от $\log P'$ для серии мускариновых антагонистов. Данные из таблицы, \square - алкиламмониевые ионы, Δ - эфиры, \bullet - бензилаты, \bullet - тропаты, \circ - остальные сложные эфиры.

0,913). От этой зависимости отклоняются бензилаты и тропаты, показывая наклоны $\psi = 0,12 + 0,03$ (коэфф. корр. 0,947) и $\psi = 0,048 + 0,005$ (коэфф. корр. 0,990), соответственно.

В отличие от графика на Рис.2, корреляция pK_d с $\log P'$ дает параллельные линейные зависимости, как показано и в предыдущих работах^{6,7}. Разницы в отрезках ордината с' сопоставимы с отрицательными значениями констант для различных полярных заместителей в структуре лигандов. Таким образом можно заключить, что сходство мускариновых лигандов определяется скорее "объемом", чем гидрофобностью молекул. Это означает, что разделение зависимости pK_d от $\log P'$ на разные части не может быть свидетельством о различных типах связывания лигандов и, по всей вероятности, является результатом различий в значениях $\log P'$ для эфиров, сложных эфиров и алкиламмониевых ионов.

Серия бензилатов характеризуется более крутым наклоном зависимости pK_d от $\log P'$, как было показано и раньше⁶. Аналогичное явление можно видеть на Рис.2, где представлена зависимость pK_d от MR. Последний факт подтверждает представления о различном механизме взаимодействия этих лигандов с рецептором по сравнению с остальной реакционной серией.

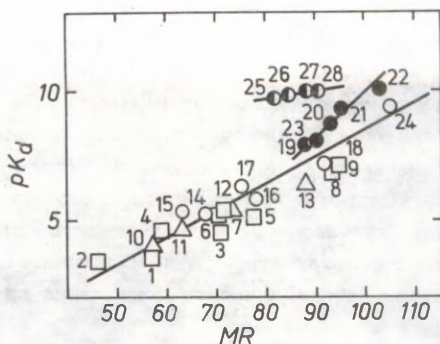


Рис. 2. Зависимость pK_d от MR для мускариновых антагонистов, приведенных в таблице. Используемые символы дефинированы в подписи к рисунку 1.

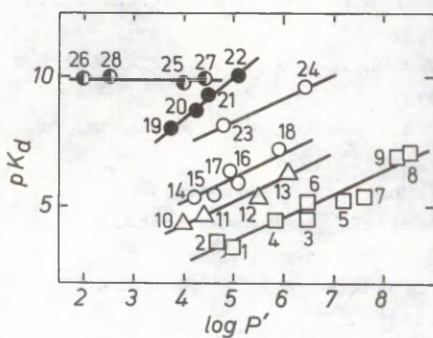


Рис. 3. Зависимость pK_d от $\log P'$ для мускариновых антагонистов, приведенных в таблице. Используемые символы дефинированы в подписи к рисунку 1.

От общей корреляции отклоняются также данные для эфиров троповой кислоты: несмотря на вариации в "объеме" этих лигандов, соответствующие значения pK_d останутся близкими, показывая отсутствие соответствующих структурных эффектов. Важно отметить, что аналогичное явление наблюдается при корреляции с применением констант $\log P'$ (рис.3).

В итоге, сродство мускариновых лигандов очевидно зависит от "объема" лигандов, количественной характеристикой которого являются константы молекулярной рефракции MR. В достаточно хорошем приближении применение этих параметров дает общую зависимость между структурой и активностью мускариновых антагонистов, хотя физическое содержание проявляемых эффектов пока окончательно не ясно.

Для дальнейшего анализа разных механизмов связывания бензилатов и тропатов будет проведен анализ кинетики процесса связывания этих лигандов.

ЛИТЕРАТУРА

1. F.V.Abramson, R.B.Barlow, F.M.Franks, F.V.M.Pearson, Br.J.Pharmacol., 51, 81 (1974).
2. F.V.Abramson, R.B.Barlow, M.G.Mustafa, R.P.Stephenson, Br.J.Pharmacol., 37, 207 (1969).
3. R.W.Baker, C.H.Chotia, P.Pauling, T.J.Petcher, Nature, 230, 439 (1971).
4. R.B.Barlow, K.A.Scott, R.P.Stephenson, Br.J.Pharmac. Chemother., 21, 509 (1963).
5. H.R.Ing, Science, 109, 264 (1949).
6. J.Järv, T.Bartfal, Acta Chem.Scandinavica, B36, 489 (1982).
7. А.Э.Тропша, С.В.Нижний, Л.С.Ягужинский, Биооргани.Химия, 11, 1402 (1895).
8. C.Hansch, A.Leo, S.H.Unger, K.H.Kim, D.Nikaitani, E.J.Lien, J.Med.Chem., 16, 1207 (1973).
9. A.Gabrielevitz, Y.Kloog, A.Kalir, D.Balderman, M.Sokolovsky, Life Sci., 26, 89 (1989).
10. F.V.Abramson, R.B.Barlow, M.G.Mustafa, R.P.Stephenson, Br.J.Pharmacol., 37, 207 (1969).

11. М.Х.Эллер, Я.Л.Ярв, П.Я.Палумаа, Реакц. способн. орган. соедин., 23, 370 (1986).
12. E.C.Hulme, N.J.M.Birdsall, A.S.V.Burgen, B.Mehta, Mol. Pharmacol, 14, 737 (1978).
13. М.Х.Эллер, Я.Л.Ярв, Э.Х.Лоодмаа, Реакц. способн. орган. соедин.
14. J.Järv, R.Sillard, T.Bartfai, Proc.Acad.Sci.Estonian SSR. Chemistry, 36, 172 (1987).
15. K.Ensing, R.A.De Zeeuw, Pharmaceut. Res., 3, 327 (1986)
16. C.Hansch, A.Leo, Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology, Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto 1979.

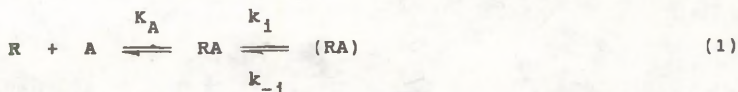
КИНЕТИКА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СЛОЖНОЭФИРНЫХ АНТАГОНИСТОВ
С МУСКАРИНОВЫМ РЕЦЕПТОРОМ

М.Х.Эллер, Я.Л.Ярв и Э.Х.Лоодмаа

Поступило 23 ноября 1989 г.

Определены кинетические параметры взаимодействия нерадиоактивных антагонистов с мускариновым рецептором коры больших полушарий мозга крыс, используя в качестве радиоактивного репортерного лиганда N-метил-[³H]скополамин. Опыты проводились при pH 7,4 и 25°C. Показано, что эфиры бензиловой и троповой кислот инициируют процесс конформационной изомеризации рецептор-лигандного комплекса. Изменение структуры ацильного фрагмента этих сложных эфиров приводит к изменению кинетического механизма процесса связывания антагониста, что проявляется в количественной зависимости активности антагонистов от их строения.

Исследование кинетики связывания некоторых радиоактивных антагонистов с мускариновым рецептором выявило сложный механизм этого процесса^{1,2,3}, наиболее характерной чертой которого оказалась медленная изомеризация исходного рецептор-лигандного комплекса в медленно диссоциирующую форму (RA):



Последний комплекс определяется методами фильтрации и цен-

трифугирования, обычно применяемыми для определения связанного с мембранами радиолиганда¹.

В соответствии с этой схемой, суммарная реакция связывания лиганда является обратимым процессом и тем самым ее можно характеризовать константой диссоциации K_d . Однако, этот параметр, совпадающий с константой диссоциации, определяемой в равновесных условиях, имеет сложное содержание:

$$K_d = K_A \cdot K_1 \quad (2)$$

где $K_1 = k_{-1}/k_1$. Константы K_A и K_1 могут быть определены по данным кинетического анализа.

До последнего времени методы кинетического анализа были приложимы только в случае радиоактивных лигандов, что существенно ограничивало область применения кинетического подхода. В нашей предыдущей работе⁴ из этой серии была предложена методика изучения кинетики взаимодействия с рецептором нерадиоактивных лигандов при использовании одного радиоактивного "репортерного" лиганда. В настоящей работе такая методика используется для исследования взаимодействия некоторых нерадиоактивных мускариновых антагонистов с мембранным мускариновым рецептором коры мозга крыс.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

N-метил-[³H]скополамин (72 Ки/ммоль) - коммерческий препарат фирмы "Amersham". Атропин, N-метилатропин, скопол-амин и бензоилхолин - продукты фирмы "Sigma" - применялись без дополнительной очистки. N-Метилхинуклидинил бензилат, холинбензилат, N,N-диметиламиноэтилбензилат и холиновый эфир фенилциклогексилгидроксиуксусной кислоты были синтезированы и любезно предоставлены нам для проведения экспериментов проф. Н.Н.Годовиковым, ИФЗ АН СССР, Москва.

Холиновый эфир фенилуксусной кислоты был синтезирован из диметиламиноэтанола и хлорангирида фенилуксусной кислоты и продукт метилирован с помощью CH_3I по известным методикам⁵. Структуру и чистоту полученных соединений проверяли по спектрам ЯМР и методом ВЭЖХ (растворитель тетрагидрофуран: H_2O 7:3, колонка "Zorbax ODS", 46X250mm).

Все остальные реагенты были марки ч.д.а., "Реахим".

Препарат коры мозга крыс был приготовлен, как описано

раньше⁶. Связанную с мембранами радиоактивность определяли методом фильтрации через стекловолокнистые фильтры GF/B ("Whatman"). Кинетические эксперименты проводились в 0,05M K-фосфатном буфере, pH 7,40; 25°C.

Теоретические основы и экспериментальные методы кинетических измерений были описаны раньше⁴. В качестве "репортерного" лиганда использовали N-метил-[³H]скополамин и опыты проводились при избытке этого лиганда (1нМ), по сравнению с концентрацией рецептора (5-10 пМ), что достаточно для обеспечения протекания процесса в псевдо-мономолекулярных условиях. Кинетику связывания радиолиганда наблюдали в присутствии разных концентраций нерадиоактивного антагониста. Полученные кинетические кривые описывались уравнением скорости, включающим один или два экспоненциального члена в зависимости от характера изучаемого процесса:

$$B_t = B_{ns} + \sum_1 B_{spi} \cdot e^{-k_{d1} t} \quad (3)$$

где B_t - концентрация связанного с мембранами радиолиганда в момент времени t , B_{ns} - концентрация неспецифически связанного радиолиганда, B_{spi} - максимальная концентрация специфически связанного радиолиганда с фракцией рецептора i . Далее были построены графики зависимости наблюдаемых констант скорости от концентрации добавленного нерадиоактивного антагониста. Данные обрабатывались на ЭВМ РС/XT нелинейным методом наименьших квадратов.








РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Анализ кинетики.

Нерадиоактивные антагонисты, структурные формулы которых приведены в Таблицах 1 и 2, влияли двумя способами на кинетику связывания N-метил-[³H]скополамина с мембранным рецептором. Некоторые из изученных веществ вызывали увеличение наблюдаемой скорости связывания радиолиганда, что свидетельствует о изомеризации рецептор-лигандного комплекса, как показано в работе⁴. В этом случае кинетические кривые были

Таблица 1

Кинетические данные взаимодействия антагонистов с мускариновым рецептором, 25°C, pH 7,40

АНТАГОНИСТ	K_A нМ	$10^2 k_1$ с ⁻¹	$10^4 k_{-1}$ с ⁻¹	K_d нМ	K_1	MR	MR _{alk}	ссылка
Ph 1. HOCC(O)OC ₂ H ₄ N(CH ₃) ₂	38 ±13	3,4±0,6	68 ±10	9,6 ±1,7	0,20	87,9	24,9	-
Ph 2. HOCC(O)OC ₂ H ₄ N ⁺ (CH ₃) ₃	9,2±2,2	3,3±0,5	50 ± 9	2,3 ±0,2	0,15	92,0	28,9	-
Ph 3. HOCC(O)O  N-Me	5,5±3,1	1,4±0,3	6,7±0,8	0,40±0,03	0,05	95,1	32,1	2
Ph 4. HOCC(O)O  N ⁺ -Me	5,0±2,3	4,6±0,5	14 ±4	0,13±0,03	0,03	103,3	40,3	4
Ph 5. HOCC(O)O  N	1,3±0,5	1,2±0,3	1,3±0,4	-	0,01	97,7	34,7	9
Ph 6. HOCH ₂ CHC(O)O  NMe	6,3±2,0	6,0±1,0	10 ± 1	0,20±0,03	0,017	82,6	39,3	-
Ph 7. HOCH ₂ CHC(O)O  N ⁺ Me ₂	3,0±1,0	6,1±1,0	21 ± 3	0,11±0,02	0,034	88,2	44,9	-
Ph 8. HOCH ₂ CHC(O)O  NMe	3,7±1,2	3,0±0,5	30 ± 7	0,14±0,03	0,05	84,8	41,5	-
Ph 9. HOCH ₂ CHC(O)O  NMe ₂	9,7±2,1	11,9±0,8	9 ± 4	0,082±0,008	0,008	90,4	47,1	3

обработаны уравнением скорости (3) с двумя экспоненциальными членами.

Гиперболическая зависимость констант скорости, полученных из первого экспонента, от концентрации антагониста (рис.1):

$$k_1 = \frac{k_1 [A]}{K_A + [A]} \quad (4)$$

допускает оценку значений K_A и k_1 . По величине второго экспонента оценивается значение константы k_{-1} ⁴. Расчитанные константы приведены в Таблице 1.

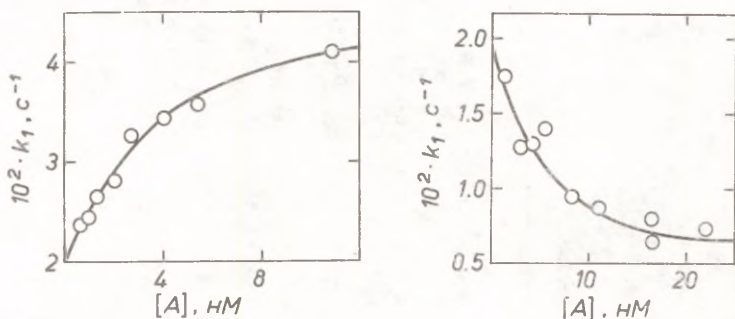


Рис.1. Влияние скополамина на наблюдаемые константы скорости связывания N-метил-³H-скополамина с мускариновым рецептором коры мозга крыс. 0,05 М К-фосфатный буфер, pH 7,4; 25°C.

Рис.2. Влияние холинового эфира фенилциклогексилгидроксиуксусной кислоты на наблюдаемые константы скорости связывания N-метил-³H-скополамина с мускариновым рецептором коры мозга крыс. 0,05 М К-фосфатный буфер, pH 7,4; 25°C.



Некоторые другие антагонисты вызывали торможение скорости связывания радиолиганда λ^* , что выражается в уменьшении наблюдаемых констант скорости, как показано на рис.2. В этом случае можно оценить только константу обратимого связывания нерадиоактивного антагониста с рецептором:

$$k_1 = \frac{k_1 [A^*]}{(1 + [A]/K_d) K_A^* + [A^*]} + k_{-1} \quad (5)$$

Полученные этим методом результаты приведены в Таблице 2.

Таблица 2

Данные по взаимодействию антагонистов с мускариновым рецептором, 25°C, pH 7,40.

Антагонист	K _A нМ	K _d нМ	MR	ссылка
10. $\text{HOCC(O)OC}_2\text{H}_4\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ сyC ₅ H ₉ Ph	8,5±0,8	9,0±0,3	90,2	-
11. PhC(O)OC ₂ H ₄ N ⁺ (CH ₃) ₃	3760±540	3550±160	63,0	-
12. PhCH ₂ C(O)OC ₂ H ₄ N ⁺ (CH ₃) ₃	4530±380	4010±730	67,7	-
13. PhCH ₂ C(O)O-  N ⁺ Me ₂	-	457	74,9	9
14.  N-Me Ph Ph	-	1,0	99,2	9
15. $\text{HOCC(O)OC}_2\text{H}_4\text{N}^+\text{Et}_2\text{Me}$ сyC ₆ H ₁₁ Ph	-	0,26	105,6	10

2. Зависимости структура - активность.

Помимо изученных в данной работе соединений в этом сообщении рассматриваются также некоторые литературные данные для сложнотерпеноидных антагонистов (см Табл. 1 и 2), в том числе и данные для радиоактивных лигандов, в случае которых были проведены прямые кинетические измерения^{1,2,3}.

Для корреляции данных по связыванию антагонистов с мускариновым рецептором в настоящей работе будут использоваться параметры молекулярной рефракции. Соответствующие величины

как для всей молекулы сложного эфира, так и для алкильного заместителя этих соединений, рассчитывались по аддитивной схеме с использованием соответствующих констант для фрагментов молекул⁸.

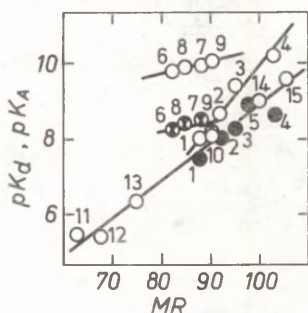


Рис. 3. Зависимость pK_d (○) и pK_A (●) (бензилаты), (⊗) (тропаты) для мускариновых антагонистов от параметра молекулярной рефракции, MR. Номера точек соответствуют Таблицам 1 и 2.

Корреляция pK_d константами MR дает линейную зависимость (рис 3):

$$pK_d = \text{const} + \psi MR \quad (6)$$

Как видно, в этих координатах данные для антагонистов разбиваются на три группы, которые охватывают тропаты ($\psi=0,046+0,004$), бензилаты ($\psi=0,14+0,02$) и остальные сложные эфиры ($\psi=0,10+0,01$).

На последующем этапе в этот анализ были включены константы pK_A . Как видно, в случае бензиловых эфиров эти данные согласуются с корреляцией между pK_d и MR для остальных сложных эфиров. В то же время данные для тропатов составляют отдельную серию, указывая на факт, что сродство последних лигандов практически не зависит от их строения.

Мускариновые антагонисты, которые могут вызывать изомеризацию рецептор-лигандного комплекса, характеризуются также второй константой $K_1 = k_{-1}/k_1$. Этот параметр, рассчитанный как соотношение констант скорости k_{-1} и k_1 , также зависит от строения лиганда. Однако в этом случае можно достичь более четкой картины, если константы pK_1 сопоставляются с MR для алкильного заместителя этих эфиров (рис.4). Как видно, в

случае меньших заместителей получается линейная зависимость, но при более высоких значениях MR этот параметр не оказывает влияние на pK_1 и на графике проявляется излом. Корреляция тех же параметров MR_{alk} с pK_A дает аналогичную зависимость (рис. 4).

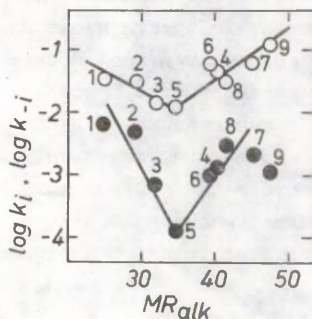
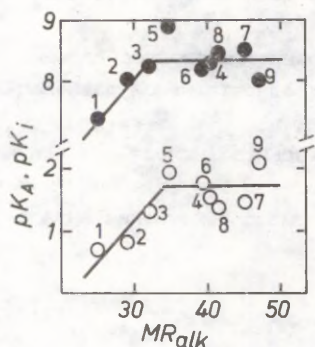


Рис. 4. Зависимость pK_A ● и pK_1 ○ от строения алкильной части сложнэфирных антагонистов. Номера точек соответствуют Таблице 1.

Рис. 5. Влияние структуры алкильной части сложнэфирных антагонистов на скорость конформационной изомеризации рецептор-лигандного комплекса, k_1 ○ и k_{-1} ●. Номера точек соответствуют таблице 1.

Процесс конформационной изомеризации рецептор-лигандного комплекса достигает в обоих направлениях минимальной величины и дальнейшее увеличение "объема" заместителя приведет к некоторому увеличению констант скорости k_1 и k_{-1} (рис. 5). В итоге, эти эффекты являются похожими в случае обеих констант скорости.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе измерена кинетика взаимодействия семи нерадиоактивных антагонистов с мускариновым рецептором, используя при этом один радиоактивный лиганд как предложено Эллер и др.⁴. Полученные результаты позволяют разделить эти

классические мускариновые антагонисты на подгруппы по кинетическому механизму их связывания с рецептором. При этом можно четко различить две подгруппы. Для первой подгруппы антагонистов характерна изомеризация рецептор-лигандного комплекса и этот процесс можно прямо исследовать методом кинетического анализа. При этом определяются константа K_A и константа скорости изомеризации комплекса.

В случае второй подклассы антагонистов процесс ассоциации лиганда можно описывать в рамках одностадийной равновесной схемы связывания лиганда.

Последний результат можно объяснить исходя из двух представлений. Во-первых, возможно, что эти антагонисты не вызывают изомеризацию комплекса и процесс связывания антагониста действительно протекает по схеме:



где $K_d = k_{-1}/k_1$. С другой стороны, процесс связывания этих лигандов с рецептором может включать также изомеризацию комплекса, которая, однако, является слишком быстрой для того, чтобы быть обнаруженной используемыми методами эксперимента. В последнем случае наблюдаемая константа K_d является комплексным параметром, который имеет такое же значение как показано уравнением (2). Выбор между этими двумя механизмами невозможно провести на основе данных по кинетике и в данном случае были применены для детального анализа механизма связывания лиганда количественные зависимости между строением и активностью. В этом анализе применялись также дополнительные данные из литературы.

Из рис. 3 видно, что константы pK_d и pK_A для бензилатов образуют две отдельные прямые с различными наклонами, свидетельствующими о различном механизме взаимодействия лиганда с белком: в одном случае одностадийный механизм комплексообразования, во втором - механизм со стадией изомеризации. В то же время значения K_d для сложных эфиров # 10, 11 и 12 хорошо согласуются с графиком для pK_A , что возможно в том случае, если и для последних соединений соблюдается одностадийная реакционная схема комплексообразования.

Ситуация является более сложной в случае тропатов, для которых также получаются отдельные корреляции r_{K_D} и r_{K_A} от MR . Но эти зависимости имеют наклоны, наблюдаемые значения которых значительно меньше по сравнению с соответствующими величинами для других сложных эфиров. Очевидно, что влияние тех факторов строения, учитываемых через параметры MR , в случае тропатов насыщено. С другой стороны, изомеризационный процесс увеличивает значительно наблюдаемое сродство тропатов к рецептору, что следует из значительной разницы между величинами r_{K_D} и r_{K_A} , равной значению r_{K_I} (см. уравн. (2)).

До сих пор изомеризационная стадия обнаружена в случае бензилатов и тропатов. Однако даже малые изменения в структуре ацильного фрагмента этих веществ приводят к изменению кинетического механизма связывания лиганда. В то же время структуру алкильной группы сложноэфирных антагонистов можно варьировать в более широких пределах без изменения механизма связывания лиганда. Эти изменения структуры лиганда влияют на эффективность их связывания как и на изомеризационное равновесие. Для более подробного анализа последних эффектов нами используются константы MR для алкильного заместителя. Оказывается, что в этом случае данные для тропатов и бензилатов можно анализировать в рамках единой реакционной серии.

Примечательно, что один и тот же фактор специфичности проявляется дважды на следующих друг другу стадиях рецептор-лигандного взаимодействия. Ранее подробный эффект был обнаружен в ферментативных реакциях, при которых один и тот же фактор строения субстрата (гидрофобность) проявляется как на стадии нековалентного связывания, так и на последующей стадии катализа. Однако здесь можно указать лишь на формальную аналогию между процессами рецептор-лигандного и фермент-субстратного взаимодействия, так как пока неясно физическое содержание корреляций, наблюдаемых между сродством лиганда и параметром MR . Это не позволяет более подробно обсуждать и природу эффекта "двойной специфичности", описанной в этой работе.

Последняя часть обсуждения затрагивает структурные зависимости для констант скорости k_1 и k_{-1} . Из рис. 5 видно,

что при сопоставлении $\log k_1$ и $\log k_{-1}$ с константами MR_{alk} в обоих случаях проявляется четкий минимум, очевидно свидетельствующий о важной роли структурного соответствия строения лиганда и активного центра рецептора. Для остатка хинуклидинила скорость изомеризационных процессов является наименьшей. Следовательно, в случае этой структуры обнаруживается наиболее высокий активационный барьер для конформационного перехода комплекса.

Конформационное изменение рецептор-лигандного комплекса на изомеризационной стадии можно представить следующим образом:



Основное различие между комплексами RA и (RA) заключается в "глубине" внедрения молекулы лиганда. Можно высказать предположение, что подобное явление изомеризации характеризует и другие клеточные рецепторы. При этом можно высказать предположение, что связывание лиганда и дальнейшее его "внедрение" в структуру рецептора происходит в одном из центров связывания лиганда, либо в районе канала, являющегося в ряде случаев составной частью рецепторного комплекса. Важно, что блокирование канала антагонистом также ингибирует передачу сигнала через клеточные мембраны.

ЛИТЕРАТУРА

1. J.Järv, В.Нedlund, Т.Вartfai, J.Biol.Chem., 254, 5595 (1979).
2. J.Järv, R.Sillard, Т.Вartfai, Proc. Acad. Sci. Estonian SSR. Chemistry, 36, 172 (1979).
3. М.Еллер, J.Järv, Neurochem. Int., in press (1989).
4. М.Х.Эллер, Я.Л.Ярв, П.Я.Палумаа, Реакц. способн. орган. соедин., 25, 54 (1988).
5. Органикум, Мир, Москва, 1979.

6. Ю.Л.Лангел, А.А.Ринкен, Л.Я.Тяжепылд, Я.Л.Ярв, Нейрохимия, 1, 343 (1982).
7. С.Hansch, А.Leo, S.H.Unger, К.Н.Kim, D.Nikaitani, E.J.Lien, J.Med. Chem., 16, 1207 (1973).
8. Р.Г.Силлард, Я.Л.Ярв, Т.Бартфай, Биол.мембраны, 2, 426 (1985).
9. E.C.Hulme, N.J.M.Birdsall, A.S.V.Burgen, B.Mehta, Mol. Pharmacol, 14, 737 (1978).
10. K.Ensing, R.A.DeZeeuw, Pharmaceut.res., 3, 327 (1986).

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ
РЕАКЦИОННОГО ПОЛЯ НА РЕЗОНАНС В ДВУХЗАМЕЩЕННЫХ ЭТИЛЕНАХ.

Тоомас Таим и Мати Карельсон

Лаборатория химической кинетики и катализа, Тартуский
университет, ул. Якоби 2, 202400 г. Тарту, Эстонская ССР

Поступило 29 авг. 1989

Проведено квантово-химическое исследование четырех
двухзамещенных этиленов с использованием полуэмпиричес-
ких модели AM1 SCF и SCRF. Наблюдалось заметное влия-
ние полярности растворителя на энергии резонанса.

1. Введение.

Полярный резонанс играет важную роль в объяснении мно-
гих явлений, таких как химическая структура и реакционная
способность, различные спектры молекул и полярность соедине-
ний. В последние годы появились экспериментальные данные,
указывающие на то, что полярный резонанс -- явление не чисто
внутримолекулярное, а зависящее также и от среды. В формаль-
ных моделях типа линейности свободных энергий (ДСЭ) при этом
появляются перекрестные члены, указывающие, что эффекты ре-
зонанса и среды не являются независимыми друг от друга /1/.
По данной причине теоретическое исследование влияния раство-
рителя на электронную структуру молекул имеет значительную
важность.

В настоящей статье приводятся результаты квантово-хими-
ческого исследования влияния растворителя на полярный резо-
нанс в модельных двухзамещенных этиленах. Влияние раствори-

теля на электронную структуру молекул вычислялось в рамках модели самосогласованного реакционного поля (ССРП) /2,3/.

Центральной в модели ССРП является использование в уравнении Шредингера для полярных молекул растворенного вещества модифицированного гамильтониана \hat{H}' следующей формы /2/:

$$\hat{H}' = \hat{H}_0 + \Gamma \langle \Phi | \hat{\mu} | \Phi \rangle, \quad (1)$$

где Φ -- электронная волновая функция молекулы, $\hat{\mu}$ -- оператор дипольного момента, и \hat{H}_0 -- гамильтониан изолированной молекулы. Коэффициент Γ в последнем члене (тензор реакционного поля) является функцией диэлектрических свойств растворителя и размеров молекулы. Согласно теории Кирквуда-Онсагера/4,5/:

$$\Gamma = \frac{2(\epsilon + 1)}{(2\epsilon - 1)V_0}, \quad (2)$$

где ϵ обозначает диэлектрическую постоянную растворителя и V_0 -- объем полости, в которой располагается молекула растворенного вещества. Использование макроскопической диэлектрической постоянной растворителя в выражении обосновано в случае среднего во времени ориентационной поляризации молекул растворителя в поле растворенной молекулы.

Электронная энергия растворенной молекулы в диэлектрической среде вычисляется путем решения соответствующих одноэлектронных уравнений Фока

$$\hat{h}'_i u_i = \epsilon_i u_i, \quad (3)$$

с использованием процедуры самосогласованного поля/2,3/. Здесь u_i обозначает молекулярную орбиталь с энергией ϵ_i , и \hat{h}'_i -- одноэлектронный гамильтониан, соответствующий \hat{H}' . Электронная энергия молекулы вычисляется по формуле

$$E_{el} = \sum_{ij} P_{ij} H_{ij} + 1/2 \sum_{ijkl} P_{ij} P_{ij} (\langle ij|kl \rangle - 1/2 \langle ik|jl \rangle) \quad (4)$$

где P_{ij} и P_{ii} обозначают соответствующие элементы матрицы плотности, H_{ij} -- элемент модифицированного одноэлектронного гамильтониана корня, и $\langle ij|kl \rangle$ и $\langle ik|jl \rangle$ -- двухэлектронные интегралы отталкивания. Полная энергия вычисляется как:

$$E_{tot} = E_1 + \sum_{k>1} \frac{Z_k * Z_1}{R_{k1}} + \Gamma \sum_k Z_k R_k * \langle \Phi | \hat{\mu} | \Phi \rangle \quad (5)$$

где суммирование происходит с охватом всех ядер в молекуле, Z_k и Z_1 обозначают корневые заряды ядер, R_{k1} -- межядровое расстояние и R_k обозначают их векторы расположения.

Описанный выше метод был реализован нами путем модификации пакета программ MORAC /6/.

2. Используемая система.

Нами был выбран один из наиболее простых типов структур, в которых возможен полярный резонанс: 1,2-двухзамещенные этилены. Представителями +R-заместителей использовались -OH и -NH₂, а -R-заместителей -CHO и -CN. Такой выбор приводит к четырем соединениям, в которых возможен полярный резонанс через двойную связь: HO-CH=CH-CHO, H₂N-CH=CH-CHO, HO-CH=CH-CN, и H₂N-CH=CH-CN. Так как в цис-формах соединений могут иметь место внутримолекулярные водородные связи, обуславливающие трудно учитываемые при анализе резонансных энергий побочные эффекты, были исследованы только транс-формы.

В недавно опубликованных квантово-химических расчетах замещенных этиленов /7-10/ были использованы другие квантово-химические методы и не исследовалось влияние растворителя. Вследствие этого указанные результаты не могут быть непосредственно сопоставлены с нашими.

Энергию резонанса в двухзамещенном этилене мы определяли как изменение энтальпии в гипотетической реакции следующего вида:



где X и Y -- любые из приведенных выше заместителей. Таким образом, энергия полярного резонанса определяется формулой

$$E_{R,XY} = H_{f,XY} - 1/2 (H_{f,XX} + H_{f,YY}) \quad , \quad (6)$$

где $E_{R,XY}$ -- энергия резонанса, H_f -- вычисленная энергия об-

разования вещества, и X и Y представляют соответствующие заместители.

При таком определении энергии возникает следующая проблема: гомозамещенные этилены (XX или YY в наших формулах) могут быть образованы либо путем "разреза" гетерозамещенного (XY) на две части через C-C связь и добавления зеркального изображения к каждой из образованных таким методом половин. При таком подходе энергии соединений XX и YY вычисляются с использованием оптимизированных для гетерозамещенных соединений длин и углов связей. Второй вариант -- оптимизировать также геометрии гомозамещенных этиленов и использовать их вычисленные энергии образования при определении энергии резонанса. Первый метод приводит к более "теоретическому" взгляду на резонанс, так как эффекты геометрической стабилизации будут исключены. С другой стороны, определение резонанса на базе оптимизированных геометрий должно было бы привести к результатам, более сравнимым с экспериментальными данными. Мы использовали оба варианта, и результаты приведены параллельно. Они будут обозначены как "симметричный" (sym) и "оптимизированный" (opt), соответственно.

Для исследования эффекта среды было проведено две серии вычислений. В первой из них использовалась стандартная процедура ССП (вычисления в газовой фазе), во вторую была включена модель реакционного поля с растворителем, имеющим диэлектрическую постоянную $\epsilon=78.5$. Последняя будет ниже обозначена как вычисление "в растворе".

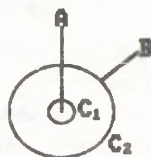
При вычислениях использовалась полуэмпирическая параметризация AM1 Дьюара /11/. Объемы полостей V_0 (см. ур. 2) были вычислены из аддитивных молекулярных рефракций R_f связей, составляющих молекулу. Геометрии были оптимизированы для всех молекул в газовой и конденсированной фазах, за исключением случая гомозамещенных этиленов при вычислениях для "симметричных" энергий резонанса.

3. Результаты и обсуждение.

Энтальпии образования, дипольные моменты, использованные радиусы полостей и оптимальные геометрии исследованных соединений приведены в таблице 1. Конформационный (планарный) угол между связями определяется по схеме:

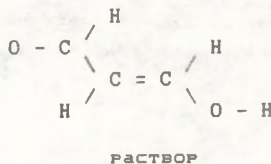
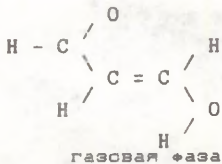
Конформационный угол

A - C₁ - C₂ - B



Все конформационные углы, не приведенные в таблицах, были установлены равными 0 или 180 градусов, чтобы гарантировать компланарность молекул.

Наши результаты указывают на заметное влияние растворителя на электронную структуру многих молекул. Во всех соединениях, где возможно значительное перераспределение зарядов, т. е. в гетерозамещенных соединениях, дипольный момент увеличивается в полярном растворителе, приводя к снижению энтальпии образования по сравнению с газовой фазой. В большинстве случаев геометрические перемены (длины и углы связей) относительно малочувствительны к изменению среды, в которой находится молекула. Тем не менее, для некоторых молекул обнаруживается тенденция к изменениям в направлении более полярных конфигураций, что также приводит к дополнительному увеличению дипольного момента и соответствующему снижению энтальпии системы в результате поляризационных эффектов между растворителем и молекулой растворенного вещества. Например:



Можно также отметить, что когда в газовой фазе NH_2 -группа находится в почти тетраэдрической форме (sp^3 гибридизация), то в растворе оптимальная геометрия является плоской (sp^2). Можно также наблюдать разные геометрические эффекты при оптимизации гомоэтиленов. Наблюдается тенденция к более несимметричным геометриям в растворе по сравнению с симметричными в газовой фазе.

Из таблицы 2 видно, что энергии резонанса увеличиваются с увеличением диэлектрической постоянной растворителя. Это можно считать одним из важнейших результатов данной работы: энергии полярного резонанса отличаются значительно в газовой фазе и в растворе с высокой диэлектрической проницаемостью. В разных формальных теориях эффекта среды [11-15] постулируется линейная зависимость между энергией реакции, свободными энергиями или энергиями активации с одной стороны и параметрами наблюдаемой полярности среды с другой стороны. Наши вычисления показывают, что такой подход может быть приемлем только, если в качестве соединения сравнения используется те с "симметричными" геометриями (см. рис. 1). Если же в качестве уровня сравнения используются оптимизированные геометрии (моделируя условия реального химического эксперимента), то не наблюдается четкой зависимости между энергией резонанса в разных фазах (рис. 1). Это обозначает также, что любого рода предсказания электронных эффектов в соединениях с прямым полярным резонансом на основе квантово-химических вычислений нужно проводить с учетом эффектов среды (например, с использованием метода ССРП).

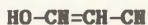
Другой важный вопрос -- обоснованность линейных зависимостей между энергиями резонанса в сериях соединений с одним постоянным заместителем (т.е. X_1Y и XY). Если эффекты энтропии достаточно маленькие, что можно считать верным для наших модельных соединений, зависимости свободных энергии реакции с участием этих соединений должны быть примерно такими же. Чтобы проверить это предположение, была проведена следующая процедура: используя различные значения ϵ , были вычислены энтальпии образования как для геометрии газовой фазы, так и для геометрии раствора, не привлекая дополни-

тельную оптимизацию. Низшая из тех двух энергий для каждой системы была использована при вычислении энергии резонанса. Те энергии резонанса для разных соединений были затем сравнены между собой (Рис. 2). Каждая точка на этих графиках соответствует одной паре вычислений с разными значениями ϵ (и, соответственно, Γ). Даже на основе охваченного нами небольшого числа соединений можно видеть, что эти зависимости могут оказаться как линейными (Рис. 2а), так и нелинейными (Рис. 2б). Соответственно, использование линейных зависимостей на основе параметров Кирквуда-Онсагера для описания экспериментальных эффектов среды в резонансо-связанных системах обосновано не во всех случаях.

Для того, чтобы обобщить выводы, сделанные в данной работе, нужно более широкое исследование подобных систем (например, двухзамещенных бензолов и 1,3-дизамещенных бутадиенов).

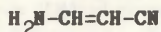
Таблица 1: Вычисленные методом AM1 энергии образования (H_f , kcal/mol), дипольные моменты (D), и геометрии двухзамещенных этиленов.

Примечание: все конформационные углы, не приведенные в таблицах, приравнялись 0 или 180 градусам, чтобы гарантировать соблюдение компланарности.



Переменная	Газ	Раствор
Энергия образования	-2.51	-8.56
Дипольный момент	3.60	3.69
Радиус полости, Å	**	3.038
Длины связей, Å		
C - C	1.35	1.35
C - H (при CN)	1.10	1.10
C - H (при OH)	1.10	1.11
C - O	1.37	1.36
O - H	0.97	0.97
C - C (при CN)	1.41	1.41
C \equiv N	1.16	1.16
Валентные углы, deg		
C - C - H (при CN)	121.4	121.8
C - C - H (при OH)	124.6	125.7
C - C - O	118.1	125.5
C - O - H	107.5	111.4
C - C - C (при CN)	122.3	122.9
C - C - N	179.5	175.7
Конформ. углы, deg		
H - C - O - H (при OH)	3.6	179.8

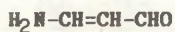
"**" обозначает, что радиус полости не имеет смысла в газовой фазе.



Переменная	Газ	Раствор
Энергия образования	37.66	28.69
Дипольный момент	5.14	6.84
Радиус полости, Å	**	3.148
Длины связей, Å		
C = C	1.36	1.37
C - H (при CN)	1.10	1.10
C - H (при NH ₂)	1.11	1.11
C - N (при NH ₂)	1.37	1.36
N - H	0.99	0.99
N - H	0.99	1.00
C - C (при CN)	1.41	1.41
C ≡ N	1.17	1.17
Валентные углы, deg		
C - C - H (при CN)	123.0	121.6
C - C - H (при NH ₂)	120.5	121.5
C - C - N (при NH ₂)	125.1	124.9
C - N - H	120.1	122.0
C - N - H	119.1	121.4
C - C - C (при CN)	121.5	122.4
C - C - N (при CN)	178.1	175.6
Конформ. углы, deg		
H - N - C - H (при NH ₂)	-174.0	176.9
H - N - H (в NH ₂)	160.7	-174.9

HO-CH=CH-CHO

Переменная	Газ	Раствор
Энергия образования	-68.47	-71.54
Дипольный момент	3.10	5.81
Радиус полости, Å	**	3.049
Длины связей, Å		
C = C	1.35	1.35
C - H (при CHO)	1.10	1.10
C - H (при OH)	1.11	1.11
C - O (при OH)	1.36	1.36
O - H	0.97	0.98
C - C (при CHO)	1.46	1.45
C - H (в CHO)	1.11	1.12
C - O (в CHO)	1.24	1.24
Валентные углы, deg		
C - C - H (при CHO)	121.7	120.6
C - C - H (при OH)	124.6	124.7
C - C - O (в OH)	125.1	118.2
C - O - H (в OH)	109.7	108.6
C - C - C (в CHO)	121.3	121.6
C - C - H (в CHO)	114.5	114.0
C - C - O (в CHO)	123.9	123.7
Конформ. углы, deg		
H - C - O - H (H в OH)	178.2	3.3
H - C - C - H (C в CHO)	10.1	176.8



Переменная	Газ	Раствор
Энергия образования	-25.73	-33.30
Дипольный момент	4.30	6.94
Радиус полости, А	**	3.158
Длины связей, А		
С = С	1.36	1.36
С - Н (при NH ₂)	1.10	1.10
С - Н (при CHO)	1.11	1.11
С - N	1.36	1.36
N - H	0.99	0.99
N - H	0.99	0.99
С - С (при CHO)	1.45	1.46
С - Н (в CHO)	1.12	1.12
С - О (в CHO)	1.24	1.23
Валентные углы, deg		
С - С - Н (при NH ₂)	121.8	122.2
С - С - Н (при CHO)	119.3	120.3
С - С - N	125.6	126.0
С - N - H	120.6	120.0
С - N - H	119.6	122.7
С - С - С (при CHO)	121.6	124.0
С - С - Н (в CHO)	114.8	111.3
С - С - О	124.7	127.7
Конформ. углы, deg		
H - C - N - H	-175.2	0.0
H - C - N - H	163.9	180.0
H - C - C - H (в CHO)	1.2	180.0

HC=CH-CH-CN

Переменная	Газ	Раствор
Энергия образования	76.03	76.09
Дипольный момент	0.03	0.06
Радиус полости, Å	**	2.500
Длины связей, Å		
C = C	1.34	1.34
C - H (этиленные)	1.11	1.11
C - H (водороды)	1.11	1.11
C - C	1.42	1.42
C - N	1.16	1.16
C - C	1.42	1.42
C - N	1.16	1.17
Валентные углы, deg		
C - C - H	122.5	123.3
C - C - H	122.6	122.6
C - C - C	122.2	122.1
C - C - N	178.4	179.8
C - C - C	122.9	121.1
C - C - N	178.4	179.4

ОНС-СН=СН-СНО

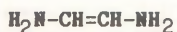
Переменная	Газ		
	симметричные геометрии		опти- мальные
	для NH ₂	для OH	
Энергия образования	-47.20	-47.16	-47.47
Дипольный момент	0.00	0.00	0.94
Длины связей, Å	0.00	0.00	0.00
С - С	1.34	1.34	1.34
С - Н (этиленные	1.10	1.10	1.10
С - Н (водороды)	1.10	1.10	1.10
С - С	1.47	1.48	1.47
С - Н	1.11	1.11	1.11
С - О	1.23	1.23	1.23
С - С	1.47	1.48	1.48
С - Н	1.11	1.11	1.11
С - О	1.23	1.23	1.23
Валентные углы, deg			
С - С - Н	121.2	121.3	122.6
С - С - Н	121.2	121.3	122.6
С - С - С	122.6	122.3	122.2
С - С - Н	115.1	115.4	115.4
С - С - О	123.5	123.1	122.8
С - С - С	122.6	122.3	121.8
С - С - Н	115.1	115.4	115.6
С - С - О	123.5	123.1	122.6
Конформ. углы, deg			
Н - С - С - С	180.0	180.0	180.0
Н - С - С - Н	0.0	10.1	168.2
Н - С - С - О	180.0	180.0	180.0
Н - С - С - С	180.0	180.0	180.0
Н - С - С - Н	0.0	-10.1	164.1
Н - С - С - О	180.0	180.0	180.0

ОНС-СН=СН-СНО (продолжение)

Переменная	Раствор	
	симметричные для обоих	оптичальные
Энергия образования	-47.62	-50.43
Дипольный момент	0.00	4.44
Радиус полости, А	3.224	3.224
Длины связей, А		
С - С	1.34	1.34
С - Н (этиленные)	1.10	1.10
С - Н (водороды)	1.10	1.11
С - С	1.47	1.47
С - Н	1.11	1.12
С - О	1.23	1.24
С - С	1.47	1.46
С - Н	1.11	1.12
С - О	1.23	1.24
Валентные углы, deg		
С - С - Н	122.6	122.6
С - С - Н	122.6	120.3
С - С - С	122.2	124.4
С - С - Н	115.4	116.4
С - С - О	122.8	121.0
С - С - С	122.2	121.5
С - С - Н	115.4	115.3
С - С - О	122.8	121.6
Конформ. углы, deg		
Н - С - С - С	180.0	180.0
Н - С - С - Н	180.0	166.4
Н - С - С - О	180.0	180.0
Н - С - С - С	180.0	180.0
Н - С - С - Н	180.0	15.2
Н - С - С - О	180.0	180.0

HO-CH=CH-OH

Переменная	Газ			раст- вор
	плоские геометрии для CN	для CHO	опти- кальные	
Энергия образования	-75.48	-79.79	-79.73	-79.63
Дипольный момент	0.00	0.00	0.12	2.77
Радиус полости, Å	**	**	**	2.852
Длины связей, Å				
C - C	1.35	1.35	1.35	1.35
C - H (этиленные	1.10	1.10	1.10	1.10
C - H (водороды)	1.10	1.10	1.10	1.10
C - O	1.38	1.37	1.38	1.38
O - H	0.97	0.97	0.97	0.97
C - O	1.38	1.37	1.37	1.37
O - H	0.97	0.97	0.97	0.97
Валентные углы, deg				
C - C - H	124.2	126.2	126.0	124.5
C - C - H	124.2	126.2	126.2	124.4
C - C - O	117.4	123.9	123.3	117.8
C - O - H	106.2	108.7	108.4	106.1
C - C - O	117.4	123.9	123.9	124.1
C - O - H	106.2	108.7	108.6	108.5
Конформ. углы, deg				
H - C - O - H	0.0	180.0	-173.4	0.0
H - C - O - H	0.0	180.0	178.1	180.0



Переменная	Газ	
	симметричные (для обоих)	оптичные
Энергия образования	13.13	8.63
Дипольный момент	0.00	0.08
Длины связей, Å		
C - C	1.36	1.36
C - H (этиленные)	1.11	1.11
C - H (водороды)	1.11	1.11
C - N	1.38	1.40
N - H	0.98	1.00
N - H	0.98	1.00
C - N	1.38	1.40
N - H	0.98	1.00
N - H	0.98	1.00
Валентные углы, deg		
C - C - H	121.6	121.7
C - C - H	121.6	121.6
C - C - N	124.2	124.4
C - N - H	119.8	112.3
C - N - H	118.7	113.8
C - C - N	124.2	124.2
C - N - H	119.8	113.8
C - N - H	118.7	111.9
Конформ. углы, deg		
H - C - C - N	180.0	180.0
H - C - N - H	-174.0	36.4
H - C - N - H	162.0	127.5
H - C - C - N	180.0	180.0
H - C - N - H	174.0	-165.6
H - C - N - H	-162.0	126.4

$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}_2$ (продолжение)

Переменная	Раствор	
	симметричные для CN	опти- мальные
Энергия образования	13.75	8.31
Дипольный момент	0.00	3.24
Радиус полости, Å	3.090	3.090
Длины связей, Å		
C - C	1.38	1.38
C - H (этиленные)	1.11	1.11
C - H (водороды)	1.11	1.11
C - N	1.38	1.40
N - H	0.98	1.00
N - H	0.98	1.00
C - N	1.38	1.41
N - H	0.98	1.01
N - H	0.98	1.01
Валентные углы, deg		
C - C - H	121.7	121.8
C - C - H	121.7	121.9
C - C - N	124.1	123.7
C - N - H	119.1	111.7
C - N - H	120.5	113.0
C - C - N	124.1	125.0
C - N - H	119.1	109.3
C - N - H	120.5	111.7
Конформ. углы, deg		
H - C - C - N	180.0	180.0
H - C - N - H	12.0	17.6
H - C - N - H	169.0	125.2
H - C - C - N	180.0	180.0
H - C - N - H	-12.0	52.2
H - C - N - H	-169.0	119.0

Таблица 2: Энергии образования H_f , энергии резонанса E_R и дипольные моменты μ соединений.

X	Y	ϵ	H_f ккал/моль	μ D	$E_R(\text{взв})$ ккал/моль	$E_R(\text{opt})$ ккал/моль
-OH	-CN	1.0	-2.5	3.60	-2.8	-0.6
		78.5	-8.6	3.89	-6.7	-6.8
-NH ₂	-CN	1.0	37.7	5.14	-6.9	-4.7
		78.5	28.7	6.84	-16.4	-13.5
-OH	-CHO	1.0	-68.5	3.10	-5.0	-4.9
		78.5	-71.5	5.81	-10.0	-6.5
-NH ₂	-CHO	1.0	-25.7	4.30	-8.7	-6.3
		78.5	-33.3	6.94	-17.6	-12.2

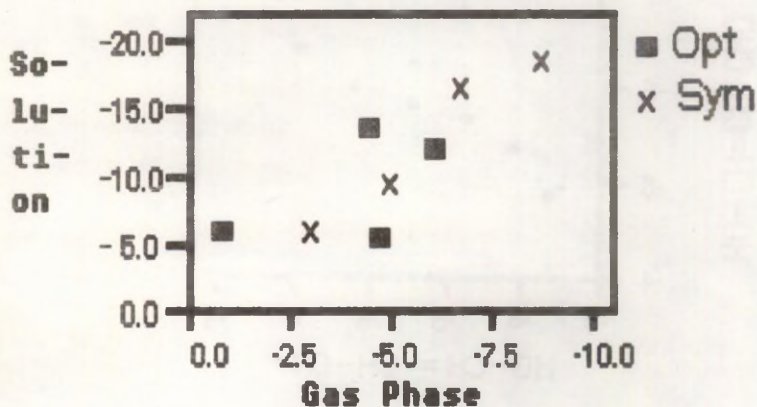


Рис 1: Энергии резонанса 1,2-дизамещенных этиленов в газовой фазе и в растворе.

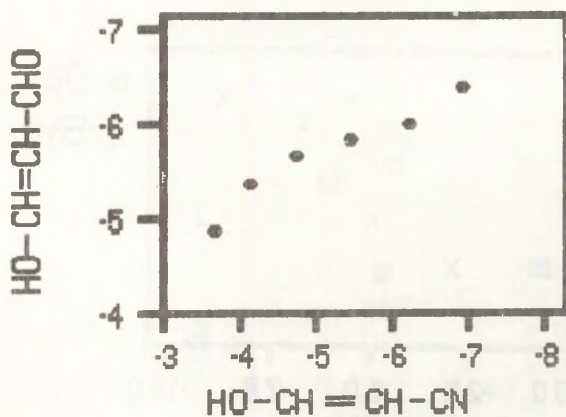
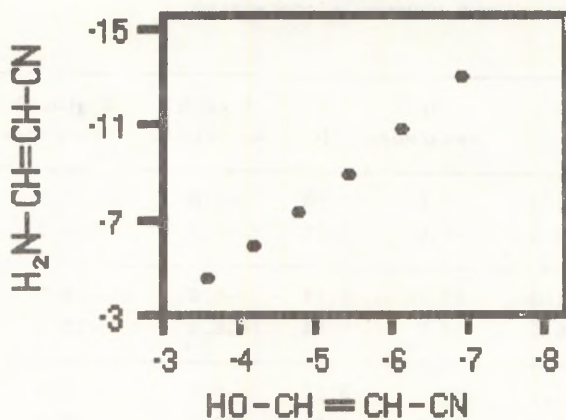


Рис 2: Зависимость энергии резонанса в разных диэлектрических средах.

Использованная литература.

1. В. А. Пальк: Основы количественной теории органических реакций. "Химия", Ленинград 1977, гл 7.
2. O.Tapia and O.Goscinski Mol.Phys. 1975, 29, 1653
3. M.M.Karelson Organic Reactivity (Tartu) 1980, 17, 363.
4. L.Onsager J.Am.Chem.Soc. 1936, 58, 1486.
5. J.G.Kirkwood J.Chem.Phys. 1939, 7, 911.
6. J.J.P.Stewart MOPAC Program Package, QCPE, 1983, No455.
7. M-H.Whangbo and K.K.Stewart J.Org.Chem, 1982, 47, 736.
8. N.Heinrich; W.Koch; G.Frenking. and H.Schwarz J.Am. Chem.Soc 1986, 108, 593.
9. D.A.Dixon; T.Fukunaga and B.E.Smart J.Am.Chem.Soc 1986, 108, 1585.
10. D.A.Dixon and J.S.Miller J.Am.Chem.Soc 1987, 109, 3656.
11. M.J.S.Dewar; E.G.Zoebisch; E.F.Healy and J.J.P.Stewart J.Am.Chem.Soc. 1985, 107, 3902.
12. Advances in Free Linear Energy Relationships. Eds. N. B. Chapman, J.Shorter. Plenum Press, London - N.Y., 1972.
13. C.Reichardt : Solvent Effects in Organic Chemistry, Verlag Chemie, Weinheim, 1979.
14. M.J.Kanlet; J.L.M.Abboud and R.W.Taft Progr. Phys. Org. Chem. 1981, 13, 485.
15. M.Chastrette; M.Rajzmann; M.Chanon and K.F.Purcell J.Am.Chem.Soc. 1985, 107, 1.
16. M.Kupfer; A.Henrion and W.Abraham Z.phys.Chem., 1986, 267, 705.

УДК 541.127; 547.541

ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ ГИДРОЛИЗА БЕНЗОАТОВ

XVII. Щелочной гидролиз *o*-замещенных бензоатов в концентрированных водных растворах n - Bu_4NBr

В.М. Нуммерт, А. Богданов

Тартуский университет, лаборатория химической кинетики и катализа, 202400 г. Тарту, ЭССР

Поступило 02 ноября 1989 г.

Изучена кинетика щелочного гидролиза пяти *o*-замещенных фенилбензоатов $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOC}_6\text{H}_4\text{-X}$ ($\text{X} = 2\text{-NO}_2, 2\text{-Cl}, 2\text{-F}, 2\text{-CH}_3, 2\text{-OCH}_3$) в 1М и в 2,25 М растворе бромистого тетрабутиламмония при 50°C.

Осуществлялась статистическая обработка величин $\lg k$ щелочного гидролиза *o*-замещенных фенилбензоатов совместно с *m*- и *p*-замещенными производными в случае 1М и 2,25 М раствора Bu_4NBr , а также для воды при различных температурах. В качестве параметров заместителей в случае *o*-замещенных производных использовались, кроме констант b^0 , дополнительные шкалы: индукционные константы b_{I} и стерические константы E_{S}^{B} ($E_{\text{S}}^{\text{B}} = \lg k_{\text{H}^+}^{\text{X}} - \lg k_{\text{H}^+}^{\text{I}}$, где k_{H^+} — константа скорости кислотного гидролиза *o*-замещенного фенилбензоата в воде при 50°C).

В предыдущих работах на базе данных кислотной диссоциации бензойных кислот и щелочного гидролиза фенилтозилатов найдено^{1, 2, 3}, что при переходе от воды к концентрированным

растворам $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$, "орто-эффект" значительно уменьшается и разница $\lg k_o/k_n$ становится минимальной (k_o и k_n обозначают константы скорости для орто- и пара-замещенных производных).

Целью настоящей работы было проверить, может ли наблюдаться аналогичное положение также в случае щелочного гидролиза замещенных фенилбензоатов.

В предыдущей работе нами были опубликованы величины констант скорости k ($\text{M}^{-1} \cdot \text{сек}^{-1}$) щелочного гидролиза фенилбензоатов с заместителями в мета- и пара-положениях в I и 2,25 молярном растворе бромистого тетрабутиламмония при 50°C .

В этой публикации приводятся величины $\lg k$ для щелочного гидролиза пяти орто-замещенных фенилбензоатов в I и 2,25 M растворе $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ при 50°C . Также изложены результаты статистической обработки величин $\lg k$ орто-замещенных производных совместно с мета- и пара-замещенными производными, методом мультилинейного регрессионного анализа.

Экспериментальная часть

Кинетика щелочного гидролиза замещенных фенилбензоатов $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOC}_6\text{H}_4\text{-X}$ ($\text{X} = 2\text{-NO}_2, 2\text{-Cl}, 2\text{-F}, 2\text{-CH}_3, 2\text{-OCH}_3$) изучалась в I и 2,25 M растворе бромистого тетрабутиламмония при 50°C . В случае 2- OCH_3 -фенилбензоата, кинетика измерялась также для водной среды при 50°C .

В качестве щелочи применяли гидроокись тетрабутиламмония с концентрацией 0,0223.

Очистка щелочи и бромистого тетрабутиламмония, получение и характеристика исследованных фенилбензоатов (кроме 2- OCH_3 -замещенного) приведены в предыдущих публикациях^{4, 5}.

2- OCH_3 -фенилбензоат синтезировался исходя из бензоилхлорида и гваякола в водном растворе NaOH . Продукт многократно перекристаллизовывался из 50% водного этанола и сушился в вакууме над пятиокисью фосфора: т. пл. $57\text{--}57,5^\circ\text{C}$ ⁶.

Кинетические измерения проводились в псевдомономерных условиях при избытке щелочи. Для кинетических измерений использовалась спектрофотометрическая методика⁵, используя прибор СФ-4А, снабженный ФЭУ и самописцем типа

ЛР.

Константы скорости второго порядка k_2 вычислялись путем деления псевдомолекулярных констант скорости на концентрацию щелочи. Измерения при каждой концентрации если повторялись и вычислялись арифметические средние полученных констант скорости второго порядка k_2 . Вычисленные таким образом константы скорости k_2 и числа дублирующих опытов при каждой концентрации соли приведены в табл. I.

Кинетика щелочного гидролиза 2-ОСН₃-Фенилбензоата в воде без добавок соли измерялась при трех различных концентрациях щелочи при 50°C (см. рис. I). Константа скорости второго порядка вычислялась исходя из зависимости (I):

$$k_1 = k_2 \cdot C_{\text{OH}^-} + \text{Const} \quad (1)$$

где k_1 — константа скорости первого порядка псевдомолекулярной реакции; k_2 — константа второго порядка (см. табл. 2).

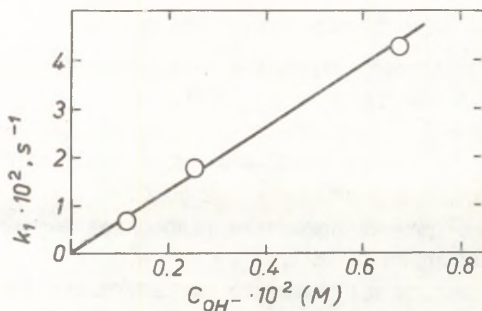


Рис. I. Зависимость k_1 [сек⁻¹] для щелочного гидролиза 2-ОСН₃-Фенилбензоата от C_{OH^-} при 50°C в воде.

Таблица 1

Константы скорости k ($M^{-1} \cdot \text{сек}^{-1}$) для щелочного гидролиза 2-замещенных фенилбензоатов $C_6H_5CO_2C_6H_4-X$ в присутствии добавок $n-Bu_4NBr$ ($C_{OH} = 0,0223 M$) при $50^\circ C$

X	Соли (M)	k ($M^{-1} \cdot \text{сек}^{-1}$)	n^*	L_{HM}
2-NO ₂	2,25	$2,32 \pm 0,04$	6	427
	1,00	$1,21 \pm 0,02$	6	
2-Cl	2,25	$0,471 \pm 0,006$	5	303
	1,00	$0,295 \pm 0,008$		
2-F	2,25	$0,422 \pm 0,004$	6	292,5
	1,00	$0,272 \pm 0,005$		
2-CH ₃	2,25	$0,0633 \pm 0,0019$	6	298
	1,00	$0,0721 \pm 0,00016$		
2-OCH ₃	2,25	$0,0416 \pm 0,0008$	4	298
	1,00	$0,0509 \pm 0,0008$		
3-Cl	2,25	$1,31 \pm 0,04$	6	303
	1,00	$0,622 \pm 0,013$		
	2,25	$1,08 \pm 0,13^{**}$		
	1,00	$0,749 \pm 0,080^{**}$		

n^* — Число опытов при данной концентрации соли

** — в работе ³

Таблица 2

Значения k_1 (сек^{-1}) при различных концентрациях $n-Bu_4NOH$ и k_2 ($M^{-1} \cdot \text{сек}^{-1}$) для щелочного гидролиза 2-OCH₃-фенилбензоата в воде при $50^\circ C$

C_{OH} (M)	$k_1 \cdot 10^3 \cdot \text{сек}^{-1}$	n^*	k_2 ($M^{-1} \cdot \text{сек}^{-1}$)
0,0116	$6,82 \pm 0,19$	4	$0,668 \pm 0,032$
0,0256	$17,80 \pm 0,44$	3	
0,0640	$42,13 \pm 1,14$	3	

Обсуждение результатов

На рисунке 2 изображена зависимость величин $\lg k$ от концентрации бромистого тетрабутиламмония при 50°C . При переходе от воды к 1М раствору $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ в случае всех изученных фенолбензоатов наблюдаются отрицательные солевые эффекты. Однако отрицательные солевые эффекты для орто-замещенных производных превышают аналогичные значения для соответствующих мета- и пара-замещенных производных. Аналогичная ситуация наблюдалась также в случае щелочного гидролиза за-

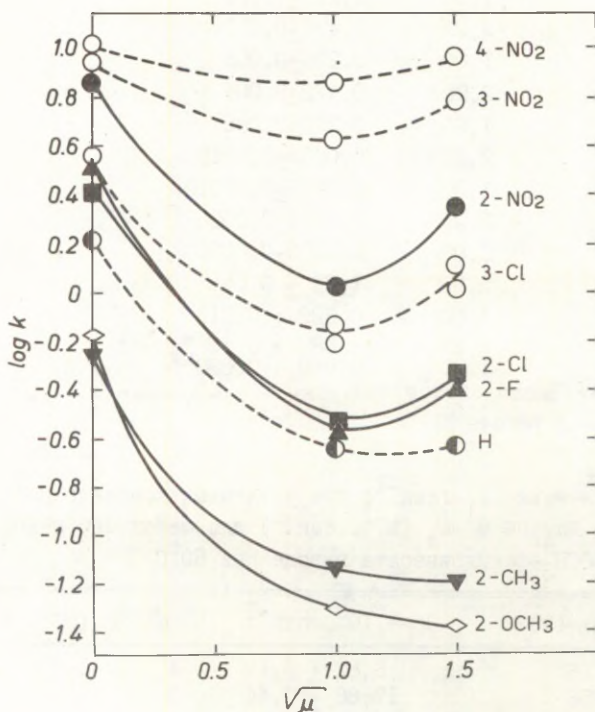


Рис. 2. Зависимость $\lg k$ от $\sqrt{\mu}$ для щелочного гидролиза замещенных фенолбензоатов $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-X}$ при 50°C .

мещенных фенилтозилатов². При щелочном гидролизе фенилтозилатов, в случае водной среды, обнаруженный положительный солевой эффект, при переходе к I и 2,25 М раствору n-Bu₄NBr, значительно уменьшался. При исследовании щелочного гидролиза орто-замещенных фенилбензоатов в водной среде, обнаружены отрицательные "орто-эффекты", которые при переходе к концентрированным солевым растворам бромистого тетрабутиламмония не уменьшаются, а даже увеличиваются. О том же свидетельствуют значения $\sigma_{орто}^o$, найденные исходя из величин lg k щелочного гидролиза орто-замещенных фенилбензоатов (табл.3).

Таблица 3

Величины $\sigma_{орто}^o$, вычисленные исходя из lg k щелочного гидролиза замещенных фенилбензоатов C₆H₅CO₂C₆H₄-X при 50°C

Заместитель X	H ₂ O	1 М	2,25М
		Bu ₄ NBr	Bu ₄ NBr
2-NO ₂	0,628	0,414	0,504
2-Cl	0,171	0,079	0,162
2-F	0,312	0,060	0,137
2-CH ₃	-0,539	-0,251	-0,272
2-OCH ₃	-0,441	-0,338	-0,360
2-N(CH ₃) ₂	-0,486	-	-

Методом мультилинейного регрессионного анализа осуществлялась совместная обработка величин lg k щелочного гидролиза орто-замещенных и мета- и пара-замещенных фенилбензоатов в I и 2,25 молярном растворе n-Bu₄NBr при 50°C, а также в воде при различных температурах согласно уравнению

$$\lg k_{m,n(орто)} = \lg k_0^H + \rho_{m,n(орто)}^o \sigma^o + \rho_{I(орто)}^I \delta_I + \delta_{(орто)}^{E_S^B} \quad (2)$$

При обработке данных был включен также член $\rho_{R(орто)}^o \delta_R^o$, который был исключен как незначимый.

В качестве сравнения, обработка данных осуществлялась также согласно уравнениям:

$$\lg k_{\text{орто}}^X = \lg k_0^H + \rho_{\text{I(орто)}} \sigma_{\text{I}}^{\circ} + \rho_{\text{R(орто)}} \sigma_{\text{R}}^{\circ} + \delta_{\text{(орто)}} E_S^B \quad (3)$$

$$\text{и} \quad \lg k_{\text{M,n}}^X = \lg k_0^H + \rho_{\text{M,n}}^{\circ} \sigma^{\circ} \quad (4)$$

При обработке величин $\lg k$ согласно уравнению (3) было охвачено также значение $\lg k$ для незамещенного производного.

Результаты статистической обработки данных согласно уравнениям (2) и (4) приведены в таблицах 4 и 5.

Данные обрабатывались на ЭВМ "Норд-100", использовалась программа мультилинейного регрессионного анализа, составленная В. А. Пальмом^{7, 8}.

Применяли "рекомендованные" значения σ° из таблиц⁹ и значения σ_{I} и σ_{R} , приведенные в публикациях¹⁰. В случае 2-N(CH₃)₂ -заместителя принималось, что фактор сопряжения отсутствует и при совместной обработке данных для этого производного вводили поправку на $\rho_{\text{M,n}}^{\circ}, \sigma_{\text{R}}^{\circ}$. Для орто-замещенных производных использовались величины σ° для соответствующих пара-замещенных производных.

В качестве стерических констант E_S использовалась разность $E_S^B = \lg k_{\text{H}^+}^X - \lg k_{\text{H}^+}^H$, где $k_{\text{H}^+}^X$ - константа скорости кислотного гидролиза орто-замещенного фенилбензоата в водной среде при 50°C и $k_{\text{H}^+}^H$ - та же константа для незамещенного производного^{II}.

При статистических расчетах использовались значения $(E_S^B)_{\text{выч.}}$, найденные из линейной зависимости величин $\lg k_{\text{M,n(орто)}}^X$ щелочного гидролиза замещенных фенилтозилатов от значений $(\lg k_{\text{OH}^-}^X - \lg k_{\text{H}^+}^X)_{\text{M,n(орто)}}$ гидролиза фенилбензоатов при 50°C^{II} (k_{OH^-} и k_{H^+} - константы скорости щелочного и кислотного гидролиза соответственно).

Заместитель	E_S^B	$(E_S^B)_{\text{выч.}}$
I	2	3
2-NO ₂	-0,374	-0,374
2-Cl	-0,378	-0,243
2-F	-0,155	-0,155
2-CH ₃	-0,264	-0,264

	1	2	3
2-OCH ₃		-	-0,308
2-N(CH ₃) ₂		-	-0,425
H		0	0

Из результатов статистической обработки данных, приведенных в таблицах 4 и 5, следует, что величины $\lg k$ для 2,25 и 1 М раствора бромистого тетрабутиламмония, а также для воды, удовлетворительно коррелируют по уравнениям (2)-(4). При переходе от воды к 2,25 М раствору n -Bu₄NBr величина $\rho_{m,n}^o(\text{орто})$ увеличивается примерно на единицу, а вклад дополнительного составляющего для орто-замещенных производных $\rho_{I(\text{орто})}^o$ становится незначимым. Поскольку вклад стерического составляющего практически не зависит от природы растворителя, то при переходе к 2,25 М раствору n -Bu₄NBr, отрицательный орто-эффект еще увеличивается.

При переходе от воды к концентрированным растворам бромистого тетрабутиламмония суммарный эффект орто-заместителей (NO₂, Cl, F) в два раза меньше, чем это имеет место в случае мета- и пара-заместителей.

Найдено, что в случае щелочного гидролиза фенилбензоатов эффект орто-заместителя $\Delta \lg k^X$ при переходе от воды к 2,25 М раствору n -Bu₄NBr изменяется одинаково с этими в случае щелочного гидролиза фенилтозилатов. Следует напомнить, что аналогичная ситуация для мета- и пара-заместителей была обнаружена уже ранее².

На рисунке 3 изображена зависимость величин $\Delta \lg k^X(2,25M \text{ Bu}_4\text{NBr}) - \Delta \lg k^X(\text{H}_2\text{O})$ (где $\Delta \lg k^X = \lg k^X - \lg k^H$) для щелочного гидролиза фенилтозилатов от аналогичных величин для щелочного гидролиза фенилбензоатов при 50°C. Видно, что точки для орто-заместителей ложатся на одну и ту же прямую с мета- и пара-заместителями:

$$\begin{aligned} \Delta \Delta \lg k^X(\text{Тоs})_{m,n(\text{орто})} &= 0,060(\pm 0,007) + \\ &+ 1,09(\pm 0,08)\Delta \log k^X(\text{Бенз})_{m,n(\text{орто})} \\ s_o &= 0,126 \end{aligned}$$

Таблица 4

Результаты статистической обработки величин $\lg k$ при 50°C согласно следующим уравнениям

$$\lg k_{M,n}^X = \lg k_O^H + \rho_{M,n}^O \delta^O \quad (1)$$

$$\lg k_{M,n(\text{орто})}^X = \lg k_O^H + \rho_{M,n(\text{орто})}^O \delta^O + \rho_{I(\text{орто})} \delta_I^O + \delta_{(\text{орто})}^{E_S^B} \quad (2)$$

$$\lg k_{(\text{орто})}^X = \lg k_O^H + \rho_{I(\text{орто})} \delta_I^O + \rho_{R(\text{орто})}^O \delta_R^O + \delta_{(\text{орто})}^{E_S^B} \quad (3)$$

Уравнение	Параметры	H_2O	1 M Bu_4NBr	2,25 M Bu_4NBr
		1	2	3
(1)	$\lg k_O^H$	0,242 ± 0,024	-0,680 ± 0,068	-0,654 ± 0,030
	$\rho_{M,n}^O$	0,945 ± 0,047	1,84 ± 0,13	2,02 ± 0,06
	r	0,995	0,990	0,998
	s	0,039	0,089	0,041
	s_O	0,099	0,141	0,067
(2)	n/n_O	5/5	5/5	5/5
	$\lg k_O^H$	0,246 ± 0,020 0,246 ± 0,022*	-0,602 ± 0,049	-0,607 ± 0,030
	$\rho_{M,n(\text{орто})}^O$	0,939 ± 0,028 0,936 ± 0,030*	1,65 ± 0,088	1,93 ± 0,055
	$\rho_{I(\text{орто})}$	0,562 ± 0,055 0,544 ± 0,062*	0	0

Таблица 4 (продолжение)

1	2	3	4	5
δ (орто)	1,41 ± 0,084 1,37 ± 0,11*	1,57 ± 0,21	1,42 ± 0,13	
r	0,998 0,997*	0,991	0,997	
s	0,031 0,032*	0,094	0,060	
s_0	0,056 0,072*	0,136	0,080	
n/n ₀	10/10 9/9*	10/10	10/10	
(3) lg k ₀ ^H	0,193 ± 0,040 0,199 ± 0,055*	-0,657 ± 0,089	-0,641 ± 0,074	
ρ_I (орто)	1,69 ± 0,063 1,70 ± 0,088*	1,79 ± 0,14	2,39 ± 0,12	
ρ_R^0 (орто)	0,781 ± 0,061 0,801 ± 0,090*	1,41 ± 0,15	1,66 ± 0,12	
δ (орто)	1,59 ± 0,12 1,63 ± 0,19*	1,81 ± 0,31	2,18 ± 0,25	
r	0,997 0,993*	0,989	0,995	
s	0,040 0,048*	0,078	0,065	

Таблица 4 (продолжение)

I	2	3	4	5
	s_0	0,075 0,113*	0,159	0,101
	n/n_0	7/7 6/6*	6/6	6/6

* Величина $\lg k$ для 2-N(CH₃)₂ -производного исключена из числа данных до начала работы

Таблица 5

Результаты статистической обработки величин $\lg k$ при 40, 25 и 15°C в воде согласно уравнениям (1), (2) и (3) (см. табл. 4)

Уравне- ние	Параметры	40°C	25°C	15°C
I	2	3	4	5
(1)	$\lg k_0^H$	0,024 ± 0,041	-0,352 ± 0,044	-0,606 ± 0,036
	$\rho_{M,n}^0$	0,961 ± 0,081	1,03 ± 0,09	1,05 ± 0,070
	r	0,986	0,986	0,993
	s	0,068	0,072	0,058
	s_0	0,167	0,166	0,132
	n/n_0	5/5	5/5	5/5

Таблица 5 (продолжение)

	1	2	3	4	5
(2)		$\lg k_0^H$	$0,011 \pm 0,034$ $0,012 \pm 0,041^*$	$-0,347 \pm 0,042$ $-0,343 \pm 0,040^*$	$-0,632 \pm 0,034$ $-0,632 \pm 0,041^*$
		$\rho_{M,n}^0$ (орто)	$0,995 \pm 0,051$ $0,988 \pm 0,057^*$	$1,04 \pm 0,06$ $1,01 \pm 0,06^*$	$1,11 \pm 0,051$ $1,10 \pm 0,057^*$
		ρ_I (орто)	$0,476 \pm 0,096$ $0,454 \pm 0,113^*$	$0,536 \pm 0,118$ $0,453 \pm 0,112^*$	$0,528 \pm 0,095$ $0,516 \pm 0,114^*$
		δ (орто)	$1,28 \pm 0,15$ $1,22 \pm 0,20^*$	$1,26 \pm 0,18$ $1,03 \pm 0,20^*$	$1,25 \pm 0,15$ $1,22 \pm 0,21^*$
		r	$0,995$ $0,991^*$	$0,993$ $0,991^*$	$0,996$ $0,992^*$
		s	$0,053$ $0,057^*$	$0,066$ $0,057^*$	$0,053$ $0,058^*$
		s_0	$0,097$ $0,136^*$	$0,116$ $0,134^*$	$0,089$ $0,124^*$
		n/n_0	$10/10$ $9/9^*$	$10/10$ $9/9^*$	$10/10$ $9/9^*$
(3)		$\lg k_0^H$	$0,031 \pm 0,071$ $0,022 \pm 0,004^*$	$-0,391 \pm 0,013$	$-0,717 \pm 0,095$ $-0,655 \pm 0,072^*$
		ρ_I (орто)	$1,66 \pm 0,12$ $1,85 \pm 0,06^*$	$1,76 \pm 0,020$	$1,86 \pm 0,15$ $2,09 \pm 0,12^*$
		ρ_R^0 (орто)	$0,889 \pm 0,125$ $1,18 \pm 0,08^*$	$0,952 \pm 0,021$	$0,984 \pm 0,158$ $1,33 \pm 0,16^*$

Таблица 5 (продолжение)

I	2	3	4	5
	δ (орто)	$1,47 \pm 0,24$ $1,08 \pm 0,014^*$	$1,45 \pm 0,04$	$1,38 \pm 0,30$ $1,98 \pm 0,28^*$
	r	0,991 0,999*	0,999	0,988 0,995*
	s	0,077 0,025*	0,013	0,097 0,049*
	s_0	0,134 0,059*	0,028	0,154 0,102*
	n/n ₀	6/6 5/5*	6/6	6/6 5/5*

* Данные для 2-N(CH₃)₂ -производного исключены из числа данных до начала работы.

$$\Delta\Delta \lg k^X(\text{Tos})_{\text{орто}} = 0,042(\pm 0,013) + 1,16(\pm 0,17)\Delta\Delta \lg k^X(\text{Бенз})_{\text{орто}}$$

$$s = 0,132$$

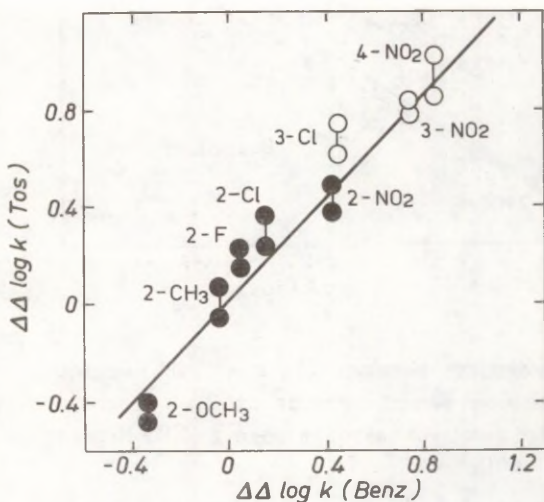


Рис. 3. Зависимость $\Delta\Delta \lg k(\text{Tos})_{\text{м,п(орто)}}$ от $\Delta\Delta \lg k(\text{Бенз})_{\text{м,п(орто)}}$ при 50°C .

$$\Delta\Delta \lg k = \Delta \lg k^X(2,25\text{M Bu}_4\text{NBr}) - \Delta \lg k^X(\text{H}_2\text{O})$$

$$\Delta \lg k = \lg k^X - \lg k^H$$

В случае фенилтозилатов были охвачены как экспериментальные значения $\lg k$, так и $\lg k$, вычисленные исходя из параметров активации¹².

На рисунке 4 изображена зависимость величин $\Delta \lg k - 1,4 E_S^B$ щелочного гидролиза замещенных фенилбензоатов от $\lg k$ для щелочного гидролиза замещенных фенилтозилатов в случае воды и 2,25 М раствора $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ при 50°C . Если в случае воды точки для орто-заместителей ложатся на одну и ту же прямую с мета- и пара-заместителями, то при переходе к

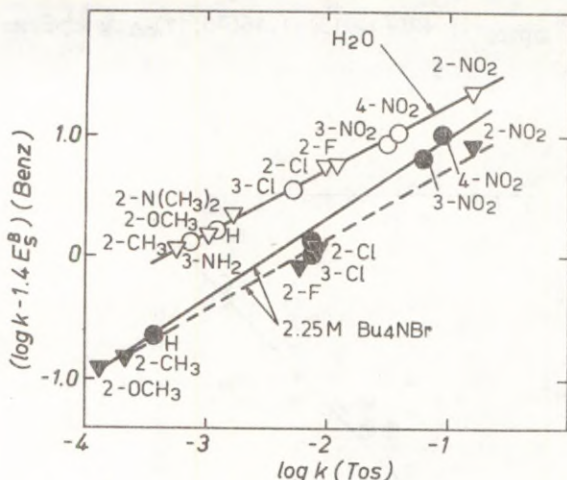


Рис. 4. Зависимость величин $(\lg k - 1,4E_S^B)$ щелочного гидролиза замещенных фенилбензоатов от $\lg k$ щелочного гидролиза замещенных фенилтозилатов в воде и 2,25 М растворе Bu_4NBr при $50^\circ C$.

2,25 М раствору $n-Bu_4NBr$ точки для орто-замещенных производных несколько отклоняются от прямой для мета- и пара-заместителей. Для воды при $50^\circ C$ мы имеем $1,3$ (см. табл. 6):

$$\frac{\Delta \lg k^X(Tos)_{M,n}}{\Delta \lg k^X(Benz)_{M,n}} = \frac{\rho_{M,n}^{\circ}(Tos)}{\rho_{M,n}^{\circ}(Benz)} = \frac{1,840}{0,945} = 1,95 \quad (5)$$

$$\frac{\Delta \lg k^X(Tos)_{(орто)}}{(\Delta \lg k^X - 1,4E_S^B)_{(орто)}(Benz)} = \frac{(\rho_{M,n}^{\circ}(орто))^{\beta^{\circ}} + \rho_I(орто)\beta_I(Tos)}{(\rho_{M,n}^{\circ}(орто))^{\beta^{\circ}} + \rho_I(орто)\beta_I(Benz)} =$$

$$\frac{1,88\beta^{\circ} + 0,98\beta_I}{0,945\beta^{\circ} + 0,55\beta_I} = \frac{1,88(\beta^{\circ} + 0,521\beta_I)}{0,945(\beta^{\circ} + 0,55\beta_I)} = 1,99 \quad (6)$$

где $\Delta \lg k^X = \lg k^X - \lg k^H$

Таблица 6

Величины $\lg K_O^H$, $\rho_{M,n}^\circ$, $\rho_{M,n}^\circ(\text{орто})$, $\rho_I(\text{орто})$ и σ' для щелочного гидролиза замещенных фенолбензоатов и фенолтозилатов при 50°¹³

Параметры	Фенилбензоаты		Фенилтозилаты	
	H ₂ O	2,25M Bu ₄ NBr	H ₂ O	2,25M Bu ₄ NBr
$\lg K_O^H$	0,242 ± 0,024	-0,654 ± 0,030	-2,917 ± 0,013	-3,381 ± 0,109
$\rho_{M,n}^\circ$	0,945 ± 0,047	2,02 ± 0,06	1,84 ± 0,04	3,04 ± 0,19
$\rho_{M,n}^\circ(\text{орто})$	0,939 ± 0,028	1,93 ± 0,06	1,88 ± 0,04	3,11 ± 0,17
$\rho_I(\text{орто})$	0,562 ± 0,055	0	0,98 ± 0,07	0,59 ± 0,29
$\sigma'(\text{орто})$	1,41 ± 0,08	1,42 ± 0,13	0	0

При переходе к 2,25 М раствору $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ наклоны прямых на рисунке 4 несколько изменяются:

$$\frac{\Delta \lg k^X (\text{Тоз})_{\text{M,n}}}{\Delta \lg k^X (\text{Бенз})_{\text{M,n}}} = \frac{3,11}{2,02} = 1,49 \quad (7)$$

$$\frac{\Delta \lg k^X (\text{Тоз})_{(\text{орто})}}{(\Delta \lg k^{X-1,4} \text{E}_S^B (\text{Бенз}))_{(\text{орто})}} = \frac{3,11\delta^0 + 0,59\delta_I}{1,93 \delta^0} = 1,60(\delta^0 + 0,19\delta_I)$$

Если $\delta_I \longrightarrow 0$, то точки для орто-заместителей попадут на одну и ту же прямую с мета- и пара-заместителями.

Литература

- I. J.Steigman, D.Susman, J.Am.Chem.Soc., 89, 6406 (1967).
2. В.М. Нуммерт, К.О. Ояссалу, А. Богданов. Реакц. способн. орган. соедин., 26, 83 (1989).
3. В.М. Нуммерт, Р.Р. Пярисмаа, М.В. Пийрсалу. Реакц. способн. орган. соедин., 21, 91 (1984).
4. В.М. Нуммерт, М.Х. Эак, М.В. Пийрсалу. Реакц. способн. орган. соедин., 18, 350 (1981).
5. Т.О. Пюсса, В.М.Нуммерт (Маремяэ), В.А. Пальм. Реакц. способн. орган. соедин., 9, 697 (1972).
6. В. Сарон, В.С. Choch, J.Am.Chem.Soc., (B), 472 (1966).
7. А.У. Ури, А.В. Туулметс, В.А. Пальм. Реакц. способн. орган. соедин., 20, 122 (1983).
8. В.М. Нуммерт. Реакц. способн. орган. соедин., 18, 268 (1981).
9. Таблицы констант скорости и равновесия гетеролитических органических реакций, т. 5(П), Москва, 1979.
10. В.А. Пальм. Успехи химии, 30, 1069 (1961).
- II. В.М. Нуммерт, М.В. Пийрсалу. Реакц. способн. орган. соедин., 11, 921 (1975).
12. В.М. Нуммерт, К.О. Ояссалу, В.М. Пийрсалу. Реакц. способн. орган. соедин., 23, 81 (1986).
13. В.М. Нуммерт, К.О. Ояссалу, А. Богданов. Реакц. способн. орган. соедин., 26, 89 (1989).

УДК 547.64:519.711.4:519.148:519.688

КОДИРОВАНИЕ БЕНЗОИДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ
ПРОИЗВОДНЫХ

М.Э. Дохтманов, Ю.А. Кругляк

ВНИИПИ "Консервпромкомплекс", г. Одесса
Одесский технологический институт пищевой промышленности
имени М.В. Ломоносова

Поступило 3 августа 1989 г.

Предложен способ канонического кодирования бензоидных конденсированных соединений, их замещенных и гетеропроизводных, сочетающий в себе относительную простоту построения и компактность с универсальностью относительно указанного класса соединений. Описывается процедура получения канонического кода. Приводятся примеры кодов ряда соединений указанного класса. Приводится сравнение предлагаемого способа кодирования с уже существующими.

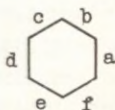
Развитие химической информатики делает актуальной разработку системы кодирования химических соединений. Серьезные трудности при этом вызывает кодирование полициклических соединений¹.

Данная работа посвящена важному классу полициклических соединений — бензоидным конденсированным соединениям (БКС), их замещенным и гетеропроизводным. Структуру молекул БКС удобно описывать построенными на гексагональной

сетке шестиугольными полимино⁴ (связной частью плоской шестиугольной мозаики). Для ввода в ЭВМ, хранения и обработки информации о полимино необходим такой способ их формального описания, который одновременно удовлетворял бы следующим требованиям: 1) однозначности восстановления полимино по описанию; 2) компактности описания; 3) относительной простоты построения описания на "человеческом" уровне; 4) удобства его ввода, хранения и обработки на "машинном" уровне.

Для возможности идентификации полимино целесообразно ввести в рассмотрение каноническое описание, которое бы соответствовало этому полимино единственным образом. Предполагается, что некоторое формальное описание (одно из возможных, однозначно определяющих полимино) может строиться "вручную", дальнейшая же, более сложная задача канонизации описания решается автоматизированно, с применением ЭВМ.

Изложим теперь способ формального описания шестиугольных полимино, удовлетворяющий, на наш взгляд, указанным требованиям. Обозначим стороны правильного шестиугольника, соответствующего бензольному кольцу, первыми шестью буквами латинского алфавита следующим образом:



При этом, конечно, конкретный способ помечивания сторон шестиугольника в принципе безразличен, указанный выше способ принят просто для определенности.

Выберем произвольным образом начальный шестиугольник в данном полимино и построим произвольное покрытие графа смежности шестиугольников полимино ориентированным деревом с корнем в выбранном начальном шестиугольнике*.

* Достаточное для наших целей изложение теоретико-графовых понятий - см. 3

При обходе полимино по этому дереву будем обозначать каждый шестиугольник буквой, соответствующей той стороне предшествующего в дереве шестиугольника, с которой "сросен" данный. Маршруты-ветвления, кроме перечисляемого последним, будем заключать в скобки. В результате получим линейную последовательность букв a, \dots, f и скобок, которую и будем рассматривать как формальное описание полимино.

Введенное таким образом описание зависит от ориентации полимино на плоскости, выбора корня, покрывающего дерева, а также способа его обхода, и, конечно, определяется не единственным образом.

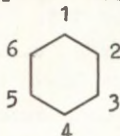
Так, антрацену, например, соответствуют описания aa $(d)a$, $(a)d$, dd ; трифенилену — $a(f)b$, $e(f)d$, $c(d)b$, а также $(f)(d)b$, $a(b)f$, $e(d)f$, $c(b)d$, $(f)(b)d$, $(b)(d)f$, $(b)(f)d$, $(d)(f)b$, $(d)(b)f$.

Единственным же образом соответствующее шестиугольному полимино его каноническое описание получается так. Полимино ориентируется на плоскости в соответствии с номенклатурными правилами ИЮПАК⁴. В случае, когда эти правила не обеспечивают однозначности ориентации, применяется разработанная авторами алгоритмическая модификация номенклатурного правила A22, обеспечивающая однозначность ориентации БКС на плоскости⁵.

В качестве корня выбирается первый слева шестиугольник в основном горизонтальном ряду. Для получения покрывающего дерева прежде всего нумеруются слева направо и последовательно соединяются отрезками, направленными от меньшего номера к большему, смежные шестиугольники основного горизонтального ряда. Далее нумеруются и последовательно соединяются с первым (корневым) шестиугольником смежные с ним еще не занумерованные шестиугольники (в лексикографическом порядке сторон присоединения). Затем процедура повторяется для второго шестиугольника, третьего и т.д. до присоединения к дереву всех шестиугольников. Разветвления перечисляются в порядке, обратном лексикографическому. Канонические

описания некоторых БКС приведены в табл. I.

Кодировать производные БКС предлагается так. Обозначим вершины правильного шестиугольника, соответствующего бензольному кольцу, цифрами следующим образом:



В случае гомозамещения (заместители одного типа) код производного БКС предлагается получать подстановкой множества цифр, перечисляющих "места" замещения бензольного кольца, в соответствующий этому кольцу фрагмент кода БКС. При этом предполагается, что тип заместителя контекстно известен; в противном случае можно поступить, как в описываемом ниже случае гетерозамещения.

В случае гетерозамещения (заместители разных типов) в коде производного после каждой цифры предлагается ставить обозначение замещенного атома (группы).

Канонические описания (коды) некоторых производных БКС приведены в табл. 2.

По сравнению с универсальными формулами Виовессера^I, примененными к БКС, наши канонические описания, разработанные специально для БКС, более конкретны, проще для автоматизированной обработки и, на наш взгляд, более наглядны.

Еще большей простотой и компактностью отличается периметрическое кодирование⁶. Однако предлагаемый нами способ кодирования отличается большей универсальностью; так, он в отличие от периметрического позволяет без каких-либо затруднений кодировать соединения с "дырами" — неодносвязанные соединения (например, циркулены), а также любые замещенные и гетеропроизводные (вне зависимости от близости замещаемого атома к периметру). Это объясняется тем, что при движении вдоль покрывающего дерева мы (в отличие от движения по периметру) можем подобраться к любому шестиугольнику полимино, к любому его атому.

Привлекает своей простотой метод кодирования циклических систем Э.А. Гейвандова⁷, однако он в отличие от предлагаемого нами не обеспечивает каноничности кода.

Каноническое описание полимино может быть использовано при решении задачи изоморфизма⁸ для полимино; его удобно использовать при машинном построении структурных формул БКС. Нами разработано программное обеспечение получения канонического описания шестиугольного полимино по некоторому его формальному описанию, которое при этом контролируется на реализуемость.

Таблица I

Каноническое описание некоторых бензодднных конденсированных соединений

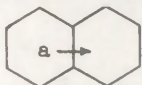
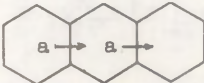
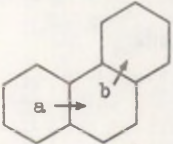
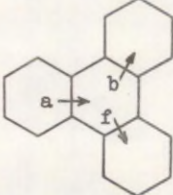
БКС	Каноническое описание	Пояснение
Нафталин	a	
Антрацен	aa	
Фенантрен	ab	
Трифенилен	a(f)b	

Таблица I (продолжение)

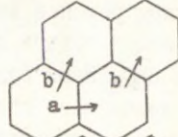
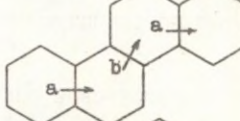
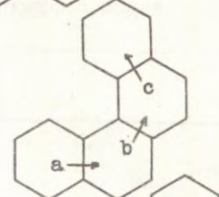
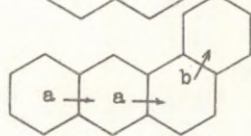
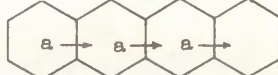
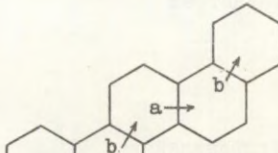
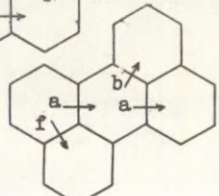
EКС	Каноническое описание	Пояснение
Пирен	(b)ab	
Хризен	aba	
Бензо [c] фенантрен	abc	
Бенз [a] антрацен	aab	
Нафтацен	aaa	
Пицен	abab	
Перилен	(f)a(b)a	

Таблица I (продолжение)

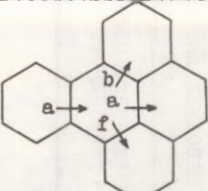
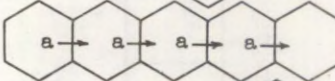
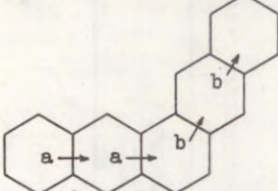
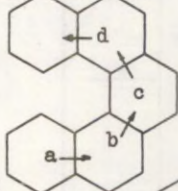
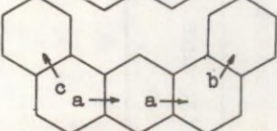
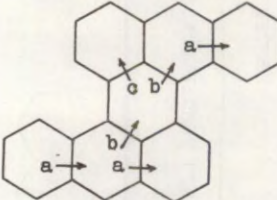
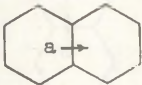
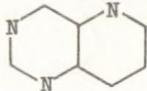
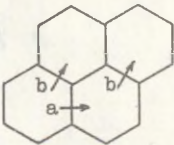
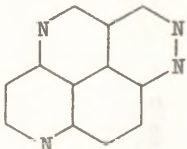
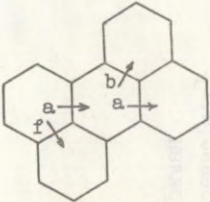
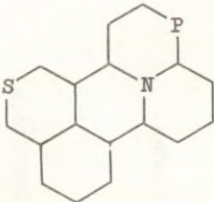
БКС	Каноническое описание	Пояснение
Бензо [e] пирен	a(f)(b)a	
Пентацен	aaaa	
Пентафен	aabb	
Дибензо [c, g]- фенантрен	abcd	
Дибенз [a, j]- антрацен	(c)aab	
Дибензо [a, k]- перилен	a(b(c)ba)a	

Таблица 2

Каноническое описание некоторых замещенных и гетеропроизводных БКС

БКС и его каноническое описание	Производное	Каноническое описание производного
		4 6 а 1
		4 (b 6) а b 2 3
		6 S (f) а 2 N (b 2 P) а

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Дж.Банкс. Названия органических соединений, М., Химия, 1980, с.280.
2. Ф.Харари, Э.Палмер. Перечисление графов, М., Мир, 1977, с.278.
3. О.Оре. Теория графов, М., Наука, 1980, с.77.
4. Номенклатурные правила ИЮПАК по химии. т.2, полутом I, М., ПИК ВИНТИ, 1979, с.41.
5. М.Э.Дохтманов, Ю.А.Кругляк. ЖОХ (в печати).
6. М.Ю.Корнилов, В.И.Замковой. Теоретич. и экспериментальная химия, 23, 54 (1987).
7. Г.Э.Влэдуч, Э.А.Гейвандов. Автоматизированные информационные системы для химии, М., Наука, 1974, с.75.
8. А.А.Зыков. Основы теории графов, М., Наука, 1987, с.15.

СО Д Е Р Ж А Н И Е

Т.Д. Карташова, А.И. Глаз, С.С. Гитис. Исследование влияния среды на скорость разложения I,I-диметокси-2,4-динитроциклогекса-2,5-диената калия.	149
Т.П. Кулишова, Г.Д. Тицкий, С.Г. Шейко, Е.С. Митченко. Влияние природы уходящей группы и механизмы катализа органическими основаниями в реакциях I-X-2,4-динитробензолов с пиперидином в бензоле.	157
А.Н. Гайдукевич, Е.Н. Свечникова, Г.П. Казаков, Т.А. Костина. Реакционная способность производных фенилантралиновой кислоты. УШ. Кинетика реакции щелочного гидролиза 2 ¹ -производных В-диметиламиноэтилового эфира 4-хлор-N-фенилантралиновой кислоты в бинарном растворителе диоксан-вода.	172
Я.Д. Ярви и М.Х. Эллер. Влияние "объема" лигандов на сродство мускариновых антагонистов. ..	187
М.Х. Эллер, Я.Л. Ярви и Э.Х. Лоодмаа. Кинетика взаимодействия сложноэфирных антагонистов с мускариновым рецептором.	198
Тоомас Тамм и Мати Карельсон. Квантово-химическое исследование влияния реакционно-го поля на резонанс в двухзамещенных этиленах. ..	210
В.М. Нуммерт, А. Богданов. Изучение кинетики гидролиза бензоатов. ХУП. Щелочной гидролиз о-замещенных бензоатов в концентрированных водных растворах n-Bu ₄ NBr.	230
М.Э. Дохтманов, Д.Л. Кругляк. Кодирование бензоидных конденсированных соединений и их производных.	227

1 руб. 20 коп.