

УДК 541.454

## ПРЕДСКАЗАНИЕ СИЛЫ ОРГАНИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ \*

*Дж. Кларк и Д. Д. Перрен*

## I. ВВЕДЕНИЕ

В этом обзоре рассмотрены методы предсказания приближенных термодинамических значений  $pK_a$  органических оснований в воде. С небольшими изменениями эти же методы, несомненно, можно применить также и к органическим кислотам. Существующие в настоящее время обзоры значений констант ионизации в воде, включающие 1056 органических кислот<sup>1</sup> и 3790 органических оснований<sup>2</sup>, охватывают лишь небольшую часть известных соединений этих классов. Химикам-органикам и биохимикам часто бывают необходимы значения силы кислотности или основности тех соединений, измерения  $pK$  которых не сделаны (или не могут быть сделаны). В подтверждение этого можно привести много примеров. Например, чтобы получить спектры чисто ионных соединений, нужно делать измерения при величинах  $pH$ , удаленных от значений  $pK$  по крайней мере на две единицы \*\*. С другой стороны, изменения в результатах, получаемых при близких значениях  $pH$ , иногда могут быть объяснены тем, что в реакцию вступают ионные частицы. Это справедливо также в отношении изменений в физических свойствах, таких, как растворимость и экстракция растворителями, определяющих условия выделения веществ. В некоторых случаях сравнение измеренных и предсказываемых величин  $pK$  позволяет сделать выбор между структурами, возможными для данного соединения. Близкими к этому являются применения величин  $pK$  к исследованию равновесия между таутомерными формами. Знание ионизированной доли может быть также ценным для исследователей, изучающих действие веществ в живом организме<sup>3</sup>. Далее, знание вычисленной величины  $pK$  полезно при обсуждении свойств предполагаемого промежуточного соединения, которое недоступно для непосредственного измерения. И, наконец, для химиков, работающих в области физической органической химии, такие реакции ионизации дают простейшие обратимые системы для изучения и интерпретации влияния молекулярной структуры на химические реакции.

В этом обзоре повсюду сила основания будет выражена в виде значения  $pK_a (= -\log K_a)$  сопряженной с ним кислоты. То есть для равновесия  $BH^+ \rightleftharpoons B + H^+$ ,

$$K_a = (B)(H^+)/ (BH^+),$$

где скобки обозначают активности и все частицы сольватированы. За исключением тех случаев, когда оговорено особо, все величины  $pK_a$  взяты из работы<sup>2</sup>: они приведены к общей температуре (произвольно выбранная тем-

\* Quaterly Reviews, 18, 295 (1964). Перев. с англ. Л. А. Никоновой и С. А. Шевелева.

\*\* В литературе есть многочисленные примеры, когда спектральные сравнения необоснованы, потому что не отвечают этому условию.

пература 20°) путем использования приблизительных соотношений<sup>4</sup>:

$$-d(pK_a)/dT = (pK_a - 0,9)/T, \text{ для однозарядных катионов}$$

и

$$-d(pK_a)/dT = pK_a/T, \text{ для двухзарядных катионов.}$$

Качественно, факторы, влияющие на константы ионизации, хорошо понятны<sup>6,8</sup>. Эти факторы дают также основу трем главным методам количественного предсказания значений  $pK_a$ , а именно: 1) предсказание на основе других физических величин; 2) аналогия с другими веществами с известными  $pK_a$ ; 3) рассмотрение влияния заместителей на соединения с известными  $pK_a$ .

## II. ПРЕДСКАЗАНИЕ НА ОСНОВЕ ДРУГИХ ФИЗИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Свободная энергия ионизации  $\Delta G^0$  непосредственно связана с величиной  $pK_a$  таким образом:

$$\Delta G^0 = 2,303 RT \cdot pK_a$$

В принципе, свободные энергии реакций ионизации и, следовательно, значения  $pK_a$  нужно было бы рассчитывать из термодинамических циклов, включающих образование газовых ионов, сопровождаемое их сольватацией. На практике неопределенности в соответствующих энергетических выражениях настолько велики, что делают недействительными любые такие попытки. Тем не менее, такой подход позволяет предсказать, что величины  $pK_a$  различных веществ будут одинакового порядка в различных растворителях, поскольку эффекты сольватации для изученных оснований не очень меняются. Так, например, Холл<sup>7</sup> использовал титрование оснований в ледяной уксусной кислоте для того, чтобы получить значения величин  $pK_a$  в воде: обычно ошибка была в пределах около  $\pm 0,1$  единицы pH по сравнению с непосредственно измеренными величинами. Этот метод, однако, является неудовлетворительным в случае смешанных растворителей, в основном из-за различия в сольватации: оболочка растворителя вокруг органической частицы отличается от основной массы фазы и меняется в зависимости от растворенного вещества. Например, нет общей корреляции между кажущимися величинами  $pK_a$  в смеси метилцеллозольв — вода 4:1, для которой есть много данных<sup>8,9</sup>, и величинами  $pK_a$  в воде.

Многие трудности препятствуют количественному исследованию основности азотсодержащих гетероциклов<sup>10</sup> методами теоретической химии. Однако недавно<sup>11</sup> было установлено, что существует корреляция между потенциалами ионизации электронов атомов азота, находящихся в кольце (рассчитанными по методу самосогласующегося поля) и величинами  $pK_a$ . Хорошая линейная зависимость между  $pK_a$  и рассчитанным потенциалом ионизации была найдена для метилпиридинов, однако предсказательная ценность этого метода невелика. Например, для аминопиридинов, аминохинолинов и аминакридинов нужны другие линии, вероятно, из-за различий в энергиях сольватации. Более того, отдельные значения дают разброс, превышающий  $\pm 1$  единицу pH относительно средних прямых линий. Наоборот, для диазинов линия проходит через точку для хиназолина, хотя было четко установлено<sup>12</sup>, что измеренная величина  $pK_a$  представляет собой сложную величину, включающую преимущественно ковалентно гидратированный катион и «безводную» нейтральную молекулу (истинное  $pK_a$  хиназолина лежит, по крайней мере, на 2 единицы pH ниже этой величины<sup>12</sup>). Этот теоретический подход был распространен на пурин<sup>13</sup>, пиримидин и пуриновые основания<sup>14</sup>, на аминакридины<sup>15</sup>, однако для данной цели, он, по-видимому, имеет подчиненное значение в ряду эмпирических методов, описанных ниже.

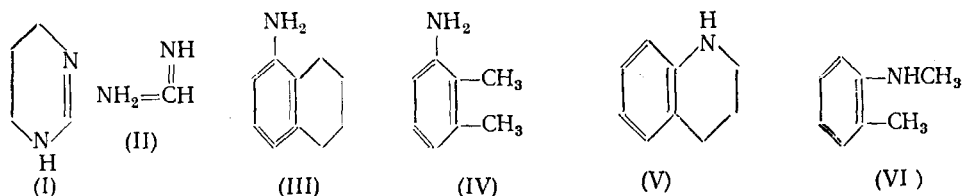
Аналогично этому, корреляции между относительными свободными энергиями ионизации ароматических<sup>16</sup> и N-гетероароматических<sup>17</sup> аминов и  $\pi$ -электронными изменениями, сопровождающими протонизацию, обычно плохие из-за изменений в стерических факторах, изменений в энергии  $\sigma$ -связи и эффектах сольватации. Линейное соотношение, подтверждающее теоретические предсказания, было найдено между значениями  $pK$  основности ароматических альдегидов и  $a^2$ , где  $a$  — коэффициент атомной орбиты углеродного атома альдегида в несвязывающей молекулярной орбите<sup>18</sup>.

### III. АНАЛОГИЯ С ДРУГИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ С ИЗВЕСТНЫМИ ЗНАЧЕНИЯМИ $pK_a$

Индуктивные эффекты в насыщенных системах быстро уменьшаются с расстоянием и, таким образом, только атомы, находящиеся в непосредственной близости к центрам основности, оказывают существенное влияние на наблюдаемые величины  $pK_a$ . Это дает возможность предсказать, что значения  $pK_a$  первичных и вторичных алифатических алкиламинов, для которых алкильными группами являются этил и большая группа, будут близки к величине  $pK_a$  этиламина (10,81 при 20°) и диэтиламина (11,09) соответственно. Наблюдаемые значения  $pK_a$  для 31 из 33 исследованных первичных аминов вплоть до докозиламина лежат в пределах  $10,77 \pm 0,2$ , тогда как для 13 и 14 вторичных аминов, вплоть до диоктадециламина,  $11,15 \pm 0,2$ .

Аналогично можно предположить, что два алкильных заместителя и ненатянутое кольцо проявляют сходные индуктивные эффекты. Так, например, циклические амины типа пирролидина имеют величины  $pK_a$ , незначительно отличающиеся от  $pK_a$  диэтиламина ( $11,34 \pm 0,2$  для девяти полиметилениминов и C-алкильных производных; 11,09 для диэтиламина), а их N-алкилпроизводные сравнимы с алифатическими третичными аминами. Это сходство найдено также для хинуклидина (10,71), который является бициклическим относительно азота, и 1-этилпиперидина (10,55). Аналогичным образом, 1,4,5,6-тетрагидропиримидин (I) ( $pK_a$  13,0) сходен с формамидином (II) ( $pK_a$  12,6). Большие значения  $pK$  этих двух оснований обусловлены резонансом амидиниевого типа с участием двух эквивалентных структур в катионе.

Ароматические и гетероциклические системы, в состав которых входят насыщенные кольца, можно сравнить с соответствующими более простыми диалкильными структурами: например, 5-амино-1,2,3,4-тетрагидронафталин (III) ( $pK_a$  4,42) с 2,3-диметиланилином (IV) ( $pK_a$  4,77); а 1,2,3,4-тетрагидрохинолин (V) ( $pK_a$  5,03) с N-метил-о-толуидином (VI) ( $pK_a$  4,62).



### IV. РАССМОТРЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ НА СОЕДИНЕНИЯ С ИЗВЕСТНЫМИ $pK_a$

Приемлемую оценку величины  $pK_a$  замещенного органического основания обычно можно получить, если рассмотреть, каким образом заместители изменяют известные величины  $pK_a$  родственных соединений. В общем случае, заместитель, который стабилизирует катион сильнее, чем основание, будет

увеличивать легкость ионизации и, следовательно, повышать  $pK_a$ , тогда как, если предпочтительно стабилизируется нейтральная молекула, заместитель ослабляет основность. Главными путями, которыми заместитель может влиять на величины  $pK_a$ , являются:

а. *Индуктивный эффект и эффект поля.* Эти эффекты обусловлены диполями и электрическими зарядами в молекуле. Индуктивный эффект передается вдоль химических связей, в то время как эффект поля действует через пространство или, в растворах, через растворитель или через участки с низкой диэлектрической постоянной, возникающие благодаря растворенному веществу.

Группа, которая при введении в молекулу вместо атома водорода увеличивает электронную плотность в других местах молекулы, имеет электроноподающий (+I) эффект и является группой, усиливающей основность. Наоборот, электронооттягивающий (−I) эффект ведет к ослаблению основности. Эти эффекты можно понять исходя из электрической работы, требуемой для переноса протона из раствора к наиболее основному центру молекулы. Индуктивные эффекты быстро уменьшаются с расстоянием в насыщенных углеводородах и менее быстро в ненасыщенных системах (вследствие большей подвижности  $\pi$ -электронов, чем  $\sigma$ -электронов).

б. *Резонансные эффекты* вызваны существованием в основании или катионе молекулярных орбит с низкой энергией и приводят к делокализации  $\pi$ -электронов и легкой передаче эффектов через ненасыщенные, особенно ароматические и гетероциклические системы. Электроноподающий (+R) и электронооттягивающий (−R) резонансные эффекты заместителей не обязательно действуют в тех же направлениях, что и их индуктивные эффекты. В тех случаях, когда группа имеет противоположные знаки для ее R- и I-эффектов, общий результат будет зависеть от местонахождения этой группы в молекуле. Например, резонансные эффекты в мета-положениях ароматических молекул слабые и, таким образом, важным является индуктивный эффект, тогда как в пара-положе-

ТАБЛИЦА 1

## Индуктивный и резонансный эффекты обычных заместителей

Эффект	Примеры
+I (усиливающий основность)	$O^-$ , $NH^-$ , алкил
−I (ослабляющий основность)*	$SO_2R$ , $NH_3^+$ , $CF_3$ , $NO_2$ , $-CN$ , F, Cl, Br, $CO_2H$ , $CO_2R$ , I, COR, OR, SR, Ph, $NR_2$
+R (усиливающий основность)	F, Cl, Br, I, OH, OR, $NH_2$ , $NR_2$ , $NHCOR$ , $O^-$ , $NH^-$ , $CH_3$ , алкил
−R (ослабляющий основность)	$NO_2$ , $-CN$ , $CO_2H$ , $CO_2R$ , $CONH_2$ , Ph, COR, $SO_2R$

\* Приблизительно в уменьшающемся порядке.

ниях часто значительным является R-эффект. Резонансные эффекты важны также в орто-замещенных ароматических основаниях, однако на силу таких оснований влияют еще и стерические факторы. Индуктивный и резонансный эффекты наиболее обычных заместителей сведены в табл. 1.

Величины  $pK_a$  очень чувствительны к факторам, которые изменяют разницу в свободной энергии между катионом и нейтральной молекулой:

каждое увеличение свободной энергии на 1,3 ккал/моль изменяет рК на единицу рН. Благоприятные изменения энергии, являющиеся результатом значительной делокализации заряда в катионах гуанидинов и амидинов, делают эти основания значительно более сильными, чем первичные амины. Тот же самый тип амидиниевого резонанса в катионе имидазола, вероятно, объясняет почему имидазол намного более сильное основание, чем пиррол. Этот эффект обнаружен и в частично восстановленных гетероароматических системах, когда имино-группа находится в  $\alpha$ -положении к  $>NH$  группе кольца.

в. *Стерические факторы* могут быть двух типов. Первичное пространственное затруднение протонизации может быть важным в тех случаях, когда вокруг центра основности имеются объемистые группы. Изменение в конфигурации атома азота при протонизации приводит к большему внутреннему напряжению в катионе, чем в нейтральной молекуле, и, следовательно, ослабляет и основность\*. Вторичные пространственные эффекты могут быть либо ослабляющими основность, если имеется стерическое препятствие для сольватации, либо усиливающими основность, если существует пространственное препятствие для резонанса в нейтральной молекуле. Более низкая основность 2,6-диметиланилина ( $pK_a$  3,98), чем основность анилина (4,69) и 2,5-диметиланилина (4,61), вероятно, является примером первого эффекта, в то время как увеличение основности N,N-диэтиланилина ( $pK_a$  6,65) по сравнению с N,N-диметиланилином ( $pK_a$  5,18) может быть обусловлено вторым из этих эффектов<sup>5</sup>.

Подобным же образом, стерическое затруднение сольватации при образовании катиона (в этом случае — из-за соседних атомов водорода конденсированных бензольных колец) является, вероятно, причиной слабой основности 9-антриламина ( $pK_a$  2,7), 1-аминотрифенилена ( $pK_a$  2,75), 4-аминофенантрена ( $pK_a$  3,3) и аналогичных *пери*- и *мезо*-замещенных ароматических аминов по сравнению с анилином.

г. *Статистические рассмотрения*. Когда основание содержит  $n$  групп, которые с одинаковой вероятностью могут принимать протон, то по статистическим причинам наблюдаемое  $pK_a$  будет на  $\log n$  больше, чем  $pK_a$  соответствующего одновалентного основания. Это — непосредственное следствие равновесия действующих масс: существует  $n$  способов, которыми протон можно присоединить, однако в том случае, если протон присоединен, имеется только один путь, которым он может быть потерян. Наоборот, для симметричного двухкислотного основания, наблюдаемое (наименьшее цифровое)  $pK_a$  будет меньше на  $\log 2$ , потому что есть только один путь, которым протон может быть присоединен к монокатиону, однако два пути, которыми дикацион может его потерять.

д. *Таутометрия, включая образование цвиттериона*. Миграции протонов внутри молекулы типа 2- и 4-оксипиридина могут дать структуры типа циклического амида. Кроме того, в амфотерных молекулах, в тех случаях, когда величина  $pK_a$  основной группы больше или близка к величине  $pK_a$  кислотной группы, может иметь место образование цвиттериона. В обоих этих примерах значения  $pK_a$  отдельных таутомерных форм могут значительно отличаться друг от друга.

е. *Эффекты сольватации*. Сольватация является важным фактором стабилизации катиона в водном растворе как путем соответствующей ориентации молекул воды вокруг центра основности, так и путем образования водородных связей типа  $\text{>N}^+ - \text{H} \cdots \text{OH}_2$  между молекулами воды

\* Для дальнейшего обсуждения см. работы<sup>5, 19</sup>.

и атомами водорода, присоединенными к центру основности. Эта стабилизация будет изменяться в зависимости от пространства, имеющегося вокруг центра основности: например, она будет меньше для пиридина, чем для анилина. Аналогичные пространственные эффекты заместителей были обсуждены в разделе (в). Кроме того, уменьшение числа атомов водорода, доступных для образования водородной связи, должно уменьшать силу основности. Ослабление основности третичных аминов по сравнению с вторичными аминами было приписано этому эффекту<sup>20, 21</sup>.

ж. *Внутренняя водородная связь* может либо ослаблять, либо усиливать основность, в зависимости от того, является ли она более важной в нейтральной молекуле или в катионе. Например, образование водородной связи с атомом азота кольца делает более трудной протонизацию атома азота, находящегося в кольце и, следовательно, понижает величину  $pK_a$ .

з. *Стереоизомерия*. Пары геометрических или конформационных изомеров часто имеют различные величины  $pK_a$ , особенно когда имеются другие ионные группы, как, например, при образовании дикатиона или дианиона. Эти различия обычно обусловлены электростатическим отталкиванием, и, таким образом, вторая аминогруппа *цис*-диамина является более слабым основанием, чем его *транс*-изомера.

ТАБЛИЦА 2

Характерные величины  $pK_a$  органических оснований при 20°

Основание	$pK_a$	Основание	$pK_a$
Пиррол	—3,80	Пиридин	5,23
Индол	—2,3	Изохинолин	5,42
Тетрагидрофуран	—2,1	Типичный третичный алкиламин	10,5
Мочевина	0,1	Типичный первичный алкиламин	10,77
4-Пирон	0,1	Этиламин	10,81
Дефениламин	0,77	Типичный вторичный алкиламин	11,15
Пиримидин	1,23	Пиперидин	11,28
Анилин	4,69	Ацетамидин	~12,4
Хинолин	4,92	Гуанидин	~13,6

Методы оценки общих эффектов заместителей на величины  $pK_a$  ароматических, гетероциклических, алифатических и алициклических соединений обсуждаются отдельно в следующих трех разделах. Эталонные соединения приведены в табл. 2.

### 1. Ароматические основания

Влияние структурных изменений на химические реакции и равновесие часто может быть выражено в виде суммы независимых вкладов индуктивного, резонансного и стерического эффектов. Из этих трех вкладов обычно только первые два являются важными в случае мета- и пара-замещенных ароматических соединений. Во многих кинетических и равновесных процессах для таких соединений найдены линейные аддитивные соотношения изменений свободной энергии, если заместителям приписать ряд постоянных значений\*.

Это эмпирическое наблюдение выражается в уравнении Гамметта<sup>23, 24</sup>:  $\log(k/k_0) = \sigma\rho$ , где  $k_0$  — представляет собой константу скорости (или константу равновесия) для незамещенного ароматического соединения, а  $k$

\* Последний обзор о линейной зависимости свободной энергии см.<sup>22</sup>.

## Константы заместителей для уравнения Гамметта

Заместитель	$\sigma_{\text{мета}}$	$\sigma_{\text{пара}}$	Заместитель	$\sigma_{\text{мета}}$	$\sigma_{\text{пара}}$
H	0	0	OH	0,12 <sup>a</sup>	-0,37 <sup>a</sup>
B(OH) <sub>2</sub>	0,01	0,45	O <sup>-</sup>	-0,71	-0,52
CH <sub>3</sub>	-0,07	-0,17	OCH <sub>3</sub>	0,12	-0,27
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-0,07 <sup>a</sup>	-0,15	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,1 <sup>a</sup>	-0,24 <sup>a</sup>
<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-0,05 <sup>b</sup>	-0,13	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	0,1 <sup>a</sup>	-0,25 <sup>a</sup>
<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-0,07 <sup>b</sup>	-0,15	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	0,1 <sup>a</sup>	-0,45 <sup>a</sup>
<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-0,07 <sup>b</sup>	-0,16	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	0,1 <sup>a</sup>	-0,32
<i>i</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		-0,12	OC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	0,1 <sup>a</sup>	-0,34
CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-0,12	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		-0,27
<i>трет.</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-0,10 <sup>a</sup>	-0,20	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		-0,42
<i>i</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -CH <sub>2</sub>		-0,23	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,25 <sup>a</sup>	-0,32 <sup>a</sup>
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-0,19	3,4-OCH <sub>2</sub> O—		-0,16
CH <sub>2</sub> Cl		0,18	OCF <sub>3</sub>	0,36 <sup>a</sup>	0,32 <sup>a</sup>
CH <sub>2</sub> CN		0,01	CH <sub>3</sub> COO	0,39 <sup>a</sup>	0,31 <sup>a</sup>
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	-0,03	-0,07	F	0,34	0,06
CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,14		Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-0,04 <sup>a</sup>	-0,07 <sup>a</sup>
3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (конденсированное кольцо)		-0,26	Si(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>		0,0 <sup>a</sup>
3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> (конденсированное кольцо)		-0,48	PO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	0,2 <sup>a</sup>	0,26 <sup>a</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,06 <sup>a</sup>	0,01 <sup>a</sup>	SH	0,25 <sup>a</sup>	0,15 <sup>a</sup>
3,4-(CH) <sub>4</sub> (β-нафтил)		0,04 <sup>a</sup>	SCH <sub>3</sub>	0,15 <sup>a</sup>	0,00 <sup>a</sup>
CH <sub>2</sub> Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-0,17 <sup>a</sup>	-0,21 <sup>a</sup>	SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		0,03 <sup>a</sup>
CHO	0,36	0,22	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> S		0,07 <sup>a</sup>
		0,99 <sup>b</sup>	S(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>+</sup>	1,00 <sup>a</sup>	0,90 <sup>a</sup>
CF <sub>3</sub>	0,43 <sup>a</sup>	0,54 <sup>a</sup> (0,74)	SOCH <sub>3</sub>	0,52 <sup>a</sup>	0,49 <sup>a</sup>
COOH	0,37 <sup>a</sup>	0,45 <sup>a</sup>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0,60 <sup>a</sup>	0,72 <sup>a</sup> (1,14)
COO <sup>-</sup>	-0,1 <sup>a</sup>	0,0 <sup>a</sup>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	0,46 <sup>a</sup>	0,57 <sup>a</sup> (0,80)
COOCH <sub>3</sub>	0,32	0,44 <sup>e</sup> (0,75)	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	0,05 <sup>a</sup>	0,09 <sup>a</sup>
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,37 <sup>a</sup>	0,45 <sup>a</sup> (0,72)	—SCN		0,52 <sup>a</sup>
CONH <sub>2</sub>	0,28	0,36 <sup>b</sup>	SCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,39 <sup>a</sup>	0,44 <sup>a</sup>
CH <sub>3</sub> CO	0,38 <sup>a</sup>	0,50 <sup>a</sup> (0,81)	SCF <sub>3</sub>	0,35 <sup>a</sup>	0,38 <sup>a</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	0,34 <sup>r</sup>	0,46 (0,83)	Cl	0,37	0,23
—CN	0,56 <sup>a</sup>	0,66 <sup>a</sup> (1,00)	Ge(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		0,0 <sup>a</sup>
NH <sub>2</sub>	-0,16	-0,66	Ge(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>		0,0 <sup>a</sup>
NHCH <sub>3</sub>	-0,30	-0,84 <sup>a</sup>	AsO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>		-0,02
NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-0,24	-0,61 <sup>b</sup>	SeCH <sub>3</sub>	0,1 <sup>a</sup>	0,0 <sup>a</sup>
NH( <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	-0,34	-0,51 <sup>b</sup>	SeCN		0,66
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0,21	-0,83 <sup>a</sup>	Br	0,39	0,23
NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	0,63	(0,56)	Sn(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		0,0 <sup>a</sup>
NH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	0,96		Sn(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>		0,0 <sup>a</sup>
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>+</sup>	0,88 <sup>a</sup>	0,82 <sup>a</sup>	I	0,35	0,18 <sup>a</sup>
NH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>+</sup>	0,96		IO <sub>2</sub>	0,70 <sup>a</sup>	0,76 <sup>a</sup>
NHCOCH <sub>3</sub>	0,21 <sup>a</sup>	0,00 <sup>a</sup>			

Продолжение

Заместитель	$\sigma_{\text{мета}}$	$\sigma_{\text{пара}}$	Заместитель	$\sigma_{\text{мета}}$	$\sigma_{\text{пара}}$
NHCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,22	0,08			
NH·NH <sub>2</sub>	—0,02	—0,55			
NH·OH	—0,04	—0,34			
N-NC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		0,64			
NO <sub>2</sub>	0,71	0,78			
		(1,26)			
NO		0,12			

<sup>a</sup> Данные из работы<sup>25</sup>. Если не указано другого, значение  $\sigma$  взято из обзора Джаффе<sup>25</sup>. <sup>b</sup> По данным Чартона<sup>27</sup>. <sup>в</sup> Значения в скобках — величины, необходимые для соответствия с экспериментальными результатами для анилина. <sup>г</sup> Из работы<sup>28</sup>. <sup>д</sup> Из работы<sup>29</sup>. <sup>е</sup> Из работы<sup>30</sup>.

является соответствующим значением для замеченного ароматического соединения, к которому относится константа  $\sigma$ . Эти значения  $\sigma$  состоят из резонансного и индуктивного эффектов, которые могут либо усиливать друг друга, либо противодействовать друг другу. В то время как  $\sigma$  является характеристикой соединения, содержащего заместитель,  $\rho$  является характеристикой конкретной реакции и условий, в которых ее проводят (например, первоначальная шкала  $\sigma$  Гамметта была основана на стандарте  $\rho = 1$  для ионизации бензойных кислот в воде при 25°). В настоящее время уравнение Гамметта (и его более поздние усовершенствования), по-видимому, дает наилучшие перспективы для предсказания значений  $pK_a$  ароматических и гетероциклических оснований. По этой причине в табл. 3 перечислены константы  $\sigma$  Гамметта для многих из наиболее обычных заместителей, основанные главным образом на константах ионизации бензойных кислот. Отрицательные константы  $\sigma$  показывают электроноподающий эффект (усиливающий основность), тогда как положительные константы  $\sigma$  означают электронооттягивающий (и, следовательно ослабляющий основность) эффект.

После того, как получены зависимости  $pK_a$  от констант  $\sigma$  для семейства ароматических оснований, так что  $\rho$  является известным,  $pK_a$  любого члена этой группы можно предсказать путем суммирования констант  $\sigma$  для всех заместителей и подстановки в уравнение Гамметта.

В том случае, когда эффекты являются в основном индуктивными, как, например, для всех мета- и некоторых пара-заместителей, значения  $\sigma$ , по-видимому, являются истинными константами и приводят к хорошему линейному соотношению для многих различных реакций и равновесий. Тафт и сотрудники<sup>31-33</sup> назвали эти константы значениями  $\sigma^0$ , а Уэлстер с сотрудниками<sup>34</sup> обозначают их  $\sigma^n$ . Однако, когда пара-заместитель может значительно способствовать «сквозному резонансу»\* («trough-resonance») в молекуле (как например, в случае групп типа NO<sub>2</sub>, OH и NH<sub>2</sub>), значения  $\sigma'$  не являются постоянными, а изменяются для различных реакций. Были попытки делать поправку на резонансные эффекты путем введения новых значений  $\sigma^-$  для электронооттягивающих заместителей, сопряженных с электроноподающими боковыми цепями и  $\sigma^+$  для тех случаев, когда электроноподающие заместители сопряжены с электронооттягивающими боковыми цепочками. Их применимость для количественного предсказания ограничена классом реакций, для которых они были получены. Тафт и другие<sup>31-33</sup> пытались разделить константы  $\sigma$  на их индуктивную ( $\sigma_I$ ) и мезомерную ( $\sigma_R$ ) составляющие, тогда как Джаффе<sup>35</sup> обычно предполагает, что влияние заместителей обус-

\* То есть эффект легко передается от одного конца молекулы к другому.



ловлено поляризацией  $\pi$ -электронов. Для данной цели в тех случаях, когда пара-заместители имеют переменную величину константы  $\sigma$ , удобно получить значения  $\sigma$  из измерений  $pK_a$  простых оснований и затем использовать их в расчете величин  $pK_a$  родственных многозамещенных оснований.

Нельзя получить истинных констант  $\sigma$  для орто-заместителей главным образом вследствие непостоянных стерических эффектов и эффек-

ТАБЛИЦА 4

Кажущиеся константы  $\sigma$  для орто-заместителей в анилинах

Заместитель	$\sigma_{орто}$	Заместитель	$\sigma_{орто}$
CH <sub>3</sub>	0,10	OCH <sub>3</sub>	0,00
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,05	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,02
<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0,03	F	0,47
NH <sub>2</sub>	0,00	Cl	0,67
NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	1,23		
NO <sub>2</sub>	1,72	Br	0,71
OH	-0,09	I	0,70

тов сопряжения для одинаковых групп в различных реакциях. Тем не менее, в соответствии с принципом аддитивности, кажущимися константами  $\sigma_{орто}$  (имеющими силу только для условий реакции, при которых они были определены) можно удовлетворительно пользоваться для предсказания вместе с константами  $\sigma_{мета}$  и  $\sigma_{пара}$ . Некоторые из этих значений, полученных из определений  $pK_a$  для орто-замещенных анилинов, перечислены в табл. 4.

Эффекты, обусловленные двумя орто-заместителями, могут быть неаддитивны (например, величина  $pK_a$

*o*-метиланилина не лежит посередине между величинами  $pK_a$  2,6-диметиланилина и анилина) вследствие пространственного затруднения сопряжения или сольватации.

За исключением значений, приведенных в скобках в табл. 3 (которые включают пара-заместители, приводящие к «сквозному резонансу»), опубликованные значения констант  $\sigma$  воспроизводят экспериментальные величины  $pK$  анилинов, замещенных в одном или более мета- и пара-положениях, в том случае, когда используется уравнение

$$pK_a = 4,57 - 2,81 (\Sigma \sigma)$$

Точность расчета обычно составляет  $\pm 0,2$  единицы pH. Распространение этого уравнения и на орто-заместители (данные табл. 4) также приводит к приемлемым предсказаниям, как видно из характерных примеров, приведенных в табл. 5.

Использование таблиц 3, 4 и 5 и вышеприведенного уравнения мы иллюстрируем на примере 2,4-дихлор-6-нитроанилина:

$$\begin{aligned} \text{Предсказанное } pK_a &= 4,57 - 2,81 (\sigma_{орто}Cl + \sigma_{пара}Cl + \sigma_{орто}NO_2) = \\ &= 4,57 - 2,81 (0,67 + 0,23 + 1,72) = -2,8 \quad (\text{экспериментальное } pK_a = -3,3). \end{aligned}$$

ТАБЛИЦА 5

Значение  $pK_a$  некоторых замещенных анилинов, предсказанные из констант таблиц 3 и 4

Производное	Предсказанное $pK_a$	Экспериментальное $pK_a$	Производное	Предсказанное $pK_a$	Экспериментальное $pK_a$
2,4,6-(NO <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	-8,6	-9,4	3,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3,83	3,87
2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-3,8	-4,5	3-Br-4-CH <sub>3</sub>	3,95	4,06
2,4-Cl <sub>2</sub> -6-NO <sub>2</sub>	-2,8	-3,3	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4,01	3,97
4-Cl-2NO <sub>2</sub>	-0,91	-1,11	2,3,5,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	4,40	4,36
3-OCH <sub>3</sub> -5-NO <sub>2</sub>	2,24	2,13	2,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4,49	4,77
			2-OH-4,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5,50	5,26

Если  $X$  обозначает любой заместитель, для которого константа  $\sigma$  дана в табл. 3, то константа  $\sigma$  для группы  $XY$ -, где  $Y$  может быть  $O$ ,  $S$ ,  $NH$ ,  $CO$  или  $o$ -,  $m$ -,  $p$ -фенилен, могут быть вычислены из уравнения  $\sigma_{XY} = a + b$ , где  $a$  и  $b$  — эмпирические константы<sup>27</sup>. Значения  $a$  и  $b$  находят графически, используя пары  $X$  и  $XV$ , для которых известны экспериментальные значения. Вероятно, это соотношение наиболее применимо, когда заместитель приводит к нестабильности основания. Например, можно получить  $\sigma$  для группы  $COCl$ , принимая, что  $X=Cl$ , а  $Y=CO$ .

Замещение водорода аминогруппы анилина изменяет как величину  $\sigma$ , так и  $\rho$ . Однако, за исключением  $N,N$ -диметилаанилина, нет достаточно надежных результатов, для того чтобы дать возможность получить новые значения этих параметров.

Нафтиламины можно рассматривать как замещенные анилины, причем заместителем является конденсированное бензольное кольцо, которое имеет величину  $\sigma$  0,24 и 0,08 соответственно для  $\alpha$ - и  $\beta$ -нафтиламина. При использовании этих величин замещенные нафтиламины адекватно описываются уравнением для анилинов в табл. 6. Результаты для  $\alpha$ -нафтиламинов даны в табл. 7. Так как резонансные эффекты в замещенных анилинах и замещенных  $\beta$ -нафтиламинах не одинаковы, величина  $pK_a$  последнего, предсказанная из значений для серии анилина, несколько ниже для заместителей, обладающих  $-R$ -эффектом, и несколько выше для заместителей, обладающих  $+R$ -эффектом<sup>36</sup>. Эти отклонения обычно меньше  $\pm 0,2$  единицы  $pH$ . Однако совпадение плохое, когда в орто-положении к аминогруппе находится нитрогруппа, возможно, вследствие образования водородной связи.

ТАБЛИЦА 6

Зависимость  $pK_a$  (при 20) от  $\Sigma\sigma$ 

Класс	Уравнение
Анилины	$pK_a = 4,57 - 2,81 \Sigma\sigma$
$\alpha$ -Нафтиламины*	$pK_a = 3,90 - 2,81 \Sigma\sigma$
$\beta$ -Нафтиламины**	$pK_a = 4,35 - 2,81 \Sigma\sigma$
$N,N$ -Диметилаанилины	$pK_a = 5,13 - 3,46 \Sigma\sigma$
Пиридины	$pK_a = 5,25 - 5,90 \Sigma\sigma$
Хинолины*	$pK_a = 4,90 - 5,90 \Sigma\sigma$
Изохинолины***	$pK_a = 5,40 - 5,90 \Sigma\sigma$

\* 2-, 3- и 4-замещенные.

\*\* 3- и 4-замещенные; неудовлетворяет для 1- и 3- $NO_2$ .

\*\*\* 1-, 3- и 4-замещенные.

ТАБЛИЦА 7

Сравнение предсказанных\* и экспериментальных величин  $pK_a$   
для некоторых  $\alpha$ -нафтиламинов при 20°

Заместитель	Предсказанное $pK_a$	Экспериментальное $pK_a$	Заместитель	Предсказанное $pK_a$	Экспериментальное $pK_a$
2- $NO_2$	-0,9	-1,7	3-COOC $H_3$	3,00	3,16
4- $NO_2$	0,36	0,54	4-Br	3,25	3,25
3- $NO_2$	1,90	2,09	3-OC $H_3$	3,56	3,30
3-CN	2,33	2,28	3-OH	3,57	3,34
3-Br	2,80	2,70	3-CH $_3$	4,10	4,01
3-Cl	2,86	2,72	3,4-(OH) $_2$	4,60	~4,47
3-I	2,92	2,85	4-NH $_2$	6,05**	5,87

\* Из уравнения в табл. 6 и констант  $\sigma$  в табл. 3 и 4.

\*\* С поправкой на статистический фактор.

Подобным же образом, основность бифениламинов можно предсказывать, рассматривая их как анилины, содержащие фенильный заместитель.

Соотношение Гамметта кроме того можно использовать для оснований, которые протонируются не только по атому азота. Так, например, значения  $pK_a$  замещенных ацетофенонов выражаются (обычно в пределах  $\pm 0,2$  единицы  $pH$ ) уравнением  $pK_a = -6,0 - 2,6\sigma$ .

Ограниченные экспериментальные данные дают возможность предположить, что величины  $pK_a$  замещенных бензальдегидов лежат вдоль линии с аналогичным наклоном. Силу замещенных бензойных кислот как оснований хорошо представляет уравнение  $pK_a = -7,26 - 1,2\sigma$ .

## 2. Гетероциклические основания

Если 3- и 4-положения в пиридине считать соответствующими мета- и пара-положениями в анилине, то получается приблизительно линейная графическая зависимость для  $pK_a$  пиридинов относительно констант  $\sigma$  анилинов.

На это впервые указали Джаффе и Доук<sup>37</sup>. Брайсон<sup>38</sup> нашел, что эти данные несколько лучше могут быть представлены проведением двух линий: одной для заместителей с  $+R$ -эффектом; второй для заместителей с  $-R$ -эффектом. Кроме того, он показал, что индуктивная составляющая ( $\sigma_I$ ) для значений  $\sigma$  заместителей в мета-замещенных анилинах и нафтил-аминах и аналогичных пиридинах и хинолинах приблизительно одинакова.

Однако для таких заместителей как  $OH$ ,  $CNO$  и  $NO_2$ , когда они занимают положение 4 обнаружены отклонения (в этих случаях использование видоизмененных значений  $\sigma$  табл. 3 приводит к тому, что линейная зависимость не соблюдается). По стерическим и другим причинам нельзя ожидать, что константы  $\sigma_{орто}$  для анилина применимы для пиридина; в табл. 8 перечисляются значения, которые нужно принять для констант  $\sigma$ , чтобы получить линейную зависимость для более простых производных пиридина.

Совпадение предсказанных и экспериментальных величин  $pK_a$  для полизамещенных пиридинов аналогично совпадению, полученному в серии анилина.

ТАБЛИЦА 8

Кажущиеся константы  $\sigma$ , полученные из экспериментальных значений  $pK$  производных пиридина

Заместитель	$\sigma_{орто}$	$\sigma_{пара}$	Заместитель	$\sigma_{орто}$	$\sigma_{пара}$
$CH_3$	-0,13		$COOCH_3$	0,51	
$C_2H_5$	-0,13		$COOC_2H_5$		0,72
$n-C_3H_7$	-0,14		$NH_2$	-0,27	
$i-C_3H_7$	-0,11		$NO_2$		1,26
<i>Трет</i> - $C_4H_9$	-0,10		$OH$	0,76	0,35
$CH_2C_6H_5$	0,02		$OSCH_3$	0,34	-0,21
$CH_2NH_2CH_3^+$	0,39		$SH$		0,65
$CH_2CH_2NH_3^+$	0,25		$CH_3$	0,28	-0,12
$CHO$	0,23	0,99	$Cl$	0,79	
$COO^-$	-0,03		$I$	0,58	

Нафтиламин можно рассматривать также как анилин, замещенный в двух положениях конденсированным бензольным кольцом; хинолин и изохинолин можно считать производными пиридина. В табл. 9 показано, что константы  $\sigma$  для пиридина позволяют рассчитывать величины  $pK_a$  замещенных хинолинов и изохинолинов (положения 1 и 3 в изохинолине принимаются эквивалентными).

ТАБЛИЦА 9

Предсказанные и экспериментальные величины  $pK_a$  замещенных хинолинов и изохинолинов при 20°

Хинолин	Предсказанные*	Экспериментальные	Изохинолин**	Предсказанные	Экспериментальные
3-NO <sub>2</sub>	0,7	1,03	4-NO <sub>2</sub>	1,2	1,36
COOCH <sub>3</sub>	1,9	1,77	4-Br	3,1	3,35
3-Br	2,6	2,72	1-OCH <sub>3</sub>	3,4	3,01
2-OCH <sub>3</sub>	2,9	3,16	3-SCH <sub>3</sub>	3,8	3,37
3-SCH <sub>3</sub>	3,0	3,84	1-SCH <sub>3</sub>	3,8	3,89
2-SCH <sub>3</sub>	3,3	3,67	4-OH	4,7	4,78
3-SH	3,4	2,29	3-CH <sub>3</sub>	6,2	~5,64
4-Cl	3,5	3,77	4-NH <sub>2</sub>	6,3	6,26
3-OH	4,2	4,28	1-NH <sub>2</sub>	7,0	7,59
3-NH <sub>2</sub>	5,0	4,91	3-NH <sub>2</sub>	7,0	7,59
2-COO <sup>-</sup>	5,1	4,95			
3-CH <sub>3</sub>	5,3	5,17			
2-CH <sub>3</sub>	5,7	5,83			
4-CH <sub>3</sub>	5,9	5,67			
2-NH <sub>2</sub>	6,5	7,30			
4-OCH <sub>3</sub>	6,5	6,63			
4-NH <sub>2</sub>	8,8	9,13			

\* Из  $pK_a=4,90-5,90 \Sigma \sigma$ ;  $\sigma$  из табл. 3 и 8.

\*\* Из  $pK_a=5,40-5,90 \Sigma \sigma$ .

Для того, чтобы составить таблицу констант  $\sigma$  для заместителей в положениях 5-, 6-, 7- и 8-нафтиламинов, хинолина и изохинолина нет достаточных экспериментальных данных. По-видимому, нет также никакого простого способа для того, чтобы установить связь между константами  $\sigma$  для заместителей с различным их положением в таких молекулах. Однако, если константы  $\sigma$  для заместителей в этих положениях в хинолине и  $\alpha$ -нафтиламине одинаковы, то уравнения табл. 6 приводят к соотношению

$$pK_a \text{ замещ.хинол.} = 2,1 pK_a \text{ замещ.нафт.} - 3,1$$

Подобным же образом, для замещенных изохинолинов и  $\beta$ -нафтиламинов

$$pK_a \text{ замещ.изохин.} = 2,1 pK_a \text{ замещ.нафт.} - 3,7$$

Когда известны  $pK_a$  производных либо хинолина, либо нафтиламина, эти уравнения дают возможность предсказать  $pK_a$  другого члена этой пары. Обычно совпадение с экспериментальными величинами находится в пределах приблизительно  $\pm 0,3$  единицы pH. Так, например, предсказанная из 5-амино-1-нафтиламина ( $pK_a$  4,21) величина  $pK_a$  5-аминохинолина равна 5,7 (найденная 5,42). Аналогично этому, из 7-амино-2-нафтиламина ( $pK_a$  4,55) предсказана величина  $pK_a$  7-аминоизохинолина 6,1 (найденная 6,19).

Предсказание значений основности  $pK_a$  для пирролов, индолов, индолизинов и других N-гетероциклических соединений с избытком  $\pi$ -электронной плотности затруднено, потому что протонизация может идти по различным положениям. Например, в пирроле предпочтительна протонизация по  $\alpha$ -угле-

родному атому, а  $\alpha$ -метильная группа направляет протон к противоположному  $\alpha$ -положению, в то время как замещение в  $\beta$ -положение благоприятствует протонизации смежного  $\alpha$ -положения<sup>39</sup>. Была найдена корреляция между изменениями  $pK_a$  и химическими сдвигами ЯМР при протонизации метилпирролов<sup>39</sup>. Протонизация по углеродному атому (положение 3) также дает возможность объяснить аномально высокую величину  $pK_a$  1,2-диалкилпирролов<sup>40</sup>. В отсутствие 1-алкильной группы наблюдается обычный ослабляющий основность эффект ненасыщенной углерод-углеродной связи.

В тех случаях, когда в молекуле имеются два или более возможных центров основности, необходимо определить, по какому из них идет протонизация. В некоторых случаях это просто. Например, в 3,2'-диметиламиноэтилпиридине  $pK_a$  8,99 несомненно относится к экзоциклическому азоту (ср.  $pK_a$  триметиламина, равное 9,91, и ослабляющий основность —  $I$ -эффект пиридилгруппы), в то время как  $pK_a$  4,36 соответствует  $pK_a$  пиридинового азота (ср.  $pK_a \sim 5,6$ , предсказываемое для 3-этилпиридина, которое будет уменьшено за счет протонизации диметиламиногруппы). Подобные же доводы показывают, что значение  $pK_a$  9,70 для 4-диметиламинопиридина относится к азоту кольца (ср.  $pK_a \sim 10$ , предсказываемое из  $\sigma_{\text{пара}} = -0,83$  для диметиламиногруппы). Протонизация аминопроизводных азотсодержащих гетероароматических соединений обычно идет по атому азота, находящемуся в кольце<sup>41</sup>. Однако часто и особенно в тех случаях, когда в кольце есть два или больше атомов азота, это необходимо доказать с помощью аналогии с более простыми основаниями. Так например, 1,6- и 1,7-нафтиридины являются азапроизводными как хинолина ( $pK_a$  4,92), так и изохинолина (5,42) и, вероятно, потому, что второй является более сильным основанием, протонизация идет по соответствующему атому азота (положения 6 и 7 соответственно).

Несколько мест для протонизации существует в пуринах. Возможность предсказания (в пределах 0,3 единицы pH) величины  $pK_a$   $N_{(7)}$ , 8- и  $N_{(9)}$ -метил- и 8-аминопуринов из значений  $pK_a$  для соответствующих бензимидазолов, дает возможность предположить, что в этих случаях местом протонизации является имидазольное кольцо. С другой стороны, 2-гидроксилирование бензимидазола понижает  $pK_a$  более, чем на 7 единиц pH, тогда как в пурине имеет место слабое повышение  $pK_a$ . Это указывает на тот факт, что в пурине и других сходных соединениях может идти также протонизация в пиридиновом кольце.

В ароматических полиазагетероциклах полезно принять, что  $pK_a$  основания приблизительно равна  $pK_a$  соответствующего моноазагетероцикла, в котором все атомы азота, за исключением наиболее основного, заменены ароматическим углеродным атомом, несущим нитрогруппу. Так например, можно сравнить 3-нитропиридин и пиримидин (после введения поправки на статистический фактор). Это означает, что атомы азота кольца гетероароматического соединения, если они двоевязаны, имеют почти такие же —  $I$ - и —  $R$ -эффекты, что и нитрогруппа (см. табл. 10). Это делает возможным получить приблизительные расчеты величины  $pK_a$  замещенных полиазагетероциклов путем сравнения их с соответствующими нитропроизводными пиридина, хинолина и изохинолина. Так, например, значения  $\sigma$  в таблицах 3 и 8, примененные к 2,4-диамино-3-нитропиридину, приводят к предсказываемому  $pK_a$  6,6 для 2,4-диаминопиримидина (найденное  $pK_a$  7,23). Подобным же образом для 2-метилтиопиримидина предсказанная величина  $pK_a = -0,3$  (с поправкой, на статистический фактор), а экспериментальное значение 0,59 (см. однако стр. 309).

Это обобщение, однако, плохо выполняется в случае пиридазина и других оснований, в которых рядом с основным атомом азота есть атом азота кольца. Его нельзя также применить для имидазола и его азапро-

ТАБЛИЦА 10

Сравнение величин  $pK_a$  полиазагетероциклов и родственных нитросоединений при 20°

Полиазаоснование	$pK_a$	Родственное $NO_2$ -соединение	$pK_a$
Пиримидин	1,0 *	3-Нитропиримидин	0,8
Хиназолин	1,5 **	4-Нитроизохинолин	1,3
1,5-Нафтиридин	2,50 *	5-Нитрохинолин	2,69
1,6-Нафтиридин	3,76 **	5-Нитроизохинолин	3,49
1,7-Нафтиридин	3,61 ***	8-Нитроизохинолин	3,55
1,8-Нафтиридин	3,06 *	8-Нитрохинолин	2,55

\* Исправленное на статистический фактор 0,30 ( $=\log 2$ )\*\* Истинное  $pK_a$ ; значение, определяемое обычно 3,5, представляет собой составную величину, связанную с ковалентно гидратированным катионом.\*\*\* Эти нафтиридины являются аналогами хинолина ( $pK_a$  4,90), а также изохинолина ( $pK$  5,40). Предполагается, что протонизация их идет по атому азота изохинолина, так как этот атом азота будет более основным центром. Другими аналогами являются соответственно более слабые основания 6- ( $pK$  2,72) и 7-нитрохинолин (2,40).

изводных. Исходя из намного большего эффекта ослабления основности орто-, чем мета- и пара-атомами азота кольца (по аналогии с нитрогруппами), можно ожидать, что пиридазин ( $pK_a$  2,24) как основание значительно слабее пиримидина ( $pK_a$  1,3) или пиразина (0,6). Такие основания как циннолин, фталазин, 3,4-бензциннолин, которые можно рассматривать как производные пиридазина, также можно сравнивать по силе основности с пиридазином.

### 3. Алифатические, алициклические и гетеропарафиновые системы

Аддитивность эффектов заместителей в алифатических системах дает возможность относить значения  $\sigma^{*42}$  к индивидуальным группам. Эти значения  $\sigma^*$  аналогичны  $\sigma$  Гамметта для ароматических систем (за исключением того, что, по определению, константа  $\sigma^*$  равна нулю для метильной группы, тогда как  $\sigma$  равна нулю для водорода, что и приводит к величине  $\sigma^*$  0,49 для каждого водорода, соединенного с азотом или фосфором).

Типичные значения  $\sigma^*$ , применимые для групп в первичных аминах  $RNH_2$  даны в табл. 11. Значениям  $pK_a$  алифатических аминов<sup>21</sup> и фосфинов<sup>43</sup> при 25° соответствуют следующие уравнения:

$RNH_2$	$pK_a = 13,23 - 3,14 \Sigma \sigma^*$
$RR'NH$	$pK_a = 12,13 - 3,23 \Sigma \sigma^*$
$RR'R''N$	$pK_a = 9,61 - 3,30 \Sigma \sigma^*$
$RPH_2$	$pK_a = 2,46 - 2,64 \Sigma \sigma^*$
$RR'PH$	$pK_a = 5,13 - 2,61 \Sigma \sigma^*$
$RR'R''P$	$pK_a = 7,85 - 2,67 \Sigma \sigma^*$

Применение этих уравнений и табл. 11 иллюстрируется примером N-этилбензиламина:

$$\begin{aligned} \text{предсказываемое } pK_a(25^\circ) &= 12,13 - 3,23 (\sigma^* C_6H_5CH_2 + \sigma^* C_2H_5 + \sigma^* H) = \\ &= 12,13 - 3,23 (0,215 - 0,10 + 0,49) = 10,16 \\ &\quad (\text{измеренное } pK_a = 9,64). \end{aligned}$$

ТАБЛИЦА 11

Константы Тафта  $\sigma^*$  для алифатических систем\*

R	$\sigma^*$	R	$\sigma^*$	R	$\sigma^*$
$\text{Cl}_3\text{C}$	2,65	$\text{CH}_3\text{OOC}$	2,00	$(\text{CH}_3)_3\text{NCH}_2^+$	1,90
$\text{CH}_3\text{O}$	1,81	$\text{CH}_3\text{CO}$	1,65	$\text{HO}$	1,34
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2$	1,32	$\text{NCCH}_2$	1,30	$\text{ClCH}_2$	1,05
$\text{CF}_3\text{CH}$	0,92	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	0,76	$\text{NH}_2$	0,62
$\text{C}_6\text{H}_5$	0,60	$\text{CH}_3\text{COCH}_2$	0,60	$\text{HOCH}_2$	0,555
$\text{CH}_3\text{OCH}_2$	0,52	$\text{NO}_2(\text{CH}_2)_2$	0,50	$\text{H}$	0,49
$\text{Cl}(\text{CH}_2)_2$	0,385	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$	0,360	$\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$	0,32
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	0,215	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2$	0,13	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2$	0,08
$\text{CH}_2$	0	$\text{C}_2\text{H}_5$	-0,10	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	-0,115
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	-0,13	$\text{цикло-C}_6\text{H}_{11}$	0,15	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	-0,19
$\text{трет-C}_4\text{H}_9$	-0,30				

\* Константы  $\sigma^*$  для группы  $\text{RCH}_2$  приблизительно 0,36 от  $\sigma^*$  для группы  $\text{R}^{19}$ .

Первичные, вторичные и третичные амины лежат на разных прямых, вероятно, потому, что в значениях  $\sigma^*$  для водорода не учитывается образование водородной связи в катионах<sup>20,21</sup> за счет водорода при атоме азота. Вышеприведенные уравнения применимы только в тех случаях, когда стерический и резонансный эффекты намного меньше, чем индуктивный эффект; эти уравнения не имеют силы, например, в случае анилина вследствие  $\pi$ -электронного взаимодействия между атомами азота и бензольным кольцом. С другой стороны, в бензохиноклидине фенильная группа расположена таким образом, что важным оказывается только индуктивный эффект; следовательно, можно применять величину  $\sigma^*$  для  $\text{C}_6\text{H}_5$ . Использование данных табл. 2 и 11 приводит к предсказанному значению  $\text{pK}_a$ , равному 8,1 (экспериментальное  $\text{pK}_a$  7,9). Полагая  $\text{R} = \text{NH}_2$  мы получаем гидразин и его производные; и в этом случае предсказания удовлетворительны.

Для того, чтобы проверить это соотношение в ряду имидазола, недостаточно экспериментальных данных, однако за двумя исключениями, известные  $\text{pK}_a$  2-замещенных бензимидазолов (изменяющиеся от 3,46 для протонизированного 2-аминоэтил-до 6,29 для 2-изопропилбензимидазола) соответствуют уравнению  $\text{pK}_a = 6,15 - 1,4 \sigma^*$  в пределах  $\pm 0,2$  единицы pH. Исключение составляют 2-амино- и 2-оксипроизводные: в обоих случаях возможна таутомерия. Подобным же образом, значения  $\text{pK}_a$  девяти 2-замещенных бензимидазолов при 30° в 5%-ном водном этаноле и 0,1 M NaCl<sup>44</sup> соответствуют уравнению  $\text{pK}_a = 6,01 - 0,93 \sigma^*$  в пределах  $\pm 0,15$  единицы pH. Заместители в ароматическом кольце оказывают меньшее влияние на величины  $\text{pK}_a$ ; например,  $\Delta\text{pK}_a = 0,20$  для 5-метоксибензимидазола<sup>44</sup>, тогда как для 2-изомера разница приблизительно 1,7 от той, которую можно было ожидать.

Другой метод состоит в том, что к каждому классу аминов относят типичное значение  $\text{pK}$  и составляют таблицу влияния заместителей непосредственно исходя из изменений, которые вызывают эти заместители в величинах  $\text{pK}_a$ . Тогда  $\text{pK}_a$  замещенного амина можно предсказать из типичного значения и суммы  $\Delta\text{pK}_a$  для различных заместителей.

Длина и степень разветвленности алкильной боковой цепочки, большей чем метил, почти не оказывает влияния на величину  $\text{pK}_a$ . Так, например, для 24 из 30 типичных первичных алифатических аминов область изменения  $\text{pK}$  лежит в интервале  $10,77 \pm 0,05$ . Для вторичных и третичных аминов типичными величинами  $\text{pK}$  являются 11,15 и (приблизительно) 10,5 соответственно. Даже в случае объемистых алкильных групп ослабляющий основность про-

странственный эффект обычно не преобладает над общими электронными эффектами. Для целей предсказания электронные и стерические эффекты всех групп, больших метильной, можно считать приблизительно равными эффектам этильной группы. Например, основность ди-*трет*-бутиламина ( $pK_a$  11,22)<sup>45</sup> лишь незначительно отличается от основности диэтиламина ( $pK_a$  11,09). N-метилзамещенные амины — обычно более слабые основания, чем соответствующие более высокие гомологи приблизительно на 0,2 единицы pH на каждую метильную группу, непосредственно связанную с атомом азота. Например,  $pK_a$  триметиламина (9,90) приблизительно на 0,6 единицы pH меньше, чем средняя  $pK$  для третичных аминов.

Когда имеется несколько заместителей, их эффекты приблизительно аддитивны. Далее, заместитель (типа  $OSCH_3$ ,  $NH_2$  или  $Cl$ ) оказывает сравнимое влияние на  $pK_a$  первичных, вторичных и третичных оснований, при условии что он находится в них на одинаковом расстоянии от атома азота. Влияние заместителя уменьшается с увеличением расстояния от центра основности, давая возможность предположить, что факторы передачи влияния изменяются от 0,33 до 0,53 для каждого атома в цепи<sup>46</sup>. В данном обзоре мы принимаем, что влияние заместителя уменьшается наполовину для каждого добавочного углеродного атома. Величины  $\Delta pK_a$  для некоторых обычных заместителей даны в табл. 12. Для целей предсказания (например, в таблицах 13, 14 и 15) мы использовали константы, полученные из значений  $pK_a$   $\beta$ -замещенных аминов: константы из  $pK_a$   $\alpha$ -замещенных аминов иногда аномальны.

Хотя обычно  $\Delta pK_a$  параллельны электроотрицательностям групп, наблюдаются некоторые исключения. Так например,  $SCH_3$ -группа больше ослабляет основность, чем  $OSCH_3$ , вероятно, потому, что  $OSCH_3$  сильнее сольватируется, в результате чего ослабляется действие диполя  $C=O$ .

ТАБЛИЦА 12

Ослабляющий основность ( $-\Delta pK_a$ ) эффект заместителей в алифатических аминах<sup>a</sup>

Заместитель	$-\Delta pK_a$		Заместитель	$-\Delta pK_a$	
	б	в		б	в
$CH=CR_2$	~1,0	~0,5	$NH_2$		0,8
$C\equiv CR$	~2,0	~1,0	$NHR, NR_2$	~1,7	0,9
$C_6H_5^r$	1,4	0,8	$NH_3^+, NR_3^+$		3,6
$-CN$	5,8	3,0	$NH-COCH_3$		1,5
$CO_2^-$	0,8 <sup>d</sup>				
	-0,1 <sup>e</sup>	-0,2	$OH$		1,1 <sup>ж</sup>
$COR$		1,6	$OSCH_3, OR$		1,2
$CO_2R$	3,0	1,3	$OCOR$		~1,7
$CONH_2$	2,8	1,1	$SH$		1,2
$Cl$		1,9	$SR$	~3,5	1,4
$F$		~1,6	$Si(CH_3)_3$	-0,4	-0,4

<sup>a</sup> Типичные первичные, вторичные и третичные амины имеют величины  $pK_a$  10,77; 11,15 и 10,5 соответственно. Образование кольца увеличивает  $pK_a$  на 0,2; N-метилирование уменьшает его на 0,2 по сравнению с другими N-алкилированиями.

<sup>б</sup> У атома углерода, соседнего с центром основности. <sup>в</sup> Между заместителем и центром основности два углеродных атома; эта цифра должна быть уменьшена наполовину для каждого добавочного атома углерода между заместителем и центром основности. <sup>г</sup> Другие ароматические кольца имеют аналогичные значения. <sup>д</sup> Для примыкающей к первичному или вторичному амину. <sup>е</sup> Примыкающая к третичному амину; <sup>ж</sup> Может изменяться, см. текст и примеры в табл. 14.



Вероятно, именно это является также причиной того, что  $\text{OH}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$  и  $\text{NH}_2$  несколько меньше ослабляют основность, чем  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{COOR}$  и  $\text{NR}_2$  соответственно.

Ранее предполагали<sup>47, 48</sup>, что индуктивный эффект неионизированной карбоксильной группы идентичен индуктивному эффекту алкоксикарбонильной группы, однако недавно было показано, что это не совсем верно<sup>49</sup>, и что сложноэфирная группировка ослабляет основность несколько сильнее.

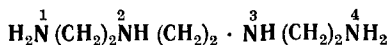
Ослабляющее основность влияние оксигруппы, отделенной от атома азота первичного или вторичного амина двумя атомами углерода, варьируется от 0,4 до 1,2 единиц рН (ср. стр. 306). Эти изменения обусловлены, вероятно, образованием водородной связи. Возможно, что подобный же эффект объясняет явно выраженное ослабляющее основность действие эффект объясняет явно выраженное ослабляющее основность действие (приблизительно 0,8 единиц) карбоксильного аниона в аминокислотах. Это понижение  $\text{pK}_a$  не проявляется в  $\alpha$ -диалкиламинокислотах (где невозможно образование водородной связи), в  $\text{N}$ -метилиминодиуксусной кислоте (предсказанное  $\text{pK}_a$  10,5; найденное 10,1) или в  $\beta$ -аминокислотах. В последнем ряду наблюдается очень небольшое повышение основности. С другой стороны, сложноэфирная, амидная и, вероятно, неионизированная карбоксильная группировки всегда ослабляют основность. Константы, данные в табл. 12, удовлетворительно воспроизводят величины  $\text{pK}_a$  аминокислот. Примеры включают иминодиуксусную кислоту (предсказанное  $\text{pK}_a$  9,8; найденное 9,1);  $\text{N}'$ , $\text{N}'$ -диметилэтилендиамин- $\text{N}$ , $\text{N}$ -диуксусную кислоту (предсказанные 9,8; 6,5; найденные 10,1; 6,1), этилендиамин- $\text{N}$ , $\text{N}$ , $\text{N}'$ , $\text{N}'$ -тетрауксусную кислоту (предсказанные 10,1; 6,8; найденные 11,0; 6,3), этилендиамин- $\text{N}$ , $\text{N}'$ -диуксусно- $\text{N}$ , $\text{N}'$ -дипропионовую кислоту (предсказанные 10,2; 6,9; найденные 10,1; 6,0) и аспарагиновую кислоту (предсказанное 10,2; найденное 10,2). Довольно высокая экспериментальная величина для этилендиамин- $\text{N}$ , $\text{N}$ , $\text{N}'$ , $\text{N}'$ -тетрауксусной кислоты может быть обусловлена стабилизацией катиона путем образования симметричной удвоенной водородной связи<sup>50</sup>.

Применение табл. 12 для предсказания значений  $\text{pK}_a$  мы иллюстрируем следующими примерами.  $\text{pK}$  основания  $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \cdot (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$  вычисляется вычитанием из 10,5 ( $\text{pK}$  типичного третичного алкиламина) величины 1,2 единицы рН (для  $\text{OCH}_3$ -группы, отделенной от центра основности двумя углеродными атомами) и затем вычитанием 3,8 единиц рН ( $2 \times 1,9$  для хлора, также отделенного от атома азота двумя атомами углерода). Предсказанная величина 5,5 совпадает с экспериментальной (5,53) величиной. В том случае, когда соединение имеет несколько центров основности, кроме того, необходимо установить ту последовательность, в которой они, вероятно, протонируются. В табл. 13 суммированы расчеты для триэтилететрамина. Экспериментальные и предсказанные значения находятся в приемлемом соответствии.

Ароматические соединения с amino- или замещенной аминогруппой в боковой цепи удобно рассматривать как замещенные алкиламины. Из табл. 12 видно, что фенильная группа имеет приблизительно тот же индуктивный эффект, что и аминогруппа. Индуктивные эффекты многих замещенных фенильных групп и других ароматических систем в основном не отличаются от индуктивного эффекта фенильной группы, при условии, что они удалены от центра основности на 2 или более углеродных атома.

Полиметиленимины типа пирролидина и пиперидина можно рассматривать как диалкиламины, и их величины  $\text{pK}_a$  подтверждают эту точку

ТАБЛИЦА 13

Предсказываемые \* величины  $pK_a$  для триэтилентетрамина при 20°Принимая протонизацию по  $N_{(1)}$  (или  $N_{(4)}$ ):

А) Типичная величина для первичного амина	10,77	} = 10,0
Б) Эффект NHR-группы, отделенной 2 атомами углерода	-0,9	
В) Эффект NHR-группы, отделенной 4 атомами углерода и 1 атомом азота	-0,11	
Г) Статистический фактор **	0,3	

Аналогичный тип расчета, исходя из величины 11,15 для вторичного амина, предсказывает, что для протонизации по  $N_{(2)}$  или  $N_{(3)}$   $pK_a$  было бы 9,6. Эти цифры дают возможность предположить, что преобладает начальная протонизация по терминальным атомам азота.

Для дикатиона, протонизированного по  $N_{(1)}$  и  $N_{(4)}$ :

А + Б + В см. выше	9,76	} = 9,4
Д) Влияние $NH_3^+$ группы на противоположном конце	-0,06	
Е) Статистический фактор **	-0,3	

Для протонизации по  $N_{(2)}$  и  $N_{(4)}$  предсказываемое  $pK = 8,9$ Дальнейшая протонизация (по  $N_{(2)}$ ) дает трикатион:

Ж) Типичное значение для вторичного амина	11,15	} = 6,5
З) Эффект $-NH_3^+$ группы ( $N_{(1)}$ )	-3,6	
И) Эффект $-NH_3^+$ группы ( $N_{(4)}$ )	-0,45	
Б + Г см. выше	-0,6	

Для тетракатиона предсказанное  $pK_a = 3,2$ , из  $E + Ж + З + И - 3,6$  (последний член для влияния протонизированного  $N_{(2)}$ )

Таким образом, получаем:

	$pK_{a1}$	$pK_{a2}$	$pK_{a3}$	$pK_{a4}$
Предсказанные	10,0	9,4	6,5	3,2
Наблюдаемые	9,9	9,3	6,7	3,3

\* Из данных табл. 12.

\*\* См. раздел о статистическом рассмотрении.

зрения. Так, например,  $pK_a$  9 из 10 гетеропарафинов, включая азетидин, пирролидин, пиперидин, гексагидроазелин и некоторые С-алкильные производные, находятся в пределах  $11,34 \pm 0,2$ . Увеличение приблизительно на 0,2 единицы по сравнению с типичным значением для ациклических вторичных аминов (11,15) может быть вызвано напряжением двух азотных связей (вследствие образования кольца), что приводит к улучшению сольватации катиона. Подобное же увеличение наблюдается при сравнении третичных аминов с открытой цепью (характерное значение 10,5) с N-алкилполиметилениминами (характерное значение 10,7), так что прибавляется  $\Delta pK_a$  0,2, чтобы учесть образование кольца, в тех случаях, когда характерные значения вторичных и третичных аминов с открытой цепью используют для предсказания  $pK_a$  циклических аминов. Фактор передачи влияния становится равным приблизительно 0,3 в тех случаях, когда все три связи азота участвуют в образовании кольца. Так же как в аминах с открытой цепью, N-метильные соединения имеют более низкую силу основности, чем N-этильные или более высокие гомологи (характерное значение для N-метилполиметиленимина 10,4).

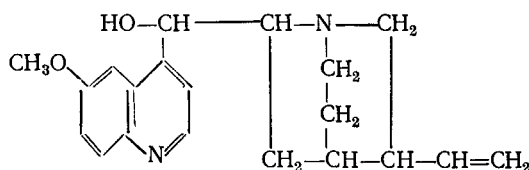
В таких циклических основаниях влияние заместителя можно рассматривать почти таким же образом, как и для аналогов с открытой цепью. Однако было бы желательно делать различие между эффектами заместителя, передаваемыми путем истинных индуктивных эффектов и

ТАБЛИЦА 14

Предсказанные\* и экспериментальные величины основности  $pK_a$  для некоторых природных соединений при 20°

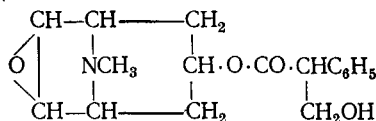
Соединение	Предсказанные	Экспериментальные	Соединение	Предсказанные	Экспериментальные
Атропин <sup>Г</sup>	8,8	10,0	Гистеин	8,8	8,3
Кокаин <sup>Г</sup>	7,2	8,5	Глутаминовая кислота	10,2	10,11
Кодеин	8,4	8,33	Глицилглицин	8,0	8,39
Дигидрокодеин	8,9	8,87	Лизил-лизин	7,5	7,64 <sup>В</sup>
Эфедрин	9,1	9,68		10,0 <sup>а</sup>	10,20 <sup>В</sup>
Гиосцин <sup>Г</sup>	6,4	7,6		10,8 <sup>б</sup>	11,18 <sup>В</sup>
Хинин	8,4	8,34	Орнитин	9,1 <sup>а</sup>	8,82
Стрихнин	7,1	8,4		10,6 <sup>б</sup>	10,92
Тропин	9,4	10,49	Фенилаланин	9,2	9,35
			Пролин	10,55	10,78
			Саркозин	10,15	10,32
			Серин	8,9	9,35

Рабочий пример 1: Хинин, неароматический азот



$pK_a$ простого третичного алкиламина	10,5	предсказанное $pK_a$
Эффект образования кольца	0,3	
Влияние OH, удаленного на 2 атома углерода	-1,1	экспериментальное $pK_a$ 8,34
Эффект ароматической системы, удаленной на 2 атома углерода	-0,8	
Эффект $CH=CH_2$ , удаленной на 2 атома углерода	-0,5	

Рабочий пример 2: Гиосцин

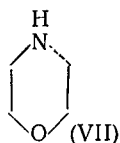


$pK_a$ простого третичного алкиламина	10,5	предсказанное $pK_a$
Эффект образования кольца	0,2	
Эффект $N-CH_3$	-0,2	экспериментальное $pK_a$ 7,6
Эффект OR, удаленной на 2 атома углерода (два пути)	-2,4	
Эффект OCOR, удаленной на 3 атома углерода (два пути)	-1,7	

\* Из данных табл. 12.

<sup>а</sup> Атом азота аминокислоты; <sup>б</sup> терминальный атом азота; <sup>в</sup> «практическая» константа, для LL-конфигурации,  $I=0,1$  (NaCl); <sup>Г</sup> гиосцин, атропин и кокаин образуют катионы, в которых, как можно ожидать, присоединившийся протон образует водородную связь с кислородом в молекуле. Все эти соединения приблизительно на 1,2 единицы  $pK$  сильнее, чем предсказано. Это показывает, что для кислородсодержащего заместителя пригодно низкое  $\Delta pK_a$  (ср. стр. 304).

эффектами, передаваемыми как прямые эффекты поля. Если бы индуктивный эффект был более важным, аналогом морфолина (VII) (с открытой цепью) было бы диалкильное производное диэаноламина (VIII). Если бы преобладал прямой эффект поля,— соответствующим аналогом было бы диалкильное производное этаноламина (IX). На практике, атом кислорода



в морфолине ( $\text{pK}_a$  8,45) имеет приблизительно такой же ослабляющий основность эффект, какой можно было бы ожидать для обоих кислородных атомов диэфира (VIII) (предсказанное  $\text{pK}_a$  8,75; сравните предсказанное  $\text{pK}_a$  9,95 для IX;  $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ ).

ТАБЛИЦА 15

Предсказанные \* и экспериментальные величины  $\text{pK}_a$  для некоторых гетеропарафинов при 20°

Соединение	Предсказанное	Экспериментальное
1,4-Диазациклогептан $\text{pK}_{a_1}$	10,3	10,4
$\text{pK}_{a_2}$	5,7	6,7
Морфолин	8,9	8,45
4,2'-Аминоэтилморфолин $\text{pK}_{a_1}$	9,6	9,45
$\text{pK}_{a_2}$ (кольцо)	4,7	4,8
4-(2-Бензилкарбонилфенетил) морфолин	5,9	6,2
4-(3-Циан-3,3-дифенилпропил) морфолин	6,0	6,13
4-Этилморфолин	8,3	7,9
Пиперазин, $\text{pK}_{a_1}$	9,8	9,82
$\text{pK}_{a_2}$	3,9	5,7
1-Метил-3,3-дифенилпиперидин	8,5	8,65
Тетрагидро-1,4-тиазин	8,6	9,0

Рабочий пример: 4,2'-аминоэтилморфолин

$\text{pK}_{a_1}$  ( $\text{NH}_2$  в боковой цепи):

$\text{pK}_a$  простого первичного амина

10,77

Предсказанное  $\text{pK}_a$  9,6

Эффект  $\text{NR}_2$  группы, удаленной на 2 атома углерода

—0,9

Эффект OR группы, удаленной на 5 атомов, причем передаваемый двумя путями

—0,3

Экспериментальное  $\text{pK}_a$  9,45

Если предположить, что первый протон идет на атом азота кольца, то предсказываемое  $\text{pK}_{a_1}$  было бы 8,1. Следовательно, вначале идет протонизация почти исключительно  $\text{NH}_2$  группы боковой цепи.

$\text{pK}_{a_2}$  (атом азота в кольце):

$\text{pK}_a$  простого третичного алкиламина

10,5

Эффект образования кольца

0,2

Эффект  $\text{NH}_3^+$ , удаленной на 2 атома углерода

—3,6

Эффект OR, удаленной на 2 атома углерода (передаваемый двумя путями)

—2,4

Предсказанное  $\text{pK}_a$  4,7

Экспериментальное  $\text{pK}_a$  4,8

\* Из данных табл. 12

По-видимому, предпочтительна интерпретация исходя из индукционного эффекта. Однако атомы кислорода и азота в морфолине находятся ближе друг к другу, чем в аналогах с открытой цепью (VIII) и (IX), так что в морфолине следует ожидать большего непосредственного эффекта поля. Кроме того, в таких молекулах, различие между индуктивным эффектом и эффектом поля может быть до некоторой степени искусственным. Ойкен<sup>51</sup> предположил, что величина электростатического взаи-

модействия изменяется обратно пропорционально диэлектрической постоянной. Так как величина диэлектрической постоянной воды приблизительно 80, значения между 1 и 5 более соответствуют органическим молекулам, так что передача электростатических эффектов через область с низким значением диэлектрической постоянной органических молекул должна быть благоприятной. Так, Боуден<sup>52</sup> сделал вывод о том, что в молекуле с  $\sigma$ -связями кажущийся индуктивный эффект вдоль ее цепи обусловлен, главным образом, именно такой предпочтительной передачей эффекта поля. С другой стороны, в структуре с  $\pi$ -связями следует рассматривать истинные индуктивные эффекты<sup>42</sup>. Следовательно, наше предположение о том, что передача влияния в циклических насыщенных молекулах происходит преимущественно через цепи, безусловно не находится в противоречии с современной точкой зрения относительно важности эффектов поля<sup>52, 53</sup>.

Некоторые характерные примеры величин  $pK_a$ , предсказанных по способу, показанному в табл. 13, исходя из этого допущения даны в табл. 14 и 15. Это допущение переоценивает влияние заместителя в тех случаях, когда есть один или больше положительных зарядов или когда многочисленные малые индуктивные эффекты действуют несколькими путями в относительно малом молекулярном объеме. Примером первого является значение второй  $pK_a$  пиперазина, второго — стрихнина (табл. 14).

Величина  $pK_a$  азиридина (8,15) аномально низка для вторичного амина. Так же низка и  $pK_a$  1-этилазиридина (8,03) для третичного амина. Эти низкие значения, вероятно, обусловлены сильным напряжением кольца в этих соединениях.

#### 4. Предсказание, основанное на аналогии, а также на эффектах заместителей

Даже в тех случаях, когда основание не попадает в группы соединений, обсужденные в предыдущих разделах, его величину  $pK_a$  иногда можно предсказать путем аналогий со структурно сходными соединениями с известным  $pK$ . Допускают, что изменения в  $pK$ , вызванные данным заместителем, приблизительно постоянны для двух сравниваемых серий. В табл. 16 величины  $pK_a$  аминокридинов предсказываются из известных значений  $pK_a$  акридина, хинолина и аминокинолинов.

ТАБЛИЦА 16

Предсказанные  $pK_a^*$  аминокридинов | при 20°

Акридин	Соответ. хинолин	$\Delta pK_a^{**}$	Предсказанные	Экспериментальные
1-NH <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>	0,52	6,1	6,00
2-NH <sub>2</sub>	6-NH <sub>2</sub>	0,69	6,3	5,84
3-NH <sub>2</sub>	7-NH <sub>2</sub>	1,71	7,3	8,00
4-NH <sub>2</sub>	8-NH <sub>2</sub>	-0,95	4,6	4,36
9-NH <sub>2</sub>	4-NH <sub>2</sub>	4,23	9,8	9,95

\* Из влияния заместителя: на  $pK_a$  хинолина +  $pK_a$  акридина (5,58).

\*\* Величина, на которую заместитель повышает  $pK_a$  хинолина (4,90).

Величины  $pK_a$  замещенных пиридазинов можно рассчитать подобным же способом из  $pK_a$  пиридазина, используя те же константы  $\sigma$ , что и для пиридина, и принимая, что протонизация идет по тому атому азота, который является наиболее основным, что определяется заместителями. Должен быть

включен также статистический фактор, когда два атома азота имеют очень близкую основность, как например, в тех случаях, когда замещение является симметричным. Результаты расчетов, приведенные в табл. 17, приемлемы. Исключение составляют 3-аминопроизводные: в этом случае причиной плохого совпадения может быть резонанс амидинного типа в катионе.

ТАБЛИЦА 17

Предсказанные \* значения  $pK_a$  пиридазинов при 20°

Пиридазин **	Предсказанные	Экспериментальные	Пиридазин	Предсказанные	Экспериментальные
3,6-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1,5	1,61	2,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3,5	~4,1
3-OCH <sub>3</sub>	1,9	2,48	4-OCH <sub>3</sub>	3,5	3,70
3-SCH <sub>3</sub>	1,9***	2,26	3-NH <sub>2</sub>	3,5	~5,2
4-SCH <sub>3</sub>	2,6	3,24	3-NH <sub>2</sub> -6-CH <sub>3</sub>	3,9	5,29
4-CH <sub>3</sub>	2,9	2,92	3,4,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	4,1	~4,8
3,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3,4	~4,0	4-NH <sub>2</sub>	5,8	6,65

\* Из  $pK_a$  пиридазина и констант  $\sigma$  для замещенных пиридинов.

\*\*  $pK_a = 2,24$

\*\*\* Принимают, что  $\sigma_{ortho}$  для SCH<sub>3</sub> такое же, как и для OCH<sub>3</sub>.

В гетероциклических системах влияние конденсированных бензольных колец редко вызывает изменения  $pK$  порядка 1 единицы pH. Например: 1) пиридину соответствует хинолин, изохинолин, акридин, 5,6-, 5,7- и 7,8-бензохинолин и фенантридин; 2) пиридазину соответствует циннолин, фталазин и 3,4-бензцинолин; 3) пиазину соответствует хиноксалин и феназин.

Вследствие быстрого затухания влияния заместителя, передаваемого через увеличивающееся число ароматических колец, 1,10-фенантролин должен иметь величину  $pK_a$ , не слишком отличающуюся от хинолина, если сделана поправка на статистический фактор 0,30 (предсказанное  $pK_a$  5,2; экспериментальное 4,83). Подобным же образом, для симметрично замещенного производного типа 2,9-диметил-1,10-фенантролина аналогом является 2-замещенный хинолин (предсказанное 6,0; экспериментальное 6,2). Для несимметричного замещения пиридиновое кольцо, содержащее более сильно понижающие основность группы, можно не принимать во внимание. Это приближенное обобщение удовлетворительно, по крайней мере, в тех случаях, когда заместители имеют сильные индуктивные эффекты.

### 5. Кажущиеся недостатки предсказаний

Несмотря на совпадение величин  $pK_a$  полиазагетероциклов и родственных нитросоединений (табл. 10), предсказанные и экспериментальные значения для некоторых полиазанафталинов могут быть весьма различными (табл. 18). Эти различия, которые сохраняются также и во многих производных этих соединений, обусловлены ковалентной гидратацией, главным образом катиона, так что экспериментальные значения  $pK$  представляют собой составные величины<sup>54</sup>. Большие различия в спектрах поглощения катионов нейтральных молекул иногда могут быть использованы для того, чтобы обнаружить, действует ли этот эффект. Если углеродный атом, который становится связанным с гидроксилом при ковалентной гидратации, несет алкильную группу, то степень гидратации заметно уменьшается. Тогда величина  $pK_a$  приближается к ожидаемой, а это часто приводит к кажущейся аномалии большего ослабляющего основность эффекта, даваемого алкильным заместителем.

Из рассмотрения табл. 3 и 8 видно, что в то время как кажущиеся значения  $\sigma_{ortho}$ , а также  $\sigma_{para}$  для OH и OCH<sub>3</sub> почти одинаковы в серии ани-

лина, они значительно различаются в ряду пиридина. Подобные же изменения показывают меркапто- и метилтиогруппы. Они обусловлены способностью 2- и 4-окси- и меркаптопиридинов и других гетероциклических оснований существовать в таутомерных (например «пиридон») формах, в которых подвижный атом водорода нейтральной молекулы присоединяется к атому азота кольца. Поведение этих таутомеров при протонизации сильно отличается от

ТАБЛИЦА 18

**Некоторые кажущиеся недостатки\* предсказаний, основанных на приравнивании нитрогрупп и атомов азота, находящихся в кольце**

Полиазанафталин	Предсказанное $pK_a$	Кажущееся $pK_a$
Хиназолин	1,3	3,46
1,3,5-Триазанафталин	0,2	4,11
1,3,7-Триазанафталин	1,6	4,70
1,3,8-Триазанафталин	0,4	3,85
1,4,6-Триазанафталин	1,7	4,60
Птеридин	-2,5	4,05
1,4,5,8-Тетраазанафталин	-3,5	2,47

\* Вследствие предпочтительной ковалентной гидратации катионов.

истинных окси- и меркаптооснований и потому в этом случае уравнение Гамметта не может быть применено.  $\alpha$ -Таутомеры являются, по существу, циклическими амидами и тиаамидами и слабыми основаниями. Типичные циклические амиды имеют величины  $pK_a$  в области от  $-2$  до  $+1$  (сравним ацетамид  $-0,6$  и бензамид  $-2,2$ ). Соответствующие серосодержащие соединения являются еще более слабыми основаниями (на 1—2 единицы pH).

Таутомерия (с образованием имида) возможна также в  $\alpha$ - и  $\gamma$ -гетероциклических аминах. Пары таутомеров имеют сильно различающиеся величины  $pK_a$ . Например, величина  $pK_a$  4-аминоптеридина 3,56 и эта цифра лишь несколько изменяется за счет  $N_{(1)}$  или экзоциклического N-метилирования. Однако метилирование по  $N_{(1)}$  (которое требует имино-структуру) повышает  $pK_a$  приблизительно на 6 единиц. Высокую величину  $pK_a$  иминоформ можно объяснить повышенным резонансом в катионе; эти основания по силе сравнимы с амидами. Таким же образом объясняется увеличение  $pK_a$  O-метилированной мочевины.

Таутомерия имеет место при образовании цвиттериона, которое происходит в амфотерных соединениях, когда  $pK_a$  основной группы сравнимо или больше, чем  $pK_a$  кислотной группы. Нейтральные частицы имеют тогда протонизованный центр основности и кислотную группу, в виде аниона. Катионная часть значительно усиливает кислотность, а анионная часть несколько усиливает основность по отношению к водороду. Когда предсказывается величина  $pK_a$  центра основности в соединениях с возможным образованием цвиттериона, необходимо учитывать эффект ионизированной кислотной группы, тогда как, если  $pK_a$  основности лежит значительно ниже, чем  $pK_a$  кислотной группы, следует принимать во внимание неионизированную группу.

#### ЛИТЕРАТУРА \*

1. Kortüm, Vogel, Andrussow. Dissociation Constants of Organic Acids in Aqueous Solution, Butterworths, London, 1961.
2. Perrin, Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution, Pure and Appl. Chem. (в печати).

\* В английском тексте не приведены инициалы авторов.

3. Albert, *Pharmacol. Rev.*, **4**, 136 (1952).
4. Perrin, *Austral. J. Chem.*, **17**, 484 (1964).
5. Brown, McDaniel, Häfliger, *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, ed. Braude and Nachod, Academic Press, N. Y., 1955, гл. 14.
6. Albert, *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, ed. Katritzky, Academic Press, N. Y., 1963, т. I, гл. I.
7. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 5115 (1930).
8. Simon, Lyssy, Moriköfer, Heilbronner, *Zusammenstellung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im Lösungsmittelsystem Methylcellosolve/Wasser*, Juris-Verlag, Zürich, 1959.
9. Sommer, Simon, Там же, т. II, Juris-Verlag, Zürich, 1961.
10. Pullman, Pullman, *Les Théories Electroniques de la Chimie Organique*, Masson, Paris, 1952, ср. 328.
11. Nakajima, Pullman, *J. Chim. phys.*, **55**, 793 (1958).
12. Albert, Armarego, Spinner, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 2689, 5267.
13. Pullman, *Tetrahedron Letters*, **1963**, 231.
14. Veillard, Pullman, *J. Theoret. Biol.*, **4**, 37 (1963).
15. Pullman, *C. r.*, **255**, 3255 (1962).
16. Hush, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 684.
17. Longuet-Higgins, *J. Chem. Phys.*, **18**, 275 (1950).
18. Cuthbertson, Pettit, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 741 (1963).
19. Тафт, в книге Пространственные эффекты в органической химии, гл. 13, ИЛ, М., 1960.
20. Trotman-Dickenson, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 1293.
21. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5441 (1957).
22. Wells, *Chem. Rev.*, **63**, 171 (1963).
23. Hammett, *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill, N. Y., 1940, гл. 7.
24. Hammett, *Chem. Rev.*, **17**, 125 (1935).
25. McDaniel, Brown, *J. Org. Chem.*, **23**, 420 (1958).
26. Jaffé, *Chem. Rev.*, **53**, 191 (1953).
27. Charton, *J. Org. Chem.*, **28**, 3121 (1963).
28. White, Schlitt, Gwynn, Там же, **26**, 3613 (1961).
29. Ягупольский, Ягупольская, ДАН, **134**, 1381 (1960).
30. Charton, Meislich, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5940 (1958).
31. Taft, Lewis, Там же, **81**, 5343 (1959).
32. Taft, Ehrenson, Lewis, Glick, Там же, **81**, 5352 (1959).
33. Taft, *J. Phys. Chem.*, **64**, 1803, 1805 (1960) и статьи, цитированные в этой работе.
34. Van Bekkum, Verkade, Wepster, *Rec. Trav. chim.*, **78**, 815 (1959).
35. Jaffé, *J. Chem. Phys.*, **20**, 279, 778 (1952); *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4261, 5843 (1954); **77**, 274 (1955).
36. Bryson, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4862 (1960).
37. Jaffé, Doak, Там же, **77**, 4441 (1955).
38. Bryson, Там же, **82**, 4871 (1960).
39. Chiang, Whipple, Там же, **85**, 2763 (1963).
40. Adams, Mahan, Там же, **64**, 2588 (1942).
41. Osborn, Schofield, Short, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 4191.
42. Taft, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3120 (1952); **75**, 4231 (1953).
43. Henderson, Streuli, Там же, **82**, 5791 (1960).
44. Rabiger, Joullie, *J. Org. Chem.*, **29**, 476 (1964).
45. Klages, Sitz, *Chem. Ber.*, **96**, 2394 (1963).
46. McGowan, *J. Appl. Chem.*, **10**, 312 (1960).
47. Ebert *Ztschr. phys. Chem.*, **121**, 385 (1926).
48. Wegscheider, *Monatsh.*, **16**, 153 (1895); **23**, 287 (1902).
49. Bryson, Davies, Serjeant, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1933 (1963).
50. Chapman, Lloyd, Prince, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 3645.
51. Eucken, *Angew. Chem.*, **45**, 203 (1932).
52. Bowden, *Canad. J. Chem.*, **41**, 2781 (1963).
53. Dewar, Grisdale, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3539, 3541, 3546, 3548 (1962).
54. Albert, Armarego, Perrin, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, т. 4, ed. Katritzky, Academic Press, N. Y., 1965.

Королевский колледж современной технологии  
Ланкашир, Англия  
и факультет медицинской химии Австралийского  
Национального университета, Канберра, Австралия