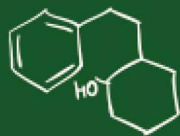
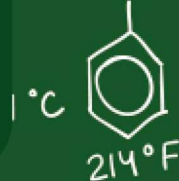


Phenanthrene



Л. Б. КОЧЕТОВА, Т. П. КУСТОВА

Л. В. КУРИЦЫН



C₁₄H₁₀ 374 K

1,6 mg/L

1,18 g/cm³

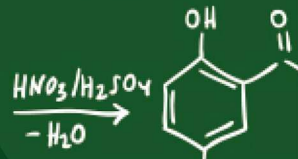


178.23 g mol⁻¹

128,17 g mol⁻¹

1,14 g/cm³

bicyclo[4.4.0]

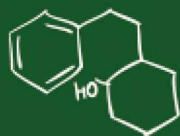


**АМИДЫ
И СУЛЬФОАМИДЫ:
КИНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ
СИНТЕЗА
И МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИЙ**

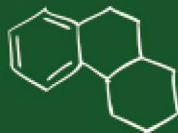
acetylsalicylic acid

Organic Chemistry

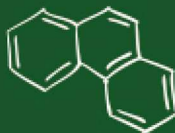
Phenanthrene



P₂O₅



Se



101 °C



214 °F

C₁₄H₁₀ 374 K

1,6 mg/L

1,18 g/cm³



178.23 g mol⁻¹

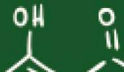
128,17 g mol⁻¹

DirectMEDIA

1,3,5,7-pentene

OH

O



**Л. Б. Кочетова, Т. П. Кустова,
Л. В. Курицын**

**АМИДЫ И СУЛЬФОАМИДЫ:
КИНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ
СИНТЕЗА И МЕХАНИЗМЫ
РЕАКЦИЙ**

Монография



Москва
Берлин
2020

УДК 543.632.554
ББК 24.234.73+24.234.83
К64

Кочетова, Л. Б.

К64 Амиды и сульфонамиды: кинетические закономерности синтеза и механизмы реакций : монография / Л. Б. Кочетова, Т. П. Кустова, Л. В. Курицын. – Москва ; Берлин : Директ-Медиа, 2020. – 281 с.

ISBN 978-5-4499-1515-3

Научная школа проф. Л.В. Курицына в ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет» на протяжении нескольких десятилетий проводит комплексные исследования реакционной способности аминосоединений в *N*-ацилировании производными карбоновых и сульфоновых кислот. В настоящей монографии обобщены результаты работы авторского коллектива по изучению кинетических закономерностей и механизмов реакций образования амидов и сульфонамидов на основе аминосоединений разных классов: алифатических, ароматических и смешанных аминов, α -аминокислот и дипептидов.

Книга будет полезна студентам и аспирантам высших учебных заведений, обучающимся по образовательным программам по УГСН 04.00.00 Химия, научным и инженерно-техническим работникам, специализирующимся в области синтеза амидов и сульфонамидов.

Текст приводится в авторской редакции.

УДК 543.632.554
ББК 24.234.73+24.234.83

ISBN 978-5-4499-1515-3

© Кочетова Л. Б., Кустова Т. П., Курицын Л. В., текст, 2020
© Издательство «Директ-Медиа», оформление, 2020

ПРЕДИСЛОВИЕ

Реакции ацилирования аминосоединений с участием производных карбоновых и сульфоновых кислот представляют собой важнейшие практически значимые процессы, лежащие в основе получения множества ценных продуктов органической, фармацевтической и полимерной химии. Для выбора оптимальных условий синтеза амидов кислот необходимо знание закономерностей протекания указанных реакций. В связи с этим исключительную важность приобретает использование системного подхода, включающего, наряду с проведением кинетических исследований, квантово-химическое моделирование молекул реагентов, механизмов и переходных состояний реакций, что позволяет глубже понять закономерности взаимодействия на молекулярном уровне.

При объяснении кинетики и механизмов реакций в последние десятилетия широко используется метод индексов реакционной способности, предполагающий существование определенной связи между изменениями в электронной структуре реагирующих молекул и скоростью реакции. В настоящее время подход, предполагающий поиск зависимостей между структурой веществ и их свойствами принято называть *Quantitative Structure – Property Relationship (QSPR)* – «количественная связь структура – свойство». В рамках указанного подхода индексы реакционной способности, количественно характеризующие структуру и свойства веществ, называют **дескрипторами** (от англ. *description* – описание). Дескрипторы разных уровней могут быть найдены как расчетными, так и экспериментальными методами [1].

В данной работе для описания реакционной способности участников ацилирования использованы *дескрипторы электронной структуры*, в частности, заряды на атомах, энергии ВЗМО и НСМО, получаемые путем квантово-химических расчетов, а также *дескрипторы межмолекулярных взаимодействий*, к числу которых относятся установленные экспериментально значения энергии активации, изменения энтальпии и энтропии активации реакций, константы кислотной диссоциации, постоянные заместителей Гаммета.

Настоящее издание состоит из четырех глав. В первой гла-

ве обобщены данные по реакционной способности ароматических и смешанных аминов при образовании амидов карбоновых и сульфоновых кислот в разных средах, показана необходимость строгого контроля кислотно-основных взаимодействий аминов с компонентами среды при анализе кинетических данных и идентификации механизмов реакций. Отдельно рассмотрены особенности взаимодействия аренаминов с сульфонилхлоридами и дисульфонилхлоридами нафталинового ряда, а также реакционная способность арендиаминов и ароматических дисульфонилхлоридов в реакциях ацильного переноса. Результаты кинетического исследования обсуждены с привлечением подхода «структура-свойство» и данных моделирования механизмов реакций ароматических и жирноароматических аминов с хлорангидридами карбоновых и сульфоновых кислот.

Во второй главе приведены результаты исследования кинетики взаимодействия алкиламинов и аммиака, являющегося родоначальником класса аминов, со сложными эфирами и сульфонилхлоридами в бинарных растворителях вода-2-пропанол и вода-1,4-диоксан. Проведен анализ результатов квантово-химического моделирования механизмов ацилирования аммиака и алкиламинов в газовой фазе и с учетом эффектов среды.

В третьей главе представлены и обсуждены с привлечением данных квантово-химического моделирования результаты кинетического исследования реакций α -аминокислот и дипептидов с карбонильными ацилирующими агентами, в том числе дикарбоновых α -аминокислот и диаминокислот с 4-нитрофенил-ацетатом и пикрилбензоатом в водном 1,4-диоксане. Показана роль кислотности среды, как исключительно важного фактора реакционной способности олигопептидов и α -аминокислот в ацилировании. Приведены результаты квантово-химического моделирования механизмов реакций глицина и глицилглицина с бензоилхлоридом и фенилбензоатом.

В четвертой главе представлены результаты экспериментального исследования реакционной способности ряда α -аминокислот и дипептидов по отношению к аренсульфонилхлоридам в водных растворах 2-пропанола и 1,4-диоксана; обобщены результаты моделирования механизмов реакций аренсульфонилхлоридов с α -аминокислотами и их сольватами.

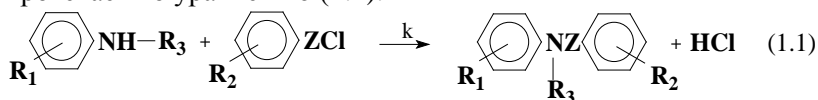
Глава 1

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ АРОМАТИЧЕСКИХ И ЖИРНОАРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ В АЦИЛИРОВАНИИ

1.1. Реакционная способность ароматических аминов в ацилировании

Ацилирование аминов производными карбоновых и сульфоновых кислот является основным способом получения соединений с амидной связью. Исследованиям кинетики взаимодействия аренаминов с ацилирующими агентами разной природы в растворах посвящено большое количество работ, например, [2-37]. Интерес к этим реакциям продиктован широким применением амидов кислот в промышленном синтезе полимеров, красителей, полупродуктов, биологически активных веществ [38-41].

Взаимодействие ароматических и жирноароматических аминов с хлорангидридами карбоновых и сульфоновых кислот протекает по уравнению (1.1):



Здесь R_1 и R_2 – электронодонорные и электроноакцепторные заместители в ароматических кольцах анилина и ацилирующего агента, R_3 – H или алкильный заместитель в аминогруппе; Z – функциональные группы CO или SO_2 , k – константа скорости реакции.

Уравнение скорости реакции (1.1) имеет вид:

$$-\frac{dc_{\text{ац}}}{d\tau} = k \cdot c \cdot c_{\text{ац}}, \quad (1.2)$$

где c и $c_{\text{ац}}$ – текущие концентрации амина и ацилирующего агента; τ – время.

Кинетические данные по константам скорости ацилирования в зависимости от строения реагентов и свойств среды часто используются для прогнозирования механизмов реакций [7-19, 42-74]. Критериями реализации того или иного механизма, как будет показано в разд. 1.7, служат величины параметров ρ в уравнении Гаммета (1.3) и β в уравнении Бренстеда (1.4), а также характер их изменения для данной реакционной серии.

$$\lg k = \lg k_0 + \rho\sigma \quad (1.3)$$

$$\lg k = a + \beta \cdot pK_a \quad (1.4)$$

Здесь k_0 и a – постоянные для данной реакционной серии величины, ρ – чувствительность реакции к строению: амина (ρ_{R1}), ацилирующего агента (ρ_{R2}) или уходящей группы (ρ_X); σ – постоянная Гаммета; β – чувствительность к основности: нуклеофила (β_{R1}) или уходящей группы в ацилирующем агенте (β_X); K_a – константа кислотной диссоциации протонированной формы нуклеофила или уходящей группы.

Впервые кинетические закономерности реакции анилина с хлористым бензоилом были изучены в работах Ц.Н. Гиншельвуда [4-6]. Влияние строения реагентов и среды на кинетику реакций анилина с бензоилхлоридом и с сульфонилхлоридами было детально исследовано в работах, выполненных под руководством Л.М. Литвиненко [7-19, 42-48] и Л.В. Курицына [2, 3, 20-37]. В работах [7-19, 42-48] подробно исследованы проблемы нуклеофильного и бифункционального катализа в реакциях ацилирования аминов. В данной главе эти вопросы не рассматриваются и анализируются лишь работы, посвященные изучению влияния условий проведения эксперимента на скорость и механизмы некаталитического ацилирования аминов.

Некоторые данные по влиянию заместителей в реагентах на скорость реакции анилина с бензоилхлоридом приведены в табл. 1.1, 1.2.

Таблица 1.1.

**Влияние заместителей на константы скорости реакции анилина
с бензоилхлоридом в бензоле; 298 К**

Заместитель	$k \cdot 10^2$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	Литература	Заместитель	$k \cdot 10^2$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	Литература
$R_1C_6H_4NH_2 + C_6H_5COCl$					
H	6,88	[4]	3-Cl	0,430	[5]
4-NO ₂	0,0042	[4]	2-CH ₃	2,81	[3]
3-NO ₂	0,044	[5]	3-CH ₃	13,8	[5]
3-Br	0,396	[5]	4-CH ₃	31,6	[5]
2-Cl	0,047	[3]	2-CH ₃ O	9,07	[5]
$C_6H_5NH_2 + R_2C_6H_4COCl$					
4-OCH ₃	1,76	[3]	4-NO ₂	58,1	[3]
4-CH ₃	3,91	[3]	3-NO ₂	43,0	[3]

Таблица 1.2.

**Значения постоянных чувствительности к влиянию заместителей
в реагентах для реакции анилина с бензоилхлоридом в бензоле;
298К [3]**

Реакция	ρ_{R1}	Реакция	ρ_{R2}
$R_1C_6H_4NH_2 + 3-ClC_6H_4COCl$	3,37	$R_2C_6H_4COCl + 3-ClC_6H_4NH_2$	0,89
$R_1C_6H_4NH_2 + C_6H_4COCl$	2,67	$R_2C_6H_4COCl + 3-NO_2C_6H_4NH_2$	0,54

Данные работ [2-11, 20, 21] свидетельствуют о том, что влияние заместителей, как в амине, так и в бензоилхлориде, на скорость ацилирования характеризуется уравнением Гаммета. Введение электронодонорных заместителей в анилин увеличивает скорость реакции, электроноакцепторные группы уменьшают ее. Заместители в бензоилхлориде оказывают противоположное влияние на константы скорости. Чувствительность реакции к влиянию заместителей в анилине существенно выше, чем в бензоилхлориде. Если при замене заместителя в анилине с 4-CH₃ на 4-NO₂ величина k уменьшается в 7100 раз, то такое же изменение в бензоилхлориде увеличивает значение k в 15 раз (табл. 1.1, 1.2 [3]).

В работах [2, 3, 20, 21] влияние среды на кинетику реакции

анилина с бензоилхлоридом исследовано в 30 индивидуальных органических растворителях разной природы: алифатических углеводородах, эфирах, нитрилах и др. Установлено сильное влияние растворителя на константу скорости реакции: разница между минимальным (в октане) и максимальным (в гексаметилфосфотриамине) значениями k составляет более 5 порядков (табл. 1.3). Энтропия активации реакции анилина с бензоилхлоридом в различных средах приблизительно постоянна, величина k зависит только от энергии активации и определяется взаимодействием реагентов и активированного комплекса с растворителем. В работе [3] показано, что изоэнтропийность реакции обусловлена однотипностью специфической сольватации реагентов и активированного комплекса.

Таблица 1.3.

**Кинетические параметры реакции анилина с бензоилхлоридом;
298 К [3, 20]**

Растворитель	$k \cdot 10^2$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	Е, кДж·моль ⁻¹	$-\Delta S_{298}^\ddagger$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹
Октан	0,25	40,2	168
Декан	0,39	37,7	173
Тетрахлорметан	0,803	29,7	193
<i>м</i> -Ксилол	4,77	34,3	163
<i>п</i> -Ксилол	4,84	30,8	175
Толуол	4,87	33,9	164
<i>о</i> -Ксилол	5,80	31,4	172
Бензол	6,77	31,2	170
Хлорбензол	6,86	31,4	171
Анизол	40,7	27,2	170
Нитробензол	106	26,4	164
Этилацетат	290	24,7	162
Нитрометан	429	23,0	163
Ацетон	433	24,3	160
Диоксан	580	—	—
Ацетонитрил	942	28,9	150
<i>N,N</i> -Диметилацетамид	10400	—	—
Гексаметилфосфотриамин	38000	—	—

Взаимодействие анилина и бензоилхлорида со средой характеризуют теплоты их смешения с растворителями при бесконечном разбавлении (ΔH^∞). В работе [75] установлено калориметрически, что для анилина величины ΔH^∞ сильно зависят от природы растворителя, тогда как в случае бензоилхлорида значения ΔH^∞ и различия между ними для разных растворителей невелики. Обнаруженная в [3] линейная зависимость $\lg k$ реакции анилина с бензоилхлоридом от суммы величин ΔH^∞ реагентов, а также линейность между $\lg k$ и энергией Гельмгольца образования комплекса с водородной связью (Н-комплекса) состава 1:1 между растворителем и аминогруппой анилина указывают на образование молекулами анилина в растворе сольватокмплексов с водородной связью.

Необходимо отметить, что существование Н-комплексов анилина состава 1:1 доказано экспериментально в растворителях разной природы, в том числе в кетонах и амидных растворителях [76], в 1,4-диоксане [77], в метаноле и воде [78-80]. В тетрагидрофуране зафиксированы комплексы состава 1:1 и 1:2 [81, 82]. Образование Н-комплексов анилина с рядом органических растворителей подтверждается и методами квантовой химии [78, 84].

В ряде работ, например [7-9, 43-48], считается, что главную роль в кинетике реакции анилина с бензоилхлоридом играет комплексобразование ацилирующего агента с растворителем. Вместе с тем, приведенные выше данные [2, 3, 20, 21, 75-84] позволяют утверждать, что скорость взаимодействия анилина с бензоилхлоридом определяется образованием сольватокмплексов анилина, имеющих более высокую реакционную способность в ацилировании по сравнению с исходным реагентом. Нам представляется более справедливым второе утверждение, т.к. результаты наших исследований, представленные в данной главе и в главах 2-4, свидетельствуют о том, что определяющую роль в кинетике ацилирования аминосоединений разных классов играет специфическая сольватация аминогруппы.

На основании данных по влиянию растворителя и заместителей в реагентах в работе [3] получено корреляционное

уравнение для расчета констант скорости реакций аренаминов с монозамещенными бензоилхлоридами в неводных средах:

$$\lg k_T = -1,17 + [(-2,75)\sigma^- + 0,98\sigma^+ + 1,08S + 0,2(1 + \sigma^+S)] + [5,45 + (-2,75)\sigma^- + 0,98\sigma^+ + 1,08S + 0,2(1 + \sigma^+S)](1 - 298T^{-1}) \quad (1.5)$$

где k_T – константа скорости ацилирования замещенного амина при температуре T ; σ^- и σ^+ – постоянные заместителей в монозамещенном амине и бензоилхлориде соответственно;

$S = \lg \frac{k_j}{k_{298}}$ – параметр растворителя, k_j – константа скорости реакции

анилина с бензоилхлоридом в растворителе j ; k_{298} – константа скорости реакции анилина с бензоилхлоридом в бензоле при 298 К.

Следует отметить, что для определения $\lg k_T$ по уравнению (1.5) достаточно знать постоянные заместителей σ^- и σ^+ , а также значения S и T ; при этом интервал изменения $\lg k$, охватываемый уравнением, составляет ~ 9 лог. ед.

Кинетика реакций аренаминов с сульфонилхлоридами в полярных и неполярных органических растворителях исследована в ряде работ, например, в [9, 12-18, 22-37, 85-93], некоторые из имеющихся данных для реакции анилина с бензолсульфонилхлоридом приведены в табл. 1.4.

Диапазон изменения k при изменении природы растворителя составляет 5 порядков: от $6,9 \cdot 10^{-5}$ л·моль $^{-1}$ ·с $^{-1}$ в этилацетате до $4,63$ л·моль $^{-1}$ ·с $^{-1}$ в воде. Данные работы [9] указывают на то, что в аренсульфонилировании аминов, также как в реакции анилина с бензоилхлоридом, преобладающее влияние на скорость взаимодействия оказывает специфическая сольватация амина, а сольватация сульфонилхлорида играет второстепенную роль. Этот вывод согласуется с данными термодимических исследований, проведенных в работах [75, 94].

В табл. 1.5, 1.6 приведены величины параметров чувствительности реакции аренаминов с сульфонилхлоридами к влиянию строения аренамина ρ_{R1} и его основности β_{R1} , а также чувствительности к строению аренсульфонилхлорида ρ_{R2} в различных растворителях.

Таблица 1.4.

**Кинетические характеристики реакции анилина
с бензолсульфонилхлоридом в неводных растворителях**

Растворитель	T, K	$k \cdot 10^3$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	E, кДж·моль ⁻¹	$-\Delta S_{298}^\ddagger$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹	Литера- тура
Бензонитрил	298	0,91	27,0	211	[24]
Метилэтилкетон	298	0,58	28,4	210	[24]
Ацетофенон	298	1,21	29,3	205	[24]
Метанол	298	58,8	30,5	169	[92]
Этанол	298	41,7	32,6	170	[23]
Пропанол	298	30,3	29,3	184	[23]
Бутанол	298	24,0	30,5	181	[23]
3-Метил-1-бутанол	318	55	–	–	[93]
Пентанол	298	18,5	30,9	182	[23]
Гексанол	298	15,1	32,2	180	[23]
Гептанол	298	14,8	31,4	183	[23]
Этиленгликоль	318	182	–	–	[93]
Диметилформамид	318	224	–	–	[93]
Тетраметил- мочевина	318	56	–	–	[93]

Таблица 1.5.

**Значения параметров ρ_{R1} и β_{R1} для аренсульфонилирования
аминов; 298 K**

R ₁	R ₂	Растворитель	ρ_{R1}	β_{R1}	Литература
H, 3-CH ₃ , 4-CH ₃ , 3-Cl, 4-Cl, 3-NO ₂	H	Метанол	-2,16	0,75	[92]
H, 3-CH ₃ , 4-CH ₃ , 3-Cl, 4-Cl, 3-NO ₂	4-CH ₃	Метанол	-1,99	0,69	[92]
H, 3-CH ₃ , 4-CH ₃ , 3-Cl, 4-Cl, 3-NO ₂	4-NO ₂	Метанол	-2,67	0,93	[92]
H, 3-CH ₃ , 4-CH ₃ , 3-Cl, 4-Cl	H	Метилэтил- кетон	-3,19	-	[37]
H, 3-CH ₃ , 4-CH ₃ , 3-Cl, 4-Cl	H	N,N-Диметил- ацетамид	-2,8	-	[37]
4-CH ₃ , 4-Cl, 4-H ₂ NC ₆ H ₄ CH ₂ , 4-H ₂ NC ₆ H ₄ S, 4-H ₂ NC ₆ H ₄ SO ₂	3-NO ₂	2-Пропанол	-2,91	-	[85]
4-CH ₃ , 4-Cl, 4-H ₂ NC ₆ H ₄ CH ₂ , 4-H ₂ NC ₆ H ₄ S, 4-H ₂ NC ₆ H ₄ SO ₂	3-NO ₂	2-Пропанол (0.82 м.д.) - N,N-Диметил- ацетамид	-1,66	-	[85]

Также как в реакциях с бензоилхлоридом, в реакциях анилина с сульфонилхлоридами, величина ρ_{R1} отрицательна, а ρ_{R2} – положительна; (табл. 1.2, 1.5, 1.6). Значение ρ_{R2} меняется в довольно узком интервале, что свидетельствует о сходном влиянии рассматриваемых полярных растворителей на состояние сульфонилхлоридов в растворе и, в результате, на их реакционную способность при взаимодействии с аминами.

Таблица 1.6.

Значения параметра ρ_{R2} для реакции анилина с бензолсульфонилхлоридом; 298 К

R_1	R_2	Растворитель	ρ_{R2}
4-OCH ₃	H, 4-CH ₃ , 4-Cl, 3-NO ₂ , 4-NO ₂	Нитробензол, [12]	0,74
H	H, 4-CH ₃ , 4-NO ₂	Метилэтилкетон, [37]	1,61
H	H, 4-OCH ₃ , 4-CH ₃ , 4-I, 3-NO ₂ , 4-NO ₂	Метанол, [92]	1,01
3-NO ₂	H, 4-OCH ₃ , 4-CH ₃ , 4-I, 3-NO ₂ , 4-NO ₂	Метанол, [92]	0,44
4-CH ₃	H, 4-CH ₃ , 4-Cl, 4-Br, 3-NO ₂ , 4-NO ₂	Пропанол, [85]	1,46
4-CH ₃	H, 4-CH ₃ , 4-Cl, 4-Br, 3-NO ₂ , 4-NO ₂	2-Пропанол, [85]	1,34
4-CH ₃	H, 4-CH ₃ , 4-Cl, 4-Br, 3-NO ₂ , 4-NO ₂	Нитрометан, [85]	0,91
4-CH ₃	H, 4-CH ₃ , 4-Cl, 4-Br, 3-NO ₂ , 4-NO ₂	N,N- Диметилацетамид, [85]	1,35

Сопоставление констант скорости реакций анилина с бензоилхлоридом и бензолсульфонилхлоридом, полученных в одинаковых условиях [2, 3, 21], (табл. 1.7), показывает, что реакционная способность бензоилхлорида на 3-4 порядка выше, чем бензолсульфонилхлорида.

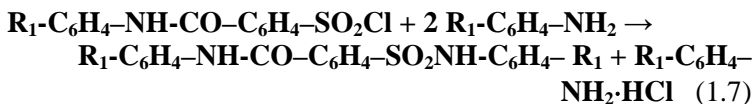
Вместе с тем, реакции бензоилирования и аренсульфонилирования анилина имеют определенное сходство, в частности, близкие значения энергий активации (табл. 1.3, 1.4) и параметров чувствительности к влиянию заместителей ρ_{R1} и ρ_{R2} в уравнении Гаммета (табл. 1.2, 1.5, 1.6).

Таблица 1.7.

Реакционная способность бензолсульфонилхлорида и бензоилхлорида при взаимодействии с анилином; 298 К [2, 3, 21]

Растворитель	k, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	
	Бензолсульфонилхлорид	Бензоилхлорид
Ацетонитрил	$7,53 \cdot 10^{-3}$	9,42
Гексаметилфосфотриамин	$4,18 \cdot 10^{-1}$	380
N,N-Диметилацетамид	$9,11 \cdot 10^{-2}$	104
Нитробензол	$1,9 \cdot 10^{-4}$	1,06
Этилацетат	$7 \cdot 10^{-5}$	2,90

Одновременное присутствие карбонильной и сульфонильной групп в ацилирующем агенте увеличивает сферу применения таких веществ в процессах ацилирования. В связи с этим представляют интерес данные, полученные в работах Ю.А. Москвичева и А.В. Тарасова [86-89]. Авторами установлено, что реакционная способность групп COCl и SO₂Cl существенно изменяется в результате их взаимного влияния, причем отношение констант скорости $k_{\text{COCl}}/k_{\text{SO}_2\text{Cl}}$ зависит от строения амина. Например, в реакции аренаминов с дихлорангидридом 3-сульфобензойной кислоты (уравнения 1.6, 1.7)



при замене электронодонорного заместителя в амине (4-OCH₃) на электроноакцепторный (4-NO₂) величина $k_{\text{COCl}}/k_{\text{SO}_2\text{Cl}}$ уменьшается на порядок [88]. Параметры чувствительности реакций (1.6) и (1.7) к влиянию заместителей в амине составляют: $\rho_{\text{COCl}} = -2,16$ и $\rho_{\text{SO}_2\text{Cl}} = -1,50$. При этом введение заместителей в ацилирующий агент практически не влияет на его реакционную способность.

1.2. Влияние кислотности среды на реакционную способность ароматических аминов в ацилировании

Состояние и свойства аминов в растворах во многом зависят от их кислотно-основных взаимодействий с компонентами среды, причем наиболее сильное влияние на реакционную способность оказывает протонирование и депротонирование аминогрупп. Известно [3-6], что с ацилирующими агентами может реагировать только «свободный», непротонированный амин, а протонированная аминогруппа алифатических и ароматических аминов нереакционноспособна в ацилировании. Основным фактором, определяющим соотношение концентраций протонированной и непротонированной форм амина в растворе, является кислотность среды. Варьируя рН, можно на несколько порядков изменять концентрацию «свободного» амина, определяющую эффективную скорость ацилирования. Следует отметить, что именно эффективные кинетические параметры реакций определяют производительность технологического оборудования. В связи с этим именно эффективные константы скорости, учитывающие влияние рН среды, необходимы для поиска оптимальных условий промышленного синтеза амидов кислот.

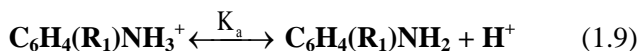
В работе [95] проведен анализ влияния рН на эффективные константы скорости взаимодействия замещенных аренаминов с бензоилхлоридом. Уравнение скорости реакции (1.1) в случае бензоилирования может быть представлено в виде:

$$-\frac{dc}{d\tau} = kc_0c_{\text{бх}} = (k \cdot \alpha) \cdot c \cdot c_{\text{бх}} = k_{\text{эф}} \cdot c \cdot c_{\text{бх}} \quad (1.8)$$

где c – концентрация амина в растворе; $c = c_0 + c_+$; c_0 , c_+ – концентрации непротонированной и протонированной форм амина; $c_{\text{бх}}$ – концентрация бензоилхлорида; $\alpha = \frac{c_0}{c}$ – доля свободного

амина от его общей концентрации в растворе; $k_{\text{эф}} = k \cdot \alpha$ – эффективная константа скорости.

В растворах аминов существует равновесие:



где K_a – константа диссоциации протонированной формы амина.

В соответствии с равновесием (1.9), доля свободного основания в растворе α определяется уравнением:

$$\alpha = \frac{K_a}{K_a + c_{H^+}} = \frac{1}{1 + 10^{pK_a - pH}} \quad (1.10)$$

где c_{H^+} – концентрация ионов водорода в системе.

Связь между $k_{эф}$ и pH выражается уравнением:

$$k_{эф} = \frac{k \cdot K_a}{K_a + c_{H^+}} \quad (1.11)$$

Для реакций монозамещенных анилинов с бензоилхлоридом в [95] были рассчитаны отношения эффективных констант скорости ацилирования замещенных аренаминов $k_{эфR1}$ к эффективной константе скорости реакции анилина с бензоилхлоридом $k_{эф0}$, которые можно рассматривать как относительные эффективные константы скорости реакции γ :

$$\gamma = \frac{k_{эфR1}}{k_{эф0}} = \frac{k_{R1}}{k_0} \cdot \frac{\alpha_{R1}}{\alpha_0} = \gamma_k \cdot \gamma_t \quad (1.12)$$

Величина $\gamma_k = \frac{k_{R1}}{k_0}$ в выражении (1.12) характеризует

вклад кинетического фактора в реакционную способность замещенного амина, а параметр $\gamma_t = \frac{\alpha_{R1}}{\alpha_0}$ может рассматриваться в

качестве термодинамического фактора. Здесь k_{R1} и k_0 – константы скорости ацилирования замещенного амина и анилина по реакции (1.1), α_{R1} и α_0 – доли непротонированных форм замещенного амина и анилина от их общих концентраций в растворе. Значения γ_k оценивали, используя корреляционное уравнение (1.5) и кинетические данные работы [3].

Отношение констант скорости реакций бензоилхлорида с замещенным амином k_{R1} и с анилином k_0 при одинаковой температуре в растворителе одного и того же состава, в соответствии с уравнением (1.5), будет равно:

$$\gamma_k = \frac{k_{R1}}{k_0} = 10^{-2.75 \cdot \sigma^-} \quad (1.13)$$

Величина γ_T может быть рассчитана по уравнению:

$$\gamma_T = \frac{1 + 10^{pK_{a0} - pH}}{1 + 10^{pK_{aR1} - pH}} \quad (1.14)$$

где K_{aR1} и K_{a0} – константы кислотной диссоциации протонированных аминокроп замещенного амина и анилина [96]. Результаты расчетов значений γ , γ_k , γ_T по уравнениям (1.11-1.14) представлены в табл. 1.8.

Из данных табл. 1.8 видно, что величины абсолютных $k_{эф}$ и относительных γ эффективных констант скорости сильно зависят от pH среды и основности амина. При изменении pH также происходит существенное изменение вкладов кинетического γ_k и термодинамического γ_T факторов в эффективную скорость реакции (табл. 1.8). Эти изменения могут быть связаны с изменением доли свободного основания в растворе α .

Связь между $k_{эф}$, K_a и pH раствора выражает уравнение (1.11). Логарифмируя его, получим:

$$\lg k_{эф} = \lg(k \cdot K_a) - \lg(K_a + c_H^+) \quad (1.15)$$

где $k \cdot K_a$ – постоянная для данной реакции при данной температуре величина.

Из уравнений (1.11) и (1.15) следует, что зависимость $\lg k_{эф}$ от pH имеет различный характер при изменении величины K_a и кислотности среды:

1) Если $c_H^+ \ll K_a$, $k_{эф} = k$ и $k_{эф}$ не зависит от c_H^+ :

$$\lg k_{эф} = \lg k = a + pK_a \quad (1.16)$$

Здесь $a = \lg(k \cdot K_a)$.

2) При $c_H^+ \gg K_a$ получим выражение:

$$\lg k_{эф} = a + pH \quad (1.17)$$

Таблица 1.8.

Значения относительных эффективных констант скорости γ реакции (1.1), кинетического и термодинамического факторов γ_k и γ_t , рассчитанных по уравнениям (1.5, 1.12-1.14). R_1 – заместитель в анилине. Растворитель: вода; 298 К [95]

R_1		pH									γ_k	σ^- [95]	pK_a [95]
		1	2	3	4	5	6	7	8	9			
4-OCH ₃	γ_T	0,195	0,195	0,199	0,234	0,468	0,869	0,985	0,998	1,00	5,46	-0,268	5,29
	γ	1,06	1,07	1,09	1,28	2,55	4,74	5,37	5,45	5,46			
3-OCH ₃	γ_T	2,39	2,39	2,32	1,86	1,19	1,02	1,00	1,00	1,00	0,483	0,115	4,20
	γ	1,16	1,15	1,12	0,897	0,575	0,493	0,484	0,483	0,483			
4-Br	γ_T	4,67	4,63	4,27	2,65	1,28	1,03	1,00	1,00	1,00	0,230	0,232	3,91
	γ	1,08	1,07	0,984	0,610	0,294	0,237	0,231	0,230	0,230			
3-Br	γ_T	11,7	11,4	9,21	3,63	1,34	1,04	1,00	1,00	1,00	0,084	0,391	3,51
	γ	0,985	0,961	0,775	0,305	0,112	0,087	0,084	0,084	0,084			
4-CH ₃	γ_T	0,288	0,289	0,294	0,339	0,595	0,917	0,991	0,999	1,00	2,93	-0,17	5,12
	γ	0,846	0,848	0,862	0,993	1,75	2,69	2,91	2,93	2,93			
3-CH ₃	γ_T	0,776	0,777	0,781	0,814	0,926	0,990	0,999	1,00	1,00	1,55	-0,069	4,69
	γ	1,20	1,20	1,21	1,26	1,43	1,53	1,55	1,55	1,55			
4-J	γ_T	6,30	6,22	5,55	3,00	1,30	1,03	1,00	1,00	1,00	0,32	0,18	3,78
	γ	2,02	1,99	1,78	0,959	0,416	0,33	0,32	0,32	0,32			
3-J	γ_T	9,31	9,13	7,69	3,41	1,33	1,03	1,00	1,00	1,00	0,108	0,352	3,61
	γ	1,00	0,983	0,828	0,367	0,143	0,111	0,108	0,108	0,108			
4-NO ₂	γ_T	1858	345	38,6	4,80	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,00032	1,27	1,02
	γ	0,598	0,111	0,012	0,0015	0,0004	0,00033	0,00032	0,00032	0,00032			
3-NO ₂	γ_T	117	91,6	29,6	4,66	1,38	1,04	1,00	1,00	1,00	0,011	0,71	2,50
	γ	1,3	1,02	0,331	0,052	0,015	0,012	0,011	0,011	0,011			
4-OH	γ_T	0,120	0,121	0,123	0,147	0,332	0,789	0,973	0,997	1,00	10,4	-0,37	5,50
	γ	1,25	1,26	1,28	1,53	3,45	8,21	10,13	10,4	10,4			
3-OH	γ_T	2,57	2,56	2,47	1,94	1,20	1,02	1,00	1,00	1,00	0,447	0,127	4,17
	γ	1,15	1,14	1,11	0,867	0,538	0,458	0,448	0,447	0,447			

Из (1.17) видно, что в этом случае существует линейная зависимость между $\lg k_{\text{эф}}$ и pH с угловым коэффициентом, равным 1, причем заместители в амине не влияют на величину эффективной константы скорости реакции $k_{\text{эф}}$. Результаты расчетов (табл. 1.8) показывают, что для рассматриваемой реакционной серии данный вариант реализуется в кислой среде при $pH=1-2$, когда значения относительных эффективных констант скорости γ близки к 1.

3) Если величины K_a и c_{H^+} соизмеримы, зависимость $k_{\text{эф}}$ от c_{H^+} характеризуется уравнением (1.11), которое также может быть представлено в виде линейной зависимости:

$$\frac{1}{k_{\text{эф}}} = \frac{1}{k} + \frac{1}{k \cdot K_a} \cdot c_{H^+} \quad (1.18)$$

Полученные нами и представленные в литературе кинетические данные [3, 50, 65, 97] свидетельствуют о том, что для реакций ацилирования аминов во многих случаях выполняется зависимость Бренстеда (1.4). В качестве примера в табл. 1.9 приведены параметры α и β уравнения (1.4) для реакций аренаминов с хлорангидридами бензойной кислоты в неводных средах, исследованных в [3].

Таблица 1.9.

Параметры α и β_{R1} зависимости Бренстеда (1.4) для реакций аренаминов $R_1C_6H_4NH_2$ и диаминов $NH_2C_6H_4 - M - C_6H_4NH_2$ с хлорангидридами бензойной кислоты $R_2C_6H_4COCl$ [3]

Заместители в амине R_1 или мостик в диамине M	Заместители в бензоил- хлориде R_2	Растворитель	$-\alpha$	β
$-$; $-CH_2-S-$; $-S-$; $-O-$; $-SO_2-$	H	Анизол	4,44	1,05
3-Cl-; 4-Cl-; H-; 3-CH ₃ -	3-(-COCl)	Бензол	5,05	1,06
3-Cl-; 4-Cl-; H-; 3-CH ₃ -	4-(-COCl)	Бензол	5,01	1,07
3-Cl-; 4-Cl-; H-; 3-CH ₃ -	3-(-COF)	<i>N,N</i> -диметилацетамид	4,53	1,02
3-Cl-; 4-Cl-; H-; 3-CH ₃ -	4-(-COF)	<i>N,N</i> -диметилацетамид	4,51	1,04

Из данных табл. 1.9 видно, что угловой коэффициент β зависимости (1.4) близок к 1 и не зависит от заместителей в амине и ацилирующем агенте, что связано с выполнением условия: $c_H^+ \ll K_a$; величины α_{R1} и α_0 равны 1, соблюдается уравнение (1.16). При этом условии эффективная скорость реакции и величина γ определяется только кинетическим фактором γ_k .

В случае высокоосновных алифатических аминов линейная зависимость (1.16) нарушается, как показано на рис. 1.1. Обычно это нарушение связывают со строением реагентов [7-9, 50-59], однако можно предположить, что оно обусловлено как внутренними, так и внешними причинами, в частности, pH среды. В области значений $pK_a > 10$ единственной формой амина в растворе является нейтральная, $\alpha = 1$; при $pK_a < 10$ не исключено частичное протонирование амина, $\alpha < 1$, поэтому при корреляции приходится использовать эффективную константу скорости $k_{эф} = k \cdot \alpha$.

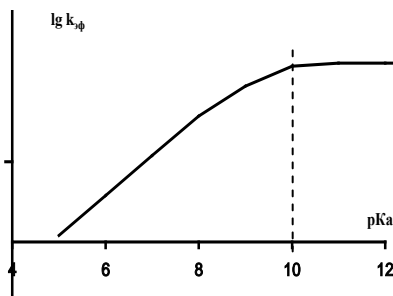


Рис. 1.1. Общий вид зависимости логарифмов эффективных констант скорости ($\lg k_{эф}$) аминов от основности протонированных аминогрупп

Можно показать, что уравнение Бренстеда (1.4) может быть представлено в виде:

$$k_{эф} = a' + \alpha \cdot pK_a \quad (1.19)$$

где $\alpha = \frac{1}{1 + 10^{pK_a - pH}}$, a' – величина отсекаемого отрезка, зависящая от α . Если при ацилировании аренаминов $pH > pK_a$ и $\alpha = 1$, то для существенно более основных алкиламинов в ходе кинетиче-

ских исследований необходимо создавать рН среды, превышающий pK_a амина не менее, чем на 2 лог. ед. Например, если для алкиламина $pK_a=10$, то надо обеспечить рН раствора, равный 12. Если $pH = 11$, величина α составит 0,91, угловой коэффициент зависимости (1.4) уменьшится; при $pH = 10,5$ доля свободного амина составит 0,76.

Эти данные указывают на то, что при исследовании кинетики реакций аминов, а также любых других соединений, способных к протонированию и депротонированию, необходим строгий учет концентраций их реакционноспособных форм в растворе в зависимости от рН среды.

При ацилировании аминов в водных и водно-органических средах сильные кислоты можно рассматривать как ингибиторы реакции. Слабые кислоты, образуя за счет частичной диссоциации ионы H^+ , также ингибируют процесс, однако недиссоциированные молекулы слабых кислот не могут быть ни катализаторами, ни ингибиторами ацилирования [7-9]. Вместе с тем, в неводных средах недиссоциированные молекулы слабых кислот (исключая димеры) являются мощными бифункциональными катализаторами [9].

Таким образом, расчет эффективных констант скорости реакций монозамещенных анилинов с бензоилхлоридом показывает, что угловой коэффициент зависимости $\lg k_{эф}$ от pK_a аминов может изменяться при изменении соотношения величин рН и pK_a , определяющего долю свободного амина в растворе. В связи с этим при исследовании кинетики ацилирования алифатических аминов должно соблюдаться условие: $pH - pK_a \geq 2$. Однако в ходе кинетического эксперимента указанное условие не всегда может быть выполнено в силу ряда причин, связанных, например, с ограниченной растворимостью соединений или протеканием побочных реакций. Поэтому широко применяемый при исследовании кинетики реакций в растворах подход [49-74], базирующийся на анализе эмпирических зависимостей Бренстеда и Гаммета, не всегда может служить достаточным основанием для установления механизмов и структуры переходных состояний процессов.

1.3. Реакционная способность вторичных жирноароматических аминов при взаимодействии с хлорангидридами кислот в органических растворителях

Реакции ацилирования вторичных жирноароматических аминов имеют важное прикладное значение, что связано с их асимметричным строением, позволяющим варьировать структуру как алифатического, так и ароматического фрагментов. В связи с этим указанные процессы применяются в производстве дезинфицирующих средств, красителей, дегазирующих веществ, пластификаторов и т.д. [38-39]. В клинической практике широко используются амидные и сульфамидные препараты на основе смешанных аминов, обладающие антибактериальными, гипогликемическими, диуретическими, антигипертензивными и рядом др. свойств [40, 41]. Исследование реакционной способности смешанных аминов в аренсульфониловании затруднено низкими скоростями указанных реакций в органических растворителях и возможностью протекания побочных процессов, в первую очередь – гидролиза, в средах, содержащих воду.

Реакционная способность смешанных аминов в реакциях ацилирования на сегодняшний день изучена мало. В частности, в работах [98-100] была исследована кинетика реакций *N*-метиланилинов с бензоилхлоридами в апротонных растворителях (табл. 1.10).

Таблица 1.10.

Константы скорости реакций *N*-метиланилинов ($R_1C_6H_4NHCH_3$) с бензоилхлоридами ($R_2C_6H_4COCl$) в бензоле; 298 К [99]

R ₂ \ R ₁	k · 10 ² , л · моль ⁻¹ · с ⁻¹					
	H	3- COOCH ₃	3-Cl	3-NO ₂	3-NO ₂ - 5-COOCH ₃	3,5-(NO ₂) ₂
H	51,8	6,58	2,81	0,221	0,0218	0,00073
3-Cl	172	17,9	6,92	0,391	–	–
3-NO ₂	705	50,4	15,4	0,769	–	–
3,5-(NO ₂) ₂	–	260	78,7	1,74	0,110	0,00072

Сопоставление данных табл. 1.1 и 1.10 показывает, что реакции смешанных и ароматических аминов с бензоилхлоридами имеют ряд общих закономерностей. Согласно данным работ [3, 99] обе реакционные серии являются изоэнтропийными как по растворителю, так и по отношению к строению амина и хлорангидрида. Введение электроноакцепторных заместителей в молекулу анилина и *N*-метиланилина увеличивает энергии активации реакций и снижает константы скорости. При переходе от аренаминов к *N*-метиланилинам энергии активации снижаются, а энтропии активации растут. Имеющиеся в литературе сведения о реакционной способности жирноароматических аминов в аренсульфонилировании исчерпываются данными по кинетике реакции *N*-метиланилина с 4-нитробензолсульфонилбромидом в бензоле, приведенными в работе [101].

Кинетические исследования реакций ряда смешанных аминов с аренсульфонилхлоридами в растворителях разной природы проведены в работах Т.П. Кустовой с сотр. [102-107]. В работе [102] на примере реакции *N*-изобутиланилина с 3-нитробензолсульфонилхлоридом показано (табл. 1.11), что заместители в ароматическом кольце жирноароматических аминов влияют на константу скорости таким же образом, как в аренаминах. Реакционная способность замещенных *N*-изобутиланилинов существенно ниже, чем соответствующих анилинов (табл. 1.11), несмотря на более высокую основность *N*-изобутиланилина ($pK_a = 5,43$) по сравнению с анилином ($pK_a = 4,60$) [90]. Аналогичная тенденция была обнаружена в реакции *N*-метиланилина с 4-нитробензолсульфонилбромидом [101]. Для реакции 3-нитробензолсульфонилхлорида с *N*-изобутиланилином чувствительность к строению амина ($\rho_{RI} = -1,36$), существенно меньше, чем для реакции с анилином в тех же условиях ($\rho_{RI} = -2,91$) [85]. Введение алкильного заместителя в аминогруппу аренамина, с одной стороны, повышает нуклеофильность атома азота, увеличивая его реакционную способность. Именно такой эффект проявляется в реакции *N*-метиланилина с бензоилхлоридом [99].

Таблица 1.11

**Константы скорости реакций замещенных анилинов и
N-изобутиланилинов с 3-нитробензолсульфонилхлоридом
в 2-пропанол; 298 К [102]**

R ₁	k · 10 ² , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	
	N-изобутиланилин	анилин
4-CH ₃	3,48	93,7
3-CH ₃	1,69	45,3
4-C ₂ H ₅	3,38	76,2
3-C ₂ H ₅	1,54	47,6
H	0,81	29,2
3-COOCCH ₃	0,43	3,83
4-COOCCH ₃	0,22	0,51
4-COOC ₂ H ₅	0,16	0,40

С другой стороны, алкильный радикал создает стерические препятствия при образовании переходного состояния, что должно уменьшать скорость ацилирования. Как видно из данных табл. 1.12, в реакции 3-нитробензолсульфонилхлорида с алкиларенаминами стерический фактор является преобладающим, причем, чем разветвленное алкильный заместитель и чем больше его объем, тем меньше скорость реакции [102, 103-107].

Таблица 1.12.

**Константы скорости реакции алкиларенаминов (C₆H₅NHR₃)
с 3-нитробензолсульфонилхлоридом в 2-пропанол; 298 К
[102, 103, 104]**

R ₃	k · 10 ² , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	R ₃	k · 10 ² , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹
CH ₃	7,03	(3-CH ₃)C ₄ H ₉	1,98
C ₂ H ₅	5,02	(2-CH ₃)C ₅ H ₁₁	0,86
i-C ₃ H ₇	0,25	(2-C ₂ H ₅)C ₄ H ₉	0,98
C ₄ H ₉	3,21	C ₇ H ₁₅	1,15
i-C ₄ H ₉	0,81	C ₈ H ₁₇	1,46

Данные [102] по влиянию органических растворителей на кинетику реакции N-метиланилина с бензолсульфонилхлоридом приведены в табл. 1.13.

Таблица 1.13.

**Константы скорости реакции *N*-метиланилина
с бензолсульфонилхлоридом; 298 К [102]**

Растворитель	$k \cdot 10^2, \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$
2-Пропанол	1,82
<i>N,N</i> -Диметилформамид	13,22
Ацетонитрил	1,35
Метилэтилкетон	0,062
Ацетон	0,34

Было установлено существование линейных зависимостей $\lg k$ от параметров основности (B) и электрофильности (E_T) растворителя [102]:

$$\lg k = -(14,57 \pm 0,73) + (0,05 \pm 0,01)B \quad (1.20)$$

$$\lg k = -(10,36 \pm 2,55) + (0,18 \pm 0,06)E_T \quad (1.21)$$

Зависимости (1.20, 1.21) указывают на существенный вклад специфических взаимодействий в кинетику реакции *N*-метиланилина с бензолсульфонилхлоридом. Подобное явление характерно и для реакций аренаминов с сульфонилхлоридами в органических средах [24, 91]. Близость кинетических закономерностей аренсульфонилирования ароматических и смешанных аминов может быть следствием общности механизмов этих реакций.

1.4. Реакционная способность жирноароматических аминов в аренсульфонилировании в бинарных водно-органических растворителях

Известно, что добавление воды в систему сильно увеличивает скорости многих реакций ацилирования аминов [2, 102, 108, 109]. В реакциях аминов с сульфонилхлоридами, проводимых в водно-органических растворителях, параллельно с аренсульфонилированием аминов протекает гидролиз сульфонилхлорида. Следовательно, скорость изменения концентрации ацилирующего агента при условии, что начальная концентрация амина (c^0) вдвое превышает начальную концентрацию хлоран-

гидрида ($c_{\text{ан}}^0$), описывается уравнением (1.22)

$$-\frac{dc_{\text{ан}}}{d\tau} = k c c_{\text{ан}} + k_r c_{\text{ан}} = 2k(c_{\text{ан}}^0 - x)^2 + k_r(c_{\text{ан}}^0 - x) \quad (1.22)$$

где x – изменение концентрации ацилирующего агента к моменту времени τ ; c и $c_{\text{ан}}$ – текущие концентрации амина и хлорангидрида соответственно; k – константа скорости реакции второго порядка ($\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$); k_r – константа скорости гидролиза хлорангидрида (с^{-1}).

Выражение для расчета константы скорости аренсульфонилирования по данным кондуктометрического эксперимента (1.23) может быть получено интегрированием уравнения (1.22):

$$k = \frac{k_r [e^{k_r \tau} (c^0 - x) - c^0]}{2c^0 (c^0 - x)(1 - e^{k_r \tau})} \quad (1.23)$$

где $(c_{\text{ан}}^0 - x) = c_{\text{ан}}^0 \frac{\chi_{\infty} - \chi_{\tau}}{\chi_{\infty} - \chi_0}$, χ_0 , χ_{τ} и χ_{∞} – электропроводности реакционной смеси в начальный момент времени, в момент времени τ и после окончания реакции соответственно.

Константы скорости гидролиза аренсульфонилхлоридов могут быть рассчитаны методом Гуггенгейма [110, 111]:

$$\ln(\chi_{i+1} - \chi_i) = a + k_r \cdot \tau_i \quad (1.24)$$

где χ_i и χ_{i+1} – электропроводности раствора в промежутки времени τ_i и $\tau_{i+1} = \tau_i + \Delta$, a и Δ – постоянные.

В работах [102, 104-107] исследованы эффекты сольватации в реакциях *N*-метиланилина, *N*-этил- и *N*-бутиланилинов с аренсульфонилхлоридами (табл. 1.14). Взаимодействие алкиланилинов с сульфонилхлоридами протекало по уравнению (1.1) количественно и необратимо. Образующийся в качестве побочного продукта HCl в момент выделения реагировал со второй молекулой амина; каталитических потоков не наблюдалось.

Таблица 1.14.

**Константы скорости реакций 3-нитробензолсульфонилхлорида с *N*-алкиланилинами в водно-спиртовых средах; 298 К;
 X_1 – молярная доля воды в растворителе**

$k \cdot 10^2, \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$					
X_1	Вода–этанол		X_1	Вода–2-пропанол	
	<i>N</i> -метил-анилин	<i>N</i> -этил-анилин		<i>N</i> -этил-анилин	<i>N</i> -бутил-анилин
0	–	–	0	5,00	3,21
0,12	16,40	11,40	0,15	–	5,21
0,22	20,00	15,30	0,27	10,60	7,45
0,31	34,05	21,20	0,37	–	9,45
0,39	37,50	28,10	0,45	16,02	11,20
0,52	41,50	41,20	0,59	21,50	15,20
0,63	43,50	55,70	–	–	–
0,72	53,80	–	–	–	–
0,79	85,50	–	–	–	–

Из данных табл. 1.14 видно, что при одинаковой доле воды в системе константы скорости ацилирования *N*-этиланилина в 1,5-2 раза выше в водном этаноле по сравнению с водным 2-пропанолом, что согласуется с полярностью и сольватирующей способностью этих растворителей. Реакционная способность аминов растет в ряду: *N*-бутиланилин < *N*-этиланилин < *N*-метиланилин, что указывает на преобладающую роль стерических факторов в кинетике аренсульфонилирования в водно-спиртовых средах, также как в индивидуальных растворителях.

Скорости всех реакций растут при увеличении X_1 , однако смена растворителя мало влияет на константу скорости и переход от органических растворителей к водно-спиртовым повышает ее не более чем в 5 раз.

В работах [112, 113] исследована кинетика реакций 3-нитро- и 4-метилбензолсульфонилхлоридов с *N*-метил- и *N*-этиланилинами в водных растворах 1,4-диоксана, тетрагидрофурана и ацетонитрила. Полученные данные представлены в табл. 1.15-1.18 и на рис. 1.2.

Таблица 1.15.

Константы скорости k реакций аренсульфонирования N -метиланилина (N -МА), N -этиланилина (N -ЭА) и анилина (АН) и константы скорости k , гидролиза 3-нитробензолсульфонилхлорида в системе вода – 1,4-диоксан; 298 К; X_1 – молярная доля воды

X_1	$k_r \cdot 10^4, c^{-1}$	$k \cdot 10^2, л \cdot моль^{-1} \cdot c^{-1}$		АН + 4-нитробензол-сульфонилхлорид	
		N -МА $pK_a=4,85[96]$	N -ЭА $pK_a=5,11[96]$	X_1 , м.д.	$k \cdot 10^2$, $л \cdot моль^{-1} \cdot c^{-1}$
0,36	$0,43 \pm 0,02$	$3,2 \pm 0,1$	–	0	0,02
0,46	$0,99 \pm 0,05$	$4,9 \pm 0,2$	–	0,68	61,1
0,55	$1,86 \pm 0,09$	$5,3 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2$	0,76	115
0,62	$2,1 \pm 0,1$	$6,1 \pm 0,3$	$6,9 \pm 0,4$	0,83	228
0,68	$2,7 \pm 0,1$	$8,4 \pm 0,4$	$13,2 \pm 0,7$	0,88	412
0,72	$4,0 \pm 0,2$	–	$18,0 \pm 0,9$	$pK_{a \text{ АН}} = 4,60 [95]$	
0,77	$6,1 \pm 0,3$	$13,9 \pm 0,7$	50 ± 2		
0,80	–	$14,9 \pm 0,7$	100 ± 5		
0,83	–	$18,0 \pm 0,9$	–		
0,86	–	24 ± 1	–		

Таблица 1.16.

Константы скорости реакций 3-нитробензолсульфонилхлорида с N -метиланилином в водно-органических растворителях; 298 К

X_1 , м.д.	$k \cdot 10^2, л \cdot моль^{-1} \cdot c^{-1}$	X_1 , м.д.	$k \cdot 10^2, л \cdot моль^{-1} \cdot c^{-1}$
Вода – тетрагидрофуран			
0,57	$4,3 \pm 0,2$	0,72	$10,0 \pm 0,5$
0,63	$5,9 \pm 0,3$	0,76	$12,5 \pm 0,6$
0,68	$6,3 \pm 0,3$	0,80	$19,6 \pm 0,9$
Вода – ацетонитрил			
0,11	$2,26 \pm 0,01$	0,49	$3,45 \pm 0,02$
0,20	$2,89 \pm 0,01$	0,60	$4,70 \pm 0,02$

Значения констант скорости k реакций N -метиланилина и N -этиланилина с 3-нитробензолсульфонилхлоридом в растворителе вода – 1,4-диоксан при различном содержании воды в смеси приведены в табл. 1.15. Здесь же представлены взятые из [102] кинетические данные реакции анилина с 4-

нитробензолсульфонилхлоридом в том же растворителе. В работе [102] установлена близкая реакционная способность 4-нитробензолсульфонилхлорида и 3-нитробензолсульфонилхлорида по отношению к анилину, что позволяет сравнивать константы скорости этих реакций.

В растворителе одинакового состава значения k аренсульфонилирования N -метиланилина и N -этиланилина существенно меньше величин k анилина, несмотря на несколько большую основность смешанных аминов (табл. 1.15). Выше показано (см. табл. 1.11, 1.12, 1.14), что в 2-пропаноле и водно-спиртовых средах скорость реакции 3-нитробензолсульфонилхлорида с N -алкиланилинами снижается при увеличении размера и разветвленности алкильного радикала [102], что указывает на существенную роль пространственных затруднений в кинетике реакции. Уменьшение скорости аренсульфонилирования N -алкиланилинов по сравнению с анилином также обусловлено стерическими препятствиями, которые создают алкильные заместители при образовании переходного состояния.

Из данных табл. 1.15, 1.16 можно заключить, что величины констант скорости реакций несущественно отличаются в ряду растворителей одной природы; так для реакции N -метиланилин + 3-нитробензолсульфонилхлорид в водном 1,4-диоксане при $X_1=0,8$ значение k составляет $0,149 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$, а в тетрагидрофуране с такой же долей воды $k = 0,196 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$.

Константы скорости аренсульфонилирования увеличиваются с повышением содержания воды во всех рассматриваемых бинарных растворителях. Самые высокие значения k наблюдаются в водно-спиртовых средах (табл. 1.14, 1.15, рис. 1.2), вместе с тем, наиболее интенсивный рост k имеет место в реакции N -этиланилина с 3-нитробензолсульфонилхлоридом в системе вода-1,4-диоксан. Монотонный характер зависимости k от состава растворителя хорошо согласуется с данными термохимического исследования водно-спиртовых и водно-1,4-диоксанового растворителей [114]: в изученном диапазоне составов теплоты смешения компонентов указанных смесей также изменяются монотонно.

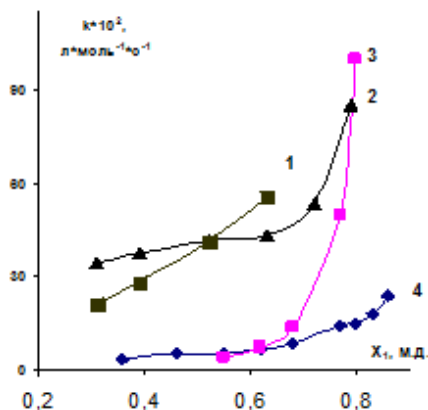


Рис. 1.2. Зависимости k реакций 3-нитробензолсульфонилхлорида с аминами от состава водно-органических растворителей. 1- *N*-этиланилин, вода-этанол [102]; 2- *N*-метиланилин, вода-этанол [102]; 3- *N*-этиланилин, вода-1,4-диоксан [112]; 4- *N*-метиланилин, вода-1,4-диоксан [112]

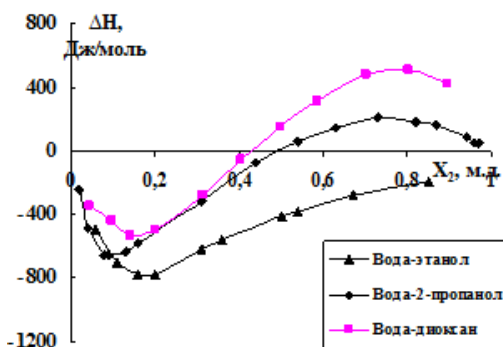


Рис. 1.3. Зависимость теплот смешения (ΔH) этанола, 2-пропанола и 1,4-диоксана с водой от молярной доли органического компонента в системе (X_2) [114]

Активационные параметры реакции 3-нитробензолсульфонилхлорида с *N*-этиланилином в водном 1,4-диоксане представлены в табл. 1.17. Наблюдается тенденция к некоторому снижению активационного барьера с ростом доли воды в системе, что

может быть связано с особенностями сольватации амина и переходного состояния компонентами бинарного растворителя.

Таблица 1.17.

Кинетические характеристики реакции *N*-этиланилина с 3-нитробензолсульфонилхлоридом в водном 1,4-диоксане [113]

$\omega_{\text{H}_2\text{O}}$, масс. %	T, К	$k \cdot 10^2$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	ΔH^\ddagger_{298} , кДж·моль ⁻¹	$-\Delta S^\ddagger_{298}$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹
20	303	$5,1 \pm 0,3$	43 ± 2	82 ± 7
	308	$6,8 \pm 0,3$		
	313	$8,7 \pm 0,4$		
25	303	$9,8 \pm 0,5$	40 ± 2	132 ± 7
	308	$12,6 \pm 0,6$		
	313	$15,9 \pm 0,8$		
30	303	$17,4 \pm 0,9$	33 ± 2	150 ± 7
	308	$21,9 \pm 1,1$		
	313	$26,3 \pm 1,3$		

В табл. 1.18 приведены кинетические характеристики реакции *N*-этиланилина с 4-метилбензолсульфонилхлоридом. Сопоставление данных табл. 1.17 и 1.18 показывает, что в растворителе одинакового состава константы скорости реакции *N*-этиланилина с 3-нитробензолсульфонилхлоридом существенно выше, чем с 4-метилбензолсульфонилхлоридом. Этот факт соответствует существующим представлениям о механизме реакций нуклеофильного замещения: электронодонорный заместитель (4-CH₃) в аренсульфонилхлориде снижает электрофильность атома серы, а электроноакцепторный заместитель (3-NO₂) повышает ее, что облегчает нуклеофильную атаку аминогруппы *N*-этиланилина на сульфонильный центр. Высокие отрицательные величины ΔS^\ddagger_{298} указывают на высокую упорядоченность переходных состояний реакций аренсульфонилирования *N*-этиланилина в водном 1,4-диоксане.

Таблица 1.18.

**Кинетические характеристики реакции *N*-этиланилина
с 4-метилбензолсульфонилхлоридом в водном 1,4-диоксане [113]**

$\omega_{\text{H}_2\text{O}}$, масс. %	T, К	$k \cdot 10^2$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	ΔH^\ddagger_{298} , кДж·моль ⁻¹	$-\Delta S^\ddagger_{298}$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹
20	298	$1,26 \pm 0,06$	35 ± 2	163 ± 8
	303	$1,74 \pm 0,09$		
	308	$2,14 \pm 0,11$		
	313	$2,63 \pm 0,13$		
30	298	$1,58 \pm 0,08$	41 ± 3	141 ± 9
	303	$2,29 \pm 0,11$		
	308	$2,88 \pm 0,14$		
	313	$3,72 \pm 0,19$		
35	298	$3,46 \pm 0,17$	43 ± 2	127 ± 7
	303	$5,01 \pm 0,25$		
	308	$6,46 \pm 0,32$		
	313	$8,51 \pm 0,43$		
40	298	$5,37 \pm 0,27$	33 ± 2	159 ± 8
	303	$7,24 \pm 0,36$		
	308	$8,71 \pm 0,44$		
	313	$10,72 \pm 0,54$		
45	298	$7,08 \pm 0,35$	21 ± 2	197 ± 8
	303	$8,71 \pm 0,44$		
	308	$9,77 \pm 0,49$		
	313	$11,20 \pm 0,56$		
50	298	$7,58 \pm 0,38$	23 ± 1	188 ± 7
	303	$9,33 \pm 0,47$		
	308	$10,72 \pm 0,54$		
	313	$12,50 \pm 0,63$		

Обращает на себя внимание вид зависимостей констант скорости аренсульфонилирования *N*-метил- и *N*-этиланилина от состава водно-спиртового и водно-эфирного растворителей (см. рис. 1.2). В средах низкой полярности (до 20 масс. % воды) константа скорости реакции 3-нитробензолсульфонилхлорида с *N*-метиланилином выше, чем с *N*-этиланилином приблизительно в 1,5 раза, что, по-видимому, связано с преобладающим влиянием стерического фактора на скорость реакции. Можно предпо-

ложить, что с ростом полярности среды значение стерических препятствий ослабевает и решающую роль начинает играть электронодонорный эффект алкильного заместителя в аминогруппе, поэтому отношение констант скорости изменяется в пользу *N*-этиланилина в обеих бинарных системах. Вместе с тем, наряду с изменением полярности растворителя и электронными эффектами заместителей, на скорость реакции могут влиять изменения сольватации реагентов, происходящие при изменении состава среды.

Как показано в разд. 1.1, в растворах амины присутствуют в виде молекулярных комплексов амин – растворитель разного строения. В растворе между комплексами устанавливается динамическое равновесие, которое может смещаться при изменении состава бинарной системы. Можно полагать, что реакционная способность сольватов различна и зависит от их строения и устойчивости. Поскольку сольватация ацилирующих агентов не оказывает заметного влияния на скорость ацилирования, константы скорости рассматриваемых реакций могут быть связаны со строением и свойствами Н-комплексов смешанных аминов с компонентами водно-органических растворителей.

С целью анализа роли специфической сольватации жирноароматических аминов в кинетике аренсульфонилования, в работе [115] проведено квантово-химическое моделирование сольваток комплексов *N*-метиланилина (*N*-МА) и *N*-этиланилина (*N*-ЭА) с водой, 1,4-диоксаном (*Diox*) и этанолом (*EtOH*) состава *N*-МА·2 H₂O; *N*-МА·H₂O·*EtOH*; *N*-МА·H₂O·*Diox*; *N*-ЭА·2 H₂O; *N*-ЭА·H₂O·*EtOH*; *N*-ЭА·H₂O·*Diox*. Моделирование сольватов проводили в супермолекулярном приближении с полной оптимизацией геометрических параметров. Некоторые результаты расчетов приведены в табл. 1.19.

Из табл. 1.19 видно, что энергии комплексообразования ($\Delta E_{\text{к}}$) всех сольваток комплексов имеют высокие отрицательные значения, что свидетельствует об устойчивости этих частиц и высокой вероятности их присутствия в растворе.

Таблица 1.19.

**Квантово-химические параметры сольваток комплексов
N-метиланилина и N-этиланилина, HF/6-31(d)[115]**

Комплекс	$-\Delta E_{\text{к}},$ кДж·моль ⁻¹	$E_{\text{ВЗМО}},$ эВ	$C_{2\text{pz}}(\text{N})^2$	$\varphi_{2\text{pz}}(\text{N})$	$q(\text{N}),$ а.е.з.	$r(\text{N-H}),$ Å
<i>N</i> -МА·2 H ₂ O	29	-7,95	0,163	1,418	-0,832	0,999
<i>N</i> -МА·H ₂ O·EtOH	31	-7,89	0,231	1,538	-0,835	0,999
<i>N</i> -МА·H ₂ O·Diox	37	-7,86	0,178	1,443	-0,861	0,997
<i>N</i> -ЭА·2 H ₂ O	36	-7,97	0,306	1,703	-0,846	1,001
<i>N</i> -ЭА·H ₂ O·EtOH	50	-7,73	0,279	1,623	-0,859	1,000
<i>N</i> -ЭА·H ₂ O·Diox	45	-7,81	0,237	1,562	-0,878	1,001

При сопоставлении геометрических и зарядовых характеристик реакционных центров – иминогрупп сольватированных аминов, с константами скоростей реакций *N*-метиланилина и *N*-этиланилина с 3-нитробензолсульфонилхлоридом никакого соответствия установлено не было. В настоящей работе нами показано, что реакции ацилирования алифатических аминов и α-аминокислот являются орбитально-контролируемыми, причем величины заселенностей ($\varphi_{2\text{pz}}(\text{N})$) и вкладов $2p_z$ -АО азота в ВЗМО ($C_{2\text{pz}}(\text{N})^2$) могут служить дескрипторами реакционной способности аминосоединений и их молекулярных комплексов с компонентами растворителей [116-118]. Поэтому проводилось сопоставление кинетических данных реакций *N*-алкиланилинов с 3-нитробензолсульфонилхлоридом с характеристиками $2p_z$ -АО азота в сольватных комплексах *N*-метиланилина и *N*-этиланилина. Было установлено, что наблюдаемое экспериментально повышение k аренсульфонилирования в водных спиртах по сравнению с водным 1,4-диоксаном (см. рис. 1.2, табл. 1.14, 1.15) согласуется с более высокими значениями заселенностей и вкладов $2p_z$ -АО азота в ВЗМО в комплексах состава *амин*·H₂O·EtOH, по сравнению с комплексами *амин*·H₂O·Diox (табл. 1.19).

Изменение соотношения реакционной способности *N*-метиланилина и *N*-этиланилина при увеличении доли воды в бинарном растворителе (см. табл. 1.14, 1.15, рис. 1.2) также можно объяснить в рамках QSPR-подхода. Следует отметить, что во всех комплексах молекула воды (или одна из молекул воды) является Н-донором, образуя водородную связь со сво-

бодной электронной парой азота, а молекула неводного компонента растворителя или вторая молекула воды служит Н-акцептором, образуя связь с водородом аминогруппы.

Можно полагать, что при небольших концентрациях воды в бинарных системах *N*-этиланилин и *N*-метиланилин существуют в основном в виде смешанных комплексов состава *N*-ЭА·H₂O·Solv и *N*-МА·H₂O·Solv. Судя по более высоким величинам $\varphi_{2pz}(N)$ и $C_{2pz}(N)^2$, частицы *N*-ЭА·H₂O·Solv должны быть более реакционноспособны, чем *N*-МА·H₂O·Solv. Однако при образовании переходного состояния необходимы затраты энергии на разрыв Н-связи с молекулой воды, являющейся Н-донором (рис. 1.4).

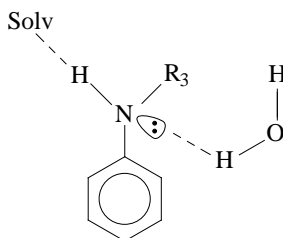


Рис. 1.4. Структура сольватов *N*-алкиланилинов с компонентами бинарных растворителей; Solv – молекула этанола или 1,4-диоксана

Энергозатраты будут выше в случае более устойчивых комплексов *N*-ЭА·H₂O·Solv, имеющих более высокие абсолютные величины энергий комплексообразования ΔE_k (табл. 1.19). За счет этого реакционная способность *N*-ЭА·H₂O·Solv в средах с большой долей органического компонента будет ниже, чем *N*-МА·H₂O·Solv.

С ростом содержания воды равновесие в растворе может смещаться в сторону комплексов *N*-ЭА·2H₂O и *N*-МА·2H₂O. Дигидраты *N*-этиланилина должны быть более реакционноспособны, чем дигидраты *N*-метиланилина, имеющие более низкие значения $C_{2pz}(N)^2$ и $\varphi_{2pz}(N)$. В результате константа скорости реакции *N*-этиланилина с 3-нитробензолсульфонилхлоридом при увеличении доли воды в обеих бинарных системах повышается по сравнению с *k* аренсульфонилирования *N*-метиланилина. За счет того, что комплексы *N*-ЭА·2H₂O являются самыми реакци-

онноспособными из всех моделируемых структур (табл. 1.19), при $X_1=0,8$ константа скорости реакции *N*-этиланилин + 3-нитробензолсульфонилхлорид в водном 1,4-диоксане становится больше, чем в водном этаноле.

Таким образом, инверсия отношения скоростей реакций 3-нитробензолсульфонилхлорида с *N*-этиланилином и *N*-метиланилином, происходящая при изменении состава бинарных растворителей, связана с действием ряда факторов. В средах, обогащенных органическим компонентом (1,4-диоксаном или спиртом), преобладающее влияние на реакционную способность аминов оказывают стерические препятствия, создаваемые этильной группой *N*-этиланилина, а также высокие энергозатраты на десольватацию молекулы этого амина перед образованием переходного состояния, что снижает его реакционную способность по сравнению с *N*-метиланилином. Увеличение концентрации воды в системе ведет к усилению влияния электронных эффектов заместителей в аминогруппе и образованию реакционноспособных дигидратов *N*-этиланилина, за счет чего скорость его реакции с 3-нитробензолсульфонилхлоридом становится выше скорости аренсульфонилирования *N*-метиланилина.

Необходимо отметить, что скорости изученных реакций во всех исследованных водно-органических системах невелики, поэтому в работе [113] был проведен поиск катализатора. Известно [119], что каталитическое влияние на скорость аренсульфонилирования оказывают третичные амины, гексаметилфосфотриамин и диметилсульфоксид, причем последний рассматривается в фармацевтической химии как перспективный растворитель лекарственных препаратов. Известно [120], что многие реакции, катализируемые основаниями, идут в диметилсульфоксиде существенно быстрее, чем в протонных растворителях. В связи с этим в [113] было изучено влияние диметилсульфоксида на скорость реакции *N*-метиланилина с 3-нитробензолсульфонилхлоридом в растворителе вода – 1,4-диоксан. Использовать диметилсульфоксид как компонент бинарного водно-органического растворителя не представлялось возможным, т.к., согласно данным литературы [121], сульфонилхлориды нестабильны в диметилсульфоксиде в связи с протеканием побочных реакций. В табл. 1.20 приведены значения констант скорости

реакции *N*-метиланилина с 3-нитробензолсульфонилхлоридом при использовании диметилсульфоксида в качестве каталитической добавки.

Таблица 1.20.

Константы скорости реакции *N*-метиланилина с 3-нитробензолсульфонилхлоридом в растворителе вода – 1,4-диоксан в присутствии добавки диметилсульфоксида (ДМСО), $\omega_{\text{H}_2\text{O}} = 35$ масс.%; 298 К [113]

$c_{\text{ДМСО}}, \text{моль} \cdot \text{л}^{-1}$	$k \cdot 10^2, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	$c_{\text{ДМСО}}, \text{моль} \cdot \text{л}^{-1}$	$k \cdot 10^2, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$
0	11,40	0,009	62,10
0,002	170,00	0,01	50,00
0,006	96,30		

Из данных табл. 1.20 следует, что добавление диметилсульфоксида приводит к росту констант скорости, причем, чем меньше концентрация диметилсульфоксида, тем скорость реакции выше. Обнаруженный экспериментальный факт, по всей видимости, может быть объяснен протеканием побочных реакций при эквимольных соотношениях диметилсульфоксида и 3-нитробензолсульфонилхлорида. Ускоряющее действие добавки диметилсульфоксида обусловлено его способностью проявлять свойства основного катализатора, активирующего *N*-алкиланилин за счет переноса аминного протона на атом кислорода группы S=O.

Следует иметь в виду, что в водно-органических средах, наряду с аренсульфонилированием *N*-алкиланилинов, всегда протекает гидролиз хлорангидрида, что приводит к образованию в системе примеси аренсульфоновой кислоты. В связи с этим в [113] было проанализировано влияние содержания воды в водно-эфирных растворителях на выход целевых продуктов реакции – аренсульфо(*N*-алкил)анилидов, при разных начальных концентрациях реагентов. На основании кинетических данных (табл. 1.15, 1.16 и 1.18) путем решения системы дифференциальных уравнений (1.25 и 1.26) методом Рунге-Кутты 4-го порядка был выполнен расчёт выхода продукта аренсульфонилирования ($\eta_{\text{ан}}$) в водно-органических растворителях:

$$\begin{cases} d\eta_{\text{ац}}/d\tau = 2kC_a(1 - \eta_{\text{ац}} - \eta_r)^2 & (1.25) \\ d\eta_r/d\tau = k_r(1 - \eta_{\text{ац}} - \eta_r) & (1.26), \end{cases}$$

где η_r - процент примеси аренсульфоокислоты. Результаты расчетов $\eta_{\text{ац}}$ при полном завершении реакции приведены в табл. 1.21.

Таблица 1.21.

Выходы продуктов аренсульфонилирования *N*-алкиланилинов ($\eta_{\text{ац}}$) в водно-органических растворителях; 298 К; начальная концентрация амина $c^0 = 0,5$ моль·л⁻¹ [113]

$\omega_{\text{H}_2\text{O}}$, масс. %	$\eta_{\text{ац}}$	$\omega_{\text{H}_2\text{O}}$, масс. %	$\eta_{\text{ац}}$	$\omega_{\text{H}_2\text{O}}$, масс. %	$\eta_{\text{ац}}$
<i>N</i> -метиланилин + 3-нитробензолсульфонилхлорид; вода – 1,4-диоксан					
10	0,991	25	0,980	45	0,967
15	0,988	30	0,982	50	0,971
20	0,980	40	0,976	55	0,975
<i>N</i> -этиланилин + 3-нитробензолсульфонилхлорид; вода – 1,4-диоксан					
20	0,975	25	0,982	30	0,987
<i>N</i> -этиланилин + 4-метилбензолсульфонилхлорид; вода – 1,4-диоксан					
10	0,975	25	0,975	40	0,991
15	0,982	30	0,978	45	0,992
20	0,987	35	0,987	50	0,992
<i>N</i> -метиланилин + 3-нитробензолсульфонилхлорид; вода – тетрагидрофуран					
25	0,970	35	0,975	45	0,981
30	0,976	40	0,980	50	0,986

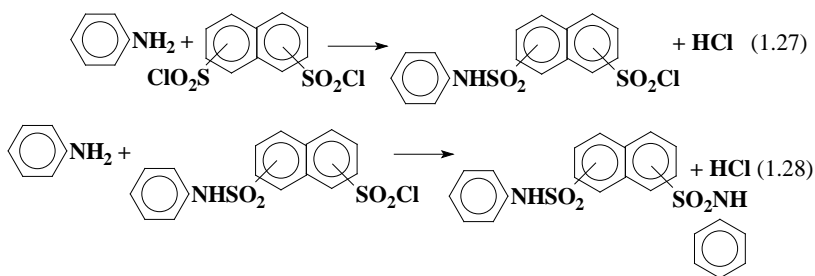
Данные расчетов свидетельствуют о том, что для всех составов рассматриваемых растворителей выход целевых продуктов превышает 90 %, в связи с чем все указанные среды могут быть рекомендованы для синтеза аренсульфо(*N*-алкил)анилидов.

1.5. Аминолиз сульфонилхлоридов и дисульфонилхлоридов нафталинового ряда

До недавнего времени практически не изученной оставалась реакционная способность хлорангидридов сульфоновых кислот и дихлорангидридов дисульфоновых кислот ряда нафта-

лина в реакции с ароматическими аминами, что связано со сложностью получения нафталинсульфоновых кислот – продуктов в синтезе их хлорангидридов. Особую трудность представляет разделение смеси образующихся изомеров и выделение индивидуальных продуктов. Вместе с тем эти соединения по своей структуре и свойствам близки к сульфонилхлоридам ряда бензола и поэтому интересны как объекты исследования в аренсульфонилировании аминов. Известно [122], что нафталин является типичным ароматическим соединением, наиболее близким к бензолу по энергетическим критериям ароматичности – энергии резонанса Дьюара. В расчете на один π -электрон она составляет: для бензола – $4.875 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$, для нафталина – $4.125 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$.

Как было показано в работах [26, 123], реакционная способность сульфонилхлоридных групп в симметричных дисульфонилхлоридах рядов бензола и нафталина приблизительно равны, поэтому реакция анилина с дихлорангидридами нафталиндисульфоновых кислот идет последовательно по каждой из SO_2Cl -групп:



На первой стадии вероятность вступления в реакцию обеих функциональных групп одинакова, поэтому для определения константы скорости реакции следует учитывать статистическую поправку (P), равную числу симметричных центров у субстрата, в нашем случае $P = 2$. В работах [28, 124] исследована кинетика аренсульфонилирования анилина 1- и 2-нафталинсульфонилхлоридами, а также 1,5-, 2,6- и 2,7-нафталиндисульфонилхлоридами в смесях 2-пропанола с метилэтилкетон и ацетонитри-

лом. Кинетические характеристики этих процессов, определенные с использованием спектрофотометрического индикаторного метода, представлены в табл. 1.22.

Таблица 1.22.

**Значения констант скорости аренсульфонирования анилина
сульфонилхлоридами и дисульфонилхлоридами нафталина
в бинарных органических растворителях; 298 К**

X ^{**} , мол. доля	k · 10 ² , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹		
	Растворитель: 2-пропанол–метилэтилкетон		
	1-нафталин- сульфонилхлорид	2-нафталин- сульфонилхлорид	1,5-нафталин- дисульфонилхлорид
0	0.071 ± 0.001	0.26 ± 0.01	0.50 ± 0.01
0.29	0.074 ± 0.001	0.27 ± 0.05	0.66 ± 0.02
0.48	0.30 ± 0.02	0.69 ± 0.07	1.05 ± 0.31
0.77	0.61 ± 0.09	1.59 ± 0.04	1.60 ± 0.11
1	1.27 ± 0.01	4.85 ± 0.20	–
	Растворитель: 2-пропанол–ацетонитрил		
	2,6-нафталинди- сульфонилхлорид	2,7-нафталинди- сульфонилхлорид	1,5-нафталинди- сульфонилхлорид
0	5.08 ± 0.07	4.66 ± 0.04	4.64 ± 0.31
0.14	7.80 ± 0.11	7.78 ± 0.15	7.75 ± 0.34
0.31	10.39 ± 0.22	10.26 ± 0.15	9.44 ± 0.19
0.51	11.66 ± 0.16	10.66 ± 0.14	9.88 ± 0.18
0.73	15.74 ± 0.36	12.33 ± 0.17	10.60 ± 0.34
1	16.20 ± 0.17	18.44 ± 0.64	–

* В расчете на одну сульфонилхлоридную группу.

** Приведена мольная доля 2-пропанола.

Данные табл. 1.22 указывают на более высокую реакционную способность 2-нафталинсульфонилхлорида в реакции ацилирования анилина по сравнению с 1-нафталинсульфонилхлоридом. Аналогичный эффект наблюдается при изучении кинетики гидролиза указанных сульфонилхлоридов [125]. Возможной причиной этого может служить влияние атома водорода в *пери*-положении нафталинового скелета, образующего внутримолекулярную водородную связь с атомом кислорода суль-

фонильной группы, что приводит к созданию устойчивого шестичленного цикла [126] и уменьшению положительного заряда на атоме серы из-за перераспределения электронной плотности.

В случае 1,5-нафталиндисульфонилхлорида наблюдается возрастание скорости реакции по сравнению с k реакции анилина с 1-нафталинсульфонилхлоридом, что связано с увеличением электронного дефицита на атоме серы сульфонильной группы при введении акцепторного заместителя SO_2Cl в положение 5. Следует отметить приблизительно одинаковую передачу электронных эффектов заместителей в положении 1,5 нафталинового скелета и 1,4 в случае дисульфонилхлорида бензола: отношение k реакции анилина с 1,5-нафталиндисульфонилхлоридом к k реакции с участием 1-нафталинсульфонилхлорида равно ~ 7 , такое же отношение констант скорости наблюдается в случае 1,4-бензолдисульфонилхлорида и бензолсульфонилхлорида [123]. Интересным, на наш взгляд, также является экспериментально установленный факт близкой реакционной способности изомерных дисульфонилхлоридов нафталина в системе 2-пропанол – ацетонитрил. Исследование температурной зависимости константы скорости реакции анилина с 1,5-нафталиндисульфонилхлоридом и 2,7-нафталиндисульфонилхлоридом в растворителе 2-пропанол (0.73 м. д.) – ацетонитрил показало, что активационные параметры этих реакций в пределах ошибок их определения приблизительно одинаковы: $E_a = (43.4 \pm 6.2)$ и (41.6 ± 6.6) кДж·моль⁻¹, $-\Delta S^\ddagger = (125.5 \pm 18.6)$ и (131.3 ± 19.8) Дж·моль⁻¹·К⁻¹ соответственно. Это указывает на единый механизм взаимодействия анилина со сравниваемыми нафталиндисульфонилхлоридами.

Состав бинарного растворителя однотипно влияет на константу скорости аминолиза изученных сульфонилхлоридов и дисульфонилхлоридов нафталинового ряда: наблюдается рост k с увеличением доли 2-пропанола в смеси. Уравнения зависимости константы скорости аренсульфонилирования анилина от мольной доли 2-пропанола (X_1) и метилэтилкетона (X_2) в растворителе имеют вид:
для 1-нафталинсульфонилхлорида:

$$k = (1.27 \pm 0.02) \cdot 10^{-2} X_1 + (0.071 \pm 0.001) \cdot 10^{-2} X_2 - (1.74 \pm 0.25) \cdot 10^{-2} X_1 X_2; \quad (1.29)$$

для 2-нафталинсульфонилхлорида:

$$k = (4.85 \pm 0.20) \cdot 10^{-2} X_1 + (0.261 \pm 0.015) \cdot 10^{-2} X_2 - (1.01 \pm 0.27) \cdot 10^{-1} X_1 X_2; \quad (1.30)$$

в растворителе 2-пропанол (X_1) – ацетонитрил (X_2)

для 2,6-нафталиндисульфонилхлорида:

$$k = (16.20 \pm 0.17) \cdot 10^{-2} X_1 + (5.08 \pm 0.07) \cdot 10^{-2} X_2 + (2.13 \pm 0.56) \cdot 10^{-1} X_1 X_2 - (2.04 \pm 0.30) \cdot 10^{-1} X_1 X_2^2; \quad (1.31)$$

для 2,7-нафталиндисульфонилхлорида:

$$k = (18.44 \pm 0.64) \cdot 10^{-2} X_1 + (4.66 \pm 0.04) \cdot 10^{-2} X_2 - (2.29 \pm 0.12) \cdot 10^{-1} X_1 X_2 + (3.95 \pm 0.28) \cdot 10^{-1} X_1 X_2^2 \quad (1.32).$$

Погрешность прогнозирования k по данным уравнениям не превышает 2–5 %.

Параллельно с кинетическим экспериментом было проведено теоретическое изучение энергетических и электронных характеристик молекул нафталинсульфонилхлоридов и нафталиндисульфонилхлоридов путем квантовохимических расчетов методом *HF/6-31G(d,p)*. Как будет показано ниже (разд. 1.7, 2.4, 3.4, 4.4), среди возможных механизмов реакций ацилирования наиболее вероятным представляется S_N2 -механизм, согласно которому скорость процесса лимитируется образованием связи N–S и разрывлением связи S–Cl в переходном состоянии. С точки зрения квантовой химии, переходное состояние будет образовываться за счет взаимодействия ВЗМО анилина и НСМО сульфонилхлорида. В связи с тем, что в изучаемой реакции изменялась только структура ацилирующего агента, в первую очередь были проанализированы вклады орбиталей атома (или атомов) серы в образование НСМО нафталинсульфонилхлоридов и нафталиндисульфонилхлоридов (табл. 1.23).

Таблица 1.23.

**Рассчитанные методом $HF/6-31G(d,p)$ коэффициенты
при валентно расщепленных АО атома серы в НСМО
нафталинсульфонилхлоридов и нафталиндисульфонилхлоридов**

АО	Вклады АО в НСМО (C_i)				
	1- нафталин- сульфо- нилхлорид	2- нафталин- сульфо- нилхлорид	1,5- нафталин- дисульфо- нилхлорид	2,6- нафталин- дисульфо- нилхлорид	2,7- нафталин- дисульфо- нилхлорид
3s	0.104	0.086	0.048/0.051	0.043/0.045	0.036/0.036
3p _x	0.016	0.003	0.013/0.004	0.004/0.014	0.002/0.004
3p _y	0.003	0.025	0.008/0.007	0.009/0.004	0.008/0.011
3p _z	0.265	0.250	0.176/0.163	0.151/0.153	0.124/0.124
3s'	0.289	0.276	0.106/0.117	0.145/0.157	0.126/0.135
3p _x '	0.055	0.013	0.008/0.008	0.030/0.037	0.040/0.037
3p _y '	0.035	0.051	0.034/0.038	0.033/0.027	0.025/0.034
3p _z '	0.260	0.295	0.170/0.147	0.193/0.199	0.164/0.163
3d _{xy}	0.005	0.003	0.001/0.001	0.011/0.011	0.001/0.005
3d _{yz}	0.032	0.069	0.053/0.049	0.032/0.036	0.020/0.031
3d _{z2}	0.002	0.005	0.021/0.017	0.001/0.001	0.007/0.006
3d _{x2-y2}	0.058	0.011	0.006/0.009	0.049/0.045	0.040/0.031
3d _{x2-y2}	0.004	0.014	0.000/0.000	0.005/0.007	0.006/0.005

Как видно из табл. 1.23, наибольший вклад в НСМО всех изученных хлорангидридов и дихлорангидридов сульфоновых кислот нафталинового ряда вносят 3s- и 3p_z-орбитали атома серы. Получена удовлетворительная корреляция логарифмов констант скоростей lg k реакций анилина с нафталинсульфонилхлоридами и нафталиндисульфонилхлоридами в 2-пропанол от абсолютной величины коэффициентов при указанных атомных орбиталях серы в соответствующих НСМО (1.33)

$$\lg k = (1.03 \pm 0.41) + (3.43 \pm 2.65)C_{3s} - (12.85 \pm 3.90)C_{3p_z}, \quad r = 0.960 \quad (1.33)$$

Это указывает на возможность использования коэффициентов АО третьего энергетического уровня (3s и 3p_z) в НСМО нафталинсульфонилхлоридов и нафталиндисульфонилхлоридов в качестве дескрипторов их реакционной способности.

Величины эффективных зарядов на атоме серы в ряду рассматриваемых нафталинсульфонилхлоридов и нафталиндисуль-

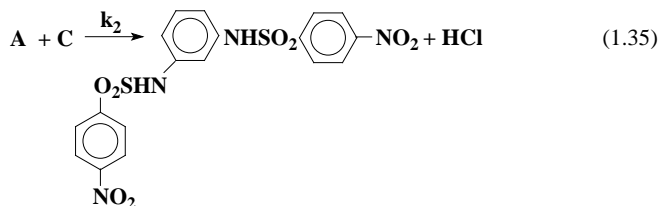
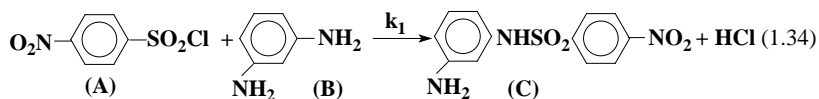
фонилхлоридов близки и варьируются в интервале $1.485 \div 1.511$ а.е., что позволяет высказать предположение о преобладании изучаемой реакции орбитального контроля по сравнению с зарядовым.

1.6. Реакционная способность арендиаминов и дихлорангидридов арендисульфоновых кислот

Особый интерес с точки зрения синтеза полимеров представляют реакции между ароматическими диаминами и дихлорангидридами ароматических дисульфокислот. Следует отметить, что реакционная способность аминогрупп ароматических диаминов в ацилировании детально исследована в работах [127-130], вместе с тем кинетические данные реакций с участием ароматических дисульфонилов довольно ограничены [26, 123]. В связи с этим в текущем разделе обобщены результаты представленных в литературе и выполненных нами кинетических исследований реакций ацильного переноса с участием диаминов и дисульфонилов в неводных средах, а также рассмотрена кинетика первых стадий поликонденсации этих соединений.

1.6.1. Прогнозирование реакционной способности арендиаминов в реакции с аренсульфонилхлоридами

Аренсульфонилирование арендиамина хлорангидридом ароматической сульфоновой кислоты протекает в две стадии. В качестве примера реакции между монофункциональным (**A**) и бифункциональным (**B**) соединениями представлено взаимодействие *m*-фенилендиамина с 4-нитробензолсульфонилхлоридом.



где k_1 и k_2 – константы скорости первой и второй стадий. Реакции (1.34) и (1.35) описываются системой кинетических уравнений

$$\begin{cases} \frac{dc_A}{dt} = -k_1 c_A c_B - k_2 c_A c_C, & (1.36) \\ \frac{dc_B}{dt} = -k_1 c_A c_B. & (1.37) \end{cases}$$

Значения k_1 и k_2 могут быть рассчитаны с использованием полученного нами корреляционного уравнения (1.38) [102]:

$$\lg k = (-1.16 \pm 0.01) - (2.15 \pm 0.04)\sigma^- + (1.09 \pm 0.03)\sigma + (1.00 \pm 0.01)S - (0.89 \pm 0.09)\sigma^-\sigma + (0.50 \pm 0.09)\sigma^-S - (0.18 \pm 0.05)\sigma S - (0.90 \pm 0.33)\sigma^-\sigma S; \quad (1.38)$$

где σ^- и σ – постоянные заместителей в аренамине и аренсульфонилхлориде соответственно, S – параметр растворителя, $S = \lg(k_{0j}/k_{00})$, k_{0j} – константа скорости реакции анилина с бензолсульфонилхлоридом в j -ом растворителе ($\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$), k_{00} – константа скорости реакции анилина с бензолсульфонилхлоридом в стандартном растворителе – метаноле. Параметры S изученных растворителей представлены в табл. 1.24.

Таблица 1.24

Значения параметра растворителя $S = \lg (k/k_0)$
 $(k_0 = 6.86 \cdot 10^{-2} \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1} [92])$

Растворитель	S	Растворитель	S
Нитробензол	-2.57	Метанол	0
Нитрометан	-0.77	Этанол	-0.22
Бензонитрил	-1.88	Пропанол	-0.35
Ацетонитрил	-0.96	2-Пропанол	-0.17
Ацетон	-1.75	Бутанол	-0.46
Метилэтилкетон	-2.07	<i>трет</i> -Бутанол	-0.61
Ацетофенон	-1.75	Пентанол	-0.57
Этилацетат	-3.00	Гексанол	-0.66
N,N-Диметилацетамид	0.12	Гептанол	-0.67

Рассчитанные значения констант скоростей реакций некоторых диаминов с 4-нитробензолсульфонилхлоридом представлены в табл. 1.25.

Таблица 1.25.

Значения констант скоростей первой (k_1 , л·моль⁻¹·с⁻¹) и второй (k_2 , л·моль⁻¹·с⁻¹) стадий взаимодействия биядерных мостиковых диаминов ($4\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{-M-C}_6\text{H}_4\text{NH}_2\text{-4'}$, где M – мостиковая группа) с 4-нитробензолсульфонилхлоридом; 298 К

M	Растворители								
	ацетонитрил [128]			2-пропанол			нитробензол		
	k_1	k_2	k_1'/k_2	k_1	k_2	k_1'/k_2	k_1	k_2	k_1'/k_2
-CH ₂ -	0.310	0.096	1.61	1.838	0.463	1.98	$1.34 \cdot 10^{-2}$	$3.81 \cdot 10^{-3}$	1.76
-S-	0.071	0.006	6.02	0.576	0.025	11.5	$5.12 \cdot 10^{-3}$	$3.34 \cdot 10^{-4}$	7.66
-O-	0.578	0.079	3.66	4.258	0.372	5.72	$2.70 \cdot 10^{-2}$	$3.17 \cdot 10^{-3}$	4.26
-	0.183	0.022	4.16	1.514	0.102	7.42	$1.14 \cdot 10^{-2}$	$1.09 \cdot 10^{-3}$	5.25

* $k_1' = k_1/2$ (в расчете на одну аминогруппу).

Из табл. 1.25 следует, что относительная реакционная способность (k_1'/k_2) аминогрупп в биядерных мостиковых диаминах зависит от природы растворителя, величина k_1'/k_2 , как правило, больше в тех растворителях, в которых быстрее протекает реакция (2-пропанол). Данные работы [128] свидетельствуют о

том, что в ряду диаминов: $1,3-(\text{NH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4 > 4\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{-S-C}_6\text{H}_4\text{NH}_2\text{-4}' > 4\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NH}_2\text{-4}' > 4\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{NH}_2\text{-4}' > 4\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{NH}_2\text{-4}'$ наибольшее значение k_1'/k_2 наблюдается для *m*-фенилендиамина: в ацетонитриле относительная реакционная способность аминогрупп составляет 18.5.

О надежности прогнозирования констант скорости k_1 и k_2 можно судить при сопоставлении опытных и расчетных кинетических кривых реакции диаминов с ароматическими сульфонилахлоридами. Система кинетических уравнений (1.36, 1.37) при условии $c_A^0 = 2c_B^0$ с учетом материального баланса и обозначений $c_A/c_A^0 = 1 - \alpha$ и $c_B/c_B^0 = 1 - \beta$ преобразуется к виду

$$\begin{cases} \frac{d\alpha}{d\tau} = k_2 c_A^0 (1-\alpha)^2 - (k_2 - k_1/2) c_A^0 (1-\alpha)(1-\beta), \\ \frac{d\beta}{d\tau} = k_1 c_A^0 (1-\alpha)(1-\beta). \end{cases} \quad (1.39)$$

$$(1.40)$$

Расчет α и β в различные промежутки времени τ выполняли с использованием метода Рунге-Кутты 4-го порядка. Экспериментальные и рассчитанные кинетические кривые для одной из реакций представлены на рис. 1.5.

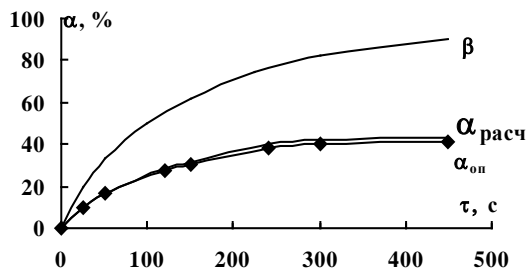


Рис. 1.5. Кинетические кривые (опытные и расчетные) реакции: $4\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{Cl} + 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NH}_2\text{-4}'$; растворитель: 2-пропанол; $c^0 = 5 \cdot 10^{-3}$ моль·л⁻¹; 298 К; $k_1 = 0.757$, $k_2 = 0.102$ (л·моль⁻¹·с⁻¹).

Хорошее согласие опытных и расчетных данных (рис. 1.5) указывает на возможность прогнозирования констант скорости аренсульфонилирования диаминов на основе корреляционного уравнения (1.38).

1.6.2. Реакционная способность ароматических дисульфонилхлоридов в реакции с анилином

В литературе практически отсутствуют данные о реакционной способности дихлорангидридов ароматических дисульфокислот в реакции с ароматическими аминами [26, 123]. Нами исследована кинетика аренсульфонилирования анилина биядерными мостиковыми дисульфонилхлоридами в ацетонитриле [29, 32, 85]. В качестве ацилирующих агентов были выбраны дисульфонилхлориды вида $4\text{-ClO}_2\text{S-C}_6\text{H}_4\text{-M-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{Cl-4'}$, где М: О, S, CH_2 , а также 4,4'-дифенилдисульфонилхлорид, 3,3'-дифенилсульфондисульфонилхлорид и 4,4'-дихлор-3,3'-дифенилсульфондисульфонилхлорид. В связи с тем, что относительная реакционная способность сульфонилхлоридных групп в 1,3- и 1,4-бензолдисульфонилхлоридах близка к единице [26, 123], можно утверждать, что $\text{SO}_2\text{Cl-}$ группы мостиковых арендисульфонилхлоридов проявляют одинаковую реакционную способность по отношению к анилину. Кинетические характеристики аренсульфонилирования анилина биядерными мостиковыми дисульфонилхлоридами в ацетонитриле представлены в табл. 1.26.

Данные табл. 1.26 указывают на то, что константа скорости ацилирования анилина 4,4'-дифенилметандисульфонилхлоридом близка по величине константе скорости реакции анилина с бензолсульфохлоридом (табл. 1.7, поз.1), а для реакций с участием остальных мостиковых дисульфонилхлоридов величина k существенно выше этого значения. Введение дополнительных заместителей (Cl) в положения 4 и 4' бензольных ядер 3,3'-дифенилсульфондисульфонилхлорида не оказывает существенного влияния на скорость реакции.

В работах Л. М. Литвиненко с сотрудниками [131–133] в качестве удобной меры, характеризующей проводимость молекулярной системы по отношению к электронному влиянию двух заместителей, расположенных на разных ее концах, был введен фактор f . Применительно к нашей реакции он равен отношению константы скорости ацилирования анилина биядерным мостиковым сульфонилхлоридом к константе скорости реакции анилина с соответствующим дисульфонилхлоридом. Для системы –

Таблица 1.26.

**Значения констант скорости и активационные параметры
реакции анилина с биядерными мостиковыми
дисульфонилхлоридами в ацетонитриле**

Ацилирующий агент	T, K	$k \cdot 10^2$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	E _a , кДж·моль ⁻¹	-ΔS [‡] , Дж·моль ⁻¹ ·K ⁻¹
4,4'-Дифенил- дисульфонилхлорид	298	2.65 ± 0.06	32 ± 2	176 ± 6
	308	3.93 ± 0.03		
	318	5.91 ± 0.11		
4,4'-Дифенилоксид- дисульфонилхлорид	298	1.12 ± 0.04	33 ± 2	179 ± 7
	308	1.54 ± 0.01		
	318	2.58 ± 0.04		
4,4'- Дифенилсульфид- дисульфонилхлорид	298	1.56 ± 0.03	31 ± 2	184 ± 6
	308	2.23 ± 0.04		
	318	3.40 ± 0.04		
4,4'-Дифенилметан- дисульфонилхлорид	298	0.90 ± 0.02	32 ± 2	184 ± 6
	308	1.38 ± 0.01		
	318	2.04 ± 0.02		
3,3'- Дифенилсульфон- дисульфонилхлорид	298	7.14 ± 0.15	37 ± 2	152 ± 7
	308	10.6 ± 0.3		
	318	18.0 ± 0.4		
4,4'-Дихлор-3,3'- дифенилсульфон- дисульфонилхлорид	298	7.51 ± 0.26	39 ± 3	144 ± 10
	308	12.1 ± 0.3		
	318	20.0 ± 0.7		

* В расчете на одну сульфонилхлоридную группу.

C₆H₄-SO₂-C₆H₄- f-фактор оказался равным 0.71, что указывает на невысокую проводимость этой молекулярной системы.

Полученные нами кинетические данные для реакции анилина с биядерными мостиковыми дисульфонилхлоридами были использованы для расчета значений σ для заместителей, содержащих сульфонилхлоридную группу -M-C₆H₄SO₂Cl-4'. Предварительно была изучена кинетика ацилирования анилина монозамещенными бензолсульфонилхлоридами в ацетонитриле и получено уравнение регрессии:

$$\lg k = (-2.10 \pm 0.13) + (1.47 \pm 0.25)\sigma; r = 0.995; n = 6 \quad (1.41)$$

Значения постоянных заместителей, рассчитанные по уравнению (1.41), представлены в табл. 1.27. В связи с тем, что сульфонилхлоридная группа по своим электроноакцепторным свойствам близка к нитрогруппе, можно сопоставить рассчитанные нами величины σ для заместителей $n\text{-M-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl-4'}$ со значениями σ для заместителей $n\text{-M-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4'}$, полученными по данным [131–133]. Для сравниваемых заместителей значения σ оказались близки: при $\text{M} = \text{CH}_3$ $\Delta\sigma = 0$, при $\text{M} = \text{O}$ $\Delta\sigma = 0.04$.

Таблица 1.27.

Значения постоянных заместителя σ

Заместитель	σ	Заместитель	σ
$n\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl-4'}$	0.03	$n\text{-S-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl-4'}$	0.20
$n\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl-4'}$	0.10	$m\text{-SO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl-4'}$	0.65
$n\text{-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl-4'}$	0.35		

Величины σ заместителей вида $\text{-M-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ в бензол-сульфонилхлориде были определены также в работах [134, 135] по данным электрохимических исследований восстановления биядерных мостиковых дисульфонилхлоридов и гидролиза последних в системе CH_3COOH (80 %) – H_2O (20 %). Полученные данные нами не обсуждаются, т. к. вызывает сомнения предложенный авторами механизм гидролиза дихлорангидрида [135], а также соотношение констант гидролиза по первой и второй сульфонилхлоридным группам (для 4,4'-дифенилсульфиддисульфонилхлорида, например, $k_2/k_1 = 30$). Данные наших кинетических исследований [26, 123], а также работы Р. В. Визгерт [136] указывают на то, что сульфонилхлоридные группы в биядерных мостиковых дисульфонилхлоридах по своей реакционной способности близки.

Полученные нами значения σ заместителей вида $\text{-M-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ были использованы для прогнозирования константы скорости ацилирования анилина 4,4'-дифенилоксиддисульфонилхлоридом и степени превращения реагентов (рис. 1.6) в 2-пропанол при 298 К. На рис. 1.6 для сравнения приведена также экспериментальная кинетическая кривая; опытные и расчетные данные хорошо согласуются.

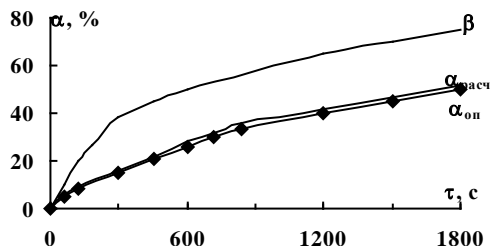
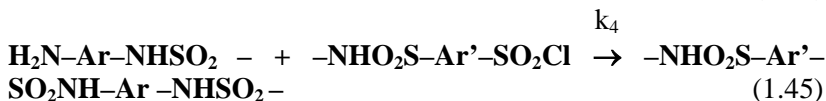
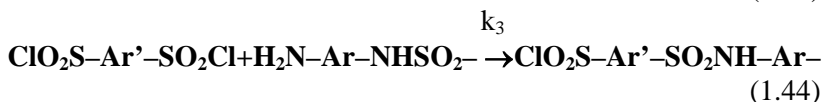
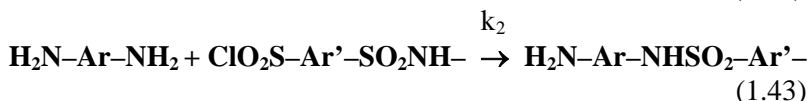
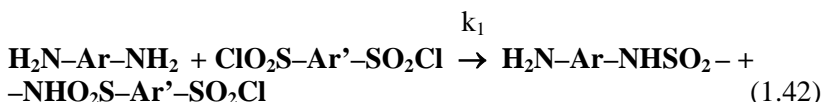


Рис. 1.6. Кинетические кривые (опытные и расчетные) реакции: $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2 + 4\text{-ClO}_2\text{S-C}_6\text{H}_4\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{Cl-4'}$; растворитель: 2-пропанол; $c^0 = 5 \cdot 10^{-3}$ моль·л $^{-1}$; 298 К; $k_1 = 0.121$, $k_2 = 0.060$ (л·моль $^{-1}$ ·с $^{-1}$).

1.6.3. О прогнозировании первых стадий поликонденсации арендиаминов с арендисульфонилхлоридами в неводных средах

Уравнение перекрестной корреляции (1.38) может быть использовано для прогнозирования констант скорости первых стадий поликонденсации ароматических диаминов с дихлорангидридами ароматических дисульфокислот.



где k_1 , k_2 , k_3 и k_4 – константы скорости соответствующих стадий.
Между константами скорости реакций k_1 , k_2 , k_3 , k_4 и кон-

стантами взаимодействия функциональных групп k_1' , k_2' , k_3' , k_4' приняты соотношения:

$$k_1 = 4k_1'; k_2 = 2k_2'; k_3 = 2k_3'; k_4 = k_4'.$$

Статистические поправки (2 и 4) в приведенных выше уравнениях учитывают число реакционных центров в бифункциональных соединениях, участвующих в соответствующих реакциях. Значения k_1 , k_2 , k_3 и k_4 изученных процессов диаминов с дихлорангидридами рассчитывались по корреляционному уравнению (1.38) с использованием величин σ^- и σ , взятых из работ [3, 137].

Скорости процессов (1.42 – 1.45) можно описать системой четырех дифференциальных уравнений (1.46 – 1.49)

$$\left\{ \begin{array}{l} dA/d\tau = -k_1c^0AB - k_2c^0AB \\ dB/d\tau = -k_1c^0AB - k_3c^0Ba \\ da/d\tau = k_1c^0AB - k_3c^0Ba - k_4c^0ab \\ db/d\tau = k_1c^0AB - k_2c^0Ab - k_4c^0ab, \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} (1.46) \\ (1.47) \\ (1.48) \\ (1.49) \end{array}$$

где A , B , a и b – соответственно концентрации (в долях от начальной концентрации c^0 мономера) диамина, дихлорангидрида, амино- и хлорангидридных групп, связанных с полимерными молекулами. В табл. 1.28 приведен пример расчета одной из кинетических кривых для реакции n -бензидина с дихлорангидридом 4,4'-дифенилоксиддисульфокислоты. Степень превращения $\alpha_{расч}$ функциональных групп, связанных с мономерными и полимерными молекулами, рассчитывали по формуле: $\alpha_{расч} = 1 - (A + a/2)$.

Экспериментальная и рассчитанная кинетические кривые представлены на рис. 1.7.

Как видно из рис. 1.7 опытные и рассчитанные значения степени превращения α находятся в хорошем согласии, что указывает на возможность прогнозирования при помощи уравнения (1.38) кинетики поликонденсации арендиаминов с арендисульфонилхлоридами в неводных средах.

Таблица 1.28.

Результаты решения системы дифференциальных уравнений (1.46–1.49) для реакции *n*-бензидина с 4,4'-дифенилоксиддисульфонилхлоридом в 2-пропанол; 298.15 К

τ , с	A	B	a	b	$\alpha_{\text{расч}}$
60	0.8752	0.8779	0.1197	0.1169	6.50
120	0.7722	0.7813	0.2105	0.2015	12.26
240	0.6134	0.6390	0.3354	0.3098	21.89
360	0.4977	0.5404	0.4135	0.3708	29.56
420	0.4512	0.5019	0.4414	0.3907	32.81
540	0.3749	0.4397	0.4821	0.4174	38.41
660	0.3154	0.3919	0.5090	0.4324	43.01
780	0.2680	0.3542	0.5265	0.4403	46.88
900	0.2297	0.3237	0.5377	0.4437	50.15
1020	0.1983	0.2986	0.5444	0.4441	52.95
1140	0.1724	0.2775	0.5478	0.4427	55.37
1260	0.1506	0.2596	0.5490	0.4400	57.49
1380	0.1323	0.2442	0.5484	0.4365	59.35
1500	0.1167	0.2308	0.5465	0.4325	61.01

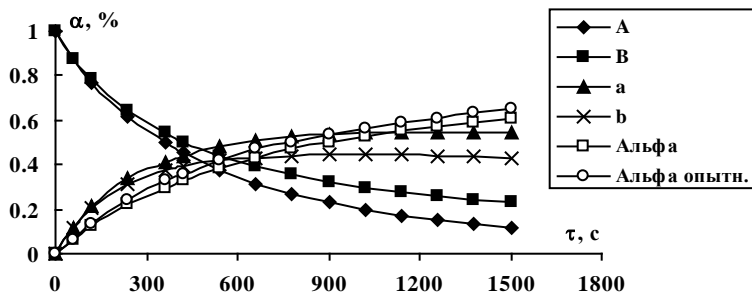


Рис. 1.7. Кинетические кривые (опытные и расчетные) реакции: $4\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NH}_2\text{-4}' + 4\text{-ClO}_2\text{S-C}_6\text{H}_4\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{Cl-4}'$; растворитель: 2-пропанол; $c^0 = 5 \cdot 10^{-3}$ моль·л $^{-1}$; 298 К; $k_1 = 0.459$, $k_2 = 0.230$, $k_3 = 0.068$, $k_4 = 0.033$ (л·моль $^{-1}$ ·с $^{-1}$).

1.7. Механизмы реакций ацильного переноса

Подход к установлению механизмов и переходных состояний реакций ацилирования в результате анализа экспериментальных данных базируется на ряде представлений теории реакционной способности, сформулированных в 30-70 гг. прошлого века в классических работах Эванса и Поляни [138], Хеммонда [139], Свена и Торнтонна [49]. Дальнейшее развитие эти представления получили в работах Дженкса и его последователей [50-74], а также в исследованиях процессов ацильного переноса, проводимых под руководством Л.М. Литвиненко [7-9, 42-48].

Дженкс [50] предложил эмпирический подход к изучению природы нуклеофильных процессов, основанный на сравнении энергии, необходимой для образования переходного состояния в реакциях нуклеофилов ($N:$) с различными субстратами (S), с энергией процесса протонирования нуклеофила:



который рассматривается как модель образования переходного состояния:

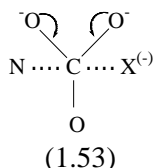
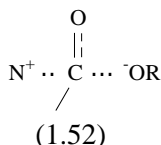


Предполагается, что между этими процессами должна существовать корреляция, поскольку основность характеризует способность соединения отдавать пару электронов протону, при этом образуется связь, основание приобретает положительный заряд; при образовании переходного состояния нуклеофильной реакции также происходит передача электронов субстрату, а на нуклеофиле образуется частичный положительный заряд.

В соответствии с уравнением Бренстеда (1.4), линейность между $\lg k$ реакций и pK_a нуклеофилов действительно наблюдается для многих процессов с их участием [2, 3, 7-11]. Если имеет место высокая чувствительность к основности нуклеофила, как, например, в реакции 4-нитрофенилацетата с анилинами, имидазолами, пиридинами и анионными нуклеофилами, для которой $\beta_{R1}=0,8$, то, согласно [50], на атоме азота в переходном состоянии (1.52) образуется положительный заряд.

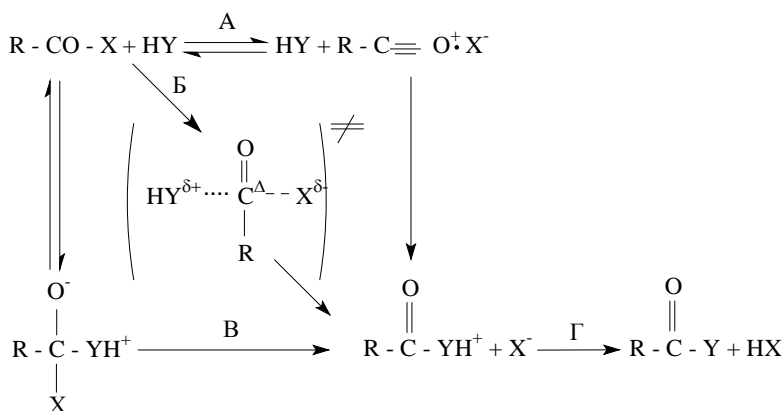
Слабая зависимость констант скорости от основности нуклеофила как, например, в реакции аминов с анионом 4-

нитрофенилфосфата [50], где $\beta_{R1}=0,2$, свидетельствует о том, что в переходном состоянии связь между нуклеофилом и субстратом, а значит, и положительный заряд на азоте, практически не возникает. Вместе с тем, указанные реакции проявляют высокую чувствительность к основности уходящей группы ($\beta_X = -1,2$). На основании этих фактов автор [50] предлагает структуру переходного состояния (1.53), где новая связь почти не образовалась, а связь с уходящей группой сильно разрыхлена.



Общая схема механизма нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода была разработана Л.М. Литвиненко [7, 8]:

Схема 1.1.



HY- нуклеофильный агент (амин, вода, спирт, эфир и т.д.); X - уходящая группа (Hal-, RO-, RCOO- и др.); R = радикал; - образующаяся связь; - - разрыхляющаяся связь.

Согласно схеме 1.1, конечные продукты реакции могут образовываться по трем маршрутам:

1) По ионно-парному механизму (S_N1), когда разрыв связи $C - X$ предшествует образованию связи $C - Y$ (соответствует направлению А).

2) При противоположном порядке изменения связей реализуется механизм присоединения-отщепления ($S_A N$) и реакция протекает через метастабильный тетраэдрический промежуточный продукт (ТПП, интермедиат) (направления В, Г).

3) В соответствии с механизмом одностадийного согласованного замещения (S_N2), при котором разрыхление связи $C - X$ и образование связи $C - Y$ происходят одновременно через переходное состояние (направление Б).

При реализации бимолекулярного согласованного механизма возможны три типа переходных состояний [7, 8]:

- строго согласованное, в котором степени образования связи $C - Y$ и разрыхления связи $C - X$ одинаковы, поэтому величина заряда на атоме C не изменяется ($\Delta=0$);

- S_N1 -подобное, в котором степень разрыхления связи $C - X$ больше степени образования связи $C - Y$, а заряд на атоме углерода увеличивается;

- ТПП-подобное, в котором образование связи $C - Y$ преобладает над разрыхлением связи $C - X$, а заряд на карбоксильной группе снижается.

Впоследствии *схема 1.1* была детализирована В.А. Савеловой и Н.М. Олейником [9] (*схемы 1.2 и 1.3*):

Схема 1.2 относится к реакциям, протекающим через полярные переходные состояния (I) и (II) в скоростьопределяющих стадиях. Считается, что эти пути реализуются в основном в полярных и специфически сольватирующих средах при взаимодействии высокоосновных нуклеофилов с субстратами, уходящие группы которых легко отщепляются.

Схема 1.3 характеризует реакции, протекающие через неполярные циклические переходные состояния (III) и (IV), которые реализуются в противоположных условиях: при взаимодействии слабых нуклеофилов с субстратами, имеющими трудно отщепляемые группы, в неполярных или неспособных к специфической сольватации растворителях.

Схема 1.2

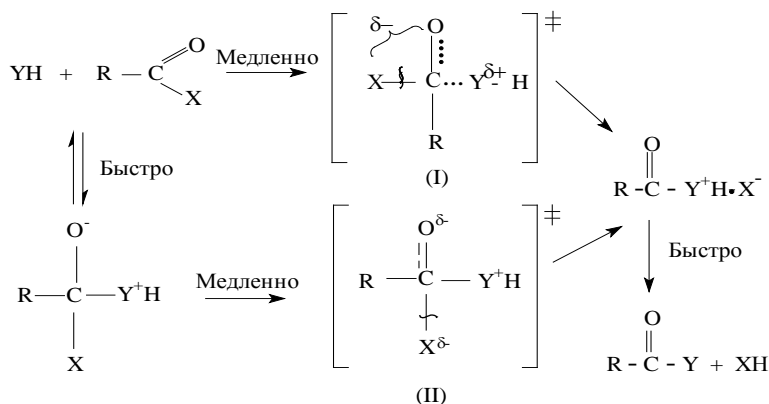
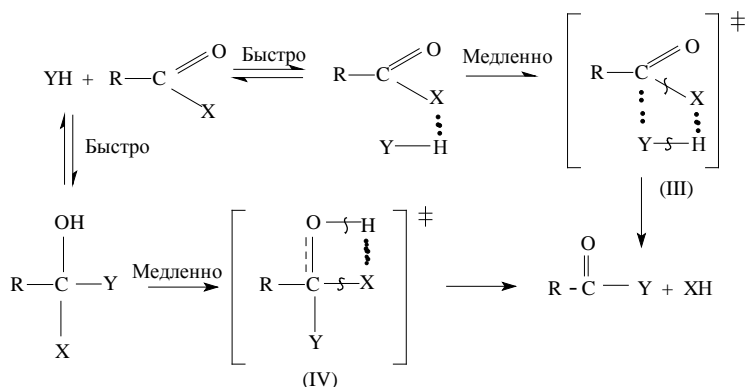


Схема 1.3.



Авторы работ [10, 11, 19] считают, что в реакциях замещенных бензоилхлоридов и ароматических аминов в неполярных средах реализуется согласованный механизм замещения, который в ряде случаев сопровождается образованием циклических переходных состояний (III). Основанием для такого вывода послужили данные по влиянию свойств среды на реакцию анилина с бензоилхлоридом. Изменение угла наклона линейных зависимостей $\lg k$ от функции Кирквуда растворителя (рис. 1.8) авторы связывают с уменьшением полярности переходного состояния, что возможно только при образовании (III), в котором

внутримолекулярный перенос протона облегчает разрыхление связи с уходящей группой и увеличивает скорость реакции.

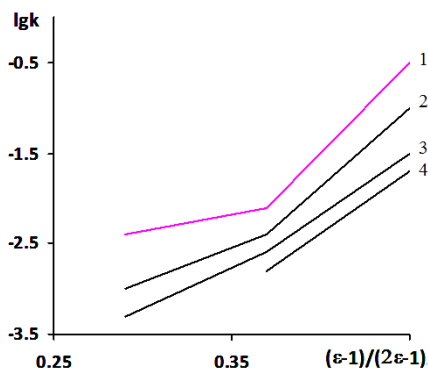


Рис. 1.8. Зависимость $\lg k$ от функции Кирквуда $(\epsilon-1)/(2\epsilon-1)$ для реакции $3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{NH}_2 + \text{R}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COCl}$ в протоинертных растворителях, $\text{R}_2 = 3,5\text{-(CH}_3)_2\text{-(1), H- (2), 3-Cl- (3), 3-NO}_2\text{-(4), 3,5-(NO}_2)_2\text{-(5)}$ [19]

Аналогичный излом имеют зависимости $\lg k$ от функции Кирквуда для реакций замещенных в ядре *N*-метиланилинов с бензоилхлоридом в апротонных растворителях [98]. Зависимости Гаммета для указанной реакции состоят из двух линейных ветвей с разным наклоном для электронодонорных и для электроакцепторных заместителей в бензоилхлориде, что, по мнению авторов [98], также обусловлено образованием в низкополярных средах циклического переходного состояния (III).

Излом бренстедовских зависимостей в реакциях аминов со сложными эфирами и тиоэфирами интерпретируется авторами [51-57] как доказательство смены скоростьопределяющей стадии стадийного процесса, а линейные графики с $\beta_{\text{RI}} \sim 0,5$ используются в качестве критерия реализации согласованного механизма. В реакции анилинов с метил-2,4,6-тринитрофенилкарбонатами [59], значение $\beta_{\text{RI}}=0,7$, что, по мнению авторов, указывает на согласованный механизм, который реализуется вследствие дестабилизации ТПП уходящей 2,4,6-тринитрофеноксидной группой, обладающей высокой электрофильностью.

Как отмечалось выше, закономерности реакций нуклеофильных агентов с производными карбоновых и сульфоновых

кислот имеют некоторые общие черты, в частности, одинаковые тенденции в изменении чувствительности к строению реагентов и природе растворителя; отсутствие кинетического изотопного эффекта [17]; благодаря наличию атомов кислорода по соседству с обоими реакционными центрами, в переходном состоянии процесс образования новой связи преобладает над процессом разрыхления старой связи.

Возможные механизмы реакций нуклеофильного замещения на сульфонильном реакционном центре могут быть описаны схемой, аналогичной *схеме 1.1*. В зависимости от строения реагентов и условий проведения реакции, при аренсульфонировании аминов могут реализоваться разные типы механизмов, наиболее вероятными среди которых считаются бимолекулярные механизмы S_N2 и S_{AN} [7-9, 15-18].

Согласно данным [58, 60-64], как в S_N2 -процессах, так и в реакциях с образованием ТПП в лимитирующей стадии, совместное влияние заместителей в амине и в ацилирующем агенте характеризуется модифицированным уравнением Гаммета:

$$\lg(k_{R_1R_2}/k_0) = \rho_{R_1}\sigma_{R_1} + \rho_{R_2}\sigma_{R_2} + \rho_{R_1R_2}\sigma_{R_1}\sigma_{R_2} \quad (1.54)$$

где $k_{R_1R_2}$ – константа скорости реакции амина и ацилирующего агента, содержащих заместители R_1 и R_2 ; k_0 – константа скорости взаимодействия незамещенных реагентов; σ_{R_1} , σ_{R_2} и ρ_{R_1} , ρ_{R_2} – постоянные заместителей в реагентах и постоянные чувствительности к их влиянию; $\rho_{R_1R_2}$ – перекрестная константа.

Считается, что в S_N2 -процессах и в реакциях с образованием ТПП в лимитирующей стадии величина $\rho_{R_1R_2}$ отрицательна, а при стадийном механизме с разрушением ТПП в лимитирующей стадии $\rho_{R_1R_2}$ имеет высокое положительное значение. В табл. 1.28 приведены результаты выполненных по уравнению (1.54) расчетов для ряда реакций аренаминов с разными ацилирующими агентами в спиртах [61], а также *N*-метиланилинов с замещенными бензоилхлоридами в бензоле [99].

Для всех представленных в табл. 1.29 реакций величина $\rho_{R_1R_2}$ отрицательна и изменяется в диапазоне $-(0,62-1,06)$. В соответствии с изложенным выше подходом, отрицательные зна-

чения ρ_{R1R2} , близкие для разных реакционных серий, могут свидетельствовать о протекании рассматриваемых реакций по S_N2 -механизму.

Таблица 1.29.

Значения постоянных чувствительности ρ_{R1} , ρ_{R2} и перекрестной константы ρ_{R1R2} в уравнении (1.54) [61, 99]

Реакция	Растворитель	T, K	ρ_{R1}	ρ_{R2}	ρ_{R1R2}
$R_1C_6H_4NH_2 + R_2C_6H_4COCl$	метанол	308	-2,24	2,17	-0,68
$R_1C_6H_4NH_2 + R_2C_6H_4CH_2Cl$	этанол	323	-0,98	-0,61	-0,77
$R_1C_6H_4NH_2 + R_2C_6H_4SO_2Cl$	метанол	308	-2,14	0,96	-0,70
$R_1C_6H_4NH_2 + R_2C_6H_4SO_2Cl$	метанол	298	-2,15	1,10	-0,75
$R_1C_6H_4NH_2 +$ $R_2C_6H_4CH_2OSO_2C_6H_4R_4$	метанол	308	-0,92	-0,75	-0,62
$R_1C_6H_4NHCH_3 +$ $R_2C_6H_4COCl$	бензол	298	-3,43	1,48	-1,06

Авторы [7] применили идеи Торнтон и Хеммонда к каталитическим и некаталитическим реакциям ацилирования и сформулировали критерии, позволяющие идентифицировать их механизмы на основании данных по влиянию заместителей в реагентах и полярности растворителя на константы скорости ацилирования. Подробное обоснование этих критериев дано в [7], здесь мы приводим только правила, позволяющие различать S_N2 и S_AN -реакции. В соответствии с ними, одноразовое введение электронодонорного заместителя в любую часть реагирующей системы или изменение свойств среды могут по-разному влиять на параметры чувствительности ρ в уравнении Гаммета (1.3) в случае нестабильного ТПП и для S_N2 реакций (табл. 1.30).

Таким образом, при S_AN -механизме при изменении структуры реагентов или среды все значения параметров $|\rho_{R1}|$, ρ_X и ρ_{R2} изменяются в одном направлении, а при механизме S_N2 – в противоположных. Вместе с тем, авторы [7] отмечают, что правила, приведенные в табл. 1.30, не работают, если процесс протекает в переходной области, или имеются неучтенные факторы, например, если скорость определяется стадией переноса протона от нуклеофила к уходящей группе. Кроме того, эксперимен-

тальные доказательства существования интермедиатов в реакциях нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода крайне редки, неустойчивые ТПП зафиксированы лишь в реакциях с участием ангидридов [8].

Таблица 1.30.

Критерии для идентификации механизмов S_N2 и $S_A N$ -реакций

Чувствительность к структуре		Варьируемый параметр			
		Одноразовое введение электронодонорного заместителя			Увеличение полярности растворителя
		в нуклеофил НУ	в уходящую группу Х	в ацильную часть субстрата	
нуклеофила, $ \rho_{R1} $	S_N2	компенсация	увеличение	уменьшение	уменьшение
	$S_A N$	уменьшение	увеличение	уменьшение	увеличение
уходящей группы, ρ_X	S_N2	увеличение	компенсация	увеличение	увеличение
	$S_A N$	уменьшение	увеличение	уменьшение	увеличение
ацилирующего остатка, ρ_{R2}	S_N2	уменьшение	увеличение	уменьшение	уменьшение
	$S_A N$	уменьшение	увеличение	уменьшение	увеличение

Считаем необходимым привести мнение авторов работы [7], суть которого заключается в следующем: при взаимодействии нуклеофилов с карбонильными соединениями коррелируются совершенно разные процессы – перенос протона при кислотно-основном взаимодействии (1.50) и присоединение нуклеофила к субстрату (1.51); при этом даже в процессах с переносом протона бренстедовский коэффициент далеко не всегда может служить характеристикой строения переходного состояния.

Поскольку традиционный подход к оценке механизмов ацильного переноса, основанный на анализе полученных экспериментально корреляционных зависимостей, не всегда может дать достоверный результат, представляется целесообразным сочетание экспериментального исследования кинетики ацилирования аминов и квантово-химического моделирования механизмов реакций.

Теоретические расчеты механизмов реакций нуклеофильного замещения у карбонильного [140, 141] и сульфонильного реакционных центров [102, 142, 143] в настоящее время исполь-

зуются довольно редко в связи со сложностью их реализации. Для упрощения процедуры расчета в качестве модельных обычно используются небольшие молекулы, не содержащие объемных заместителей. В частности, было проведено моделирование возможных путей реакций аммиака с фенилацетатом [144], метилформиатом [145] и муравьиной кислотой [141], реакции метиламина с янтарным ангидридом [146], а также выполнены расчеты поверхности потенциальной энергии (ППЭ) гидролиза бензолсульфонилхлорида [142, 143].

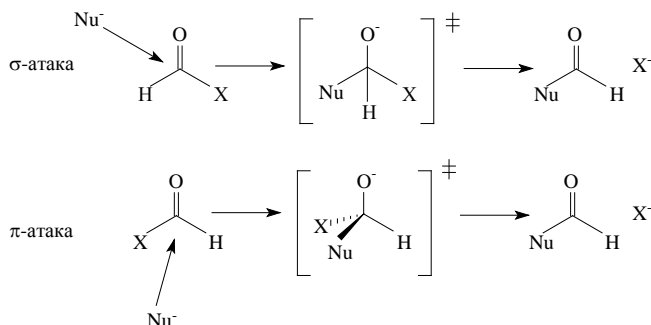
В работах [115, 147] нами проведено квантово-химическое моделирование механизмов реакций ароматических и жирноароматических аминов с хлорангидридами карбоновых и сульфоновых кислот: анилина с бензоилхлоридом и бензолсульфонилхлоридом, а также *N*-метиланилина и *N*-этиланилина с бензолсульфонилхлоридом в газовой фазе, а также реакции *N*-метиланилина с бензолсульфонилхлоридом в условиях специфической и неспецифической сольватации молекул реагентов водой. Неспецифическую сольватацию моделировали в континуальной модели растворителя РСМ. Выбор модельного растворителя был обусловлен тем, что вода входит в качестве компонента в бинарные смеси, использованные в эксперименте.

Для указанных реакций методом *HF/6-31G(d)* были рассчитаны потенциальные кривые и фрагменты трехмерных ППЭ, при построении которых варьировали одну или две внутренние координаты системы, претерпевающие наибольшие изменения в ходе процесса. Расчет ППЭ реакции БСХ с *N*-МА, сольватированным одной молекулой воды проводился методом *DFT//B3LYP/6-311G(d,p)*. Построение полной ППЭ реакции, с учетом изменений при ее протекании всех 3n-6 независимых переменных, не представляется в настоящее время возможным, так как реагирующие молекулы довольно сложны, например, при расчете ППЭ реакции *N*-метиланилина с бензолсульфонилхлоридом моделируемая система включает 32 атома.

В качестве сканируемых внутренних координат системы были выбраны расстояния между атомами, образующими связь в продуктах реакции $r(\text{C-N})$ или $r(\text{S-N})$, и угол атаки нуклеофила. При выборе диапазона углов атаки нуклеофила, подлежащих рассмотрению, мы руководствовались следующими соображениями: согласно данным [140], реакции нуклеофильного заме-

щения у карбонильного реакционного центра могут протекать по одному из двух основных маршрутов: 1) тыловая атака нуклеофила (σ -атака) происходит в плоскости разрыхляющейся связи C-X на σ^* -орбиталь (схема 1.4);

Схема 1.4.



2) аксиальный маршрут (π -атака) предполагает атаку нуклеофильного агента вне плоскости молекулы ацилирующего агента, почти перпендикулярно ей, на π^* -орбиталь карбонильной группы, в результате чего в случае протекания процесса по механизму присоединения-отщепления образуется тетраэдрический интермедиат, а при реализации механизма S_N2 - тетраэдрическое переходное состояние.

Известно также, что в реакции нуклеофильного присоединения аммиака к формальдегиду молекула аммиака посредством свободной электронной пары атакует карбонильный углерод альдегида, приближаясь к нему почти перпендикулярно плоскости карбонильной системы (π -атака) (рис. 1.9).

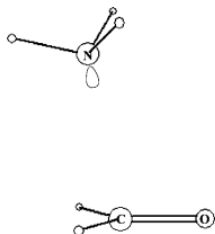


Рис. 1.9. Атака молекулы NH_3 на карбонильный реакционный центр HCOH [148]

При этом, если начальная геометрия карбонильного реакционного центра планарная, тригональная, с атомом углерода, находящимся в состоянии sp^2 -гибридизации, то в продукте реакционный центр имеет строение близкое к тетраэдрическому, а атом углерода в нем находится в sp^3 -гибридном состоянии [148].

Для реакций нуклеофильного замещения с участием сульфонилхлоридов ранее [102, 142, 149] была показана необходимость сканирования трех наиболее вероятных направлений атаки молекулы нуклеофила на реакционный центр – сульфонилхлоридную группу – фронтального, аксиального и тылового. При фронтальной атаке (A_1 , рис. 1.10) нуклеофил подходит к реакционному центру со стороны атома хлора под углом 90° относительно плоскости бензольного кольца сульфонилхлорида. В случае аксиальной атаки (A_2) атом, образующий связь в продукте, в нашем случае - атом азота, лежит на оси связи $S-C_{Ar}$. При тыловой атаке (A_3) молекула нуклеофила подходит к сульфонильному центру со стороны, противоположной - атому хлора под углом $\angle C_{Ar}SN = 90^\circ$.

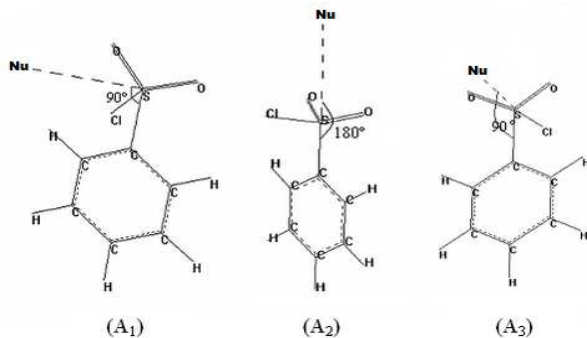


Рис. 1.10. Стартовые конфигурации молекул реагентов для расчета потенциальных кривых атаки нуклеофила на сульфонильный реакционный центр (A_1 – фронтальное направление, A_2 – аксиальное, A_3 – тыловое).

При построении стартовых структур молекулы реагентов брали в наиболее энергетически выгодных конформациях: амины с пирамидальной аминогруппой, молекулу бензоилхлорида – в планарной конформации, молекулу бензолсульфонилхлорида

– с ортогонально ориентированной относительно плоскости ароматического кольца связью S-Cl. На первом этапе моделирования для выявления возможного направления атаки молекулы нуклеофила были построены потенциальные кривые аксиальной и тыловой атаки нуклеофила на карбонильный реакционный центр молекулы бензоилхлорида и фронтальной, аксиальной и тыловой атаки на сульфонильную группу бензолсульфонилхлорида. Угол атаки жестко фиксировали. В качестве внутренней варьируемой координаты реакции выбирали расстояние $r(\text{C-N})$ или $r(\text{S-N})$. Указанное расстояние изменяли с шагом $0,1 \text{ \AA}$ в интервале $1,0\text{--}4,0 \text{ \AA}$ в случае моделирования атаки на карбонильный центр или от $1,5$ до $4,5 \text{ \AA}$ – при моделировании атаки на сульфонилхлорид. При каждом заданном расстоянии $r(\text{C-N})$ или $r(\text{S-N})$ проводилась оптимизация геометрии системы. Расчет показал невозможность тыловой атаки в обоих процессах, т.к. соответствующие потенциальные кривые не содержали минимумов и максимумов, которые могли бы соответствовать образованию продуктов и переходных состояний реакции. На рис. 1.11 показаны потенциальные кривые тыловой атаки для реакций бензоилхлорида и бензолсульфонилхлорида с анилином.

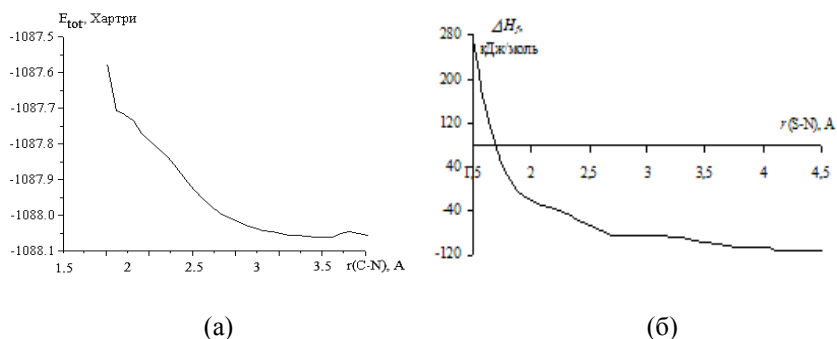


Рис. 1.11. Потенциальные кривые тыловой атаки молекулы анилина на карбонильную группу бензоилхлорида (а) и сульфонильную группу молекулы бензолсульфонилхлорида (б)

В дальнейшем фрагменты ППЭ, включающие направления атаки от аксиального до тылового, не строили, как маловероятные, за исключением газофазной реакции *N*-МА с БСХ. При мо-

делировании фрагментов трехмерных ППЭ сканировали две внутренние координаты реакции - расстояния $r(\text{C-N})$ или $r(\text{S-N})$ и угол атаки молекулы нуклеофила на реакционный центр. Угол атаки молекулы амина на карбонильный ($\angle \text{C}_{\text{Ar}}\text{CN}$) или сульфонильный ($\angle \text{C}_{\text{Ar}}\text{SN}$) реакционный центр изменяли от 90° до 180° . В случае молекулы бензоилхлорида выбор такого направления обусловлен отсутствием на нем стерических затруднений и потенциально удобным для образования HCl расположением молекул реагентов. При построении аксиально-тылового фрагмента ППЭ реакции *N*-МА с БСХ угол атаки нуклеофила меняли от 270° , что соответствовало тыловой атаке, до 180° , что соответствовало аксиальной атаке. Расстояние $r(\text{C-N})$ варьировали в пределах 1,0-4,0 Å, $r(\text{S-N})$ – в интервале 1,5-4,5 с шагом 0,1 Å. В каждой точке ППЭ указанные параметры фиксировались, и производилась полная оптимизация геометрии системы. Контурные карты полученных фронтально-аксиальных фрагментов ППЭ показаны на рис. 1.12.

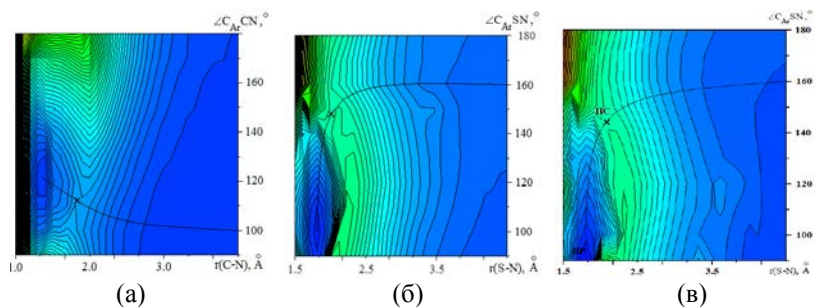


Рис. 1.12. Контурные карты ППЭ реакций анилина с бензоилхлоридом (а), с бензолсульфонилхлоридом (б) и *N*-метилаанилина с бензолсульфонилхлоридом (в) в газовой фазе. × - седловая точка, ПР – минимум, соответствующий образованию продуктов реакции. Кривой линией показан путь минимальной энергии

На каждой из рассчитанных ППЭ присутствует единственный возможный маршрут и единственная седловая точка, соответствующая образованию переходного состояния реакции (рис. 1.12). В табл. 1.31 представлены некоторые характеристики активированных комплексов изученных реакций.

Таблица 1.31.

Параметры активированных комплексов реакций анилина с бензоилхлоридом (I), бензолсульфонилхлоридом (II) и N-метиланилина с бензолсульфонилхлоридом (III) в газовой фазе

Параметр	Активированный комплекс		
	I	II	III
$r(\text{C-N}), r(\text{S-N}), \text{\AA}$	1,800	2,001	2,100
$P(\text{C-N}), P(\text{S-N})$	0,33	-	0,31
$r(\text{C-Cl}), r(\text{S-Cl}), \text{\AA}$	1,961	2,319	2,483
$P(\text{C-Cl}), P(\text{S-Cl})$	0,86	-	0,59
Степень образования связи C-N, S-N*	0,34	0,45	0,45
Степень разрыхления связи C-Cl, S-Cl**	0,14	0,29	0,43
$\angle \text{C}_{\text{Ar}}\text{CN}, \angle \text{C}_{\text{Ar}}\text{SN}, ^\circ$	110	150	144
$E_{\text{расч}}, \text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$	126	231	149

*Рассчитаны как порядки связей C-N (S-N) в переходном состоянии, отнесенные к порядкам связей C-N (S-N) в продуктах.

** Рассчитаны как разности в порядках связи C-Cl (S-Cl) в реагентах и в переходном состоянии, отнесенные к порядку рвущейся связи в реагентах.

Газофазная реакция анилина с бензоилхлоридом начинается как атака нуклеофила на π^* -орбиталь карбонильной группы под углом $\angle \text{C}_{\text{Ar}}\text{CN} \approx 100^\circ$ (рис. 1.12, а). При сближении реагирующих молекул угол атаки постепенно увеличивается до 110° в переходном состоянии реакции. Продукты образуются при $\angle \text{C}_{\text{Ar}}\text{CN} = 120^\circ$ и $r(\text{C-N}) = 1,4 \text{\AA}$, что соответствует нормальной длине амидной связи. Изменение угла $\angle \text{C}_{\text{Ar}}\text{CN}$ в ходе реакции обусловлено тем, что углерод карбонильной группы из плоского sp^2 -гибридного состояния в молекуле бензоилхлорида переходит в тетраэдрическое sp^3 -гибридное в активированном комплексе, $\angle \text{C}_{\text{Ar}}\text{CN}$ при этом приобретает тетраэдрическую конфигурацию (табл. 1.31, рис. 1.13, а).

При образовании продукта карбонильный атом углерода возвращается в sp^2 -гибридное состояние (из ППЭ следует, что $\angle \text{C}_{\text{Ar}}\text{CN}$ в продукте $\approx 120^\circ$). Следует отметить, что амидная группа в продукте находится не в плоскости бензольного кольца остатка бензойной кислоты, а располагается почти перпендикулярно ему (угол между плоскостями бензольного кольца ацильного фрагмента и амидной связи составляет $70\text{--}80^\circ$).

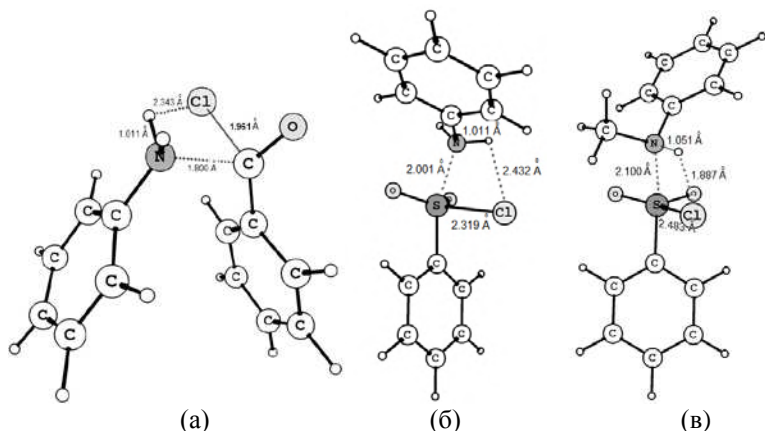


Рис. 1.13. Модели активированных комплексов реакций анилина с бензоилхлоридом (а), бензолсульфонилхлоридом (б) и *N*-метиланилина с бензолсульфонилхлоридом (в) в газовой фазе

В реакциях бензолсульфонилхлорида с анилином и *N*-метиланилином реализуется маршрут, близкий к аксиальному (рис. 1.12, б, в), он начинается при $\angle C_{Ar}SN = 160^\circ$. В седловой точке, соответствующей переходному состоянию, указанный угол уменьшается до 150° в случае реакции анилина и до 144° – в случае реакции с *N*-метиланилина, и затем, при образовании продукта, составляет 100° (в реакции анилина) и 90° (в реакции с *N*-метиланилином). При этом путь минимальной энергии вплоть до достижения переходного состояния проходит при угле атаки 160° и только в переходном состоянии $\angle C_{Ar}SN$ уменьшается (табл. 1.31, рис. 1.12, б, в). По-видимому, такой маршрут обусловлен стерическими факторами: начало и большая часть атаки нуклеофила происходит в направлении, близком к аксиальному, что обусловлено строением сульфонилхлоридной группы. Группа SO_2Cl имеет конфигурацию искаженного тетраэдра с атомом серы в центре [150], причем аксиальное направление свободно и пространственные затруднения атаке амина отсутствуют. Однако в продукте конфигурация атома серы также должна быть тетраэдрической ($\angle C_{Ar}SN \approx 100-110^\circ$), поэтому по мере сближения молекул реагентов угол атаки несколько уменьшается, а после достижения переходного состояния и об-

разования молекулы HCl происходит быстрая перестройка молекулярной системы с достижением $\angle C_{Ar}SN \approx 100^\circ$ в продукте.

Следует подчеркнуть, что реакции с участием бензоилхлорида и бензолсульфонилхлорида протекают в одну стадию по единому механизму S_N2 : на всех контурных картах ППЭ присутствует одна седловая точка, соответствующая единственному переходному состоянию, и отсутствуют минимумы, соответствующие образованию ТПП.

Как отмечено выше, в активированном комплексе реакции анилина с бензоилхлоридом карбонильный реакционный центр представляет собой тетраэдр. Степень образования связи C-N в переходном состоянии реакции больше степени разрыхления связи C-Cl (табл. 1.31), что свидетельствует об образовании ТПП-подобного («сжатого») переходного состояния, признаком которого, кроме отставания разрыхления старой связи от образования новой, является суммарный порядок этих связей, превышающий единицу. Этот факт согласуется с приведенными выше результатами кинетических исследований, согласно которым электроноакцепторные заместители в бензоилхлориде ускоряют изучаемые реакции, а электронодонорные – замедляют, что также указывает на образование в указанных процессах «сжатых» переходных состояний (табл. 1.1, 1.2).

Переходное состояние данной реакции является циклическим, поскольку параллельно с образованием связи C-N и разрыхлением связи C-Cl происходит образование связи H-Cl и разрыхление связи N-H, о чем свидетельствует увеличение длины связи N-H, по сравнению с таковой в изолированной молекуле, и уменьшение расстояния между атомами хлора и одного из водородов аминогруппы, до величины 2,343 Å, соответствующей образованию сильной водородной связи (рис. 1.13, а). Таким образом, результаты моделирования переходного состояния реакции анилина с бензоилхлоридом подтверждают предположения об образовании четырехцентровых циклических переходных состояний (см. *схему 1.3*, переходное состояние III) в реакциях аренаминов с бензоилхлоридами, сделанные в работах [10, 11, 19] на основании кинетических данных.

Считается [18], что в переходном состоянии аренсульфонилирования при реализации механизма S_N2 реакционный центр

может иметь конфигурацию тетрагональной пирамиды (в случае фронтальной или тыловой атаки нуклеофила, $\angle C_{Ar}SN = 90^\circ$), либо тригональной бипирамиды (при аксиальной атаке, $\angle C_{Ar}SN = 180^\circ$). Однако, проведенный нами расчет показывает, что в переходных состояниях реакций анилина и *N*-метиланилина с бензолсульфонилхлоридом углы $\angle C_{Ar}SN$ составляют соответственно 150° и 144° , и реакционные центры имеют конфигурацию, промежуточную между указанными выше. Поскольку маршрут реакции начинается почти как аксиальная атака с $\angle C_{Ar}SN$ близким к 180° , а заканчивается образованием продукта с $\angle C_{Ar}SN = 90-100^\circ$, то в переходном состоянии величина этого угла имеет промежуточное значение, и реакционный центр, структура которого определяется, в первую очередь, данным углом, имеет промежуточную конфигурацию. Образование связи S-N в переходном состоянии несколько опережает разрыхление связи S-Cl, что соответствует «сжатому», ТПП-подобному переходному состоянию. Это согласуется с результатами кинетических исследований влияния заместителей в сульфонилхлоридах на скорость их реакций с аминами (табл. 1.5, 1.6). Необходимо отметить, что переходные состояния аренсульфонилования также являются циклическими (рис. 1.13, б, в), на что указывают длины образующихся и разрыхляющихся связей.

На рис. 1.14 показан аксиально-тыловой фрагмент ППЭ реакции *N*-МА с БСХ в газовой фазе.

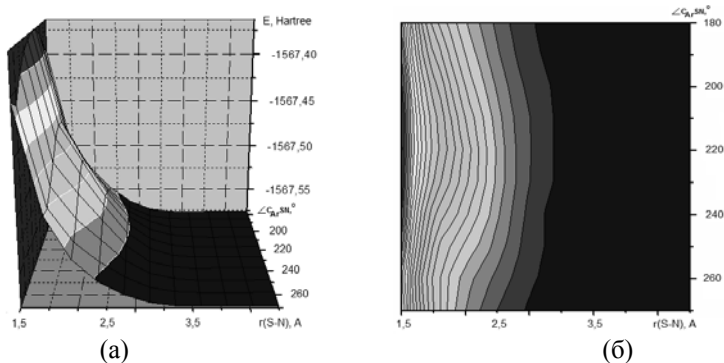


Рис. 1.14. Аксиально-тыловой фрагмент ППЭ реакции *N*-МА с БСХ в газовой фазе.

Данные рис. 1.14 подтверждают результаты расчета потенциальных кривых для различных направлений атаки нуклеоила на реакционный центр (рис. 1.11): при уменьшении расстояния между реагирующими молекулами энергия системы плавно возрастает. На контурной карте ППЭ отсутствуют минимумы и максимумы, что свидетельствует о невозможности образования переходных состояний, интермедиатов и продуктов реакции, т.е. о невозможности протекания реакции по тыловому маршруту.

В ходе моделирования установлено, что при тыловой атаке нуклеофила на коротких расстояниях $r(\text{S-N}) \geq 1.8 \text{ \AA}$ происходит элиминирование атома хлора от молекулы сульфонилхлорида, сопровождающееся инверсией сульфонильной группы. При этом не происходит отщепления атома водорода от аминогруппы *N*-МА и образования молекулы побочного продукта – хлороводорода - (рис. 1.15). Это является следствием пространственной удаленности атомов Cl и H друг от друга и, возможно, отсутствием учета сольватации, которая могла бы способствовать образованию связи между указанными атомами.

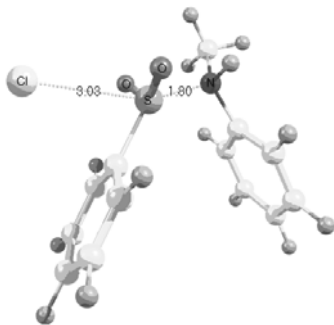


Рис. 1.15. Отщепление атома хлора на коротких расстояниях S-N. ($\angle \text{C}_{\text{Ar}}\text{SN} = 130^\circ$).

Таким образом, реализация тыловой атаки нуклеофила в реакциях аминосоединений с аренсульфонилхлоридами невозможна.

По разности энергий образования переходных состояний и реагентов были рассчитаны энергии активации изучаемых реакций $E_{\text{расч}}$ (табл. 1.31). Высокие расчетные значения энергий активации по сравнению с экспериментальными величинами [2, 3]

связаны с тем, что моделирование реакций проводилось в газовой фазе; в главах 1, 2, 4 показано, что при образовании вокруг реакционных центров структурированных сольватных оболочек активационный барьер снижается [116, 151, 152].

Рассчитанная энергия активации реакции анилина с бензолсульфонилхлоридом оказалась существенно выше энергии активации ацилирования анилина бензоилхлоридом, что соответствует более высокой реакционной способности бензоилхлорида в ацилировании по сравнению с бензолсульфонилхлоридом. Близкие величины экспериментальных значений энергии активации этих реакций связаны, по-видимому, с различным влиянием сольватации реагентов и переходного состояния на кинетику этих реакций в растворе.

Таким образом, результаты моделирования доказывают, что в газовой фазе реакции анилина с бензоилхлоридом и бензолсульфонилхлоридом, а также *N*-метиланилина с бензолсульфонилхлоридом протекают по классическому бимолекулярному согласованному механизму нуклеофильного замещения.

Расчет фронтально-аксиального фрагмента ППЭ реакции моногидрата *N*-МА с БСХ (рис. 1.16) позволил установить, что на нем присутствуют два пути минимальной энергии реакции, соответствующие фронтальной и аксиальной атаке нуклеофила на сульфонильный центр под углами $\angle C_{Ar}SN \approx 95^\circ$ (маршрут A1) и приблизительно 170° (маршрут A2). На каждом пути имеется по одной седловой точке, соответствующей образованию переходного состояния реакции. На всем протяжении маршрута A1 угол атаки молекулы *N*-МА мало изменяется, увеличиваясь до 96° в переходном состоянии (ПС1) и достигая 100° в продукте реакции. При протекании реакции по маршруту A2 угол $\angle C_{Ar}SN$ сильно изменяется, уменьшаясь до 140° в переходном состоянии (ПС2) реакции, и до 100° - в ее продукте.

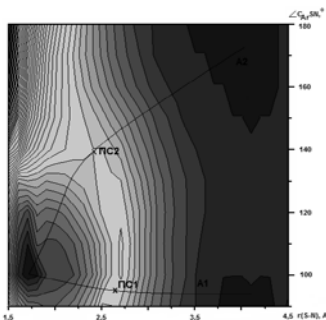


Рис. 1.16. ППЭ реакции БСХ с моногидратом *N*-МА.
× – седловая точка.

Согласно данным рис. 1.16, образование активированного комплекса происходит при расстоянии между реагирующими молекулами $r(\text{S-N}) \approx 2,6 \text{ \AA}$ при протекании реакции по маршруту A1 и приблизительно $2,3 \text{ \AA}$ при реализации маршрута A2. Продукт реакции (сульфамид) образуется при достижении минимума на ППЭ при расстоянии между молекулами реагентов $r(\text{S-N}) \approx 1,9 \text{ \AA}$. Одновременно происходит отщепление молекулы HCl, на что указывают длины рвущейся связи S-Cl: в переходном состоянии она равна $3,044 \text{ \AA}$ (маршрут A1) и $2,773 \text{ \AA}$ (маршрут A2), а в продукте – $3,833 \text{ \AA}$, а также длина образующейся связи H-Cl: в переходном состоянии она составляет $2,306 \text{ \AA}$ (маршрут A1) и $2,278 \text{ \AA}$ (маршрут A2), а в продукте – $1,831 \text{ \AA}$. При этом связи N-H и S-Cl укладываются в одну плоскость, на что указывает величина торсионного угла $\angle \text{Cl-S-N-H}$: в продукте она составляет $0,32^\circ$.

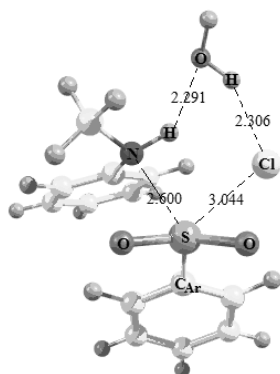
Наличие единственной седловой точки на обоих путях изучаемой реакции свидетельствует о ее протекании в одну стадию по бимолекулярному согласованному механизму.

В табл. 1.32 и на рис. 1.17 представлены результаты расчета активированных комплексов реакции.

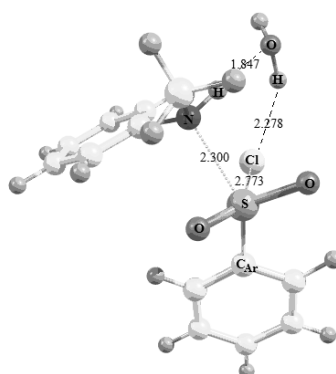
Таблица 1.32.

**Геометрические и энергетические характеристики
активированных комплексов реакции моногидрата *N*-МА с БСХ**

	Длина связи S-N, Å	Длина связи S-Cl, Å	P(S-N)	P(S-Cl)	$\angle C_{Ar}SN, ^\circ$	$E_{акт},$ кДж/моль
ПС1	2,600	3,044	0,21	0,20	96	112,8
ПС2	2,300	2,773	0,28	0,31	140	110



ПС1 $\angle C_{Ar}SN = 96^\circ$



ПС2 $\angle C_{Ar}SN = 140^\circ$

Рис. 1.17. Структура активированных комплексов реакции моногидрата *N*-МА с БСХ

Анализ данных табл. 1.32 и рис. 1.17 показывает, что при реализации фронтальной атаки нуклеофила в реакции моногидрата *N*-МА с БСХ образуется активированный комплекс с конфигурацией тетрагональной пирамиды. При протекании данной реакции по маршруту, начинающемуся аксиальной атакой нуклеофила, вследствие изменения угла атаки на протяжении взаимодействия, активированный комплекс имеет конфигурацию, промежуточную между тригонально-бипирамидальной и тетрагонально-пирамидальной. Близкие порядки рвущейся и образующейся связей в активированных комплексах (табл. 1.32) указывают на образование синхронных переходных состояний, в которых образование связи N-S и разрыв связи S-Cl происходят

одновременно. Данный факт указывает на согласованный механизм протекания реакции.

Молекула воды в активированных комплексах образует водородные связи как Н-донор – с отщепляющимся атомом хлора и как Н-акцептор – с атомом водорода аминогруппы, способствуя их отрыву. На это указывают большая длина и меньший порядок связи S-Cl в ПС1 (3,044 Å и 0,20, соответственно), по сравнению с величинами аналогичных характеристик указанной связи в переходном состоянии реакции, протекающей в газовой фазе (2,828 Å и 0,31).

Оценка энергии активации показала, что сольватация нуклеофила одной молекулой воды понижает величину указанного параметра для реакций, протекающих по обоим маршрутам. Маршрут А2, реализующийся в газовой фазе, в данном случае также энергетически несколько более предпочтителен. В то же время разница в величинах энергетических барьеров реакций, протекающих по маршрутам А1 и А2 составляет менее 3 кДж/моль, что указывает на возможность реализации обоих путей. Таким образом, учет специфической сольватации нуклеофила не меняет механизма протекания изучаемой реакции по сравнению с газовой фазой, но влияет на ее энергетику, допуская протекание аренсульфонилирования по двум практически равновероятным маршрутам.

При моделировании влияния неспецифической сольватации на механизм изучаемой реакции нами получен фрагмент ППЭ, представленный на рис. 1.18. На контурной карте присутствует единственный путь минимальной энергии, на котором имеется одна седловая точка. Он начинается как аксиальная атака нуклеофила, при сближении молекул угол атаки уменьшается до $\approx 145^\circ$ в переходном состоянии (при $r(\text{S-N}) \approx 2,4$ Å) и до 110° – в продукте реакции. Маршрут, соответствующий фронтальной атаке нуклеофила, в данном случае не реализуется, что может быть связано с усилением электростатического отталкивания между отрицательно заряженными атомами азота аминогруппы и хлора сульфонилхлорида в условиях неспецифической сольватации.

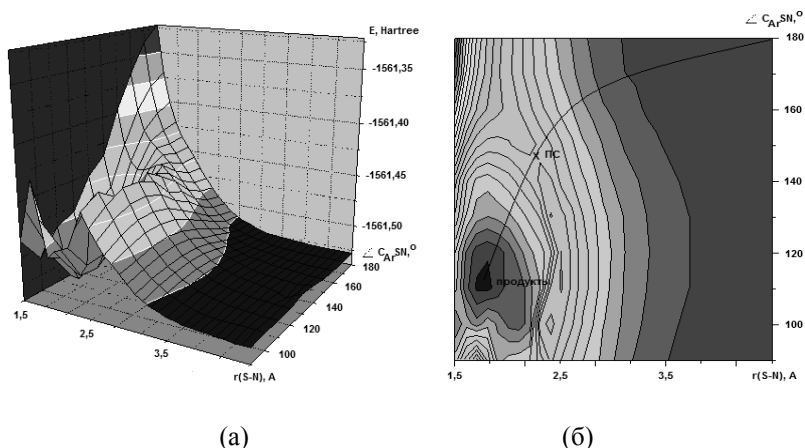


Рис.1.18. Фрагмент ППЭ реакции *N*-МА с БСХ в РСМ.

Наличие единственной седловой точки на пути реакции и отсутствие на нем минимумов, соответствующих интермедиатам, указывает на протекание процесса по механизму S_N2 , следовательно, неспецифическая сольватация реагентов не меняет механизма реакции по сравнению с газовой фазой.

В табл. 1.33 представлены результаты расчета активированного комплекса реакции БСХ с *N*-МА в континуальной модели растворителя РСМ.

Таблица 1.33.
Геометрические характеристики активированного комплекса реакции *N*-МА с БСХ в РСМ

Длина связи S-N, Å	Ст. образ. св. S-N	Длина связи S-Cl, Å	Ст. разр. св. S-Cl	$\angle C_{Ar}SN, ^\circ$
2,310	0,20	2,187	0,16	147

Проведенные расчеты показывают, что активированный комплекс имеет структуру, промежуточную между тригонально-бипирамидальной и тетрагонально-пирамидальной, так как реакция протекает по маршруту с изменяющимся углом атаки нуклеофила. Близкие степени разрыхления связи S-Cl и образования связи S-N в активированном комплексе (табл. 1.33) ука-

зывают на то, что образование связи S-N и разрыв связи S-Cl происходят почти одновременно. Вместе с тем, образование новой связи несколько опережает разрыхление старой, что свидетельствует об образовании «сжатого» переходного состояния, характерного для S_N2 -реакций.

Рассчитанная энергия активации реакции составляет 199 кДж/моль, следовательно, неспецифическая сольватация повышает энергетический барьер реакции по сравнению с газовой фазой. Данный факт, возможно, обусловлен возрастанием электростатического отталкивания между отрицательно заряженными атомами функциональных групп молекул реагентов.

Расчет фрагмента ППЭ газовой фазной реакции N-ЭА с БСХ (рис.1.19) показывает, что в данном случае могут реализоваться два маршрута реакции: с фронтальной и аксиальной атаками нуклеофила, на каждом из которых имеется единственная седловая точка, что указывает на протекание реакции по механизму S_N2 .

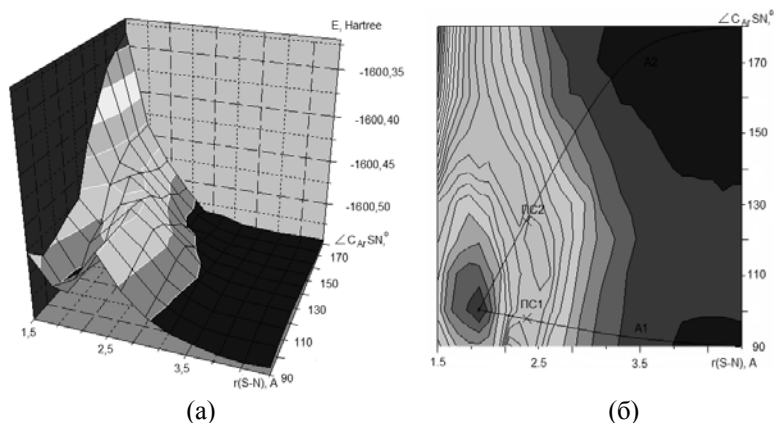


Рис. 1.19. Фрагмент ППЭ реакции N-ЭА с БСХ в газовой фазе.
× – седловая точка.

При реализации фронтальной атаки нуклеофила на сульфонильный реакционный центр (A1) на протяжении всего пути реакции угол атаки $\angle C_{Ar}SN$ изменяется от 90 до 100° в продукте реакции. Согласно данным рис. 1.19, образование активирован-

ного комплекса, соответствующего седловой точке на маршруте A1, происходит при расстоянии между реагирующими молекулами $r(\text{S-N}) \approx 2,4 \text{ \AA}$. Продукты реакции образуются при достижении минимума на ППЭ, при расстоянии между молекулами реагентов $r(\text{S-N}) \approx 1,8 \text{ \AA}$. В этот же момент происходит отрыв молекулы хлороводорода. На это указывают длины рвущихся связей N-H и S-Cl: в переходном состоянии они равны соответственно $1,001 \text{ \AA}$, $2,104 \text{ \AA}$, а в продукте – $1,100 \text{ \AA}$, $3,731 \text{ \AA}$, а также длина образующейся связи H-Cl: в переходном состоянии она составляет $2,096 \text{ \AA}$, а в продукте – $1,872 \text{ \AA}$. При этом связи N-H и S-Cl укладываются в одну плоскость, на что указывает величина торсионного угла $\angle \text{Cl-S-N-H}$: в активированном комплексе она составляет $24,49^\circ$, а в продукте $-2,25^\circ$.

Маршрут реакции A2 начинается как аксиальная атака нуклеофила, затем угол атаки начинает уменьшаться, достигая $\approx 130^\circ$ в переходном состоянии (при $r(\text{S-N}) \approx 2,4 \text{ \AA}$) и 100° - в продукте. Результаты расчета активированных комплексов реакции приведены в табл. 3.

Таблица 1.34.

Геометрические и энергетические характеристики активированных комплексов реакции N-ЭА с БСХ в газовой фазе

Маршрут	Длина связи S-N, Å	Длина связи S-Cl, Å	$\angle \text{C}_{\text{Ar}}\text{SN}, ^\circ$	$\angle \text{Cl-S-N-H}, ^\circ$	E, кДж/моль
A1	2.400	2.104	100	24.49	249
A2	2.400	2.104	130	31.43	249

Результаты расчета активированного комплекса, соответствующего маршруту A1, показывают, что он имеет структуру, близкую к тетрагональной пирамиде; активированный комплекс на маршруте A2 имеет структуру, промежуточную между тригонально-бипирамидальной и тетрагонально-пирамидальной, так как реакция протекает по маршруту с изменяющимся углом атаки нуклеофила. Близкие длины рвущихся и образующихся связей в активированных комплексах (табл. 1.34) указывают на то, что образование связи N-S и разрыв связи S-Cl происходят почти одновременно. Данный факт также свидетельствует о

протекании указанной реакции по S_N2 механизму.

Расчет энергий активации реакции для разных маршрутов показал, что они одинаковы, что указывает на равную вероятность реализации любого из них. Высокие полученные значения объясняются протеканием моделируемой реакции в газовой фазе. Значительное увеличение данной величины по сравнению с аналогичной величиной, полученной для газофазной реакции *N*-метиланилина с бензолсульфонилхлоридом, по-видимому, объясняется увеличением вклада стерического фактора в кинетику реакции с участием *N*-этиланилина, обусловленным затруднениями, создаваемыми алкильным заместителем большего размера в аминогруппе. Данный факт согласуется с экспериментальными данными, согласно которым при протекании аренсульфонилирования жирноароматических аминов в органических растворителях, скорость реакции снижается с увеличением размера заместителя в аминогруппе.

Таким образом, расчет ППЭ реакций вторичных жирноароматических аминов указывает на их протекание по механизму бимолекулярного согласованного нуклеофильного замещения (S_N2) в газовой фазе и в условиях специфической и неспецифической сольватации водой.

Подводя итоги данной главы, отметим, что реакции ацилирования смешанных и ароматических аминов имеют ряд общих закономерностей: изознтропийность по отношению к строению реагентов и по растворителю при взаимодействии с бензоилхлоридами, близкие величины параметров чувствительности к структуре сульфонилхлорида. При этом по реакционной способности как в бензоилировании, так и в аренсульфонилировании жирноароматические амины существенно уступают аренаминам, что связано со стерическими препятствиями, создаваемыми алкильными заместителями в аминогруппе. Увеличение доли воды в бинарных водно-органических растворителях при проведении аренсульфонилирования алкиланилинов и аренаминов повышает константы скорости реакций, однако в случае смешанных аминов это увеличение менее существенно.

Кинетические закономерности реакций бензоилирования и аренсульфонилирования аренаминов также имеют определенное сходство, в частности, близкие значения энергий активации и

параметров чувствительности к влиянию заместителей ρ_{R1} и ρ_{R2} в уравнении Гаммета. Близкие закономерности влияния строения реагентов и природы растворителя на кинетику аренсульфонирования и бензоилирования ароматических и смешанных аминов могут быть следствием общности механизмов этих реакций. Результаты расчетов ППЭ реакций анилина и *N*-метиланилина с хлорангидридами бензойной и бензолсульфоновой кислот подтверждают данное предположение.

Список литературы

1. Раевский, О. А. Дескрипторы молекулярной структуры в компьютерном дизайне биологически активных веществ / О. А. Раевский // Успехи химии. - 1999. - Т. 68, № 6. - С. 555-576.
2. Кинетика реакций ацильного переноса / Л. В. Курицын [и др.]; под ред. Л. В. Курицына. - Иваново: Иван. гос. ун-т, 2006. - 260 с.
3. Курицын, Л. В. Исследование влияния природы растворителя и строения реагентов на скорость ацилирования ароматических аминов: дис... докт. хим. наук: 02.00.03 / Курицын Лев Викторович. - Иваново, 1975. - 367 с. - Библиогр.: с. 339-362.
4. Williams, F. On the factors determining the velocity of reactions of solution molecular statistics of reaction the benzylation of amines / E.G. Williams, C. N. Hinshelwood // J. Chem. Soc. - 1934. - P. 1079-1084.
5. Stubbs, F. J. The benzylation of substituted anilines. An investigation into the additive effects of substituents / F. J. Stubbs, C. Hinshelwood // J. Chem. Soc. - 1949. V. 71, Suppl. Issue. - P. S71-S77.
6. Venkataraman, H. S. Energy-entropy relations in acylations. I. Effects of structure and of polar substituents / H. S. Venkataraman, C. Hinshelwood // J. Chem. Soc. - 1960. - P. 4986-4992.
7. Литвиненко, Л. М. Органические катализаторы и гомогенный катализ / Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник. - Киев: Наукова думка, 1981. - 259 с.
8. Литвиненко, Л. М. Механизмы действия органических катализаторов. Основной и нуклеофильный катализ / Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник. - Киев: Наукова думка, 1984. - 264 с.
9. Савелова, В. А. Механизмы действия органических катализа-

- торов. Бифункциональный и внутримолекулярный катализ / В. А. Савелова, Н. М. Олейник. - Киев: Наукова думка, 1990. - 294 с.
10. Гончаров, А. Н. Взаимодействие первичных ариламинов с бензоилхлоридом в низкополярных средах. Перекрестная корреляция структура-среда / А. Н. Гончаров, И. В. Шпанько, Л. М. Литвиненко // Журн. орг. химии. - 1979. - Т. 15, № 8. - С. 1654-1661.
11. Шпанько, И. В. Взаимодействие ароилхлоридов с 3-фторанилином в средах различной полярности. Перекрестные корреляции структура-среда / И. В. Шпанько, А. Н. Гончаров, Л. М. Литвиненко // Журн. орг. химии. - 1979. - Т. 15, № 8. - С. 1648-1654.
12. Литвиненко, Л. М. Кинетика реакций арилсульфогалогенидов с ароматическими аминами в нитробензоле / Л. М. Литвиненко, В. А. Дадали // Реакц. способность орган. соединений. - 1967. - Т. 4, вып. 2. - С. 258-272.
13. Савелова, В. А. Влияние полярности среды на каталитическое сульфамидообразование / В. А. Савелова, В. А. Шатская, Л. М. Литвиненко // Журн. общ. химии. - 1974. - Т. 44, № 5. - С. 1124-1133.
14. Белоусова, И. А. Исследование промежуточных продуктов в катализируемом 4-N,N-диметиламинопиридином ацилировании ариламинов производными арилсульфокислот / И. А. Белоусова, В. А. Савелова, Л. М. Литвиненко и др. // Журн. орг. химии. - 1979. - Т. 15, № 9. - С. 1947-1956.
15. Литвиненко, Л. М. Кинетика и механизм реакций нуклеофильного замещения у тетракоординационного атома серы в ряду производных органических сульфокислот / Л. М. Литвиненко, В. А. Савелова, Т. Н. Соломойченко, В. Г. Заславский // Структура, реакционная способность органических соединений и механизмы реакций: сб. науч. трудов. - Киев: Наукова думка, 1980. - С. 3-68.
16. Визгерт, Р. В. Взаимодействие сульфохлоридов с нуклеофильными реагентами / Р. В. Визгерт, Ю. Г. Скрыпник, М. П. Стародубцева, Н. Н. Максименко, С. Г. Шейко. - М., 1976. - 51 с. - Деп. в ВИНТИ, № 1237-76.
17. Савелова, В. А. Сравнительное изучение механизмов реак-

ций нуклеофильного замещения у сульфонильного и карбонильного центров / В. А. Савелова, Л. М. Литвиненко, Т. Н. Соломойченко // Механизмы реакций и структура органических соединений: сб. науч. трудов. - Киев: Наукова думка, 1984. - С. 49-70.

18. Савелова, В. А. Кинетика и катализ реакций нуклеофильного замещения в ряду производных сульфоновых и карбоновых кислот: дис... докт. хим. наук: 02.00.03 / Савелова Вера Андреевна. - Донецк, 1986.

19. Олейник, Н.М. Закономерности действия органических катализаторов в неводных средах при переносе ацильных групп: дис. ... докт. хим. наук: 02.00.03 / Олейник Николай Максимович. - Донецк, 1984. - 464 с. - Библиогр.: с. 406-454.

20. Курицын, Л. В. К кинетике реакции ацилирования анилина бензоилхлоридом в неводных средах / Л. В. Курицын, В. Б. Нечаева // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1974. - Т. 17, вып. 8. - С. 1143-1145.

21. Воробьев, Н. К. К кинетике реакции ацилирования анилина хлористым бензоилом в неводных средах. Ч. 1 / Н. К. Воробьев, Л. В. Курицын // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1963. - Т. 6, вып. 4. - С. 591-595.

22. Курицын, Л. В. К кинетике реакции ацилирования анилина бензолсульфохлоридом в неводных средах / Л. В. Курицын, Н. К. Воробьев // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1964. - Т. 7, вып. 3. - С. 400-405.

23. Курицын, Л. В. К кинетике реакции ацилирования анилина бензолсульфохлоридом в спиртах нормального строения / Л. В. Курицын // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1969. - Т. 12, вып. 8. - С. 1037-1039.

24. Курицын, Л. В. Кинетика реакции ацилирования анилина бензолсульфохлоридом в неводных средах / Л. В. Курицын // Тр. ИХТИ. - 1970. - № 12. - С. 69-72.

25. Курицын, Л. В. Кинетика ацилирования ароматических аминов бензолсульфохлоридом в метилэтилкетоне и N,N-диметилацетамиде / Л. В. Курицын // Тр. ИХТИ. - 1975. - № 18. - С. 43-45.

26. Курицын, Л. В. Кинетика реакции ацилирования анилина 1,3-бензолдисульфохлоридом в неводных средах / Л. В. Кури-

- цын, В. М. Курицына // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1975. - Т. 18, вып. 11. - С. 1748-1750.
27. Курицын, Л. В. Кинетика ацилирования п-толуидина монозамещенными бензолсульфохлоридами в бинарных органических растворителях / Л. В. Курицын, Т. П. Кустова // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1991. - Т. 34, вып. 5. - С. 33-36.
28. Кустова, Т. П. Кинетика ацилирования анилина сульфохлоридами нафталинового ряда в растворителе изопропанол-метилэтилкетон / Т. П. Кустова, Л. В. Курицын, С. А. Зданович // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1994. - Т. 37, вып. 10/12. - С. 137-140.
29. Курицын, Л. В. Кинетика ацилирования анилина арилди-сульфохлоридами в ацетонитриле / Л. В. Курицын, Т. П. Кустова, Ю. А. Москвичев, А. В. Никифоров // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1996. - Т. 39, вып. 4/5. - С. 183-184.
30. Кустова, Т. П. Влияние воды на кинетику ацилирования анилина 4-нитробензолсульфохлоридом в изопропанол-метилэтилкетоне / Т. П. Кустова, Л. В. Курицын, М. А. Круглова // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1997. - Т. 40, вып. 4. - С. 65-67.
31. Кустова, Т. П. Кинетика ацилирования анилина 4-нитробензолсульфохлоридом в водно-органических средах / Т. П. Кустова, Л. В. Курицын, А. О. Седова // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1998. - Т. 41, вып. 1. - С. 44-46.
32. Курицын, Л. В. Реакционная способность двухядерных мостиковых дисульфохлоридов в реакции с анилином в ацетонитриле / Л. В. Курицын, Т. П. Кустова, Ю. А. Москвичев, С. Э. Новиков // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1998. - Т. 41, вып. 2. - С. 51-53.
33. Кустова, Т. П. Совместное влияние строения реагентов и среды на кинетику ацилирования ариламинов хлорангидридами ароматических сульфокислот / Т. П. Кустова, Л. В. Курицын // Журн. общ. химии. - 1998. - Т. 68, вып. 4. - С. 642-644.
34. Кустова, Т. П. Каталитическое влияние диметилсульфоксида и гексаметилфосфотриамида на кинетику ацилирования анилина 3-нитробензолсульфохлоридом / Т. П. Кустова, Л. В. Курицын // Журн. общ. химии. - 1999. - Т. 69, вып. 2. - С. 294-295.
35. Курицын, Л. В. Реакционная способность ангидрида п-толуолсульфокислоты в реакции с ариламинами в органических

растворителях / Курицын Л. В., Кустова Т. П. // Журн. общ. химии. - 2000. - Т. 70, вып. 3. - С. 491-492.

36. Кустова, Т. П. Кинетика арилсульфонирования аминокислот м- и п-нитробензолсульфохлоридом в растворителе вода – 2-пропанол / Т. П. Кустова, Л. В. Курицын, Л. Н. Хрипкова // Журн. общ. химии. - 2001. - Т. 71, вып. 4. - С. 668-671.

37. Курицын, Л. В. Кинетика ацилирования ароматических аминов бензолсульфохлоридом в метилэтилкетоне и N,N-диметилацетамиде / Л. В. Курицын // Тр. ИХТИ. - 1975. - № 18. - С. 43-45.

38. Ворожцов, Н. Н. Основы синтеза промежуточных продуктов и красителей / Н. Н. Ворожцов. - 4-е изд. - М.: Госхимиздат, 1955. - 839 с.

39. Бюллер, К. У. Тепло- и термостойкие полимеры / К. У. Бюллер; под ред. Я. С. Выгодского. - М.: Химия, 1984. - 1056 с. - С. 248-251.

40. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. - 15-е изд. - М.: Новая Волна, 2006. - 1206 с.

41. Merck Index / Ed. by Budavari S. - 11th ed. - N. Y.: Merck&Co., Rahway, 1989. - P. 1400-1416.

42. Литвиненко, Л. М. Аминолиз активированных эфиров N-защищенных аминокислот в апротонных растворителях. Влияние уходящей в электрофильном реагенте группы / Л. М. Литвиненко, В. А. Савелова, Л. П. Дрижд // Журн. орг. химии. - 1975. - Т. 11, № 9. - С. 1841-1847.

43. Космынин, В. В. О механизме образования пептидной связи в неводной среде / В. В. Космынин, Ю. А. Шаранин, Л. М. Литвиненко, В. А. Савелова // Реакц. способность орган. соединений. - 1972. - Т. 9, вып. 4. - С. 977-997.

44. Литвиненко, Л. М. Каталитическое влияние карбоновых кислот на процесс образования пептидной связи / Л. М. Литвиненко, В. В. Космынин, Ю. А. Шаранин, Л. П. Дрижд // Реакц. способность орган. соединений. - 1972. - Т. 9, вып. 4. - С. 999-1017.

45. Литвиненко, Л. М. Аминолиз активированных эфиров N-защищенных аминокислот в апротонных растворителях. Влияние боковой группы аминокислоты и природы ацилируемого

- амин / Л. М. Литвиненко, В. А. Савелова, Л. П. Дрижд, В. И. Еня // Журн. орг. химии. - 1975. - Т. 11, № 9. - С. 1848-1852.
46. Литвиненко, Л. М. Каталитическая активность 2-оксипиридина в реакции пептидообразования / Л. М. Литвиненко, Ю. А. Шаранин, Л. П. Дрижд, В. А. Савелова // Журн. общ. химии. - 1973. - Т. 43, № 8. - С. 1824-1829.
47. Литвиненко, Л. М. Уксусная кислота - высокоэффективный катализатор пептидообразования / Л. М. Литвиненко, Ю. А. Шаранин, В. В. Космынин, Л. П. Дрижд // Докл. АН СССР. - 1971. - Т. 200, № 4. - С. 854-857.
48. Савелова, В. А. Аминолиз активированных эфиров N-защищенных аминокислот в апротонных растворителях при катализе первичными и третичными аминами / В. А. Савелова, Л. П. Дрижд, Л. М. Литвиненко // Укр. хим. журн. - 1976. - Т. 42, № 9. - С. 950-955.
49. Swain, C.G. Effect of structural changes in reactants on the structure of transition states / C.G. Swain, E.R. Thornton // J. Amer. Chem. Soc. - 1962. - V. 84, № 5. - P. 822-826.
50. Дженкс, В. Катализ в химии и энзимологии / В. Дженкс. - М.: Мир, 1972. - 467 с.
51. Jencks, W. P. A primer for the Bema Hapothle. An empirical approach to the characterization of changing transition-state structures / W.P. Jencks // Chem. Rev. - 1985. - V. 85, № 6. - P. 511-527.
52. Jencks, W. P. Ingold Lecture. How does a reaction choose its mechanism? / W. P. Jencks // Chem. Soc. Rev. - 1981. - V.10, N 3. - P. 345-375.
53. Jencks, W. P. When is an intermediate not an intermediate? Enforced mechanisms of general acid-base, catalyzed, carbocation, carbanion, and ligand exchange reaction / W. P. Jencks // Acc. Chem. Res. - 1980. - V. 13, № 6. - P. 161-169.
54. Castro, E. A. Kinetics and mechanism of the aminolysis of thioesters and thiocarbonates in solution / E. A. Castro // Pure Appl. Chem. - 2009. - V. 81, № 4. - P. 685-696.
55. Oh, H. K. Kinetics and mechanism of the aminolysis of aryl N-isopropyl thiocarbamates in acetonitrile / H.K. Oh // Bull. Korean Chem. Soc. - 2011. - V. 32, № 11. - P. 4095-4098.
56. Oh, H. K. Kinetics and mechanism of the aminolysis of O-methyl S-aryl thiocarbonates in acetonitrile / H.K. Oh // Bull. Korean Chem.

Soc. - 2011. - V. 32, № 5. - P. 1539-1542.

57. Oh, H. K. Kinetics and mechanism of the aminolysis of aryl N-benzyl thiocarbamates in acetonitrile / H.K. Oh // Bull. Korean Chem. Soc. - 2011. - V. 32, № 1. - P. 137-140.

58. Koh, H. J. Kinetics and mechanism of the aminolysis of ethyl aryl carbonates in acetonitrile / H. J. Koh, J.-W. Lee, H.W. Lee, I. Lee // Canad. J. Chem. - 1998. - V. 76, № 6. - P.710-716.

59. Castro, E. A. Kinetic study of the reactions of methyl 2,4,6-trinitrophenyl carbonate with anilines / E. A. Castro, M. E. Aliaga, J. G. Santos // Arkivoc. – 2011. - V. 7. - P. 23-30.

60. Lee, I. Cross-interaction constants as a mechanistic criterion for the intermolecular S_Ni mechanism / I. Lee, H. Y. Kim, H. K. Kang // J. Chem. Soc. Chem. Commun. - 1987. - № 16. - P. 1216-1217.

61. Lee, I. Cross-interaction constants as a measure of the transition-state structure. Part 1. The degree of bond formation in nucleophilic substitution reactions / I. Lee, C. S. Shim, S. Y. Chung, H. Y. Kim, H. W. Lee // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Pt. 2. - 1988. - № 11. - P. 1919-1923.

62. Lee, I. Stereoelectronic origins of the intrinsic barrier to S_N2 reactions / I. Lee // Chem. Soc. Rev. - 1990. - V. 19, № 2. - P. 133-145.

63. Lee, I. The mechanistic significance of cross-interaction constants, ρ_{ij} / I. Lee, S. C. Sohn // J. Chem. Soc. Chem. Commun. - 1986. - № 14. - P. 1055-1056.

64. Lee, I. Cross-interaction constants and intrinsic reaction barrier / I. Lee, H. W. Lee // Bull. Korean Chem. Soc. - 2001. - V. 22, № 7. - P. 732-738.

65. Um, I.-H. Structure – reactivity correlations in nucleophilic substitution reactions of Y-substituted phenyl X-substituted benzoates with anionic and neutral nucleophiles / I.-H. Um, J.-Y. Lee, M. Fujio, Y. Tsuno // Org. Biomol. Chem. - 2006. - V. 4, № 15. - P. 2979-2985.

66. Jueong, K.S. Kinetics and mechanism of the aminolysis of aryl dithiocyclopentanecarboxylates in acetonitrile / K. S. Jueong, H. K. Oh // Bull. Korean Chem. Soc. - 2008. - V. 29, № 3. - P.675-679.

67. Lee, H.W. Kinetics and mechanism of the aminolysis of phenylacetyl chlorides in acetonitrile / H.W. Lee, J.-W. Lee, H.J. Koh, I. Lee // Bull. Korean Chem. Soc. - 1998. - V. 19, № 6. - P. 642-645.

68. Lee, I. Variation of $\rho_x(\rho_{nuc})$ with the extent of bond making in S_N2 transition states / I. Lee, H.J. Koh, B.C. Lee // J. Phys. Org. Chem. - 1994. - V. 7, №1. - P. 50-53.
69. Lee, I. Reactivity–selectivity relationship and kinetic solvent isotope effects in nucleophilic substitution reactions / Lee I., Koh H.J., Lee H.W. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Pt. 2. - 1993. - № 9. - P. 1575-1582.
70. Castro, E. A. Kinetics and mechanism of the anilinolysis of aryl 4-nitrophenyl carbonates in aqueous ethanol / E. A. Castro, M. Aliaga, J.G. Santos // J. Org. Chem. - 2005. - V. 70, № 20. - P. 8088-8092.
71. Castro, E. A. Kinetics and mechanism of the aminolysis of 4-methylphenyl and 4-chlorophenyl 2,4-dinitrophenyl carbonates in aqueous ethanol / E. A. Castro, P. Campodonico, A. Toro, J. G. Santos // J. Org. Chem. - 2003. - V. 68, № 15. - P. 5930-5935.
72. Hoque, M. E. U. Kinetics and mechanism of the aminolysis of aryl ethyl chloro and chlorothio phosphates with anilines / M. E. U. Hoque, N. K. Dey, C. K. Kim, B.-S. Lee, H. W. Lee // Organic and Biomolecular Chemistry. - 2007. - V. 5, № 24. - P. 3944-3950.
73. Guha, A. K. Kinetics and mechanism of the aminolysis of phenyl substituted phenyl chlorophosphates with anilines in acetonitrile / A. K. Guha, H.W. Lee, I. Lee. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Pt. 2. - 1999. - № 4. - P. 765-770.
74. Lee, H. W. Kinetics and mechanism of the reaction of para-chlorophenyl aryl chlorophosphates with anilines in acetonitrile / H. W. Lee, A. K. Guha, I. Lee // Int. J. Chem. Kinet.. - 2002. - V.34, № 11. - P. 632-637.
75. Воробьев, Н. К. Теплоты смешения анилина и бензоилхлорида с некоторыми органическими растворителями / Н. К. Воробьев, Л. В. Курицын, О. К. Варенкова // Изв. вузов. Химия и хим. технол. -1965. - Т. 8, вып. 4. - С. 592-596.
76. Аюшинов, А. Д. Исследование взаимодействия анилина с органическими растворителями в инертной среде / А. Д. Аюшинов, М. В. Славгородская; Иркут. гос. ун-т. - Иркутск, 1978. - 3 с. Деп. в ВИНТИ 20.04.78. № 1348.
77. Bellamy, L. J. Infra-red spectra and solvent effects. Pt. I. X-H stretching frequencies / L. J. Bellamy, H. E. Hallam, R. L. Williams // Trans. Faraday Soc. - 1958. - V. 54, № 8. - P. 1120-1127.

78. Piani, G. The aniline–water and aniline–methanol complexes in the S_1 excited state / G. Piani, M. Pasquini, I. Lopez-Tocon, G. Pietraperzia, M. Becucci, E. Castellucci // *Chem. Phys.* - 2006. - V. 330. N 1-2, P. 138-145.
79. Spoerel, U. The aniline–water complex / U. Spoerel, W. Stahl // *Mol. Spectrosc.* - 1998. - V. 190, № 2. - P. 278-289.
80. Haeckel, M. The microwave spectrum and molecular structure of the hydrogen-bonded aniline–methanol complex / M. Haeckel, W. Stahl // *Mol. Spectrosc.* - 1999. - V. 198, № 2. - P. 263-277.
81. Chowdhury, P. K. Infrared depletion spectroscopy suggests fast vibrational relaxation in the hydrogen-bonded aniline-tetrahydrofuran ($C_6H_5-NH_2 \cdots OC_4H_8$) complex / P. K. Chowdhury // *Chem. Phys. Lett.* - 2000. - V. 319, № 5-6. - P. 501-506.
82. Chowdhury, P. K. Infrared depletion spectroscopy of the doubly hydrogen-bonded aniline–(tetrahydrofuran) $_2$ complex produced in supersonic jet / P. K. Chowdhury // *Chem. Phys.* - 2006. - V. 320, № 2-3. - P. 133-139.
83. Chowdhury, P. K. Infrared depletion spectroscopy suggests mode-specific vibrational dynamics in the hydrogen-bonded aniline – diethyl ether ($C_6H_5-NH_2 \cdots OC_4H_{10}$) complex / P. K. Chowdhury // *J. Phys. Chem. A.* - 2000. - V. 104, № 31. - P. 7233-7238.
84. Новаков, И. А. Ab initio исследование ассоциатов анилина и н-пропиламина с диметилсульфоксидом, изобутиронитрилом и N-метилпиперидоном / И. А. Новаков, В. В. Корольков, А. И. Павлючко, Л. А. Грибов // *Журн. структ. химии.* - 2005. - Т. 46, № 1. - С. 161-165.
85. Кустова, Т. П. Влияние строения реагентов и растворителя на кинетику ацилирования ариламинов хлорангидридами ароматических сульфокислот: дис... канд. хим. наук: 02.00.04 / Кустова Татьяна Петровна. - Иваново, 1995. - 133 с. - Библиогр.: с. 111-128.
86. Тарасов, А. В. Синтезы и химические превращения моно- и дихлорангидридов сульфо- и сульфокарбоновых кислот ароматического ряда: дис... докт. хим. наук: 05.17.04; 02.00.03 / Тарасов Алексей Валерьевич. - Ярославль. 2003. - 334 с.
87. Тарасов, А. В. Сульфоацилирующие системы в органическом синтезе / А. В. Тарасов, Ю. А. Москвичев // *Панорама современной химии России. Современный органический синтез:*

- сб. обзорных статей. - М.: Химия, 2003. - С. 311-325.
88. Москвичев, Ю. А. Синтез органических соединений серы на основе производных ароматических сульфокислот / Ю. А. Москвичев, А. В. Тарасов, Е. М. Алов, Н. П. Герасимова // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева). - 2005. - Т. XLIX, № 6. - С. 21-34.
89. Стриканова, О. Н. Синтез и реакционная способность 3-(4-оксо-4Н-3,1-бензоксазин-2-ил)-1-бензолсульфонилхлорида в реакции с аминами / О. Н. Стриканова, А. В. Тарасов, Ю. А. Москвичев и др. // Журн. орг. химии. - 2002. - Т. 38, вып. 1. - С. 95-97.
90. Структура и основность аминов / А. Ф. Попов [и др.] // Проблемы физико-органической химии. - Киев: Наукова думка, 1978. - С. 3-44.
91. Курицын, Л. В. Кинетика ацилирования анилина бензолсульфохлоридом в бинарных органических растворителях / Л. В. Курицын, Н. А. Ходонина // Изв. вузов. Химия и хим. технол. - 1987. - Т. 30, вып. 12. - С. 52-55.
92. Rogne, O. The kinetics and mechanism of the reactions of aromatic sulfonyl chlorides with anilines in methanol; Bronsted and Hammett correlations / O. Rogne // J. Chem. Soc. B. - 1971. - № 0. - P. 1855-1858.
93. Giese, B. Das reaktivitäts-selektivitätsprinzip. 2. Die anwendung des reaktivitäts-selektivitätsprinzips auf die sulfonsäureamidbildung / B. Giese, K. Neuck // Chem. Ber. - 1978. - Bd. 111, № 4. - S. 1384-1394.
94. Батов, Д. В. Термохимия растворения анилина в бинарных смесях вода – апротонный растворитель / Д. В. Батов, О. А. Антонова, В. П. Королев // Журн. общ. химии. - 2001. - Т. 71, вып. 5. - С. 736-742.
95. Курицын, Л. В. Кинетика и механизм реакций ацильного переноса. Часть 7. Влияние рН среды на реакционную способность аминов в N-ацилировании / Л. В. Курицын, Н. В. Калинина, Л. Б. Кочетова, Т. П. Кустова // Бутлеровские сообщения. - 2014. Т. 37, № 1. - С. 33-38.
96. Справочник химика / Под ред. Б. П. Никольского. - М.; Л.: Химия, 1964. - Т. 3. - 1008 с.

97. Кочетова, Л.Б. Кинетика и механизм реакций ацильного переноса. Часть 3. Реакционная способность глицина и аммиака в реакциях ацильного переноса / Л.Б. Кочетова, Е.В. Никитина, Н.В. Калинина, Л.В. Курицын, Т.П. Кустова // Бутлеровские сообщения. - 2012. - Т. 30, № 6. - С. 81-88.
98. Шпанько, И. В. Перекрестное влияние полярных свойств среды и структуры субстрата в реакциях ароилхлоридов с N-метиланилинами / И. В. Шпанько, Л. М. Литвиненко, А. Н. Гончаров, О. И. Коржилова // Журн. орг. химии. - 1981. - Т. 17, вып. 5. - С. 965-971.
99. Тицкий, Г. Д. Влияние структуры реагентов и температуры в реакциях ароилхлоридов с N-метилариламинами в бензоле / Г. Д. Тицкий // Журн. орг. химии. - 1988. - Т. 24, вып. 9. - С. 1902-1906.
100. Тицкий, Г. Д. Влияние структуры реагентов в реакциях ароилхлоридов с N-метилариламинами, катализируемых тетрабутиламмонийхлоридом в бензоле / Г. Д. Тицкий, М. К. Туровская. - Журн. орг. химии. - 1989. - Т. 25, вып. 5. - С. 1023-1029.
101. Литвиненко, Л. М. Кинетика реакций ароматических аминов с арилсульфобромидами в бензоле / Л. М. Литвиненко, В. А. Савелова // Журн. общей химии. - 1966. - Т. 36, № 9. - С. 1524-1535.
102. Кустова, Т.П. Аренсульфонилирование аминов, аренкарбогидразидов и аминокислот: влияние строения реагентов и эффекты среды: дис... докт. хим. наук: 02.00.03: 02.00.04 / Кустова Татьяна Петровна. - Иваново, 2008. - 404 с. - Библиогр.: с. 238-293.
103. Кустова, Т. П. Арилсульфонилирование N-изобутиланилина и его производных: эксперимент и квантово-химические расчеты / Т. П. Кустова, И. О. Стерликова, М. В. Клюев // Изв. АН. Сер. Химическая. - 2002. - Т. 51, № 12. - С. 2000-2003.
104. Кустова, Т. П. Стратегия выбора среды для N-ацилирования аминов / Т. П. Кустова // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева). - 2006. - Т. 1, № 3. - С. 156-166.
105. Кустова, Т. П. Влияние состава растворителя вода – 2-пропанол на кинетику арилсульфонилирования алкилариламинов хлорангидридом 3-нитробензолсульфокислоты /

- Т. П. Кустова, И. О. Стерликова // Научно-исследовательская деятельность в классическом университете: ИвГУ-2005: сб. статей. - Иваново: Иван. гос. ун-т, 2005. - С. 33-34.
106. Кустова, Т. П. Влияние растворителя на кинетику арилсульфонилования N-алкилированных анилинов в системе вода – пропан-2-ол / Т. П. Кустова, И. О. Стерликова // Изв. АН. Сер. Химическая. - 2006. - Т. 55, № 6. - С. 937-939.
107. Кустова, Т. П. Кинетика арилсульфонилования вторичных жирноароматических аминов в водно-спиртовых растворителях / Т. П. Кустова // Изв. вузов. Сер. Химия и хим. технол. - 2007. - Т. 50, вып. 9. - С. 46-49.
108. Соколов, Л. Б. Реакционная способность ароматических олигоаминов и олигохлорангидридов при поликонденсации в водно-органических средах / Л. Б. Соколов, Л. В. Курицын, Ю. А. Федотов, Л. А. Бобко // Высокомолекуляр. соединения. - 1982. - Т. А24, № 3. - С. 606–610.
109. Кочетова, Л.Б. Реакционная способность аммиака в ацилировании 4-нитрофениловым эфиром бензойной кислоты в системе вода–2-пропанол / Л.Б. Кочетова, Н.В. Калинина, Л.В. Курицын, Т.П. Кустова // Журн. общ. химии. - 2011. - Т.81, вып.10. - С. 1661-1667.
110. Дрейпер, Н. Прикладной регрессионный анализ / Н. Дрейпер, Г. Смит. - М.: Финансы и статистика, 1986. – 366 с.
111. Денисов, Е. Т. Кинетика гомогенных химических реакций / Е. Т. Денисов. - М.: Высш. школа, 1978. - 367 с.
112. Кустова, Т. П. Эффекты среды в аренсульфониловании N-алкиланилинов / Т. П. Кустова, Л. Б. Кочетова, Н. В. Калинина // Журн. общ. химии. - 2014. - Т. 84, № 2.- Р. 220-223.
113. Кустова, Т. П. Оптимизация условий синтеза продуктов аренсульфонилования N-алкилированных анилинов / Т. П. Кустова, Е. Г. Смирнова, Л. Б. Кочетова, Н. В. Калинина // Журн. прикл. химии. - 2014. - Т. 84, № 2. - Р. 1280-1285.
114. Белоусов, В. П. Тепловые свойства растворов неэлектролитов / В. П. Белоусов, А. Г. Морачевский, М. Ю. Панов. - Л.: Химия, 1981. - 264 с.
115. Кочетова, Л.Б. Кинетические закономерности и механизмы реакций амидообразования: дис... докт. хим. наук: 02.00.04 / Кочетова Людмила Борисовна. - Иваново, 2017. - 355 с. - Биб-

лиогр.: с. 288-335.

116. Кочетова, Л. Б. Квантово-химическая интерпретация реакционной способности алифатических аминов и α -аминокислот в ацилировании / Л. Б. Кочетова, Н. В. Калинина, Т. П. Кустова // Изв. АН. Сер. Хим. - 2009. - Т. 58, вып. 4. - С. 725-729.

117. Кустова, Т.П. Квантовохимическое моделирование специфической сольватации глицина в растворителях вода-1,4-диоксан и вода-пропан-2-ол / Т.П. Кустова, Л.Б. Кочетова, Н.В. Калинина // Журн. общ. химии. - 2009. - Т. 79, вып. 5. - С. 713-718.

118. Курицын, Л.В. Кинетика ацилирования циклогексиламина замещенными фениловыми эфирами бензойной кислоты / Л.В. Курицын, Н.В. Калинина, Л.Б. Кочетова, Т.П. Кустова. // Журн. общ. химии. - 2012. - Т. 82, вып. 5. - С.782-787.

119. Кустова, Т.П. Каталитическое влияние диметилсульфоксида и гексаметиленфосфотриамида на кинетику ацилирования анилина 3-нитробензолсульфонилхлоридом / Т.П. Кустова, Л.В. Курицын // Журн. общ. химии. - 1999. - Т. 69, вып. 2. - С. 294-295.

120. Кукушкин, Ю.Д. Диметилсульфоксид – важнейший апротонный растворитель / Ю.Д. Кукушкин // Соросовский образовательный журнал. - 1997. - № 9. - С. 54-59.

121. Boyle, R.E. The reaction of dimethyl sulfoxide and 5-dimethylaminonaphthalene-1-sulfonyl chloride / R.E. Boyle // J. Org. Chem. - 1966. - V. 31, № 11. - P. 3880-3882.

122. Донольдсон, Н. Химия и технология соединений нафталинового ряда / Н. Донольдсон. - М.: Госхимиздат, 1963. - 656 с.

123. Курицын, Л. В. Кинетика ацилирования анилина 1,4-бензолдисульфохлоридом в неводных средах / Л. В. Курицын, В. М. Курицына // Журн. орг. химии. - 1972. - Т. 8, № 1. - С. 102-104.

124. Сундеева Н. А. Кинетика арилсульфонилирования аренкарбогидразидов хлорангидридами ароматических сульфокислот в органических и водно-органических средах: дис... канд. хим. наук: 02.00.03: 02.00.04 / Сундеева Наталья Анатольевна. - Иваново, 2003. - 117 с. - Библиогр.: с. 86-98.

125. Perumal, S. Linear free energy relationship in naphthalene system. Kinetics of hydrolysis of 4-substituted 1-naphthalenesulphonyl chlorides / S. Perumal, S. Selvaraj // Indian J. Chem. - 1986. -

V. 25A. -Р. 436-438.

126. Днепровский, А. С. Теоретические основы органической химии / А. С. Днепровский, Т. И. Темникова. - Л.: Химия, 1991. - 560 с.

127. Литвиненко, Л. М. Кинетика реакций ацилирования ароматических диаминов / Л. М. Литвиненко, Р. С. Попова // Журн. орг. химии. - 1967. - Т. 3, № 4. - С. 718-724.

128. Курицын, Л. В. Кинетика ацилирования ароматических диаминов 4-нитробензолсульфохлоридом в ацетонитриле / Л. В. Курицын // Журн. орг. химии. - 1974. - Т. 10, № 11. - С. 2370-2374.

129. Курицын, Л. В. Относительная реакционность аминогрупп ароматических диаминов в реакции с хлорангидридной группой / Л. В. Курицын, Л. Б. Соколов, В. М. Савинов, А. В. Иванов // Высокомолекуляр. соединения. - 1974. - Т. Б16, № 7. - С. 532-535.

130. Курицын, Л. В. Кинетика ацилирования ароматических диаминов монозамещенными бензоилхлоридами в диоксане / Л. В. Курицын // Изв. вузов. Химия и хим. технол. - 1977. - Т. 20, вып. 6. - С. 846-849.

131. Литвиненко, Л. М. Пространственное строение и реакционная способность. VII. К вопросу о взаимодействии удаленных друг от друга атомных группировок по данным исследования кинетики реакции ацилирования 4-аминодифенилоксида и 4-амино-4'-нитродифенилоксида / Л. М. Литвиненко, Р. С. Чешко, А. Д. Гофман // Журн. общей химии. - 1957. - Т. 27, вып. 3. - С. 758-765.

132. Литвиненко, Л. М. Пространственное строение и реакционная способность. VIII. О взаимодействии атомных группировок через систему двух бензольных колец, связанных мостиковым атомом серы, по данным исследования кинетики ацилирования 4-аминодифенилсульфида и 4-амино-4'-нитродифенилсульфида / Л. М. Литвиненко, С. В. Цукерман, Р. С. Чешко // Журн. общей химии. - 1957. - Т. 27, вып. 6. - С. 1663-1667.

133. Литвиненко, Л. М. Пространственное строение и реакционная способность. XVI. Кинетика реакций ацилирования аминопроизводных дифенилметана и дибензила с *n*-нитробензоилхлоридом и пикрилхлоридом / Л. М. Литвиненко,

Н. Ф. Левченко // Журн. общей химии. - 1960. - Т. 30, вып. 5. - С. 1673-1680.

134. Sanecki, P. Kinetics of hydrolysis of aromatic mono- and disulfonyl chlorides / P. Sanecki, E. Roczanski // Can. J. Chem. - 1987. - V. 65, № 9. - P. 2263-2267.

135. Sanecki, P. Kinetics of hydrolysis of aromatic bicyclic disulfonyl dichlorides / P. Sanecki, E. Roczanski // Can. J. Chem. - 1988. - V. 66, № 12. - P. 3056-3059.

136. Визгерт, Р. В. Передача влияния заместителей через двухядерные системы на серу сульфогруппы / Р. В. Визгерт, И. Е. Качанко // Реакц. способность орган. соединений. - 1968. - Т. 5, вып. 1. - С. 9-26.

137. Бобко, Л. А. Влияние многокомпонентного растворителя на скорость ацилирования ариламинов хлорангидридами карбоновых кислот: дис... канд. хим. наук: 02.00.04 / Бобко Лидия Алексеевна. - Иваново, 1986. - 170 с. - Библиогр.: с. 124-143.

138. Evans, M. Further considerations of the thermodynamics of chemical equilibria and reactions rates / M. Evans, M. Polanyi // Trans. Faraday Soc. - 1936. - V. 32. - P. 1333-1360.

139. Hammond, J.S. A correlation of reaction rates / J.S. Hammond // J. Amer. Chem. Soc. - 1955. - V. 77, № 2. - P. 334-338.

140. Fox, J. M. Computational studies of nucleophilic substitution at carbonyl carbon: the S_N2 mechanism versus the tetrahedral intermediate in organic synthesis / J. M. Fox, O. Dmitrenko, Lian-an Liao, R. D. Bach. // J. Org. Chem. - 2004. - V. 69, № 21. - P. 7317-7328.

141. Chalmet, S. Computer simulation of amide bond formation in aqueous solution / S. Chalmet, W. Harb, M. F. Ruiz-Lo'pez // J. Phys. Chem. A. - 2001. - V. 105, № 51. - P. 11574-11581.

142. Кислов, В.В. Квантово-химический расчет механизма газофазного гидролиза бензолсульфохлорида / В.В. Кислов, С.Н. Иванов // Журн. общ. химии. - 2001. - Т. 71, вып. 5. - С. 791-801.

143. Иванов, С. Н. Эффекты среды в реакциях сольволиза функциональных производных ароматических сульфокислот: дис... докт. хим. наук: 02.00.03; 02.00.04 / Иванов Сергей Николаевич. - Иваново, 2004. - 328 с. - Библиогр.: с. 298-328.

144. Ilieva, S. Mechanism of the aminolysis of phenyl acetate: a computational study / S. Ilieva, Y. Atanasov, B. Galabov // Bulgarian Chem. Commun. - 2008. - V. 40, № 4. - P. 401-408.

145. Ilieva, S. Computational study of the aminolysis of esters. The reaction of methylformate with ammonia / S. Ilieva, B. Galabov, D.G. Musaeve, K. Morokuma, H. S. Schaefer III // *J. Org. Chem.* - 2003. - V. 68, №4. - P. 1496-1502.
146. Petrova, T. Computational study of the aminolysis of anhydrides: effect of the catalysis to the reaction of succinic anhydride with methylamine in gas phase and nonpolar solution / T. Petrova, S. Okovytyy, L. Gorb, J. Leszczynski // *J. Phys. Chem. A.* - 2008. - V. 112, № 23. - P. 5224-5235.
147. Кочетова, Л. Б. Кинетика и механизм реакций ацильного переноса. Часть 4. Квантово-химическое моделирование механизма взаимодействия бензоилхлорида и бензолсульфонилхлорида с аминсоединениями разных классов / Л. Б. Кочетова, М. Г. Пайкова, Н. В. Калинина, Т. П. Кустова // *Бутлеровские сообщения.* - 2013. - Т. 35, № 9. - С. 1-8.
148. Allinger, N. L. Molecular structure: understanding steric and electronic effects from molecular mechanics / N. L. Allinger // *N. Y.: J. Wiley.* - 2010. - 356 p.
149. Кочетова, Л.Б. Квантовохимическое моделирование механизма газофазного аренсульфонилирования глицина бензолсульфонилхлоридом / Л.Б. Кочетова, Т.П. Кустова // *Изв. Вузов. Химия и хим. технология.* - 2009. - Т. 52, вып. 5. - С. 12-15.
150. Бардина, А. В. Конформационные свойства молекул замещенных бензолсульфонамидов и бензолсульфонилгалогенидов по данным методов газовой электронографии и квантовой химии: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.04 / Бардина Анна Владимировна. - Иваново, 2009. - 165 с. - Библиогр.: с. 157-163.
151. Кочетова, Л.Б. Влияние среды и структуры феноловых эфиров бензойной кислоты на скорость ацилирования аммиака / Л.Б. Кочетова, Н.В. Калинина, Л.В. Курицын, Т.П. Кустова, Н.Р. Ишкулова // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* - 2011. - Т. 54, вып. 11. - С. 69-73.
152. Кочетова, Л.Б. Квантово-химическое моделирование механизма взаимодействия аренсульфонилхлоридов с α -аминокислотами / Л.Б. Кочетова, Т.П. Кустова, Н.В. Калинина, Н.Р. Ишкулова, В.В. Луцюк // *Теоретическая и экспериментальная химия.* - 2011. - Т. 47, №1. - С. 56-60.

Глава 2

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ АЛКИЛАМИНОВ И АММИАКА В АЦИЛИРОВАНИИ В ВОДНО-ОРГАНИЧЕСКИХ СРЕДАХ

Ацилпроизводные алифатических аминов, наряду со своими ароматическими аналогами, используются в качестве лекарств [1-6], входят в состав парфюмерно-косметических композиций [6, 7], инсектицидов [8] и флотагентов [9], применяются в качестве поверхностно-активных веществ [10] и мономеров в полимерной химии [11-13]. Важная особенность реакций ацильного переноса с участием алкиламинов и производных карбоновых кислот состоит в том, что они служат простыми моделями реакций пептидного синтеза, ферментативного катализа и других процессов, протекающих *in vivo* [14-25].

В промышленном синтезе ацилпроизводных алифатических аминов широко применяются водно-органические растворители, что позволяет, изменяя их состав, влиять на растворимость участников реакции и регулировать соотношение скоростей ацилирования и гидролиза ацилирующих агентов [12, 13, 26, 27]. Поскольку водно-органические среды по ряду свойств ближе к цитозоллю, чем вода, исследования кинетики и механизмов амидообразования с участием алкиламинов в указанных бинарных системах полезны не только с точки зрения оптимизации промышленного синтеза амидов, но и для анализа процессов, протекающих в биологических объектах.

2.1. Влияние состава растворителя на кинетику реакций ацилирования алкиламинов и аммиака эфирами бензойной кислоты

Исследования кинетики и механизмов взаимодействия алифатических аминокислот с различными ацилирующими агентами, в том числе и с эфирами карбоновых кислот, проведенные в работах [14-24, 28-38], показали, что в протоинертных средах часто наблюдается катализ молекулами амина и ацилирующего агента, а также автокатализ продуктами реакции [17-

25]. Вместе с тем, в системах, содержащих воду, катализ не играет существенной роли в ацилировании. На это указывают как наши кинетические данные [37, 39-45], так и данные литературы [17, 25-36, 38]. В связи с этим каталитические и автокаталитические пути реакций ацильного переноса здесь и в последующих главах нами не рассматриваются.

В работах [26, 27] исследовано влияние состава растворителя вода-1,4-диоксан на константы скорости k взаимодействия диэтиламина, дибутиламина и этилендиамина с ароилхлоридами. Полученные данные свидетельствуют о высоких скоростях реакций, которые резко увеличиваются с ростом концентрации воды в растворителе, причем вид зависимостей констант скорости от состава растворителя одинаков для всех изученных реакций.

Кинетика взаимодействия вторичных алициклических аминов со сложными эфирами различного строения в системе вода (80 мол. %) - диметилсульфоксид изучалась в работах [28-30, 32, 46]. Некоторые результаты этих исследований приведены в табл. 2.1, откуда следует, что добавка диметилсульфоксида к воде не оказывает значительного влияния на реакционную способность пиперидина, о чем свидетельствуют близкие значения констант скорости реакций пиперидина с 4-нитрофенилбензоатом в воде [33] и водном диметилсульфоксиде [30].

В работе [31] исследовано влияние состава бинарного растворителя вода-ацетонитрил на кинетику реакции 4-нитрофенилацетата с гетероциклическими аминами (табл. 2.1). Заслуживает внимания тот факт, что с уменьшением содержания воды в системе вода-ацетонитрил уменьшаются не только константы скорости k реакций 4-нитрофенилацетата с аминами, но и значения ΔH^\ddagger_{298} и ΔS^\ddagger_{298} , что, по мнению авторов, является неожиданным и связано с тем, что переходное состояние реакции становится более сжатым.

Таблица 2.1.

Кинетические параметры реакций 4-нитрофенилацетата (4-НФА), 4-нитрофенилбензоата (4-НФБ) и 2,4-динитрофенилбензоата (2,4-ДНФБ) с аминами в водно-органических растворителях; 298 К; X_1 – молярная доля воды

X ₁	k, моль ⁻¹ ·с ⁻¹	ΔH [‡] ₂₉₈ , кДж·моль ⁻¹	−ΔS [‡] ₂₉₈ , Дж·моль ⁻¹ ·K ⁻¹	k, моль ⁻¹ ·с ⁻¹		
Вода-ацетонитрил [31]				Вода-ДМСО, X ₁ =0,8		Вода
4-НФА				4-НФБ	2,4-НФБ	4-НФБ
Пиперидин						
0,1	1,69	25	154	5,29 [30]	184 [30] 174 [32]	5,94 [33]
0,7	3,79	30	131			
1,0	41,2	39	84			
Морфолин						
0,1	0,0702	27	178	0,0841 [30]	19,3 [30] 19,6 [32]	0,0876 [33]
0,7	0,104	39	134			
1,0	0,485	44	104			

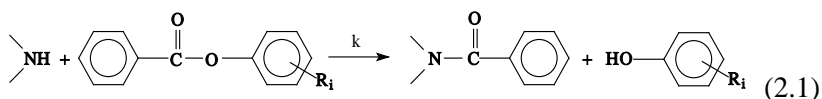
Мы считаем, что причиной необычной зависимости энтальпий и энтропий активации реакции 4-нитрофенилацетата с аминами от состава среды может являться то обстоятельство, что авторами определены эффективные кинетические параметры, которые одновременно характеризуют кинетику ацилирования и термодинамику диссоциации протонированных аминов (подробнее об этом см. в разд. 1.2 и 2.2.2). В [31] не указано соотношение долей протонированных и непротонированных аминов в кинетических опытах, однако в ряде других работ тех же авторов отмечается, что эксперимент проводился при $pH = pK_a$ амина [28-30, 32-34]. В таком случае константы скорости ацилирования верно отражают соотношение реакционной способности разных аминов, однако включают систематическую ошибку, что может приводить к существенной погрешности в определении значений ΔH^\ddagger_{298} и ΔS^\ddagger_{298} (см. уравнения 2.49, 2.50).

Наряду с этим авторы [31], на наш взгляд, недооценивают вклад сольватации реагентов и переходного состояния в кинетику ацилирования. Известно, что взаимодействие реагентов с растворителем оказывает сильнейшее влияние на механизм и энергетику реакций, причем, как отмечалось нами выше (см.

гл. 1), главную роль в процессах ацилирования играет специфическая сольватация аминогрупп [47-65]. Об этом же свидетельствуют данные, представленные в главах 2-4.

В работах [39-42, 44, 45] изучена кинетика реакций аммиака, дибутиламина, диэтиламина, этилендиамина, циклогексиламина, а также гетероциклических соединений – пиперидина и морфолина, обладающих свойствами вторичных аминов, с 2-, 3- и 4-нитрофениловыми, 2,4-, 2,5-, 2,6-динитрофениловыми и 2,4,6-тринитрофениловым эфирами бензойной кислоты в системах вода (15–80 масс. %) – 2-пропанол и вода (40 масс. %) – 1,4-диоксан. Кинетику изучали индикаторным спектрофотометрическим методом, где индикаторами служили моно-, ди- и тринитрофенолы, являющиеся продуктами взаимодействия, которые в условиях эксперимента превращаются в соответствующие анионы, окрашенные в желтый цвет. За скоростью реакций следили по уменьшению пропускания светового потока через окрашенный раствор при $\lambda = 400$ нм. Чтобы минимизировать вклад гидролиза сложного эфира в кинетику реакции, создавали определенное значение pH (8,5–9) среды: в рабочий раствор аминов добавляли известное количество раствора HCl, обеспечивающее определенное соотношение концентраций свободного амина (с) и его монопротонированной формы (c^+). В случае соли аммония в раствор добавляли щелочь таким образом, чтобы часть реагента оставалась в виде ионов аммония, а другая часть имела непротонированную аминогруппу, способную к ацилированию.

Взаимодействие изученных нуклеофилов с фенилбензоатами протекает в соответствии с уравнением:



Здесь R_i - заместитель в феноксидном фрагменте молекулы сложного эфира, k – константа скорости реакции.

В водно-органической среде параллельно с реакциями *N*-ацилирования может протекать гидролиз сложных эфиров. В ряде работ [36, 66, 67] показано, что фенилбензоаты в воде не

гидролизуются, в связи с чем при расчете констант скорости, кроме целевой реакции (2.1) необходимо учитывать только щелочной гидролиз эфира (2.2).



где $\text{R}^1 - \text{Ar}$; $\text{R}^2 - \text{H}$, H (аммиак); $(\text{CH}_2)_5$ (пиперидин); $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ (морфолин); C_2H_5 , C_2H_5 (ДЭА); C_4H_9 , C_4H_9 (ДБА); H , C_6H_{10} (ЦГА).

Кинетику реакций изучали при большом избытке амина (в 10^2 – 10^3 раз) по сравнению с ацилирующим агентом. В условиях эксперимента скорость изменения концентрации ацилирующего агента ($c_{\text{ац}}$) описывается уравнением:

$$-\frac{dc_{\text{ац}}}{dt} = [k_r + (k\alpha)c_0]c_{\text{ац}} = k_{\text{н}}c_{\text{ац}} \quad (2.3)$$

где α – доля концентрации реакционноспособной формы аминоксоединения (непротонированных алкиламинов и аммиака) от общей концентрации аминоксоединения в растворе c_0 ; k ($\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$) – константа скорости ацилирования реакционноспособной формы; k_r (с^{-1}) – константа скорости гидролиза ацилирующего агента; $k_{\text{н}}$ (с^{-1}) – наблюдаемая константа скорости:

$$k_{\text{н}} = k_r + (k\alpha)c_0 \quad (2.4)$$

В реакциях аминоксоединений со сложными эфирами концентрация свободного основания определяется концентрацией добавленной щелочи ($c = c_{\text{NaOH}}$), а его доля в растворе α и наблюдаемая константа скорости $k_{\text{н}}$ могут быть описаны выражениями (2.5 и 2.6):

$$\alpha = c_{\text{NaOH}}/c_0 = c/c_0 \quad (2.5)$$

$$k_{\text{н}} = k_r + kc \quad (2.6)$$

Кинетические исследования, проведенные ранее [36, 66], а также наши кинетические данные показали, что при отношении

концентраций нереакционноспособной, протонированной (c_+) и реакционноспособной, непротонированной (c) форм алкиламинов и аммиака $c_+/c > 4$, скоростью щелочного гидролиза эфира можно пренебречь по сравнению со скоростью N -ацилирования. В таком случае константу скорости ацилирования активной формы аминоксоединения можно рассчитать по уравнению:

$$k = \frac{k_n}{c} \quad (2.7)$$

Постоянство констант скорости ацилирования k при различных концентрациях реакционноспособных форм аминоксоединений указывает на незначительный вклад гидролиза эфиров в наблюдаемую скорость реакции. В случаях, когда величина k существенно изменялась при варьировании c , ее значение определяли как угловой коэффициент линейной зависимости (2.6), используя метод наименьших квадратов.

Для расчета активационных параметров изученных реакций проводились измерения констант скорости реакций при 3–5 температурах. Эффективные величины энтальпии (ΔH^\ddagger) и энтропии активации (ΔS^\ddagger) реакций рассчитывали путем регрессионной обработки температурных зависимостей констант скорости по уравнению Эйринга [68] (2.8)

$$k = \chi \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{-\Delta H^\ddagger}{RT}\right) \exp\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right) \quad (2.8)$$

где k_B – постоянная Больцмана; h – постоянная Планка; R – универсальная газовая постоянная; $\chi = 1$ – трансмиссионный коэффициент.

Температурный диапазон для расчета активационных параметров был ограничен с одной стороны недостаточной растворимостью реагентов и продуктов при понижении температуры, а с другой – усилением гидролиза ацилирующих агентов при ее повышении.

Константы скорости k , определенные при разных температурах, и активационные параметры изученных реакций приведены в табл. 2.2-2.6, 2.9, 2.10, 2.14.

Таблица 2.2.

**Температурная зависимость констант скорости k реакций
4-ниброфенилбензоата (4-НФБ) с диэтиламином (ДЭА) и
дибутиламином (ДБА) в растворителе вода-2-пропанол с молярной
долей воды X_1**

X_1	T, K	$k \cdot 10^2$, л·моль ⁻¹ с ⁻¹	X_1	T, K	$k \cdot 10^2$, л·моль ⁻¹ с ⁻¹
4-НФБ + ДЭА			4-НФБ + ДБА		
0,455	303	0,552±0,004	0,552	303	0,264±0,004
	313	0,972±0,008		308	0,367±0,004
	323	1,71±0,04		313	0,450±0,008
0,588	303	0,820±0,06	0,703	318	0,629±0,004
	313	1,39±0,05		303	0,383±0,002
	323	2,34±0,02		308	0,495±0,002
0,690	303	1,10±0,02	0,768	313	0,586±0,004
	313	1,81±0,03		318	0,753±0,002
	323	2,87±0,06		323	0,955±0,004
0,732	303	1,13±0,04	0,790	303	0,522±0,002
	313	2,09±0,05		308	0,762±0,002
	323	3,28±0,03		313	0,908±0,006
0,769	303	1,58±0,03	0,824	318	1,048±0,006
	313	2,46±0,02		303	0,715±0,004
	318	3,04±0,05		308	0,838±0,004
0,803	323	3,73±0,02		313	1,00±0,01
	303	2,08±0,03		323	1,46±0,01
	313	3,23±0,02		303	1,12±0,01
0,833	323	4,88±0,05		308	1,47±0,01
	303	2,80±0,05		313	1,56±0,01
	313	4,26±0,06		318	1,92±0,02
0,886	323	6,31±0,04			
	303	4,59±0,05			
	313	6,73±0,02			
	323	9,63±0,03			

Таблица 2.3.

**Температурная зависимость констант скорости k реакции
морфолина с 2,6-динитрофенилбензоатом в системе
вода-2-пропанол; X_1 – молярная доля воды;
 c – начальная концентрация морфолина**

T, K	$c \cdot 10^2$, моль·л ⁻¹	k, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	T, K	$c \cdot 10^2$, моль·л ⁻¹	k, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	
X ₁ =0,690						
298	1,95	0,128±0,001	308	1,95	0,241±0,001	
298*	10,7	0,055±0,001	298**	0,153	1,54±0,01	
X ₁ =0,769						
298	0,244	0,135±0,002 r=0,999	308	0,244	0,27±0,02 r=0,997	
	0,488			0,488		
	0,976			0,976		
318	0,244		318	0,976	0,363±0,001 r=0,999	
	0,488					
X ₁ =0,833						
298	0,0975	0,192±0,003 r=0,999	308	0,195	0,291±0,009 r=0,998	
	0,244			0,244		
	0,488			0,290		
303	0,0975	0,24±0,01 r=0,998		0,341		
	0,244			0,390		
	0,488			0,439		
308	0,0975			0,488		
298	0,290	0,72±0,05 r=0,994	308	0,680	0,98±0,05 r=0,993	
	0,390			0,195		
	0,488			0,290		
	0,585			0,390		
303	0,195	0,89±0,03 r=0,998		0,487		
	0,290			0,585		
	0,390			0,680		
	0,580					
X ₁ =0,930						
298	0,420	2,04±0,07 r=0,998	308	0,350	2,45±0,09 r=0,999	
	0,560			0,420		
	0,840			0,840		
	0,980			1,40		
	1,40					

* Реакция 4-нитрофенилбензоата + морфолин

** Реакция 2,6-динитрофенилбензоат + пиперидин

Таблица 2.4.

**Температурная зависимость констант скорости k реакции
4-нитрофенилбензоата с этилендиамином в растворителе
вода-2-пропанол**

$\omega(\text{H}_2\text{O})$, масс. %	T, K	k , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	$\omega(\text{H}_2\text{O})$, масс. %	T, K	k , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹
14,7	298	0,0711±0,0004	37,4	313	0,178±0,002
	303	0,0939±0,0009		318	0,203±0,003
	308	0,118±0,001	57,5	303	0,165±0,001
	313	0,159±0,001		308	0,200±0,003
	318	0,199±0,004		313	0,277±0,003
	323	0,323±0,005		318	0,321±0,004
23,9	303	0,104±0,001		323	0,409±0,005
	308	0,127±0,001	60,1	303	0,198±0,003
	313	0,162±0,002		308	0,254±0,008
	318	0,234±0,004		313	0,291±0,003
	323	0,277±0,002		318	0,388±0,005
32,9	303	0,165±0,002	68,7	298	0,311±0,003
	308	0,200±0,001		303	0,371±0,009
	313	0,277±0,003		308	0,502±0,006
	318	0,321±0,004		318	0,62±0,05
	323	0,409±0,005	79,8	292	0,60±0,01
37,4	298	0,087±0,002		298	0,71±0,02
	303	0,110±0,001		303	0,79±0,03
	308	0,136±0,002		318	1,06±0,01

Таблица 2.5.

**Температурная зависимость констант скорости k ацилирования
пиперидина 4-нитрофенилбензоатом в растворителе
вода-2-пропанол; X_1 –молярная доля воды;
 c – начальная концентрация пиперидина**

T, K	$c \cdot 10^2$, моль·л ⁻¹	k , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	T, K	$c \cdot 10^2$, моль·л ⁻¹	k , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹
1	2	3	4	5	6
$X_1 = 0,588$					
298	2,45	0,161±0,001	313	2,45	0,335±0,001
308	2,45	0,264±0,002		1,22	0,332±0,003
	1,22	0,263±0,002		0,815	0,331±0,003

Продолжение табл. 2.5.

1	2	3	4	5	6
X ₁ =0,642					
293	2,45	0,165±0,002	303	2,45	0,267±0,003
298	2,45	0,201±0,002	308	2,45	0,325±0,002
	1,22	0,198±0,004		1,22	0,318±0,001
X ₁ =0,690					
293	1,22	0,217±0,001	303	1,22	0,316±0,002
298	1,22	0,267±0,004	308	1,22	0,388±0,003
X ₁ =0,769					
298	0,294	0,40±0,03 r=0,985	303	0,294	0,46±0,02 r=0,991
	0,306			0,588	
	0,588			0,611	
	0,611			1,18	
	0,764			1,22	
	0,122			1,22	
	1,53			2,44	
308	0,294		308	0,611	0,53±0,02 r=0,995
	0,306			1,22	
	0,588			1,53	
	0,611			2,45	
313	0,385		313	0,770	0,64±0,06 r=0,984
	0,538			1,22	
	0,611				
X ₁ =0,833					
298	0,441	0,977±0,07	313	0,221	1,55±0,06 r=0,985
308	0,221	1,11±0,04		0,441	
	0,441	1,08±0,01		0,662	
	0,662	1,03±0,01		0,883	
	0,883	1,12±0,01		1,32	
	1,04	1,31±0,01		1,54	
	1,32	1,07±0,01		1,76	
	1,76	1,23±0,01		1,99	
	1,10	1,18±0,01			
X ₁ =0,886					
298	0,087		298	0,524	1,87±0,09 r=0,981
	0,175			0,612	
	0,262			0,699	
	0,350			0,787	

Окончание табл.2.5.

1	2	3	4	5	6
	0,43				
308	0,175		308	0,612	2,16±0,08 r=0,995
	0,350			0,699	
	0,437			0,299	
	0,287			0,383	
	0,478			0,431	
	0,957				

В табл. 2.6 представлены кинетические параметры реакций алкиламинов и аммиака с 4-нитрофенилбензоатом в водном 2-пропанол. Из этих данных видно, что при возрастании доли воды X_1 в системе константы скорости k всех изученных реакций растут; зависимости k и $\ln k$ от X_1 и от функции Кирквуда $(\epsilon-1)/(2\epsilon+1)$ растворителя не линейны (рис. 2.1).

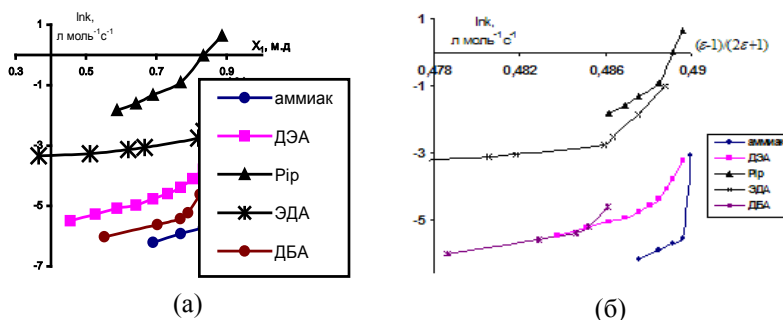


Рис. 2.1. Зависимости $\ln k$ реакций аминов с 4-нитрофенилбензоатом в системе вода-2-пропанол от молярной доли воды (X_1) (а) и от функции Кирквуда растворителя (б)

Подобный вид зависимостей констант скорости от состава бинарных сред наблюдается также в реакциях смешанных аминов с сульфонилхлоридами (см. разд. 1.3) и α -аминокислот со сложными эфирами (см. главу 3). Согласно данным [33], константа скорости взаимодействия 4-нитрофенилбензоата с пиперидином в растворителе вода-диметилсульфоксид при $X_1=0,8$ (табл. 2.1) почти на порядок выше, чем в системе вода-2-

Таблица 2.6.

**Кинетические параметры* реакций алкиламинов и аммиака с 4-нитрофенилбензатом в растворителе
вода-2-пропанол; 298К**

X_1	$k \cdot 10^2$, моль ⁻¹ ·с ⁻¹	E , кДж·моль ⁻¹	ΔH^\ddagger_{298} , кДж·моль ⁻¹	$-\Delta S^\ddagger_{298}$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹	X_1	$k \cdot 10^2$, моль ⁻¹ ·с ⁻¹	E , кДж·моль ⁻¹	ΔH^\ddagger_{298} , кДж·моль ⁻¹	$-\Delta S^\ddagger_{298}$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
дибутиламин** (pK _a =10,68[69])					этилендиамин				
0,552	0,242	46	44	152	0,929	35,7	16	14	206
0,703	0,365	36	34	181	пиперидин (pK _a =11,12[70])				
0,768	0,440	36	33	179	0,588	16,1	38	36	142
0,790	0,537	30	27	197	0,642	20,0	35	33	150
0,824	0,993	27	24	202	0,690	26,7	28	25	171
					0,769	40,0	24	22	180
диэтиламин** (pK _a =10,93 [70])					0,833	97,7	18	15	193
0,455	0,41	45	42	152	0,866	187	11	9	211
0,588	0,62	42	40	157	аммиак (pK _a =9,25 [70])				
0,690	0,85	39	37	163	0,690	0,201	69	67	81
0,732	1,01	38	35	167	0,769	0,269	–	–	–
0,769	1,25	35	33	169	0,833	0,328	–	–	–
0,803	1,65	35	32	173	0,886	0,387	–	–	–
0,833	2,25	33	31	176	0,930	0,440	–	–	–

Окончание табл. 2.6.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0,886	3,75	30	28	182	морфолин ^{***} (pK _a =8,7 [70])				
этилендиамин (pK _a =10,06[70])					0,690	12,8	48	45	109
0,365	3,56	46	44	126	0,769	13,5	43	43	125
0,511	3,8 ^{**}	42	40	139	0,833	19,2	32	30	159
0,620	5,3 ^{**}	37	35	151	0,866	71,5	24	27	175
0,667	4,40	34	31	165	0,930	204	14	12	200
0,819	5,5 ^{**}	37	34	151	циклогексиламин (pK _a =10,64 [70])				
0,834	7,9 ^{**}	35	32	158	0,690	2,08	48	45	124
0,881	15,6	28	26	174					

* Ошибки в определении констант скорости не превышают 2-5%, энергии активации – 4 кДж·моль⁻¹, энтропии активации – 10 Дж·моль⁻¹·К⁻¹.

** Значения k реакций при 298 К рассчитаны по уравнению Аррениуса

*** реакция с 2,6-динитрофенилбензоатом

пропанол с $X_1=0,8$ (табл. 2.6). При этом в водном 1,4-диоксане с $X_1=0,77$ значение k данной реакции (табл. 2.14) вдвое меньше, чем в водном диметилсульфоксиде. Эти различия могут являться следствием особенностей взаимодействия пиперидина с компонентами водно-органических систем.

Величины энергий, энтальпий и энтропий активации реакций алкиламинов со сложными эфирами уменьшаются с увеличением X_1 в системе. Рост отрицательного значения ΔS^\ddagger_{298} свидетельствует об увеличении степени упорядоченности переходных состояний реакций при повышении доли воды в растворе. Сложный характер концентрационных зависимостей констант скорости (рис. 2.1), также как и снижение энергий и энтропий активации ацилирования при увеличении доли воды в системе, могут быть обусловлены перестройкой структуры водного 2-пропанола и связанными с ней изменениями состояния сольватных оболочек аминов и переходных состояний реакций.

При одинаковом содержании воды в 2-пропанолe активационные параметры изученных реакций варьируются в довольно узком диапазоне значений (табл. 2.6), что может указывать на общность механизмов этих процессов. Несколько более высокие, чем в реакциях с аминами, значения E и ΔH^\ddagger_{298} реакции аммиака с 4-нитрофенилбензоатом связаны с ослаблением нуклеофильности аммиака из-за отсутствия в его молекуле электронодонорных заместителей. В системе вода-1,4-диоксан константы скорости реакций аммиака, пиперидина, морфолина с 4-нитрофенилбензоатом и морфолина с 2,6-динитрофенилбензоатом выше, а величины E , ΔH^\ddagger_{298} и ΔS^\ddagger_{298} ниже, чем в 2-пропанолe с таким же содержанием воды (табл. 2.6, см. табл. 2.9, 2.10, 2.14).

Для всех изученных реакций в водном 2-пропанолe наблюдаются изокинетические зависимости, параметры которых представлены в табл. 2.7. Изокинетические температуры $T_{\text{изо}}$ всех реакций имеют высокие значения, близкие к температуре кипения растворителя или превышающие ее. Проведение кинетического эксперимента в этих условиях затруднено. Следует отметить, что изокинетические температуры реакций 4-нитрофенилбензоатом с алкиламинами близки между собой, причем их значения согласуются с $T_{\text{изо}}$ реакций α -аминокислот с

4-нитрофенилбензоатом в водном 2-пропаноле [36]. Для обеих реакционных серий $T_{\text{изо}}$ находятся в диапазоне, характерном для реакций нуклеофильного замещения на карбонильном реакционном центре, а их близкие величины указывают на отсутствие существенных отличий в механизмах этих реакций [71].

Таблица 2.7.

Параметры изокинетических зависимостей реакций алкиламинов с 4-нитрофенилбензоатом в растворителе вода-2-пропанол; 298 К

Амин	A	$T_{\text{изо}}$	n	r
Пиперидин	90930±1360	389±8	6	0,999
Этилендиамин	94130±2370	377±15	8	0,995
Диэтиламин	11090±238	461±14	8	0,996
Дибутиламин	110931±4792	419±25	5	0,994
Морфолин*	89336±2791	372±18	5	0,997

* реакция с 2,6-динитрофенилбензоатом

Путем регрессионной обработки кинетических данных получены уравнения (2.9-2.13) (табл. 2.8) для прогнозирования констант скорости k реакций изученных нуклеофилов с 4-нитрофенилбензоатом в растворителе вода-2-пропанол.

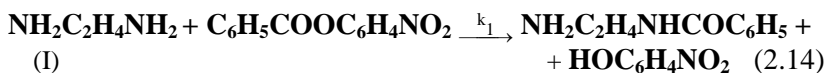
Таблица 2.8.

Уравнения для расчета констант скорости k реакций алкиламинов и аммиака с 4-нитрофенилбензоатом в водном 2-пропанол; 298 К; X_1 и X_2 мольные доли воды и 2-пропанола

Амин	Уравнения	n	r	№
дибутиламин	$k=(0,125\pm0,012)X_1-(1,13\pm0,01)X_1X_2+(3,47\pm0,04)X_1^2X_2^2$	5	0,999	(2.9)
диэтиламин	$k=(0,0990\pm0,0031)X_1+(0,0784\pm0,0036)X_2-0,763\pm0,035)X_1X_2+(1,71\pm0,11)X_1^2X_2^2$	8	0,998	(2.10)
этилендиамин	$k=(4,35\pm0,30)-(3,48\pm0,03)X_1-(28,5\pm0,2)X_1X_2+(15,3\pm0,1)X_1^2X_2+(42,2\pm0,2)X_1^2X_2^2$	8	0,999	(2.11)
пиперидин	$k=(6,64\pm0,29)X_1-(55,7\pm3,3)X_1X_2+(166\pm11)X_1^2X_2^2$	6	0,998	(2.12)
аммиак	$k=(0,00527\pm0,00005)X_1-(0,0077\pm0,0002)X_1X_2$	5	0,999	(2.13)

Отклонения величин k в водном 2-пропаноле, рассчитанных по уравнениям (2.9-2.13), от экспериментальных не превышают 15 %, что вполне достаточно для практических целей. В частности рассчитанная по уравнению (2.12) для реакции пиперидина с 4-нитрофенилбензоатом в воде величина k составила $6,67 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$, что на 12% выше экспериментального значения $5,94 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$, определенного в [33] (табл. 2.1).

Необходимо отметить, что константы скорости реакции этилендиамина с 4-нитрофенилбензоатом, представленные в табл. 2.6, являются эффективными величинами, т.к. в данном случае взаимодействие может протекать по трем направлениям: с участием свободного этилендиамина (I), его монопротонированной формы (II), а также продукта – 2-аминоэтиленамида бензойной кислоты (III):



здесь k_1, k_2, k_3 - константы скоростей соответствующих реакций.

Скорость изменения концентрации 4-нитрофенилбензоата ($c_{\text{ан}}$) в кинетическом опыте при избытке начальной концентрации этилендиамина (c_0) в 100-1000 раз по сравнению с $c_{\text{ан}}$, с учетом возможного протекания гидролиза эфира определяется уравнением:

$$\frac{dc_{\text{ан}}}{d\tau} = [(k_1\alpha_1 + k_2\alpha_2 + k_3\alpha_3) \cdot c_0 + k_r] \cdot c_{\text{ан}} \quad (2.17)$$

где $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ – концентрации соединений (I), (II), (III) в долях от c_0 ; k_1, k_2, k_3 - константы скоростей соответствующих реакций.

По условиям эксперимента $\alpha_1 \approx 0,1$; $\alpha_2 \approx 0,9$; при этом α_3 может составлять не более 10^{-3} . Поэтому можно допустить, что $k_3\alpha_3 \ll k_1\alpha_1 + k_2\alpha_2$. Это допущение подтверждают наши экспериментальные данные, свидетельствующие об отсутствии автокатализа в указанной реакции. В этом случае наблюдаемая константа скорости k_n равна:

$$k_n = (k_1\alpha_1 + k_2\alpha_2) \cdot c_0 + k_r \quad (2.18)$$

или
$$k_n = k \cdot c_0 + k_r \quad (2.19)$$

где
$$k = k_1\alpha_1 + k_2\alpha_2 \quad (2.20)$$

Условия кинетического эксперимента выбирали так, чтобы минимизировать вклад гидролиза в наблюдаемую скорость реакции. На основании данных по основности аминогрупп этилендиамина в воде ($pK_a(I)=10,18$; $pK_a(II)=7,42$) [72] и реакционной способности соединений (I) и (II) по отношению к бензоилхлориду [26, 27] было сделано допущение, что в условиях эксперимента ($pH=9$) основной реагирующей частицей в реакции с 4-нитрофенилбензоатом является непротонированная форма этилендиамина (I).

Значение k_2 реакции монопротонированного этилендиамина (II) с 4-нитрофенилбензоатом в растворителе вода–2-пропанол (40 масс.% воды) при 298 К, рассчитанное по зависимости (2.32), составило $4 \cdot 10^{-8} \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$, что на 6 порядков ниже величины k_1 для непротонированного этилендиамина (I). Этот факт подтверждает предположение о том, что основной реагирующей частицей в реакции с 4-нитрофенилбензоатом является свободный этилендиамин, и ацилирование преимущественно протекает в соответствии с уравнением (2.14).

2.2. Влияние строения реагентов на кинетику реакций ацилирования алкиламинов

2.2.1. Кинетические закономерности взаимодействия алифатических аминов и аммиака с замещенными фенилбензоатами

Влияние структуры сложного эфира на скорость ацилирования было исследовано на примере реакций циклогексиламина, пиперидина, морфолина и аммиака с активированными нитрогруппой эфирами бензойной кислоты: 2-, 3- и 4-нитрофениловыми (2-НФБ, 3-НФБ и 4-НФБ), 2,4-, 2,5-, 2,6-динитрофениловыми (2,4-ДНФБ, 2,5-ДНФБ, 2,6-ДНФБ) и 2,4,6-тринитрофениловым (пикрилбензоатом, ПБ) в водных растворах 2-пропанола и 1,4-диоксана, содержащих 40 масс.% воды. Полученные кинетические данные представлены в табл. 2.9-2.10.

Таблица 2.9.

Константы скорости k реакций нуклеофилов с фенилбензоатами в водных растворах 2-пропанола и 1,4-диоксана (40 масс.% H_2O) и значения pK_a замещенных фенолов в воде; 298 К

Эфир	$k, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$		$k \cdot 10^3, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	$k, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	$k \cdot 10^3, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	pK_a [72]
	вода-2-пропанол			вода-1,4-диоксан		
	Пиперидин	Циклогексилламин	Аммиак	Циклогексилламин	Аммиак	
2-НФБ	0,104	0,00326	0,97	0,0203	1,05	7,23
3-НФБ	0,013	0,00220	0,380	0,0191	0,75*	8,40
4-НФБ	0,267	0,0208	2,01	0,0672	3,32	7,15
2,4-ДНФБ	76*	0,303	34,0	0,917	102	4,11
2,5-ДНФБ	5,95	0,0909	9,82	0,279	19,1	5,25
2,6-ДНФБ	1,57	0,0602	5,90	0,200	11,8	3,71
ПБ	3750*	3,8	237*	3,9	402	0,71
ФБ	0.00017*	0.00019*	0.059*	0.0028*	0.071*	10

* Ошибки в определении констант скорости не превышают 5%

** Значения k реакций 298 К рассчитаны по уравнению Гаммета

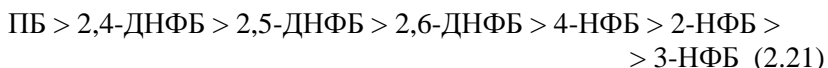
Таблица 2.10.

**Активационные параметры* реакций нуклеофилов
с фенилбензоатами**

Эфир	E, кДж·моль ⁻¹	ΔH^\ddagger_{298} , кДж·моль ⁻¹	$-\Delta S^\ddagger_{298}$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹
Пиперидин; вода (40 масс.%)–2-пропанол			
2-НФБ	35	33	154
3-НФБ	32	30	182
4-НФБ	29	27	168
NH ₃ ; вода (40 масс.%)–1,4-диоксан			
4-НФБ	62	60	101
2,4-ДНФБ	45	42	131
2,5-ДНФБ	52	50	120
2,6-ДНФБ	55	52	113
ПБ	36	34	148
Морфолин; вода (40 масс.%)–1,4-диоксан			
4-НФБ	58	56	77
2,6-ДНФБ	36	33	144

* Ошибки в определении энергии активации не превышают 4 кДж·моль⁻¹, энтропии активации –10 Дж·моль⁻¹·К⁻¹

Результаты исследования свидетельствуют о том, что константы скорости реакций алкиламинов и аммиака как в водно-1,4-диоксановом, так и водно-2-пропанольном растворителях, уменьшаются в ряду:



В такой же последовательности в указанных бинарных системах увеличиваются константы скорости взаимодействия фенилбензоатов с α -аминокислотами (см. главу 3).

Электроноакцепторные заместители NO₂ в уходящей группе эфира ускоряют реакцию, стабилизируя частичный отрицательный заряд, возникающий в переходном состоянии на атоме углерода. В молекулах динитропроизводных этот эффект проявляется сильнее, чем в моонитропроизводных, а в *пара*- и *орто*-положениях – сильнее, чем в *мета*-положении. Указанные

обстоятельства объясняют полученный ряд реакционной способности эфиров (2.21). Снижение констант скорости реакций с 2,6-динитрофенилбензоатом по сравнению с 2,5-динитрофенилбензоатом, имеющее место во всех изученных реакциях, по-видимому, обусловлено наличием в молекуле 2,6-динитрофенилбензоата двух заместителей в *орто*-положении, создающих стерические препятствия нуклеофильной атаке на карбонильный центр.

Для всех изученных реакций соблюдаются зависимости Бренстеда и Гаммета. Значения pK_a уходящей группы (табл. 2.9) для корреляций взяты из [72], констант заместителей σ^- – из [70]; параметры полученных зависимостей представлены в табл. 2.11, (уравнения 2.22-2.26) и табл. 2.13 (уравнения 2.27-2.31).

Таблица 2.11.

Параметры уравнения Бренстеда для реакций аммиака и алифатических аминов с замещенными фенилбензоатами; 298 К

Амин	a	$-\beta_x$	r	n	№ уравнения
Вода (40 масс.%)–2-пропанол					
Пиперидин	$5,29 \pm 0,55$	$0,85 \pm 0,08$	0,992	4	(2.22)
Циклогексиламин	$0,82 \pm 0,25$	$0,38 \pm 0,04$	0,973	6	(2.23)
Аммиак	$-(0,30 \pm 0,20)$	$0,35 \pm 0,03$	0,982	5	(2.24)
Вода (40 масс.%)–1,4-диоксан					
Циклогексиламин	$0,86 \pm 0,20$	$0,285 \pm 0,03$	0,980	7	(2.25)
Аммиак	$0,92 \pm 0,19$	$0,481 \pm 0,03$	0,996	6	(2.26)

Таблица 2.12.

Параметры уравнения Гаммета для реакций аммиака и алкиламинов с замещенными фенилбензоатами; 298 К

Амин	$\lg k_0$	ρ_x	r	n	№ уравнения
вода (40 масс.%)–2-пропанол					
Пиперидин	$-(3,77 \pm 0,58)$	$2,73 \pm 0,49$	0,994	5	(2.27)
Циклогексиламин	$-(3,73 \pm 0,13)$	$1,61 \pm 0,08$	0,994	7	(2.28)
Аммиак	$-(4,23 \pm 0,19)$	$1,34 \pm 0,14$	0,980	5	(2.29)
вода (40 масс.%)–1,4-диоксан					
Циклогексиламин	$-(2,56 \pm 0,12)$	$1,19 \pm 0,07$	0,991	6	(2.30)
Аммиак	$-(4,15 \pm 0,21)$	$1,45 \pm 0,12$	0,991	6	(2.31)

Необходимо отметить, что уравнения (2.22-2.26) не соблюдаются для реакций с 2,6-динитрофенилбензоатом, что может быть связано с различным влиянием стерических препятствий, создаваемых нитрогруппами на константу кислотности 2,6-динитрофенола K_a и на константы скорости k реакций 2,6-динитрофенилбензоата с нуклеофилами.

Существование зависимостей (2.22-2.31) свидетельствует о том, что введение одной или нескольких нитрогрупп в качестве заместителей в феноксидный радикал эфира влияет на скорость ацилирования, не изменяя механизма реакции. Рассчитанные по уравнениям Гаммета (2.27-2.31) значения k_0 реакций аминов с незамещенным фенилбензоатом в системах вода-2-пропанол и вода-1,4-диоксан (табл. 2.9) хорошо согласуются с константами скорости реакции глицина с фенилбензоатом, которые составляют $2,1 \cdot 10^{-4} \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ в водном 2-пропаноле [38] и $1,3 \cdot 10^{-3} \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ в водном 1,4-диоксане (см. главу 3). Эти величины значительно меньше констант скорости взаимодействия алкиламинов с замещенными эфирами. Введение трех нитрогрупп в молекулу фенилбензоата увеличивает константы скорости ацилирования, в зависимости от строения нуклеофила на величину от 3 до 7 порядков (табл. 2.9), что указывает на определяющее влияние заместителей в уходящей группе на реакционную способность изученных эфиров.

Активационные параметры реакций фенилбензоатов с аммиаком и алкиламинами в водно-органических растворителях приведены в табл. 2.6 и 2.10. Разница в величинах энергий активации реакций монозамещенных фенилбензоатов с пиперидином (табл. 2.10), находится в пределах ошибки определения. В реакциях аммиака с эфирами разного строения в водном 1,4-диоксане наблюдается компенсационный эффект с $T_{\text{изо}}=551 \text{ К}$, что близко по величине к $T_{\text{изо}}$ реакций глицина с фенилбензоатами в данном растворителе, составляющей 489 К (см. главу 3). Значения активационных параметров ацилирования алкиламинов, аммиака (табл. 2.6, 2.10) и α -аминокислот (см. главу 3), [37, 38] сложными эфирами хорошо согласуются между собой, что, наряду с близкими значениями $T_{\text{изо}}$, может указывать на единство механизмов реакций фенилбензоатов с аммиаком, алкиламинами и α -аминокислотами.

Основность изученных аминов оказывает существенное влияние на их реакционную способность: наибольшую величину k имеет наиболее основной пиперидин, а наименьшую – аммиак, обладающий низкой основностью. Константы скорости реакций алкиламинов с эфирами значительно выше величин k аренаминов. Например, в системе вода (40 масс. %)-1,4-диоксан при 298 К константа скорости реакции пикрилбензоата с циклогексиламиноом ($3,9 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$) почти в 7 раз выше, чем определенная нами в тех же условиях величина k реакции пикрилбензоата с анилином, составляющая $0,58 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$, что также связано с различиями в их основности. Для реакций изученных нуклеофилов, кроме морфолина, с 4-нитрофенилбензоатом, в водном 2-пропанол (40 масс. % воды) соблюдается зависимость Бренстеда:

$$\lg k = -(20,5 \pm 1,8) + (1,74 \pm 0,18)pK_a^1 \quad n=6; \quad r=0,980 \quad (2.32).$$

Следует отметить, что о нарушении указанной зависимости в случае морфолина при взаимодействии тех же нуклеофилов с фенилсалицилатом сообщалось в работе [73]. При этом между логарифмами констант скорости реакций аминов с 4-нитрофенилбензоатом ($\lg k$) и с фенилсалицилатом ($\lg k_{\text{ФС}}$) наблюдается линейная зависимость:

$$\lg k = (0,12 \pm 0,16) + (0,895 \pm 0,074)\lg k_{\text{ФС}} \quad n=6; \quad r=0,993 \quad (2.33).$$

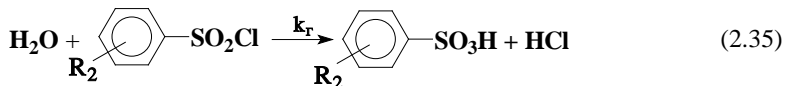
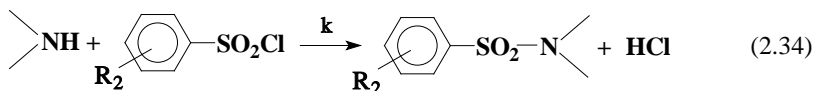
В следующем разделе показано, что между константами скорости реакций алкиламинов с фенилбензоатами и бензолсульфонилхлоридом также существует линейность (уравнения 2.47 и 2.48), что может указывать на важную роль основности аминов в кинетике их ацилирования.

2.2.2. Кинетика реакций алифатических аминов и аммиака с аренсульфонилхлоридами

При взаимодействии алифатических аминосоединений с аренсульфонилхлоридами в водно-органической среде парал-

¹ Использованы значения pK_a аминов и аммиака в водном растворе [72]

тельно с реакцией ацилирования (2.34) протекает гидролиз ацилирующего агента (2.35):

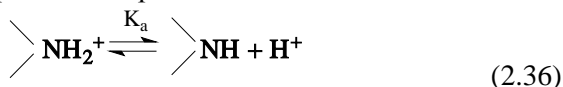


Здесь R_2 - заместитель в сульфонилхлориде, k и k_r - константы скорости реакций (2.34) и (2.35).

В водных растворах спиртов сульфонилхлориды могут подвергаться сольволизу, однако, согласно данным [74], его скорость пренебрежимо мала по сравнению со скоростью аренсульфонилирования аминов, поэтому при расчете констант скорости реакций учитывалась только 1 побочная реакция - гидролиз сульфонилхлорида.

Кинетику реакций аммиака, пиперидина и морфолина с бензолсульфонилхлоридом, 4-метилбензолсульфонилхлоридом, а также аммиака с 3-нитробензолсульфонилхлоридом и 4-нитробензолсульфонилхлоридом в системе вода (40 масс. %) - 1,4-диоксан исследовали спектрофотометрически. За скоростью реакций аренсульфонилирования следили по изменению концентрации сульфонилхлорида. Измерение пропускания проводилось при $\lambda = 242$ нм.

В связи с тем, что в щелочной среде сульфонилхлориды подвергаются сильному гидролизу, подавляющему ацилирование, эксперимент проводили при $\text{pH} = 6,5-7,5$. Морфолин, пиперидин и аммиак использовали в виде уксуснокислых солей. В этих условиях концентрация реакционноспособного непротонированного амина определяется равновесием:



где K_a - константа диссоциации протонированного амина.

Кинетику изучали при избытке общей концентрации амина c_0 по сравнению с концентрацией сульфонилхлорида c_{ac} в

100-1000 раз. Скорость изменения концентрации ацилирующего агента и наблюдаемая константа скорости k_H в условиях кинетических опытов описываются уравнениями:

$$-\frac{dc_{\text{ац}}}{dt} = [k_r + (k\alpha)c_0]c_{\text{ац}} = k_H c_{\text{ац}} \quad (2.37)$$

$$k_H = k_r + (k\alpha)c_0 \quad (2.38)$$

$$\alpha = \frac{K_a}{c_{H^+} + K_a} \quad (2.39)$$

Здесь K_a – константа диссоциации протонированного амина при титровании щелочью (K_{II}). Для алкиламинов $pK_a \approx 9-11$, поэтому величиной K_a в знаменателе уравнения (2.39) можно пренебречь, тогда получим:

$$\alpha = \frac{K_a}{c_{H^+}} \quad (2.40),$$

$$k_H = k_r + \frac{kK_a c_0}{c_{H^+}} \quad (2.41)$$

Из уравнения (2.41) следует, что при $c_{H^+} = \text{const}$ между k_H и c_0 должна существовать линейная зависимость с угловым коэффициентом, равным kK_a/c_{H^+} .

Для расчета значений k реакционноспособных форм аминов были использованы значения K_a иона аммония в водном 1,4-диоксане [70]; в связи с отсутствием в литературе данных по константам диссоциации протонированных форм морфолина и пиперидина в растворителе вода-1,4-диоксан, величины K_a этих аминов в указанном растворителе рассчитывали по корреляционной зависимости между значениями pK_a алкиламинов в воде и в водном 1,4-диоксане, содержащем 40 масс. % воды при 298 К, полученной нами на основании данных, взятых из [70, 72, 75]:

$$pK_a = -(1,17 \pm 0,31) + (1,11 \pm 0,04)pK_{H_2O} \quad n=7; r=0,998 \quad (2.42)$$

Наблюдаемая константа скорости k_n может быть представлена как:

$$k_n = k_{эф} \cdot c_0 + k_r \quad (2.43)$$

где $k_{эф}$ – эффективная константа скорости реакции (см. уравнение 1.11), которая в условиях кинетического эксперимента при $c_{H^+} \gg K_a$, определяется уравнением:

$$k_{эф} = \frac{k \cdot K_a}{c_{H^+}} \quad (2.44)$$

откуда следует:

$$k_{эф} \cdot c_{H^+} = k \cdot K_a = k_1 \quad (2.45)$$

Здесь $k_1 = k \cdot K_a$ – постоянная для данной реакции при данных условиях величина, которая одновременно характеризует нуклеофильную реакционную способность амина и основность его аминогруппы, т.е., в соответствии с терминологией, принятой в разд. 1.2, кинетическую и термодинамическую составляющие эффективной скорости реакции.

В табл. 2.13 представлены величины констант скорости k реакции (2.34), а также эффективных констант скорости k_1 .

Из данных табл. 2.13 видно, что для всех реакций с участием бензолсульфонилхлорида значения k_1 и k выше, чем для реакций с 4-метилбензолсульфонилхлоридом, что обусловлено электронодонорным влиянием метильной группы, уменьшающим электрофильность атома серы. Введение электроноакцепторной нитрогруппы в *m*- и *p*-положения бензолсульфонилхлорида повышает k_1 и k аренсульфонилирования аммиака. Такой же характер влияния заместителей в ацилирующем агенте на константы скорости наблюдается и в реакциях ароматических [1-4-16, 47, 56, 57, 74, 76-79], алифатических [80-82] и жирно-ароматических аминов [83-85] с хлорангидридами карбоновых и сульфоновых кислот.

Таблица 2.13.

**Кинетические параметры реакций аренсульфонилирования
аммиака, морфолина и пиперидина и значения pK_a нуклеофилов
в растворителе вода (40 % масс.) – 1,4-диоксан**

Амин	T, К	$k_1 \cdot 10^9$, c^{-1}	k , $л \cdot моль^{-1} \cdot c^{-1}$	E_1 , $кДж \cdot моль^{-1}$	$-\Delta S^\ddagger_1$, $Дж \cdot моль^{-1} \cdot K^{-1}$	pK_a
4-метилбензолсульфонилхлорид						
Морфо- лин	293	104 ± 4	-	50 ± 3	208 ± 9	8,48
	298	141 ± 6	43			
	303	205 ± 18	-			
Пипери- дин	293	$5,8 \pm 1$	-	77 ± 8	139 ± 12	11,17
	298	$10,8 \pm 0,6$	1597			
	303	$16,5 \pm 0,7$	-			
Аммиак	293	$1,07 \pm 0,03$	-	50 ± 3	246 ± 9	9,18
	298	$1,46 \pm 0,06$	2,2			
	303	$2,11 \pm 0,06$	-			
бензолсульфонилхлорид						
Морфо- лин	293	258 ± 8	-	53 ± 1	200 ± 4	8,48
	298	332 ± 15	100			
	303	457 ± 14	-			
Пипери- дин	293	$12,4 \pm 0,4$	-	69 ± 3	168 ± 9	11,17
	298	21 ± 1	3106			
	303	32 ± 1	-			
Аммиак	293	$1,71 \pm 0,05$	-	54 ± 2	234 ± 6	9,18
	298	$2,44 \pm 0,08$	3,7			
	303	$3,54 \pm 0,18$	-			
3-нитробензолсульфонилхлорид						
Аммиак	298	56 ± 2	85			9,18
4-нитробензолсульфонилхлорид						
Аммиак	298	66 ± 4	100			9,18

Для реакций аммиака с сульфонилхлоридами выполняется уравнение Гаммета:

$$\lg k = (0,614 \pm 0,031) + (1,81 \pm 0,06)\sigma \quad n=4; \quad r=0,999 \quad (2.46).$$

Параметр ρ , характеризующий чувствительность реакции к влиянию заместителей в сульфонилхлориде, также, как и в реакциях аминов с бензоилхлоридом и сложными эфирами, имеет положительное значение.

Обнаружены линейные зависимости (2.47) и (2.48) между логарифмами констант скорости реакций изученных аминов, аммиака, глицина и *L*-аспарагина (см. табл. 4.5, глава 4) с бензолсульфонилхлоридом ($\lg k_{\text{БСХ}}$) и величинами $\lg k$ реакций тех же нуклеофилов с 4-нитрофенилбензоатом и 2,6-динитрофенилбензоатом ($\lg k_{4\text{-НФБ}}$ и $\lg k_{2,6\text{-ДНФБ}}$):

$$\lg k_{4\text{-НФБ}} = -(3,05 \pm 0,08) + (0,980 \pm 0,014) \lg k_{\text{БСХ}} \quad n=5; \quad r=0,999 \quad (2.47)$$

$$\lg k_{2,6\text{-ДНФБ}} = -(2,6 \pm 0,2) + (1,03 \pm 0,08) \lg k_{\text{БСХ}} \quad n=5; \quad r=0,997 \quad (2.48)$$

Заслуживает внимания следующий экспериментально установленный факт. Константы скорости k реакций 4-метилбензолсульфонилхлорида и бензолсульфонилхлорида с морфолином существенно ниже, чем с пиперидином вследствие более высокой основности последнего. Вместе с тем, константы скорости k_1 аренсульфонилирования морфолина в 10-15 раз превышают значения k_1 пиперидина. В реакциях с эфирами (табл. 2.14) k_1 морфолина также существенно выше, чем k_1 пиперидина. Это означает, что, при одинаковых значениях рН и температуры (если соблюдается условие $c_{\text{H}^+} \gg K_a$), в соответствии с уравнениями (2.43-2.45), наблюдаемые в кинетических опытах константы скорости реакций морфолина с эфирами и сульфонилхлоридами будут на 1-1,5 порядка превышать наблюдаемые константы скорости взаимодействия с более основным пиперидином.

Таблица 2.14.

Константы скорости k и k_1 реакций алифатических аминов с 4-нитрофенилбензоатом и 2,6-динитрофенилбензоатом в системах вода–1,4-диоксан и вода–2-пропанол (40 масс.% H_2O); 298 К

Амин	вода –2-пропанол		вода – 1,4-диоксан		pK _a [70]
	k, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	k ₁ ·10 ¹¹ , с ⁻¹	k, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	k ₁ ·10 ¹¹ , с ⁻¹	
4-нитрофенилбензоат					
Пиперидин	0,267	0,169	2,61	1,65	11,12
Морфолин	0,055	10,1	0,0957	19,1	8,7
2,6-динитрофенилбензоат					
Пиперидин	1,57	0,99	13,1	8,27	11,12
Морфолин	0,128	25,5	0,227	45,3	8,7

Таким образом, при увеличении основности амина повышается его нуклеофильная реакционная способность, приводя к увеличению констант скорости ацилирования реакционноспособного непротонированного амина k . Однако при этом за счет уменьшения K_a снижается концентрация свободного основания в растворе, что приводит к уменьшению значений k_1 , $k_{\text{эф}}$ и k_n . Как будет показано в главе 3, аналогичное явление наблюдается и при ацилировании α -аминокислот и дипептидов. Из выражения (2.44) следует, что правильный выбор рН среды дает возможность регулировать эффективную и наблюдаемую скорость ацилирования и изменять относительную реакционную способность аминокислот.

По температурной зависимости эффективных констант скорости k_1 аренсульфонилирования аммиака и аминов были рассчитаны эффективные значения энергий активации E_1 и изменений энтропии активации ΔS^\ddagger_1 изученных реакций (табл. 2.13). Значения E_1 реакций аминов с бензолсульфонилхлоридом и 4-метилбензолсульфонилхлоридом совпадают в пределах погрешности определения. Для разных нуклеофилов E_1 отличаются незначительно и составляют $50\text{--}77 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$, что близко по величине к соответствующим эффективным величинам реакций α -аминокислот с бензоилхлоридом в водном 1,4-диоксане [69, 75, 86].

В соответствии с уравнением (2.45), значения E_1 и ΔS^\ddagger_1 ,

кроме энергии и энтропии активации реакции (2.34) E и ΔS^\ddagger_{298} , включают энтальпию ΔH^0_{298} и энтропию ΔS^0_{298} диссоциации протонированных форм морфолина и пиперидина в водном 1,4-диоксане:

$$E_1 = E + \Delta H^0_{298} \quad (2.49)$$

$$\Delta S^\ddagger_1 = \Delta S^\ddagger_{298} + \Delta S^0_{298} \quad (2.50)$$

Для расчета энергий активации E реакции (2.34) по уравнению (2.49) необходимы данные по энтальпиям диссоциации протонированных форм изученных нуклеофилов в растворителе вода (40 масс.%) – 1,4-диоксан. Таких данных нам обнаружить не удалось. Если для грубой оценки величины E использовать значения ΔH^0_{298} в воде, которые, согласно данным [72], для амиака, пиперидина и морфолина составляют соответственно 50, 53 и 41 кДж·моль⁻¹, можно заключить, что энергии активации E реакций аминов с бензолсульфонилхлоридом и 4-метилбензолсульфонилхлоридом имеют низкие значения, сопоставимые с энергиями активации реакций α -аминокислот с бензоилхлоридом [69, 75] и с аренсульфонилхлоридами (см. главу 4) и согласуются с высокими скоростями ацилирования алифатических аминов.

Несмотря на приблизительность такой оценки, очевидно, что основной вклад в эффективные энергии активации E_1 вносят энтальпии диссоциации протонированных аминогрупп ΔH^0_{298} . Отсюда следует, что повышение температуры, незначительно изменяя скорость аренсульфонилирования непротонированных аминов, оказывает более сильное влияние на эффективную скорость реакции. Подобное явление наблюдается в реакциях аминокислот с бензоилхлоридом и аренсульфонилхлоридами [75, 86-90].

Таким образом, полученные нами данные согласуются с результатами исследования кинетики других реакций ацильного переноса и подтверждают сделанный в разд. 1.2 вывод о существенном вкладе кислотной диссоциации протонированных форм аминов в эффективную скорость процессов образования сульфонамидной и амидной связей. Соблюдение зависимостей (2.32, 2.33, 2.47, 2.48) указывает на то, что основность аминосо-

единений является существенным фактором, влияющим на их реакционную способность в ацилировании с участием как эфиров, так и сульфонилхлоридов. Как показано в разд. 2.3, не менее важную роль при этом могут играть различия в структурных, электронных и энергетических характеристиках молекул аминов и ацилирующих агентов, а также особенности сольватации аминогрупп в растворе. Близкие положительные величины параметров чувствительности к влиянию заместителей в ацилирующем агенте, также как и существование зависимостей (2.47, 2.48) могут быть следствием близости механизмов бензоилирования и аренсульфонилирования изученных аминоксоединений. Результаты квантово-химического моделирования механизмов бензоилирования и аренсульфонилирования алкиламинов и аммиака (см. разд. 2.4), подтверждают данное предположение.

2.3. Квантово-химический подход к описанию процессов ацилирования алкиламинов и аммиака

2.3.1. Дескрипторы электронной структуры реагентов, участвующих в ацилировании

Создание прогностических моделей реакций на основе квантово-химических дескрипторов реакционной способности невозможно без характеристик изучаемых соединений, полученных с применением одного и того же базиса. Такая информация для нуклеофилов и ацилирующих агентов, обсуждаемых в данной работе, в литературе отсутствует; для получения их электронных и энергетических характеристик нами проведено квантово-химическое моделирование молекул алкиламинов, сульфонилхлоридов и сложных эфиров, результаты которого приведены в табл. 2.15, 2.17, 2.18.

Анализ данных табл. 2.15 показывает, что введение заместителей в феноксидный фрагмент практически не влияет на заряд на атоме углерода сложноэфирной группы, но существенным образом отражается в изменении орбитальных характеристик молекул сложных эфиров.

В изучаемых процессах нуклеофильной атаке подвергается $2p_z$ -АО карбонильного углерода молекул фенолбензоатов, расположенная перпендикулярно плоскости сложноэфирной

Таблица 2.15.

**Некоторые квантово-химические характеристики молекул
фенилбензоатов, HF/6-31G(d)**

Эфир	ФБ	2- НФБ	3- НФБ	4- НФБ	2,4- ДНФБ	2,5- ДНФБ	2,6- ДНФБ
$E_{\text{НСМО}}, \text{эВ}$	2,51	1,71	1,61	1,55	0,92	0,33	1,30
$\varphi_{2pz}(\text{C})$	0,656	0,057	0,233	0,648	0,645	0,657	0,655
$q(\text{C}), \text{а.е.з.}$	0,86	0,90	0,88	0,83	0,81	0,86	0,82

группы. Можно предположить, что реакционная способность эфиров в ацилировании связана с заселенностью указанной орбитали, а также с энергиями НСМО их молекул.

Данные расчетов свидетельствуют о том, что величины энергии НСМО молекул сложных эфиров изменяются в ряду: фенилбензоат > монозамещенные фенилбензоаты > дизамещенные > пикрилбензоат. Заселенность $2p_z$ -АО дизамещенных эфиров мало изменяется по сравнению с незаменным фенилбензоатом, а для монозамещенных увеличивается в последовательности: 2-нитрофенилбензоат < 3-нитрофенилбензоат < 4-нитрофенилбензоат. Таким образом, в качестве дескрипторов электронной структуры сложных эфиров целесообразно использовать такие орбитальные характеристики их молекул как $E_{\text{НСМО}}$ и $\varphi_{2pz}(\text{C})$.

Сопоставление кинетических данных взаимодействия фенилбензоатов с аммиаком, циклогексиламином и пиперидином (табл. 2.6, 2.9) с квантово-химическими характеристиками молекул эфиров (табл. 2.15) свидетельствует о наличии линейности между константами скорости реакций и $E_{\text{НСМО}}$ и $\varphi_{2pz}(\text{C})$ (табл. 2.16). Существование зависимостей (2.51-2.52) и независимость констант скорости от величины заряда атома карбонильного углерода $q(\text{C})$ фенилбензоатов (табл. 2.15) указывают на орбитальный контроль реакций алкиламинов с эфирами, а орбитальные характеристики реагентов действительно могут служить дескрипторами их электронной структуры.

Рассчитанные методом HF/6-31G(d) электронные и энергетические характеристики молекул аренсульфонилхлоридов приведены в табл. 2.17.

Таблица 2.16.

Параметры зависимостей между $E_{\text{НСМО}}$ и $\Phi_{2pz}(\text{C})$ молекул сложных эфиров и $\lg k$ их реакций с нуклеофилами в смесях воды с 1,4-диоксаном (*Diox*) и 2-пропанолом (*i-PrOH*); $X_1=0,73$; 298 К

<i>Solv</i>	Амин	$a \cdot 10$	$b \cdot 10$	<i>n</i>	<i>r</i>
$\lg k = a - b \cdot E_{\text{НСМО}} \quad (2.51)$					
<i>i-PrOH</i>	Аммиак	$-(0,36 \pm 0,79)$	$16,8 \pm 0,5$	5	0,990
<i>Diox</i>	Аммиак	$3,7 \pm 2,1$	$18,1 \pm 1,4$	6	0,993
<i>i-PrOH</i>	Циклогексиламин	$1,23 \pm 0,09$	$0,70 \pm 0,07$	6	0,985
<i>Diox</i>	Циклогексиламин	$3,79 \pm 0,33$	$2,08 \pm 0,22$	7	0,991
<i>i-PrOH</i>	Пиперидин	$47,7 \pm 1,5$	$33,8 \pm 0,9$	5	0,998
$k = a - b \cdot \Phi_{2pz}(\text{C}) \quad (2.52)$					
<i>i-PrOH</i>	Циклогексиламин	$0,97 \pm 0,09$	$3,7 \pm 0,5$	6	0,987
<i>Diox</i>	Циклогексиламин	$3,03 \pm 0,21$	$11,1 \pm 1,3$	6	0,984

Таблица 2.17.

Квантово-химические характеристики молекул 4-метилбензолсульфонилхлорида (4-МБСХ), бензолсульфонилхлорида (БСХ), 3-нитробензолсульфонилхлорида (3-НБСХ), 4-нитробензолсульфонилхлорида (4-НБСХ),

Молекула	4-МБСХ	БСХ	3-НБСХ	4-НБСХ
$E_{\text{НСМО}}, \text{эВ}$	1,88	1,77	0,740	0,343
$\Phi_{3pz}(\text{S})$	0,919	0,921	0,920	0,915
$C_{3pz}(\text{S})^2$	0,327	0,308	0,0068	0,165
$q(\text{S}), \text{а.е.з.}$	1,372	1,373	1,378	1,375
$q(\text{SO}_2\text{Cl}), \text{а.е.з.}$	-0,013	-0,005	0,038	0,037

В работе [74] в качестве дескрипторов электронной структуры сульфонилов были использованы заселенности $3p_z$ -АО серы. Сопоставление данных расчета молекул сульфонилов с результатами кинетического эксперимента (табл. 2.13) показало отсутствие связи между заселенностями $3p_z$ -АО серы, зарядами на атоме серы $q(\text{S})$ и константами скорости аренсульфонирования аммиака. Вместе с тем, заряды на сульфонильных группах $q(\text{SO}_2\text{Cl})$ бензолсульфонилхлорида и 4-метилбензолсульфонилхлорида, имеющих низкую реакционную способность, отрицательны, а более реакционноспособные 3-

нитробензолсульфонилхлорид и 4-нитробензолсульфонилхлорид имеют положительные значения $q(\text{SO}_2\text{Cl})$. Константы скорости реакций возрастают с увеличением $E_{\text{НСМО}}$ ацилирующих агентов.

Структурные, электронные и энергетические характеристики молекул пиперидина, морфолина, диэтиламина, дибутиламина, этилендиамина, циклогексиламина и аммиака были рассчитаны нами методом *HF/6-31G(d)* (табл. 2.18).

Таблица 2.18.

Квантово-химические характеристики алифатических аминов и аммиака и энергетические щели между граничными орбиталями аминосоединений и 4-нитрофенилбензоата, *HF/6-31G(d)*

Амин	$q(\text{NH})$, а.е.з.	$-q(\text{N})$, а.е.з.	$E_{\text{ВЗМО}}$, эВ; $E_{\text{НСМО}}$, эВ	$C_{2\text{px}}(\text{N})$	$C_{2\text{py}}(\text{N})$	$C_{2\text{pz}}(\text{N})$	$\phi_{2\text{pz}}(\text{N})$	ΔE_1	ΔE_2
пиперидин	-0,362	0,701	-9,75; 6,17	-0,212	0,211	-0,408	1,757	11,30	15,81
этилендиамин	-0,504	0,836	-9,80; 5,98	-0,080	0,361	0,000	0,737	11,36	15,62
диэтиламин	-0,370	0,698	-9,79; 6,29	-0,232	-0,140	-0,433	0,929	11,35	15,92
дибутиламин	-0,390	0,719	-9,76; 6,22	0,189	0,131	0,455	0,950	11,31	15,86
морфолин	-0,366	0,711	-9,98; 6,25	-0,201	0,198	-0,389	1,757	11,53	15,89
циклогексиламин	-0,184	0,866	-10,15; 5,74	0,355	0,279	0,807	1,633	11,70	15,38
аммиак	-0,664	0,996	-11,42; 6,07	0,262	0,185	-0,453	0,894	12,98	15,71

Результаты моделирования свидетельствуют о том, что различия в геометрии реакционного центра в ряду изучаемых аминов крайне незначительны: все amino- и иминогруппы обладают пирамидальной структурой с валентными углами близкими к тетраэдрическим, длины связей N–H изменяются в пределах $-1,001 \pm 0,002 \text{ \AA}$.

Атом азота всех аминов имеет большой отрицательный заряд (табл. 2.18), являясь в реакциях с фенолбензоатами нуклеофильным центром. Вместе с тем, между скоростью реакций алифатических аминов с эфирами (табл. 2.6, 2.9) и зарядами на атомах азота $q(N)$ (табл. 2.18) корреляция отсутствует.

Расчет величин прямой и обратной энергетических щелей между ГО алифатических аминов и 4-нитрофенилбензоата $\Delta E_1 = |E_{ВЗМО}(\text{амин}) - E_{НСМО}(\text{эфира})|$, $\Delta E_2 = |E_{ВЗМО}(\text{эфира}) - E_{НСМО}(\text{амин})|$ (табл. 2.18), показал, что в изучаемом процессе участвуют ВЗМО аминов и НСМО эфира ($\Delta E_1 < \Delta E_2$).

В молекуле аммиака ВЗМО сформирована $2s$ и $2p_z$ -АО атома азота и тремя $1s$ -АО атомов водорода. Наибольший вклад в образование ВЗМО аммиака дает $2p_z$ -АО азота, почти не участвующая в образовании связи N-H [91]. Вклад атома азота в ВЗМО алкиламинов весьма значителен и включает в качестве составляющих $2s$, $2p_x$, $2p_y$, $2p_z$ -АО (табл. 2.18), причем максимальный вклад в ВЗМО, как и в случае аммиака, вносит $2p_z$ -АО азота. Поэтому дескрипторами электронной структуры алифатических аминов в ацилировании могут служить заселенности $2p_z$ -АО атома азота ($\phi_{2p_z}(N)$), а также $E_{ВЗМО}$: константы скорости реакций алкиламинов и аммиака с 4-нитрофенилбензоатом (табл. 2.6) растут при увеличении значений $E_{ВЗМО}$ и $\phi_{2p_z}(N)$ (табл. 2.18, рис. 2.2 а, б), а энергии активации указанных реакций снижаются при повышении $E_{ВЗМО}$ (рис. 2.2 в).

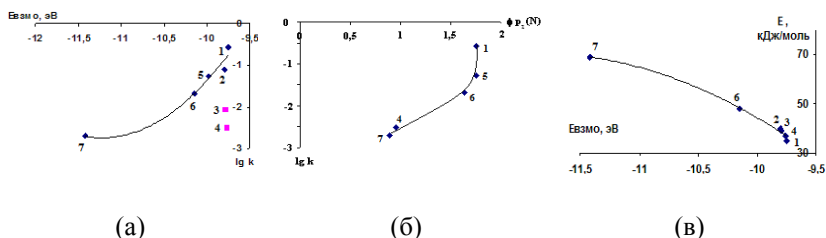


Рис. 2.2. Зависимости $\lg k$ реакций алкиламинов и аммиака с 4-нитрофенилбензоатом от значений $E_{ВЗМО}$ (а) и $\phi_{2p_z}(N)$ (б), а также между E и $E_{ВЗМО}$ (в) (нумерацию см. в табл. 2.18)

Из этих данных следует, что более высокая реакционная способность морфолина по сравнению с аммиаком при значи-

тельно меньшей основности первого (табл. 2.6, 2.13) обусловлена более высокими значениями $\varphi_{pz}(N)$ и $E_{взмо}$ морфолина, а более отрицательный, чем у морфолина, заряд на атоме азота аммиака определяет его более высокую основность. Вместе с тем, близкие значения зарядовых и орбитальных характеристик молекул пиперидина и морфолина не объясняют существенных различий в их основности и реакционной способности в ацилировании (табл. 2.1, 2.13, 2.14). В следующем разделе показано, что эти отличия связаны с особенностями специфической сольватации указанных нуклеофилов в водно-органических средах.

2.3.2. Квантово-химическая интерпретация эффектов среды в реакциях аммиака и алифатических аминов с фенилбензоатами

Как показано в главе 1, в растворах амины образуют молекулярные комплексы амин – растворитель. В водно-органических средах возможно образование Н-комплексов с органическим компонентом растворителя, с водой, а также комплексов смешанного состава. Увеличение содержания воды в растворителе должно способствовать образованию смешанных комплексов, содержащих воду и гидратов различного строения. В связи с этим взаимодействие может протекать по параллельным потокам с участием различных комплексов, реакционная способность которых определяется их структурой и устойчивостью, а концентрация зависит от состава растворителя.

Если аминогруппа образует комплексы с молекулами растворителей за счет атомов водорода, сольватация должна облегчать разрыхление связи N–H в переходном состоянии реакции и повышать скорость ацилирования. Комплексы такого типа далее условно названы нами реакционноспособными. Участие неподеленной пары электронов атома азота в образовании водородной связи ведет к уменьшению константы скорости взаимодействия амина с эфиром. Такие комплексы будем далее называть нереакционноспособными.

Для конкретизации роли специфической сольватации изученных нуклеофилов в кинетике ацилирования нами рассчитаны квантово-химические характеристики Н-комплексов аммиака,

диэтиламина, дибутиламина, циклогексиламина, пиперидина и морфолина с компонентами бинарных растворителей вода-2-пропанол (*i-PrOH*) и вода-1,4-диоксан (*Diox*). Некоторые результаты расчетов приведены в табл. 2.19, 2.20. Отрицательные значения энергий комплексообразования ΔE_k всех оптимизированных структур указывают на принципиальную возможность их существования в растворах. Схематические изображения комплексов различных типов приведены на рис. 2.3.

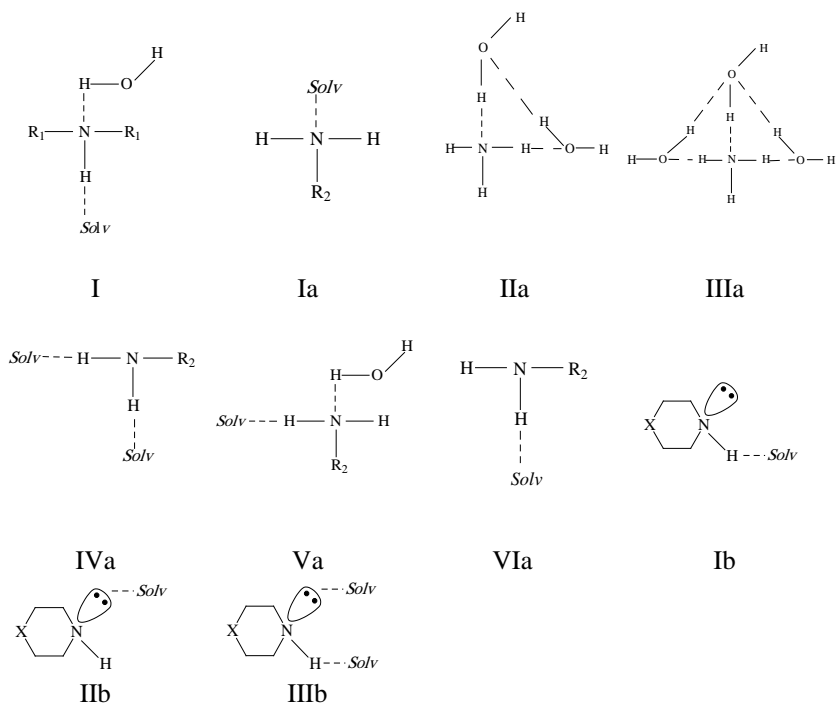


Рис. 2.3. Схемы сольваток комплексов нуклеофилов с компонентами растворителей: (I) – $R_1 = C_2H_5, C_4H_9$; $Solv = H_2O, i-PrOH$; (Ia–VIa) – $R_2 = H, C_6H_{11}$; $Solv = H_2O, i-PrOH, Diox$; (Ib–IIIb) – $X = CH_2, O$; $Solv = H_2O, i-PrOH, Diox$

Результаты моделирования (табл. 2.19, 2.20) показывают, что во всех комплексах аммиака и аминов, содержащих воду,

Таблица 2.19.

**Квантово-химические характеристики сольватокмплексов
диэтиламина (ДЭА), дибутиламина (ДБА) и аммиака, HF/6-31G(d)**

тип	№	Комплекс	$-\Delta E_k,$ кДж·моль ⁻¹	$E_{взм},$ эВ	$C_{2pz}(N)^2$	$\varphi_{2pz}(N)$	$q(N),$ а.е.з.
I	1	<i>ДЭА·(H₂O)₂</i>	44,6	-9,80	0,796	1,686	-0,774
	2	<i>ДЭА·H₂O·i-PrOH</i>	21,0	-9,90	0,503	1,492	-0,832
I	3	<i>ДБА·(H₂O)₂</i>	39,3	-10,01	0,646	1,617	-0,804
	4	<i>ДБА·H₂O·i-PrOH</i>	39,3	-9,69	0,590	1,538	-0,800
Ia	5	<i>NH₃·(H₂O)</i>	30,97	-12,17	0,036	0,633	-1,03
	6	<i>NH₃·(i-PrOH)</i>	31,77	-10,93	0,001	0,675	-1,03
IIa	7	<i>NH₃·(H₂O)₂</i>	75,66	-11,90	0,112	0,655	-1,07
IIIa	8	<i>NH₃·(H₂O)₃</i>	22,3	-11,80	0,251	1,450	-1,09
IVa	9	<i>NH₃·(i-PrOH)₂</i>	30,51	-10,60	0,220	0,680	-1,06
	10	<i>NH₃·(Diox)₂</i>	24,24	-10,55	0,001	0,634	-1,07
Va	11	<i>NH₃·H₂O·i-PrOH</i>	54,34	-11,60	0,125	0,655	-1,08
	12	<i>NH₃·H₂O·Diox</i>	54,76	-10,44	0,001	0,853	-1,07
Vla	13	<i>NH₃·(Diox)</i>	12,96	-10,55	0,005	0,900	-1,03

молекула воды (или одна из них) выступает в качестве Н-донора, образуя водородную связь с неподеленной парой электронов атома азота. Исключение составляют гидраты *Pip·H₂O* (21) и *Morf·H₂O* (29), в которых вода является Н-акцептором. В комплексах аммиака с 2 и 3 молекулами воды **7, 8** (табл. 2.19), образуются циклы с Н-связью (рис. 2.3). В остальных случаях циклизации не наблюдается. Молекулы 2-пропанола и 1,4-диоксана в комплексах с аммиаком, диэтиламином, дибутиламином и циклогексиламином всегда проявляют свойства Н-акцепторов, за исключением комплекса аммиака **6**, в котором молекула 2-пропанола является Н-донором.

Сопоставление геометрических и зарядовых характеристик amino- и иминогрупп сольватированных аминов с константами скоростей их ацилирования не выявило никакого соответствия. Вместе с тем, также как и в случае изолированных молекул, можно проследить определенную связь между орбитальными характеристиками сольватокмплексов и реакционной способностью нуклеофилов. В частности, дигидраты диэтиламина и дибутиламина **1** и **3** (табл. 2.19) имеют более высокие

значения $C_{2pz}(N)^2$ и $\varphi_{2pz}(N)$, по сравнению со смешанными комплексами **2** и **4**, что обуславливает рост констант скорости реакций аминов с эфирами при увеличении доли воды в 2-пропанол (табл. 2.6).

Таблица 2.20.

Квантово-химические характеристики сольваток комплексов циклогексиламина (ЦГА), пиперидина (Pip) и морфолина (Morf), HF/6-31G(d)

тип	№	Комплекс	$-\Delta E_k$, кДж·моль ⁻¹	$E_{ВЗМО}$, эВ	$C_{2pz}(N)^2$	$\varphi_{2pz}(N)$	$q(N)$, а.е.з.
Ia	14	<i>ЦГА·H₂O</i>	25,92	-10,71	0,460	1,579	-0,91
IVa	15	<i>ЦГА·(i-PrOH)₂</i>	14,21	-9,42	0,773	1,728	-0,93
	16	<i>ЦГА·(Diox)₂</i>	8,78	-9,55	0,845	1,760	-0,93
Va	17	<i>ЦГА·H₂O·i-PrOH</i>	40,96	-10,33	0,598	1,650	-0,95
	18	<i>ЦГА·H₂O·Diox</i>	40,96	-10,41	0,646	1,694	-0,96
VIa	19	<i>ЦГА·(Diox)</i>	4,60	-9,81	0,632	1,596	-0,90
	20	<i>ЦГА·(i-PrOH)</i>	9,20	-9,79	0,812	1,738	-0,90
Ib	21	<i>Pip·H₂O</i>	13,1	-9,28	0,863	1,683	-0,734
	22	<i>Pip·Diox</i>	13,1	-9,39	0,891	1,702	-0,737
	23	<i>Pip·iPrOH</i>	15,7	-9,28	0,848	1,674	-0,738
IIb	24	<i>Pip·H₂O</i>	28,9	-10,37	0,506	1,509	-0,738
	25	<i>Pip·iPrOH</i>	31,5	-10,31	0,511	1,503	-0,776
IIIb	26	<i>Pip·2H₂O</i>	42,0	-9,90	0,839	1,689	-0,772
	27	<i>Pip·H₂O·iPrOH</i>	42,0	-9,90	0,846	1,693	-0,777
	28	<i>Pip·H₂O·Diox</i>	39,3	-9,93	0,545	1,490	-0,790
Ib	29	<i>Morf·H₂O</i>	10,5	-9,50	0,817	1,694	-0,745
	30	<i>Morf·Diox</i>	7,9	-9,58	0,837	1,716	-0,753
	31	<i>Morf·iPrOH</i>	10,5	-9,52	0,797	1,683	-0,748
IIb	32	<i>Morf·H₂O</i>	21,0	-10,56	0,331	1,441	-0,749
	33	<i>Morf·iPrOH</i>	23,6	-10,50	0,452	1,530	-0,757
IIIb	34	<i>Morf·2H₂O</i>	36,7	-10,10	0,755	1,698	-0,785
	35	<i>Morf·H₂O·iPrOH</i>	34,1	-10,10	0,740	1,695	-0,789
	36	<i>Morf·H₂O·Diox</i>	36,7	-10,12	0,498	1,505	-0,800

Более высокие величины $C_{2pz}(N)^2$ и $\varphi_{2pz}(N)$ дигидрата диэтиламина **1** по сравнению с дигидратом дибутиламина **3** соот-

ветствуют более высоким константам скорости реакций диэтиламина с эфирами (табл. 2.6). Смешанный комплекс дибутиламина **4** устойчивее комплекса диэтиламина **2** аналогичного строения, что должно увеличивать энергозатраты на разрушение **4** при образовании активированного комплекса и снижать его реакционную способность. Таким образом, специфическая сольватация дибутиламина, наряду со стерическими препятствиями, создаваемыми н-бутильными группами при образовании активированного комплекса, приводит к снижению константы скорости ацилирования дибутиламина по сравнению с диэтиламином (табл. 2.6).

Рост числа молекул воды в гидратах аммиака **5**, **7**, **8** ведёт к увеличению $C_{2pz}(N)^2$ и $\phi_{2pz}(N)$ (табл. 2.19), что повышает нуклеофильность атома азота и реакционную способность аммиака. Комплекс **8** является самым реакционноспособным из комплексов аммиака, сочетая максимальные значения $C_{2pz}(N)^2$ и $\phi_{2pz}(N)$ с относительно небольшой ΔE_k . По-видимому, именно такие комплексы вносят наиболее существенный вклад в кинетику ацилирования аммиака в бинарных средах, обогащенных водой, что вызывает увеличение констант скорости реакций аммиака с эфирами с ростом X_1 в водном 2-пропанолe (табл. 2.6). Наряду с гидратами аммиака **5**, **7**, **8**, в указанном растворителе могут присутствовать комплексы, содержащие молекулы 2-пропанола, **6**, **9**, **11**, среди которых реакционноспособны **9** и **11**, сопоставимые по значениям $C_{2pz}(N)^2$ и $\phi_{2pz}(N)$ с гидратами.

Участие молекул 1,4-диоксана в Н-комплексах с аммиаком **10**, **12**, **13** повышает значения $\phi_{2pz}(N)$, но величины $C_{2pz}(N)^2$ для этих комплексов слишком малы, чтобы говорить об их существенном вкладе в кинетику ацилирования. По-видимому, в водном 1,4-диоксане с эфирами реагируют в основном тригидраты аммиака, чем и объясняются более высокие значения k аммиака в данном растворителе по сравнению с водным 2-пропанолом (табл. 2.6, 2.9).

Результаты оптимизации молекулярных комплексов циклических аминов с компонентами бинарных растворителей представлены в табл. 2.20. Среди комплексов циклогексиламина **14-20** основной вклад в реакцию с фенилбензоатами должны

вносить комплексы $ЦГА \cdot (i\text{-}PrOH)_2$ **15** и $ЦГА \cdot (Diox)_2$ **16**, т.к. их характеризуют наибольшие значения $C_{2pz}(N)^2$ и $\varphi_{2pz}(N)$, а также наименее отрицательные величины $E_{ВЗМО}$ в сочетании с невысокими величинами ΔE_K . При этом максимальные значения $C_{2pz}(N)^2$ и $\varphi_{2pz}(N)$ имеет комплекс **16**, что согласуется с более высокой скоростью реакций циклогексиламина с эфирами в системе вода-1,4-диоксан по сравнению с водным 2-пропанолом (табл. 2.9).

Наименее устойчивыми и наиболее реакционноспособными среди комплексов пиперидина и морфолина (табл. 2.20) являются комплексы с 1 молекулой растворителя, выступающей в качестве Н-акцептора **21-23**, **29-31**, имеющие максимальные величины $C_{2pz}(N)^2$, высокие значения $\varphi_{2pz}(N)$, а также минимальные отрицательные значения $E_{ВЗМО}$. Можно предположить, что именно они являются основными реагирующими частицами при взаимодействии с фенилбензоатами и сульфонилхлоридами. Вместе с тем, результаты расчетов подтверждают предположение о низкой реакционной способности сольваток комплексов, в которых связь с молекулой растворителя образована за счет неподеленной электронной пары атома азота.

При этом реакционноспособные комплексы *Pip*·*Diox* **22** и *Morf*·*Diox* **30** имеют более высокие значения $C_{2pz}(N)^2$ и $\varphi_{2pz}(N)$, чем комплексы *Pip*·*iPrOH* **23** и *Morf*·*iPrOH* **31**, что соответствует более высоким скоростям реакций этих аминов с эфирами в водном 1,4-диоксане по сравнению с водным 2-пропанолом.

Результаты моделирования изолированных молекул (табл. 2.18) не позволяют объяснить более высокую реакционную способность пиперидина по сравнению с морфолином в бензоилировании (табл. 2.6, 2.14) и аресульфонилировании (табл. 2.13). Учет специфической сольватации показывает, что более высокая нуклеофильная реакционная способность пиперидина обусловлена более высокими значениями $C_{2pz}(N)^2$ и менее отрицательными значениями $E_{ВЗМО}$ реакционноспособных комплексов пиперидина как с 1,4-диоксаном **22**, так и с 2-пропанолом **23**, по сравнению с комплексами морфолина аналогичного состава **30** и **31**.

Таким образом, результаты квантово-химического моделирования сольваток комплексов аминсоединений согласуются с

данными кинетического эксперимента и служат дополнительным аргументом в пользу того, что в ацилировании в водно-органических средах участвуют сольваток комплексы, имеющие различную структуру и отличающиеся по реакционной способности.

2.4. Квантово-химическое моделирование механизмов реакций ацилирования алкиламинов и аммиака

2.4.1. Моделирование механизмов взаимодействия аминокислот с производными карбоновых кислот

На первый взгляд, механизм взаимодействия аминов со сложными эфирами достаточно хорошо изучен. В литературе имеется много работ, посвященных решению этой задачи на основании анализа зависимостей Бренстеда (1.4) и Гаммета (1.5) и их усовершенствованных вариантов, например, зависимости Юкава-Цуно [33, 34, 46]. Для реакций аминов со сложными эфирами наиболее вероятными считаются согласованный механизм нуклеофильного замещения S_N2 , включающий образование циклического переходного состояния (см. *схему 1.3*) и стадийный механизм S_{AN} с образованием ТПП на первой стадии и его разрушением на второй. В зависимости от степени протонирования, ТПП может существовать в цвиттерионной (T^\pm), незаряженной (T^0), а также анионной (T^-) и катионной (T^+) формах. Протекание реакции по тому или иному механизму зависит от стабильности ТПП, которая определяется природой реагентов и растворителя [14-16].

Как уже отмечалось в главе 1, принято считать, что для согласованного механизма характерна линейная зависимость Бренстеда с угловым коэффициентом $\beta_{RI} = 0,5 \pm 0,1$. Нелинейная зависимость с $\beta_{RI} = 0,8 \pm 0,1$ для слабоосновных аминов и $\beta_{RI} = 0,3 \pm 0,1$ для сильных оснований свидетельствует о стадийном механизме со сменой лимитирующей стадии от распада цвиттерионного ТПП к его образованию в случае сильноосновных аминов. Данный подход обоснован в фундаментальных работах В. Дженкса [25, 92-94] (см. разд. 1.7) и применяется многими исследователями и сегодня [14-16, 28-35, 95-100], однако

не все экспериментальные результаты укладываются в его рамки. Несмотря на мнение многих авторов о протекании ацилирования эфирами в средах, содержащих воду, по стадийному механизму [17, 25, 92, 28-34], единства в этом вопросе нет.

Обычно считается, что в менее полярных средах чаще протекают согласованные процессы, в воде – стадийные. Смена механизма при уменьшении полярности растворителя происходит из-за дестабилизации цвиттерионного интермедиата, что способствует протеканию процесса по согласованному пути [17, 25, 33]. Например, согласно данным [96], реакции замещенных фенилбензоатов с алициклическими аминами в ацетонитриле протекают по согласованному механизму, тогда как в воде [33] и в смеси вода (80 мол. %) - диметилсульфоксид [28-30, 32, 34] предполагается стадийный механизм.

В работе [30] изменение углового коэффициента зависимости Бренстеда от 0,67 до 0,44 трактуется как результат смены лимитирующей стадии реакции 2,4-динитрофенилбензоата с вторичными циклическими аминами, а параметры зависимости используются для расчета микроконстант скорости отдельных стадий механизма. Аналогичные расчеты проведены в [97-99]. Следует отметить, что значения β_{R1} меньше 0,4 [101, 102] и больше 0,6 [95, 103-105] также наблюдались и для согласованных процессов.

Для реакций диарилкарбонатов с вторичными алициклическими аминами в воде и водном этаноле на основании зависимостей Бренстеда также установлен согласованный механизм. Заслуживает внимания то обстоятельство, что в данном случае проводился строгий учет pH раствора и концентраций ионных форм аминов [35, 100]. Для реакций тех же аминов с тиоэфирами и тиокарбонатами в воде и в системе вода - этанол [106], в зависимости от устойчивости цвиттерионного ТПП, установлено 3 типа механизмов: $S_A N$ (со сменой лимитирующей стадии или без ее изменения) и $S_N 2$. В частности, для реакций аминов с *O*-этил-*S*-2,4,6-тринитрофенилдитиокарбонатом при переходе от воды к водному этанолу стадийный механизм меняется на согласованный. Авторами [107] сопоставлена реакционная способность 4-нитрофениловых эфиров уксусной, бензойной и угольной кислот по отношению к первичным аминам в системе

вода (80 мол. %) – диметилсульфоксид). На основании близких величин $\beta_{R1} = 0,82; 0,76$ и $0,69$ для всех реакций предполагается стадийный механизм.

Нелинейность зависимости Гаммета обычно тоже трактуется как смена лимитирующей стадии в стадийном механизме [25, 92-94]. Однако в ряде случаев ее удается «выпрямить», используя зависимость Юкава-Цуно [46, 33, 34, 97, 98, 108-110]:

$$\log (k_R/k) = \rho[\sigma^0 + r(\sigma^+ - \sigma^0)] \quad (2.53)$$

Здесь k_R и k – константы скорости реакций с замещенным и незамещенным эфиром, r – параметр, учитывающий вклад резонансных взаимодействий в кинетику реакции, $(\sigma^+ - \sigma^0)$ – резонансная константа заместителя, характеризующая его способность к π -делокализации.

Например, для реакций замещенных в бензольном кольце 4-нитрофенилбензоатов с пиперидином в растворителе вода (80 мол. %) – диметилсульфоксид причиной излома гамметовской зависимости, по мнению авторов [46], является не смена скоростьюопределяющей стадии, а стабилизация основного состояния за счет резонансного взаимодействия между электронодонорными заместителями и карбонильной группой эфира, о чем свидетельствует линейность зависимости Юкава-Цуно. В результате делается вывод о том, что процесс идет без смены лимитирующей стадии, а его скорость определяется разрыхлением связи с уходящей группой в цвиттерионном ТПП.

Как показано в разд. 1.2 и 2.2, в определенных условиях в кинетические данные ощутимый вклад вносят процессы протонирования и депротонирования аминов. В таких случаях константы скорости реакций являются эффективными величинами, и их анализ не может дать правильного представления о механизмах реакций. Верная оценка микроконстант скорости стадийного процесса в таком случае также не представляется возможной.

Следует подчеркнуть, что, несмотря на широкое применение для идентификации механизмов ацилирования подхода, базирующегося на принципе линейности свободных энергий, многие авторы [14-17, 47-65, 76-79, 111-115] считают бимолекуляр-

ные механизмы нуклеофильного замещения S_N2 и S_{AN} кинетически неразличимыми. Дополнительную информацию для решения данного вопроса может дать квантово-химическое моделирование механизмов ацилирования аминов.

При теоретическом изучении механизмов реакций ацилирования аминов в качестве модельного нуклеофила чаще всего используется аммиак. В большинстве случаев моделирование сводится к сканированию энергетических профилей различных путей реакций. В частности, авторами [116-118] проводилось молекулярное моделирование реакций аммиака с эфирами карбоновых кислот. Сопоставлялись 2 пути реакций: стадийный и согласованный. Было установлено, что взаимодействие аммиака с метилформиатом, протекающее по механизмам S_N2 и S_{AN} , имеет очень близкие энергии активации [117], т.е. реализация этих механизмов равновероятна.

Расчеты методами *DFT* и *MP2*, проведенные в [116] для реакции фенилацетата с аммиаком в газовой фазе показали предпочтительность согласованного механизма по сравнению со стадийным. В той же работе методом *DFT/B3LYP/6-31+G(d,p)* было проведено моделирование влияния воды и ацетонитрила на механизм указанной реакции в рамках континуальной модели растворителя. Учет влияния неспецифической сольватации позволил установить, что растворители принципиально не меняют энергетический профиль реакции по сравнению с газовой фазой. При этом наиболее сильное влияние на энергетику процесса, выражающееся в снижении энергий всех структур, оказывает неспецифическая сольватация водой. В табл. 2.21 приведены рассчитанные разными методами величины энергетических барьеров в согласованном (E) и стадийном (E_1 , E_2) механизмах аммонолиза фенилацетата, а также разности энергий продуктов реакции и реагентов (E_3).

Теоретическое исследование механизма реакции аммиака с муравьиной кислотой в воде показало [119], что в результате оптимизации в континуальной модели растворителя цвиттер-ионный интермедиат распадается с образованием исходных веществ. Добавление к интермедиату 4-х молекул воды стабилизирует его за счет водородных связей, что указывает на опреде-

Таблица 2.21.

**Энергетические характеристики реакции аммонолиза
фенилацетата, кДж·моль⁻¹ [116]**

Метод	Среда	E	E ₁	E ₂	-E ₃
<i>DFT/B3LYP/6-31+G(d,p)</i>	Газовая фаза	135,1	176,4	105,3	22,9
<i>MP2/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d,p)</i>		127,9	160,7	114,2	3,9
<i>MP2/cc-pVTZ/B3LYP/6-31+G(d,p)</i>		127,7	154,2	112,8	8,7
<i>MP2/cc-pVTZ/B3LYP/6-31+G(d,p)</i>	CH ₃ CN	124,2	180,2	105,8	30,5
<i>PCM/DFT/B3LYP/6-31+G(d,p)</i>	H ₂ O	114,5	167,7	86,4	58,0

ляющее влияние специфической сольватации на механизм процесса. Присутствие воды мало влияет на геометрию интермедиата и существенно – на структуру переходного состояния. Образование и разрыхление связей C⁺⋯N и O⁺⋯H в переходном состоянии при реализации согласованного механизма происходят асинхронно, а сольватация увеличивает эту асинхронность. Когда начинается перенос протона, связь C-N уже практически образовалась, ее длина составляет 1,605 Å в водном растворе (1,699 Å – в газовой фазе), т.е. на первой стадии реакции молекулы сближаются, образуя цвиттерион с почти образовавшейся амидной связью, но энергетический минимум при этом не достигается, так как ТПП недостаточно стабилизируется континуумом. При дальнейшем уменьшении расстояния C-N происходит перенос протона к атому кислорода. Авторы [119] считают, что для полного протекания реакции с образованием продуктов предпочтительна максимальная сольватация карбонильной группы в переходном состоянии с образованием 2-х водородных связей. Расчет энергий активации стадийного и согласованного механизмов показал, что в воде эти механизмы могут конкурировать, а гидратация снижает энергетический барьер реакции по сравнению с газовой фазой.

Важно отметить, что наиболее полную информацию о механизмах и маршрутах протекания процессов может дать моделирование потенциальных поверхностей, однако в литературе не встречается упоминаний о расчетах ППЭ реакций ацилирования аммиака и алкиламинов. Методами *PM3* и *HF/6-31G(d)*

нами были рассчитаны фрагменты трехмерных ППЭ газофазных реакций аммиака и диэтиламина с бензоилхлоридом, аммиака и циклогексиламина с фенолбензоатом, аммиака с 4-нитрофенилбензоатом; для учета влияния специфической сольватации на маршрут и механизм реакций были построены ППЭ реакции аммиака с бензоилхлоридом в воде в рамках континуальной модели растворителя (PCM), а также реакций фенолбензоата с сольватоккомплексами аммиака и циклогексиламина: $NH_3 \cdot H_2O$, $NH_3 \cdot 2H_2O$, $NH_3 \cdot H_2O \cdot i\text{-}PrOH$, $NH_3 \cdot H_2O \cdot Diox$, $ЦГА \cdot H_2O$, $ЦГА \cdot 2H_2O$.

Трехмерные ППЭ строились в координатах угла атаки нуклеофила на реакционный центр и расстояния между атомами, образующими связь в продуктах реакции.

При моделировании реакций с участием эфиров рассчитывали фрагменты ППЭ, в которых направление атаки нуклеофила на реакционный центр изменялось от аксиального, перпендикулярно к плоскости ароматического кольца ацильной части эфира (π -атака, $\angle C_{Ar}CN=90^\circ$, рис. 2.4, A_1), до фронтального, со стороны уходящей группы, когда атом азота нуклеофила лежит на оси связи $C_{Ar}-C$ (σ -атака, $\angle C_{Ar}CN=180^\circ$, рис. 2.4, A_2).

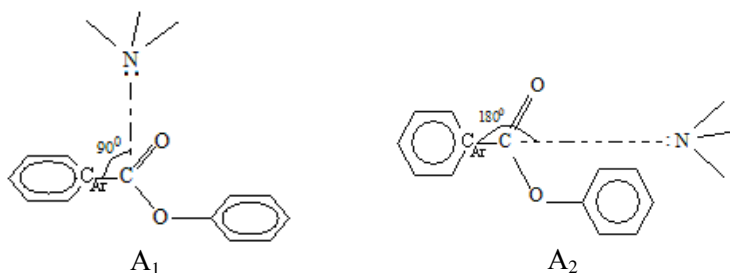


Рис. 2.4. Стартовые конфигурации молекул реагентов при моделировании различных направлений атаки нуклеофила (A_1 – σ -атака, A_2 – π -атака) на сложноэфирную группу

Случаи тыловой атаки нуклеофила со стороны, противоположной рвущейся связи $C-O$, не рассматривались как маловероятные, поскольку рассчитанные для них потенциальные кривые не содержали минимумов, соответствовавших образованию продуктов реакции.

На рис. 2.5 представлены контурные карты потенциальных поверхностей реакций в газовой фазе.

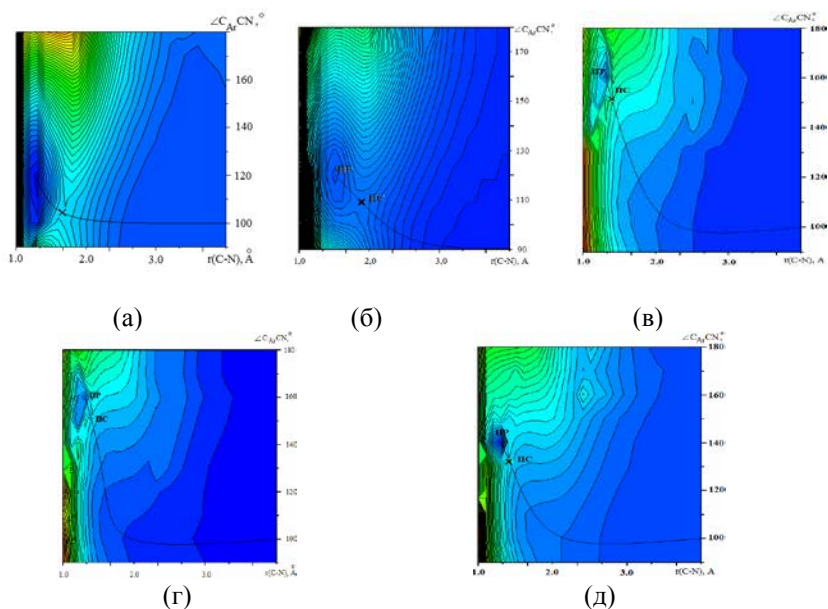


Рис. 2.5. Контурные карты ППЭ газофазных реакций аммиака с бензоилхлоридом (а), диэтиламина с бензоилхлоридом (б), циклогексиламина с фенилбензоатом (в), аммиака с фенилбензоатом (г), аммиака с 4-нитрофенилбензоатом (д). × - седловая точка, ПР – минимум, соответствующий образованию продуктов реакций

Из этих данных следует, что вид ППЭ зависит от природы ацилирующего агента: ППЭ всех реакций с участием бензоилхлорида однотипны (рис. 2.5, а, б) и подобны ППЭ реакции анилина с бензоилхлоридом (разд. 1.7); для реакций с участием сложных эфиров характерен несколько иной вид ППЭ (рис. 2.5, в-д). На каждой из контурных карт присутствует единственная седловая точка и единственный путь минимальной энергии (рис. 2.5).

Все реакции с участием бензоилхлорида и эфиров, также как реакция бензоилхлорида с анилином (см. разд. 1.7), протекают по маршруту, представляющему собой π -атаку молекулы

нуклеофила на карбонильный атом углерода под углом $\angle C_{Ar}CN \approx 100^\circ$ (90° - в реакции диэтиламина). В реакциях с участием бензоилхлорида продукты образуются при $\angle C_{Ar}CN = 120^\circ$, характерном для sp^2 -гибридного атома углерода, образующего амидную связь. Расстояние $r(C-N)$ при этом составляет $1,3 \text{ \AA}$ в реакции бензоилхлорида с аммиаком и $1,4 \text{ \AA}$ в реакции с диэтиламином, что соответствует нормальной длине амидной связи. В реакциях с участием сложных эфиров при сближении реагирующих молекул угол атаки мало меняется при $r(C-N) > 2 \text{ \AA}$, затем резко увеличивается и в активированном комплексе составляет $130^\circ-150^\circ$ (табл. 2.22). Образование продуктов происходит при $r(C-N) = 1,2 \text{ \AA}$ и сопровождается увеличением угла $\angle C_{Ar}CN$ до $140^\circ-160^\circ$ (рис. 2.5), что не соответствует sp^2 -гибридизации атома углерода. По-видимому, образование амидов в другой конформации связано со стерическими затруднениями, создаваемыми объемной уходящей группой эфира, что особенно ярко проявляется при моделировании газовой реакции.

Увеличению стерической доступности реакционного центра способствует переход молекулы эфира, по мере сближения с нуклеофилом, из Z-конформации в E-конформацию [91] (рис. 2.6).

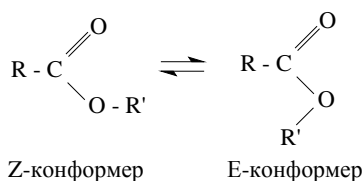


Рис. 2.6. Конформации молекул фенолбензоатов

На рис. 2.7 в качестве примера представлены модели активированных комплексов реакций бензоилхлорида с аммиаком и с диэтиламином; реакционные центры в активированном комплексе имеют конфигурации, близкие к тетраэдрическим.

Необходимо отметить, что в активированных комплексах реакций аммиака и циклогексиламина с фенолбензоатами образующиеся связи C-N и O-H и разрыхляющиеся связи C-O и N-H

Таблица 2.22.

Структурные и энергетические характеристики активированных комплексов газофазных реакций бензоилхлорида с аммиаком (I) и диэтиламино (II), фенилбензоата с аммиаком (III) и циклогексиламино (IV), 4-нитрофенилбензоата с аммиаком (V)

Параметр	Активированный комплекс				
	I	II	III	IV	V
$r(\text{C-N})$, Å	1,800	1,800	1,409	1,409	1,409
$P(\text{C-N})$	0,35	0,45	0,91	0,89	0,88
$r(\text{C-Cl})$, $r(\text{C-O})$, Å	1,938	2,098	1,576	1,598	1,514
$P(\text{C-Cl})$, $P(\text{C-O})$	0,87	0,74	0,68	0,64	0,76
Степень образования связи (C-N)	0,33	0,52	0,65	0,45	0,59
Степень разрыхления связи (C-Cl), (C-O)	0,13	0,26	0,41	0,47	0,33
$\angle \text{C}_{\text{Ar}}\text{CN}$, °	100	110	150	150	130
$E_{\text{расч.}}$, кДж·моль ⁻¹	89	110	226	259	139

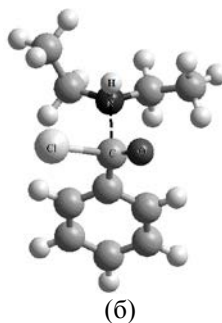
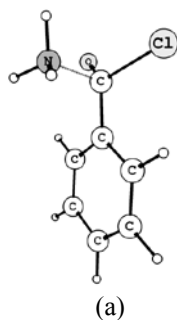


Рис. 2.7. Модели активированных комплексов реакций бензоилхлорида с аммиаком (а) и с диэтиламино (б) в газовой фазе

формируют цикл, что согласуется с мнением ряда авторов [16, 17, 111, 112] о возможности реализации циклических переходных состояний в реакциях нуклеофильного замещения, протекающих по механизму S_N2 (см. разд. 1.7). Пример циклического активированного комплекса схематически показан на рис. 2.8.

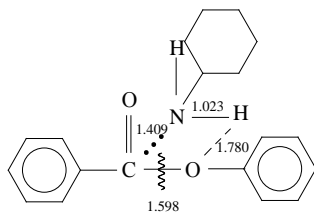


Рис. 2.8. Схематическое изображение структуры активированного комплекса реакции циклогексиламина с фенолбензоатом

Сумма порядков образующейся и разрыхляющейся связей в активированном комплексе несколько больше единицы (табл. 2.22), степени образования связей C-N, превышают степени разрыхления связей C-Cl и C-O, что указывает на образование ТПП-подобных «сжатых» переходных состояний. Исключение составляет активированный комплекс реакции диэтиламина с бензоилхлоридом, в котором степени образования связи C-N и разрыхления связи C-Cl практически равны, что соответствует строго согласованному переходному состоянию.

На основе полученных данных можно заключить, что в газовой фазе для разных аминов и разных ацилирующих агентов реализуется единый механизм взаимодействия – одностадийный бимолекулярный согласованный, о чем свидетельствует наличие на ППЭ реакций единственной седловой точки, соответствующей переходному состоянию, и отсутствие минимумов, характерных для реакций с образованием ТПП (рис. 2.5).

Рассчитанные активационные барьеры реакций с участием бензоилхлорида ниже, чем в реакциях с участием эфиров, что согласуется с большей реакционной способностью бензоилхлорида по сравнению с эфирами [17, 26, 27, 47, 66]. Наличие нитрогруппы в феноксидном фрагменте эфира существенно понижает энергию активации реакции аммиака с 4-нитрофенилбензоатом по сравнению с его реакцией с незамещенным фенолбензоатом, что также согласуется с данными кинетического эксперимента. Величина энергии активации реакции фенолбензоата с аммиаком меньше, чем с циклогексиламином, что может быть следствием пространственных затруднений, создаваемых молекулой циклогексиламина при протекании реакции в газовой фазе.

С целью моделирования неспецифической сольватации реагентов, участвующих в ацилировании, методом *HF/6-31G(d)* нами проведен расчет ППЭ реакции аммиака с бензоилхлоридом в воде в континуальной модели растворителя (рис. 2.9).

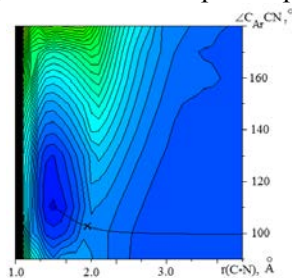


Рис. 2.9. Контурная карта ППЭ реакции аммиака с бензоилхлоридом в воде (PCM)

Из рис. 2.9 видно, что неспецифическая сольватация не меняет механизма реакции и крайне мало влияет на ее маршрут. Контурная карта имеет вид, типичный для реакций с участием бензоилхлорида. Продукт реакции, протекающей в воде, образуется чуть раньше, чем в газофазном процессе, при $r(\text{C-N}) = 1,6 \text{ \AA}$ и при меньшей величине $\angle \text{C}_{\text{Ar}}\text{CN}$, равной 110° . Можно предположить, что в результате неспецифических взаимодействий усиливается взаимное отталкивание свободных электронных пар атомов кислорода и азота амидной группы в активированном комплексе, что увеличивает $\angle \text{OCN}$ и уменьшает смежный $\angle \text{C}_{\text{Ar}}\text{CN}$ в продукте.

Влияние универсальной сольватации на строение активированного комплекса реакции аммиака с бензоилхлоридом незначительно и выражается главным образом в увеличении степени образования связи C-N по сравнению с газовой фазой (табл. 2.22, 2.23, рис. 2.7 а, 2.10). Карбонильный реакционный центр в активированном комплексе представляет собой тетраэдр (рис. 2.10), как и в газофазном процессе. В то же время в активированном комплексе несколько увеличивается разделение зарядов на нуклеофильном и электрофильном центрах (табл. 2.23). Если в газовой фазе заряд на атоме карбонильного углерода составляет 0,455, а на атоме азота – (-0,954), то в условиях неспе-

цифической сольватации он будет составлять 0,483 и -0,988 а.е.з., соответственно. Из сопоставления данных табл. 2.22, 2.23 видно, что высокое значение энергии активации ацилирования аммиака в газовой фазе снижается на 21 кДж·моль⁻¹ при учете неспецифической сольватации.

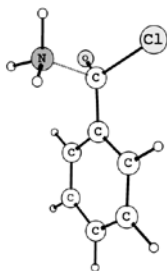


Рис. 2.10. Модель активированного комплекса реакции бензоилхлорида с аммиаком в воде (PCM)

Таблица 2.23.

Структурные и энергетические характеристики активированного комплекса реакции бензоилхлорида с аммиаком в воде (PCM)

Параметр	Значение
$r(\text{C-N})$, Å	1,900
$P(\text{C-N})$	0,36
$r(\text{C-Cl})$, Å	1,943
$P(\text{C-Cl})$	0,84
Степень образования связи C-N	0,49
Степень разрыхления связи C-Cl	0,16
$\angle \text{C}_{\text{Ar}}\text{CN}$, °	100
$E_{\text{расч}}$, кДж·моль ⁻¹	68

Моделирование ППЭ реакций фенилбензоатов с аммиаком и циклогексиламином проводилось нами с учетом специфической сольватации реагентов и переходных состояний в супермолекулярном приближении. В качестве стартовых конфигураций для расчетов использовались оптимизированные структуры сольватоккомплексов аммиака и циклогексиламина (табл. 2.19, № 5, 7, 11, 12, табл. 2.20, № 14) и молекула фенилбензоата в Z-

конформации. Контурные карты полученных ППЭ приведены на рис. 2.11. На всех контурных картах имеется единственный путь минимальной энергии реакции и единственная седловая точка, соответствующая переходному состоянию. Минимумы, соответствующие образованию ТПП, отсутствуют, из чего следует, что изучаемые процессы протекают согласованно, в одну стадию. В целом полученные ППЭ однотипны и различаются только локализацией седловой точки и минимума, соответствующего продуктам реакции. Маршруты реакций, начинающиеся как π -атака нуклеофила, с последующим резким увеличением угла атаки на коротких расстояниях $r(\text{C-N})$, аналогичны маршрутам этих реакций в газовой фазе (рис. 2.5).

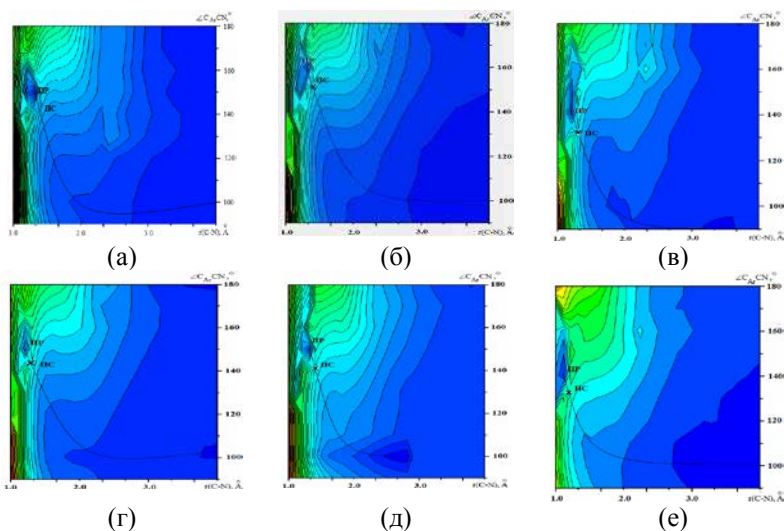


Рис. 2.11. Контурные карты ППЭ реакций ФБ с $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (а), $\text{NH}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (б), $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot i\text{-PrOH}$ (в), $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{Diox}$ (г), $\text{ЦГА} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (д) и $\text{ЦГА} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (е)

Некоторые параметры активированных комплексов исследованных реакций представлены в табл. 2.24 и на рис. 2.12.

Таблица 2.24.

Структурные и энергетические характеристики активированных комплексов реакций фенолбензоата с $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (VII), $\text{NH}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (VIII), $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot i\text{-PrOH}$ (IX), $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{Diox}$ (X), ЦГА $\cdot \text{H}_2\text{O}$ (XI) и ЦГА $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (XII)

Параметр	Активированный комплекс					
	VII	VIII	IX	X	XI	XII
$r(\text{C}-\text{N})$, Å	1,363	1,409	1,408	1,339	1,409	1,409
$P(\text{C}-\text{N})$	0,93	0,91	0,91	0,96	0,89	0,86
Степень образования связи C–N	0,63	0,61	0,65	0,61	0,46	0,48
$r(\text{C}-\text{O})$, Å	1,538	1,568	1,602	1,557	1,544	1,561
$P(\text{C}-\text{O})$	0,73	0,70	0,65	0,71	0,71	0,67
Степень разрыхления связи C–O	0,37	0,41	0,44	0,41	0,38	0,39
$r(\text{N}-\text{H})$, Å	1,018	1,016	1,020	1,022	1,020	1,022
$P(\text{N}-\text{H})$	0,95	0,95	0,94	0,94	0,94	1,61
$\angle \text{C}_{\text{Ar}}\text{CN}$, °	140	150	150	140	140	130
$E_{\text{расч}}$, кДж·моль ⁻¹	190	186	197	231	190	188

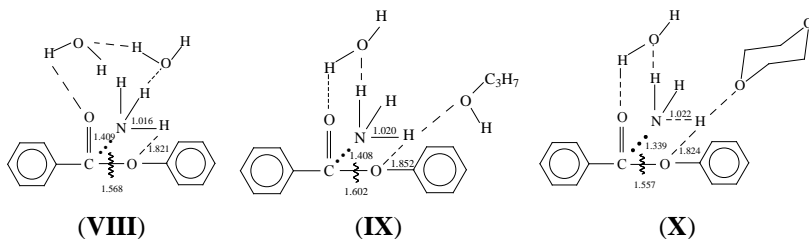


Рис. 2.12. Схематические изображения структур активированных комплексов реакций сольватов аммиака с фенолбензоатом. (Нумерация комплексов соответствует табл. 2.24)

Из сопоставления данных табл. 2.22, 2.24 видно, что специфическая сольватация реагентов мало влияет на $\angle \text{C}_{\text{Ar}}\text{CN}$ в активированных комплексах реакций с участием аммиака и уменьшает $\angle \text{C}_{\text{Ar}}\text{CN}$ в активированных комплексах реакций циклогексиламина, причем при добавлении каждой молекулы растворителя в сольватную оболочку амина указанный угол уменьшается на 10° , стремясь к sp^2 -гибридному. Следовательно, специфическая сольватация молекулы циклогексиламина

уменьшает стерические препятствия нуклеофильной атаке.

Реакционные центры в активированных комплексах изученных реакций имеют конфигурацию, близкую к тетраэдрической, однако валентные углы при карбонильном атоме углерода отличаются от 109° , поскольку данный атом соединен с 4 различными группами атомов.

Следует отметить, что, как и в газовой фазе, в активированных комплексах всех реакций фенилбензоата с сольватированными аммиаком и циклогексиламином образующиеся и разрыхляющиеся связи формируют циклические структуры (рис. 2.12). Как и в газofазных реакциях (табл. 2.22), степени образования амидных связей в активированных комплексах превышают степени разрыхления связей C–O (табл. 2.24), сумма порядков связей P(C–N) и P(C–O) больше единицы во всех рассчитанных активированных комплексах, что соответствует «сжатому» ТПП-подобному переходному состоянию. Таким образом, результаты проведенных расчетов дают основания полагать, что реакции аминов с фенилбензоатами, как в газовой фазе, так и в растворителе, протекают по согласованному бимолекулярному механизму.

Специфическая сольватация переходных состояний вносит существенный вклад в скорость ацильного переноса: высокие энергии активации реакций аммиака и циклогексиламина с фенилбензоатом в газовой фазе снижаются при участии в активированных комплексах молекул воды, что согласуется с расчетными данными работы [119]. При этом, если в газовой фазе энергия активации реакции фенилбензоата с аммиаком оказалась ниже, чем с циклогексиламином (табл. 2.22), что противоречило данным эксперимента (табл. 2.6), то участие 1 – 2 молекул воды в активированных комплексах реакций выравнивало эти величины (табл. 2.24).

В реакции фенилбензоата с аммиаком снижение $E_{\text{расч}}$ происходит за счет образования циклических активированных комплексах с участием молекул воды **VII** и **VIII** (табл. 2.22, 2.24). Замена молекулы воды молекулой органического растворителя в активированных комплексах **IX** и **X** увеличивает $E_{\text{расч}}$ по сравнению с активированными комплексами **VII**, **VIII**, причем участие 1,4-диоксана в активированных комплексах значительно

сильнее повышает активационный барьер реакции по сравнению с 2-пропанолом. Этот факт согласуется со сделанным нами на основе моделирования сольваток комплексов аммиака (разд. 2.3.2) выводом о том, что в водном 1,4-диоксане с эфирами реагируют в основном гидраты аммиака, а в водном 2-пропанолe – сольваток комплексы смешанного состава.

Высокий активационный барьер реакции в случае активированного комплекса **X**, низкая реакционная способность сольваток комплексов аммиака с 1,4-диоксаном, установленная в разд. 2.3.2, и повышение констант скорости реакций аммиака с фенилбензоатами при переходе от водного 2-пропанола к водному 1,4-диоксану (табл. 2.9) указывают на то, что образование активированного комплекса **X** в реакции аммиака с фенилбензоатом маловероятно. По-видимому, при проведении процесса в водном 1,4-диоксане основными реагирующими частицами являются гидраты $NH_3 \cdot (H_2O)_2$ и $NH_3 \cdot (H_2O)_3$ (см. табл. 2.19), а реакция может протекать с образованием активированных комплексов **VII** и **VIII**. При этом образованию активированных комплексов предшествует удаление 1 молекулы воды из гидратной оболочки аммиака.

В растворителе вода-2-пропанол, наряду с гидратами $NH_3 \cdot (H_2O)_2$ и $NH_3 \cdot (H_2O)_3$, в ацилировании могут участвовать сольваток комплексы с *i*-PrOH: $NH_3 \cdot (i\text{-PrOH})_2$ и $NH_3 \cdot H_2O \cdot i\text{-PrOH}$, следствием чего может быть образование активированных комплексов **VII**, **VIII**, а также **IX** с участием молекулы 2-пропанола. Молекула 2-пропанола не может участвовать в циклообразовании, но ее присутствие в моделируемой системе повышает энергию активации и снижает *k* реакций аммиака с эфирами в растворителе вода – 2-пропанол по сравнению водным 1,4-диоксаном. Увеличение содержания воды в 2-пропанолe приводит к увеличению концентрации комплексов с большей реакционной способностью (тригидратов) и росту констант скорости реакций аммиака со сложными эфирами (табл. 2.6).

2.4.2. Моделирование механизма реакций аммиака и гетероциклических аминов с производными аренсульфоновых кислот

В разд. 1.7 нами проведено теоретическое моделирование газофазных реакций анилина и *N*-метиланилина с бензолсульфонилхлоридом. Для выявления особенностей взаимодействия аминов разных классов с сульфонилхлоридами, маршрутов реакций и структур их переходных состояний нами выполнено квантово-химическое моделирование трехмерных ППЭ реакций аммиака, пиперидина и морфолина с бензолсульфонилхлоридом в газовой фазе. Расчеты проводились методом *HF/6-31G(d)* в координатах угла атаки нуклеофила на реакционный центр и расстояния между взаимодействующими атомами, которые образуют связь в продуктах реакции. Тыловую атаку нуклеофилов на сульфонильный реакционный центр, как и при моделировании ППЭ реакций анилина и *N*-метиланилина с бензолсульфонилхлоридом (разд. 1.7), не рассматривали на основании данных предварительного расчета соответствующих потенциальных кривых, не проходивших через экстремумы. Для создания стартовых конфигураций были выбраны молекулы морфолина и пиперидина в конформации «кресло», молекула бензолсульфонилхлорида – с ортогональным расположением SO_2Cl -группы.

Вид полученных ППЭ (рис. 2.13) аналогичен виду потенциальных поверхностей реакций анилина и *N*-метиланилина с бензолсульфонилхлоридом в газовой фазе (глава 1): на них присутствует единственная седловая точка, соответствующая переходному состоянию реакции и единственный минимум, соответствующий продуктам.

Путь минимальной энергии на всех ППЭ аренсульфонилирования, также как и на ППЭ реакций анилина и *N*-метиланилина с бензолсульфонилхлоридом, соответствует маршруту, начинающемуся как аксиальная атака нуклеофила с последующим уменьшением угла атаки по мере приближения к переходному состоянию реакции. Из данных рис. 2.13 следует, что протекание реакций сопровождается изменением угла атаки нуклеофила от 170° до 100° . Все обсуждаемые реакции идут в одну стадию. В переходном состоянии реакций аммиака и мор-

фолина $\angle C_{Ar}SN = 140^\circ$, в случае пиперидина величина этого угла составляет 146° . Разрыхление связи S-Cl сульфонилхлорида и формирование связи S-N продукта происходят почти одновременно, на что указывают близкие длины и степени образования связей S-N и разрыхления связей S-Cl в активированных комплексах (табл. 2.25).

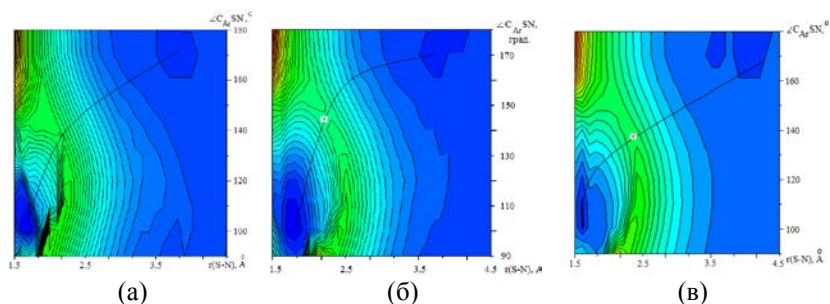


Рис. 2.13. ППЭ газофазных реакций безолсульфонилхлорида с аммиаком (а), пиперидином (б), морфолином (в). × – седловая точка, ПР – минимум, соответствующий образованию продуктов реакции. Кривой линией показан путь минимальной энергии

Таблица 2.25.

Квантово-химические характеристики активированных комплексов реакций бензолсульфонилхлорида с аммиаком, пиперидином и морфолином

Параметр	Амин		
	Аммиак	Пиперидин	Морфолин
$r(S-N)$, Å	2,300	2,300	2,400
$P(S-N)$	0,11	0,19	0,12
Ст. обр. связи S-N	0,13	0,27	0,18
$r(S-Cl)$, Å	2,150	2,327	2,178
$P(S-Cl)$	0,79	0,68	0,78
Ст. разр. связи C-Cl	0,13	0,24	0,14
$\angle C_{Ar}SN$, °	140	146	140
$E_{расч}$, кДж·моль ⁻¹	191	170	189

В случае аммиака равенство степеней образования и разрыхления связей свидетельствует о том, что реакция идет через

строго согласованное переходное состояние, где разрыхление связи S-Cl происходит синхронно с формированием связи S-N. В реакциях пиперидина и морфолина образование новой связи немного опережает разрыхление связи с уходящей группой, что свидетельствует о том, что переходные состояния этих реакций можно отнести к ТПП-подобным. Разрыхляющиеся и формирующиеся связи в активированных комплексах всех реакций образуют циклы (рис. 2.14), в которых отрывающийся от аминогруппы атом водорода взаимодействует с атомом хлора посредством водородной связи. Обнаруженные факты указывают на протекание изучаемых реакций по механизму S_N2 .

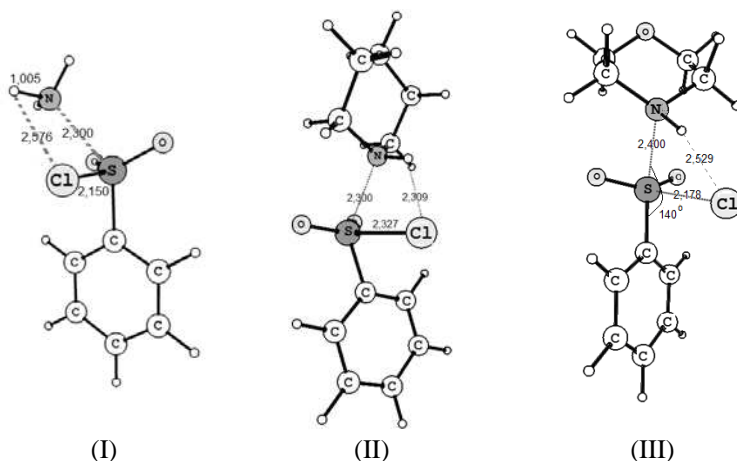


Рис. 2.14. Модели активированных комплексов реакций бензолсульфонилхлорида с аммиаком (I), пиперидином (II) и морфолином (III) в газовой фазе

Выше нами было показано, что в реакциях бензолсульфонилхлорида с анилином и *N*-метиланилином реакционный центр в активированных комплексах имеет конфигурацию, промежуточную между тригонально-бипирамидальной и тетрагонально-пирамидальной, что является следствием изменения угла атаки нуклеофила при сближении молекул реагентов. Поскольку взаимодействие аммиака, пиперидина и морфолина с бензолсульфонилхлоридом идет по аналогичному пути, то в активирован-

ных комплексах данных процессов реакционные центры также имеют подобную структуру с углом $\angle C_{Ar}SN \approx 140^\circ$ (рис. 2.14).

Рассчитанные значения энергий активации реакций изменяются в ряду: аммиак > морфолин > пиперидин, что согласуется с рядом реакционной способности указанных нуклеофилов в аренсульфонилировании (табл. 2.13). Как и в случае ацилирования анилина, расчетная энергия активации реакции аммиака с бензолсульфонилхлоридом существенно выше, чем $E_{расч}$ реакции аммиака с бензоилхлоридом ($89 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$), что согласуется с установленной экспериментально более высокой реакционной способностью бензоилхлорида в ацилировании по сравнению с бензолсульфонилхлоридом.

Следует подчеркнуть, что результаты теоретического моделирования реакций ацилирования с участием аминов разных классов согласуются с данными кинетического эксперимента: рассчитанные квантово-химические характеристики молекул аминов и производных карбоновых и сульфоновых кислот адекватно характеризуют реакционную способность соединений, участвующих в ацилировании, и могут служить ее дескрипторами. Результаты расчета ППЭ реакций ацилирования позволяют утверждать, что взаимодействие аммиака, ароматических, жирноароматических и алифатических аминов с карбонильными и сульфонильными ацилирующими агентами в газовой фазе и в растворе протекает по единому согласованному бимолекулярному механизму нуклеофильного замещения. Общность механизмов изученных реакций многократно подтверждена данными кинетических исследований.

Эти факты согласуются с результатами ряда работ, в которых на основании данных кинетического эксперимента для реакций эфиров и тиоэфиров с алкиламинами установлен механизм S_N2 [35, 95, 96, 98, 101-106], а также с выводами, сделанными в работе [116], где для реакции аммиака с фенилацетатом путем расчетов показана предпочтительность S_N2 -механизма по сравнению с $S_A N$. Наши данные не противоречат также результатам расчетов, выполненных в [119, 120] и показавших, что в реакциях аммиака с муравьиной кислотой и метилформиатом указанные выше механизмы равновероятны.

Вместе с тем, результаты проведенного нами моделирования не подтверждают выводов авторов работ [17, 25, 28-34, 92, 94, 106, 109, 121-122], сделанных на основании параметров зависимостей Гаммета и Бренстеда, о протекании реакций эфиров ароматических и алифатических карбоновых кислот с алкилами по стадийному механизму. Как показано в разделе 1.7, указанные зависимости далеко не всегда могут быть использованы для прогнозирования механизмов реакций. Мы разделяем мнение авторов [16, 17, 48-52, 56-65, 76-79, 111-115] о кинетической неразличимости бимолекулярных механизмов нуклеофильного замещения S_N2 и $S_A N$ и считаем, что более достоверную информацию о механизмах реакций дает моделирование ППЭ в сочетании с кинетическими методами.

Список литературы

1. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. - 15-е изд. - М.: Новая Волна, 2006. - 1206 с.
2. Merck Index / Ed. by Budavari S. - 11th ed. - N. Y.: Merck&Co., Rahway, 1989. - P. 1400-1416.
3. Амиды аминокислот, способ их получения и фармацевтическая композиция: пат. 2134683 РФ: МПК C07C237/22, C07C237/42, C07C237/36, C07D295/13, C07D223/22, C07D243/38, A61K31/165 / Зауер В., Шиндлер Р., Рюгер К., Поппе Х., Маркс Д., Барч Р., Каверина Н.В., Середенин С.Б., Лысковцев В.В., Лихошерстов А.М., Борисенко С.А., Крыжановский С.А.; заявитель и патентообладатель Научно-исследовательский институт фармакологии Российской академии медицинских наук. - № 96115017/04; заявл. 11.12.94; опубл. 20.08.99. Бюл. № 23.
4. Способ получения производных замещенного бензамида или их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей: пат. 1597101 СССР: МПК C07D265/30, 267/10//A61K31/535, 31/55 / Кон Т., Като С., Морие Т., Охно К., Хино К., Карасава Т., Есида Н.; заявитель и патентообладатель Дайниппон Фармасьютикал Ко, ЛТД. - № 4202484/23-04; заявл. 29.04.87; опубл. 30.09.90. Бюл. № 36. - 18 с: ил.

5. Производные пиперидина/пиперазина: пат. 2470017 РФ: МПК C07D295/205, C07D211/16, A61K31/4965, A61P3/08 / Мерпул Л., Линдерс Й.Т.М., Кусеманс Э., Бонгартз Ж.-П.А.М., Бервар М.Дж.М., Де Вапенарт К.А.Г.Ж.М., Бюйк К.Ф.Р.Н., Бракен М., Давиденко П.В., Рувенс П.В.М., Букс Г.М., Ван Ломмен Г.Р.Э.: заявитель и патентообладатель Янссен Фармацевтика Н.В. - № 2009148320/04; заявл. 06.06.08; опубл. 20.12.12. Бюл. № 35.
6. Михалкин, А.П. Получение, свойства и применение N-ацил- α -аминокислот / А.П. Михалкин // Успехи химии. - 1995. - Т. 64, № 3. - С. 275-292.
7. Крем косметический: пат. 2090184 РФ: МПК 6 A61K7/48 / Михалкин А.П.: заявитель и патентообладатель Научно-производственное товарищество "Протеин ПАВ". - № 93039096/14; заявл. 29.07.93; опубл. 20.09.97. Бюл. № 26.
8. Диалкиламидные производные пиретроидных кислот, проявляющие инсектицидную и акарицидную активность: пат. 2278851 РФ: МПК A01N 37/18, C07D211/84, C07D223/06, C07D295/182, A01N037/18, A01N043/40, A01N043/46, A01N043/84, A01P015/00 / Маммаев Т.Г., Хидиров Ш.Ш.; заявитель и патентообладатель Дагестанский государственный университет. - № 2005104928/04; заявл. 22.02.05; опубл. 27.06.06. Бюл. № 18.
9. Собиратель для флотации апатитсодержащих руд на основе замещенной аминокислоты: пат. 2063815 РФ: МПК B03D1/01 / Михалкин А.П.; заявитель и патентообладатель Научно-производственное товарищество "Протеин ПАВ". - № 93018691/03; заявл. 09.04.93; опубл. 20.07.96.
10. Производные N-ацил-N,N'-бис(β -оксиэтил)-этилендиамина в качестве амфотерных поверхностноактивных веществ и способ их получения: пат. 679575 СССР: МПК C 07 C 91/26, C 07 C 103/54 / Коломиец В.С, Талтынова З.Е., Курьянинова Л.П, Сучков В.В.: заявитель и патентообладатель Тульский филиал Всесоюзного научно-исследовательского и проектного института химической промышленности. - № 2366308/23-04; заявл. 21.05.76; опубл. 15.08.1979. Бюл. № 30.
11. Бюллер, К. У. Тепло- и термостойкие полимеры / К. У. Бюллер; под ред. Я. С. Выгодского. - М.: Химия, 1984. - 1056 с. - С. 248-251.

12. Соколов, Л.Б. Физико-химические аспекты создания высокоинтенсивных поликонденсационных процессов / Л.Б. Соколов // Пластмассы. - 1983. - № 10. - С. 5-7.
13. Соколов, Л.Б. Об ускорении процессов полиамидирования в водно-органических средах / Л.Б. Соколов, Л.М. Литвиненко, В.И. Логунова // Высокомолекулярные соединения. - 1971. - Т. 13, № 5. - С. 359-362.
14. Литвиненко, Л. М. Органические катализаторы и гомогенный катализ / Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник. - Киев: Наукова думка, 1981. - 259 с.
15. Литвиненко, Л. М. Механизмы действия органических катализаторов. Основной и нуклеофильный катализ / Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник. - Киев: Наукова думка, 1984. - 264 с.
16. Савелова, В. А. Механизмы действия органических катализаторов. Бифункциональный и внутримолекулярный катализ / В.А. Савелова, Н. М. Олейник. - Киев: Наукова думка, 1990. - 294 с.
17. Олейник, Н.М. Закономерности действия органических катализаторов в неводных средах при переносе ацильных групп: дис. ... докт. хим. наук: 02.00.03 / Олейник Николай Максимович. - Донецк, 1984. - 464 с. - Библиогр.: с. 406-454.
18. Литвиненко, Л. М. Аминолиз активированных эфиров N-защищенных аминокислот в апротонных растворителях. Влияние уходящей в электрофильном реагенте группы / Л. М. Литвиненко, В. А. Савелова, Л. П. Дрижд // Журн. орг. химии. - 1975. - Т. 11, № 9. - С. 1841-1847.
19. Космынин, В. В. О механизме образования пептидной связи в неводной среде / В. В. Космынин, Ю. А. Шаранин, Л. М. Литвиненко, В. А. Савелова // Реакц. способность орган. соединений. - 1972. - Т. 9, вып. 4. - С. 977-997.
20. Литвиненко, Л. М. Каталитическое влияние карбоновых кислот на процесс образования пептидной связи / Л. М. Литвиненко, В. В. Космынин, Ю. А. Шаранин, Л. П. Дрижд // Реакц. способность орган. соединений. - 1972. - Т. 9, вып. 4. - С. 999-1017.
21. Литвиненко, Л. М. Аминолиз активированных эфиров N-защищенных аминокислот в апротонных растворителях. Влияние боковой группы аминокислоты и природы ацилируемого

- амин / Л. М. Литвиненко, В. А. Савелова, Л. П. Дрижд, В. И. Еня // Журн. орг. химии. - 1975. - Т. 11, № 9. - С. 1848-1852.
22. Литвиненко, Л. М. Каталитическая активность 2-оксипиридина в реакции пептидообразования / Л. М. Литвиненко, Ю. А. Шаранин, Л. П. Дрижд, В. А. Савелова // Журн. общ. химии. - 1973. - Т. 43, № 8. - С. 1824-1829.
23. Литвиненко, Л. М. Уксусная кислота - высокоэффективный катализатор пептидообразования / Л. М. Литвиненко, Ю. А. Шаранин, В. В. Космынин, Л. П. Дрижд // Докл. АН СССР. - 1971. - Т. 200, № 4. - С. 854-857.
24. Савелова, В. А. Аминолиз активированных эфиров N-защищенных аминокислот в апротонных растворителях при катализе первичными и третичными аминами / В. А. Савелова, Л. П. Дрижд, Л. М. Литвиненко // Укр. хим. журн. - 1976. - Т. 42, № 9. - С. 950-955.
25. Дженкс, В. Катализ в химии и энзимологии / В. Дженкс. - М.: Мир, 1972. - 467 с.
26. Курицын, Л.В. Кинетика ацилирования алифатических аминов хлорангидридами карбоновых кислот в системе вода – диоксан / Л.В. Курицын, Н.В. Калинина // Журн. орг. химии. - 1995 - Т. 31, вып. 8. - С. 1163-1165.
27. Курицын, Л.В. Кинетика ацилирования этилендиамина бензоилхлоридом в растворителе вода – диоксан / Л.В. Курицын, Н.В. Калинина // Журн. орг. химии. - 1997 - Т. 33, вып. 7. - С. 1029-1031.
28. Um, I. H. Aminolysis of Y-substituted phenyl X-substituted benzoates with piperidine: effect of nonleaving group substituent / I.-H. Um, J. Y. Lee, S. H. Ko, S. K. Bae // J. Org. Chem. - 2006. - V. 71, № 15. - P. 5800-5803.
29. Um, I. H. Effects of amine nature and nonleaving group substituents on rate and mechanism in aminolyses of 2,4-dinitrophenyl X-substituted benzoates / I.-H. Um, K. H. Kim, H. R. Park, M. Fujio, Y. J. Tsuno // Org. Chem. - 2004. - V. 69, № 11. - P. 3937-3942.
30. Um, I.-H. A kinetic study for the reaction of 2,4-dinitrophenyl benzoate with secondary cyclic amines / I.-H. Um, M.-J. Kim, J.-S. Min, D.-S. Kwon // Bull. Korean Chem. Soc. - 1997. - V. 18, № 5. - P. 523-527.
31. Um, I. H. The effect of solvent on reactions of p-nitrophenyl ace-

tate with alicyclic secondary amines and with anionic nucleophiles in MeCN-H₂O mixtures of varying compositions / I.-H. Um, E.H. Shin, D.S. Kwon / Bull. Korean Chem. Soc. - 1996. - V. 17, № 3. - P. 234-239.

32. Um, I.-H. Aminolyses of 2,4-dinitrophenyl 2-furoate and benzoate: effect of nonleaving group on reactivity and mechanism / I.-H. Um, S.-M. Chun, K. Akhtar // Bull. Korean Chem. Soc. - 2007. - V. 28, № 2. - P. 220-224.

33. Lee, J.P. A kinetic study on aminolysis of 2-pyridyl X-substituted benzoates: effect of changing leaving group from 4-nitrophenolate to 2-pyridinololate on reactivity and mechanism / J. P. Lee, A.R. Bae, L.-R. Im, I.-H. Um // Bull. Korean Chem. Soc. - 2010. - V. 31, № 12. - P. 3588-3592.

34. Um, I.-H. The effect of acyl substituent on the α -effect in the aminolysis of p-nitrophenyl X-substituted benzoates / I.-H. Um, E. K. Chung, H.-J. Kwon, D.-S. Kwon // Bull. Korean Chem. Soc. - 1997. - V.18, № 9. - P. 911-913.

35. Castro, E.A. Kinetics and mechanism of the aminolysis of diaryl carbonates / E. A. Castro, C. Soto, B. Vasquez, J. G. Santos // Arkivoc. - 2008. - V. 10. - P. 151-160.

36. Хрипкова, Л. Н. Термодинамика диссоциации и кинетика N-ацилирования α -аминокислот 4-нитрофениловым эфиром бензойной кислоты в растворителе вода – пропанол-2: дис... канд. хим. наук / Хрипкова Лариса Николаевна. - Иваново, 2003. - 139 с. - Библиогр.: с. 125-137.

37. Ишкулова, Н. Р. Реакционная способность α -аминокислот в N-ацилировании эфирами бензойной кислоты в водном диоксане / Н. Р. Ишкулова, Л. Е. Опарина, Л. Б. Кочетова, Т. П. Кустова, Н. В. Калинина, Л.В. Курицын // Журн. общ. химии. - 2010. - Т. 80, вып. 5. - С. 794-797.

38. Щербакова, Ю.С. Влияние строения сложного эфира на реакцию его взаимодействия с глицином в водно-органическом растворителе / Ю.С. Щербакова, А.И. Садовников, Л.В. Курицын, Л.Н. Хрипкова, А.Ю. Ильина // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2007. - Т.50, вып.5. - С. 126-128.

39. Кочетова, Л.Б. Реакционная способность аммиака в ацилировании 4-нитрофениловым эфиром бензойной кислоты в си-

стеме вода–2-пропанол / Л.Б. Кочетова, Н.В. Калинина, Л.В. Курицын, Т.П. Кустова // Журн. общ. химии. - 2011. - Т.81, вып.10. - С. 1661-1667.

40. Курицын, Л.В. Кинетика ацилирования циклогексиламина замещенными фениловыми эфирами бензойной кислоты / Л.В. Курицын, Н.В. Калинина, Л.Б. Кочетова, Т.П. Кустова. // Журн. общ. химии. – 2012. - Т. 82, вып. 5. - С.782-787.

41. Кочетова, Л.Б. Кинетика и механизм реакций ацильного переноса. Часть 3. Реакционная способность глицина и аммиака в реакциях ацильного переноса / Л.Б. Кочетова, Е.В. Никитина, Н.В. Калинина, Л.В. Курицын, Т.П. Кустова // Бутлеровские сообщения. - 2012. - Т. 30, № 6. - С. 81-88.

42. Кочетова, Л.Б. Влияние среды и структуры фениловых эфиров бензойной кислоты на скорость ацилирования аммиака / Л.Б. Кочетова, Н.В. Калинина, Л.В. Курицын, Т.П. Кустова, Н.Р. Ишкулова // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2011. - Т. 54, вып. 11. - С. 69-73.

43. Соколова, Н.Р. Кинетика и механизм реакций ацильного переноса. Часть 2. Кинетика аренсульфонилирования гетероциклических аминов в водном 1,4-диоксане / Н.Р. Соколова, Е.В. Никитина, Л.Б. Кочетова, Н.В. Калинина, Т.П. Кустова // Бутлеровские сообщения. - 2012. - Т. 29, №1. -С. 7-14.

44. Кочетова, Л.Б. Кинетика и механизм реакций ацильного переноса. Часть 8. Влияние состава растворителя вода-2-пропанол на кинетику реакций алифатических аминов с 4-нитрофенилбензоатом / Л.Б. Кочетова, Н.В. Калинина, Л.В. Курицын, Т.П. Кустова // Бутлеровские сообщения. - 2014. - Т. 38, № 5. - С. 39-47.

45. Кочетова, Л.Б. Кинетика и механизм реакций ацильного переноса. Часть 9. Влияние строения сложных эфиров на кинетику N-ацилирования пиперидина и морфолина в водно-органических растворителях / Л.Б. Кочетова, Н.В. Калинина, Л.В. Курицын, Т.П. Кустова // Бутлеровские сообщения. - 2015. Т.40, № 11. С. 59-66.

46. Um, I.-H. Structure – reactivity correlations in nucleophilic substitution reactions of Y-substituted phenyl X-substituted benzoates with anionic and neutral nucleophiles / I.-H. Um, J.-Y. Lee, M. Fujio, Y. Tsuno // Org. Biomol. Chem. - 2006. - V. 4, № 15.

- Р. 2979-2985.

47. Курицын, Л. В. Исследование влияния природы растворителя и строения реагентов на скорость ацилирования ароматических аминов: дис... докт. хим. наук: 02.00.03 / Курицын Лев Викторович. - Иваново, 1975. - 367 с. - Библиограф.: с. 339-362.
48. Курицын, Л. В. К кинетике реакции ацилирования анилина бензоилхлоридом в неводных средах / Л. В. Курицын, В. Б. Нечаева // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1974. - Т. 17, вып. 8. - С. 1143-1145.
49. Воробьев, Н. К. К кинетике реакции ацилирования анилина хлористым бензоилом в неводных средах. Ч. 1 / Н. К. Воробьев, Л. В. Курицын // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1963. - Т. 6, вып. 4. - С. 591-595.
50. Курицын, Л. В. К кинетике реакции ацилирования анилина бензолсульфохлоридом в неводных средах / Л. В. Курицын, Н. К. Воробьев // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1964. - Т. 7, вып. 3. - С. 400-405.
51. Курицын, Л. В. К кинетике реакции ацилирования анилина бензолсульфохлоридом в спиртах нормального строения / Л. В. Курицын // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1969. - Т. 12, вып. 8. - С. 1037-1039.
52. Курицын, Л. В. Кинетика реакции ацилирования анилина бензолсульфохлоридом в неводных средах / Л. В. Курицын // Тр. ИХТИ. - 1970. - № 12. - С. 69-72.
53. Курицын, Л. В. Кинетика ацилирования ароматических аминов бензолсульфохлоридом в метилэтилкетоне и N,N-диметилацетамиде / Л. В. Курицын // Тр. ИХТИ. - 1975. - № 18. - С. 43-45.
54. Курицын, Л. В. Кинетика реакции ацилирования анилина 1,3-бензолдисульфохлоридом в неводных средах / Л. В. Курицын, В. М. Курицына // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1975. - Т. 18, вып. 11. - С. 1748-1750.
55. Курицын, Л. В. Кинетика ацилирования п-толуидина монозамещенными бензолсульфохлоридами в бинарных органических растворителях / Л. В. Курицын, Т. П. Кустова // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1991. - Т. 34, вып. 5. - С. 33-36.
56. Кустова, Т. П. Кинетика ацилирования анилина сульфохлоридами нафталинового ряда в растворителе изопропанол-

метилэтилкетон / Т. П. Кустова, Л. В. Курицын, С. А. Зданович // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1994. - Т. 37, вып. 10/12. - С. 137-140.

57. Курицын, Л. В. Кинетика ацилирования анилина арилди-сульфохлоридами в ацетонитриле / Л. В. Курицын, Т. П. Кустова, Ю. А. Москвичев, А. В. Никифоров // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1996. - Т. 39, вып. 4/5. - С. 183-184.

58. Кустова, Т. П. Влияние воды на кинетику ацилирования анилина 4-нитробензолсульфохлоридом в изопропанолe / Т. П. Кустова, Л. В. Курицын, М. А. Круглова // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1997. - Т. 40, вып. 4. - С. 65-67.

59. Кустова, Т. П. Кинетика ацилирования анилина 4-нитробензолсульфохлоридом в водно-органических средах / Т. П. Кустова, Л. В. Курицын, А. О. Седова // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1998. - Т. 41, вып. 1. - С. 44-46.

60. Курицын, Л. В. Реакционная способность двухядерных мостиковых дисульфохлоридов в реакции с анилином в ацетонитриле / Л. В. Курицын, Т. П. Кустова, Ю. А. Москвичев, С. Э. Новиков // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1998. - Т. 41, вып. 2. - С. 51-53.

61. Кустова, Т. П. Совместное влияние строения реагентов и среды на кинетику ацилирования ариламинов хлорангидридами ароматических сульфокислот / Т. П. Кустова, Л. В. Курицын // Журн. общ. химии. - 1998. - Т. 68, вып. 4. - С. 642-644.

62. Кустова, Т. П. Каталитическое влияние диметилсульфоксида и гексаметилфосфотриамида на кинетику ацилирования анилина 3-нитробензолсульфохлоридом / Т. П. Кустова, Л. В. Курицын // Журн. общ. химии. - 1999. - Т. 69, вып. 2. - С. 294-295.

63. Курицын, Л. В. Реакционная способность ангидрида п-толуолсульфокислоты в реакции с ариламинами в органических растворителях / Курицын Л. В., Кустова Т. П. // Журн. общ. химии. - 2000. - Т. 70, вып. 3. - С. 491-492.

64. Кустова, Т. П. Кинетика арилсульфонилирования аминокислот м- и п-нитробензолсульфохлоридом в растворе вода – 2-пропанол / Т. П. Кустова, Л. В. Курицын, Л. Н. Хрипкова // Журн. общ. химии. - 2001. - Т. 71, вып. 4. - С. 668-671.

65. Курицын, Л. В. Кинетика ацилирования ароматических ами-

нов бензолсульфохлоридом в метилэтилкетоне и N,N-диметилацетамиде / Л. В. Курицын // Тр. ИХТИ. - 1975. - № 18. - С. 43-45.

66. Кинетика реакций ацильного переноса / Л. В. Курицын [и др.]; под ред. Л. В. Курицына. - Иваново: Иван. гос. ун-т, 2006. - 260 с.

67. Хрипкова, Л.Н. Кинетика N-ацилирования α -аминокислот 4-нитрофениловым эфиром бензойной кислоты в растворителе вода-2-пропанол / Л.Н. Хрипкова, Л.В. Курицын, Н.В. Калинина, А.И. Садовников // Журн. общ. химии. - 2004. - Т. 74, вып. 10. - С. 1665–1668.

68. Денисов, Е. Т. Кинетика гомогенных химических реакций / Е. Т. Денисов. - М.: Высш. школа, 1978. - 367 с.

69. Курицын, Л.В. Реакционная способность аминокрупп α -аминокислот и дипептидов в реакции с бензоилхлоридом в растворителе диоксан – вода / Л.В. Курицын, Н.В. Калинина // Журн. орг. химии. - 1994. - Т. 30, № 5. - С. 723-725.

70. Справочник химика / Под ред. Б. П. Никольского. - М.; Л.: Химия, 1964. - Т. 3. - 1008 с.

71. Власов, В. М. Энергетика бимолекулярных нуклеофильных реакций в растворе / В. М. Власов // Успехи химии. - 2006. - Т. 75, № 9. - С. 851-883.

72. IUPAC stability constants database SCUERY © 2005, IUPAC and Academic Software SCQUERY Version 5.20. / Compiled by Pettit L.D., Powell H.K.J., UK Data version = 4.37.

73. Khan, M.N. Intramolecular general base catalysis and the rate-determining step in the nucleophilic cleavage of ionized phenyl salicylate with primary and secondary amines / M.N. Khan // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Pt. 2. - 1989. - № 3. - P. 199-208.

74. Кустова, Т.П. Аренсульфонилирование аминов, аренкарбогидразидов и аминокислот: влияние строения реагентов и эффекты среды: дис... докт. хим. наук: 02.00.03: 02.00.04 / Кустова Татьяна Петровна. - Иваново, 2008. - 404 с. - Библиогр.: с. 238-293.

75. Калинина Н.В. Термодинамика диссоциации и реакционная способность α -аминокислот, дипептидов и аминокислот в растворителе вода-диоксан: дис. ... канд. хим. наук:

- 02.00.04 / Калинина Наталья Владимировна. - Иваново, 1994. - 158 с. Библиогр.: с. 130-147.
76. Литвиненко, Л. М. Кинетика и механизм реакций нуклеофильного замещения у тетракоординационного атома серы в ряду производных органических сульфокислот / Л. М. Литвиненко, В. А. Савелова, Т. Н. Соломойченко, В. Г. Заславский // Структура, реакционная способность органических соединений и механизмы реакций: сб. науч. трудов. - Киев: Наукова думка, 1980. - С. 3-68.
77. Визгерт, Р. В. Взаимодействие сульфохлоридов с нуклеофильными реагентами / Р. В. Визгерт, Ю. Г. Скрыпник, М. П. Стародубцева, Н. Н. Максименко, С. Г. Шейко. - М., 1976. - 51 с. - Деп. в ВИНТИ, № 1237-76.
78. Савелова, В. А. Сравнительное изучение механизмов реакций нуклеофильного замещения у сульфонильного и карбонильного центров / В. А. Савелова, Л. М. Литвиненко, Т. Н. Соломойченко // Механизмы реакций и структура органических соединений: сб. науч. трудов. - Киев: Наукова думка, 1984. - С. 49-70.
79. Савелова, В. А. Кинетика и катализ реакций нуклеофильного замещения в ряду производных сульфоновых и карбоновых кислот: дис... докт. хим. наук: 02.00.03 / Савелова Вера Андреевна. - Донецк, 1986.
80. Литвиненко, Л.М. Кинетика реакции диэтиламина с арилсульфохлоридами в бензольном растворе / Л.М. Литвиненко, А.Ф. Попов // Журн. общ. химии. - 1963. - Т. 33, № 4. - С. 1059-1069.
81. Литвиненко, Л.М. О характере взаимодействия арилсульфохлоридов с первичными алкиламинами в бензольном растворе / Л.М. Литвиненко, А.Ф. Попов // Докл. АН СССР. - 1965. - Т. 160, № 5. - С. 1124-1127.
82. Литвиненко, Л.М. Влияние структуры арилсульфохлоридов на скорость их реакций с алифатическими аминами / Л.М. Литвиненко, А.Ф. Попов // Журн. общ. химии. - 1966. - V. 36, № 9. - С. 1517-1524
83. Шпанько, И. В. Перекрестное влияние полярных свойств среды и структуры субстрата в реакциях ароилхлоридов с N-метиланилинами / И. В. Шпанько, Л. М. Литвиненко,

- А. Н. Гончаров, О. И. Коржилова // Журн. орг. химии. - 1981. - Т. 17, вып. 5. - С. 965-971.
84. Тицкий, Г. Д. Влияние структуры реагентов и температуры в реакциях ароилхлоридов с N-метилариламинами в бензоле / Г. Д. Тицкий // Журн. орг. химии. - 1988. - Т. 24, вып. 9. - С. 1902-1906.
85. Тицкий, Г. Д. Влияние структуры реагентов в реакциях ароилхлоридов с N-метилариламинами, катализируемых тетрабутиламмонийхлоридом в бензоле / Г. Д. Тицкий, М. К. Туровская. - Журн. орг. химии. - 1989. - Т. 25, вып. 5. - С. 1023-1029.
86. Курицын, Л.В. Кинетика N-ацилирования глицина бензоилхлоридом в растворителе вода – диоксан / Л.В. Курицын, Н.В. Калинина, А.К. Кампал // Журнал органической химии. - 1988. - Т. 24, № 12. - С. 2562-2567.
87. Кустова, Т.П. Влияние природы и состава водно-органических растворителей на скорость арилсульфонилирования глицина / Т. П. Кустова, Н. Г. Щеглова, Л. Б. Кочетова, Н. В. Калинина // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2008. - Т. 51, вып. 6. - С. 26-30.
88. Кустова, Т. П. Реакционная способность α -аминокислот в аренсульфонилировании в системах вода-1,4-диоксан и вода-2-пропанол / Т. П. Кустова, Н. Г. Щеглова, Л. Б. Кочетова, Н. В. Калинина // Журн. общ. химии. - 2010. - Т. 80, вып. 5. - С. 802-805.
89. Калинина, Н.В. Аренсульфонилирование DL-серина, L-пролина, L-треонина и DL-метионина в системах вода-1,4-диоксан и вода-пропан-2-ол / Н.В. Калинина, Т.П. Кустова, Л.Б. Кочетова // Изв. АН. Сер. хим. - 2009. - Т. 59, вып. 5. - С. 400-404.
90. Щеглова, Н.Г. Кинетика аренсульфонилирования глицина, D,L-аланина и D,L-валина в водно-органических средах / Н.Г. Щеглова, Т.П. Кустова, Н.В. Калинина, Л.Б. Кочетова // Журн. общ. химии. - 2009. - Т. 79, вып. 4. - С. 631-633.
91. Травень, В. Ф. Электронная структура и свойства органических молекул / В. Ф. Травень. - М.: Химия, 1989. - 384 с.
92. Jencks, W. P. A primer for the Bema Napothle. An empirical approach to the characterization of changing transition-state structures / W.P. Jencks // Chem. Rev. - 1985. - V. 85, № 6. - P. 511-527.

93. Jencks, W. P. Ingold Lecture. How does a reaction choose its mechanism? / W. P. Jencks // *Chem. Soc. Rev.* - 1981. - V.10, N 3. - P. 345-375.
94. Jencks, W. P. When is an intermediate not an intermediate? Enforced mechanisms of general acid-base, catalyzed, carbocation, carbanion, and ligand exchange reaction / W. P. Jencks // *Acc. Chem. Res.* - 1980. - V. 13, № 6. - P. 161-169.
95. Castro, E. A. Kinetics and mechanism of the anilinolysis of aryl 4-nitrophenyl carbonates in aqueous ethanol / E. A. Castro, M. Aliaga, J. G. Santos // *J. Org. Chem.* - 2005. - V. 70, № 20. - P. 8088-8092.
96. Um, I. H. Aminolysis of 2,4-dinitrophenyl X-substituted benzoates and Y-substituted phenyl benzoates in MeCN: effect of the reaction medium on rate and mechanism / I. H. Um, S. E. Jeon, J. A. Seok // *Chem. Eur. J.* - 2006. - V. 12, № 4. - P. 1237-1243.
97. Jeon, S. H. Kinetic study on nucleophilic substitution reactions of 4-chloro-2-nitrophenyl X-Substituted-benzoates with cyclic secondary amines: effect of substituent X on reactivity and reaction mechanism / S. H. Jeon, H. S. Kim, Y. J. Han, M.-Y. Kim, I.-H. Um // *Bull. Korean Chem. Soc.* - 2013. - V. 34, № 10. - P. 2983-2988.
98. Jeon, S. H. Kinetic study on aminolysis of Y-substituted-phenyl X-substituted-benzoates: effects of substituents X and Y on reactivity and reaction mechanism / S. H. Jeon, H. S. Kim, Y. J. Han, M.-Y. Kim, I.-H. Um // *Bull. Korean Chem. Soc.* - 2014. - V. 35, № 2. - P. 471-476.
99. Um, I.-H. Aminolysis of Y-substituted phenyl 2-thiophenecarboxylates and 2-furoates: effect of modification of non-leaving group from 2-furoyl to 2-thiophenecarbonyl on reactivity and mechanism / I.-H. Um, S.-W. Min // *Bull. Korean Chem. Soc.* - 2008. - V. 29, № 3. - P. 585-589
100. Castro, E. A. Experimental and theoretical study on the substitution reactions of aryl 2,4-dinitrophenyl carbonates with quinuclidines / E. A. Castro, P. R. Campodonico, R. Contreras, P. Fuentealba, J. G. Santos, J. R. Leis, L. García-Río, J. A. Saeze, L. R. Domingo // *Tetrahedron.* - 2006. - V. 62, № 11. - P. 2555-2562.
101. Ba-Saif, S. Concerted acetyl-group transfer between substituted phenolate ion nucleophiles: variation of transition-state structure as a function of substituent / S. Ba-Saif, A. K. Luthra, A. Williams // *J.*

- Am. Chem. Soc. - 1989. - V. 111, № 7. - P. 2647-2652.
102. Colthurst, M. J. Transfer of a positively charged acyl group between substituted phenolate ion nucleophiles: the brønsted β for the calibrating equilibrium for N-methylisonicotinyl (4-carbonyl-N-methylpyridinium) transfer / M. J. Colthurst, M. Nanni, A. Williams // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Pt. 2. - 1996. - № 11. - P. 2285-2291.
103. Castro, E. A. Kinetics and mechanism of the aminolysis of 4-methylphenyl and 4-chlorophenyl 2,4-dinitrophenyl carbonates in aqueous ethanol / E. A. Castro, P. Campodonico, A. Toro, J. G. Santos // J. Org. Chem. - 2003. - V. 68, № 15. - P. 5930-5935.
104. Maude, A. B. Effective charge development in the transfer of the acetyl group between nucleophiles in acetonitrile solution: acetylation and butylaminolysis of substituted phenyl esters / A. B. Maude, A. Williams // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Pt. 2. - 1997. - № 2. - P. 179-184.
105. Castro, E. A. Concerted mechanisms of the reactions of phenyl and 4-nitrophenyl chlorothionoformates with substituted phenoxide ions / E. A. Castro, M. Cubillos, J. G. Santos // J. Org. Chem. - 1998. - V. 63, № 20. - P. 6820-6823.
106. Castro, E. A. Kinetics and mechanism of the aminolysis of thioesters and thiocarbonates in solution / E. A. Castro // Pure Appl. Chem. - 2009. - V. 81, № 4. - P. 685-696.
107. Um, I.-H. Effect of nonleaving group on the reaction rate and mechanism: aminolyses of 4-nitrophenyl acetate, benzoate and phenyl carbonate / I.-H. Um, H.R. Park, E.Y. Kim // Bull. Korean Chem. Soc. - 2003. - V. 24, № 9. - P. 1251-1255.
108. Kim H.-R. Kinetic study on aminolysis of 4-chloro-2-nitrophenyl X-substitutedbenzoates in acetonitrile and in 80 mol % H₂O/20 mol % DMSO: effect of medium on reactivity and reaction mechanism / H.-R. Kim, T.-I. Um, M.-Y. Kim, I.-H. Um // Bull. Korean Chem. Soc. - 2014. - V. 35, № 4. - P. 1128-1132.
109. Um, T.-I. Kinetic study on nucleophilic displacement reactions of 2-chloro-4-nitrophenyl X-substituted-benzoates with primary amines: reaction mechanism and origin of the α -effect / T.-I. Um, M.-Y. Kim, T.-E. Kim, I.-H. Um // Bull. Korean Chem. Soc. - 2014. - V. 35, № 2. - P. 436-440.
110. Lee, J. P. A kinetic study on aminolysis of 2-pyridyl X-substituted benzoates: effect of changing leaving group from 4-

nitrophenolate to 2-pyridinololate on reactivity and mechanism / J. P. Lee, A. R. Bae, L.-R. Im, I.-H. Um // Bull. Korean Chem. Soc. - 2010. - V. 31, № 12. - P. 3588-3591.

111. Гончаров, А. Н. Взаимодействие первичных ариламинов с бензоилхлоридом в низкополярных средах. Перекрестная корреляция структура-среда / А. Н. Гончаров, И. В. Шпанько, Л. М. Литвиненко // Журн. орг. химии. - 1979. - Т. 15, № 8. - С. 1654-1661.

112. Шпанько, И. В. Взаимодействие ароилхлоридов с 3-фторанилином в средах различной полярности. Перекрестные корреляции структура-среда / И. В. Шпанько, А. Н. Гончаров, Л. М. Литвиненко // Журн. орг. химии. - 1979. - Т. 15, № 8. - С. 1648-1654.

113. Литвиненко, Л. М. Кинетика реакций арилсульфогалогенидов с ароматическими аминами в нитробензоле / Л. М. Литвиненко, В. А. Дадали // Реакц. способность орган. соединений. - 1967. - Т. 4, вып. 2. - С. 258-272.

114. Савелова, В. А. Влияние полярности среды на каталитическое сульфамидообразование / В. А. Савелова, В. А. Шатская, Л. М. Литвиненко // Журн. общ. химии. - 1974. - Т. 44, № 5. - С. 1124-1133.

115. Белоусова, И. А. Исследование промежуточных продуктов в катализируемом 4-N,N-диметиламинопиридином ацилировании ариламинов производными арилсульфокислот / И. А. Белоусова, В. А. Савелова, Л. М. Литвиненко и др. // Журн. орг. химии. - 1979. - Т. 15, № 9. - С. 1947-1956.

116. Ilieva, S. Mechanism of the aminolysis of phenyl acetate: a computational study / S. Ilieva, Y. Atanasov, B. Galabov // Bulgarian Chem. Commun. - 2008. - V. 40, № 4. - P. 401-408.

117. Ilieva, S. Computational study of the aminolysis of esters. The reaction of methylformate with ammonia / S. Ilieva, B. Galabov, D.G. Musaeve, K. Morokuma, H. S. Schaefer III // J. Org. Chem. - 2003. - V. 68, № 4. - P. 1496-1502.

118. Galabov, B. Mechanism of the aminolysis of methyl benzoate: a computational study / B. Galabov, Y. Atanasov, S. Ilieva, H. F. Schaefer III // J. Phys. Chem. A. - 2005. - V. 109, № 50. - P. 11470-11474.

119. Chalmet, S. Computer simulation of amide bond formation in

aqueous solution / S. Chalmet, W. Harb, M. F. Ruiz-Lo'pez // J. Phys. Chem. A. - 2001. - V. 105, № 51. - P. 11574-11581.

120. Иванов, С. Н. Эффекты среды в реакциях сольволиза функциональных производных ароматических сульфокислот: дис... докт. хим. наук: 02.00.03: 02.00.04 / Иванов Сергей Николаевич. - Иваново, 2004. - 328 с. - Библиогр.: с. 298-328.

121. Oh, H. K. Kinetics and mechanism of the aminolysis of aryl N-isopropyl thiocarbamates in acetonitrile / H.K. Oh // Bull. Korean Chem. Soc. - 2011. - V. 32, № 11. - P. 4095-4098.

122. Oh, H. K. Kinetics and mechanism of the aminolysis of O-methyl S-aryl thiocarbonates in acetonitrile / H.K. Oh // Bull. Korean Chem. Soc. - 2011. - V. 32, № 5. - P. 1539-1542.

Глава 3

КИНЕТИКА И МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИЙ α -АМИНОКИСЛОТ И ДИПЕПТИДОВ В ПРОЦЕССАХ ОБРАЗОВАНИЯ АМИДНОЙ (ПЕПТИДНОЙ) СВЯЗИ

Реакции ацилирования α -аминокислот и дипептидов вызывают постоянный интерес исследователей в связи с теми исключительно важными функциями, которые они выполняют в живых организмах [1-7]. Главная из этих функций – участие в биосинтезе белков; образование пептидной связи представляет собой нуклеофильную атаку аминогруппы одной аминокислоты на карбонильный атом углерода другой аминокислоты. *N*-Ацилирование α -аминокислот выполняет и ряд других функций, например, одной из основных пост-трансляционных модификаций белков эукариот является обратимое ацетилирование ϵ -аминогрупп лизина в гистонах (рис. 3.1), играющее важную роль в активации транскрипции [7]. Реакции ацилирования аминогрупп широко используются и в химическом синтезе полипептидов – как при наращивании пептидной цепи, так и для защиты концевых и боковых функциональных групп α -аминокислот.

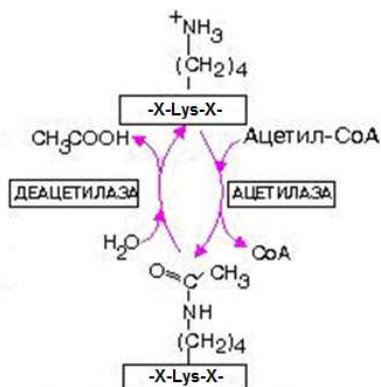


Рис. 3.1. Ацетилирование ϵ -аминогрупп лизина в гистонах [7]

Реакции ацильного переноса имеют важнейшее значение для процессов метаболизма, в частности, одним из основных путей детоксикации печени является взаимодействие ксенобиотиков и эндогенных карбоновых кислот с α -аминокислотами [6].

Проявляя биологическую и физиологическую активность, продукты ацилирования – *N*-ациламинокислоты используются в различных исследованиях в области биологии и биохимии. Многие из них обладают фармакологической активностью, например, ацилпроизводные серина оказывают сосудорасширяющее, нейропротективное действие [1], ацилглицины проявляют обезболивающий эффект, способны индуцировать или ингибировать пролиферацию Т-лимфоцитов *in vitro* [2], уменьшают пролиферацию клеточных линий ректальной карциномы [3], индуцируют секрецию инсулина [4], могут предотвращать старение кожи [5]. Такой набор свойств обеспечивает широкое применение *N*-ацилированных аминокислот в производстве множества лекарственных средств – антибактериальных, ноотропных, противоопухолевых и т.д. Ациламинокислоты малотоксичны, а лекарственные препараты на их основе, как правило, не вызывают нежелательных побочных эффектов, поэтому предназначены для больных, которым противопоказаны другие средства [8, 9].

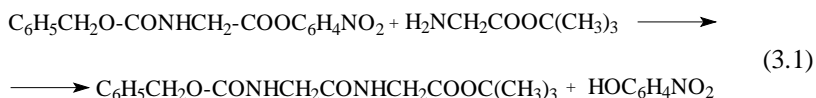
Прикладное значение ацилированных аминокислот и олигопептидов не ограничивается фармакологией и медициной. Проявляя поверхностную активность, они входят в состав шампуней, зубных паст, многих других гигиенических и косметических средств. Ациламинокислоты также нашли применение в качестве гербицидов и фунгицидов. Например, ацилаланины, обладая хорошим противогрибковым действием, малотоксичны для теплокровных, нефитотоксичны и ускоряют рост растений. Важно отметить, что средства на основе ацилированных аминокислот являются биологически «мягкими», легко разрушаясь микроорганизмами природной среды [10].

В химическом синтезе пептидов широко применяется метод активированных эфиров. Этот же метод обычно используется и в производстве ацилированных аминокислот. Для развития промышленных способов получения ациламинокислот и пептидов необходимы данные по кинетике ацилирования α -

аминокислот и олигопептидов в различных водно-органических средах, которые, как показано рядом исследований [10, 11], являются оптимальными для промышленного синтеза этих соединений. К сожалению, количество таких данных в литературе ограничено [12-28].

3.1. Реакционная способность α -аминокислот и дипептидов в процессах *N*-ацилирования карбонильными соединениями

Реакционная способность α -аминокислот в процессах их ацилирования исследована в основном в неполярных органических растворителях или в воде. В частности, ряд работ представителей Донецкой школы ученых, выполненных под руководством Л.М. Литвиненко, посвящен кинетике взаимодействия между α -аминокислотами, защищенными по карбоксильной и по аминогруппе, в апротонных средах [29-35]. Особое внимание в этих исследованиях уделялось каталитическим и автокаталитическим процессам, которые сопутствуют образованию пептидной связи в данных условиях. Например, в работе [29] показано, что в реакции 4-нитрофенилового эфира карбобензоксиглицина (НФБГ) с трет-бутиловым эфиром глицина (БЭГ), наряду с некаталитической реакцией (уравнение 3.1), имеет место ряд каталитических потоков: катализ второй молекулой аминокислоты, катализ активированным эфиром, а также автокатализ продуктом реакции.



Константы скорости, приведенные в табл. 3.1, получены в условиях, при которых все каталитические процессы, кроме катализа аминокислотой, были подавлены.

Как видно из этих данных, определенной зависимости скоростей каталитической и некаталитической реакций от полярности среды не наблюдается. Вместе с тем, сольватирующая способность растворителя оказывает сильное влияние на чув-

ствительность реакции к влиянию заместителей. На основании кинетических данных авторами сделан вывод о реализации стадийного механизма замещения, однако при этом не исключается возможность образования циклического переходного состояния.

Таблица 3.1.

Константы скорости некаталитической реакции НФБГ с БЭГ (к) и реакции, катализируемой второй молекулой БЭГ (k_b); 298 К [29]; ϵ - диэлектрическая проницаемость растворителя; ρ_x – параметр чувствительности реакции (3.1) к природе уходящей группы

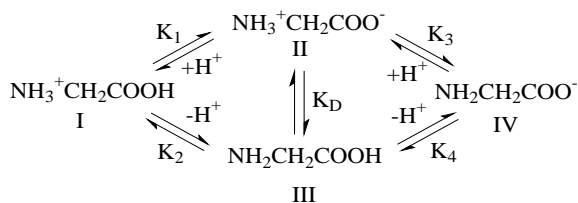
Растворитель	Циклогексан	Диоксан	Хлорбензол	Ацетонитрил
$k \cdot 10^4$, л/моль·с	95,8	120	21,3	210
$k_b \cdot 10^2$, л ² /моль ² ·с	108	9,1	19,3	13,0
ϵ	2,02	2,27	5,61	37,4
ρ_x	1,73	5,59	2,26	3,95

В ряде работ [36-40] кинетика взаимодействия 4-нитрофенилового эфира карбобензоксиглицина с анионами α -аминокислот изучалась в отделенной органической фазе системы н-бутанол-аминокислотный буфер. Отмечается слабая чувствительность скорости реакции к влиянию заместителей в реагентах, корреляция по уравнению Тафта отсутствует. Вместе с тем, авторы считают, что на реакционную способность анионов аминокислот влияют как индукционные, так и стерические эффекты [37].

Поскольку кинетические исследования реакций с участием α -аминокислот и дипептидов в гомогенных условиях осложнены их практической нерастворимостью в органических средах и сильным гидролизом ацилирующих агентов в воде, предпринимались попытки изучения кинетики пептидообразования в гетерогенных системах. Например, реакция *L*-лейцина с дихлорацетилхлоридом была исследована в суспензиях α -аминокислоты в диоксане [41] и этилацетате [42]. К сожалению, константы скорости реакции авторам получить не удалось, т.к. стадией, определяющей скорость процесса, являлось растворение α -аминокислоты.

В воде и водно-органических средах обеспечивается достаточная для проведения кинетических исследований растворимость α -аминокислот и дипептидов, однако необходимо учитывать возможность параллельного протекания гидролиза ацилирующих агентов, а также то обстоятельство, что в зависимости от pH раствора, эти амфолиты могут существовать в молекулярной и нескольких ионизованных формах. На схеме 3.1 [43] на примере глицина представлены кислотно-основные равновесия в растворах α -аминокислот, имеющих 1 карбоксильную и 1 аминогруппу:

Схема 3.1.



K_1 , K_2 - константы кислотной диссоциации катионной I, K_3 - цвиттерионной II, K_4 - незаряженной формы глицина III; IV - глицинат-ион. K_D характеризует равновесие между формами II \leftrightarrow III [43].

Проведенные в [16, 44, 45] исследования показали, что в воде и водно-органических растворителях с содержанием органического компонента до 90 масс. % доля цвиттерионов α -аминокислот на 4-5 порядков превосходит долю незаряженных молекул. В связи с этим кислотная диссоциация протекает по маршруту I \leftrightarrow II \leftrightarrow IV. Следовательно, определенные экспериментально константы диссоциации α -аминокислот в кислой и щелочной средах K_I и K_{II} можно отнести к равновесиям I \leftrightarrow II и II \leftrightarrow IV соответственно. Необходимо подчеркнуть, что из 4-х различных форм α -аминокислот и дипептидов реакционноспособны по отношению к ацилирующим агентам только незаряженная и анионная, имеющие непротонированную аминогруппу.

В работах [46, 47] изучалась кинетика реакций α -аминокислот с ацетилхлоридом и бензоилхлоридом в водном растворе, при pH=12-13. В этих условиях хлорангидриды кислот

быстро подвергаются гидролизу, причем реакции гидролиза и ацилирования протекают в гетерогенной среде, на поверхности капель ацилирующих агентов, диспергированных в воде, что должно приводить к существенной ошибке в константах скорости реакций.

Константы скорости реакций α -аминокислот с *N*-ацетилоксисукцинимидом в воде, определенные в работе [48], приведены в табл. 3.2. Было установлено, что угловой коэффициент зависимости Бренстеда для данной реакционной серии $\beta_{R1}=0,7$, что, по мнению авторов, указывает на протекание реакции по механизму, включающему нуклеофильную атаку аминогруппы α -аминокислоты на карбонильный атом углерода *N*-ацетилоксисукцинимиды. Необходимо отметить, что в работе [48] не учитывались протолитические равновесия в растворах α -аминокислот, поэтому константы скорости взаимодействия являются эффективными величинами. Об этом свидетельствуют нелинейные зависимости констант скорости реакций α -аминокислот от pH среды, вид которых аналогичен графику, приведенному нами на рис. 1.1 (см. главу 1). Однако, благодаря тому, что кинетический эксперимент проводился при $pH = pK_{II} - 1$, константы скорости взаимодействия верно характеризуют относительную реакционную способность α -аминокислот.

Таблица 3.2.

Константы скорости реакций α -аминокислот и глицилглицина с *N*-ацетилоксисукцинимидом в воде; 298 К [48]

α -Аминокислота	$k, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	α -Аминокислота	$k, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$
аспарагин	1,74	треонин	8,51
фенилаланин	3,89	валин	10,2
серин	4,17	изолейцин	11,7
метионин	5,75	аланин	10,0
глицин	33,1	пролин	47,9
лейцин	8,51	глицилглицин	2,09

Кинетика реакций α -аминокислот и дипептидов с бензоилхлоридом в водном диоксане подробно изучена в работах [15, 16, 49]. Взаимодействие α -аминокислот и дипептидов с бензо-

илхлоридом и водой, содержащейся в водно-органическом растворителе, протекает по уравнениям:



где R: CH(R₁) в случае α-аминокислот; CH(R₁)–CONHCH(R₂) – для дипептидов; R₁, R₂ – алифатические радикалы; k₀, k и k_r – константы скорости реакций (3.2)–(3.4).

В условиях эксперимента (pH = 6,5–7,5) уравнение скорости ацилирования имеет вид:

$$-\frac{dc_{\text{acc}}}{d\tau} = [k_r + (k\alpha)c_0]c_{\text{acc}} = k_{\text{H}}c_{\text{acc}} \quad (3.5)$$

где α – доля концентрации реакционноспособных форм – анионов α-аминокислот (дипептидов) от их общей концентрации в растворе c₀; c_{acc} – концентрация бензоилхлорида; c_{H+} – концентрация ионов водорода; τ – время; k_H (с⁻¹) – наблюдаемая константа скорости:

$$k_{\text{H}} = k_r + \frac{kK_{\text{II}}c_0}{c_{\text{H}^+}} \quad (3.6)$$

Некоторые результаты исследования приведены в табл. 3.3.

Важно отметить, что установленный экспериментально частный порядок реакции бензоилхлорида с α-аминокислотами и гицилглицином по ионам H⁺, равный (–1), совпадает по величине с его значением в уравнении (3.6) и согласуется с частным порядком по H⁺ реакций α-аминокислот и дипептидов с N-ацетилоксисукцинимидом в воде [48], также равным (–1). Эти результаты свидетельствуют о том, что основной реакционно-способной формой α-аминокислот и дипептидов в средах, содержащих воду, является анионная.

Таблица 3.3.

**Кинетические параметры реакций α -аминокислот и дипептидов
с бензоилхлоридом в растворителе
вода (40 масс. %) – 1,4-диоксан; 298 К [16]**

Аминокислота	$k \cdot 10^{-4}$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	E, кДж·моль ⁻¹	$-\Delta S^\ddagger_{298}$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹
глицин	3,98	26	75
α -аланин	2,14	36	53
валин	2,46	4	156
лейцин	1,35	19	111
изолейцин	2,15	13	126
пролин	87,6	2	133
серин	1,40	11	134
треонин	1,72	12	129
метионин	1,1	9	143
глицилглицин	0,70	22	104
α -аланил- α -аланин	0,064	—	—
α -аланил- β -аланин	0,071	53	19
α -аланилвалин	0,025	94	—

Вместе с тем, существует и другое мнение: в работе [18] предполагается, что в водном растворе в реакции бензоилирования участвует молекулярная форма глицилглицина. Поскольку никаких экспериментальных доказательств авторы не приводят, данное утверждение представляется нам необоснованным.

В работе [16] было экспериментально доказано, что оптическая изомерия не влияет на кинетику реакций α -аминокислот с бензоилхлоридом. Данный факт согласуется с известным положением об отсутствии влияния оптической изомерии на кинетику реакций, в которых один из реагентов оптически не активен [50].

Для реакций α -аминокислот с бензоилхлоридом, так же как с *N*-ацетилоксисукцинимидом, выполняется уравнение Бренстеда [16, 48, 49]. В обеих сериях наблюдается существенное снижение констант скорости ацилирования дипептидов по сравнению с исходными α -аминокислотами, что согласуется с меньшей основностью аминогрупп дипептидов.

Заслуживает внимания установленное в [15] снижение констант скорости реакций α -аминокислот с бензоилхлоридом при увеличении содержания воды в растворителе вода-1,4-диоксан. Для ацилирования глицинат-иона частный порядок по воде составляет $(-2,85)$. Расчеты, проведенные на основе определенных экспериментально активационных параметров, показали, что отрицательный порядок реакции по воде связан с уходом 4-5 молекул воды из сольватной оболочки глицинат-иона при образовании переходного состояния [15].

В работах [12, 17-19] была исследована реакционная способность ряда аминсоединений, в том числе глицина, его этилового эфира и глицилглицина при взаимодействии со сложными эфирами, представленными на *схеме 3.2*, в воде и диметилсульфоксиде, содержащем 0,8 м.д. воды (табл. 3.4, 3.5).

Схема 3.2

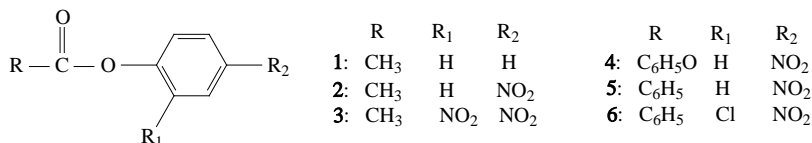


Таблица 3.4.

Константы скорости реакций нуклеофилов с эфирами 1-6 (схема 3.2) в воде и в растворителе вода – диметилсульфоксид ($X_1=0,8$) 298 К

Нуклеофил	k, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹						
	1	2	3	4 [17]	2 [17]	5 [17]	6[18]
	вода [19]			вода-диметилсульфоксид			
глицин	0,0043	2,6	56	38,1	2,61	0,604	-
глицилглицин	0,00015	0,17	9,2	2,30	0,146	0,025	13,9
Этиловый эфир глицина	0,00009	0,067	7,8	0,620	0,0631	0,0106	7,06

Константы скорости реакций, приведенные в табл. 3.4, увеличиваются с ростом основности нуклеофилов. Согласно данным [19], чувствительность скорости реакций ацилирования к основности нуклеофила и уходящей группы существенно вы-

ше для медленных реакций между слабыми основаниями и эфирами с «плохими» уходящими группами по сравнению с быстрыми реакциями сильных оснований с активными эфирами. На основании характера зависимостей Бренстеда авторы [19] делают вывод о согласованном механизме реакций фенилацетатов (**1-3**) с нуклеофилами в воде. В водном диметилсульфоксиде для реакций эфиров **2, 4-6** предполагается стадийный механизм с образованием цвиттерионного ТПП [17, 18].

Гамметовские зависимости для реакций фенилбензоатов с глицилглицином (табл. 3.5) имеют значительно лучшую корреляцию с σ^- , чем с σ^0 , и небольшие значения $\rho_x=0,68$. На основании этих фактов авторы [12] предполагают, что в данной реакции реализуется S_N2 -подобный механизм с отщеплением уходящей группы в лимитирующей стадии.

Таблица 3.5.

**Константы скорости реакций глицилглицина с фенилбензоатами в растворителе вода-диметилсульфоксид, $X_1=0,8$, 298 К;
Y - заместители в уходящей группе эфира [12]**

Y	k, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	Y	k, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹
3,4-(NO ₂) ₂	1,48	4-CHO	0,0140
4-NO ₂	0,0240	4-COCH ₃	0,00161
4-CN	0,00446	4-COOC ₂ H ₅	6,00·10 ⁻⁴

Влияние состава водных растворов диметилсульфоксида, диметилформамида и диметилацетамида на кинетику реакций анионов α -аминокислот с фенилбензоатами изучалось в работах [20-22]. Установлено, что зависимости констант скорости реакций от состава бинарных смесей имеют экстремальный характер (табл. 3.6, рис. 3.2, 3.3), который обусловлен особенностями специфического взаимодействия нуклеофилов с компонентами растворителей; с этим же связано и несоблюдение зависимости Бренстеда во всех использованных в [20-22] системах.

Таблица 3.6.

Кинетические данные реакций анионов α -аминокислот со сложными эфирами в водных растворах N,N -диметилацетамида, N,N -диметилформамида и диметилсульфоксида; 298 К

Аминокислота	k , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹		
	2,4-динитро- фенилбензоат	2,5-динитро- фенилбензоат	2,6-динитро- фенилбензоат
N,N -диметилацетамид, $X_1=0,825$ [20]			
L -серин	0,93	0,216	0,194
DL -аланин	1,32	0,576	0,258
DL -лейцин	1,03	0,362	0,327
DL -триптофан	2,61	0,408	0,278
L -аспарагин	0,37	0,316	0,252
глицин	5,02	2,37	1,14
DL -треонин	0,589	0,216	0,204
N,N -диметилформамид, $X_1=0,802$ [21]			
L -серин	2,18	0,368	0,356
DL -аланин	2,76	0,717	0,545
глицин	9,84	2,22	1,79
DL -валин	0,543	0,221	0,043
DL -треонин	2,82	0,248	0,282
диметилсульфоксид, $X_1=0,81$ [22]			
L -серин	1,64	0,685	0,732
L -аланин	4,51	1,67	1,22
DL -лейцин	2,19	2,23	0,69
DL -триптофан	4,8	2,76	1,26
L -аспарагин	4,53	0,72	3,87
глицин	4,27	4,21	3,34

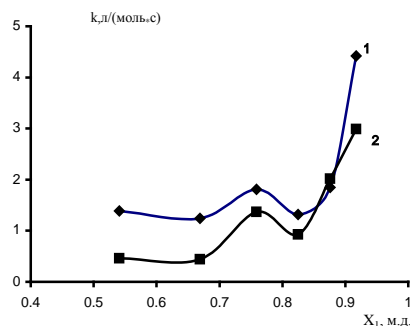


Рис. 3.2. Зависимости k реакций α -аминокислот с 2,4-динитрофенилбензоатом в растворителе вода-диметилсульфоксид. 298 К. X_1 – мольная доля воды [22]

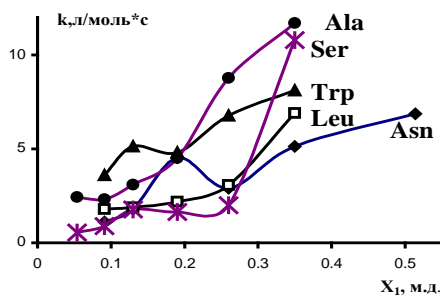


Рис. 3.3. Зависимости k реакций DL - α -аланина (1), L -серина (2) с 2,4-динитрофенилбензоатом от мольной доли воды (X_1) в растворителе вода- N,N -диметилацетамид, 298 К [20]

В работах [13, 14, 23-28] детально исследована кинетика взаимодействия анионов α -аминокислот с эфирами бензойной кислоты в системе вода-2-пропанол. Некоторые данные работы [13] приведены в табл. 3.7 и на рис. 3.4. Установлено, что главным фактором, определяющим реакционную способность α -аминокислот по отношению к сложным эфирам, является их основность.

Таблица 3.7.

**Кинетические параметры реакций α -аминокислот с
4-нитрофенилбензоатом в растворителе
вода (50 масс.%) – 2-пропанол; 298 К [13]**

Аминокислота	$k \cdot 10^2, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	$E, \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$	$-\Delta S^\ddagger_{298}, \text{Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$
<i>L</i> - α -аланин	1,60	53,9	107
<i>L</i> -лейцин	1,17	47,3	132
<i>L</i> -изолейцин	0,564	54,9	112
<i>L</i> -валин	0,373	58,1	106
<i>L</i> -серин	0,223	58,9	107
<i>DL</i> -треонин	0,135	60,6	106
<i>L</i> -пролин	90,2	39,6	121

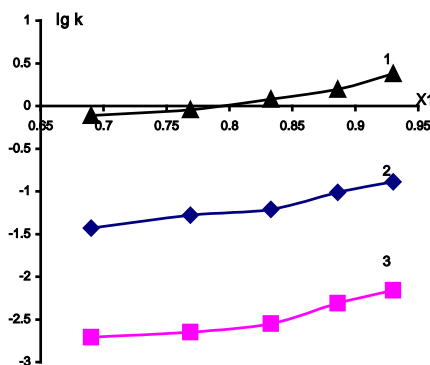


Рис. 3.4. Зависимости $\lg k$ реакций *L*-пролина (1), глицина (2) и *L*-серина (3) с 4-нитрофенилбензоатом от молярной доли воды X_1 в растворителе вода – 2-пропанол; 298К [13]

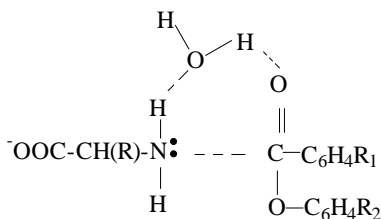
В работе [25] предложено уравнение, учитывающее совместное влияние строения реагентов на кинетику реакций α -аминокислот с фенилбензоатами в растворителе вода (50 % масс.) – 2-пропанол (298 К):

$$\lg k_i = -(4,03 \pm 0,26) + (1,56 \pm 0,16) \Delta pK_{ai} + (1,23 \pm 0,22) \sigma^+ + (1,97 \pm 0,16) \Sigma \sigma^- \quad (3.7)$$

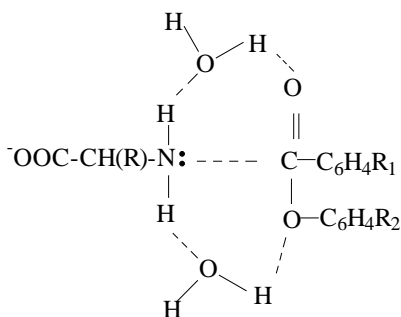
где ΔpK_{ai} – разность основностей i -той α -аминокислоты и гли-

цина; σ^- и σ^+ – константы заместителей в феноксидном и фенильном фрагментах эфира.

При увеличении доли воды в 2-пропанол имеет место тенденция к возрастанию констант скорости и снижению энергий и энтропий активации реакций α -аминокислот с фенилбензоатами. Зависимости кинетических параметров от состава растворителя имеют сложный характер. Авторы [23, 25] предполагают, что это связано с образованием α -аминокислотами сольваток комплексов разного состава, среди которых наиболее реакционноспособны гидраты, способные к образованию энергетически выгодных циклических переходных состояний:



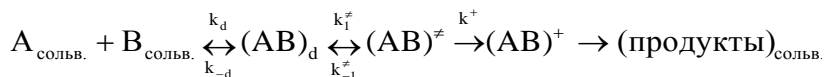
(3.8)



(3.9)

В реакциях α -аминокислот со сложными эфирами, независимо от строения реагентов, наблюдается компенсационный эффект по отношению к составу растворителя вода-2-пропанол. Параметры изокинетических зависимостей были использованы в [13, 23, 27] для расчета кинетических и термодинамических характеристик активации реакций глицина, *L*- α -аланина и *L*-серина с 4-нитрофенилбензоатом. Расчетные уравнения были получены на основании теории абсолютных скоростей Эйринга и теории изокинетических явлений в растворе Шахпаронова [51]. В расчетах использовалась схема взаимодействия, учитывающая стадию диффузии реагентов в растворе:

Схема 3.3.



где $(AB)_d$ – контактная пара, $(AB)^{\neq}$ – активированное состояние, $(AB)^+$ – переходное состояние, k_d , k_{-d} , k_1^{\neq} , k_{-1}^{\neq} , k^+ – константы скорости стадий.

Были определены значения трансмиссионного коэффициента χ в уравнении Эйринга, истинной ($\Delta S_{\text{ист}}^{\neq}$) энтропии активации и констант скоростей элементарных стадий ацилирования в соответствии со *схемой 3.3*. Некоторые расчетные данные приведены в табл. 3.8. Проведенные авторами расчеты показали, что взаимодействие α -аминокислот с фенилбензоатами относится к «медленным» реакциям, т.к. трансмиссионный коэффициент является очень малой величиной – $10^{-10} - 10^{-11}$, несоизмеримой с 1, как это обычно предполагается при расчетах по уравнению теории абсолютных скоростей. Значение χ зависит от природы α -аминокислоты и растворителя. Константы скорости разрушения активированного комплекса k^+ значительно меньше констант скорости образования контактной пары k_d , что указывает на кинетический контроль реакции. Оказалось, что истинная энтропия активации реакции положительна, что связано с уменьшением упорядоченности среды, окружающей переходное состояние.

Таблица 3.8.

Значения трансмиссионного коэффициента χ , истинной энтропии активации ($\Delta S_{\text{ист}}^{\neq}$) и констант скорости элементарных стадий (схема 3.3) реакции глицина с 4-нитрофенилбензоатом в водном 2-пропанол; 298 К; $T_{\text{нзб}}=350$ К [27]

$\omega_{\text{H}_2\text{O}}$, масс. %	$\Delta S_{\text{ист}}^{\neq}$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹	$k_d \cdot 10^{-9}$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	$k_1^{\neq} \cdot 10^{-12}$, с ⁻¹	$k^+ \cdot 10^6$, с ⁻¹	$\chi \cdot 10^{11}$
40	131	4,67	3,43	17,2	2,77
50	126	7,14	4,10	12,3	1,98
60	116	8,00	5,11	9,86	1,59

70	113	9,84	5,80	8,43	1,36
80	81	12,7	11,1	6,50	1,05

Величина $\Delta S_{\text{ист}}^{\ddagger}$ была использована для расчета числа молекул растворителя (Δn^{\ddagger}), дополнительно участвующих в образовании переходного состояния реакции:

$$\Delta n^{\ddagger} = \frac{2\Delta S_{\text{ист}}^{\ddagger}}{3R \ln T} = \frac{\Delta S_{\text{ист}}^{\ddagger}}{72}. \quad (3.10)$$

Количество таких молекул составляет 1 – 2, (табл. 3.8), что соответствует предложенной в [25] схеме влияния растворителя (3.8, 3.9) на кинетику реакции α -аминокислот с фенилбензотами. Необходимо отметить, что эти данные хорошо согласуются с результатами проведенных нами квантово-химических расчетов [52, 53] (см. главу 2, рис. 2.12). Было установлено, что в образовании циклических переходных состояний модельной реакции аммиака с фенилбензоатом также участвует 1-2 молекулы воды.

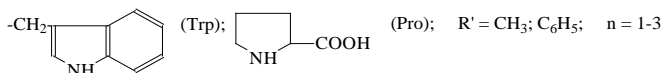
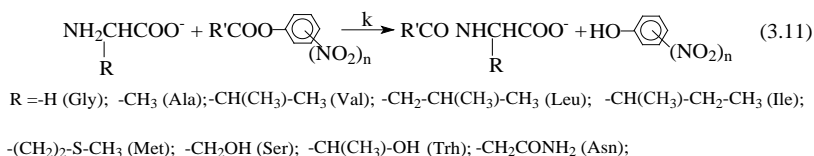
3.2. Кинетические закономерности взаимодействия α -аминокислот с эфирами бензойной и уксусной кислот

В работах [54-60] проведено экспериментальное исследование кинетики реакций α -аминокислот и дипептидов с фениловыми эфирами бензойной и уксусной кислот в растворителях вода-1,4-диоксан и вода-2-пропанол. Кинетику указанных реакций изучали индикаторным спектрофотометрическим методом в условиях, когда скорость гидролиза эфиров была ничтожно мала по сравнению со скоростью целевых реакций (отношение концентраций нереакционноспособной, цвиттерионной (c_{\pm}) и реакционноспособной, анионной (c) форм α -аминокислоты $c_{\pm}/c > 4a$). При этом единственной реакционноспособной формой аминосоединений в растворе являлись их анионы. Для этого в раствор добавляли щелочь таким образом, чтобы часть реагента оставалась в виде цвиттерионов, а другая часть имела непротонированную аминогруппу, способную к ацилированию. В условиях кинетических опытов (pH=8,5–9) в реакциях со сложными

эфирами единственной реакционноспособной формой α -аминокислот и дипептидов являлись их анионы. В случаях, когда вклад гидролиза в наблюдаемую скорость процесса был ощутимым, константу ацилирования определяли по концентрационной зависимости наблюдаемых констант скорости. Каталитических и автокаталитических потоков реакций в ходе эксперимента зарегистрировано не было.

3.2.1. Влияние строения реагентов на кинетику реакций сложных эфиров с α -аминокислотами

Кинетическое исследование реакций глицина (Gly), *DL*-валина (*DL*-Val), *L*-пролина (*L*-Pro), *DL*- α -аланина (*DL*- α -Ala), *DL*-лейцина (*DL*-Leu), *DL*-серина (*DL*-Ser), *DL*-треонина (*DL*-Thr), *DL*-метионина (*DL*-Met), *L*-триптофана (*L*-Trp) и *L*-аспарагина (*L*-Asn) с замещенными в феноксидном фрагменте эфирами бензойной кислоты: 4-НФБ, 2,4-ДНФБ, 2,5-ДНФБ, 2,6-ДНФБ, ПБ и 4-нитрофенилацетатом (4-НФА) проведено в растворителе вода (40 масс. %) – 1,4-диоксан. Взаимодействие анионов α -аминокислот со сложными эфирами протекает по уравнению (3.11):



Кинетику ацилирования изучали при избытке аминокислоты в 10^2 – 10^3 раз по сравнению с ацилирующим агентом. В условиях эксперимента скорость изменения концентрации ацилирующего агента (c_{acc}) описывается уравнением (2.3), где α – доля концентрации реакционноспособной формы (анионов) α -аминокислот и дипептидов, от их общей концентрации в растворе c_0 ;

В табл. 3.9, 3.10 приведены значения констант скорости k реакций глицина, *DL*-валина и *L*-пролина с замещенными фе-

нилбензоатами в растворителе вода – 1,4-диоксан. Здесь же для сравнения приведены данные для реакций глицина с эфирами в растворителе вода-2-пропанол [14].

Таблица 3.9.

Значения k реакций α -аминокислот с эфирами бензойной кислоты в растворителях вода-1,4-диоксан и вода-2-пропанол (40 масс. % H_2O); 298 К

Эфир	$k, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$			
	вода – 1,4-диоксан			вода-2-пропанол [14]
	глицин	<i>DL</i> -валин	<i>L</i> -пролин	глицин
4-НФБ	0,095±0,001	0,011±0,001	1,11±0,01	0,051
2,4-ДНФБ	2,12±0,04	0,54±0,01	11,1±0,1	1,74
2,5-ДНФБ	0,420±0,003	0,090±0,001	7,9±0,1	0,647
2,6-ДНФБ	0,296±0,002	0,057±0,007	2,97±0,07	0,234
ПБ	11,2±0,2	5,2±0,1	36,5±0,5	21,5
ФБ	$1,4 \cdot 10^{-3*}$	$9,6 \cdot 10^{-5*}$	$5,6 \cdot 10^{-2*}$	0,0002
2-НФБ	0,020*	0,0017*	0,36*	0,0087
3-НФБ	0,015*	0,0018*	0,32*	0,0023

* k рассчитаны по уравнению Гаммета

Результаты эксперимента показывают, что последовательность реакционной способности фенолбензоатов одинакова для их реакций с α -аминокислотами и с алкиламинами. Ряд реакционной способности эфиров (2.21) не изменяется и при смене растворителя с водного 1,4-диоксана на водный 2-пропанол (табл. 3.9, 3.10). При переходе от 4-нитрофенилбензоата к пикрилбензоату скорость ацилирования *L*-пролина в водном 1,4-диоксане увеличивается в 35 раз, глицина – в 110, а *DL*-валина – в 500 раз.

Для реакций всех изученных α -аминокислот соблюдаются линейные зависимости $\lg k$ от постоянных заместителей в уходящей группе эфира σ^- , а также между $\lg k$ и pK_a уходящей группы в воде. Параметры уравнений (3.12-3.17), характеризующих эти зависимости, представлены в табл. 3.11.

Постоянные чувствительности к влиянию заместителей в уходящей группе эфира ρ_x положительны, а к влиянию ее основ-

ности β_x – отрицательны, что согласуется с кинетическими данными реакций сложных эфиров с аммиаком и алкиламинами (см. главу 2, табл. 2.11, 2.12). Определенные по уравнениям (3.12-3.14)

Таблица 3.10.

Кинетические данные реакций ацилирования глицина эфирами бензойной кислоты в растворителе вода (40 масс. %) – 1,4-диоксан; 298 К; с – начальная концентрация анионов глицина

Эфир	с, моль·л ⁻¹	к, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	Эфир	с, моль·л ⁻¹	к, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹
Т = 298 К			Т = 303 К		
4-НФБ	0,0173	0,096±0,001	2,5-ДНФБ	0,00423	0,581±0,001
	0,0169	0,108 ± 0,001	2,4-ДНФБ	0,00438	2,50 ± 0,03
	0,0169	0,0974±0,0004		0,00438	2,90 ± 0,05
	0,00866	0,101±0,001		0,00292	2,58 ± 0,05
	0,00866	0,105±0,001	ПБ	0,000438	13,3 ± 0,2
	0,00577	0,095±0,001		0,000438	13,8 ± 0,2
	0,00577	0,0907±0,0009		0,000350	12,8 ± 0,1
2,6-ДНФБ	0,00866	0,308 ± 0,001		0,000350	13,3 ± 0,2
	0,00587	0,296 ± 0,002	Т = 308 К		
	0,00433	0,313±0,001	4-НФБ	0,00846	0,174±0,001
2,4-ДНФБ	0,00866	1,79±0,07		0,00846	0,195±0,001
	0,00866	1,83±0,04		0,00423	0,190±0,001
	0,00847	1,92±0,06		0,00423	0,200±0,002
	0,00564	2,57±0,07	2,6-ДНФБ	0,00846	0,522±0,002
	0,00423	2,54±0,02		0,00846	0,484±0,003
ПБ	0,00173	11,2±0,4		0,00423	0,444±0,001
	0,00173	11,1±0,4		0,00423	0,419±0,002
	0,00108	11,2±0,2	2,5-ДНФБ	0,00211	0,739±0,003
Т = 303 К		0,00423		0,863±0,005	
4-НФБ	0,00846	0,139±0,001	2,4-ДНФБ	0,00438	3,66±0,09
	0,00846	0,140±0,001		0,00292	3,32±0,06
	0,00846	0,140±0,001	ПБ	0,000438	14,9±0,2
2,6-ДНФБ	0,00846	0,384±0,001		0,000438	13,9±0,5
	0,00423	0,374±0,001		0,000350	14,2±0,3
2,5-ДНФБ	0,00846	0,559±0,001			0,000350

константы скорости реакций глицина, L-пролина и DL-валина с

незамещенным фенилбензоатом, а также с 2- и 3-нитрофенилбензоатами в водном 1,4-диоксане приведены в табл. 3.9. Кинетика этих реакций экспериментально не изучалась в связи с их низкими скоростями и недостаточной растворимостью продуктов.

Таблица 3.11.

**Параметры уравнений Гаммета и Бренстеда реакций
 α -аминокислот с замещенными фенилбензоатами в системе
вода (40 масс. %)-1,4-диоксан; 298 К**

Аминокислота	$\lg k = \lg k_0 + \rho_x \sigma^-$				
	$-\lg k_0$	ρ_x	n	r	№
глицин	$2,9 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,1$	5	0,994	(3.12)
<i>DL</i> -валин	$4,3 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,1$	5	0,997	(3.13)
<i>L</i> -пролин	$1,3 \pm 0,2$	$1,07 \pm 0,08$	5	0,995	(3.14)
$\lg k = a + \beta_x \cdot pK_a$					
	a	$-\beta_x$	n	r	№
глицин	$1,7 \pm 0,3$	$0,42 \pm 0,04$	5	0,981	(3.15)
<i>DL</i> -валин	$1,5 \pm 0,3$	$0,51 \pm 0,05$	5	0,983	(3.16)
<i>L</i> -пролин	$2,1 \pm 0,3$	$0,31 \pm 0,04$	5	0,964	(3.17)
$\lg k = a + \beta_{RI} \cdot pK_{II}$					
Эфир	-a	β_{RI}	n	r	№
пикрилбензоат	$7,5 \pm 0,8$	$0,85 \pm 0,08$	9	0,960	(3.18)
4-нитрофенилбензоат	16 ± 2	$1,5 \pm 0,3$	5	0,945	(3.19)
4-нитрофенилацетат	$13,4 \pm 0,5$	$1,35 \pm 0,06$	10	0,994	(3.20)

Рассчитанные по температурной зависимости констант скорости значения энергий и энтальпий активации реакций глицина с фенилбензоатами уменьшаются при введении нитрогрупп в молекулу сложного эфира (табл. 3.12). Происходящее при этом понижение энтропии активации связано с тем, что структура переходного состояния реакции становится более упорядоченной.

Таблица 3.12.

**Активационные параметры реакций глицина с фенолбензоатами
в растворителе вода (40 масс.%) – 1,4-диоксан**

Эфир	E , кДж·моль ⁻¹	ΔH^\ddagger_{298} , кДж·моль ⁻¹	$-\Delta S^\ddagger_{298}$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹
4-нитрофенилбензоат	52 ± 3	50 ± 3	98 ± 9
2,4-динитрофенилбензоат	34 ± 4	31 ± 4	134 ± 10
2,5-динитрофенилбензоат	43 ± 3	41 ± 3	116 ± 9
2,6-динитрофенилбензоат	43 ± 4	41 ± 4	118 ± 11
пикрилбензоат	22 ± 3	20 ± 3	160 ± 9

В реакциях глицина со сложными эфирами в водном 1,4-диоксане наблюдается компенсационный эффект с $T_{\text{изо}} = 489 \pm 15$ К.

В табл. 3.13 приведены константы скорости k реакций анионов α -аминокислот с 4-нитрофенилацетатом, 4-нитрофенилбензоатом и пикрилбензоатом в водном 1,4-диоксане. Сопоставление этих данных позволяет сделать ряд выводов.

Таблица 3.13.

**Константы ацилирования* k α -аминокислот эфирами
бензойной и уксусной кислот в растворителе
вода (40 масс. %) – 1,4-диоксан, 298 К;
 c – начальная концентрация анионов аминокислот**

Аминокислота	pK_{II} [61]	4-нитрофенилацетат	
		$c \cdot 10^3$, моль·л ⁻¹	k , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹
глицин	9.78	3.55	1.05±0.01
DL-валин	9.72	3.40	0.73±0.02
L-пролин	10.64	4.26	4.67±0.01
DL-аланин	9.87	3.40	0.41±0.02
DL-лейцин	9.64	3.40	0.261±0.003
L-аспарагин	8.80	3.40	0.045±0.002
DL-серин	9.15	3.40	0.088±0.002
DL-треонин	9.25	7.21	0.114±0.001
DL-метионин	9.21	7.21	0.101±0.001
L-триптофан	9.38	7.21	0.178±0.003
Аминокислота		4-нитрофенилбензоат	
DL-аланин		3.40	0.0331±0.003

<i>DL</i> -лейцин	3.40	0.0190±0.003
<i>L</i> -аспарагин	7.21	0.0089±0.002
	пикрилбензоат	
<i>L</i> -аспарагин	7.21	0.750±0.003
<i>DL</i> -серин	3.40	1.67±0.02
<i>DL</i> -треонин	7.21	3.80±0.08
<i>DL</i> -метионин	7.21	3.03±0.06
<i>L</i> -триптофан	7.21	2.67±0.02

Константы скорости реакций изученных α -аминокислот с 4-нитрофенилацетатом значительно выше, чем с 4-нитрофенилбензоатом. Снижение k ацилирования эфиром бензойной кислоты обусловлено электронным влиянием ароматического кольца, которое за счет сопряжения с карбонильным центром снижает его электрофильность по сравнению с карбонильной группой 4-нитрофенилацетата, где эффект сопряжения отсутствует. При этом значения k ацилирования α -аминокислот пикрилбензоатом существенно выше, чем k реакций тех же аминокислот с 4-нитрофенилацетатом. Реакционная способность пикрилбензоата определяется двумя факторами: электронодонорным влиянием π -системы ароматического кольца ацильного фрагмента и электроноакцепторным действием 3-х нитрогрупп на карбонильный реакционный центр. Вторым фактором является преобладающим, что подтверждено данными проведенных нами квантово-химических расчетов (табл. 3.14): положительный заряд $q(C)$ на карбонильном атоме углерода пикрилбензоата несколько выше, чем $q(C)$ 4-нитрофенилацетата. Кроме того, величина энергии НСМО молекулы пикрилбензоата существенно ниже, чем $E_{НСМО}$ 4-нитрофенилацетата. При этом две нитрогруппы пикрилбензоата, находящиеся в положениях 2- и 6- феноксидного кольца, не создают стерических препятствий атаке нуклеофила, т.к., согласно данным расчетов, феноксидное кольцо расположено под углом $71,1^\circ$ по отношению к плоскости ацильной части молекулы. Совокупность этих факторов обеспечивает более высокую реакционную способность пикрилбензоата при взаимодействии с α -аминокислотами по сравнению с 4-нитрофенилацетатом.

Таблица 3.14.

**Квантово-химические характеристики молекул
4-нитрофенилацетата и пикрилбензоата, HF/6-31G(d)**

Эфир	4-нитрофенилацетат	пикрилбензоат
$E_{\text{НСМО}}, \text{эВ}$	1,64	0,32
$\varphi_{2pz}(\text{C})$	0,639	0,643
$q(\text{C}), \text{а.е.з.}$	0,775	0,81

Для реакций α -аминокислот с 4-нитрофенилацетатом, 4-нитрофенилбензоатом и пикрилбензоатом выполняется зависимость Бренстеда, причем постоянные чувствительности к основности аминокислоты β_{R1} (табл. 3.11), увеличиваются с уменьшением реакционной способности эфира. Константы скорости реакций α -аминокислот с пикрилбензоатом (табл. 3.9, 3.13) на 3-4 порядка меньше, чем k тех же α -аминокислот с бензоилхлоридом [49] (табл. 3.3). Существенное повышение реакционной способности хлорангидридов карбоновых кислот по сравнению с их эфирами также наблюдается в их реакциях с алифатическими (см. главу 2) и ароматическими аминами [62] в различных средах. Эти различия связаны с меньшей нуклеофильностью и более высокой способностью уходящей группы хлорангидридов кислот к отщеплению по сравнению с эфирами.

Можно отметить тенденцию к линейности между логарифмами констант скорости k реакций α -аминокислот с эфирами уксусной и бензойной кислот, а также между $\lg k$ ацилирования α -аминокислот сложными эфирами и бензоилхлоридом [49] с коэффициентами корреляции не ниже 0,93. Существование данной тенденции, также как и выполнение зависимости Бренстеда, связано с определяющим влиянием основности аминогруппы на скорость ацилирования α -аминокислот, что согласуется с результатами исследования других реакций ацилирования аминоксоединений.

Данные, приведенные в настоящем разделе, позволяют заключить, что кинетические закономерности реакций сложных эфиров с алкиламинами и с α -аминокислотами, имеющими 1 карбоксильную и 1 аминогруппу, во многом совпадают. Вместе с тем, взаимное влияние карбоксильной и аминогрупп в молеку-

лах α -аминокислот придает им ряд новых свойств, что в первую очередь проявляется как возможность образования в растворе нескольких ионных форм этих соединений, реакционная способность которых различна. Особый интерес представляет реакционная способность α -аминокислот, обладающих тремя функциональными группами, способными к кислотно-основному взаимодействию.

3.2.2. Реакционная способность дикарбоновых аминокислот и диаминокислот при взаимодействии с 4-нитрофенилацетатом и пикрилбензоатом

В работах [60, 63] нами проведено исследование кинетики реакций двухосновных α -аминокислот – *L*-аспарагиновой (*L*-Asp) и *L*-глутаминовой (*L*-Glu), а также диаминокислот – *L*-лизина (*L*-Lys) и *L*-орнитина (*L*-Orn) с пикрилбензоатом и 4-нитрофенилацетатом. Изучение кинетики реакций ацилирования α -аминокислот, обладающих двумя карбоксильными или двумя аминогруппами, затруднено одновременным присутствием в их растворах нескольких ионных форм, реакционная способность которых различна. Протолитические равновесия в растворах дикарбоновых и диаминокислот представлены схемами 3.4 и 3.5.

Схема 3.4.

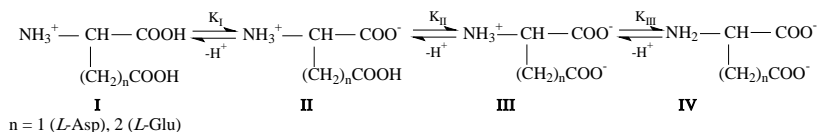
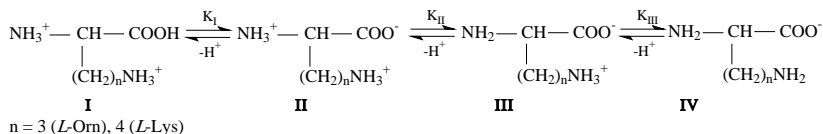


Схема 3.5.



Молекулярная форма α -аминокислот не приведена на схемах, поскольку, как показано в ряде работ [16, 44, 45], в средах,

содержащих воду, концентрация незаряженных молекул и их вклад в кислотно-основные равновесия пренебрежимо малы по сравнению с ионизированными формами. В табл. 3.15 указаны величины $pK_I - pK_{III}$ исследованных α -аминокислот в воде [61], на основании которых был проведен расчет долевого распределения их ионных форм в растворах с использованием программы RRSU [64]. Пример результатов расчета для *L*-орнитина представлен на рис. 3.5.

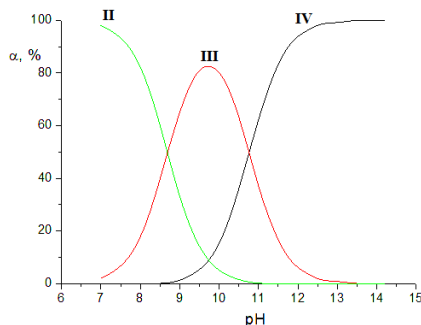


Рис. 3.5 Долевое распределение ионных форм *L*-орнитина в водном растворе (Обозначения частиц см. на схеме 3.5)

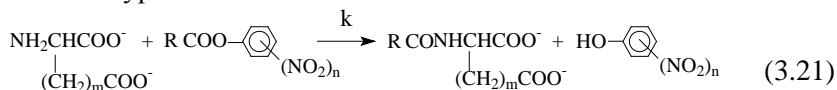
Таблица 3.15.

Значения pK_a аминокислот в воде; 298 К [61]

	pK_I	pK_{II}	pK_{III}
<i>L</i> -аспарагиновая кислота	1,88	3,65	9,6
<i>L</i> -глутаминовая кислота	2,3	4,51	9,95
<i>L</i> -лизин	2,18	8,95	10,53
<i>L</i> -орнитин	1,71	8,69	10,7

Моделирование равновесий в растворах α -аминокислот показало, что в условиях кинетических опытов при $pH = 8,5$ практически единственными формами существования *L*-аспарагиновой и *L*-глутаминовой кислот в растворе являются их дианионы Asp^{2-} и Glu^{2-} (IV, схема 3.4). Экспериментальное исследование реакций *L*-лизина и *L*-орнитина с эфирами проводили при $pH = 13,5$, когда их единственной формой в растворе также является анионная (IV, схема 3.5).

Реакция анионов дикарбоновых кислот с эфирами протекает по уравнению:



Здесь $m = 1, 2$; $n = 1, 3$; $\text{R} - \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$

Кинетику реакций *L*-аспарагиновой и *L*-глутаминовой кислот с 4-нитрофенилацетатом и пикрилбензоатом изучали спектрофотометрическим методом при отсутствии заметного вклада гидролиза эфиров в наблюдаемые константы скорости k_n . Результаты кинетического исследования приведены в табл. 3.16.

Таблица 3.16

Константы скорости k реакций *L*-аспарагиновой и *L*-глутаминовой кислот со сложными эфирами в растворителе вода (40 масс. %) – 1,4-диоксан; 298 К;
 c – начальная концентрация анионов аминокислот

Реакция	c , моль·л ⁻¹	k , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹
<i>L</i> -аспарагиновая кислота + пикрилбензоат	0,00153	3,37±0,02
	0,000716	3,31±0,03
<i>L</i> -глутаминовая кислота + пикрилбензоат	0,00468	4,9±0,4
<i>L</i> -аспарагиновая кислота + 4-нитрофенилацетат	0,000716	0,496±0,008
	0,000358	0,49±0,02
<i>L</i> -глутаминовая кислота + 4-нитрофенилацетат	0,00468	1,42±0,02

Полученные кинетические данные свидетельствуют о связи основности аминогрупп дикарбоновых кислот (табл. 3.15) с их реакционной способностью, на что указывают более высокие константы скорости ацилирования *L*-глутаминовой кислоты по сравнению с *L*-аспарагиновой и значительное увеличение констант скорости k реакций пикрилбензоата (в 5 раз) и 4-нитрофенилацетата (в 10 раз) с *L*-аспарагиновой кислотой по сравнению с k реакций пикрилбензоата и 4-нитрофенилацетата с менее основным *L*-аспарагином (табл. 3.13). Об определяющем влиянии

основности на скорость ацилирования свидетельствует и выполнение для *L*-аспарагиновой и *L*-глутаминовой кислот уравнений Бренстеда (табл. 3.11, уравнения 3.18, 3.20)². Константы скорости реакций *L*-аспарагиновой и *L*-глутаминовой кислот с пикрилбензоатом *k* выше, чем с 4-нитрофенилацетатом, что согласуется с кинетическими данными реакций других α-аминокислот с этими эфирами (табл. 3.13) и, как показано в разд. 3.2.1, обусловлено электронными, геометрическими и орбитальными характеристиками молекул сложных эфиров (табл. 3.14).

Проведенные нами квантово-химические расчеты анионных форм α-аминокислот (табл. 3.17, см. также табл. 3.26) показали, что различия в основности и нуклеофильной реакционной способности *L*-аспарагиновой кислоты и ее амида обусловлены более высокими отрицательными значениями зарядов на атоме азота и на аминогруппе аниона *L*-аспарагиновой кислоты по сравнению с анионом *L*-аспарагина при практически одинаковых величинах $E_{\text{ВЗМО}}$. Вместе с тем, увеличение констант скорости реакций эфиров с анионом *L*-глутаминовой кислоты связано с существенным повышением $E_{\text{ВЗМО}}$ аниона этой аминокислоты по сравнению с *L*-аспарагиновой кислотой.

Таблица 3.17.

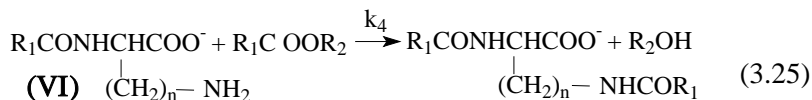
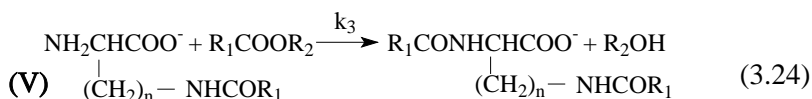
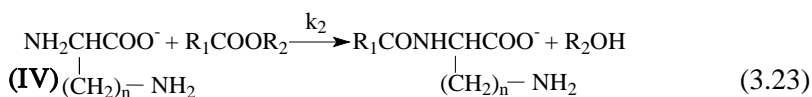
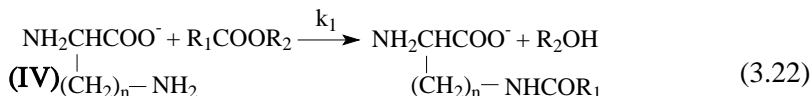
**Квантово-химические характеристики анионов α-аминокислот
DFT//B3LYP/6-31+G(d,p)**

Аминокислота	-q(N), а.е.з.	-q(NH) ₂ , а.е.з.	-E _{ВЗМО} , эВ
<i>L</i> -лизин(ε) [*]	0,458	0,160	1,20
<i>L</i> -лизин(α) [*]	0,452	0,105	
<i>L</i> -орнитин(δ) [*]	0,440	0,143	1,03
<i>L</i> -орнитин(α) [*]	0,452	0,103	
<i>L</i> -аспарагиновая кислота	0,488	0,260	1,01
<i>L</i> -глутаминовая кислота	0,456	0,207	0,22

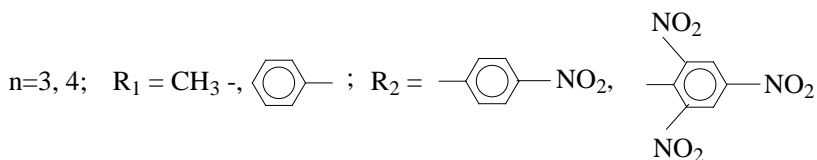
* Положение аминогруппы

¹ Для корреляций использованы величины рK_a аминокислот в воде, взятые из [61], т.к. в литературе не для всех изученных нами α-аминокислот имеются данные по константам диссоциации в водных растворах 1,4-диоксана

В реакциях диаминокислот со сложными эфирами, кроме α -аминогрупп, могут участвовать ε -аминогруппа *L*-лизина и δ -аминогруппа *L*-орнитина (реакции 3.22, 3.23), причем продукты взаимодействия также могут подвергаться ацилированию (уравнения 3.24, 3.25):



Здесь $k_1 - k_4$ – константы скорости реакций (3.22-3.25);



Уравнение скорости реакций *L*-орнитина и *L*-лизина с эфирами с учетом потоков (3.22-3.25) и гидролиза сложного эфира имеет вид:

$$\frac{dc_{\text{ан}}}{dt} = [k_r + (k_1\alpha_1 + k_2\alpha_1 + k_3\alpha_2 + k_4\alpha_3) \cdot c_0] \cdot c_{\text{ан}} \quad (3.26)$$

где $c_{\text{ац}}$ – концентрация эфира в момент времени τ , c_0 – начальная концентрация анионов диаминокислоты, k_r – константа скорости гидролиза эфира. k_1, k_2, k_3, k_4 – константы скорости реакций (3.22-3.25); $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ – доли соединений (IV-VI) от начальной концентрации L -лизина и L -орнитина в растворе c_0 .

Поскольку эксперимент проводили при избытке аминокислоты в 100-1000 раз по сравнению с ацилирующим агентом, концентрации продуктов реакций (3.22, 3.23) при их полном протекании не превышали 10^{-5} М, поэтому $k_3\alpha_2 + k_4\alpha_3 \ll k_1\alpha_1 + k_2\alpha_1$. В этом случае наблюдаемая константа скорости k_n определяется выражением:

$$k_n = (k_1\alpha_1 + k_2\alpha_1) \cdot c_0 + k_r \quad (3.27)$$

или
$$k_n = k_{\text{ац}} \cdot c_0 + k_r \quad (3.28)$$

Здесь $k_{\text{ац}} = k_1\alpha_1 + k_2\alpha_1$. Поскольку, как показал расчет ионных равновесий в растворах L -лизина и L -орнитина, в условиях эксперимента $\alpha_1=1$, эффективная константа скорости $k_{\text{ац}}$ будет равна

$$k_{\text{ац}} = k_1 + k_2 \quad (3.29)$$

Значения $k_{\text{ац}}$, рассчитанные по линейной зависимости k_n от c_0 , приведены в табл. 3.18. Эти величины включают константы скорости ацилирования двух аминогрупп L -лизина и L -орнитина, имеющих разную основность. Для оценки констант ацилирования k_1 и k_2 были использованы зависимости Бренстеда, полученные нами для реакций α -аминокислот с пикрилбензоатом и 4-нитрофенилацетатом (табл. 3.11, уравнения 3.18 и 3.20). В соответствии с уравнениями 3.18 и 3.20, отношение констант скорости реакций (3.22) и (3.23) γ_k :

$$\gamma_k = k_1/k_2 \quad (3.30)$$

определится выражением:

$$\gamma_k = (K_{\text{II}}/K_{\text{III}})^{\beta_{\text{RI}}} \quad (3.31)$$

где K_{II} и K_{III} – константы кислотной диссоциации L -лизина и L -орнитина в соответствии со схемой 3.5 (табл. 3.15), β_{R1} – угловые коэффициенты зависимостей (3.18) и (3.20).

Используя уравнения (3.29–3.31), получим:

$$k_1 = \frac{\gamma_k \cdot k_{ac}}{1 + \gamma_k} \quad k_2 = \frac{k_{ac}}{1 + \gamma_k} \quad (3.32)$$

Результаты расчетов k_1 и k_2 по уравнениям (3.31, 3.32) приведены в табл. 3.18.

Таблица 3.18.

**Эффективные константы скорости k_{ac} реакций диаминокислот с 4-нитрофенилацетатом и пикрилбензоатом, а также константы скорости k_1 реакции (3.22) и k_2 – реакции (3.23);
растворитель: вода (40 масс.%)–1,4-диоксан; 298 К**

Реакция	$k_{ac},$ л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	$k_1,$ л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	$k_2,$ л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹
L -лизин + 4-нитрофенилацетат	2,6±0,2	2,57	0,02
L -лизин + пикрилбензоат	11,5±0,2	11,0	0,5
L -орнитин + 4-нитрофенилацетат	4,9±0,1	4,86	0,04
L -орнитин + пикрилбензоат	25±2	23,9	1,1

Анализ данных табл. 3.18 показывает, что константы скорости ацилирования α -аминогрупп L -лизина и L -орнитина k_2 существенно ниже констант ацилирования ε -аминогруппы L -лизина и δ -аминогруппы L -орнитина k_1 , которые вносят основной вклад в эффективные константы скорости ацилирования k_{ac} . Эти отличия согласуются с более высокими по абсолютной величине значениями $q(NH)_2$ ε - и δ -аминогрупп диаминокислот по сравнению с $q(NH)_2$ их α -аминогрупп (табл. 3.17). Вместе с тем, константы скорости ацилирования L -орнитина k_1 и k_2 приблизительно в 2 раза выше, чем k_1 и k_2 L -лизина. В этом случае, также

как и в реакциях эфиров с *L*-аспарагиновой и *L*-глутаминовой кислотами, более высокая реакционная способность аминогрупп *L*-орнитина определяется более высоким значением $E_{\text{ВЗМО}}$ его аниона по сравнению с анионом *L*-лизина (табл. 3.17).

Таким образом, нуклеофильная реакционная способность дикарбоновых и диаминокислот при взаимодействии с эфирами определяется как электронными, так и орбитальными характеристиками их анионных форм.

3.2.3. Влияние растворителя вода-1,4-диоксан на кинетические закономерности реакций α -аминокислот со сложными эфирами

Водно-диоксановые растворы обладают аномальными физико-химическими свойствами, в частности, отрицательными значениями энтропии и энтальпии смешения; протоноакцепторные свойства 1,4-диоксана сравнимы со свойствами воды, но, в отличие от воды, диоксан является слабым протонодонором [65, 66]. Поскольку по полярности, диэлектрической проницаемости и др. свойствам водные растворы 1,4-диоксана ближе к биологическим жидкостям, чем вода [66-68], кинетические данные реакций ацилирования α -аминокислот в данном растворителе могут быть использованы для объяснения механизмов процессов, протекающих в живых организмах.

В работе [15] было установлено, что увеличение содержания воды в смеси вода-1,4-диоксан уменьшает реакционную способность α -аминокислот по отношению к бензоилхлориду. Вместе с тем, при увеличении доли воды в водных спиртах и водном ацетонитриле константы скорости реакций α -аминокислот с эфирами бензойной [13, 69] и уксусной кислот [70] растут. В связи с этим представляло интерес выяснить, как влияет состав смеси вода-1,4-диоксан на реакционную способность α -аминокислот при взаимодействии со сложными эфирами.

Кинетика реакций анионов глицина, *L*-пролина и *DL*-валина с 4-нитрофенилбензоатом, пикрилбензоатом и 4-нитрофенилацетатом изучена в растворителе вода (30-80 масс. %) –

1,4-диоксан. Полученные данные приведены в табл. 3.19-3.21 и на рис. 3.6, откуда видно, что при увеличении доли воды в 1,4-диоксане константы скорости k реакций эфиров уксусной и бензойной кислот с α -аминокислотами монотонно возрастают, также, как в водном 2-пропанол [13]. Все зависимости нелинейны и имеют сложный характер, зависящий как от природы среды, так и от строения реагентов.

Таблица 3.19.

Значения k реакций α -аминокислот с эфирами бензойной кислоты; 298 К

ω_{H_2O} , масс. %	k , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	
	вода – 1,4-диоксан	
	глицин + 4-нитрофенилбензоат	<i>DL</i> -валин + 4-нитрофенилбензоат
40	0,095±0,001	0,0100±0,004
50	0,14±0,01	0,0166±0,003
60	0,18±0,02	0,0227±0,0001
70	0,19±0,01	0,0333±0,0001
80	0,198±0,003	0,0570±0,0005
	<i>L</i> -пролин + 4-нитрофенилбензоат	глицин + пикрилбензоат
30	0,686±0,001	10,2±0,3
40	1,12±0,01	11,2±0,2
50	1,53±0,02	16,7±0,7
60	1,9±0,1	19±1
70	2,1±0,1	22±2
80	2,54±0,05	26±3
	вода-2-пропанол [13]	
	глицин + 4-нитрофенилбензоат	глицин + 2,4-динитрофенилбензоат
40	0,0369	1,22
50	0,0526	1,74
60	0,0622	1,72
70	0,0971	1,88
80	0,128	3,69
	<i>L</i> -пролин + 4-нитрофенилбензоат	<i>DL</i> -валин + 4-нитрофенилбензоат
30	0,640	-
40	0,771	0,00373

50	0,902	0,00541
60	1,20	0,00853
70	1,57	0,0123
80	2,39	0,0373

Таблица 3.20.

**Константы скорости k ацилирования глицина
4-нитрофенилбензоатом в растворителе вода – 1,4-диоксан;
 c – начальная концентрация анионов глицина**

T, K	c, моль·л ⁻¹	$k \cdot 10^2$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	T, K	c, моль·л ⁻¹	$k \cdot 10^2$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹
40 масс. % H ₂ O			60 масс. % H ₂ O		
298	0,00577	9,07 ± 0,09	308	0,0117	39,1 ± 0,2
	0,0173	9,6 ± 0,1		0,00586	29,5 ± 0,1
	0,00866	10,1 ± 0,1		0,00988	33,7 ± 0,1
	0,00577	9,5 ± 0,1	70 масс. % H ₂ O		
	0,0169	9,74 ± 0,04	298	0,0118	19,4 ± 0,1
303	0,00846	13,9 ± 0,1		0,0118	18,5 ± 0,1
	0,00846	14,0 ± 0,1		0,0118	20,3 ± 0,1
	0,00846	14,0 ± 0,1	303	0,00588	26,8 ± 0,1
308	0,00846	17,4 ± 0,1		0,00588	27,0 ± 0,1
	0,00423	19,0 ± 0,1	308	0,0118	35,2 ± 0,1
	0,00846	19,5 ± 0,2		0,0118	35,3 ± 0,1
	0,00423	20,0 ± 0,1		0,0118	36,1 ± 0,3
50 масс. % H ₂ O				0,00392	34,9 ± 0,1
298	0,00915	14,0 ± 0,1		0,00392	35,1 ± 0,1
	0,00915	13,9 ± 0,1	0,00392	34,9 ± 0,1	
	0,00915	14,9 ± 0,1	80 масс. % H ₂ O		
	303	0,00457	20,4 ± 0,1	298	0,0156
0,00457		20,7 ± 0,1	0,0156		19,7 ± 0,1
308	0,00915	26,6 ± 0,1	0,0156		19,8 ± 0,1
	0,00915	26,6 ± 0,1	0,0156	31,2 ± 0,2	
60 масс. % H ₂ O			303	0,00780	25,5 ± 0,5
298	0,0117	15,6 ± 0,1		0,00780	24,3 ± 0,3
	0,0117	17,9 ± 0,1		0,00780	30,1 ± 0,7
	0,00988	22,3 ± 0,1		0,00780	27,4 ± 0,2
303	0,0117	29,8 ± 0,1	308	0,0156	37,5 ± 0,2
	0,00586	22,3 ± 0,03		0,0156	37,4 ± 0,2
	0,00988	25,9 ± 0,06		0,00780	29,6 ± 0,1
	0,00988	26,7 ± 0,09			

Таблица 3.21.

**Кинетические данные реакций α -аминокислот с
4-нитрофенилацетатом в растворителе вода – 1,4-диоксан; 298 К;
 X_1 - молярная доля воды**

глицин		DL-валин		L-пролин	
X_1	$k, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	X_1	$k, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	X_1	$k, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$
0,671	$0,835 \pm 0,007$	0,754	$0,712 \pm 0,007$	0,723	$9,5 \pm 0,4$
0,765	$1,05 \pm 0,02$	0,765	$0,73 \pm 0,03$	0,805	$11,1 \pm 0,01$
0,805	$1,13 \pm 0,03$	0,805	$0,797 \pm 0,004$	0,835	$11,8 \pm 0,7$
0,835	$1,33 \pm 0,07$	0,835	$0,868 \pm 0,009$	0,870	13 ± 1
0,870	$1,73 \pm 0,06$	0,870	$0,97 \pm 0,02$	0,911	$14,8 \pm 0,6$
0,911	$3,6 \pm 0,5$				

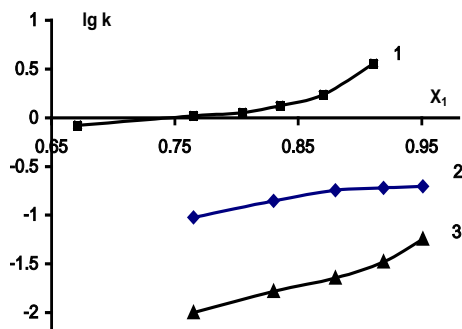


Рис. 3.6. Зависимости $\lg k$ реакций α -аминокислот с эфирами в растворителе вода-1,4-диоксан от X_1 ; 298 К; 1 – глицин + 4-нитрофенилацетат; 2 – глицин + 4-нитрофенилбензоат; 3 – DL-валин + 4-нитрофенилбензоат

При одинаковом содержании воды значения k реакций α -аминокислот с фенилбензоатами в водном 1,4-диоксане выше, чем в водном 2-пропанол. Подобная тенденция наблюдается и в ряде других реакционных серий, в частности в реакциях аренсульфонилирования ароматических аминов [71, 72], а также в реакциях алкиламинов с фенилбензоатами (см. главу 2, табл. 2.9). В разд. 2.3.2 нами показано, что увеличение констант скорости k реакций алкиламинов с эфирами в водном 1,4-диоксане

по сравнению с водным 2-пропанолом связано с особенностями специфической сольватации аминогрупп в указанных растворителях.

С целью уточнения роли специфической сольватации α -аминокислот в кинетике их реакций со сложными эфирами было проведено моделирование сольваток комплексов глицинат-иона с компонентами растворителей вода-1,4-диоксан и вода-2-пропанол. Некоторые результаты расчетов представлены в табл. 3.22.

Таблица 3.22.

**Квантово-химические характеристики сольваток комплексов
глицинат-иона с компонентами бинарных растворителей,
HF/6-31G(d)**

№	Комплекс	ΔE_k , кДж·моль ⁻¹	$E_{ВЗМО}$, эВ	$q(N)$, а.е.з.	$C_{2pz}(N)^2$	$r(N-H)$, Å
I	$(Gly^-) \cdot (H_2O)$	-6,9	-4,96	-0,857	0,310	1,004
II	$(Gly^-) \cdot (H_2O)_2$	-69,3	-6,21	-0,886	0,368	1,002
III	$(Gly^-) \cdot (H_2O)_3$	-118,0	-5,70	-0,873	0,644	1,003
IV	$(Gly^-) \cdot (H_2O)_4$	-178,4	-5,58	-0,875	0,645	1,004
V	$(Gly^-) \cdot (Diox)$	45,6	-4,77	-0,881	0,756	1,005
VI	$(Gly^-) \cdot (Diox)_2$	5,8	-4,06	-0,951	0,390	1,005
VII	$(Gly^-) \cdot (H_2O) \cdot (Diox)$	-44,0	-5,67	-0,864	1,148	1,004
VIII	$(Gly^-) \cdot (i-PrOH)$	-10,5	-5,31	-0,868	0,434	1,004
IX	$(Gly^-) \cdot (i-PrOH)_2$	-5,6	-5,10	-0,908	0,550	1,003
X	$(Gly^-) \cdot (H_2O) \cdot (i-PrOH)$	-46,4	-5,48	-0,930	0,056	1,004
XI	$(Gly^-) \cdot (H_2O)_2 \cdot (i-PrOH)$	-103,7	-5,93	-0,944	0,202	1,004

В результате оптимизации структуры сольваток комплексов было установлено, что в водном 2-пропанолe анион глицина может образовывать Н-комплексы по аминогруппе с обоими компонентами бинарного растворителя, а в водном 1,4-диоксане – только с водой, о чем свидетельствуют положительные величины энергий комплексообразования ΔE_k структур V и VI (табл. 3.22).

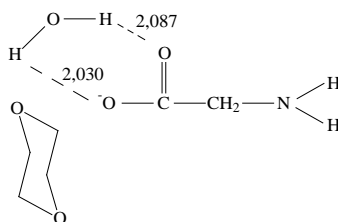


Рис. 3.7. Оптимизированная структура комплекса VII

На рис. 3.7 показано строение комплекса VII, в котором водородные связи образуются между молекулой воды и карбоксильной группой глицинат-иона, а 1,4-диоксан не участвует в специфической сольватации (в отличие от алкиламинов, образующих с диоксаном водородные связи). По-видимому, протонодонорные свойства аминогруппы глицинат-иона ослаблены по сравнению с алкиламинами вследствие электронодонорного влияния группы COO^- , что делает невозможным образование водородной связи между аминным водородом и кислородом молекулы диоксана.

Длины связей N-H в аминогруппе аниона глицина практически не зависят от состава комплекса: $r(\text{N-H}) = 1,002 \div 1,005 \text{ \AA}$. Изменение зарядов на атоме азота более существенно: $q(\text{N}) = -(0,857 \div 0,951)$, однако оно также не зависит от природы и стехиометрического состава комплекса. Таким образом, перечисленные характеристики не могут рассматриваться в качестве дескрипторов электронной структуры комплексов.

Как показано выше (см. разд. 1.4, 2.3.2), такой характеристикой может являться вклад $2p_z$ -АО атома азота в ВЗМО $S_{2pz}(\text{N})^2$. Вследствие более высоких величин $S_{2pz}(\text{N})^2$, гидраты глицина должны быть более реакционноспособны в ацилировании, чем комплексы с 2-пропанолом (VIII, IX) или смешанные (X, XI). Увеличение числа молекул воды от 1 до 4 в гидратах I-IV и от 1 до 2 в смешанных комплексах X, XI ведет к увеличению реакционной способности глицинат-иона, на что указывает происходящее при этом увеличение величин $S_{2pz}(\text{N})^2$. Эти изменения согласуются с ростом констант скорости реакций

α -аминокислот с эфирами при увеличении доли воды в системах вода – 1,4-диоксан и вода – 2-пропанол.

Более высокие значения констант скорости реакций α -аминокислот с фенилбензоатами (табл. 3.9, 3.19) в водном 1,4-диоксане по сравнению с водным 2-пропанолом обусловлены тем, что анионы α -аминокислот не образуют Н-связей с 1,4-диоксаном, а гидраты, образующиеся в водном 1,4-диоксане, более реакционноспособны, чем смешанные комплексы в растворителе вода-2-пропанол. Конкурентный характер сольватации глицинат-иона молекулами воды и 2-пропанола может приводить к уменьшению концентраций наиболее реакционноспособных частиц – три- и тетрагидратов по сравнению с водным 1,4-диоксаном, где такая конкуренция отсутствует.

Кроме этого, во всех моделируемых сольватоконкомпексах, кроме X и XI, аминогруппа является Н-донором. В сольватах X-XI водородная связь с молекулой 2-пропанола образуется за счет неподеленной пары электронов атома азота. При образовании переходного состояния на разрыхление указанной связи требуются затраты энергии, что может быть одной из причин уменьшения k реакций аминокислот с эфирами при увеличении доли органического компонента в водном 2-пропанол.

Необходимо отметить, что эффекты среды в реакциях с участием α -аминокислот имеют ряд особенностей, связанных с их бифункциональной природой. Как показали полученные нами результаты, в отличие от ароматических, жирноароматических и алифатических аминов, реакционная способность которых определяется главным образом специфической сольватацией аминогруппы, в случае α -аминокислот карбоксильная группа участвует в образовании комплексов с молекулами растворителей, что влияет на характер специфической сольватации α -аминокислот и находит отражение в кинетике реакций ацилирования.

Как видно из данных табл. 3.23, величины энергии, энтальпии и энтропии активации реакции глицина с 4-нитрофенилбензоатом в растворителе вода-1,4-диоксан близки к значениям активационных параметров данной реакции в водном 2-пропанол [13].

Таблица 3.23.

**Активационные параметры реакции глицина с
4-нитрофенилбензоатом в водно-органических растворителях**

$\omega_{\text{H}_2\text{O}}$, масс. %	E , $\text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$	ΔH^\ddagger_{298} , $\text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$	$-\Delta S^\ddagger_{298}$, $\text{Дж}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$	E , $\text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$	$-\Delta S^\ddagger_{298}$, $\text{Дж}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$
	вода-1,4-диоксан			вода-2-пропанол [13]	
40	52 ± 3	50 ± 3	98 ± 7	48,4	118
50	49 ± 4	47 ± 4	105 ± 8	46,5	122
60	48 ± 2	46 ± 2	106 ± 7	43,0	132
70	47 ± 3	45 ± 3	109 ± 7	42,2	142
80	46 ± 1	44 ± 1	111 ± 5	31,0	166

При взаимодействии глицина с 4-нитрофенилбензоатом в водном 1,4-диоксане наблюдается компенсационный эффект с изокINETической температурой (440 ± 25) К, что близко по величине к $T_{\text{изо}}$ реакций 4-нитрофенилбензоата с алкиламинами (377-461 К). Согласно данным [13], для реакций 4-нитрофенилбензоата с α -аминокислотами в водном 2-пропанол $T_{\text{изо}}$ находятся в том же диапазоне и составляют 350-420 К. Можно полагать, что близкие значения активационных параметров и $T_{\text{изо}}$ могут быть следствием неизменности механизма реакций α -аминокислот с 4-нитрофенилбензоатом при переходе от водного 2-пропанола к водному 1,4-диоксану.

3.2.4. Дескрипторы электронной структуры α -аминокислот и сложных эфиров в ацилировании

Для анализа результатов кинетических исследований реакций ацилирования α -аминокислот в рамках QSPR-подхода, кроме данных о структуре, необходимо знание зарядовых и орбитальных характеристик молекул реагентов, которые могут служить дескрипторами их электронной структуры. В связи с этим методом *HF/6-31G(d)* нами проведено квантово-химическое моделирование молекул α -аминокислот (табл. 3.24).

Наблюдаются некоторые тенденции в изменении числовых значений геометрических характеристик молекул. Например, длина связи N-C $_{\alpha}$ в молекулах аланина, валина, лейцина,

Таблица 3.24.

Некоторые квантово-химические характеристики молекул α -аминокислот; HF/6-31G(d)

Параметр	глицин	аланин	валин	серин	лейцин	изолейцин	треонин	пролин
$r(N-C_{\alpha}), \text{\AA}$	1,441	1,448	1,450	1,450	1,452	1,452	1,444	1,464
$r(C_{\alpha}-C), \text{\AA}$	1,520	1,522	1,525	1,524	1,521	1,518	1,522	1,515
$r(C=O), \text{\AA}$	1,188	1,188	1,189	1,192	1,189	1,188	1,191	1,189
$r(C-O), \text{\AA}$	1,330	1,333	1,333	1,328	1,334	1,331	1,322	1,330
$r(O-H), \text{\AA}$	0,953	0,953	0,953	0,953	0,953	0,953	0,952	0,952
$r(C_{\alpha}-C_R), \text{\AA}$	-	1,531	1,549	1,527	1,537	1,555	1,539	1,554
$r(NH \cdots O), \text{\AA}$	2,632	2,990	2,463	3,108	3,535	-	-	-
$\angle HNH, ^{\circ}$	106,9	107,3	106,7	107,7	107,6	108,2	108,3	-
$\angle NC_{\alpha}C, ^{\circ}$	118,2	115,2	114,6	113,2	113,5	109,1	111,6	110,2
$\angle C_{\alpha}C-O, ^{\circ}$	113,9	113,1	113,6	112,3	112,7	113,3	114,8	113,1
$\angle C_{\alpha}C=O, ^{\circ}$	123,6	124,8	124,7	125,8	125,4	124,7	122,6	124,7
$\angle NC_{\alpha}C_R, ^{\circ}$	-	109,9	110,5	109,9	109,0	115,9	116,2	106,9
$\angle CC_{\alpha}C_R, ^{\circ}$	-	108,8	111,7	111,1	111,0	112,3	107,4	112,7
$q(N), \text{ а.е.з.}$	-0,823	-0,827	-0,835	-0,821	-0,836	-0,843	-0,832	-0,691
$E_{B3MO}, \text{ эВ}$	-10,78	-10,69	-10,61	-10,92	-10,65	-10,49	-10,54	-10,23
$E_{HOMO}, \text{ эВ}$	5,10	5,06	5,00	4,57	5,04	5,16	5,24	5,29
$C_{2pz}(N)$	-0,079	-0,033	0,025	0,037	-0,056	-0,086	0,016	0,368
$\phi_{2pz}(N)$	0,765	0,736	0,742	0,736	0,758	0,752	0,737	0,878

изолейцина увеличивается, а угол NC_αC уменьшается при усложнении структуры алифатического заместителя при α -углеродном атоме. Длины связей в карбоксильной группе разных α -аминокислот различаются крайне мало (см. табл. 3.24). В целом отличия в основных геометрических характеристиках молекул α -аминокислот незначительны, за исключением иминокислоты - пролина.

Зарядовые и орбитальные характеристики α -аминокислот отличаются более существенно, чем геометрические. Например, величина $\text{C}_{2\text{pz}}(\text{N})$ молекулы пролина в 23 раза больше, чем $\text{C}_{2\text{pz}}(\text{N})$ треонина. Атом азота аминогруппы несет большой отрицательный заряд ($q(\text{N})$, табл. 3.24), в связи с чем он является нуклеофильным центром при ацилировании, однако сопоставление зарядов на атомах азота $q(\text{N})$ с константами скорости k реакций α -аминокислот со сложными эфирами в водных растворах 1,4-диоксана (табл. 3.9, 3.13) и 2-пропанола (табл. 3.7) [13] свидетельствует об отсутствии связи между этими величинами.

Расчет величин энергетических щелей между граничными орбиталями α -аминокислот (табл. 3.24) и сложных эфиров (табл. 2.15, глава 2) показывает, что в реакции участвуют НСМО эфиров и ВЗМО аминокислот. При этом коэффициенты при $2p_z$ -АО азота в ВЗМО молекул α -аминокислот ($\text{C}_{2\text{pz}}(\text{N})$) и заселенности $2p_z$ -АО азота ($\phi_{2\text{pz}}(\text{N})$) линейно связаны с константами скорости реакций α -аминокислот с 4-нитрофенилбензоатом в водном 2-пропаноле (уравнения 3.33, 3.34, табл. 3.25).

Таблица 3.25.

Зависимости между величинами $\text{C}_{2\text{pz}}(\text{N})$ и $\phi_{2\text{pz}}(\text{N})$ молекул α -аминокислот и значениями k [13] их реакций с 4-нитрофенилбензоатом в водном 2-пропаноле; 298 К

$\omega_{\text{H}_2\text{O}}$, масс. %	$k = -a + b \cdot \text{C}_{2\text{pz}}(\text{N})$ (3.33)				$k = -a + b \cdot \phi_{2\text{pz}}(\text{N})$ (3.34)			
	a	b	r	n	a	b	r	n
40	$0,08 \pm 0,03$	$2,3 \pm 0,2$	0,993	7	$4,0 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,5$	0,987	7
50	$0,09 \pm 0,02$	$2,7 \pm 0,2$	0,992	7	$4,8 \pm 0,4$	$6,5 \pm 0,5$	0,981	7
60	$0,12 \pm 0,03$	$3,5 \pm 0,2$	0,992	7	$6,4 \pm 0,5$	$8,6 \pm 0,7$	0,980	7

Поскольку в условиях кинетического эксперимента основной реакционноспособной в ацилировании формой α -аминокислот является анионная, методом *DFT//B3LYP/6-31+G(d,p)* нами было проведено моделирование анионов α -аминокислот; некоторые результаты расчетов приведены в табл. 3.17 и 3.25.

Таблица 3.26.

**Квантово-химические характеристики анионов α -аминокислот;
*DFT//B3LYP/6-31+G(d,p)***

	$r(\text{N-H}_1)$, Å	$\angle \text{H}_1\text{NH}_2$, °	$q(\text{N})$, а.е.з.	$q(\text{NH}_2)$, а.е.з.	$E_{\text{ВЗМО}}$, эВ	$E_{\text{НСМО}}$, эВ
глицин	1,020	99,89	-0,462	-0,180	-0,57	3,70
валин	1,018	103,61	-0,454	-0,143	-0,98	2,95
серин	1,015	103,34	-0,451	-0,144	-0,84	3,18
треонин	1,018	108,68	-0,477	-0,162	-1,05	2,61
метионин	1,023	107,43	-0,428	-0,129	-1,30	2,50
триптофан	1,017	107,57	-0,457	-0,148	-1,34	2,18
аспарагин	1,019	105,75	-0,451	-0,159	-0,98	2,29

Отметим, что в ряду анионов, также, как в молекулах α -аминокислот, структура аминогруппы изменяется незначительно: разница между минимальной и максимальной длинами связей N-H равна 0,014 Å, а разброс величин валентных углов между связями N-H составляет 8,79° (табл. 3.26).

Результаты моделирования анионов α -аминокислот были сопоставлены с кинетическими данными их реакций с пикрилбензоатом и 4-нитрофенилацетатом в водном 1,4-диоксане (табл. 3.9, 3.13). Оказалось, что константы скорости ацилирования k не связаны с величинами зарядов на атомах азота $q(\text{N})$ и на α -аминогруппах $q(\text{NH}_2)$ их анионов. В то же время для обеих реакционных серий наблюдается линейная корреляция между величинами $\lg k$ и разностью энергий граничных орбиталей (ΔE) анионов α -аминокислот:

$$\Delta E = -(E_{\text{ВЗМО}} - E_{\text{НСМО}}) \quad (3.35)$$

Указанные зависимости описывают уравнения (3.36) – для реакций с пикрилбензоатом и (3.37) – для реакций с 4-нитро-фенилацетатом:

$$\lg k = -(5,6 \pm 0,6) + (1,58 \pm 0,18) \Delta E \quad n=7; \quad r=0,96 \quad (3.36)$$

$$\lg k = (0,32 \pm 0,12) - (0,339 \pm 0,034) \Delta E \quad n=7; \quad r=0,98 \quad (3.37)$$

Установлено также, что при уменьшении $E_{\text{НСМО}}$ замещенных фенилбензоатов (см. табл. 2.15) константы скорости их взаимодействия с глицином k в водном 1,4-диоксane возрастают, а энергии активации снижаются, причем между указанными параметрами также существуют линейные зависимости:

$$E = (13,5 \pm 1,6) \cdot 10^3 + (23,3 \pm 1,4) \cdot 10^3 \cdot E_{\text{НСМО}} \quad n=5; \quad r=0,996 \quad (3.38)$$

$$\lg k = (1,66 \pm 0,17) - (1,64 \pm 0,15) \cdot E_{\text{НСМО}} \quad n=5; \quad r=0,991 \quad (3.39)$$

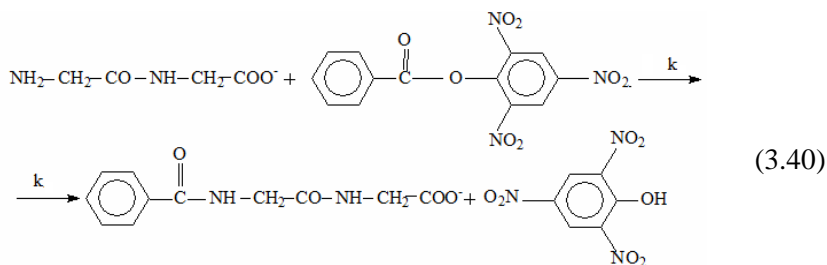
Таким образом, орбитальные характеристики анионов α -аминокислот и сложных эфиров могут использоваться для описания их реакционной способности в ацилировании, наряду с дескрипторами межмолекулярных взаимодействий, такими, как константы Гаммета и величины pK_a .

3.3. Реакционная способность дипептидов при взаимодействии со сложными эфирами в водно-органических средах

Реакционная способность дипептидов в ацилировании на сегодняшний день исследована мало. В работах [17-19] представлены кинетические данные реакций глицилглицина с рядом сложных эфиров (табл. 3.4), а в [16] - результаты исследования кинетики реакций дипептидов с бензоилхлоридом в водном 1,4-диоксane (табл. 3.3). Установлено, что скорости реакций дипептидов с бензоилхлоридом существенно ниже скоростей ацилирования составляющих их α -аминокислот, что, по-видимому, связано с большей основностью последних.

3.3.1. Кинетика реакций дипептидов со сложными эфирами в растворителе вода-1,4-диоксан

Кинетику реакций глицилглицина (Gly-Gly) и *L*- α -аланил-*L*- α -аланина (*L*- α -Ala-*L*- α -Ala) со сложными эфирами: 4-нитрофенилбензоатом, 2,4-динитрофенилбензоатом, 2,5-динитрофенилбензоатом и 2,6-динитрофенилбензоатом, а также пикрилбензоатом и 4-нитрофенилацетатом изучена в растворителе вода-1,4-диоксан, содержащем 40-80 масс. % воды. Условия эксперимента выбирали таким образом, чтобы параллельное протекание гидролиза сложных эфиров было сведено к минимуму. Практически единственной реакционноспособной формой дипептидов в растворе были их анионы. В качестве примера ниже приведено уравнение реакции анионной формы глицилглицина с пикрилбензоатом (3.40):



В табл. 3.27 и на рис. 3.8 представлены результаты исследования влияния состава растворителя вода-1,4-диоксан на кинетику реакций глицилглицина и *L*- α -аланил-*L*- α -аланина с пикрилбензоатом и 4-нитрофенилацетатом.

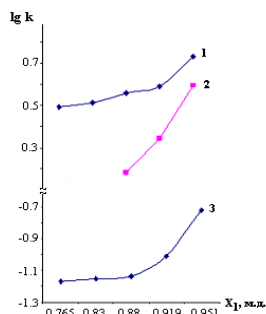
Как видно из данных табл. 3.27 и рис. 3.8, константы скорости рассматриваемых реакций монотонно возрастают при увеличении молярной доли воды X_1 в растворителе вода-1,4-диоксан и величины функции Кирквуда растворителя. Сопоставление констант скорости реакции глицилглицина и *L*- α -аланил-*L*- α -аланина с пикрилбензоатом в водном 1,4-диоксане и в водном 2-пропанолe (см. табл. 3.30) показывает, что при оди-

наковом содержании воды, так же, как в реакциях аминов и α -аминокислот со сложными эфирами, значения k ацилирования дипептидов выше в водно-диоксановом растворителе.

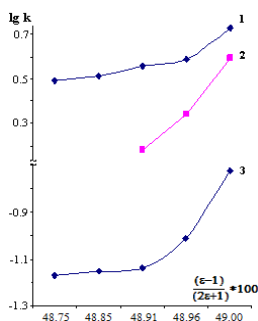
Таблица 3.27.

**Константы скорости k реакций дипептидов с пикрилбензотом и 4-нитрофенилацетатом; растворитель: вода – 1,4-диоксан; 298 К;
с – начальная концентрация анионов дипептидов**

ω_{H_2O} , масс. %	$c \cdot 10^3$, моль \cdot л $^{-1}$	k , л \cdot моль $^{-1} \cdot$ с $^{-1}$	ω_{H_2O} , масс. %	$c \cdot 10^3$, моль \cdot л $^{-1}$	k , л \cdot моль $^{-1} \cdot$ с $^{-1}$
глицилглицин + пикрилбензоат			глицилглицин + 4-нитрофенилацетат		
40	7,14	$3,10 \pm 0,07$	40	7,14	$0,067 \pm 0,003$
50	6,11	$3,26 \pm 0,06$	50	6,11	$0,071 \pm 0,001$
60	6,11	$3,6 \pm 0,08$	60	6,11	$0,0728 \pm 0,0001$
70	2,12	$3,89 \pm 0,04$	70	6,37	$0,107 \pm 0,001$
80	5,07	$5,36 \pm 0,09$	80	3,04	$0,190 \pm 0,001$
<i>L</i> - α -аланил- <i>L</i> - α -аланин + пикрилбензоат			<i>L</i> - α -аланил- <i>L</i> - α -аланин + 4-нитрофенилацетат		
60	5,95	$1,52 \pm 0,01$	70	6,92	$0,0182 \pm 0,001$
70	6,92	$2,22 \pm 0,04$	80	2,98	$0,057 \pm 0,001$
80	2,98	$3,93 \pm 0,03$			



(а)



(б)

Рис. 3.8. Зависимости $\lg k$ реакций глицилглицина (1) и *L*- α -аланил-*L*- α -аланина (2) с пикрилбензотом и глицилглицина с 4-нитрофенилацетатом (3) от молярной доли воды (X_1) в растворителе вода – 1,4-диоксан (а) и от функции Кирквуда растворителя (б); 298 К

Результаты изучения влияния строения реагентов на кинетику взаимодействия сложных эфиров с дипептидами в системе вода (70 масс. %) - 1,4-диоксан, представленные в табл. 3.28, свидетельствуют о влиянии основности аминогрупп на скорость ацилирования дипептидов.

Таблица 3.28.

Константы скорости k реакций глицилглицина и L - α -аланил- L - α -аланина со сложными эфирами в растворителе вода (70 масс. %) – 1,4-диоксан; 298 К; c – начальная концентрация анионов дипептидов

$c \cdot 10^3$, моль·л ⁻¹	k , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹
2,4-динитрофенилбензоат + глицилглицин	
0,00637	0,464±0,005
0,00319	0,462±0,009
0,00212	0,466±0,004
2,5-динитрофенилбензоат + глицилглицин	
0,00637	0,147±0,001
0,00319	0,136±0,003
2,6-динитрофенилбензоат + глицилглицин	
0,00637	0,116±0,002
фенилбензоат + глицилглицин*	
	$4,4 \cdot 10^{-4}$
2,4-динитрофенилбензоат + L - α -аланил- L - α -аланин	
6,92	0,35± 0,03
2,31	0,334± 0,004
2,5-динитрофенилбензоат + L - α -аланил- L - α -аланин	
6,92	0,104±0,001
3,46	0,110±0,002
4-нитрофенилбензоат + глицилглицин	
0,00637	0,019
фенилбензоат + L - α -аланил- L - α -аланин*	
	$1,20 \cdot 10^{-3}$

* рассчитано по уравнению Гаммета

Константы скорости реакций фенилбензоатов с глицилглицином выше, чем с L - α -аланил- L - α -аланином, что соответ-

ствуется различиям в их основности (см. табл. 3.30). В растворителе одинакового состава константы скорости взаимодействия эфиров с дипептидами значительно меньше констант скорости реакций тех же эфиров с глицином и *L*- α -аланином (табл. 3.9, 3.13). Снижение *k* дипептидов обусловлено их меньшей основностью по сравнению с α -аминокислотами (табл. 3.13, 3.30).

Полученные данные указывают на существование ряда общих закономерностей во влиянии строения фенолбензоатов на кинетику их взаимодействия с дипептидами, α -аминокислотами и алкиламинами. В частности, во всех названных реакциях соблюдается одинаковая последовательность реакционной способности эфиров (2.21, см. главу 2) и выполняется уравнение Гаммета. Гамметовскую зависимость для реакций глицилглицина и *L*- α -аланил-*L*- α -аланина с эфирами характеризуют уравнения (3.41) и (3.45), представленные в табл. 3.29.

Таблица 3.29.

Уравнения для расчета констант скорости реакций дипептидов с фенолбензоатами *k* в системе вода (70 масс. %) – 1,4-диоксан при 298 К на основе дескрипторов межмолекулярных взаимодействий (σ^- , pK_a) и дескрипторов электронной структуры молекул эфиров (E_{HOMO} , $C_{2pz}(C)^2 \cdot \varphi_{2pz}(C)$)

глицилглицин	n	r	№
$\lg k = -(3,36 \pm 0,35) + (1,48 \pm 0,18)\sigma^-$	5	0,98	(3.41)
$\lg k = (0,82 \pm 0,14) - (0,336 \pm 0,030)pK_a$	5	0,99	(3.42)
$\lg k = (1,34 \pm 0,33) - (1,78 \pm 0,22)E_{HOMO}$	5	0,97	(3.43)
$\lg k = -(4,67 \pm 0,30) - (1,78 \pm 0,14)\lg(C_{2pz}(C)^2 \cdot \varphi_{2pz}(C))$	5	0,99	(3.44)
<i>L</i> - α -аланил- <i>L</i> - α -аланин			
$\lg k = -(2,92 \pm 0,28) + (1,21 \pm 0,14)\sigma^-$	4	0,99	(3.45)
$\lg k = (0,49 \pm 0,17) - (0,284 \pm 0,041)pK_a$	4	0,99	(3.46)
$\lg k = (0,849 \pm 0,91) - (1,517 \pm 0,058)E_{HOMO}$	4	0,99	(3.47)
$\lg k = -(4,11 \pm 0,19) - (1,485 \pm 0,091)\lg(C_{2pz}(C)^2 \cdot \varphi_{2pz}(C))$	4	0,99	(3.48)

Рассчитанные по уравнениям (3.41, 3.45) константы скорости реакций k_0 незамещенного фенолбензоата с глицилглицином и *L*- α -аланил-*L*- α -аланином 70%-ном водном 1,4-диоксане приведены в табл. 3.28. Эти значения очень малы по сравнению с *k*

реакций замещенных эфиров и соизмеримы с величинами k_0 реакций фенилбензоатов с α -аминокислотами (табл. 3.9) и алкиламинами (табл. 2.9). Согласно данным проведенных нами расчетов (см. табл. 2.15), введение электроноакцепторных заместителей в уходящую группу эфира способствует разрыхлению связи С-О, увеличивая ее длину. При этом понижается энергия НСМО молекулы эфира. Указанные эффекты существенно увеличивают скорость ацилирования.

Между логарифмами констант скорости ацилирования дипептидов эфирами бензойной кислоты k и значениями pK_a соответствующих нитрофенолов [61] также существуют линейные зависимости, представленные уравнениями (3.42, 3.46) (табл. 3.29). Величины параметров чувствительности к влиянию заместителей в феноксидном фрагменте эфира ρ_x и β_x для глицилглицина и L - α -аланил- L - α -аланина имеют значения, близкие по величине к соответствующим параметрам реакций α -аминокислот (табл. 3.11), циклогексиламина и аммиака (табл. 2.11, 2.12) с фенилбензоатами.

Сравнение реакционной способности 4-нитрофениловых эфиров бензойной и уксусной кислот показывает, что в 70%-ном водном 1,4-диоксане константа скорости взаимодействия глицилглицина с 4-нитрофенилбензоатом в 5 раз меньше константы скорости его реакции с 4-нитрофенилацетатом и в 200 раз меньше, чем k реакции с пикрилбензоатом (табл. 3.27, 3.28). Этот результат согласуется с кинетическими данными ацилирования α -аминокислот указанными эфирами. Причины различной реакционной способности эфиров уксусной и бензойной кислот обсуждены нами в разд. 3.2.1.

Сопоставление результатов квантово-химических расчетов молекул сложных эфиров (см. главу 2, табл. 2.15) с константами скорости реакций глицилглицина и L - α -аланил- L - α -аланина с замещенными фенилбензоатами в водном 1,4-диоксане показывает, что при уменьшении $E_{НСМО}$ эфиров константы скорости реакций k возрастают, причем между указанными параметрами существуют линейные зависимости (3.43, 3.47). В то же время логарифмы констант скорости ацилирования глицилглицина и L - α -аланил- L - α -аланина связаны с величинами

$\lg(C_{2pz}(C)^2 \cdot \varphi_{2pz}(C))$ молекул эфиров уравнениями (3.44, 3.48).

Таким образом, полученные результаты согласуются со сделанным нами ранее выводом о связи реакционной способности участников ацилирования с орбитальными характеристиками их молекул, а величины $\lg(C_{2pz}(C)^2 \cdot \varphi_{2pz}(C))$ и $E_{НСМО}$ сложных эфиров могут служить дескрипторами электронной структуры фенолбензоатов при их взаимодействии с глицилглицином и *L*- α -аланил-*L*- α -аланином, также как дескрипторы межмолекулярных взаимодействий – величины pK_a уходящей группы и константы Гаммета заместителей в феноксидном фрагменте эфира.

Обращает на себя внимание совпадение, в пределах погрешности, угловых коэффициентов в линейных уравнениях (2.51, 3.39, 3.43, 3.47), которые характеризуют чувствительность к величине $E_{НСМО}$ реакций аммиака, α -аминокислот и дипептидов с фенолбензоатами, а также близкие значения параметров чувствительности перечисленных выше реакций к строению реагентов ρ_x и β_x в уравнениях (2.24, 2.26, 2.29, 2.31, 3.12, 3.13, 3.15-3.17, 3.41, 3.42, 3.45, 3.46). Мы полагаем, что это совпадение не является случайным и может косвенно свидетельствовать о единстве механизмов реакций названных нуклеофилов с фенолбензоатами. Вместе с тем, количественные характеристики эмпирических зависимостей Бренстеда и Гаммета далеко не всегда могут быть использованы для установления механизмов реакций по причинам, которые подробно обсуждены выше (см. главу 1, разд. 1.2).

3.3.2. Влияние растворителя вода-2-пропанол на кинетику реакций дипептидов и α -аминокислот с пикрилбензоатом

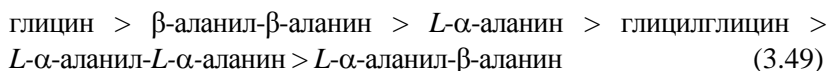
Кинетика реакций анионов глицилглицина и структурных изомеров аланилаланина с пикрилбензоатом изучена в водном 2-пропаноле с молярной долей воды $X_1=0,690-0,866$. В тех же условиях были определены необходимые для сопоставления константы скорости реакций пикрилбензоата с глицином и *L*- α -аланином. Полученные кинетические данные представлены в табл. 3.30, 3.31.

Таблица 3.30.

Кинетические данные реакций ацилирования α -аминокислот и дипептидов пикрилбензоатом в растворителе вода – 2-пропанол; 298 К

Соединение (pK _{II}) [61]	k, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹				
	X ₁				
	0,588	0,690	0,769	0,833	0,886
глицин (9,78)	15,5±0,4	15,1±0,3	13,3±0,2	12,6±0,2	16,0±0,3
L- α -аланин (9,87)	7,5±0,2	4,7±0,1	4,0±0,1	5,2±0,1	6,4±0,1
глицилглицин (8,23)	3,23±0,09	3,0±0,2	2,27±0,02	2,41±0,02	3,62±0,08
L- α -аланил- L- α -аланин (8,14)	1,07±0,04	1,01±0,02	1,02±0,03	1,06±0,01	2,96±0,04
β -аланил- β -аланин (9,40)	6,21±0,09	5,10±0,08	4,68±0,04	5,71±0,06	7,7±0,3
L- α -аланил- β -аланин	1,04±0,02	0,94±0,01	0,95±0,02	0,95±0,02	1,36±0,02

По возрастанию реакционной способности в системе вода–2-пропанол изученные соединения располагаются в ряд:



Данная последовательность соблюдается для всех изученных систем за исключением растворителя с X₁=0,588, в котором L- α -аланин и β -аланил- β -аланин меняются местами, что может быть связано с особенностями их сольватации при большом содержании органического компонента.

Взаимосвязь основности изученных соединений с их реакционной способностью, также, как и в водном 1,4-диоксане, проявляется в снижении констант скорости ацилирования k дипептидов по сравнению с соответствующими α -аминокислотами. Существенное влияние основности на скорость реакций наблюдается и при взаимодействии α -аминокислот и дипептидов с бензоилхлоридом в водном 1,4-диоксане [16, 49].

Рассчитанные по температурной зависимости k энергии (E) и энтропии (ΔS^\ddagger_{298}) активации реакций пикрилбензоата с

L- α -аланил-*L*- α -аланин и β -аланил- β -аланин в водном 2-пропаноле представлены в табл. 3.31, откуда видно, что, в пределах погрешности определения, они не зависят от состава растворителя. Эти величины согласуются с активационными параметрами реакций α -аминокислот с замещенными фенилбензоатами (табл. 3.12, 3.23), [23-26], что указывает на общность механизмов взаимодействия сложных эфиров с α -аминокислотами и дипептидами.

Таблица 3.31.

Кинетические параметры реакций *L*- α -аланил-*L*- α -аланина и β -аланил- β -аланина с пикрилбензоатом в растворителе вода – 2-пропанол

Дипептид	Параметр	X_1				
		0,588	0,690	0,769	0,833	0,886
<i>L</i> - α -аланил- <i>L</i> - α -аланин	k^* , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	2,88	2,57	2,59	2,67	4,14
	E , кДж·моль ⁻¹	39	37	37	37	41
	$-\Delta S_{298}^\ddagger$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹	122	129	129	128	115
β -аланил- β -аланин	k^* , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	16,4	13,1	7,8	8,7	-
	E , кДж·моль ⁻¹	38	37	30	39	-
	$-\Delta S_{298}^\ddagger$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹	110	116	138	107	-

* определено при 318 К.

Обращает на себя внимание сложный характер зависимостей констант скорости ацилирования дипептидов и аминокислот k от состава растворителя вода–2-пропанол, имеющий общие черты для всех изученных реакций (рис. 3.9). При увеличении мольной доли воды в бинарном растворителе сначала происходит уменьшение k ; затем наблюдается некоторая независимость констант скорости от состава растворителя; при $X_1 > 0,85$ значения k увеличиваются. Подобный вид зависимостей констант скорости от доли воды в системе нельзя объяснить с позиций неспецифической сольватации.

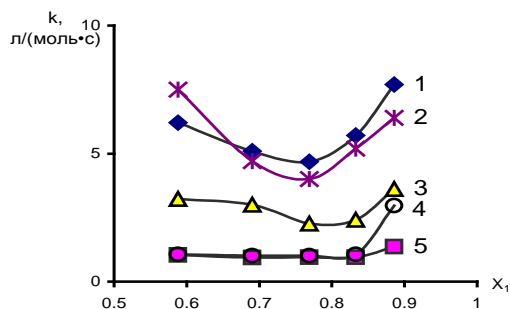


Рис. 3.9. Зависимость констант скорости реакций пикрилбензоата k с β -аланил- β -аланином (1), L - α -аланином (2), глицилглицином (3), L - α -аланил- L - α -аланином (4), L - α -аланил- β -аланином (5) от мольной доли воды X_1 в растворителе вода-2-пропанол; 298 К.

В разд. 3.2.3 нами показано, что взаимодействие α -аминокислот с эфирами протекает по параллельным потокам с участием сольваток комплексов аминокислот, имеющих разную реакционную способность и разную устойчивость в зависимости от соотношения компонентов растворителя. В связи с этим можно допустить, что в реакции с пикрилбензоатом также участвуют Н-комплексы дипептидов разного состава. Если для упрощения рассуждений принять, что в определенном диапазоне составов бинарной системы вода-2-пропанол основными реагирующими формами являются два сольваток комплекса с константами устойчивости β_1 и β_2 , константы скорости ацилирования которых k_1 и k_2 , можно показать, что k определяется выражением:

$$k = \frac{k_2\beta_2 + (k_1\beta_1 - k_2\beta_2)X_1}{(1 + \beta_2) + (\beta_1 - \beta_2)X_1} \quad (3.50)$$

где X_1 – мольная доля воды в растворителе.

Уравнение (3.50) позволяет объяснить полученную зависимость k от состава растворителя вода-2-пропанол:

если $k_2\beta_2 > k_1\beta_1$, k уменьшается с ростом X_1 ;

при $k_2\beta_2 = k_1\beta_1$ k не зависит от X_1 ;

при $k_2\beta_2 < k_1\beta_1$ k увеличивается с ростом X_1 .

Таким образом, можно полагать, что немонотонный характер зависимости констант скорости взаимодействия α -аминокислот и дипептидов с пикрилбензоатом k от состава растворителя вода-2-пропанол обусловлен конкурентным характером сольватации реагентов и переходных состояний реакций.

Для выяснения роли специфической сольватации дипептидов при взаимодействии с эфирами в средах, содержащих воду, нами проведено квантово-химическое моделирование гидратов глицилглицина (рис. 3.10), в которых вода выступает в качестве Н-акцептора (I), (III) и Н-донора (II).

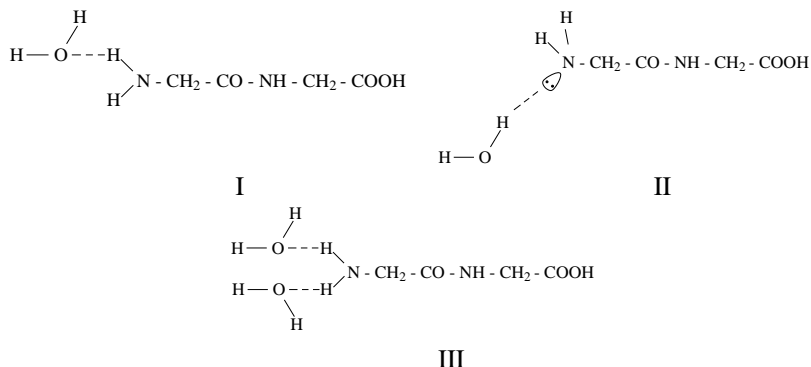


Рис. 3.10. Схемы гидратов глицилглицина

Таблица 3.32

Квантово-химические характеристики гидратных комплексов глицилглицина I-III, HF/6-311G(d,p)

Параметр	I	II	III
$-\Delta E_k$, кДж·моль ⁻¹	18,36	52,46	36,72
$-q(N)$, а.е.з.	0,492	0,515	0,510
$-q(NH_2)$, а.е.з.	0,088	0,103	0,096
$-E_{B3MO}$, эВ	10,48	11,35	10,20
$\phi_{2pz}(N)$	1,621	1,457	1,676
$C_{2pz}(N)^2$	0,712	0,020	0,846

Согласно данным расчетов, представленных в табл. 3.32,

заряды на реакционных центрах молекул глицилглицина в составе гидратов довольно близки, тогда как орбитальные характеристики различаются существенно. Сравнение комплексов разного строения, содержащих одну молекулу воды, показывает, что комплекс (I) характеризуют более высокие значения энергии ВЗМО, вклада $2p_z$ -АО азота аминогруппы в ВЗМО и ее заселенности. Вследствие этого нуклеофильная реакционная способность гидрата (I) должна быть выше по сравнению с комплексом (II). Большое значение энергии комплексообразования ΔE_k комплекса (II) указывает на его высокую устойчивость. Поскольку в образовании амидной связи участвует неподеленная пара электронов атома азота, он является «нереакционноспособным», поэтому участвовать в ацилировании в первую очередь должен гидрат (I), образование которого способствует ослаблению связи N–H в переходном состоянии и образованию продукта реакции.

Добавление в состав сольватокompлекса второй молекулы воды (комплекс (III)) повышает величины его орбитальных характеристик, по сравнению с комплексом (I), что делает (III) еще более реакционноспособным. Можно предположить, что увеличение доли воды в растворителе смещает равновесие в растворе в сторону образования более реакционноспособных гидратов (I) и (III), что приводит к возрастанию констант скорости ацилирования дипептидов.

Для более детального выяснения причин влияния растворителя вода-2-пропанол на реакционную способность α -аминокислот и дипептидов в *N*-ацилировании нами было проведено квантово-химическое моделирование различных вариантов сольватной оболочки аниона глицина в водных растворах 2-пропанола. Были рассчитаны структурные и энергетические характеристики комплексов: $(Gly^-) \cdot (H_2O)_3 \cdot (i-PrOH)_3$ (V), $(Gly^-) \cdot (H_2O)_5 \cdot (i-PrOH)_2$ (VI), $(Gly^-) \cdot (H_2O)_8 \cdot (i-PrOH)_2$ (VII), $(Gly^-) \cdot (H_2O)_{10} \cdot (i-PrOH)$ (VIII), $(Gly^-) \cdot (H_2O)_{10}$ (IX), а также не сольватированного глицинат-иона (IV) (табл. 3.33). На рис. 3.11 приведен пример одной из оптимизированных структур.

Из данных табл. 3.33 видно, что все моделируемые комплексы весьма устойчивы, о чем свидетельствуют величины их энергий комплексообразования. Прочность комплексов повышается при увеличении числа молекул растворителя в сольват-

ной оболочке, на что указывает понижение величины ΔE_k .

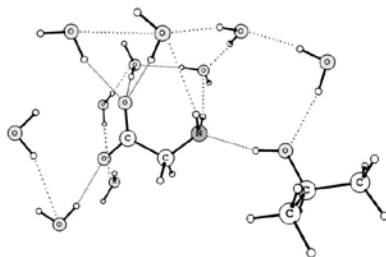


Рис. 3.11. Строение сольватокмплеса $(Gly^-) \cdot (H_2O)_{10} \cdot (i-PrOH)$

Таблица 3.33.

**Электронные и энергетические характеристики
сольватокмплесов глицинат-иона; $HF/6-31++G(d,p)$**

Состав кмплекса	X_{solv}^*	$-\Delta E_k$, кДж/моль	$E_{ВЗМО}$, эВ	$-q(NH_2)$, а.е.з.	$-q(N)$, а.е.з.
Gly^-	0	-	-5,01	0,050	0,514
$(Gly^-) \cdot (H_2O)_3 \cdot (i-PrOH)_3$	0,500	215	-6,64	0,357	0,815
$(Gly^-) \cdot (H_2O)_5 \cdot (i-PrOH)_2$	0,714	317	-7,13	0,310	0,774
$(Gly^-) \cdot (H_2O)_8 \cdot (i-PrOH)_2$	0,800	414	-7,83	0,278	0,773
$(Gly^-) \cdot (H_2O)_{10} \cdot (i-PrOH)$	0,909	456	-8,21	0,184	0,778
$(Gly^-) \cdot (H_2O)_{10}$	1,00	441	-8,02	0,124	0,751

* мольная доля воды в сольватной оболочке;

Образование комплексов (V)-(IX) вызывает существенное снижение заряда на атоме азота $q(N)$ и на аминогруппе в целом $q(NH_2)$ по сравнению с несольватированным анионом глицина (IX). Уменьшение содержания воды в составе сольватной оболочки незначительно понижает $q(N)$ и вызывает монотонное снижение $q(NH_2)$, что должно повышать реакционную способность аминогруппы в ацилировании. Вместе с тем, изменение зарядовых характеристик не позволяет объяснить сложную зависимость констант скорости от состава растворителя (рис. 3.9).

При этом привлекает внимание вид зависимости $E_{ВЗМО}$

сольватоккомплексов от молярной доли воды в сольватной оболочке X_{solv} , подобный виду зависимости константы скорости k реакции глицина с пикрилбензоатом от молярной доли воды в 2-пропанол-е X (рис. 3.12).

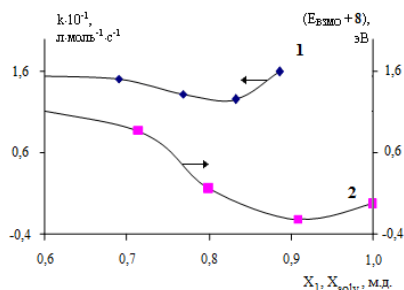


Рис. 3.12. Зависимости k реакций глицинат-иона с пикрилбензоатом от X_1 (1) и E_{BZMO} сольватоккомплексов глицинат-иона от X_{solv} (2)

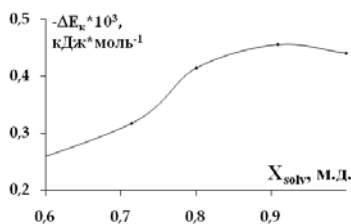


Рис. 3.13. Зависимость энергий комплексообразования (ΔE_k) сольватоккомплексов глицинат-иона от X_{solv}

Зависимость значений ΔE_k от X_{solv} имеет подобный характер, но указанная величина изменяется антибатно значениям k (рис. 3.13). Отсюда можно сделать два вывода: 1) состав сольватной оболочки глицинат-иона коррелирует с составом бинарного растворителя; 2) чем устойчивее сольват и выше энергозатраты на его разрушение перед образованием переходного состояния реакции тем меньше k реакции с эфиром. Рост доли воды в растворителе до $X_1 \approx 0,8$, по-видимому, приводит к увеличению концентрации воды в смешанных комплексах глицинат-иона V-VIII. При этом уменьшается величина отрицательного заряда аминогруппы $q(\text{NH}_2)$ и снижается реакционная способ-

ность сольваток комплексов V-VIII, что находит отражение в понижении k реакции глицинат-иона с пикрилбензоатом при увеличении X_1 в интервале 0,588–0,833 (табл. 3.30). Дальнейший рост содержания воды в 2-пропаноле ведет к увеличению доли гидратов, например, (IX). Происходящее при этом увеличение $E_{\text{ВЗМО}}$ согласуется с ростом константы скорости ацилирования глицинат-иона пикрилбензоатом при повышении X_1 до 0,886. Близкий характер зависимостей k реакций α -аминокислот и дипептидов с пикрилбензоатом от состава бинарной смеси (рис. 3.9, 3.13) позволяет предположить, что аналогичным образом изменяется характер сольватации рассматриваемых нуклеофилов компонентами растворителя вода-2-пропанол, определяющий их реакционную способность в ацилировании.

Следует отметить, что в работах по термохимии растворения аминокислот в водном диоксане и водном 2-пропаноле [73] в интересующей нас области составов зависимости энтальпий сольватации и энтальпий переноса аминокислот из воды в ее смесь с органическим компонентом от состава растворителя имеют экстремальный характер, который может быть связан с изменением состава сольватной оболочки аминокислоты. Например, для реакции глицина с пикрилбензоатом в водном 2-пропаноле минимум зависимости константы скорости от состава растворителя практически совпадает с максимумом указанных термодинамических характеристик. Такой же характер имеют зависимости квантово-химических характеристик сольваток комплексов от мольной доли воды, содержащейся в сольватной оболочке (рис. 3.14).

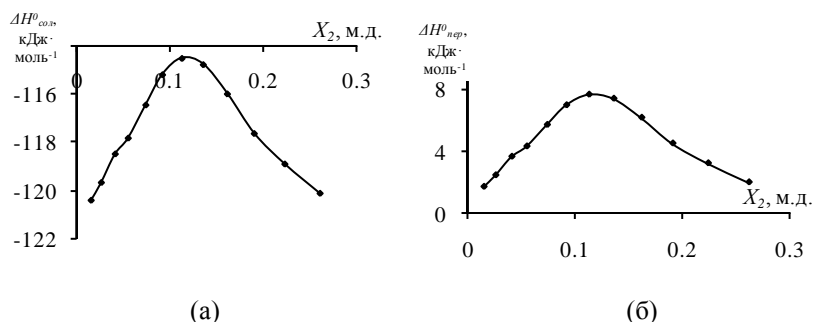


Рис. 3.14. Энтальпия сольватации глицина в водном 2-пропаноле (а) и энтальпия переноса из воды в ее смесь с 2-пропанолом (б); 298,15 К

[73]

Таким образом, данные квантово-химического моделирования указывают на определяющий вклад орбитальных взаимодействий в реакционную способность сольваток комплексов и подтверждают предположение о том, что немонотонный характер зависимости k реакций α -аминокислот и дипептидов с пикрилбензоатом от состава растворителя вода–2-пропанол обусловлен конкурентным характером специфической сольватации аминсоединений. Вместе с тем, вид зависимостей k реакций α -аминокислот с эфирами от состава водного 2-пропанола зависит как от природы аминокислоты, так и от строения эфира (рис. 3.4, 3.9) [23–26, 28], что указывает на существенный вклад в кинетику реакции сольватации переходного состояния. Роль данного фактора в механизме N -ацилирования обсуждена нами в разд. 2.4.1 на примере модельной реакции аммиака с фенилбензоатом.

3.3.3. Сравнительный анализ реакционной способности олигопептидов и α -аминокислот при взаимодействии со сложными эфирами в средах разной кислотности

Наряду с природой и составом растворителя, сильное влияние на реакционную способность α -аминокислот и дипептидов оказывает кислотность среды. Особенно важен этот фактор для процессов, протекающих в биологических объектах. Как показано в разд. 1.2, изменяя рН, можно на несколько порядков изменять концентрации реакционноспособных форм аминов, от которых зависит эффективная скорость ацилирования. В [74] установлены зависимости эффективных кинетических параметров N -ацилирования дипептидов и соответствующих α -аминокислот от кислотности среды.

Уравнение скорости реакций α -аминокислот и дипептидов с пикрилбензоатом может быть представлено в виде:

$$-\frac{dc_{\text{ац}}}{dt} = k_{\text{эф}} c_0 c_{\text{ац}} = k_{\text{н}} c_{\text{ац}} \quad (3.51)$$

где $c_0 = c^{\pm} + c^0 + c + c^{+}$ – общая концентрация всех форм α -

аминокислоты (дипептида) в растворе; c^{\pm} , c^0 , c , c^{+} – концентрации цвиттерионной, незаряженной, анионной и катионной форм; $c_{\text{ац}}$ – концентрация пикрилбензоата; $k_{\text{эф}}$ – эффективная константа скорости, $k_{\text{н}}$ – наблюдаемая в кинетическом эксперименте константа скорости.

Выше показано, что при отсутствии ощутимого вклада гидролиза эфира в наблюдаемую скорость ацилирования константы скорости реакции второго порядка к α -аминокислот и дипептидов со сложными эфирами можно рассчитать по уравнению:

$$k = k_{\text{н}}/c \quad (3.52)$$

Из уравнений (3.51) и (3.52) следует, что взаимосвязь $k_{\text{эф}}$ и k определяется уравнением:

$$k_{\text{н}} = k \cdot c = k_{\text{эф}} \cdot c_0 \quad (3.53)$$

откуда видно, что $k_{\text{эф}}$ – наблюдаемая константа скорости, отнесенная к общей концентрации α -аминокислоты (дипептида) равна:

$$k_{\text{эф}} = \frac{c}{c_0} k = \alpha k \quad (3.54)$$

Здесь $\alpha = c/c_0$ – доля анионов от общей концентрации α -аминокислоты (дипептида) в растворе.

Согласно данным [45], при изменении pH в диапазоне 4–12 доля нейтральных молекул и катионов α -аминокислот и дипептидов в растворителе вода–2-пропанол, содержащем более 10 масс. % воды, ничтожно мала, поэтому можно считать, что $c^0 + c^{+} = 0$, тогда $c_0 = c^{\pm} + c$. В этих условиях связь $k_{\text{эф}}$ с pH выражается уравнением:

$$k_{\text{эф}} = \frac{kK_{\text{II}}}{K_{\text{II}} + c_{\text{H}^{+}}} \quad (3.55)$$

где K_{II} – константа кислотной диссоциации протонированной аминогруппы α -аминокислоты (дипептида).

Учитывая уравнение (3.55), по уравнениям (3.56, 3.57) можно рассчитать эффективные значения энергии и изменения энтропии активации $E_{\text{эф}}$ и $\Delta S^{\ddagger}_{\text{эф}}$ для различных pH:

$$E_{\text{эф}} = E + \frac{\Delta H^0 c_{\text{H}^+}}{K_{\text{II}} + c_{\text{H}^+}} \quad (3.56)$$

$$\Delta S_{\text{эф}}^{\neq} = R \ln \frac{k_{\text{эф}} h}{k_{\text{B}} T} + \frac{E_{\text{эф}}}{T} \quad (3.57)$$

Здесь ΔH^0 – энтальпия диссоциации протонированной аминогруппы, h – постоянная Планка, k_{B} – константа Больцмана.

Анализ уравнения (3.55) показывает, что зависимость $\lg k_{\text{эф}}$ от pH имеет различный характер для разных интервалов кислотности среды:

а) при pH = 4–8 в связи с тем, что $K_{\text{II}} \ll C_{\text{H}^+}$, существует линейная зависимость с угловым коэффициентом, равным 1:

$$\lg k_{\text{эф}} = \lg(kK_{\text{II}}) + \text{pH} \quad (3.58)$$

б) при pH = 8–11 величины K_{II} и C_{H^+} соизмеримы, и уравнение (3.58) имеет вид:

$$\lg k_{\text{эф}} = \lg(kK_{\text{II}}) - \lg(K_{\text{II}} + C_{\text{H}^+}) \quad (3.59)$$

в) при pH = 11–13 $K_{\text{II}} \gg C_{\text{H}^+}$, следовательно:

$$\lg k_{\text{эф}} = \lg k \quad (3.60)$$

Результаты расчета эффективных значений констант скорости $k_{\text{эф}}$, энергий активации $E_{\text{эф}}$ и изменений энтропии активации $\Delta S_{\text{эф}}^{\neq}$ для реакций пикрилбензоата с *L*- α -аланил-*L*- α -аланином и β -аланил- β -аланином по уравнениям (3.55-3.57) приведены в табл. 3.34 и на рис. 3.15-3.16.

Из этих данных видно, что при pH < pK_{II} с увеличением pH среды значения $k_{\text{эф}}$ растут, а в щелочной среде при pH > pK_{II} стремятся к постоянству. Величины $E_{\text{эф}}$ с ростом pH снижаются, причем в области, близкой к pK_{II}, происходит резкое снижение $E_{\text{эф}}$ от ~80 кДж·моль⁻¹ до ~40 кДж·моль⁻¹; зависимость $\Delta S_{\text{эф}}^{\neq}$ от pH проходит при этом через максимум.

Таблица 3.34.

Эффективные кинетические параметры реакций дипептидов с
пикрилбензоатом в растворителе вода (40 масс. %) – 2-пропанол;
298 К

pH	4	5	6	7	8	9	10	11
<i>L</i> -α-аланил- <i>L</i> -α-аланин								
$-\lg k_{эф}$	4,45	3,45	2,45	1,46	0,578	0,104	0,008	0,003
$E_{эф}$	84	84	84	82	71	47	38	37
$-\Delta S_{эф}^\ddagger$	48	30	11	-2,9	16	89	118	121
β-аланил-β-аланин								
$-\lg k_{эф}$	5,15	4,15	3,15	2,15	1,16	0,209	-0,471	-0,677
$E_{эф}$	74,5	74,5	74,5	74,5	74,0	69,9	52,5	39,1
$-\Delta S_{эф}^\ddagger$	94	74	55	36	19	14	60	101

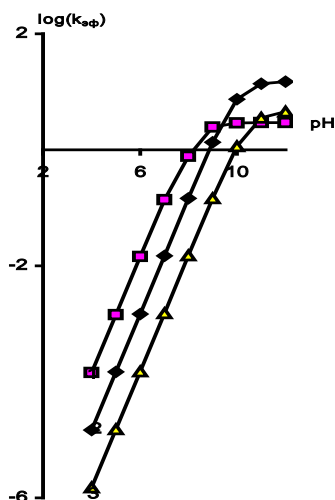


Рис. 3.15. Зависимость эффективных констант скорости реакций глицилглицина (1), глицина (2) и *L*-α-аланина (3) с пикрилбензоатом от pH

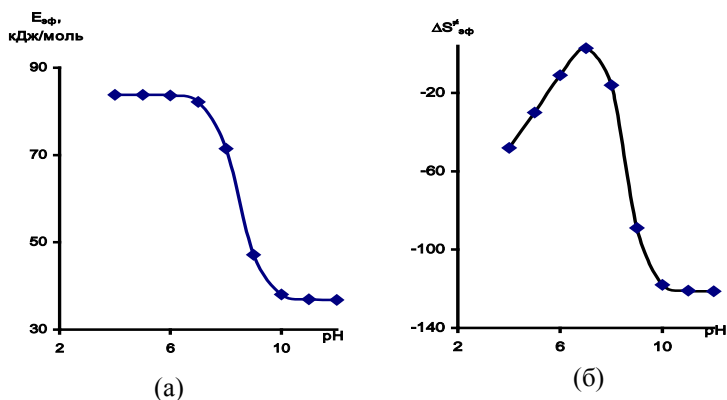


Рис. 3.16. Зависимость эффективных значений энергии (а) и энтропии (б) активации реакции L - α -аланил- L - α -аланина с пикрилбензоатом от рН в растворителе вода (40 масс.%)–2-пропанол

Отношение эффективных констант скорости ацилирования дипептидов $k_{\text{эф}}^{\text{дип}}$ и соответствующих α -аминокислот $k_{\text{эф}}^{\text{ак}}$ можно охарактеризовать с помощью коэффициента γ :

$$\gamma = \frac{k_{\text{эф}}^{\text{дип}}}{k_{\text{эф}}^{\text{ак}}} \quad (3.61)$$

В табл. 3.35 представлены рассчитанные нами по уравнению (3.61) значения γ для реакций глицина, глицилглицина, L - α -аланина и L - α -аланил- L - α -аланина с пикрилбензоатом при разных рН раствора. Из табл. 3.35 видно, что величина γ зависит от кислотности: в кислой и близкой к нейтральной средах $\gamma > 1$, т.е. более реакционноспособны дипептиды, в щелочной среде более активны в ацилировании α -аминокислоты ($\gamma < 1$). Значение рН, при котором происходит инверсия указанного отношения ($\text{pH}_{\text{инв}}$), определяется выражением:

$$\text{pH}_{\text{инв}} = \text{pK}_{\text{II дип}} - \lg(\gamma - 1) \quad (3.62)$$

Таблица 3.35.

Отношение величин $k_{\text{ф}}$ реакций дипептидов и α -аминокислот с пикрилбензоатом

	pH										γ_{κ}	γ_{T}
	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
$\gamma_{\text{Gly-Gly}/\text{Gly}}$	9,8	9,8	9,5	9,2 8,8*	6,6 1,7**	1,8	0,39	0,22	0,20	0,195 0,176* 0,063**	50 50* 27**	
$\gamma_{\text{L-}\alpha\text{-Ala-L-}\alpha\text{-Ala}/\text{L-}\alpha\text{-Ala}}$	24	24	24	23 16*	18	5,4	0,86	0,28	0,22	0,22 0,03*	110 16*	

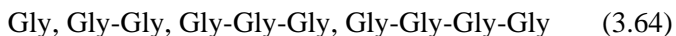
* γ , $\gamma_{\text{к}}$ и $\gamma_{\text{т}}$ для реакций с бензоилхлоридом рассчитаны по данным [49];

**для расчета использованы данные реакций с *N*-ацетилоксисукцинимидом [48].

При значениях pH = 4–8 в соответствии с уравнениями (3.58, 3.61) параметр γ можно представить следующим образом:

$$\gamma = \frac{k_{\text{дип}}}{k_{\text{ак}}} \cdot \frac{K_{\text{Пдип}}}{K_{\text{Пак}}} = \gamma_{\text{к}} \cdot \gamma_{\text{т}} \quad (3.63)$$

Здесь $\gamma_{\text{к}}$ и $\gamma_{\text{т}}$ – вклады кинетического и термодинамического факторов в реакционную способность α -аминокислот и дипептидов (см. разд. 1.2). Значения $\gamma_{\text{к}}$ и $\gamma_{\text{т}}$ для реакций глицина, глицилглицина, *L*- α -аланина и *L*- α -аланил-*L*- α -аланина с пикрилбензоатом, а также с бензоилхлоридом в водном 1,4-диоксане [49] и с *N*-ацетилоксисукцинимидом в воде [48], представлены в табл. 3.35. Анализ этих данных показывает, что кинетический фактор меньше единицы во всех рассматриваемых реакциях; термодинамический фактор вносит существенно больший вклад в эффективную скорость ацилирования. Можно полагать, что $\gamma_{\text{т}}$ значительно больше, чем $\gamma_{\text{к}}$ и в реакциях α -аминокислот и олигопептидов с другими ацилирующими агентами, что в определенных условиях может вызывать повышение эффективной скорости ацилирования с увеличением длины пептидной цепи. Рост $k_{\text{ф}}$ может быть обусловлен ростом $\gamma_{\text{т}}$, происходящим в результате уменьшения основности аминогрупп олигопептидов. В частности, в ряду:



значения pK_{II} в воде уменьшаются в следующей последовательности: 9,6; 8,13; 7,91; 7,75 [61], что ведет к увеличению γ_t . Значения k и γ_k при этом должны уменьшаться за счет снижения основности, но, благодаря преобладанию термодинамического фактора над кинетическим, эффективные константы скорости $k_{эф}$ могут расти. Подобные рассуждения справедливы и в случае α -аланина и его три- и тетрапептидов. Для проверки этого предположения методом $HF/6-31++G(d,p)$ было проведено квантово-химическое моделирование анионных форм соединений: Gly (I), Gly-Gly (II), Gly-Gly-Gly (III), Gly-Gly-Gly-Gly (IV), *L*- α -Ala (V), *L*- α -Ala-*L*- α -Ala (VI), *L*- α -Ala-*L*- α -Ala-*L*- α -Ala (VII) и *L*- α -Ala-*L*- α -Ala-*L*- α -Ala-*L*- α -Ala (VIII) (табл. 3.36).

Таблица 3.36.

**Электронные и энергетические характеристики анионов
аминокислот и олигопептидов; $HF/6-31++G(d,p)$**

Соединение	$-q(N)$, а.е.з.	$-q(NH_2)$, а.е.з.	$-E_{ВЗМО}$, эВ	$E_{НСМО}$, эВ
I	0,735	0,153	5,034	5,524
II	0,707	0,107	6,013	4,435
III	0,696	0,090	6,231	3,782
IV	0,690	0,082	6,340	3,401
V	0,685	0,102	5,034	5,279
VI	0,646	0,046	6,068	4,490
VII	0,631	0,026	6,313	3,837
VIII	0,624	0,017	6,286	3,428

Сопоставление результатов расчета соединений (I-VIII) с константами диссоциации их протонированных аминогрупп [61] свидетельствует о существовании линейных зависимостей между величинами pK_{II} и зарядами на аминогруппах $q(NH_2)$ (рис. 3.18). Заряды на атомах азота $q(N)$ аминогрупп (I-VIII) также коррелируют с величиной pK_{II} . Установленные зависимости показывают, что термодинамическая составляющая эффективной скорости реакции γ_t связана с зарядовыми характеристиками

аминогруппы. Вместе с тем, константы скорости k ацилирования анионов α -аминокислот и дипептидов также связаны с зарядами на атомах азота $q(N)$ и на аминогруппах в целом $q(NH_2)$. В частности, значения $q(N)$ и $q(NH_2)$ для дипептидов по абсолютной величине заметно меньше, чем для соответствующих α -аминокислот (табл. 3.36), что согласуется со снижением констант скорости k дипептидов по сравнению с α -аминокислотами в реакциях с различными ацилирующими агентами: сложными эфирами, бензоилхлоридом [49], *N*-ацетилоксисукцинимидом [48] (табл. 3.2-3.6, 3.9, 3.13, 3.27, 3.28, 3.30), а также с аренсульфонилхлоридами, как показано в главе 4. При этом заряды на аминогруппах глицина и глицилглицина существенно более отрицательны, чем $q(NH_2)$ *L*- α -аланина и *L*- α -аланил-*L*- α -аланина, что также согласуется с кинетическими данными (табл. 3.9, 3.13, 3.27, 3.28, 3.30). Вместе с тем, энергии ВЗМО дипептидов (II) и (VI) ниже $E_{ВЗМО}$ соответствующих α -аминокислот – (I) и (V) (табл. 3.37), что также должно снижать их реакционную способность по сравнению с α -аминокислотами. В связи с этим можно предположить, что кинетическую составляющую эффективной скорости ацилирования дипептидов γ_k характеризует как взаимодействие молекулярных орбиталей, так и заряд на аминогруппе. В этом случае значения k будут уменьшаться при переходе от (I) к (IV) и от (V) к (VIII) как за счет снижения $E_{ВЗМО}$, так и в результате уменьшения $q(NH_2)$ (табл. 3.36).

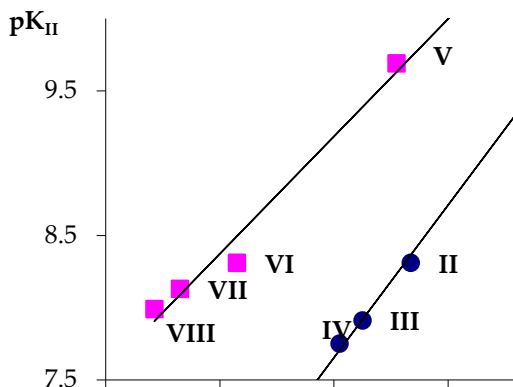


Рис. 3.17. Зависимости между pK_{II} α -аминокислот и олигопептидов [440] и величиной $q(NH_2)$, (для I-IV $r=0,999$, для V-VIII $r=0,985$)

В заключение данного раздела следует подчеркнуть, что все отмеченные выше изменения эффективных кинетических параметров ацилирования не связаны со сменой механизма, а обусловлены только изменениями концентраций реакционно-способных форм α -аминокислот и дипептидов в системе при варьировании pH среды.

3.4. Квантово-химическое моделирование механизмов взаимодействия глицина и глицилглицина с производными бензойной кислоты

Анализ представленных в литературе данных свидетельствует о том, что наибольшее единогласие существует в оценке механизмов реакций аренаминов с бензоилхлоридом: подавляющее большинство авторов, основываясь на данных эксперимента, предполагает для этих реакций S_N2 -механизм [62, 75-78]. Результаты расчета ППЭ взаимодействия бензоилхлорида с анилином, представленные в разд. 1.7, главы 1, также как ППЭ реакций аммиака и алкиламинов с бензоилхлоридом и фенилбензоатами (см. главу 2, разд. 2.4.1) подтвердили данное предположение. Для выявления механизма протекания реакций α -аминокислот и дипептидов с производными бензойной кислоты проведено квантово-химическое моделирование механизмов реакций глицина и глицилглицина с бензоилхлоридом, а также глицина с фенилбензоатом. Рассчитаны фрагменты ППЭ указанных реакций в координатах расстояния между атомами, образующими связь в продуктах реакции $r(C-N)$ и угла атаки нуклеофила на карбонильный реакционный центр - $\angle C_{Ar}CN$.

Для реакций с участием бензоилхлорида были получены однотипные фрагменты ППЭ (рис. 3.18 а, б), аналогичные ППЭ других реакций с участием бензоилхлорида. Контурная карта ППЭ реакции глицина с фенилбензоатом (рис. 3.18 в) оказалась подобной контурным картам реакций аммиака, диэтиламина и циклогексиламина со сложными эфирами (см. главу 2, разд. 2.4.1).

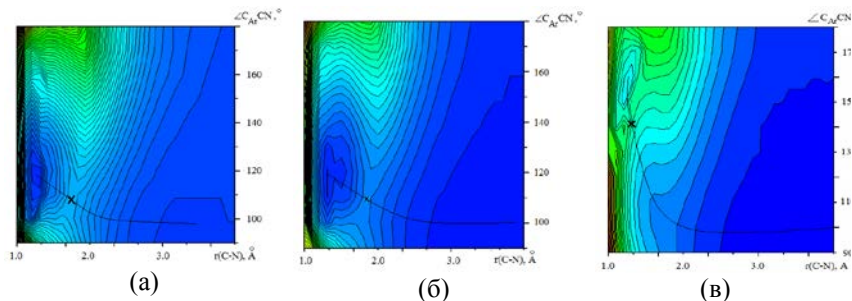


Рис. 3.18. Контурные карты ППЭ реакций глицина (а) и глицилглицина (б) с бензоилхлоридом, а также глицина с фенилбензоатом (в) в газовой фазе. Расчеты выполнены методом *HF/6-31G(d)*

Из данных рис. 3.18 видно, что все ППЭ содержат единственную седловую точку, соответствующую переходному состоянию реакции и единственный минимум, отвечающий образованию продуктов. Маршруты реакций представляют собой аксиальную атаку нуклеофила неподеленной электронной парой атома азота на π^* -орбиталь карбонильного реакционного центра под углом $\angle C_{Ar}CN \approx 100^\circ$. При сближении молекул реагентов угол атаки несколько увеличивается - до 110° в переходных состояниях реакций с участием бензоилхлорида и до 140° - в реакции с фенилбензоатом. В результате активированные комплексы имеют тетраэдрическое (в реакциях бензоилхлорида) или близкое к тетраэдрическому (с фенилбензоатом) строение, атом углерода находится в состоянии sp^3 -гибридизации (табл. 3.37, рис. 3.19). Продукты реакций с участием фенилбензоата образуются при дальнейшем увеличении угла $\angle C_{Ar}CN$ до 160° без изменения расстояния $r(C-N)$, а в реакциях бензоилхлорида продукты образуются при $\angle C_{Ar}CN = 120^\circ$ и $r(C-N) = 1,3-1,4 \text{ \AA}$, что соответствует нормальной длине амидной связи и возвращению карбонильного атома углерода в sp^2 -гибридное состояние.

Таблица 3.37.

Параметры активированных комплексов газофазных реакций глицин + бензоилхлорид (I), глицилглицин + бензоилхлорид (II) и глицин + фенилбензоат (III)

Параметр	Активированный комплекс		
	I	II	III
$r(\text{C-N})$, Å	1,800	1,850	1,300
$P(\text{C-N})$	0,37	0,31	0,76
$r(\text{C-Cl})$, Å	2,037	2,001	1,830
$P(\text{C-Cl})$	0,78	0,81	0,42
Степень образования связи C-N	0,34	0,29	0,71
Степень разрыхления связи C-Cl	0,22	0,19	0,56
$\angle \text{C}_{\text{Ar}}\text{CN}$, °	110	110	140,0
$q(\text{N})$, а.е.з.	-0,847	-0,892	-0,760
$q(\text{C})$, а.е.з.	0,529	0,509	0,791
$E_{\text{расч}}$, кДж·моль ⁻¹	118	121	367

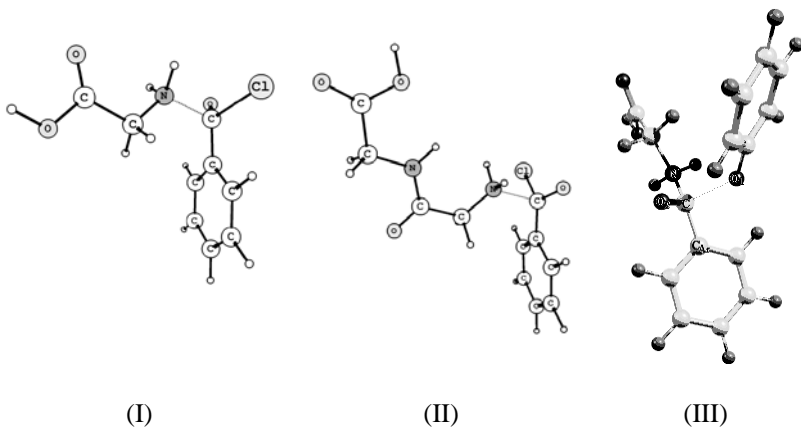


Рис. 3.19. Модели активированных комплексов реакций глицина (I) и глицилглицина (II) с бензоилхлоридом, а также глицина с фенилбензоатом (III) в газовой фазе.

Присутствие единственной седловой точки, соответствующей единственному переходному состоянию, и отсутствие минимумов, соответствующих образованию ТПП, на контурных картах ППЭ реакций указывают на их протекание в одну стадию

по бимолекулярному согласованному механизму (рис. 3.18), что согласуется с результатами экспериментальных и теоретических исследований других реакций ацилирования с участием бензоилхлорида.

Образование связей C-N в переходных состояниях всех реакций несколько опережает разрыхление связей C-Cl и C-O₁, на что указывают степени образования и разрыхления этих связей (табл. 3.37). Это обстоятельство, вместе с суммой порядков изменяющихся связей, превышающей единицу, указывают на образование «сжатого» ТПП-подобного переходного состояния, что, в свою очередь, подтверждает протекание реакции по согласованному механизму.

Рассчитанные энергии активации реакций глицина и глицилглицина с бензоилхлоридом (табл. 3.37) имеют близкие значения, что хорошо согласуется с данными кинетического эксперимента (табл. 3.3) [49]. При этом рассчитанная энергия активации реакции глицина с фенилбензоатом (табл. 3.37) в 3 раза превышает рассчитанные величины $E_{расч}$ его реакций с бензоилхлоридом и сульфонилхлоридами (см. табл. 4.10, глава 4), что согласуется с существенно меньшей реакционной способностью фенилбензоатов в ацилировании по сравнению с хлорангидридами бензойной и бензолсульфоновых кислот (см. табл. 3.3, 4.2 и 4.5). Значительное превышение расчетных энергий активации (табл. 3.37) по сравнению с экспериментальными (табл. 3.3, 3.7, 3.12, 3.23, 3.32) связано с тем, что моделирование проводилось без учета сольватации реагентов и переходного состояния. В разд. 2.4.1 нами было показано, что специфическая сольватация компонентами растворителя существенно снижает энергетический барьер реакций ацилирования. Таким образом, результаты моделирования согласуются с кинетическими данными реакций ацилирования α -аминокислот.

Резюмируя содержание главы 3, следует подчеркнуть следующее. Скорость взаимодействия реакционноспособных форм α -аминокислот и дипептидов со сложными эфирами определяется строением нуклеофила, природой и составом растворителя и температурой, причем в одинаковых условиях константы скорости ацилирования α -аминокислот k существенно выше кон-

стант скорости ацилирования соответствующих дипептидов, что согласуется с более высокой основностью аминокислот и зарядовыми характеристиками их аминогрупп. Наряду с этим скорость обсуждаемых реакций связана с орбитальными характеристиками нуклеофильных агентов и сложных эфиров.

Влияние изученных растворителей на скорость процессов ацилирования аминоксоединений определяется, в первую очередь, перестройкой сольватных оболочек нуклеофилов, происходящей при изменении состава среды, что находит отражение в сложном характере зависимостей констант скорости реакций от содержания воды в бинарной системе.

Важнейшим фактором, определяющим эффективные кинетические параметры изученных реакций является кислотность среды: изменение pH раствора в диапазоне 4-9 изменяет эффективные константы скорости ацилирования $k_{эф}$ на 4-5 порядков. От pH среды зависит и соотношение $k_{эф}$ α -аминокислот и соответствующих им дипептидов: в кислой, нейтральной и слабощелочной средах более высокие значения $k_{эф}$ имеют дипептиды, а в сильнощелочной – аминокислоты. Установленное нами преобладание вклада термодинамического фактора в эффективную скорость реакции над кинетическим фактором позволяет сделать вывод о том, что в поликонденсационных процессах пептидообразования скорость образования полипептидов может превышать скорость образования олигопептидов. При этом следует в очередной раз подчеркнуть, что все обнаруженные закономерности влияния pH на эффективные кинетические параметры амидо(пептидо)образования связаны лишь с протонированием и депротонированием функциональных групп α -аминокислот и дипептидов и не позволяют судить о механизмах протекания реакций (см. разд. 1.2).

Данные квантово-химического моделирования механизмов реакций глицина и глицилглицина с хлорангидридом и фениловым эфиром бензойной кислоты дают основания для вывода о том, что все изученные реакции протекают в 1 стадию в соответствии с согласованным бимолекулярным механизмом нуклеофильного замещения, который, согласно результатам наших расчетов, реализуется также в реакциях образования

амидов и сульфамидов кислот с участием аммиака, ароматических, смешанных и алифатических аминов.

Единство механизмов процессов образования амидов карбоновых и сульфоновых кислот, как показано нами выше (см. главы 1, 2), проявляется в общности ряда закономерностей указанных реакций. Вместе с тем, реакционная способность аминокислот (дипептидов) в ацилировании имеет ряд особенностей, связанных с наличием в их молекулах карбоксильной (пептидной) группы в α -положении к реакционному центру, а также с образованием ими в растворе нескольких форм, способных участвовать в целевой реакции.

Список литературы

1. Hanuš, L. N-Acyl amino acids and their impact on biological processes / L. Hanuš, E. Shohami, I. Bab, R. Mechoulam // *Biofactors*. - 2014. - V. 40, № 4. - P. 381-388.
2. Burstein, S.H. Oxidative metabolism of anandamide / S. H. Burstein, R. G. Rossetti, B. Yagen, R. B. Zurier // *Prost. Lipid Mediat.* - 2000. - V. 61, № 1-2. - P. 29-41.
3. Gustafsson, S. B. Cannabinoid receptor-independent cytotoxic effects of cannabinoids in human colorectal carcinoma cells: synergism with 5-fluorouracil / S. B. Gustafsson, T. Lindgren, M. Jons-son, S. O. P. Jacobsson // *Cancer Chemother. Pharmacol.* - 2009. - V. 63, № 4. - P. 691-701.
4. Ikeda, Y. Identification of N-arachidonylglycine, U18666A, and 4-androstene-3,17-dione as novel insulin secretagogues / Y. Ikeda, H. Iguchi, M. Nakata, R. X. Ioka, T. Tanaka, S. Iwasak, K. Magoori, S. Takayasu, T. T. Yamamoto, T. Kodama, T. Yada, T. Sakurai, M. Yanagisawa, J. Sakai // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* - 2005. - V. 333, № 3. - P. 778-786.
5. Dumont, S. Two new lipoamino acids with complementary modes of action: new prospects to fight out against skin ageing / S. Dumont, L. Cattuzzato, G. Trouve, N. Chevrot, C. Stolz // *Int. J. Cosmet. Sci.* - 2010. - V. 32, № 1. - P. 9-27.
6. Schachter, D. Glycine N-acylase: purification and properties / D. Schachter, J. V. Taggart // *J. Biol. Chem.* - 1954. - V. 208, № 1. - P. 263-275.

7. Waluk, D. P. Biosynthesis and physiological functions of N-acyl amino acids: Doctoral thesis / Waluk Dominic Pavel. - Stockholm, 2012. - 58 p. - Bibliogr.: p. 48-58.
8. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. - 15-е изд. - М.: Новая Волна, 2006. - 1206 с.
9. Merck Index / Ed. by Budavari S. - 11th ed. - N. Y.: Merck&Co., Rahway, 1989. - P. 1400-1416.
10. Михалкин, А.П. Получение, свойства и применение N-ацил- α -аминокислот / А.П. Михалкин // Успехи химии. - 1995. - Т. 64, № 3. - С. 275-292.
11. Гершкович, А.А. Химический синтез пептидов / А.А. Гершкович, В.К. Кибирев. - Киев: Наук. Думка, 1992. - 640 с.
12. Um, I.-H. Structure – reactivity correlations in nucleophilic substitution reactions of Y-substituted phenyl X-substituted benzoates with anionic and neutral nucleophiles / I.-H. Um, J.-Y. Lee, M. Fujio, Y. Tsuno // Org. Biomol. Chem. - 2006. - V. 4, № 15. - P. 2979-2985.
13. Хрипкова, Л. Н. Термодинамика диссоциации и кинетика N-ацилирования α -аминокислот 4-нитрофениловым эфиром бензойной кислоты в растворителе вода – пропанол-2: дис... канд. хим. наук / Хрипкова Лариса Николаевна. - Иваново, 2003. - 139 с. - Библиогр.: с. 125-137.
14. Щербакова, Ю.С. Влияние строения сложного эфира на реакцию его взаимодействия с глицином в водно-органическом растворителе / Ю.С. Щербакова, А.И. Садовников, Л.В. Курицын, Л.Н. Хрипкова, А.Ю. Ильина // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2007. - Т.50, вып.5. - С. 126-128.
15. Курицын, Л.В. Кинетика N-ацилирования глицина бензоилхлоридом в растворителе вода – диоксан / Л.В. Курицын, Н.В. Калинина, А.К. Кампал // Журнал органической химии. - 1988. - Т. 24, № 12. - С. 2562-2567.
16. Калинина Н.В. Термодинамика диссоциации и реакционная способность α -аминокислот, дипептидов и аминокислот в растворителе вода-диоксан: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.04 / Калинина Наталья Владимировна. - Иваново, 1994. - 158 с. Библиогр.: с. 130-147.
17. Um, I.-H. Effect of nonleaving group on the reaction rate and mechanism: aminolyses of 4-nitrophenyl acetate, benzoate and

phenyl carbonate / I.-H. Um, H.R. Park, E.Y. Kim // Bull. Korean Chem. Soc. - 2003. - V. 24, № 9. - P. 1251-1255.

18. Um, T.-I. Kinetic study on nucleophilic displacement reactions of 2-chloro-4-nitrophenyl X-substituted-benzoates with primary amines: reaction mechanism and origin of the α -effect / T.-I. Um, M.-Y. Kim, T.-E. Kim, I.-H. Um // Bull. Korean Chem. Soc. - 2014. - V. 35, № 2. - P. 436-440.

19. Jencks, W.P. Nonlinear structure-reactivity correlations. The reactivity of nucleophilic reagents toward esters / W.P. Jencks, M. Gilchrist // J. Amer. Chem. Soc. - 1968. - V. 90, № 10. - P. 2622-2637.

20. Курицын, Л.В. Влияние растворителя вода-N,N-диметилацетамид на кинетику N-ацилирования α -аминокислот сложными эфирами бензойной кислоты / Л.В. Курицын, Н.Н. Михеева, Н.В. Калинина, Ю.С. Дорофеева // Вестник ИвГУ. - 2007. - Вып. 3. - С. 33-38.

21. Курицын, Л.В. Кинетика N-ацилирования α -аминокислот сложными эфирами в растворителе вода-N,N-диметилформамид / Л.В. Курицын, Н.Н. Михеева, Н.В. Калинина, Ю.С. Дорофеева // Вестник ИвГУ. - 2007. - Вып. 3. - С. 27-33.

22. Курицын, Л.В. Влияние состава растворителя диметилсульфоксид-вода на кинетику N-ацилирования α -аминокислот сложными эфирами бензойной кислоты / Л.В. Курицын, Н.В. Калинина, Ю.С. Дорофеева // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2010. - Т. 53, вып. 2. - С.45-47.

23. Садовников, А. И. Амидообразование: влияние строения реагентов, свойств среды и температуры: дис... докт. хим. наук: 02.00.03; 02.00.04 / Садовников Александр Иванович. - Иваново, 2007. - 310 с. Библиогр.: с. 271-310.

24. Курицын, Л.В. Кинетика реакции N-ацилирования глицина и L-пролина 4-нитрофениловым эфиром 4-нитробензойной кислоты в водно-органических средах / Л.В. Курицын, А.Ю. Лебедухо, А.И. Садовников // Журн. общ. химии. - 2003. - Т. 73, вып. 4. - С. 600-602.

25. Щербакова, Ю. С. Кинетика реакции N-ацилирования α -аминокислот сложными эфирами в водно-органических средах:

дис... канд. хим. наук: 02.00.04 / Щербакова Юлия Сергеевна. - Иваново, 2005. - 125 с. - Библиогр.: с. 109-121.

26. Хрипкова, Л.Н. Кинетика N-ацилирования α -аминокислот 4-нитрофениловым эфиром бензойной кислоты в растворителе вода-2-пропанол / Л.Н. Хрипкова, Л.В. Курицын, Н.В. Калинина, А.И. Садовников // Журн. общ. химии. - 2004. - Т. 74, вып. 10. - С. 1665–1668.

27. Курицын, Л. В. Расчет трансмиссионного коэффициента реакции N-ацилирования α -аминокислот 4-нитрофениловым эфиром бензойной кислоты в растворителе вода – пропанол-2 / Л. В. Курицын, А. И. Садовников, Л. Н. Хрипкова, Н. В. Калинина // Вестник ИвГУ. - 2003. - Вып. 3. - С. 48–53.

28. Курицын, Л. В. К кинетике ацилирования α -аминокислот сложными эфирами карбоновых кислот в водно-органических растворителях / Л. В. Курицын, Л. Н. Хрипкова, А. Ю. Лебедухо, Ю. С. Щербакова. - М., 2002. - Деп. В ВИНТИ. № 655-B2002.

29. Литвиненко, Л. М. Аминолиз активированных эфиров N-защищенных аминокислот в апротонных растворителях. Влияние уходящей в электрофильном реагенте группы / Л. М. Литвиненко, В. А. Савелова, Л. П. Дрижд // Журн. орг. химии. - 1975. - Т. 11, № 9. - С. 1841-1847.

30. Космынин, В. В. О механизме образования пептидной связи в неводной среде / В. В. Космынин, Ю. А. Шаранин, Л. М. Литвиненко, В. А. Савелова // Реакц. способность орган. соединений. - 1972. - Т. 9, вып. 4. - С. 977-997.

31. Литвиненко, Л. М. Каталитическое влияние карбоновых кислот на процесс образования пептидной связи / Л. М. Литвиненко, В. В. Космынин, Ю. А. Шаранин, Л. П. Дрижд // Реакц. способность орган. соединений. - 1972. - Т. 9, вып. 4. - С. 999-1017.

32. Литвиненко, Л. М. Аминолиз активированных эфиров N-защищенных аминокислот в апротонных растворителях. Влияние боковой группы аминокислоты и природы ацилируемого амина / Л. М. Литвиненко, В. А. Савелова, Л. П. Дрижд, В. И. Еня // Журн. орг. химии. - 1975. - Т. 11, № 9. - С. 1848-1852.

33. Литвиненко, Л. М. Каталитическая активность 2-оксипиридина в реакции пептидообразования / Л. М. Литвиненко, Ю. А. Шаранин, Л. П. Дрижд, В. А. Савелова // Журн. общ.

химии. - 1973. - Т. 43, № 8. - С. 1824-1829.

34. Литвиненко, Л. М. Уксусная кислота - высокоэффективный катализатор пептидообразования / Л. М. Литвиненко, Ю. А. Шаранин, В. В. Космынин, Л. П. Дрижд // Докл. АН СССР. - 1971. - Т. 200, № 4. - С. 854-857.

35. Савелова, В. А. Аминолиз активированных эфиров N-защищенных аминокислот в апротонных растворителях при катализе первичными и третичными аминами / В. А. Савелова, Л. П. Дрижд, Л. М. Литвиненко // Укр. хим. журн. - 1976. - Т. 42, № 9. - С. 950-955.

36. Космынин, В.В. Образование пептидной связи в условиях межфазного переноса. Влияние структуры катализатора / В.В. Космынин, Л.Н. Кайда, В.А. Савелова, Н.А. Мирошниченко // Журн. орг. химии. - 1987. - Т. 23, № 12. - С. 2617-2623.

37. Космынин, В.В. Образование пептидной связи в условиях межфазного переноса. Влияние структуры аминокислоты / В.В. Космынин, Л.Н. Кайда, В.А. Савелова, Н.А. Таран // Журн. орг. химии. - 1987. - Т. 23, № 12. - С. 2612-2617.

38. Литвиненко, Л.М. Синтез N-защищенных дипептидов в условиях межфазного переноса / Л.М. Литвиненко, В.В. Космынин, Л.Н. Кайда // Журн. орг. химии. - 1986. - Т. 22, № 4. - С. 877-878.

39. Космынин, В.В. Образование пептидной связи в условиях межфазного переноса. Влияние pH / В.В. Космынин, Л.Н. Кайда, В.А. Савелова, Литвиненко Л.М. // Журн. орг. химии. - 1987. - Т. 23, № 7. - С. 1782-1787.

40. Космынин, В.В. Образование пептидной связи в условиях межфазного переноса. Кинетика реакции в двухфазной системе, водной и органической фазах / В.В. Космынин, Л.Н. Кайда, В.А. Савелова, Л.М. Литвиненко // Журн. орг. химии. - 1987. - Т. 23, № 7. - С. 1775-1781.

41. Ronwin, E. Solvent significance in the mechanism of direct acylation. Reaction in cyclic esters / E. Ronwin, D.E. Horn // J. Org. Chem. 1965. - V. 30, № 8. - P. 2821-2826.

42. Ronwin, E. Studies on the mechanism of the direct acylation of amino acid and related compounds in nonaqueous solvents / E. Ronwin, C.B. Warren // Org. Chem. - 1964. - V. 29, № 8. - P. 2276-2279.

43. Даниэльс, Ф. Физическая химия / Ф. Даниэльс, Р. Олберти. - М.: Мир, 1978. - 648 с.
44. Wada, G. On the ratio of zwitterions form to uncharged form of glycine at equilibrium in various aqueous media / G. Wada, E. Tamura, M. Okina // Bull. Chem. Soc. Jpn. - 1982. - V. 55, № 10. - P. 3064-3067.
45. Курицын, Л. В. Учет различных ионных форм аминокислот при расчете константы скорости N-ацилирования / Л. В. Курицын, Н. В. Калинина // Журн. физ. химии. - 1996. - Т. 70, № 12. - С. 2168-2170.
46. Бабаев, Э.Ф. Кинетика и механизм реакции N-ацилирования α -аминокислот в солевой форме бензоилхлоридом / Э.Ф. Бабаев, З.Г. Сафаров, М.Ф. Бахманов, О.А. Нариманбеков. - Деп. в ВИНИТИ 04.01.89. № 625-В 89.
47. Бабаев, Э.Ф. Кинетика и механизм реакции N-ацилирования α -аминокислот в солевой форме ацетилхлоридом / Э.Ф. Бабаев, З. Г. Сафаров, М.Ф. Бахманов, О.А. Нариманбеков. - Деп. в ВИНИТИ 04.01.89. № 626-В 89.
48. Hirata, H. Kinetic studies on the reactions of N-acyloxysuccinimides with various aminoacids in aqueous solution / H. Hirata, S. Nakasato // J. Jpn. Oil Chem. Soc. - 1983. - V. 35, № 6. - P. 438-443.
49. Курицын, Л.В. Реакционная способность аминогрупп α -аминокислот и дипептидов в реакции с бензоилхлоридом в растворителе диоксан – вода / Л.В. Курицын, Н.В. Калинина // Журн. орг. химии. - 1994. - Т. 30, № 5. - С. 723-725.
50. Потапов, В.М. Стереохимия / В.М. Потапов. - М.: Химия, 1976. - 696 с.
51. Шахпаронов, М.И. Механизмы быстрых процессов в жидкостях / М.И. Шахпаронов. - М.: Высш. шк., 1980. - 352 с.
52. Кочетова, Л.Б. Реакционная способность аммиака в ацилировании 4-нитрофениловым эфиром бензойной кислоты в системе вода–2-пропанол / Л.Б. Кочетова, Н.В. Калинина, Л.В. Курицын, Т.П. Кустова // Журн. общ. химии. - 2011. - Т.81, вып.10. - С. 1661-1667.
53. Кочетова, Л.Б. Влияние среды и структуры фениловых эфиров бензойной кислоты на скорость ацилирования аммиака / Л.Б. Кочетова, Н.В. Калинина, Л.В. Курицын, Т.П. Кустова,

Н.Р. Ишкулова // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2011. - Т. 54, вып. 11. - С. 69-73.

54. Кочетова, Л.Б. Кинетика и механизм реакций ацильного переноса. Часть 3. Реакционная способность глицина и аммиака в реакциях ацильного переноса / Л.Б. Кочетова, Е.В. Никитина, Н.В. Калинина, Л.В. Курицын, Т.П. Кустова // Бутлеровские сообщения. - 2012. - Т. 30, № 6. - С. 81-88.

55. Ишкулова, Н. Р. Реакционная способность α -аминокислот в N-ацилировании эфирами бензойной кислоты в водном диоксане / Н. Р. Ишкулова, Л. Е. Опарина, Л. Б. Кочетова, Т. П. Кустова, Н. В. Калинина, Л.В. Курицын // Журн. общ. химии. - 2010. - Т. 80, вып. 5. - С. 794-797.

56. Курицын, Л.В. Влияние растворителя вода-2-пропанол на реакционную способность α -аминокислот и дипептидов в N-ацилировании пикрилбензоатом / Л.В. Курицын, Н.В. Калинина, Л.Б. Кочетова, Т.П. Кустова // Журн. общ. химии. - 2012. - Т. 82, вып. 11. - С. 1814-1819.

57. Кочетова, Л.Б. Кинетика и механизм реакций ацильного переноса. Часть 6. Квантово-химическая интерпретация реакционной способности дипептидов и аминокислот в процессах образования амидов и сульфамидов кислот / Л.Б. Кочетова, Н.В. Калинина, Т.П. Кустова, Л.В. Курицын // Бутлеровские сообщения. - 2013. - Т. 36, № 12. - С. 97-104.

58. Кочетова, Л. Б. Кинетика и механизм реакций ацильного переноса. Часть 10. Реакционная способность дипептидов и эфиров карбоновых кислот при их взаимодействии в водных растворах 1,4-диоксана / Л. Б. Кочетова, Н. В. Калинина, Ю. Э. Грабчилева, К. А. Симонова, Т. П. Кустова // Бутлеровские сообщения. - 2015. - Т. 43, №7. - С. 1-11.

59. Опарина, Л. Е. Влияние растворителя на кинетику реакций α -аминокислот с активированными нитрогруппой фениловыми эфирами бензойной кислоты / Л. Е. Опарина, Н. Р. Ишкулова, Л. Б. Кочетова, Н. В. Калинина, Л. В. Курицын, Т. П. Кустова // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2011. - Т. 54, вып. 2. - С. 56-59.

60. Кочетова, Л.Б. Реакционная способность L-лизина и L-орнитина в реакциях с 4-нитрофенилацетатом и пикрилбензоатом в водных растворах 1,4-диоксана / Л.Б. Кочетова, Н.В. Калинина, Д.С. Соловьева, О.Ю. Дидина, Л.В. Курицын, Т.П. Кустова // Бутлеровские

сообщения. - 2016. - Т. 45, № 1. - С. 145-152.

61. IUPAC stability constants database SCUERY © 2005, IUPAC and Academic Software SCQUERY Version 5.20. / Compiled by Pettit L.D., Powell H.K.J., UK Data version = 4.37.

62. Олейник, Н.М. Закономерности действия органических катализаторов в неводных средах при переносе ацильных групп: дис. ... докт. хим. наук: 02.00.03 / Олейник Николай Максимович. - Донецк, 1984. - 464 с. - Библиогр.: с. 406-454.

63. Кочетова, Л.Б. Кинетический закономерности и механизмы реакций амидообразования: дис. ... докт. хим. наук: 02.00.04 / Кочетова Людмила Борисовна. - Иваново, 2017. - 355 с. - Библиогр.: с. 288-335.

64. Бородин, В. А. Математические задачи химической термодинамики / В. А. Бородин, В. П. Васильев, Е. В. Козловский. - Новосибирск: Наука, 1985. - С. 219.

65. Белоусов, В. П. Тепловые свойства растворов неэлектролитов / В. П. Белоусов, А. Г. Морачевский, М. Ю. Панов. - Л.: Химия, 1981. - 264 с.

66. Gutman, V. The donor-acceptor approach to molecular interaction / V. Gutman. - N. Y.: Plenum Press, 1978. - 279 p.

67. Потапов, А. А. Диэлектрические свойства водно-диоксанового раствора / А. А. Потапов // Журн. общей химии. - 1998. - Т. 68, вып. 4. - С. 556-561.

68. Ahn-Ercan, G. Structural and dielectric properties of 1,4-dioxane – water mixtures / G. Ahn-Ercan, H. Krienke, G. Schmeer // J. Mol. Liquids. - 2006. - V. 129, № 1-2. - P. 75-79.

69. Кинетика реакций ацильного переноса / Л. В. Курицын [и др.]; под ред. Л. В. Курицына. - Иваново: Иван. гос. ун-т, 2006. - 260 с.

70. Um, I. H. The effect of solvent on reactions of p-nitrophenyl acetate with alicyclic secondary amines and with anionic nucleophiles in MeCN-H₂O mixtures of varying compositions / I.-H. Um, E.H. Shin, D.S. Kwon / Bull. Korean Chem. Soc. - 1996. - V. 17, № 3. - P. 234-239.

71. Кустова, Т.П. Аренсульфонилирование аминов, аренкарбогидразидов и аминокислот: влияние строения реагентов и эффекты среды: дис... докт. хим. наук: 02.00.03: 02.00.04 / Кустова Татьяна Петровна. - Иваново, 2008. - 404 с. - Библиогр.: с. 238-293.

72. Кустова, Т. П. Кинетика ацилирования анилина 4-нитробензолсульфохлоридом в водно-органических средах / Т. П. Кустова, Л. В. Курицын, А. О. Седова // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 1998. - Т. 41, вып. 1. - С. 44-46.
73. Смирнов, В. И. Энтальпии растворения глицина в смесях *n*-пропанол – вода и изопропанол – вода при 298,15 К / В. И. Смирнов, В. Г. Баделин // Журн. физ. химии. - 2003. - Т. 77, вып. 5. - С. 803-806.
74. Курицын, Л.В. Влияние pH на реакционную способность дипептидов и α -аминокислот в N-ацилировании / Л.В. Курицын, Н.В. Калинина, Л.Б. Кочетова // Журн. общ. химии. - 2012. - Т. 82, вып. 11. - С. 1820-1824.
75. Курицын, Л. В. Исследование влияния природы растворителя и строения реагентов на скорость ацилирования ароматических аминов: дис... докт. хим. наук: 02.00.03/ Курицын Лев Викторович. - Иваново, 1975. - 367 с. - Библиогр.: с. 339-362.
76. Литвиненко, Л. М. Органические катализаторы и гомогенный катализ / Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник. - Киев: Наукова думка, 1981. - 259 с.
77. Литвиненко, Л. М. Механизмы действия органических катализаторов. Основной и нуклеофильный катализ / Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник. - Киев: Наукова думка, 1984. - 264 с.
78. Савелова, В. А. Механизмы действия органических катализаторов. Бифункциональный и внутримолекулярный катализ / В. А. Савелова, Н. М. Олейник. - Киев: Наукова думка, 1990. - 294 с.

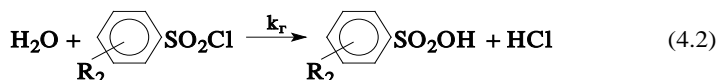
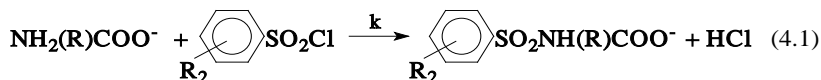
Глава 4

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ α -АМИНОКИСЛОТ И ДИПЕПТИДОВ В АРЕНСУЛЬФОНИЛИРОВАНИИ

В настоящее время заметно возрос интерес к сульфонил-замещенным азотсодержащим системам, получены десятки тысяч сульфонильных производных аминов и аминокислот. Сульфамиды относятся к числу привилегированных объектов изучения медицинской химии. Интерес к закономерностям образования связи N—S в биологических объектах объясняется важной ролью производных сульфоновых кислот в ингибировании ряда ферментов [1-3]. Органические соединения, содержащие азот и серу, широко применяются при изучении количественных соотношений структура-активность, поэтому знание кинетических закономерностей ацилирования с участием аренсульфонилхлоридов полезно для выбора оптимальных условий синтеза (температура, растворитель) уже на стадии создания комбинаторных библиотек сульфониламидов, что значительно снижает финансовые и временные затраты. Однако на сегодняшний день сведения о методах синтеза сульфонильных производных аминокислот, пригодных для реализации в промышленности, весьма ограничены. Все это делает актуальными исследования реакционной способности α -аминокислот в аренсульфонилировании в рамках одного из приоритетных направлений развития современной химии - химии живого.

Кинетика реакций α -аминокислот и дипептидов с хлорангидридами ароматических сульфокислот до недавнего времени не изучалась, что объясняется рядом причин, основные среди которых – практическая нерастворимость α -аминокислот и дипептидов в органических средах и сильный гидролиз сульфонилхлоридов в воде, подавляющий аренсульфонилирование; отсутствие необходимых для расчета констант скорости реакций данных по термодинамике диссоциации этих амфолитов в водно-органических растворителях; необходимость строгого контроля кислотности рабочих растворов, от которой зависит соотношение скоростей гидролиза и аренсульфонилирования.

Реакционная способность ряда α -аминокислот и дипептидов по отношению к аренсульфонилхлоридам исследована нами в бинарных смесях воды с 2-пропанолом и 1,4-диоксаном [4-10]. Кинетику аренсульфонилирования изучали спектрофотометрически ($\lambda=242$ нм), за скоростью реакций следили по изменению концентрации сульфонилхлорида. Концентрация α -аминокислоты (дипептида) в растворе превышала концентрацию ацилирующего агента не менее, чем в 100 раз. Значения pH среды находились в диапазоне 6,5-7,5. Единственной реакционноспособной формой α -аминокислот и дипептидов в рабочем растворе являлись их анионы, параллельно с их аренсульфонилированием (4.1) в системе протекал гидролиз сульфонилхлорида (4.2):



Здесь R: $\text{CH}(\text{R}_1)$ для α -аминокислот, $\text{CH}(\text{R}_1)\text{--CONHCH}(\text{R}_3)$ – для дипептидов, R_1 , R_3 – алифатические радикалы, R_2 – заместитель в сульфонилхлориде; k и k_r – константы скорости реакций аренсульфонилирования и гидролиза сульфонилхлорида.

Скорость изменения концентрации ацилирующего агента ($c_{\text{aц}}$) в условиях эксперимента определялась уравнением:

$$\frac{dc_{\text{aц}}}{d\tau} = (k_r + \frac{kK_{\text{II}}}{c_{\text{H}^+}} \cdot c_0) c_{\text{aц}} = k_{\text{н}} c_{\text{aц}} \quad (4.3)$$

где c_0 – общая концентрация всех форм α -аминокислоты (дипептида) в растворе, $k_{\text{н}}$ – наблюдаемая константа скорости, K_{II} – константа второй ступени кислотной диссоциации α -аминокислоты или дипептида, c_{H^+} – концентрация ионов водорода в растворе.

Выражение для наблюдаемой константы скорости реакции k_n имеет вид:

$$k_n = k_r + \frac{kK_{II}}{c_{H^+}} \cdot c_0 \quad (4.4)$$

Линейную зависимость (4.4) использовали для расчета эффективной константы скорости $k_{эф}$:

$$k_{эф} = \frac{kK_{II}}{c_{H^+}} \quad (4.5)$$

4.1. Влияние растворителя на кинетику реакций α -аминокислот и дипептидов с сульфонилхлоридами

Изучение кинетики аренсульфонилирования α -аминокислот: глицина, *DL*- α -аланина, *DL*-валина, *DL*-лейцина, *L*-изолейцина, *DL*-метионина, *DL*-треонина, *DL*-серина и *L*-пролина 3-нитробензолсульфонилхлоридом (3-НБСХ) в системах вода – 2-пропанол и вода – 1,4-диоксан переменного состава проводилось в диапазоне температур 298–318 К. В табл. 4.1 представлены температурные зависимости констант скорости k реакций аминокислот в водном 2-пропаноле и водном 1,4-диоксане. Кинетические параметры реакций при 298 К приведены в табл. 4.2. Для расчета значений k использовали значения K_{II} изученных соединений в водном 1,4-диоксане и водном 2-пропаноле изучаемого состава [11, 12].

Представленные в табл. 4.2 данные свидетельствуют о том, что последовательности констант скорости α -аминокислот в водном 2-пропаноле и водном 1,4-диоксане отличаются, что может быть связано с разным влиянием изученных бинарных растворителей на величины pK_{II} α -аминокислот (табл. 4.2), обусловленным, как показано в работах [11, 12], особенностями специфической сольватации α -аминокислот в указанных средах.

Анализ активационных параметров исследованных реакций (табл. 4.2) показал, что в водном 1,4-диоксане энтальпии и энтропии активации аренсульфонилирования близки по величине

Таблица 4.1.

Температурная зависимость констант скорости k^* реакций α -аминокислот с 3-нитробензолсульфонилхлоридом в водно-органических растворителях; $\omega_{H_2O} = 40$ масс. %

Т, К	$k \cdot 10^{-3}$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	$c_{H^+} \cdot 10^7$, моль·л ⁻¹	Т, К	$k \cdot 10^{-3}$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	$c_{H^+} \cdot 10^7$, моль·л ⁻¹
Вода-2-пропанол			Вода-1,4-диоксан		
<i>D,L</i> -аланин					
298	1,01	2,08	298	1,16	23,9
303	1,05	8,93	303	3,86	19,0
308	1,56	8,84	308	6,72	19,0
313	1,89	8,93	313	7,37	18,1
<i>D,L</i> -валин					
298	1,66	1,99	298	2,98	14,6
303	2,36	1,99	303	3,78	17,5
313	3,45	1,90	308	4,88	17,5
			313	5,01	17,9
<i>D,L</i> -лейцин					
298	0,081	1,05	298	1,43	1,41
303	0,101	1,61	303	1,60	1,34
308	0,126	1,86	308	1,71	1,31
313	0,145	0,87	313	2,05	1,31
<i>L</i> -изолейцин					
298	0,163	1,05	298	1,89	1,42
303	0,234	1,70	303	2,00	1,40
308	0,335	2,09	308	2,11	1,31
313	0,446	0,89	313	2,22	1,33
<i>D,L</i> -треонин					
298	0,107	0,91	298	0,38	1,41
303	0,137	1,61	303	0,40	1,34
308	0,196	1,70	308	0,41	1,31
313	0,291	2,10	313	0,45	1,31

* Ошибки в определении констант скорости не превышают 2-5%

не к соответствующим характеристикам реакций бензоилхлорида с α -аминокислотами [12]. При этом энтальпии активации реакций аренсульфонилирования в водном 2-пропаноле существенно выше, чем в водном 1,4-диоксане. Абсолютная величина

Таблица 4.2.

**Кинетические характеристики * реакций α -аминокислот с
3-нитробензолсульфонилхлоридом; 298 К**

	pK _{II} [11, 12]	k · 10 ⁻³ , л · моль ⁻¹ · с ⁻¹	ΔH^\ddagger_{298} , кДж · моль ⁻¹	$-\Delta S^\ddagger_{298}$, Дж · моль ⁻¹ · К ⁻¹
вода (40 масс. %) - 2-пропанол				
глицин	10,01	0,8	-	-
DL- α -аланин	10,70	1,01	45 ± 3	27 ± 11
DL-валин	9,99	1,66	34 ± 3	87 ± 11
DL-лейцин	10,03	0,081	28 ± 3	114 ± 11
L-изолейцин	10,00	0,163	48 ± 5	40 ± 17
DL-треонин	9,92	0,107	45 ± 4	54 ± 16
DL-метионин	9,57	0,158	-	-
DL-серин	10,02	0,228	-	-
L-пролин	11,17	29,0	-	-
вода (40 масс. %) - 1,4-диоксан				
глицин	10,81	3,35	21 ± 4	107 ± 16
DL- α -аланин	11,13	1,16	38 ± 3	54 ± 11
DL-валин	10,83	2,98	20 ± 3	112 ± 11
DL-лейцин	10,71	1,43	16 ± 2	131 ± 8
L-изолейцин	10,80	1,89	6 ± 1	162 ± 4
DL-треонин	10,41	0,38	6 ± 1	174 ± 4
DL-метионин	10,16	0,196	-	-
DL-серин	10,42	0,370	-	-
L-пролин	11,59	52,9	-	-

* Ошибка в определении k в среднем не превышает 5%.

ΔS^\ddagger_{298} при переходе от водного 1,4-диоксана к водному 2-пропанолу снижается, что дает основания предположить, что взаимная ориентация реагентов перед образованием активированного комплекса играет меньшую роль при замене в системе циклического эфира на спирт. Указанные различия обусловлены особенностями сольватации α -аминокислот компонентами бинарных растворителей, что согласуется с данными квантово-химического моделирования сольваток комплексов α -аминокислот, представленными выше (см. табл. 3.22, 3.32, 3.33, глава 3).

Кинетические данные, приведенные в табл. 4.3, 4.4 также указывают на существенное влияние специфической сольватации функциональных групп α -аминокислот и активированных комплексов реакций на их реакционную способность. В частности, при увеличении мольной доли воды X_1 в ее смесях с 2-пропанолом от 0,07 до 0,31 константа скорости аренсульфонилирования глицина увеличивается в 40 раз. Как показано выше (см. табл. 3.19), в реакциях α -аминокислот со сложными эфирами также наблюдается тенденция к увеличению констант скорости при увеличении содержания воды в водном 2-пропанол, причем этот рост обусловлен увеличением концентраций более реакционноспособных сольваток комплексов α -аминокислоты в растворе (см. разд. 3.2.3, глава 3). В главах 1, 2 показано, что в реакциях аренсульфонилирования ароматических, алифатических и жирноароматических аминов с увеличением содержания воды в водно-органических растворителях разной природы, в том числе и в смесях воды с 1,4-диоксаном и 2-пропанолом, константы скорости также существенно возрастают.

Таблица 4.3.

Кинетические характеристики реакции глицина с 3-нитробензолсульфонилхлоридом в системах вода-2-пропанол и вода-1,4-диоксан; 298 К

ω_{H_2O} , масс. %	pK _{II}	$k \cdot 10^{-3}$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	ω_{H_2O} , масс. %	pK _{II}	$k \cdot 10^{-3}$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹
вода-2-пропанол			вода – 1,4-диоксан		
39,80	10,01	$0,80 \pm 0,19$	29,9	11,28	$4,98 \pm 0,35$
50,10	9,98	$2,78 \pm 0,52$	40,0	10,81	$3,35 \pm 0,20$
60,17	9,91	$4,87 \pm 0,50$	55,0	10,32	$2,03 \pm 0,14$
70,12	9,92	$12,37 \pm 0,88$			
80,15	9,91	$32,37 \pm 1,74$			

Вместе с тем, при увеличении мольной доли воды в водном 1,4-диоксане от 0,15 до 0,32 константа скорости аренсульфонилирования глицина уменьшается в 2,5 раза. Такой же характер зависимости константы скорости от состава растворителя вода–1,4-диоксан наблюдается и для реакций α -аминокислот с бензоилхлоридом [13]: константа скорости реакции глицина с

Таблица 4.4.

**Константы скорости* реакций α -аминокислот с
3-нитробензолсульфонилхлоридом в растворителе
вода – 1,4-диоксан; 298 К; X_1 – мольная доля воды**

ω_{H_2O} , масс. %; (X_1)	$k \cdot 10^{-3}$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹			
	<i>DL</i> - α -аланин	<i>DL</i> -валин	<i>DL</i> -лейцин	<i>L</i> -изолейцин
30,0 (0,69)	2,52	3,52	-	3,11
40,0 (0,77)	1,16	2,98	1,43	1,89
55,0 (0,85)	0,60	1,46	0,61	1,32

* Ошибка в определении k в среднем не превышает 5%.

хлористым бензоилом снижается в 5 раз при изменении доли воды в 1,4-диоксане от 0,15 до 0,32. Очевидно, объяснение этого явления следует искать в особенностях сольватации глицина и переходного состояния реакции в системе вода – 1,4-диоксан.

Результаты проведенного нами моделирования механизма аренсульфонилирования сольватированных α -аминокислот (разд. 4.4) свидетельствуют об отщеплении молекул растворителя от исходных сольваток комплексов в процессе образования активированного комплекса. В связи с этим можно предположить, что наблюдаемое нами уменьшение констант скорости аренсульфонилирования α -аминокислот с увеличением X_1 в 1,4-диоксане (табл. 4.3, 4.4) обусловлено частичной дегидратацией их анионов, предшествующей образованию активированного комплекса. Это предположение согласуется с данными работы [13], где показано, что снижение константы скорости реакции глицина с бензоилхлоридом, происходящее при увеличении X_1 в водном 1,4-диоксане, также связано с десольватацией глицинат-иона, предшествующей образованию активированного комплекса. Более подробно данная тема обсуждается в разд. 4.4.

4.2. Влияние строения реагентов на кинетику аренсульфонилирования дипептидов и α -аминокислот

Кинетика реакций α -аминокислот и дипептидов с бензолсульфонилхлоридом, 4-метилбензолсульфонилхлоридом и 3-нитробензолсульфонилхлоридом изучена в растворителе вода

(40 масс. %) – 1,4-диоксан. Значения эффективных констант скорости $k_1 = k \cdot K_{II}$ и констант скорости аренсульфонилирования анионов α -аминокислот и дипептидов k приведены в табл. 4.5.

Таблица 4.5.

Константы скорости k_1 и k реакций α -аминокислот и дипептидов с аренсульфонилхлоридами в растворителе вода (40 масс. %) – 1,4-диоксан; 298 К

Аминокислота, дипептид	$k_1 \cdot 10^9, \text{с}^{-1}$	$k, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$
4-метилбензолсульфонилхлорид		
глицин	$1,26 \pm 0,08$	82 ± 5
<i>DL</i> - α -аланин	$1,30 \pm 0,08$	175 ± 11
β -аланин	$0,91 \pm 0,02$	161 ± 4
<i>L</i> -пролин	$3,68 \pm 0,08$	1431 ± 33
<i>L</i> -аспарагин	$0,72 \pm 0,02$	$5,9 \pm 0,2$
бензолсульфонилхлорид		
глицин*	2,25	145
<i>L</i> -аспарагин	$1,08 \pm 0,11$	$8,8 \pm 0,8$
3-нитробензолсульфонилхлорид		
β -аланин	$4,26 \pm 0,19$	767 ± 20
<i>L</i> -аспарагин	$19,8 \pm 0,7$	161 ± 6
4-метилбензолсульфонилхлорид		
<i>L</i> - α -аланил- <i>L</i> - α -аланин	$0,71 \pm 0,01$	$0,182 \pm 0,004$
β -аланил- β -аланин	$1,41 \pm 0,03$	$10,2 \pm 0,2$
<i>L</i> - α -аланил- β -аланин	$0,61 \pm 0,02$	$0,134 \pm 0,005$
глицилглицин	$4,8 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,2$
3-нитробензолсульфонилхлорид		
<i>L</i> - α -аланил- <i>L</i> - α -аланин	$5,8 \pm 0,2$	$1,49 \pm 0,06$
β -аланил- β -аланин	$10,4 \pm 0,4$	75 ± 3
<i>L</i> - α -аланил- β -аланин	$8,9 \pm 0,3$	$1,94 \pm 0,07$
глицилглицин	43 ± 1	56 ± 1
глицилглицин ₂₉₃	$27,1 \pm 0,09$	46 ± 1
глицилглицин ₃₀₃	$0,84 \pm 0,03$	75 ± 3

* Рассчитано по уравнению Аррениуса

Из этих данных видно, что значения констант скорости k_1 и k убывают в ряду: 3-нитробензолсульфонилхлорид > бензолсульфонилхлорид > 4-метилбензолсульфонилхлорид. Аналогич-

ная последовательность реакционной способности, обусловленная электронными эффектами заместителей, соблюдается и в других реакционных сериях, например, при аренсульфонилировании анилина [14], жирноароматических и алифатических аминов (см. главы 1, 2).

Значительное снижение констант скорости аренсульфонилирования k дипептидов по сравнению с соответствующими α -аминокислотами (табл. 4.5) указывает на существенное влияние основности изученных аминосоединений на их реакционную способность. Именно этим фактором обусловлено соблюдение уравнения Бренстеда для реакций *DL*- α -аланина, β -аланина, дипептидов, содержащих остатки этих α -аминокислот, и *L*-аспарагина, молекула которого, как и молекулы дипептидов, содержит амидную группу, с 3-нитробензолсульфонилхлоридом ($\lg k_{\text{НБСХ}}$) и 4-метилбензолсульфонилхлоридом ($\lg k_{\text{МБСХ}}$) (уравнения 4.6, 4.7, табл. 4.6). Уравнения (4.6 и 4.7) имеют одинаковые угловые коэффициенты β_{R1} , равные, в пределах погрешности, единице, что может быть следствием неизменности механизма аренсульфонилирования изученных α -аминокислот и дипептидов при переходе от 3-нитробензолсульфонилхлорида к 4-метилбензолсульфонилхлориду.

Таблица 4.6.

Уравнения для расчета констант скорости реакций анионов α -аминокислот и дипептидов с сульфонилхлоридами в растворителе вода (40 масс. %) – 1,4-диоксан; 298 К

Уравнение	n	r	№ уравнения
$\lg k_{\text{НБСХ}} = -(7,9 \pm 0,8) + (0,98 \pm 0,09) \text{pK}_{\text{a}}$	6	0,984	(4.6)
$\lg k_{\text{МБСХ}} = -(9,8 \pm 0,4) + (1,08 \pm 0,04) \text{pK}_{\text{a}}$	6	0,997	(4.7)
$\lg k_{\text{НБСХ}} = -(3,8 \pm 0,6) + (1,5 \pm 0,1) \lg k_{\text{БХ}}$	7	0,983	(4.8)
$\lg k_{\text{МБСХ}} = -(4,2 \pm 0,5) + (1,3 \pm 0,1) \lg k_{\text{БХ}}$	7	0,984	(4.9)
$\lg k_{\text{НБСХ}} = (0,27 \pm 0,14) + (2,7 \pm 0,2) \lg k_{\text{ПБ}}$	5	0,991	(4.10)
$\lg k_{\text{МБСХ}} = -(0,67 \pm 0,15) + (2,3 \pm 0,2) \lg k_{\text{ПБ}}$	5	0,985	(4.11)
$\lg k_{\text{НБСХ}}^{\text{i-PrOH}} = (4,41 \pm 0,2) + (0,83 \pm 0,11) \lg k_{4\text{НФБ}}$	7	0,961	(4.12)
$\lg k_{\text{НБСХ}}^{\text{i-PrOH}} = -(12,3 \pm 0,9) + (1,56 \pm 0,09) \cdot \text{pK}_{\text{a}}$	6	0,993	(4.13)
$\lg k_{\text{НБСХ}} = -(32,0 \pm 3,2) + (76 \pm 7) \text{q(N)}$	7	0,973	(4.14)
$\lg k_{\text{МБСХ}} = -(32,7 \pm 2,6) + (75 \pm 6) \text{q(N)}$	6	0,980	(4.15)
$\text{pK}_{\text{a}}^{\text{Diox}} = -(21,9 \pm 2,5) + (71,2 \pm 5,7) \text{q(N)}$	8	0,982	(4.16)

Взаимосвязь основности аминогрупп с нуклеофильной реакционной способностью α -аминокислот и дипептидов наблюдается и при их взаимодействии с карбонильными соединениями, причем между логарифмами констант скорости реакций указанных выше аминсоединений с 3-нитробензолсульфонилхлоридом и 4-метилбензолсульфонилхлоридом и $\lg k$ их реакций с пикрилбензоатом ($\lg k_{\text{ПБ}}$), 4-нитрофенилбензоатом ($\lg k_{\text{НФБ}}$), а также с бензоилхлоридом ($\lg k_{\text{БХ}}$) [15, 16], наблюдаются линейные зависимости (табл. 4.6, уравнения (4.8-4.12)). Для реакций α -аминокислот с 3-нитробензолсульфонилхлоридом в водном 2-пропанол (табл. 4.2) зависимость Бренстеда также выполняется (уравнение 4.13). Полученные корреляции согласуются с приведенными выше данными, свидетельствующими об определяющем влиянии основности аминсоединений разных классов (главы 1-3) на скорость их ацилирования производными как сульфоновых, так и карбоновых кислот.

Температурная зависимость констант скорости k_1 и k аренсульфонилирования глицина и глицилглицина была использована для оценки эффективных значений энергии активации E_1 и изменения энтропии активации ΔS^\ddagger_1 , а также энергии активации E и изменения энтропии активации ΔS^\ddagger_{298} реакции (4.1). Полученные данные представлены в табл. 4.7. Здесь же приведены активационные параметры реакции глицилглицина с бензоилхлоридом в том же растворителе, взятые из [13].

Таблица 4.7.

Активационные параметры реакций глицина (Gly) и глицилглицина (Gly-Gly) с 4-метилбензолсульфонилхлоридом (4-МБСХ), бензолсульфонилхлоридом (БСХ), 3-нитробензолсульфонилхлоридом (3-НБСХ) и бензоилхлоридом (БХ) в растворителе вода (40 масс. %) - 1,4-диоксан

Реакция	E_1 , кДж/моль	E , кДж/моль	$-\Delta S^\ddagger_1$, Дж/моль·К	$-\Delta S^\ddagger_{298}$, Дж/моль·К	ΔH^0_{298} , кДж/моль [13]	$-\Delta S^0_{298}$, Дж/моль·К [13]
Gly +4-МБСХ	65±2	27±2	206±6	127±6	38	77
Gly +БСХ	64±3	26±2	203±9	124±7		
Gly+БХ [12]	64	26	154	75		
Gly-Gly +3-НБСХ	84 ± 8	36 ± 4	113 ± 11	99 ± 10	48	14
Gly-Gly +БХ [12]	70	22	119	104		

Эффективные значения энергии E_1 и энтропии активации ΔS^\ddagger_1 , в соответствии с уравнениями (2.49, 2.50) (см. главу 2), кроме энергии и энтропии активации реакции (4.1) E и ΔS^\ddagger_{298} , включают энтальпию и энтропию диссоциации цвиттерионной формы α -аминокислоты и дипептида в водном 1,4-диоксане: (схема 3.1, глава 3).

Из данных табл. 4.7 видно, что энтальпия диссоциации цвиттерионов глицина и глицилглицина ΔH^0_{298} , вносит значительный вклад в эффективную энергию активации их реакций с сульфонилхлоридами, более чем в 2 раза увеличивая E_1 по сравнению с E . В результате повышение температуры существенно влияет на эффективные константы скорости k_1 и гораздо меньше изменяет константы скорости k реакций анионов глицилглицина с 3-нитробензолсульфонилхлоридом. Кислотная диссоциация дипептида, уменьшая ΔS^\ddagger_1 , также способствует замедлению ацилирования. Подобная картина наблюдается и в реакциях α -аминокислот и дипептидов с бензоилхлоридом (табл. 4.7), [7]. Эти данные свидетельствуют о важной роли кислотно-основных равновесий в растворах дипептидов и α -аминокислот в процессах образования сульфамидной и амидной (пептидной) связи. Активационные параметры реакций анионной формы глицилглицина с 3-нитробензолсульфонилхлоридом (табл. 4.7) и бензоилхлоридом [13] имеют близкие значения, что не противоречит предположению об общности механизмов протекания этих реакций.

Для установления электронных и энергетических факторов, определяющих реакционную способность дипептидов и их мономеров – аминокислот, проведено квантово-химическое моделирование анионных форм этих соединений. Некоторые результаты расчетов приведены в табл. 4.8.

Совместный анализ кинетических и расчетных данных показывает, что определенной связи между константами скорости аренсульфонилирования изученных аминосоединений и орбитальными характеристиками их анионных форм – энергиями граничных орбиталей, заселенностями $2p_z$ – АО азота ($\varphi_{2pz}(N)$) и их вкладами в ВЗМО аминосоединений ($C_{2pz}(N)^2$) не наблюдается.

Таблица 4.8.

**Электронные и энергетические характеристики анионов
α-аминокислот и дипептидов; DFT/B3LYP/6-311+G(d,p)**

нуклеофил	$-q(N)$, а.е.з.	$-q(NH_2)$, а.е.з.	$-E_{взмо}$, эВ	$E_{нсмо}$, эВ	$C_{2p_z}(N)$	$\phi_{2p_z}(N)$
глицин	0,456	0,207	0,218	1,252	0,650	1,567
глицилглицин	0,441	0,095	1,578	2,612	0,003	0,544
L-α-аланин	0,460	0,172	0,754	3,292	0,436	1,483
β-аланин	0,465	0,158	0,707	2,830	0,068	1,421
L-α-аланил-L-α-аланин	0,427	0,083	1,714	2,558	0,004	1,404
β-аланил-β-аланин	0,446	0,100	1,143	1,605	0,000	1,509
L-α-аланил-β-аланин	0,427	0,083	1,714	2,558	0,004	1,404

Имеет место тенденция к росту констант скорости арен-сульфонилирования (табл. 4.5) с увеличением отрицательного заряда на аминогруппах анионов аминокислот и дипептидов $q(NH_2)$, (табл. 4.8), однако общей зависимости между значениями $q(NH_2)$ и k выявить не удалось. Вместе с тем, между логарифмами констант скорости реакций 3-нитробензолсульфонилхлорида и 4-метилбензолсульфонилхлорида с изученными дипептидами и аминокислотами и зарядами на атомах азота их аминогрупп $q(N)$ существуют линейные зависимости (4.14, 4.15, табл. 4.6). Линейность также наблюдается между зарядами на атомах азота $q(N)$ и величинами pK_{II} аминокислот и дипептидов в водном 1,4-диоксане, содержащем 40 масс. % воды (рис. 4.1, уравнение 4.16).

Установленные зависимости (уравнения 4.14-4.16) позволяют утверждать, что как основность, так и нуклеофильная реакционная способность изученных аминокислот и дипептидов, обусловлены величиной заряда на атоме азота аминогруппы их анионов $q(N)$. Следовательно, значения $q(N)$, наряду с величинами pK_{II} , могут служить дескрипторами реакционной способности указанных нуклеофилов по отношению к сульфонилахлоридам.

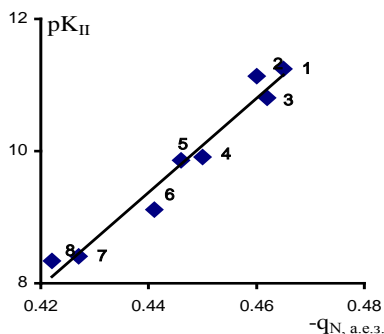


Рис. 4.1. Зависимость между зарядами на атомах азота $q(N)$ и pK_{II} протонированных аминокислот и дипептидов [17]: 1 – β -аланин; 2 – DL - α -аланин; 3 – глицин; 4 – L -аспарагин; 5 – β -аланил- β -аланин; 6 – глицилглицин; 7 – L - α -аланил- L - α -аланин; 8 – L - α -аланил- β -аланин

4.3. Основность аминосоединений разных классов, как главный фактор, определяющий их реакционную способность в ацилировании

Обращают на себя внимание некоторые общие свойства глицина и аммиака при взаимодействии с изученными ацилирующими агентами, например, близкие значения активационных параметров и $T_{изо}$ реакций со сложными эфирами (см. табл. 2.10 и 3.12), практически одинаковая чувствительность их реакций к строению фенилбензоатов (см. табл. 2.11, 2.12, 3.11). Параметр ρ_x , характеризующий чувствительность реакции к заместителям в сульфонилхлориде в уравнении Гаммета, для глицина имеет значение 1,86 а для аммиака $\rho_x = 1,81$ (см. уравнение 2.46).

Интересно отметить, что между логарифмами констант скорости ацилирования k аммиака и глицина, определенными в нашей работе, обнаружена линейная зависимость с угловым коэффициентом, близким к 1, причем данная корреляция соблюдается и при включении в нее констант скорости реакций глицина и аммиака с другими ацилирующими агентами (рис. 4.2).

Влияние свойств реагентов и среды на реакционную спо-

способность соединений обычно рассматривают с позиции их влияния на изменение энергии Гиббса активации, допуская аддитивность влияния этих факторов. Исходя из этого положения, можно записать:

$$\delta_R (\Delta G^\ddagger) = \delta_R (\Delta G^\ddagger)_A + \delta_R (\Delta G^\ddagger)_{AC} + \delta_R (\Delta G^\ddagger)_S \quad (4.17)$$

где δ_R – оператор Леффлера; индекс «А» относится к аминосоединению, «АС» – к ацилирующему агенту, «S» – к растворителю.

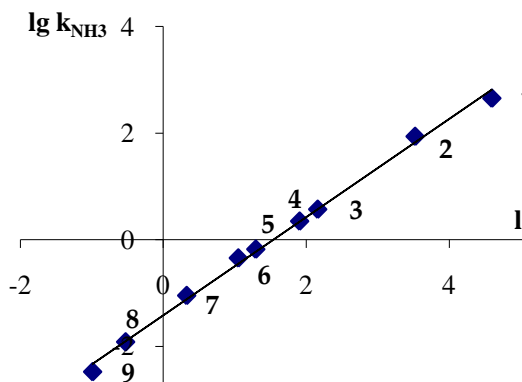


Рис. 4.2. Зависимость между логарифмами констант скорости реакций аммиака k_{NH_3} и глицина k_{Gly} с ацилирующими агентами: 1 – бензоилхлорид [12], 2 – 3-нитробензолсульфонилхлорид, 3 – бензолсульфонилхлорид, 4 – 4-метилбензолсульфонилхлорид, 5 – фенилсалицилат [18], 6 – пикрилбензоат, 7 – 2,4-динитрофенилбензоат, 8 – 2,6-динитрофенилбензоат, 9 – 4-нитрофенилбензоат; 298 K

Если изучается кинетика ацилирования двух аминосоединений, например, аммиака (АМ) и аминокислоты (АК), одним и тем же ацилирующим агентом в одном и том же растворителе, то можно принять:

$$\delta_R (\Delta G^\ddagger)_{AC} = 0 \text{ и } \delta_R (\Delta G^\ddagger)_S = 0 \quad (4.18)$$

тогда
$$\delta_R (\Delta G^\ddagger) = \delta_R (\Delta G^\ddagger)_A \quad (4.19)$$

$$\text{и} \quad \delta_R (\Delta G^\ddagger)_{AK} = \delta_R (\Delta G^\ddagger)_{AM} \quad (4.20).$$

Экспериментально установлено, что основным фактором, влияющим на кинетику реакций аминов (ароматических, алифатических, аминокислот) с одним и тем же ацилирующим агентом является основность, причем угловой коэффициент линейной функции $\lg k = f(pK_a)$ для многих реакционных серий близок к единице (табл. 3.11, 4.6), [19-21]. Принимая во внимание, что константа скорости k связана с ΔG^\ddagger уравнением:

$$k = \frac{k_B}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad (4.21)$$

и преобразуя уравнение (4.20), получим

$$\lg \frac{K_{AM}}{K_{AK}} = q \left(\lg \frac{k_{AM}}{k_{AK}} \right) \quad (4.22)$$

где $q=1$, K_{AM} и K_{AK} – константы кислотной диссоциации протонированных аминогрупп аммиака и аминокислоты.

Уравнение (4.22) можно преобразовать к виду:

$$\lg \frac{k_{AM}}{k_{AK}} = (pK_{AM} - pK_{AK}) \quad (4.23)$$

$$\text{или} \quad \lg k_{AM} = (pK_{AM} - pK_{AK}) + \lg k_{AK} \quad (4.24)$$

Таким образом, полученное линейное уравнение (4.24) позволяет объяснить зависимость, представленную на рис. 4.2.

Совместный анализ полученных в данной работе и имеющихся в литературе [18, 22-27] кинетических данных реакций ацилирования алифатических аминов в водно-органических средах разного состава показал, что аналогичные зависимости существуют и в других случаях. Эти зависимости характеризуют уравнения вида:

$$\lg k_Y = a + b \cdot \lg k_X \quad (4.25)$$

где k_X и k_Y – константы скорости реакций нуклеофилов X и Y с разными ацилирующими агентами. Параметры полученных зависимостей (4.26-4.30) представлены в табл. 4.9, откуда видно, что угловые коэффициенты в них близки к 1, что согласуется с выражением (4.24).

Таблица 4.9.

Коэффициенты а и b в уравнении (4.25) для реакций ацилирования глицина и алифатических аминов (Y)

Y	a	b	n	r	№ уравнения
аммиак	$-(1,56 \pm 0,05)$	$1,11 \pm 0,03$	9	0,997	(4.26)
глицилглицин	$-(1,19 \pm 0,12)$	$1,07 \pm 0,05$	7	0,995	(4.27)
L-аспарагин	$-(1,01 \pm 0,10)$	$0,95 \pm 0,04$	8	0,995	(4.28)
пиперидин	$1,08 \pm 0,06$	$1,05 \pm 0,04$	12	0,994	(4.29)
этилендиамин	$0,59 \pm 0,09$	$0,96 \pm 0,02$	5	0,999	(4.30)

При построении корреляций были использованы результаты кинетических исследований реакций аминсоединений с хлорангидридами бензойной [22-24] и уксусной [27] кислот, феноловыми эфирами бензойной (см. табл. 2.9, глава 2, и табл. 3.9, глава 3), салициловой [18], уксусной [25] кислот и N-ацетилоксисукцинимидом [26].

С целью проверки предсказательной силы полученных уравнений рассчитанные по уравнениям (4.27) и (4.28) константы скорости реакций 4-метилбензолсульфонилхлорида с глицилглицином ($7,16 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$) и L-аспарагином ($6,5 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$) были сопоставлены со значениями k, определенными нами экспериментально в растворителе вода (40 % масс.) – 1,4-диоксан при 298 К (табл. 4.5), не включенными в зависимости (4.27) и (4.28). Обнаружено удовлетворительное совпадение экспериментальных и расчетных значений констант скорости: для глицилглицина расхождение этих величин составляет 15 %, а для L-аспарагина – 10 %.

Можно предположить, что обнаруженные закономерности взаимодействия аминсоединений с ацилирующими агентами, имеющими сульфонильные и карбонильные реакционные центры, базируются на квантово-химических характеристиках их молекул. Поэтому представленные в главах 2-4 константы скорости реакций аммиака, глицина и *L*-аспарагина с сульфонилхлоридами и активированными нитрогруппой фенилбензоатами были сопоставлены с энергиями НСМО, заселенностями $2p_z$ – АО углерода ($\varphi_{2p_z}(C)$) и $3p_z$ – АО серы ($\varphi_{3p_z}(S)$), а также с зарядами на атомах углерода $q(C)$ и серы $q(S)$ молекул бензолсульфонилхлорида, 3-нитробензолсульфонилхлорида, 4-метилбензолсульфонилхлорида, пикрилбензоата, 2,4-динитрофенилбензоата, 2,6-динитрофенилбензоата, и 4-нитрофенилбензоата (см. табл. 2.15, 2.17, 3.14).

Результаты анализа этих данных свидетельствуют об отсутствии единых зависимостей для всех рассматриваемых молекул, что не является неожиданным в связи с их различным строением. Положительные заряды на атомах серы сульфонилхлоридов существенно больше зарядов на атомах карбонильного углерода сложных эфиров, что согласуется с меньшей реакционной способностью последних, однако зависимость между ними отсутствует. Характеристики $2p_z$ -АО атомов углерода и $3p_z$ -АО атомов серы моделируемых молекул – их заселенности и вклады в НСМО также не связаны определенным образом с реакционной способностью ацилирующих агентов. Вместе с тем, обнаружены линейные зависимости между $\lg k$ реакций аренсульфонилхлоридов и эфиров бензойной кислоты с аммиаком, глицином и *L*-аспарагином и величинами $E_{НСМО}$ ацилирующих агентов, имеющие близкие угловые коэффициенты (рис. 4.3).

Заряды на нуклеофильном и электрофильном реакционных центрах также вносят существенный вклад в кинетику *N*-ацилирования как карбонильными, так и сульфонильными соединениями.

Доминирование зарядовых или орбитальных факторов, по видимому, зависит как от строения реагентов, так и от условий проведения реакций.

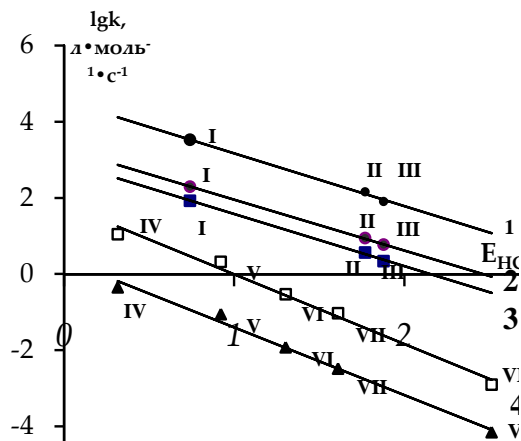


Рис. 4.3. Зависимости логарифмов констант ацилирования $\lg k$ глицина (1, 3), *L*-аспарагина (2) и аммиака (4, 5) аренсульфонилхлоридами: (I – 3-нитробензолсульфонилхлорид, II – бензолсульфонилхлорид, III – 4-метилбензолсульфонилхлорид) и эфирами бензойной кислоты (IV – пикрилбензоат, V – 2,4-динитрофенилбензоат, VI – 2,6-динитрофенилбензоат, VII – 4-нитрофенилбензоат, VIII – фенилбензоат) от $E_{HСМО}$ ацилирующих агентов. Растворитель: вода (40 масс. %) – 1,4-диоксан; 298 К.

Приведенные в гл. 1-3 кинетические данные и результаты квантово-химического моделирования свидетельствуют об общности механизмов реакций ацильного переноса на карбонильном и сульфонильном реакционном центрах с участием аммиака, ароматических и алифатических аминов. Кинетические характеристики реакций аминокислот с производными карбоновых и сульфоновых кислот также дают основания для предположения о единстве их механизмов, что неоднократно отмечено выше. Близкие величины угловых коэффициентов прямых (1–5) на рис. 4.3, указывающие на одинаковую чувствительность констант скорости реакций аминокислот и аммиака с эфирами и сульфонилхлоридами к энергии НСМО, не противоречат этому предположению.

4.4. Квантово-химическое моделирование механизма аренсульфонилирования α -аминокислот

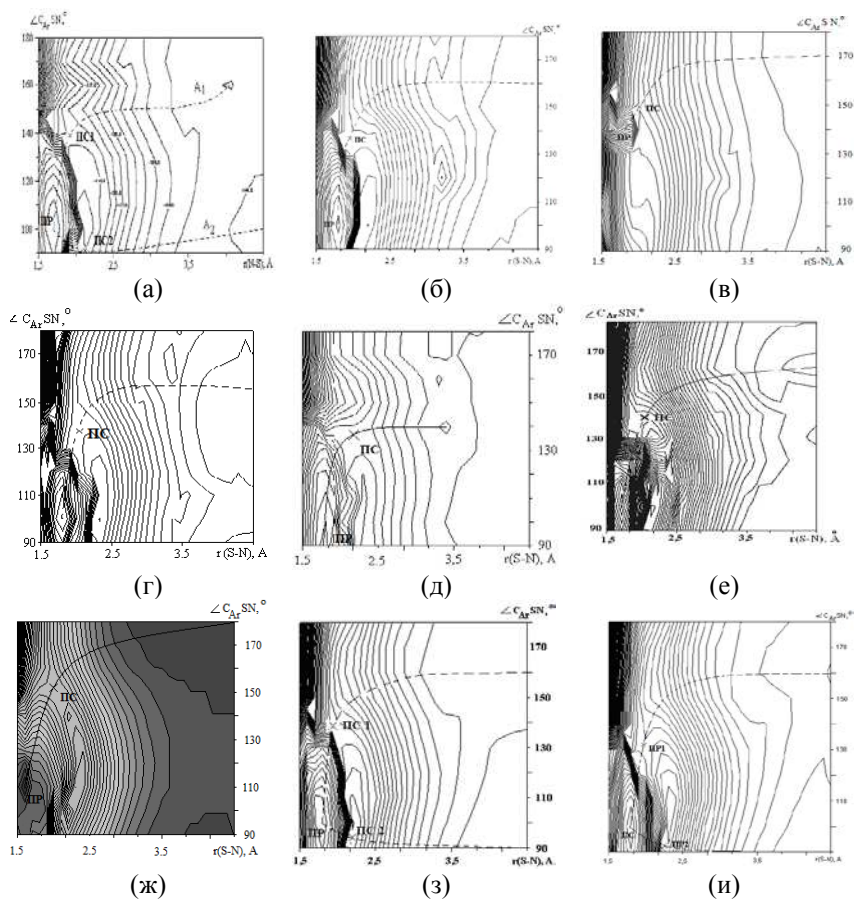
Для выяснения механизма реакций аренсульфонилирования α -аминокислот было проведено квантово-химическое моделирование ряда реакций аренсульфонилхлоридов с α -аминокислотами в газовой фазе и с учетом специфической сольватации нуклеофилов. Выполнены расчеты фрагментов ППЭ газофазных реакций бензолсульфонилхлорида с глицином и α -аминокислотами *L*-ряда: аланином, лейцином, изолейцином, метионином и пролином. Для выяснения влияния заместителей в сульфонилхлориде на механизм процесса построены ППЭ газофазных реакций глицина с 3-нитробензолсульфонилхлоридом и 4-метилбензолсульфонилхлоридом. С целью выявления роли специфической сольватации α -аминокислот в механизме аренсульфонилирования были рассчитаны ППЭ реакций 3-нитро-бензолсульфонилхлорида с $Gly \cdot H_2O \cdot i-PrOH$, $Gly \cdot H_2O \cdot Diox$, $Gly \cdot (H_2O)_l$, ($l = 1-2$), а также бензолсульфонилхлорида с $Gly \cdot (H_2O)_m$, ($m = 2-4$) и $Ala \cdot (H_2O)_n$, ($n = 1-3$). Для расчетов ППЭ использовали оптимизированные структуры сольватокмплексов глицина и аланина [4, 28].

На рис. 4.4 а-г показаны контурные карты рассчитанных потенциальных поверхностей. Контурная карта ППЭ реакции пролина с БСХ (рис. 4.4 в) несколько отличается от прочих, т.к. минимум, соответствующий продуктам, достигается при большей величине $\angle C_{Ar}SN$.

Анализ результатов моделирования показал, что на контурных картах ППЭ всех реакций присутствует маршрут, соответствующий атаке нуклеофила в направлении, близком к аксиальному, с углом атаки $\angle C_{Ar}SN = 150-170^\circ$ (рис. 4.4 а – A_1). Вместе с тем, на ППЭ реакций глицина с бензолсульфонилхлоридом и 3-нитробензолсульфонилхлоридом, $Gly \cdot H_2O$ с 3-нитробензолсульфонилхлоридом, $Ala \cdot (H_2O)_2$ с бензолсульфонилхлоридом, $Gly \cdot H_2O \cdot i-PrOH$ и $Gly \cdot H_2O \cdot Diox$ с 3-нитробензолсульфонилхлоридом имеется второй маршрут, соответствующий фронтальной атаке нуклеофила под углом 90° (рис. 4.4 а – A_2). На каждом из путей реакций присутствует единственная седло-

вая точка, соответствующая переходному состоянию, что свидетельствует о протекании процессов в одну стадию, без образования ТПП.

При реализации маршрута A_1 , в процессе сближения реагирующих молекул, на коротких расстояниях $r(S-N)$ угол атаки нуклеофилов несколько уменьшается и в момент образования активированных комплексов составляет $130-150^\circ$ (табл. 4.10). Образование продуктов при $r(S-N) = 1,8 \text{ \AA}$ (в случаях тригидрата глицина, моно- и тригидрата аланина – $1,7 \text{ \AA}$) сопровождается резким уменьшением угла атаки до 100° . При этом один из ато-



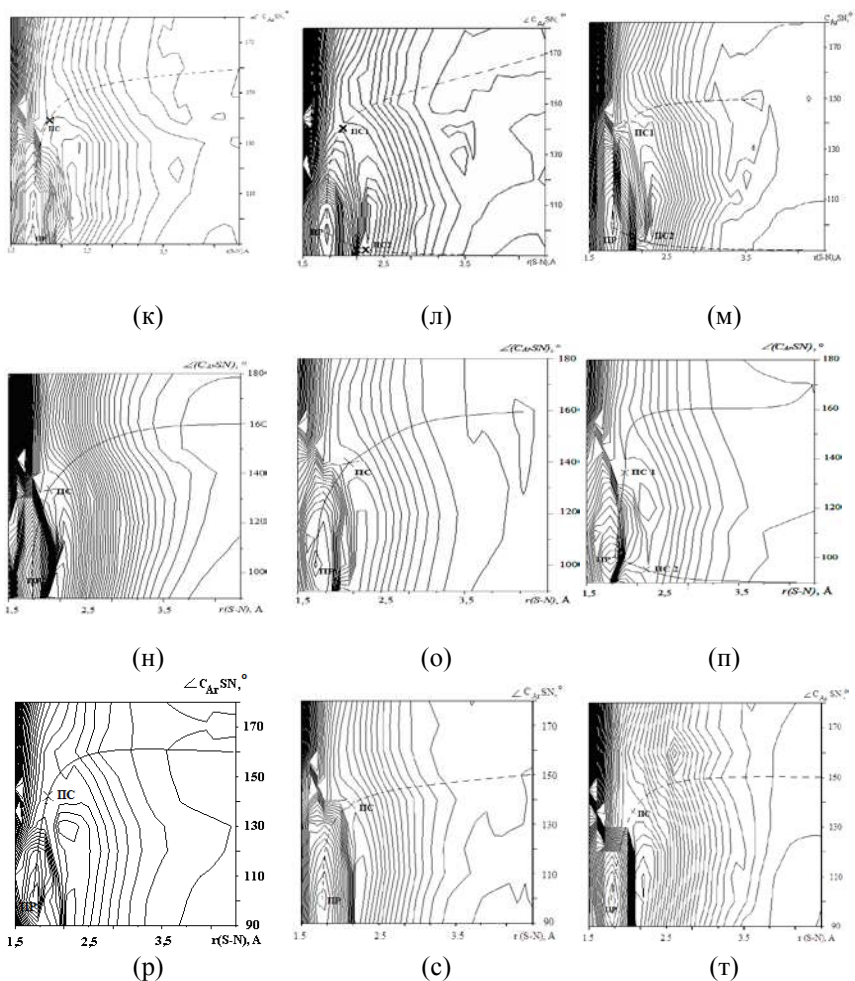


Рис. 4.4. Контурные карты ППЭ газофазных реакций бензолсульфонилхлорида с глицином (а), изолейцином (б), пролином (в); реакций бензолсульфонилхлорида с $Gly(H_2O)_2$ (г), $Gly(H_2O)_3$ (д), $Gly(H_2O)_4$ (е); газофазных реакций глицина с 4-метилбензолсульфонилхлоридом (ж), глицина с 3-нитробензолсульфонилхлоридом (з), реакции $Gly \cdot H_2O$ с 3-нитробензолсульфонилхлоридом (и), реакций 3-нитробензолсульфонилхлорида с $Gly(H_2O)_2$ (к), $Gly(H_2O)(i-ProH)$ (л), $Gly(H_2O)(Diox)$ (м), аланином в газовой фазе (н), $Ala \cdot H_2O$ (о), $Ala(H_2O)_2$ (п), $Ala(H_2O)_3$ (р), газофазных реакций бензолсульфонилхлорида с метионином (с), лейцином (т)

мов водорода аминогруппы располагается в одной плоскости с атомом хлора, и образуется молекула хлороводорода. В реакции пролина с бензолсульфонилхлоридом реализуется аналогичный маршрут (рис. 4.4 в) с аксиальной атакой нуклеофила под углом 170° , однако продукты реакции формируются при $\angle C_{Ar}SN = 140^\circ$, что, по-видимому, объясняется стерическими препятствиями, создаваемыми циклической молекулой пролина.

На полученных ППЭ были локализованы стационарные точки, соответствующие минимумам (продуктам реакции) и максимумам (активированным комплексам). Некоторые квантово-химические характеристики активированных комплексов представлены в табл. 4.10. Маршруту реакций A_1 , начинающемуся аксиальной атакой нуклеофила, соответствуют активированные комплексы со структурой сульфонильного центра, промежуточной между тригональной бипирамидой и тетрагональной пирамидой ($\angle C_{Ar}SN = 130-150^\circ$). Структура такого активированного комплекса показана на рис. 4.5 (а) на примере взаимодействия глицина с бензолсульфонилхлоридом. Заметим, что активированные комплексы подобного вида с $\angle C_{Ar}SN = 150,1^\circ$ образуется и в реакции пролина с бензолсульфонилхлоридом.

При реализации маршрута A_2 с фронтальной атакой нуклеофила сульфонильный центр в активированном комплексе имеет тетрагонально-пирамидальную конфигурацию (рис. 4.5 б).

Согласно данным табл. 4.10, образование связи N–S и разрыхление связи S–Cl в активированных комплексах всех обсуждаемых реакций происходят почти одновременно, на что указывают близкие величины степеней образования и разрыхления указанных связей. Этот факт согласуется с нашим предположением о реализации в моделируемых реакциях одностадийного согласованного механизма нуклеофильного замещения. В то же время, в большинстве активированных комплексов образование новой связи несколько опережает разрыхление старой, что характерно для «сжатых» ТПП-подобных переходных состояний, образующихся в S_N2 - процессах.

Таблица 4.10.

Параметры активированных комплексов реакций аренсульфонилхлоридов с α -аминокислотами и их сольватоконкомплексам

№	АК, маршрут	$r(S-N)$, Å	$P(S-N)$	Ст. обр. св. S-N	$r(S-Cl)$, Å	$P(S-Cl)$	Ст. разр. св. S-Cl	$\angle C_{Ar}SN, ^\circ$	$r(Cl---H)$, Å	$E_{расч}$, кДж·моль ⁻¹
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Gly + БСХ (A ₁)	2,10	0,31	0,41	2,50	0,54	0,39	140,2	-	126
2	Gly + БСХ (A ₂)	2,16	0,27	0,36	2,46	0,61	0,29	95,1	-	153
4	Gly·2H ₂ O + БСХ (A ₁)	2,20	0,24	0,29	2,32	0,59	0,33	140,4	2,55	113
5	Gly·3H ₂ O + БСХ (A ₁)	2,20	0,22	0,30	2,44	0,56	0,35	140,6	2,42	110
6	Gly·4H ₂ O + БСХ (A ₁)	1,81	0,59	0,74	2,49	0,45	0,48	139,6	2,55	102
7	Ala + БСХ (A ₁)	2,00	0,33	0,44	2,31	0,63	0,27	140,4	-	139
8	Ala·H ₂ O + БСХ (A ₁)	2,00	0,38	0,44	2,33	0,61	0,31	140,2	-	106
9	Ala·2H ₂ O + БСХ (A ₁)	2,00	0,38	0,50	2,33	0,61	0,31	140,2	-	109
10	Ala·2H ₂ O + БСХ (A ₂)	2,35	0,15	0,20	2,17	0,80	0,09	94,5	-	128
11	Ala·3H ₂ O + БСХ (A ₁)	2,00	0,40	0,52	2,35	0,56	0,37	150,1	2,43	84
12	Met + БСХ (A ₁)	2,30	0,14	0,18	2,27	0,71	0,17	140,5	-	113
13	Leu + БСХ (A ₁)	2,20	0,20	0,27	2,27	0,65	0,27	133,0	-	124
14	Ile + БСХ (A ₁)	2,10	0,23	0,31	2,11	0,71	0,18	140,2	-	102
15	Pro + БСХ (A ₁)	2,10	0,25	0,33	2,31	0,67	0,23	150,1	-	146
16	Gly + 3-НБСХ (A ₁)	2,10	0,30	0,40	2,40	0,59	0,34	140,6	-	106
17	Gly + 3-НБСХ (A ₂)	2,30	0,14	0,19	2,19	0,79	0,09	92,5	-	123

Окончание табл. 4.10.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
18	$Gly \cdot H_2O + 3\text{-НБСХ (A}_1\text{)}$	2,00	0,46	0,62	2,61	0,34	0,60	130,0	2,55	93
19	$Gly \cdot H_2O + 3\text{-НБСХ (A}_2\text{)}$	2,30	0,15	0,20	2,22	0,76	0,10	89,8	2,64	138
20	$Gly \cdot 2H_2O + 3\text{-НБСХ (A}_1\text{)}$	2,00	0,42	0,54	2,49	0,43	0,49	140,1	2,50	84
21	$Gly \cdot H_2O \cdot i\text{-PrOH} + 3\text{-НБСХ (A}_1\text{)}$	2,10	0,34	0,40	2,44	0,48	0,44	140,2	2,42	79
22	$Gly \cdot H_2O \cdot i\text{-PrOH} + 3\text{-НБСХ (A}_2\text{)}$	2,35	0,14	0,17	2,22	0,76	0,11	95,0	2,46	98
23	$Gly \cdot H_2O \cdot Diox + 3\text{-НБСХ (A}_1\text{)}$	2,00	0,46	0,61	2,49	0,44	0,49	140,1	2,42	88
24	$Gly \cdot H_2O \cdot Diox + 3\text{-НБСХ (A}_2\text{)}$	2,35	0,13	0,17	2,18	0,80	0,07	92,5	-	104
25	$Gly + 4\text{-МБСХ (A}_1\text{)}$	2,30	0,12	0,13	2,24	0,74	0,17	150,0	-	210

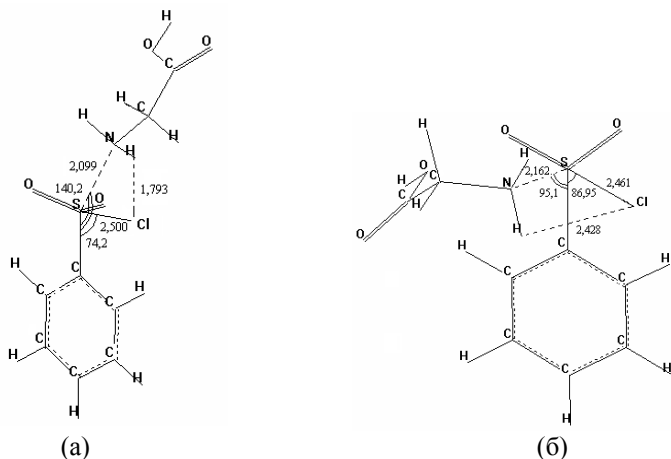


Рис. 4.5. Структуры активированных комплексов реакции глицина с бензолсульфонилхлоридом (а – маршрут А₁, б – маршрут А₂).

В активированных комплексах реакций сульфонилхлоридов с сольватированными аминокислотами, независимо от маршрута, по которому идет процесс, наблюдается образование шестичленных циклов с участием одной молекулы воды, либо 2-пропанола (рис. 4.6).

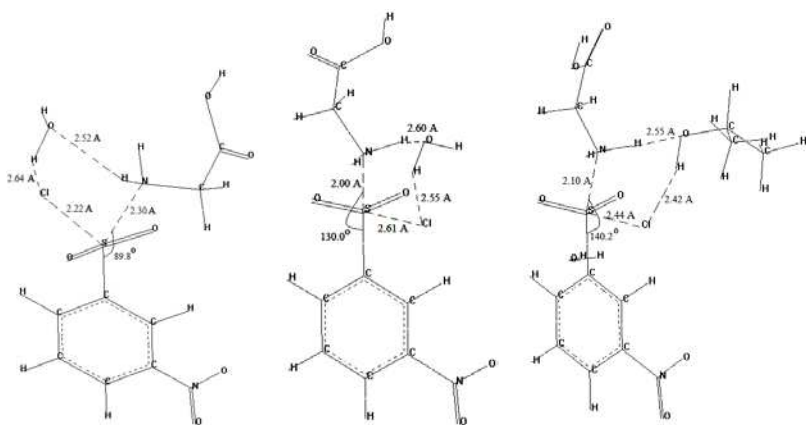


Рис. 4.6. Циклические активированные комплексы

В таких структурах молекула растворителя является одновременно Н-донором водородной связи с атомом хлора сульфонильной группы и Н-акцептором водородной связи с аминогруппой. Образование циклических переходных состояний должно облегчать протекание реакций, способствуя разрыхлению ковалентных связей S-Cl и N-H.

Другие молекулы растворителей, присутствовавшие в исходных сольватоконплексах, к моменту образования переходных состояний удаляются от реакционных центров. Энергия активации должна при этом расти, а константы скорости уменьшаться за счет затрат энергии на разрыв связи N \cdots H при образовании переходного состояния. Этот результат согласуется с кинетическими данными (табл. 4.3, 4.4) свидетельствующими о снижении констант скорости реакций аренсульфонирования аминокислот при увеличении доли воды в системе вода-диоксан.

Анализ рассчитанных нами величин энергий активации $E_{\text{расч}}$ реакций (табл. 4.10) позволил выявить в их изменении ряд закономерностей. Оказалось, что маршрут A_1 является энергетически более выгодным, чем маршрут A_2 , так как ему соответствуют более низкие значения энергий активации. Данный факт может объясняться препятствиями со стороны атома хлора сульфонильной группы фронтальной атаке нуклеофила и их отсутствием – в случае аксиальной атаки. В связи с вышеизложенным, далее обсуждается маршрут A_1 как более вероятный. Из данных табл. 4.10 следует, что добавление молекул растворителей в сольватную оболочку аминокислот снижает высокие величины энергий активации газофазных реакций. Например, гидратация глицина в реакции с 3-нитробензолсульфонилхлоридом одной молекулой воды снижает энергетический барьер реакции на 13 кДж·моль $^{-1}$. Добавление второй молекулы воды снижает $E_{\text{расч}}$ еще на 9 кДж·моль $^{-1}$. Участие в данной реакции смешанных комплексов *Gly*·*H₂O*·*i*-*PrOH* и *Gly*·*H₂O*·*Diox* также понижает энергию активации на 14 и 5 кДж·моль $^{-1}$ соответственно (табл. 4.10).

Энергии активации реакций глицина с бензолсульфонилхлоридом выше, чем с 3-нитробензолсульфонилхлоридом, но меньше, чем с 4-метилбензолсульфонилхлоридом, что согласу-

ется с данными о реакционной способности этих сульфонилхлоридов по отношению к глицину (табл. 4.2, 4.5).

Таким образом, сопоставление результатов расчетов ППЭ реакций амидо- и сульфамидообразования с участием аминокосединений разных классов свидетельствуют о том, что все указанные процессы протекают по единому S_N2 -механизму. Результаты моделирования согласуются с данными кинетических исследований, которые указывают на общность механизмов бензоилирования и аренсульфонилирования ароматических, жирноароматических и алифатических аминов, аммиака, α -аминокислот и дипептидов.

Список литературы

1. Wagner, J. Coumarinyl-substituted sulfonamides strongly inhibit several human carbonic anhydrase isoforms: solution and crystallographic investigations / J. Wagner, B.S. Avvaru, A.H. Robbins, et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2010. - V. 18, № 14. - P. 4873-4878.
2. Marques, S.M. Pteridine-sulfonamide conjugates as dual inhibitors of carbonic anhydrases and dihydrofolate reductase with potential antitumor activity / S.M. Marques, E.A. Enyedy, C.T. Supuran, et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2010. – V. 18, № 14. - P. 5081-5089.
3. Esteves, M.A. New hydroxypyrimidinone-containing sulfonamides as carbonic anhydrase inhibitors also acting as MMP inhibitors / M.A. Esteves, O. Ortet, A. Capelo, et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2010. - V. 20, № 12. – P. 3623-3627.
4. Кустова, Т.П. Кинетика и механизм реакций ацильного переноса. Часть 1. Реакционная способность α -аланина в аренсульфонилировании в водно-органических средах: кинетический эксперимент и моделирование маршрута реакции / Т.П. Кустова, Л.Б. Кочетова, Н.В. Калинина // *Бутлеровские сообщения*. - 2011. – Т. 27, № 13. – С. 1-12.
5. Кустова, Т.П. Кинетика арилсульфонилирования глицина в системе вода–пропан-2-ол / Т.П. Кустова, Л.Б. Кочетова, Н.В. Калинина // *Журн. общ. химии*. – 2007. – Т. 77, вып. 6. – С. 951-

954.

6. Кочетова, Л.Б. Кинетика и механизм реакций ацильного переноса. Часть 6. Реакционная способность дипептидов и аминокислот в процессах образования сульфамидной связи / Л.Б. Кочетова, Н.В. Калинина, Т.П. Кустова, Л.В. Курицын // Бутлеровские сообщения. – 2013. – Т. 36, № 12. – С. 1-7.

7. Кустова, Т.П. Влияние природы и состава водно-органических растворителей на скорость арилсульфонилирования глицина / Т. П. Кустова, Н. Г. Щеглова, Л. Б. Кочетова, Н. В. Калинина // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2008. – Т. 51, вып. 6. – С. 26-30.

8. Кустова, Т.П. Реакционная способность α -аминокислот в аренсульфонилировании в системах вода-1,4-диоксан и вода-2-пропанол / Т. П. Кустова, Н. Г. Щеглова, Л. Б. Кочетова, Н. В. Калинина // Журн. общ. химии. – 2010. – Т. 80, вып. 5. – С. 802-805.

9. Калинина, Н.В. Аренсульфонилирование DL-серина, L-пролина, L-треонина и DL-метионина в системах вода-1,4-диоксан и вода-пропан-2-ол / Н.В. Калинина, Т.П. Кустова, Л.Б. Кочетова // Изв. АН. Сер. хим. – 2009. – Т. 59, вып. 5. – С. 400-404.

10. Щеглова, Н.Г. Кинетика аренсульфонилирования глицина, D,L-аланина и D,L-валина в водно-органических средах / Н.Г. Щеглова, Т.П. Кустова, Н.В. Калинина, Л.Б. Кочетова // Журн. общ. химии. – 2009. – Т. 79, вып. 4. – С. 631-633.

11. Хрипкова, Л. Н. Термодинамика диссоциации и кинетика N-ацилирования α -аминокислот 4-нитрофениловым эфиром бензойной кислоты в растворителе вода – пропанол-2: дис... канд. хим. наук: / Хрипкова Лариса Николаевна. – Иваново, 2003. – 139 с. – Библиогр.: с. 125-137.

12. Калинина Н.В. Термодинамика диссоциации и реакционная способность α -аминокислот, дипептидов и аминокислот в растворителе вода-диоксан: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.04 / Калинина Наталья Владимировна. – Иваново, 1994. – 158 с. Библиогр.: с. 130-147.

13. Курицын, Л.В. Кинетика N-ацилирования глицина бензоилхлоридом в растворителе вода – диоксан / Л.В.

Курицын, Н.В. Калинина, А.К. Кампал // Журнал органической химии. – 1988. – Т. 24, № 12. – С. 2562-2567.

14. Кустова, Т.П. Аренсульфонилирование аминов, аренкарбогидразидов и аминокислот: влияние строения реагентов и эффекты среды: дис... докт. хим. наук: 02.00.03: 02.00.04 / Кустова Татьяна Петровна. – Иваново, 2008. – 404 с. – Библиогр.: с. 238-293.

15. Щербакова, Ю. С. Кинетика реакции N-ацилирования α -аминокислот сложными эфирами в водно-органических средах: дис... канд. хим. наук: 02.00.04 / Щербакова Юлия Сергеевна. - Иваново, 2005. – 125 с. – Библиогр.: с. 109-121.

16. Курицын, Л. В. К кинетике ацилирования α -аминокислот сложными эфирами карбоновых кислот в водно-органических растворителях / Л. В.Курицын, Л. Н. Хрипкова, А. Ю. Лебедухо, Ю. С. Щербакова. – М., 2002. – Деп. В ВИНТИ. № 655-B2002.

17. IUPAC stability constants database SCUERY © 2005, IUPAC and Academic Software SCQUERY Version 5.20. / Compiled by Pettit L.D., Powell H.K.J., UK Data version = 4.37.

18. Khan, M.N. Intramolecular general base catalysis and the rate-determining step in the nucleophilic cleavage of ionized phenyl salicylate with primary and secondary amines / M.N. Khan // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Pt. 2. – 1989. – № 3. – P. 199-208.

19. Кинетика реакций ацильного переноса / Л. В. Курицын [и др.]; под ред. Л. В. Курицына. – Иваново: Иван. гос. ун-т, 2006. – 260 с.

20. Курицын, Л. В. Исследование влияния природы растворителя и строения реагентов на скорость ацилирования ароматических аминов: дис... докт. хим. наук: 02.00.03 / Курицын Лев Викторович. - Иваново, 1975. – 367 с. – Библиограф.: с. 339-362.

21. Литвиненко, Л. М. Кинетика реакций арилсульфогалогенидов с ароматическими аминами в нитробензоле / Л. М. Литвиненко, В. А. Дадали // Реакц. способность орган. соединений. - 1967. – Т. 4, вып. 2. – С. 258-272.

22. Курицын, Л.В. Кинетика ацилирования алифатических аминов хлорангидридами карбоновых кислот в системе вода – ди-

- оксан / Л.В. Курицын, Н.В. Калинина // Журн. орг. химии. – 1995 – Т. 31, вып. 8. – С. 1163-1165.
23. Курицын, Л.В. Кинетика ацилирования этилендиамина бензоилхлоридом в растворителе вода – диоксан / Л.В. Курицын, Н.В. Калинина // Журн. орг. химии. – 1997 – Т. 33, вып. 7. – С. 1029-1031.
24. Курицын, Л.В. Реакционная способность аминогрупп α -аминокислот и дипептидов в реакции с бензоилхлоридом в растворителе диоксан – вода / Л.В. Курицын, Н.В. Калинина // Журн. орг. химии. – 1994. – Т. 30, № 5. – С. 723-725.
25. Jencks, W.P. Nonlinear structure-reactivity correlations. The reactivity of nucleophilic reagents toward esters / W.P. Jencks, M. Gilchrist // J. Amer. Chem. Soc. – 1968. - V. 90, № 10. – P. 2622-2637.
26. Hirata, H. Kinetic studies on the reactions of N-acyloxysuccinimides with various aminoacids in aqueous solution / H. Hirata, S. Nakasato // J. Jpn. Oil Chem. Soc. – 1983. – V. 35, № 6. – P. 438-443.
27. Palling, D.G. Nucleophilic reactivity toward acetyl chloride in water / D.G. Palling, W.P. Jencks // J. Am. Chem. Soc. – 1984. – V. 106, № 17. – P. 4869-4876.
28. Кустова, Т.П. Квантовохимическое моделирование специфической сольватации глицина в растворителях вода-1,4-диоксан и вода-пропан-2-ол / Т.П. Кустова, Л.Б. Кочетова, Н.В. Калинина // Журн. общ. химии. – 2009. – Т. 79, вып. 5. – С. 713-718.

Оглавление

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	3
Глава 1. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ АРОМАТИЧЕСКИХ И ЖИРНОАРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ В АЦИЛИРОВАНИИ.....	5
1.1. Реакционная способность ароматических аминов в ацилировании.....	5
1.2. Влияние кислотности среды на реакционную способность ароматических аминов в ацилировании.....	14
1.3. Реакционная способность вторичных жирноароматических аминов при взаимодействии с хлорангидридами кислот в органических растворителях.....	21
1.4. Реакционная способность жирноароматических аминов в аренсульфонилировании в бинарных водноорганических растворителях.....	24
1.5. Аминолиз сульфонилхлоридов и дисульфонилхлоридов нафталинового ряда.....	37
1.6. Реакционная способность арендиаминов и дихлорангидридов арендисульфоновых кислот.....	43
1.6.1. Прогнозирование реакционной способности арендиаминов в реакции с аренсульфонилхлоридами.....	43
1.6.2. Реакционная способность ароматических дисульфонилхлоридов в реакции с анилином.....	47
1.6.3. О прогнозировании первых стадий поликонденсации арендиаминов с арендисульфонилхлоридами в неводных средах.....	50
1.7. Механизмы реакций ацильного переноса.....	53
Список литературы.....	79
Глава 2. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ АЛКИЛАМИНОВ И АММИАКА В АЦИЛИРОВАНИИ В ВОДНООРГАНИЧЕСКИХ СРЕДАХ	95
2.1. Влияние состава растворителя на кинетику реакций ацилирования алкиламинов и аммиака эфирами бензойной кислоты.....	95
2.2. Влияние строения реагентов на кинетику реакций	

ацилирования алкиламинов.....	112
2.2.1. Кинетические закономерности взаимодействия алифатических аминов и аммиака с замещенными фенилбензоатами.....	112
2.2.2. Кинетика реакций алифатических аминов и аммиака с аренсульфонилхлоридами.....	116
2.3. Квантово-химический подход к описанию процессов ацилирования алкиламинов и аммиака.....	124
2.3.1. Дескрипторы электронной структуры реагентов, участвующих в ацилировании.....	124
2.3.2. Квантово-химическая интерпретация эффектов среды в реакциях аммиака и алифатических аминов с фенилбензоатами.....	129
2.4. Квантово-химическое моделирование механизмов реакций ацилирования алкиламинов и аммиака.....	135
2.4.1. Моделирование механизмов взаимодействия аминокислот с производными карбоновых кислот.....	135
2.4.2. Моделирование механизма реакций аммиака и гетероциклических аминов с производными аренсульфоновых кислот.....	151
Список литературы.....	155
Глава 3. КИНЕТИКА И МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИЙ α -АМИНОКИСЛОТ И ДИПЕПТИДОВ В ПРОЦЕССАХ ОБРАЗОВАНИЯ АМИДНОЙ (ПЕПТИДНОЙ) СВЯЗИ....	170
3.1. Реакционная способность α -аминокислот и дипептидов в процессах N-ацилирования карбонильными соединениями.....	172
3.2. Кинетические закономерности взаимодействия α -аминокислот с эфирами бензойной и уксусной кислот	185
3.2.1. Влияние строения реагентов на кинетику реакций сложных эфиров с α -аминокислотами.....	186
3.2.2. Реакционная способность дикарбоновых аминокислот и диаминокислот при взаимодействии с 4-нитрофенилацетатом и пикрилбензоатом.....	193
3.2.3. Влияние растворителя вода-1,4-диоксан на ки-	

нетические закономерности реакций α -аминокислот со сложными эфирами.....	200
3.2.4. Дескрипторы электронной структуры α -аминокислот и сложных эфиров в ацилировании...	207
3.3. Реакционная способность дипептидов при взаимодействии со сложными эфирами в водно-органических средах.....	211
3.3.1. Кинетика реакций дипептидов со сложными эфирами в растворителе вода-1,4-диоксан...	212
3.3.2. Влияние растворителя вода-2-пропанол на кинетику реакций дипептидов и α -аминокислот с пикрилбензоатом.....	217
3.3.3. Сравнительный анализ реакционной способности олигопептидов и α -аминокислот при взаимодействии со сложными эфирами в средах разной кислотности.....	226
3.4. Квантово-химическое моделирование механизмов взаимодействия глицина и глицилглицина с производными бензойной кислоты.....	234
Список литературы.....	239
Глава 4. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ α -АМИНОКИСЛОТ И ДИПЕПТИДОВ В АРЕНСУЛЬФОНИЛИРОВАНИИ.....	248
4.1. Влияние растворителя на кинетику реакций α -аминокислот и дипептидов с сульфонилхлоридами	250
4.2. Влияние строения реагентов на кинетику аренсульфонилирования дипептидов и α -аминокислот.....	254
4.3. Основность аминсоединений разных классов, как главный фактор, определяющий их реакционную способность в ацилировании.....	260
4.4. Квантово-химическое моделирование механизма аренсульфонилирования α -аминокислот.....	266
Список литературы.....	274

Научное издание

Кочетова Людмила Борисовна

Кустова Татьяна Петровна

Курицын Лев Викторович

**АМИДЫ И СУЛЬФОАМИДЫ:
КИНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ
СИНТЕЗА И МЕХАНИЗМЫ
РЕАКЦИЙ**

Монография

Ответственный редактор *Ю. Барабанищикова*

Издательство «Директ-Медиа»
117342, Москва, ул. Обручева, 34/63, стр. 1
Тел/факс + 7 (495) 334-72-11
E-mail: manager@directmedia.ru
www.biblioclub.ru