

В. П. АНДРЕЕВ<sup>1</sup>, П. С. СОБОЛЕВ<sup>1</sup>, С. А. ВИЗЕР<sup>2</sup>, К. Б. ЕРЖАНОВ<sup>2</sup>АНИЛИНЫ КАК НУКЛЕОФИЛЫ, ОСНОВАНИЯ И СУБСТРАТЫ.  
МАТЕМАТИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ<sup>1</sup>Петрозаводский государственный университет, Россия 185910, Петрозаводск,<sup>2</sup>АО «Институт химических наук им. А. Б. Бектурова», Алматы, Казахстан.

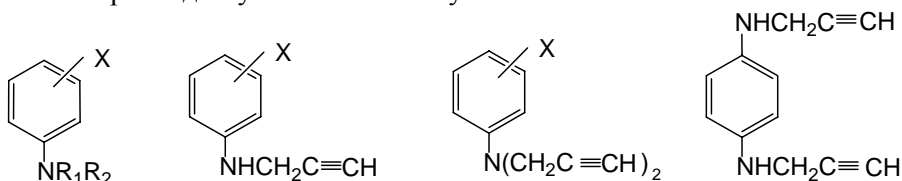
E-mail: andreev@psu.karelia.ru

**Аннотация.** В качестве параметра, характеризующего нуклеофильность, основность и ферментативную активность анилинов, предложены константы устойчивости комплексов тетрафенилпорфирината цинка(II) (Zn-ТФП) с анилинами в хлороформе при 25°C. Показано, что эти константы пропорциональны константам скоростей реакций нуклеофильного замещения пероксидазного окисления с участием анилинов. Термодинамические параметры ( $\Delta G^0$ ,  $\Delta S^0$ ) изохлоридной (за исключением 4-галогенпроизводных) координации тетрафенилпорфирината цинка(II) (Zn-ТФП) с анилинами в хлороформе при 273–313К линейно коррелируют с величиной смещения их полос поглощения в электронных спектрах при взаимодействии с анилинами, а также с логарифмами констант устойчивости комплексов, значениями  $pK_a$  лигандов в воде и  $\sigma^+$ -константами заместителей. Подобные зависимости обнаружены и для N-монопропаргил анилинов. В случае N,N-дипропаргиланилинов 4-галогенпроизводные ведут себя так же, как и другие первичные анилины.

**Ключевые слова:** координация, нуклеофильность, основность, порфирины, анилины, ферменты.

Ранее нами была изучена координация Zn-тетрафенилпорфина (Zn-ТФП) в хлороформе, с различными аминами (предельного, непредельного, ароматического и гетероциклического типа), гетероароматическими N-оксидами и спиртами. Полученные методом электронной спектроскопии кинетические и термодинамические данные позволили вывести корреляционные уравнения, связывающие структуру n-донорного лиганда/нуклеофила с его реакционной способностью в органической, биологической и координационной химии [1-8].

В работе приводятся данные относительно математических корреляций, связывающих координационные процессы, реакции нуклеофильного замещения и пероксидазную активность с участием анилинов I-IV.



I (а-я, та-тв, ла, яа) II (а, в, е, ж, к-н, п, р, т, у, тб) III (а, в, е, л, м)

IV

$R_1 = R_2 = H$ ,  $X = H$  (а), 3-Me (б), 4-Me (в), 4-Et (г), 3-MeO (д), 4-MeO (е), 4-NH<sub>2</sub> (ж), 3-NO<sub>2</sub> (з), 4-NO<sub>2</sub> (и), 4-F (к), 4-Cl (л), 4-Br (м), 4-I (н), 3-F (о), 3-Cl (п), 3-Br (р), 2-F (с),

2-Cl (т), 2-Br (у), 2-I (ф), 2,4-Cl<sub>2</sub> (га), 2,5-Cl<sub>2</sub> (тб), 2,6-Cl<sub>2</sub> (тв), 2-Me-4-Cl (ла);

$R_1 = Me$ ,  $R_2 = H$ ,  $X = H$  (х),  $R_1 = Et$ ,  $R_2 = H$ ,  $X = H$  (и),  $R_1 = Ph$ ,  $R_2 = H$ ,  $X = H$  (ч);

$R_1 = R_2 = Et$ ,  $X = H$  (ш);  $R_1 = R_2 = Me$ ,  $X = H$  (ш), 4-CHO (э), 4-COO Et (ю)

$R_1 = Me$ ,  $R_2 = CH_2C≡CH$  (я);  $R_1 = H$ ,  $R_2 = CH_2C≡CSiMe_3$  (яа).

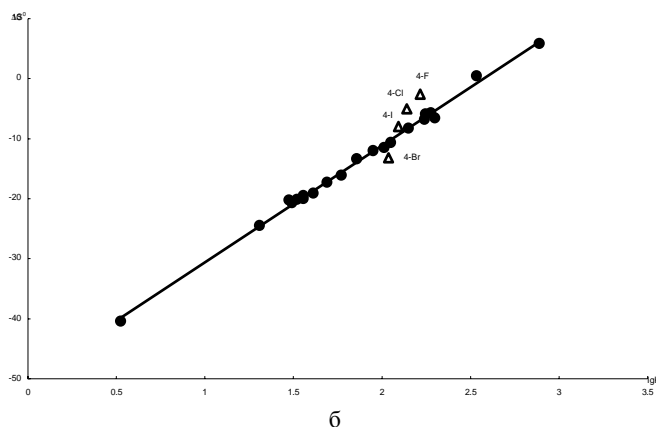
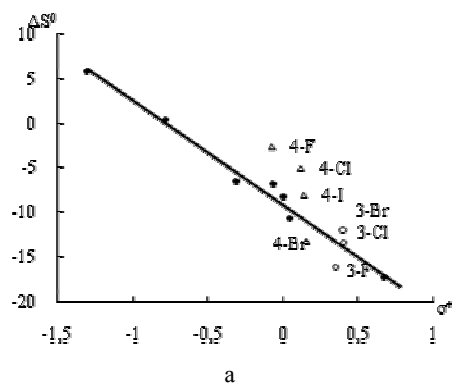
Нами обнаружено, что и константы скорости реакций нуклеофильного замещения к с анилинами в смесях метанол-ацетонитрил (50 - 100%) при 35°C и константы  $k_2$ ,  $k_{XY}$ ,  $k_{XZ}$  аминолиза бензойных ангидридов в метаноле при 25 - 45°C и константы скорости реакции транс- 3-нитрофенил- $\beta$ -хлорвинилкетона с анилинами ( $X = 4-NH_2$ , 4-MeO, 4-Me, 4-Br, 3-Cl, 3-NO<sub>2</sub>) в изопропиловом спирте при 25°C также линейно коррелируют ( $r$  0.97-0.99) с константами комплексообразования анилинов с Zn-ТФП в хлороформе при 25°C и смещениями максимумов полос поглощения ( $\Delta\lambda$ ) МП [4].

Термодинамические параметры комплексообразования определены из экспериментальных значений констант устойчивости комплексов Zn-ТФП с анилинами при различных температурах (273–313 К). Обращают на себя внимание близкие значения  $\Delta H^\circ$  [за исключением 4-галогенанилинов и 2,6-дихлоранилина],  $\Delta H^\circ_{cp} = -14.7 \pm 0.1$  кДж/моль ( $n = 20$ ), т.е. координация анилинов (в том числе 3- и 2-галогенпроизводных) с Zn-ТФП является изоэнтальпийным процессом.

Для 3- и 4-замещенных анилинов с первичной аминогруппой при переходе от наиболее основного *para*-фенилендиамина ( $pK_a$  6.08) к наименее основному 3-нитроанилину ( $pK_a$  2.46) значение  $\Delta S^\circ$  изменяется от положительного (5.86 Дж·моль<sup>-1</sup>·К<sup>-1</sup> для *para*-фенилендиамина) к отрицательному (-17.3 Дж·моль<sup>-1</sup>·К<sup>-1</sup> для 3-нитроанилина). Для анилинов с атомами галогена в *орто*-положении  $\Delta S^\circ$  уменьшается еще больше: от -19.5 (2-хлоранилин) до -40.4 Дж·моль<sup>-1</sup>·К<sup>-1</sup> (2,6-дихлоранилин). Для анилинов изоэнтальпийной серии, в том числе для лигандов с заместителями в *орто*-положении,  $\Delta S^\circ$  линейно связана с  $\lg K$  ( $\Delta S^\circ = 19.5 \lg K - 50.1$ ;  $r$  0.998;  $n$  21). Таким образом, несмотря на то, что сама возможность процесса координации находится под энтальпийным контролем (основной вклад в  $\Delta G^\circ$ ), селективность комплексообразования (зависимость относительного значения  $K$  от структуры анилина) определяется изменением энтропии.

Особого внимания заслуживает поведение 4-галогенанилинов, при комплексообразовании которых  $\Delta H^\circ$  изменяется от -13.47 до -15.62 кДж/моль.

Из рисунка 1 видно, что эти соединения не подчиняются зависимости ( $\Delta S^\circ = -11.56 \sigma^+ - 9.15$ ;  $n$  10  $r$  0.98), наблюдающейся для других первичных анилинов. Интересно, что и точки для 3-галогенанилинов, хотя и в меньшей степени, отклоняются от прямой  $\Delta S^\circ - \sigma^+$ , тогда как значение  $\Delta H^\circ$  остается практически постоянным. В то же время поведение 2-галогенанилинов хорошо подчиняется линейной зависимости  $\Delta S^\circ - \lg K$ . Подчеркнем, что это уравнение ( $\Delta S^\circ = 19.46 \lg K - 50.07$ ;  $n$  21  $r$  0.998) является общим для координации всех первичных анилинов (за исключением 4-галогензамещенных), в том числе содержащих заместители в *орто*-положении бензольного кольца (2-F, 2-Cl, 2-Br, 2-I, 2,4-Cl<sub>2</sub>, 2,5-Cl<sub>2</sub>, 2,6-Cl<sub>2</sub>) и при атоме азота аминогруппы (NMe, NEt, NMe<sub>2</sub>).



Зависимость  $\Delta S^{\circ}$  комплексообразования анилинов с Zn-ТФП в хлороформе от (а)  $\sigma^{+}$  – констант заместителей и (б) от  $\lg K$  в хлороформе при 25°C

Оказалось, что между логарифмами констант устойчивости ( $\lg K$ ) комплексов Zn-ТФП с *N*-пропаргиланилинами, а также другими параметрами, характеризующими процесс координации, наблюдаются линейные зависимости, т.е. введение пропаргильной группы приводит к пропорциональному изменению  $\lg K$  анилинов, в том числе 4-галогензамещенных.

$$\lg K = 1.20 \lg K_{\text{II}} - 0.858; n 10, r 0.985;$$

$$\Delta S^{\circ} = 1.12 \Delta S^{\circ}_{\text{II}} - 6.71; n 10, r 0.98;$$

$$\Delta \lambda^{\text{II}} = 1.115 \Delta \lambda^{\text{II}}_{\text{II}} + 1.006; n 10, r 0.97.$$

Координация Zn-ТФП с моноацетиленовыми вторичными анилинами (за исключением 4-галогенпроизводных) и *N,N'*-дипропаргил-*para*-фенилендиамином является изоэнтальпийным процессом ( $\Delta H^{\circ}_{\text{cp}} = -14.6$  кДж/моль). Для анилинов, не имеющих пропаргильного заместителя у атома азота,  $\Delta H^{\circ}_{\text{cp}} = -14.7$  кДж/моль, т.е. введение одного пропаргильного заместителя, как и метильной группы ( $\Delta H^{\circ} = -14.8$  кДж/моль для *N*-метиланилина), в первичную аминогруппу практически не влияет на изменение энтальпии. Устойчивость комплексов с Zn-ТФП предсказуемо падает при введении

одной, а затем и второй пропаргильной группы к атому азота аминогруппы. При наличии двух *N*-пропаргильных заместителей в молекулах 4-галогенанилинов последние теряют свои уникальные термодинамические ( $\Delta H^\circ$  для 4-хлор- и 4-бром-*N,N*-дипропаргиланилинов становится таким же, как и для других неацетиленовых производных). Более того, в отличие от *N*-монопропаргил- и *N*-незамещенных 4-галогенанилинов, *N,N*-дипропаргиланилины начинают подчиняться общей зависимости ( $\Delta S^\circ = 18.7 \lg K - 48.2$ ,  $n 34$ ,  $r 0.995$ ).

Очень часто металлопорфирины выступают в качестве простетической группы ряда ферментов (например, пероксидаз, оксигеназ, оксидаз и т.д.), катализирующих реакции окисления. Тогда, логично было предположить, что и при образовании фермент-субстратных комплексов координация между металлопорфирином и лигандом / субстратом может существенным образом сказываться как на направлении, так и на скорости ферментативного превращения данного этапа реакции или даже процесса в целом (если эта стадия является лимитирующей, скорость определяющей). Следовательно, различные ферментативные превращения с участием других типов металлопорфиринов и лигандов, для которых выполняются линейные соотношения между константами ( $k$ ) скоростей реакций и  $\sigma$  – константами, также должны подчиняться линейным корреляциям типа  $\lg k - \lg K$  и  $\lg k - \Delta\lambda$ .

Константы устойчивости ( $K$ ) молекулярных комплексов Zn-ТФП с анилинами в хлороформе при 25°C, смещения максимумов полос поглощения  $\Delta\lambda_{II}$  в спектре Zn-ТФП при комплексообразовании, константы скорости ( $k$ ) реакции окисления анилинов соединением *срд*-II пероксидазы хрена в фосфатном буфере, pH 7.0 [2],  $\sigma$  – и  $\sigma^+$  – константы Гаммета и Брауна, соответственно, и  $pK_a$  анилинов в воде при 25°C

№	Лиганд	X	K, л·моль <sup>-1</sup>	k, л·моль <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup>	$\sigma$	$\sigma^+$	$pK_a$ 25°C	$\Delta\lambda_{II}$ , нм
1	Ie	4-OCH <sub>3</sub>	343 ± 3	6670000	-0.268	-0.778	5.34	15.4
2	Iв	4-CH <sub>3</sub>	199 ± 2	610000	-0.170	-0.311	5.07	14.8
3	Iб	3-CH <sub>3</sub>	174 ± 3	179000	-0.069	-0.046	4.72	14.5
4	Ia	H	141 ± 2	85900	0	0	4.60	13.9
5	Iд	3-OCH <sub>3</sub>	112 ± 3	62600	0.115	0.047	4.23	13.7
6	Iп	3-Cl	72 ± 2	1520	0.373	0.399	3.52	13.1
7	Iт	2-Cl	36 ± 1	1010	–	–	2.64	12.8
8	Iл	4-Cl	138 ± 3	1160	–	–	3.98	13.7

В качестве ферментативной модельной реакции, позволяющей оценить возможность описанных выше корреляций, мы выбрали окисление анилинов (субстрат) пероксидазой хрена (хромопротеид).

На основании полученных значений констант устойчивости комплексов Zn-ТФП с анилинами, содержащими заместители в положениях 2,3 и 4 бензольного кольца, и литературных данных по константам скоростей ( $k$ ) для

стадии взаимодействия этих анилинов с соединением *spd*-II пероксидазы хрена, мы доказали, что наблюдаются линейные зависимости между  $\lg K$ ,  $\lg k$ ,  $pK_a$ ,  $\Delta\lambda$  и  $\sigma^-$  и  $\sigma^+$  – константами. Следует особо отметить, что при построении корреляций  $\lg k - \lg K(\Delta\lambda)$  точки для 2-хлоранилина лежат на прямых, а 4-хлоранилина (как и на рисунке 1) – вне прямых.

Уравнения ниже рассчитаны без учета значений для 4-хлоранилина:

$$\lg k = -5.19\sigma^- + 5.11 \quad r = 0.98 \quad \lg k = -2.96\sigma^+ + 4.78 \quad r = 0.97$$

$$\lg k = 1.43 \Delta\lambda_{II} - 15.27 \quad r = 0.98 \quad \lg k = 4.14 \lg K - 3.86 \quad r = 0.97$$

Таким образом, анализ данных комплексообразования Zn-ТФП с широким рядом пиридинов, гетероароматических N-оксидов и анилинов в хлороформе показал, что между кинетическими и термодинамическими параметрами некоторых процессов координационной, органической и биологической химии, происходящих с участием одних и тех же лигандов/нуклеофилов/оснований/субстратов могут выполняться линейные зависимости, описываемые уравнениями типа Гаммета. Однако, если кинетическое поведение N-оксидов правомерно сравнивать с поведением неокисленных гетероциклов, то с точки зрения термодинамики (по крайней мере, при образовании комплексов с металлопорфиринами) они более близки к анилинам (постоянство  $\Delta H^0$ ), чем к азотсодержащим гетероциклам (постоянство  $\Delta H^0 / \Delta S^0$ ).

#### Литература

- [1] Андреев В.П., Нижник Я.П., Лебедева Н.Ш. Новая шкала основности/ нуклеофильности, основывающаяся на параметрах, характеризующих образование аксиальных (*n,v*-типа) комплексов Zn-ТФП с лигандами (основаниями/ нуклеофилами) // ЖОрХ. – 2008. – Т. 44, № 6. – С. 914–922.
- [2] Андреев В.П., Соболев П.С. Количественные корреляции, связывающие взаимодействие Zn(II)-тетрафенилпорфина и пероксидазы хрена с аминами // Биоорг химия. 2012. – Т. 38, № 2. – С. 242–250.
- [3] Андреев В.П., Соболев П.С., Ларкина Е.А., Ткачевская Е.П. Комплексообразование металлопорфиринов и реакции нуклеофильного замещения с участием пиридинов // ХГС. – 2012. – № 3. – С. 529–537.
- [4] Андреев В.П., Соболев П.С., Зайцев Д.О. Количественные корреляции, связывающие процессы координации Zn-ТФП и реакции нуклеофильного замещения с участием анилинов // ЖОрХ. – 2012. – Т. 48, № 6. – С. 776–783.
- [5] Андреев В.П., Соболев П.С., Зайцев Д.О., Илюхин А.Б. Нуклеофильность гетероароматических N-оксидов при координации с Zn-тетрафенилпорфирином и в реакциях замещения // ЖОХ. – 2014. – Т. 84, № 1. – С. 121–131.
- [6] Андреев В.П., Соболев П.С., Зайцев Д.О., Тафеенко В.А. Комплексообразование цинк(II)тетрафенилпорфина с алкиламинами // ЖОХ. – 2014. – Т. 84, № 2. – С. 335–340.
- [7] Андреев В.П., Соболев П.С., Зайцев Д.О., Визер С.А., Ержанов К.Б., Тафеенко В.А. Нуклеофильность N-пропаргиланилинов в процессах координации с Zn-тетрафенилпорфирином в хлороформе // ЖОХ. – 2014. – Т. 84, № 8. – С. 1378–1387.
- [8] Андреев В.П., Соболев П.С., Зайцев Д.О., Ремизова Л.А., Тафеенко В.А. Координация вторичных и третичных аминов с Zn-тетрафенилпорфирином // ЖОХ. – 2014. – Т. 84, № 10. – С. 1702–1711.

**Резюме**

*В. П. Андреев, П. С. Соболев, С. А. Визер, К. Б. Ержанов*

**НУКЛЕОФИЛДЕР, НЕГІЗДЕР ЖӘНЕ СУБСТРАТТАР ТӘРІЗДЕС АНИЛИНДЕР.  
МАТЕМАТИКАЛЫҚ КОРРЕЛЯЦИЯЛАР**

Анилиндердің нуклеофилдік, негізділік және ферментативтік белсенділіктерін сипаттайтын параметрлер ретінде цинк (II) тетрафенилпорфиринаттың (Zn-ТФП) 25 °С хлороформда анилиндермен комплекстерінің тұрақтылық константалары ұсынылған. Бұл константтар анилиндер қатысында жүретін пероксидазалық тотығудың нуклеофилді орынбасу реакциялардың жылдамдық константаларына пропорционалды болатыны көрсетілген. Изоннталпиялық (4-галоген туындысыз) координациялау цинк (II) тетрафенилпорфиринатының (Zn-ТФП) анилиндермен хлороформда 273-313К координацияланған термодинамикалық параметрлері ( $\Delta G^0$ ,  $\Delta S^0$ ) алынған. Олардың электронды спектрлерінің жұтылу жолақтары сызықты байланысады, комплекстердің тұрақтылық константтар логорифмдерімен – орынбасарлардың  $\delta+$  тұрақтылықтарымен сәйкес келеді. Осыған ұқсас байланыстар N-монопропаргиланилиндерде байқалған. N,N-дипропаргиланилиндер жағдайында 4-галоген туындыларында басқа біріншілік анилиндердей болады.

**Тірек сөздер:** координация, нуклеофилдік, негізділік, порфириндер, анилиндер, ферменттер.

**Summary**

*V. P. Andreev, P. S. Sobolev, S. A. Vizer, K. B. Yerzhanov*

**ANILINES AS THE NUCLEOPHILES, THE BASES AND THE SUBSTRATES.  
MATHEMATICAL CORRELATION**

The stability constants of zinc (II) tetraphenylporphyrinate complexes (Zn-TPP) with aniline in chloroform at 25 ° C were offered as a parameter characterizing the nucleophilicity, basicity and enzymatic activity of anilines. It is shown that these constants are proportional to the rate constants of reactions of nucleophilic substitution with peroxidase catalyzed oxidation of aniline. The thermodynamic parameters ( $\Delta G^0$ ,  $\Delta S^0$ ) of isoenthalpic (except for 4-halogenated derivatives) coordination of zinc (II) tetraphenylporphyrinate (Zn-TPP) with aniline in chloroform at 273-313K linearly correlate with the shift of the absorption bands in their electronic spectra upon interaction with anilines as well as the logarithms of the stability constants of complexes, pKa values of ligands in water and  $\sigma +$  constants of substituents. Such relationships are found for N-monopropargyl anilines. In the case of N,N-dipropargylanilines the 4-halogenated derivatives behave like other primary anilines.

**Key words:** coordination, nucleophilicity, basic, porphyrins, anilines, enzymes