

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 кислот¹ и 3790 органических оснований², 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 организме³. 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 работы²: они приведены к общей температуре (произвольно выбранная тем-

* Quarterly 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 соотношений⁴:

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

и

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

Качественно, факторы, влияющие на константы ионизации, хорошо известны^{5,6}. Эти факторы дают также основу трем главным методам количественного предсказания значений рК, а именно: 1) предсказание на основе других физических величин; 2) аналогия с другими веществами с известными рК_a; 3) рассмотрение влияния заместителей на соединения с известными рК_a.

II. ПРЕДСКАЗАНИЕ НА ОСНОВЕ ДРУГИХ ФИЗИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Свободная энергия ионизации ΔG⁰ непосредственно связана с величиной рК_a таким образом:

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

В принципе, свободные энергии реакций ионизации и, следовательно, значения рК_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 рК_a различных веществ будут одинакового порядка в различных растворителях, поскольку эффекты сольватации для изученных оснований не очень меняются. Так, например, Холл⁷ использовал титрование оснований в ледяной уксусной кислоте для того, чтобы получить значения величин рК_a в воде: обычно ошибка была в пределах около ±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 рК_a в смеси метилцеллозолъв — вода 4:1, для которой есть много данных^{8,9}, и величинами рК_a в воде.

Многие трудности препятствуют количественному исследованию основности азотсодержащих гетероциклов¹⁰ методами теоретической химии. Однако недавно¹¹ было установлено, что существует корреляция между потенциалами ионизации электронов атомов азота, находящихся в кольце (расчитанными по методу самосогласующегося поля) и величинами рК_a. Хорошая линейная зависимость между рК_a и рассчитанным потенциалом ионизации была найдена для метилпиридинов, однако предсказательная ценность этого метода невелика. Например, для аминопиридинов, аминохинолинов и аминоакридинов нужны другие линии, вероятно, из-за различий в энергиях сольватации. Более того, отдельные значения дают разброс, превышающий ±1 единицу pH относительно средних прямых линий. Наоборот, для диазинов линия проходит через точку для хиназолина, хотя было четко установлено¹², что измеренная величина рК_a представляет собой сложную величину, включающую преимущественно ковалентно гидратированный катион и «безводную» нейтральную молекулу (истинное рК_a хиназолина лежит, по крайней мере, на 2 единицы pH ниже этой величины¹²). Этот теоретический подход был распространен на пурин¹³; пиримидин и пуриновые основания¹⁴, на аминоакридины¹⁵, однако для данной цели, он, по-видимому, имеет подчиненное значение в ряду эмпирических методов, описанных ниже.

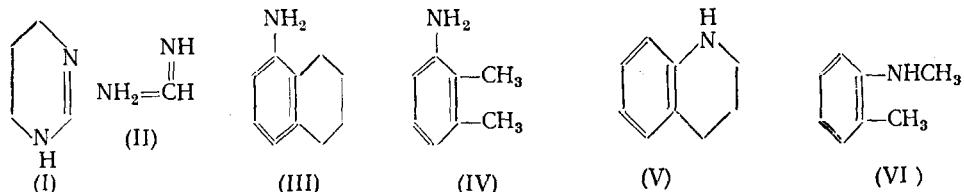
Аналогично этому, корреляции между относительными свободными энергиями ионизации ароматических¹⁶ и N-гетероароматических¹⁷ аминов и π -электронными изменениями, сопровождающими протонизацию, обычно плохие из-за изменений в стерических факторах, изменений в энергии σ -связи и эффектах сольватации. Линейное соотношение, подтверждающее теоретические предсказания, было найдено между значениями pK_a основности ароматических альдегидов и a^2 , где a — коэффициент атомной орбиты углеродного атома альдегида в несвязывающей молекулярной орбите¹⁸.

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 ненапряженное 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 полиметилиминов и С-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-тетрагидропиридин (I) (pK_a 13,0) сходен с формамидином (II) (pK_a 12,6). Большие значения pK_a 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 dialкильными структурами: например, 5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталином (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-*o*-толуидином (VI) (pK_a 4,62).



IV. РАССМОТРЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ НА СОЕДИНЕНИЯ С ИЗВЕСТНЫМИ pK_a

Приемлемую сценку 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:

a. 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 π -электронов, чем σ -электронов).

b. Резонансные эффекты вызваны существованием в основании или катионе молекулярных орбит с низкой энергией и приводят к делокализации π -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 аминов, 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 α -положении к $>\text{NH}$ 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 стericеское препятствие для сольватации, либо усиливающими основность, если существует пространственное препятствие для резонанса в нейтральной молекуле. Более низкая основность 2,6-диметиламилина (pK_a 3,98), чем основность анилина (4,69) и 2,5-диметиламилина (4,61), вероятно, является примером первого эффекта, в то время как увеличение основности N,N-диэтиламилина (pK_a 6,65) по сравнению с N,N-диметиламилином (pK_a 5,18) может быть обусловлено вторым из этих эффектов⁵.

Подобным же образом, стericеское 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 *peri*- 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 дикатион может его потерять.

д. *Таутометрия, включая образование цвиттериона*. Миграции протона внутри молекулы типа 2- и 4-оксициклического 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^{5, 19}.

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^{20, 21}.

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. Пáры 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 *цикло*-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 паразамещенных 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^{23, 24}: $\log(k/k_0) = \sigma\rho$, где k_0 — представляет собой константу скорости (или константу равновесия) для незамещенного ароматического соединения, а k

* Последний обзор о линейной зависимости свободной энергии см.²².

ТАБЛИЦА 3

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

Продолжение

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

^a Данные из работы²⁶. Если не указано другого, значение σ взято из обзора Джонса²⁵. ^b По данным Чартона²⁷. ^c Значения в скобках — величины, необходимые для соответствия с экспериментальными результатами для анилина. ^d Из работы²⁸. ^e Из работы³⁰.

является соответствующим значением для замеченного ароматического соединения, к которому относится константа σ . Эти значения σ состоят из резонансного и индуктивного эффектов, которые могут либо усиливать друг друга, либо противодействовать друг другу. В то время как σ является характеристикой соединения, содержащего заместитель, ρ является характеристикой конкретной реакции и условий, в которых ее проводят (например, первоначальная шкала 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 σ Гамметта для многих из наиболее обычных заместителей, основанные главным образом на константах ионизации бензойных кислот. Отрицательные константы σ показывают электроноподающий эффект (усиливающий основность), тогда как положительные константы σ означают электронооттягивающий (и, следовательно ослабляющий основность) эффект.

После того, как получены зависимости pK_a от констант σ для семейства ароматических оснований, так что ρ является известным, pK_a любого члена этой группы можно предсказать путем суммирования констант σ 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 σ , по-видимому, являются истинными константами и приводят к хорошему линейному соотношению для многих различных реакций и равновесий. Тафт и со-трудники³¹⁻³³ назвали эти константы значениями σ^0 , а Уэстлер с сотрудниками³⁴ обозначают их σ^n . Однако, когда пара-заместитель может значительно способствовать «сквозному резонансу»* («through-resonance») в молекуле (как например, в случае групп типа NO₂, OH и NH₂), значения σ' не являются постоянными, а изменяются для различных реакций. Были попытки делать поправку на резонансные эффекты путем введения новых значений σ^- для электронооттягивающих заместителей, сопряженных с электроноподающими боковыми цепями и σ^+ 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 другие³¹⁻³³ пытались разделить константы σ на их индуктивную (σ_I) и мезомерную (σ_R) составляющие, тогда как Джонс³⁵ обычно предполагает, что влияние заместителей обус-

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

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

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

ТАБЛИЦА 4
Каждущиеся константы σ для
ортозаместителей в анилинах

Заместитель	$\sigma_{\text{ортого}}$	Заместитель	$\sigma_{\text{ортого}}$
CH ₃	0,10	OCH ₃	0,00
C ₂ H ₅	0,05	OC ₂ H ₅	0,02
i-C ₆ H ₅	0,03	F	0,47
NH ₂	0,00	Cl	0,67
NH ₃ ⁺	1,23	Br	0,71
NO ₂	1,72	I	0,70
OH	-0,09		

тов сопряжения для одинаковых групп в различных реакциях. Тем не менее, в соответствии с принципом аддитивности, кажущимися константами $\sigma_{\text{ортого}}$ (имеющими силу только для условий реакции, при которых они были определены) можно удовлетворительно пользоваться для предсказания вместе с константами $\sigma_{\text{мета}}$ и $\sigma_{\text{пара}}$. 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 σ воспроизводят экспериментальные величины pK_a 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:

$$\begin{aligned} \text{Предсказанное } pK_a &= 4,57 - 2,81 (\sigma_{\text{ортого}}\text{Cl} + \sigma_{\text{пара}}\text{Cl} + \sigma_{\text{ортого}}\text{NO}_2) = \\ &= 4,57 - 2,81 (0,67 + 0,23 + 1,72) = -2,8 \quad (\text{экспериментальное } pK_a = -3,3). \end{aligned}$$

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 ₂) ₃	-8,6	-9,4	3,5-(OCH ₃) ₂	3,83	3,87
2,4-(NO ₂) ₂	-3,8	-4,5	3-Br-4-CH ₃	3,95	4,06
2,4-Cl ₂ -6-NO ₂	-2,8	-3,3	2,6-(CH ₃) ₂	4,01	3,97
4-Cl-2NO ₂	-0,91	-1,11	2,3,5,6-(CH ₃) ₄	4,40	4,36
3-OCH ₃ -5-NO ₂	2,24	2,13	2,3-(CH ₃) ₂	4,49	4,77
			2-OH-4,5-(CH ₃) ₂	5,50	5,26

Если X обозначает любой заместитель, для которого константа σ дана в табл. 3, то константа σ для группы XY-, где Y может быть O, S, NH, CO или o-, m-, p-фенилен, могут быть вычислены из уравнения $\sigma_X Y = a + b$, где a и b — эмпирические константы²⁷. 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 σ для группы COCl, принимая, что X=Cl, а Y=CO.

Замещение водорода аминогруппы анилина изменяет как величину σ , так и ρ . Однако, за исключением N,N-диметиланилина, 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 σ 0,24 и 0,08 соответственно для α - и β -нафтиламина. При использовании этих величин замещенные нафтиламины адекватно описываются уравнением для анилинов в табл. 6. Результаты для α -нафтиламинов даны в табл. 7. Так как резонансные эффекты в замещенных анилинах и замещенных β -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 $+R$ -эффектом³⁶. 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	$pK_a = 4,57 - 2,81 \Sigma\sigma$
α -Нафтиламины*	$pK_a = 3,90 - 2,81 \Sigma\sigma$
β -Нафтиламины**	$pK_a = 4,35 - 2,81 \Sigma\sigma$
N,N-Диметиланилины	$pK_a = 5,13 - 3,46 \Sigma\sigma$
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-NO₂.

*** 1-, 3- и 4-замещенные.

ТАБЛИЦА 7

Сравнение предсказанных* и экспериментальных величин pK_a для некоторых α -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-COOCH 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-OCH 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 σ 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 протонизируются не только по атому азота. Так, например, значения pK_a замещенных ацетофенонов выражаются (обычно в пределах $\pm 0,2$ единицы pH) уравнением $pK_a = -6,0 - 2,6\sigma$.

Ограничные 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 σ анилинов.

На это впервые указали Джраффе и Доук³⁷. Брайсон³⁸ 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 (σ_1) для значений σ заместителей в мета-замещенных анилинах и нафтиламинах и аналогичных пиридинах и хинолинах приблизительно одинакова.

Однако для таких заместителей как OH, CHO и NO₂, когда они занимают положение 4 обнаружены отклонения (в этих случаях использование видоизмененных значений σ табл. 3 приводит к тому, что линейная зависимость не соблюдается). По стерическим и другим причинам нельзя ожидать, что константы σ для анилина применимы для пиридина; в табл. 8 перечисляются значения, которые нужно принять для констант σ , 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 σ , полученные из экспериментальных значений pK производных пиридина

Заместитель	$\sigma_{\text{ортого}}$	$\sigma_{\text{пара}}$	Заместитель	$\sigma_{\text{ортого}}$	$\sigma_{\text{пара}}$
CH ₃	-0,13		COOCH ₃	0,51	
C ₂ H ₅	-0,13		COOC ₂ H ₅		0,72
n-C ₃ H ₇	-0,14		NH ₂	-0,27	
i-C ₃ H ₇	-0,11		NO ₂		1,26
Трет-C ₄ H ₉	-0,10		OH	0,76	0,35
CH ₂ C ₆ H ₅	0,02		OCH ₃	0,34	-0,21
CH ₂ NH ₂ CH ₃ ⁺	0,39		SH		0,65
CH ₂ CH ₂ NH ₃ ⁺	0,25		CH ₃	0,28	-0,42
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 σ 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*	Эксперимен-тальные	Изохинолин**	Предсказанные	Эксперимен-тальные
3-NO ₂	0,7	1,03	4-NO ₂	1,2	1,36
COOCH ₂	1,9	1,77	4-Br	3,1	3,35
3-Br	2,6	2,72	1-OCH ₃	3,4	3,01
2-OCH ₃	2,9	3,16	3-SCH ₃	3,8	3,37
3-SCH ₃	3,0	3,84	1-SCH ₃	3,8	3,89
2-SCH ₃	3,3	3,67	4-OH	4,7	4,78
3-SH	3,4	2,29	3-CH ₃	6,2	~5,64
4-Cl	3,5	3,77	4-NH ₂	6,3	6,26
3-OH	4,2	4,28	1-NH ₂	7,0	7,59
3-NH ₂	5,0	4,91	3-NH ₂	7,0	7,59
2-COO-	5,1	4,95			
3-CH ₃	5,3	5,17			
2-CH ₃	5,7	5,83			
4-CH ₃	5,9	5,67			
2-NH ₂	6,5	7,30			
4-OCH ₃	6,5	6,63			
4-NH ₂	8,8	9,13			

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

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

Для того, чтобы составить таблицу констант σ 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 σ для заместителей с различным их положением в таких молекулах. Однако, если константы σ для заместителей в этих положениях в хинолине и α -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 β -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 (найдена 6,19).

Предсказание значений основности pK_a для пирролов, индололов, индолизинов и других N-гетероциклических соединений с избыtkом π -электронной плотности затруднено, потому что протонизация может идти по различным положениям. Например, в пирроле предпочтительна протонизация по α -угле-

родному атому, а α -метильная группа направляет протон к противоположному α -положению, в то время как замещение в β -положение благоприятствует протонизации смежного α -положения³⁹. Была найдена корреляция между изменениями pK_a и химическими сдвигами ЯМР при протонизации метилпирролов³⁹. Протонизация по углеродному атому (положение 3) также дает возможность объяснить аномально высокую величину pK_a 1,2-диалкилпирролов⁴⁰. 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 пиридиногруппы), в то время как pK_a 4,36 соответствует pK_a пиридинового азота (ср. $pK_a \sim 5,6$, предсказываемое для 3-этапиридина, 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 кольце⁴¹. 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₎-метили-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 полизагетероциклах полезно принять, что pK_a основания приблизительно равна pK_a соответствующегоmonoазагетероцикла, 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 двоесвязаны, имеют почти такие же —*I*- и —*R*-эффекты, что и нитрогруппа (см. табл. 10). Это делает возможным получить приблизительные расчеты величины pK_a замещенных полизагетероциклов путем сравнения их с соответствующими нитропроизводными пиридина, хинолина и изохинолина. Так, например, значения σ в таблицах 3 и 8, примененные к 2,4-диамино-3-нитропиридину, приведут 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 полизагетероциклов и родственных нитросоединений при 20°

Полизагетероциклическое основание	pK_a	Родственное NO_2 -соединение	pK_a
Пиримидин	1,0 *	3-Нитропиридин	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 σ^* ⁴² к индивидуальным группам. Эти значения σ^* аналогичны σ Гамметта для ароматических систем (за исключением того, что, по определению, константа σ^* равна нулю для метильной группы, тогда как σ равна нулю для водорода, что и приводит к величине σ^* 0,49 для каждого водорода, соединенного с азотом или фосфором).

Типичные значения σ^* , применимые для групп в первичных аминах RNH_2 даны в табл. 11. Значениям pK_a алифатических аминов²¹ и фосфинов⁴³ при 25° соответствуют следующие уравнения:

$$\begin{array}{ll} \text{RNH}_2 & pK_a = 13,23 - 3,14 \sum \sigma^* \\ \text{RR}'\text{NH} & pK_a = 12,13 - 3,23 \sum \sigma^* \\ \text{RR}'\text{R}''\text{N} & pK_a = 9,61 - 3,30 \sum \sigma^* \\ \text{RPH}_2 & pK_a = 2,46 - 2,64 \sum \sigma^* \\ \text{RR}'\text{PH} & pK_a = 5,13 - 2,61 \sum \sigma^* \\ \text{RR}'\text{R}''\text{P} & pK_a = 7,85 - 2,67 \sum \sigma^* \end{array}$$

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

$$\begin{aligned} \text{предсказываемое } pK_a (25^\circ) &= 12,13 - 3,23 (\sigma^* \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 + \sigma^* \text{C}_2\text{H}_5 + \sigma^* \text{H}) = \\ &= 12,13 - 3,23 (0,215 - 0,10 + 0,49) = 10,16 \\ &\quad (\text{измеренное } pK_a = 9,64). \end{aligned}$$

ТАБЛИЦА 11

Константы Тафта σ^* для алифатических систем *

R	σ^*	R	σ^*	R	σ^*
Cl_3C	2,65	CH_3OOC	2,00	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2$	1,90
CH_3O	1,81	CH_3CO	1,65	HO	1,34
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2$	1,32	NCCCH_2	1,30	ClCH_2	1,05
CF_3CH	0,92	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	0,76	NH_2	0,62
C_6H_5	0,60	CH_3COCH_2	0,60	HOCH_2	0,555
CH_3OCH_2	0,52	$\text{NO}_2(\text{CH}_2)_2$	0,50	H	0,49
$\text{Cl}(\text{CH}_2)_2$	0,385	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$	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
CH_2	0	C_2H_5	-0,10	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	-0,115
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	-0,13	цикло- C_6H_{11}	0,15	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	-0,19
<i>трет-</i> C_4H_9	-0,30				

* Константы σ^* для группы RCN_2 приблизительно 0,36 от σ^* для группы R¹⁹.

Первичные, вторичные и третичные амины лежат на разных прямых, вероятно, потому, что в значениях σ^* для водорода не учитывается образование водородной связи в катионах^{20,21} за счет водорода при атоме азота. Выше приведенные 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 π -электронного взаимодействия между атомами азота и бензольным кольцом. С другой стороны, в бензохинуклидине фенильная группа расположена таким образом, что важным оказывается только индуктивный эффект; следовательно, можно применять величину σ^* для C_6H_5 . Использование данных табл. 2 и 11 приводит к предсказанному значению pK_a , равному 8,1 (экспериментальное 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 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 тautomerия. Подобным же образом, значения pK_a девяти 2-замещенных бензимидазолов при 30° в 5%-ном водном этаноле и 0,1 M NaCl⁴⁴ 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 pK_a ; например, $\Delta\text{pK}_a = 0,20$ для 5-метоксибензимидазола⁴⁴, 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 pH и составляют таблицу влияния заместителей непосредственно исходя из изменений, которые вызывают эти заместители в величинах pK_a . Тогда pK_a замещенного амина можно предсказать из типичного значения и суммы ΔpK_a для различных заместителей.

Длина и степень разветвленности алкильной боковой цепочки, большей чем метил, почти не оказывает влияния на величину pK_a . Так, например, для 24 из 30 типичных первичных алифатических аминов область изменения pH лежит в интервале $10,77 \pm 0,05$. Для вторичных и третичных аминов типичными величинами pH 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)⁴⁵ 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 trimетиламина (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 OCH_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 цепи⁴⁶. В данном обзоре мы принимаем, что влияние заместителя уменьшается наполовину для каждого добавочного углеродного атома. Величины ΔpK_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 β -замещенных аминов: константы из pK_a α -замещенных аминов иногда аномальны.

Хотя обычно ΔpK_a параллельны электроотрицательностям групп, наблюдаются некоторые исключения. Так например, SCH_3 -группа больше ослабляет основность, чем OCH_3 , вероятно, потому, что OCH_3 сильнее сольватируется, в результате чего ослабляется действие диполя $\text{C}-\text{O}$.

ТАБЛИЦА 12

Ослабляющий основность ($-\Delta pK_a$) эффект заместителей в алифатических аминах^a

Заместитель	ΔpK_a б	ΔpK_a в	Заместитель	ΔpK_a б	ΔpK_a в
$\text{CH}=\text{CR}_2$	~1,0	~0,5	NH_2		0,8
$\text{C}\equiv\text{CR}$	~2,0	~1,0	NHR , NR_2	~1,7	0,9
$\text{C}_6\text{H}_5^{\Gamma}$	1,4	0,8	NH_3^+ , NR_3^+		3,6
$-\text{CN}$	5,8	3,0	$\text{NH}-\text{COCH}_3$		1,5
CO_2^-	0,8 ^d		OH		1,1 ^ж
	~-0,1 ^e	~-0,2	OCH_3 , OR		1,2
COR		1,6	OCOR		~1,7
CO_2R	3,0	1,3	SH		1,2
CONH_2	2,8	1,1	SR	~3,5	1,4
Cl		1,9	$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$	~-0,4	~-0,4
F		~1,6			

^a 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.

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

Вероятно, именно это является также причиной того, что OH , CO_2H и NH_2 несколько меньше ослабляют основность, чем OCH_3 , COOR и NR_2 соответственно.

Ранее предполагали^{47, 48}, что индуктивный эффект неионизированной карбоксильной группы идентичен индуктивному эффекту аллоксикарбонильной группы, однако недавно было показано, что это не совсем верно⁴⁹, 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 (приблизительно 0,8 единиц) карбоксильного аниона в аминокислотах. Это понижение pK_a не проявляется в α -диалкиламинокислотах (где невозможно образование водородной связи), в N -метилиминодиуксусной кислоте (предсказанное pK_a 10,5; найденное 10,1) или в β -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 pK_a аминополикарбоновых кислот. Примеры включают иминодиуксусную кислоту (предсказанное pK_a 9,8; найденное 9,1); N,N' -диметилэтиленидиамин- N,N -диуксусную кислоту (предсказанные 9,8; 6,5; найденные 10,1; 6,1), этилендиамин- N,N,N',N' -тетрауксусную кислоту (предсказанные 10,1; 6,8; найденные 11,0; 6,3), этилендиамин- N,N' -диуксусно- N,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- N,N,N',N' -тетрауксусной кислоты может быть обусловлена стабилизацией катиона путем образования симметричной удвоенной водородной связи⁵⁰.

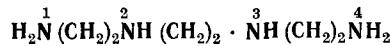
Применение табл. 12 для предсказания значений pK_a мы иллюстрируем следующими примерами. pK основания $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \cdot (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ вычисляется вычитанием из 10,5 (pK типичного третичного алкиламина) величины 1,2 единицы рН (для 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, протонизируются. В табл. 13 суммированы расчеты для триэтилентетрамина. Экспериментальные и предсказанные значения находятся в приемлемом соответствии.

Ароматические соединения с амино- 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 pK^a подтверждают эту точку

ТАБЛИЦА 13

Предсказываемые * величины pK_a для триэтилентетрамина при 20°



Принимая протонизацию по $\text{N}_{(1)}$ (или $\text{N}_{(4)}$):

A) Типичная величина для первичного амина	10,77	}
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 $\text{N}_{(2)}$ или $\text{N}_{(3)}$ pK_a было бы 9,6. Эти цифры дают возможность предположить, что преобладает начальная протонизация по терминальным атомам азота.

Для дикатиона, * протонизированного по $\text{N}_{(1)}$ и $\text{N}_{(4)}$:

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

Для протонизации по $\text{N}_{(2)}$ и $\text{N}_{(4)}$ предсказываемое $pK = 8,9$

Дальнейшая протонизация (по $\text{N}_{(2)}$) дает трикатион:

Ж) Типичное значение для вторичного амина	11,15	}
З) Эффект $-\text{NH}_3^+$ группы ($\text{N}_{(1)}$)	-3,6	
И) Эффект $-\text{NH}_3^+$ группы ($\text{N}_{(4)}$)	-0,45	
Б + Г см. выше	-0,6	

Для тетракатиона предсказанное $pK_a = 3,2$, из Е + Ж + З + И - 3,6 (последний член для влияния протонизированного $\text{N}_{(2)}$)

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 сolvатации 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 ΔpK_a 0,2, чтобы учесть образование кольца, в тех случаях, когда характерные значения вторичных и третичных аминов с открытой цепью используются 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).

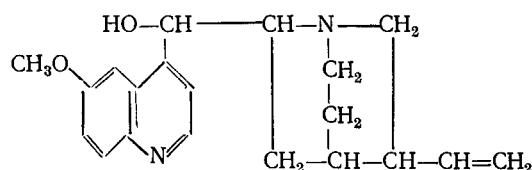
В таких циклических основаниях влияние заместителя можно рассматривать почти таким же образом, как и для аналогов с открытой цепью. Однако было бы желательно делать различие между эффектами заместителя, передаваемыми путем истинных индуктивных эффектов и

ТАБЛИЦА 14

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

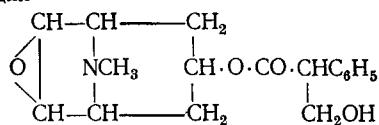
Соединение	Предсказанные	Экспериментальные	Соединение	Предсказанные	Экспериментальные
Атропин ^Г	8,8	10,0	Гистеин	8,8	8,3
Кокаин ^Г	7,2	8,5	Глутаминовая кислота	10,2	10,11
Кодеин	8,4	8,33	Глицилглицин	8,0	8,39
Дигидрокодеин	8,9	8,87	Лизил-лизин	7,5	7,64 ^В
Эфедрин	9,1	9,68		10,0 ^а	10,20 ^В
Гиосцин ^Г	6,4	7,6		10,8 ^б	11,18 ^В
Хинин	8,4	8,34	Орнитин	9,1 ^а	8,82
Стрихинин	7,1	8,4		10,6 ^б	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 8,4
Эффект образования кольца	0,3	
Влияние OH, удаленного на 2 атома углерода	-1,1	
Эффект ароматической системы, удаленной на 2 атома углерода	-0,8	
Эффект $\text{CH}=\text{CH}_2$, удаленной на 2 атома углерода	-0,5	экспериментальное pK_a 8,34

Рабочий пример 2: Гиосцин

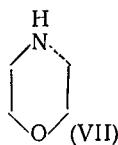


pK_a простого третичного алкиламина	10,5	предсказанное pK_a 6,4
Эффект образования кольца	0,2	
Эффект $\text{N}-\text{CH}_3$	-0,2	
Эффект OR, удаленной на 2 атома углерода (два пути)	-2,4	
Эффект OCOR, удаленной на 3 атома углерода (два пути)	-1,7	экспериментальное pK_a 7,6

* Из данных табл. 12.

^а Атом азота аминокислоты; ^б терминалный атом азота; ^в «практическая» константа, для LL-конформации, $I=0,1$ (NaCl); ^Г 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 ΔpK_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 дияэтаноламина (VIII). Если бы преобладал прямой эффект поля,— соответствующим аналогом было бы диалкильное производное этаноламина (IX). На практике, атом кислорода



в морфолине (pK_a 8,45) имеет приблизительно такой же ослабляющий основность эффект, какой можно было бы ожидать для обоих кислородных атомов диэфира (VIII) (предсказанное pK_a 8,75; сравните предсказанное pK_a 9,95 для IX; R = C₂H₅).

ТАБЛИЦА 15

Предсказанные * и экспериментальные величины pK_a для некоторых гетеропарафинов при 20°

Соединение	Предсказанное	Экспериментальное
1,4-Диазациклогептан pK_{a_1}	10,3	10,4
pK_{a_2}	5,7	6,7
Морфолин	8,9	8,45
4,2'-Аминоэтилморфолин pK_{a_1}	9,6	9,45
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, pK_{a_1}	9,8	9,82
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

pK_{a_1} (NH₂ в боковой цепи):

pK_a простого первичного амина

Предсказанное pK_a 9,6

Эффект NR₂ группы, удаленной на 2 атома углерода

—0,9

Эффект OR группы, удаленной на 5 атомов, причем

—0,3

передаваемый двумя путями

Экспериментальное

pK_a 9,45

Если предположить, что первый протон идет на атом азота кольца, то предсказываемое pK_{a_1} было бы 8,1. Следовательно, вначале идет протонизация почти исключительно NH₂ группы боковой цепи.

pK_{a_2} (атом азота в кольце):

pK_a простого третичного алкиламина

Предсказанное pK_a 4,7

Эффект образования кольца

—0,2

Эффект NH₃⁺, удаленный на 2 атома углерода

—3,6

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

Экспериментальное pK_a

—2,4

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. Ойкен⁵¹ 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, Боуден⁵² сделал вывод о том, что в молекуле с σ -связями кажущийся индуктивный эффект вдоль ее цепи обусловлен, главным образом, именно такой предпочтительной передачей эффекта поля. С другой стороны, в структуре с π -связями следует рассматривать истинные индуктивные эффекты⁴². 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^{52, 53}.

Некоторые характерные примеры величин pK_a , предсказанных по способы, 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 , вызванныеенным заместителем, приблизительно постоянны для двух сравниваемых серий. В табл. 16 величины pK_a аминоакридинов предсказываются из известных значений pK_a акридина, хинолина и аминохинолинов.

ТАБЛИЦА 16

Предсказанные $| pK_a^* |$ аминоакридинов | при 20°

Акридин	Соответ. хино-лин	ΔpK_a^{**}	Предска-занные	Эксперимен-тальные
1-NH ₂	5-NH ₂	0,52	6,1	6,00
2-NH ₂	6-NH ₂	0,69	6,3	5,84
3-NH ₂	7-NH ₂	1,71	7,3	8,00
4-NH ₂	8-NH ₂	-0,95	4,6	4,36
9-NH ₂	4-NH ₂	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 σ , 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 амидиниго типа в катионе.

ТАБЛИЦА 17

Предсказанные * значения pK_a пиридазинов при 20°

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

* Из pK_a пиридазина и констант σ для замещенных пиридинов.

** $pK_a = 2,24$

*** Принимают, что $\sigma_{\text{орт}}^{\text{точка}}$ для SCH₃ такое же, как и для OCH₃.

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-бензциннолин; 3) пиразину 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 полиязогетероциклов и родственных нитросоединений (табл. 10), предсказанные и экспериментальные значения для некоторых полизанфталинов 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 величины⁵⁴. 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 большого ослабляющего основность эффекта, даваемого алкильным заместителем.

Из рассмотрения табл. 3 и 8 видно, что в то время как кажущиеся значения $\sigma_{\text{орт}}$, а также $\sigma_{\text{пара}}$ для OH и OCH₃ 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

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.

личающиеся величины pK_a . Например, величина pK_a 4-аминоптеридина 3,56 и эта цифра лишь несколько изменяется за счет С- 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 аминами. Таким же образом объясняется увеличение pK_a О-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 протонированный центр основности и кислотную группу, в виде аниона. Кационная 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.

Аддитивный метод не пригоден для третичных оснований с частично восстановленными кольцевыми системами типа пирролина и тетрагидропирролина, и экспериментальные величины в таких случаях лежат на несколько единиц pH выше предсказываемых, особенно при наличии α , β -двойной связи. Была постулирована⁴⁰ протонизация по углеродному атому с миграцией двойной связи к азоту и α -углеродному атому.

ЛИТЕРАТУРА *

- Kortüm, Vogel, Andrussov. Dissociation Constants of Organic Acids in Aqueous Solution, Butterworths, London, 1961.
- 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, Mc Daniel, 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, Lüssy, Moriköfer, Heilbronner, Zusammenstellung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im Lösungsmittelsystem Methylcellosolve/Wasser, Juris-Verlag, Zürich, 1959.
9. Sommer, Simola, Там же, т. II, Juris-Verlag, Zürich, 1961.
10. Pullman, Pullman, Les Théories Electroniques de la Chimie Organique, Masson, Paris, 1952, стр. 328.
11. Nakajima, Pullman, J. Chim. phys., **55**, 793 (1958).
12. Albert, Armarego, Spinnler, 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. Jaffè, Chem. Rev., **53**, 191 (1953).
27. Charlton, J. Org. Chem., **28**, 3121 (1963).
28. White, Schlitt, Gwynn, Там же, **26**, 3613 (1961).
29. Ягупольский, Ягупольская, ДАН, **134**, 1381 (1960).
30. Charlton, Meislisch, 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. Jaffè, 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. Jaffè, 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, Schotfield, 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, Joullié, 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. Deward, 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