

УДК 541.124:541.183:547.288.4

А.О. Савсуненко, Е.А. Карпичев, канд. хим. наук, ст. науч. сотр.,
И. В. Капитанов, канд.хим.наук (Институт физико-органической химии и углекислоты им. Л.М. Литвиненко НАН Украины, г. Донецк, Украина)

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ 1-АЛКИЛ-4-(ОКСИМИНОМЕТИЛ)ПИРИДИНИЙ ГАЛОГЕНИДОВ И ГИДРАТИРОВАННЫХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В РЕАКЦИИ РАСЩЕПЛЕНИЯ ПНФА

Проведено детальное исследование взаимодействия супернуклеофильного реагента 1-метил-4-(оксиминометил)пиридиний йодида (4-ПАМ) с 4-нитрофенилацетатом (ПНФА). На основании данных рН- и концентрационных зависимостей, а также варьирования соотношения ПНФА:4-ПАМ, предложена кинетическая модель этого процесса, найдены константы скоростей каждой из стадий. Проанализировано влияние стабильных гем-диолов (хлоральгидрата и гидратированного 1-метил-4-(оксиминометил)пиридиний йодида) на скорость реакции.

Ключевые слова: оксим, хлоральгидрат, гидратированные кетоны, 4-нитрофенилацетат, перенос ацильной группы

Реагенты, содержащие в своей структуре супернуклеофильный оксиматный фрагмент, являются высокоэффективными акцепторами ацильной группы [1]. Именно это свойство данных веществ позволяет использовать их в качестве реагентов для проведения процессов расщепления фосфор-органических нейротоксинов [2]. При этом огромное значение имеет не только задача обеспечения высоких наблюдаемых скоростей реакции, но и способность системы выступать в роли нуклеофильного катализатора, который бы обеспечивал эффективное разложение больших количеств ацилсодержащих субстратов.

Принципиальная возможность создания систем подобного рода с использованием оксимов была показана в ряде работ [3]. Ключевым моментом каталитического цикла (схема 1) является стадия деацилирования оксима (ii), которая является скоростью определяющей [4,5].

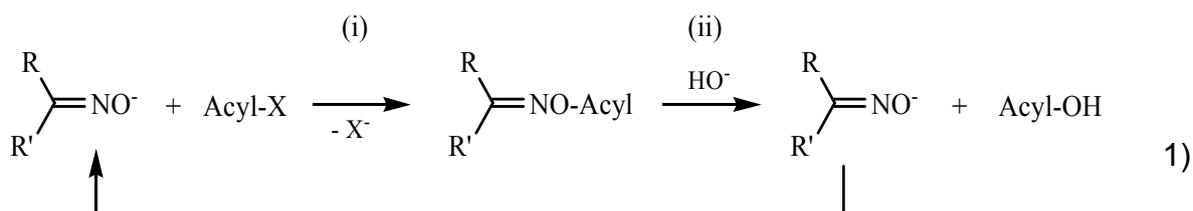


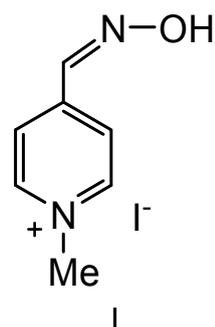
Схема 1. Процесс расщепления ацилсодержащего субстрата AcylX оксимат-ионом.

Реализация данной схемы зависит как от природы ацилсодержащего субстрата, так и от природы нуклеофильного реагента [3].

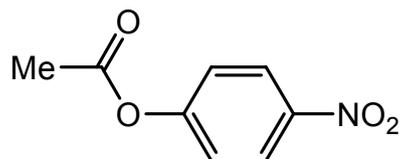
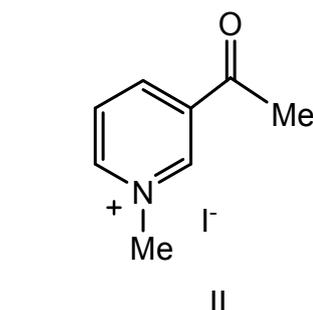
Поскольку стадия переноса ацильной группы с оксима на гидроксид-ион (либо воду) протекает достаточно медленно, то повышение ее скорости будет приводить к увеличению эффективности действия системы в целом. Одним из возможных способов повышения ее скорости состоит в использовании гидратированных карбонильных соединений (гем-диолов), которые способны не только выступать в качестве реагентов при расщеплении субстрата, но и

способствовать процессу деацилирования оксима, тем самым повышая скорость процесса [6–8].

Целью настоящей работы было исследование процесса расщепления модельного ацилсодержащего субстрата – 4-нитрофенилацетата (ПНФА) – 1-метил-4-(оксиминометил)пиридиний йодидом I (супернуклеофильным реагентом, имеющим в своей структуре оксиматный фрагмент) и изучение возможностей повышения наблюдаемой скорости процесса за счет введения в систему соединений, образующих *гем*-диолы. В качестве таких соединений были использованы хлоральгидрат (известный стабильный *гем*-диол) и 1-метил-3-ацетилпиридиний йодид II, способный при растворении в воде гидратироваться с образованием соответствующих *гем*-диолов [7–9].



III



ПНФА

Экспериментальная часть

ПНФА («Aldrich», $\geq 99\%$), хлоральгидрат («Aldrich», $\geq 98\%$), и неорганические реактивы квалификации «ч.д.а.» и «ос.ч.» использовали без дополнительной очистки. Для приготовления растворов использовали бидистиллированную воду.

Кинетику расщепления ПНФА изучали с помощью спектрофотометра Genesys 10 S UV-Vis (Thermo Electron Corp.) по накоплению одного из продуктов реакции – 4-нитрофенолят-иона (25 °С; 400 нм). Для измерения pH использовали pH-метр Metrohm 744 (Швейцария).

Методика проведения кинетического эксперимента, спектрофотометрического определения pK_a и метод расчета констант скорости псевдопервого порядка ($k_n, \text{с}^{-1}$) приведены в [1].

1-Метил-4-(оксиминометил)пиридиний йодид получали по методикам, аналогичным описанным в [4,10].

Синтез 1-метил-3-ацетилпиридиний йодида. В круглодонную колбу на 25 мл помещали 3-ацетилпиридин **2** (200 мг, 0.6 ммоль), 15 мл ацетонитрила и 2 мл метилйодида (8 ммоль). Смесь кипятили в течении 2 часов под обратным холодильником. После чего растворитель упаривали, твердый осадок промывали н-пентаном, полученный продукт кристаллизовали из ацетона. Выход 85%.

Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 8.70 (1H, с, CH аром), 8.62 (1H, д, J 7.1 Гц, CH аром), 8.52 (1H, д, J 7.1 Гц, CH аром), 7.82 (1H, т, J 6.4 Гц, CH аром), 4.47 (3H, с, $-\text{CH}_3$)

Результаты и обсуждение

Изучение концентрационных и pH-зависимостей (рис. 1) в условиях обеспечения псевдопервого порядка по соединению I дало возможность рассчитать константу скорости второго порядка для его взаимодействия с ПНФА. Кинетические закономерности описываются уравнением (2) [1,10].

$$k_n = k_{\text{OH}^-}^B \cdot a_{\text{OH}^-} + k_2^B \cdot [\text{Ox}]_0 \cdot \frac{K_a}{K_a + a_{\text{H}^+}}, \quad (2)$$

где k_2^B – константа скорости второго порядка, характеризующая нуклеофильность оксимат-иона, л·моль⁻¹·с⁻¹, $[\text{Ox}]_0$ – концентрация оксима, K_a – константа его кислотной ионизации; слагаемое $k_{\text{OH}^-}^B \cdot a_{\text{OH}^-}$ отвечает вкладу щелочного гидролиза, a_{H^+} – активность ионов водорода.

Преобразование уравнения (2) к виду (3):

$$k_2' = \frac{k_n}{[\text{HA}]_0} = k_2 - \frac{k_2' \cdot a_{\text{H}^+}}{K_a}, \quad (3)$$

позволяет линеаризовать зависимость и найти величины k_2 и K_a для соединения I. Анализ pH-зависимости дает значения $k_2 = 52,8 \pm 1,5$ л·моль⁻¹·с⁻¹ и $\text{p}K_a = 8,47 \pm 0,15$, а обработка концентрационной зависимости, полученной в условиях полной ионизации оксима I - $k_2 = 49,8 \pm 2,2$.

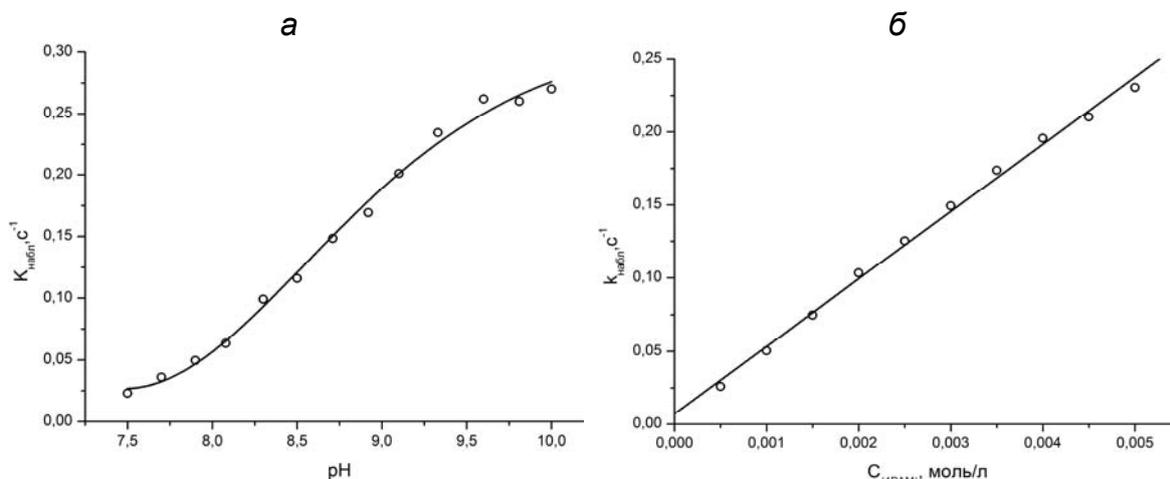


Рис. 1. Изучение pH-зависимостей (а) и концентрационных (б) в условиях обеспечения псевдопервого порядка по I.

При взаимодействии оксима I с ПНФА наблюдаемая константа скорости реакции псевдопервого порядка (k_n) существенно зависит от того, какой из реагентов взят в избытке: в случае, когда обеспечивается псевдопервый порядок по соединению I ее величина в 11 раз больше, чем в случае обеспечения псевдопервого порядка по субстрату (ср. данные в табл. 1). С учетом того, что наблюдаемая константа скорости реакции при обеспечении псевдопервого порядка по субстрату k_n по своей величине превосходит наблюдаемую константу скорости щелочного гидролиза (k_{OH^-}) для использованных экспериментальных условий в 10 раз, можно сделать заключение о том, что прирост величины k_n ($\Delta k_n = k_n - k_{\text{OH}^-}$) обеспечивается за счет регенерации оксима на стадии ii (схема 1). Также можно сделать заключение о том, что скорость стадии i (см. схему 1) приблизительно равна скорости реакции в случае избытка реагента I (за вычетом вклада щелочного

гидролиза), а скорость стадии ii (схема 1) приблизительно равна величине Δk_H . С учетом этого применительно к рассматриваемой системе схема 1 может быть представлена в виде схемы 2.

Таблица 1. Наблюдаемые константы скорости k_H , c^{-1} и константы скорости второго порядка k_2 , $л \cdot моль^{-1} \cdot c^{-1}$ для различных соотношений ПНФА и оксима I

$C_{\text{ПНФА}} \cdot 10^3$, моль $\cdot л^{-1}$	$C_{\text{(ОКСИМ I)}}, \cdot 10^3$, моль $\cdot л^{-1}$	Отношение $C_{\text{ПНФА}}:C_{\text{(ОКСИМ I)}}$	k_H , c^{-1}	k_2 , $л \cdot моль^{-1} \cdot c^{-1}$
0,5	5	1:10	0,0219	51,3+1,7
5	0,5	10:1	0,0023	4,9+0,3

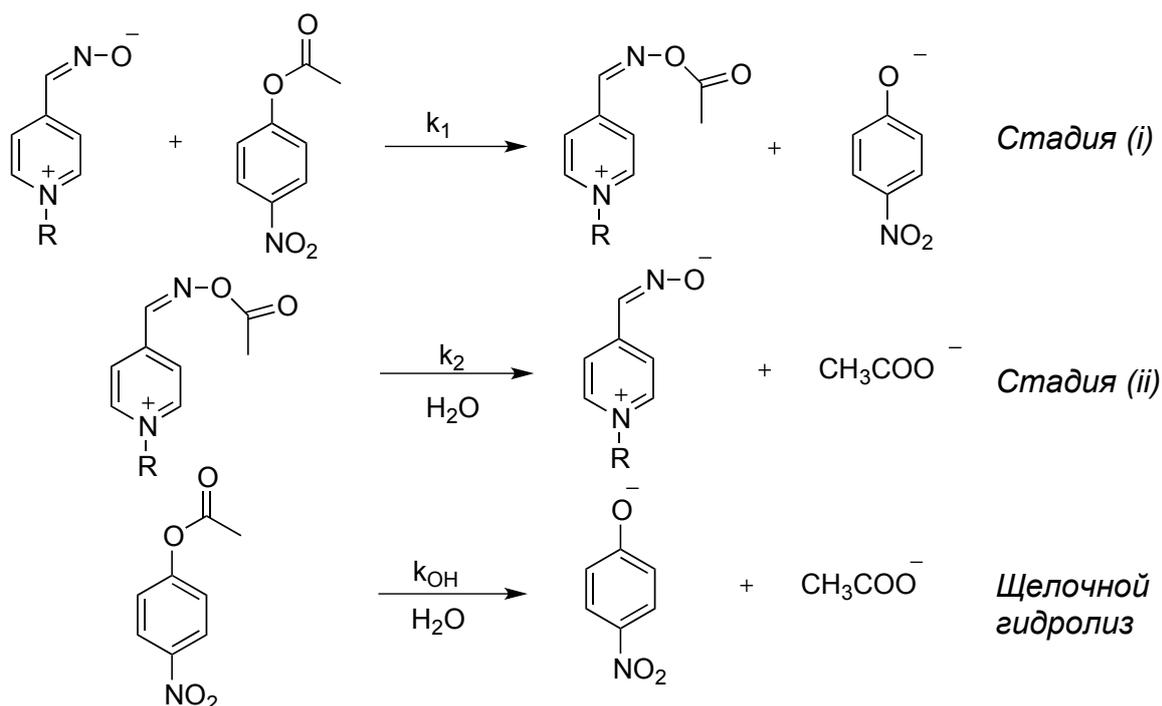


Схема 2. Модель катализа расщепления ПНФА оксимом I

Для того, чтобы продемонстрировать справедливость схемы 2, предложенной для описания наблюдаемых закономерностей, нами было проведено варьирование соотношения $C_{\text{(ОКСИМ I)}}:C_{\text{ПНФА}}$ (2:3, 1:1, 1:2, 3:10, 3:20, 1:10) и моделирование данной системы с использованием системы дифференциальных уравнений (схема 3). Ее решение проводилось при помощи специализированного программного обеспечения DynaFIT 4.0, предназначенного для анализа совпадений теоретических и практических кинетических данных [11]. Сравнение экспериментальных и расчётных (с использованием полученных констант стадий (i) и (ii)) кинетических кривых показывает их хорошее совпадение (Рис. 2).

$$\begin{aligned}
 d[\text{Ox}]/dt &= -k_1[\text{Ox}][\text{PNPA}] + k_2[\text{OxPA}] \\
 d[\text{PNPA}]/dt &= -k_1[\text{Ox}][\text{PNPA}] - k_{\text{OH}}[\text{PNPA}] \\
 d[\text{OxPA}]/dt &= +k_1[\text{Ox}][\text{PNPA}] - k_2[\text{OxPA}] \\
 d[\text{PN}]/dt &= +k_1[\text{Ox}][\text{PNPA}] + k_{\text{OH}}[\text{PNPA}] \\
 d[\text{PA}]/dt &= +k_2[\text{OxPA}] + k_{\text{OH}}[\text{PNPA}]
 \end{aligned}$$

Схема 3. Математическая модель расщепления ПНФА оксимом I

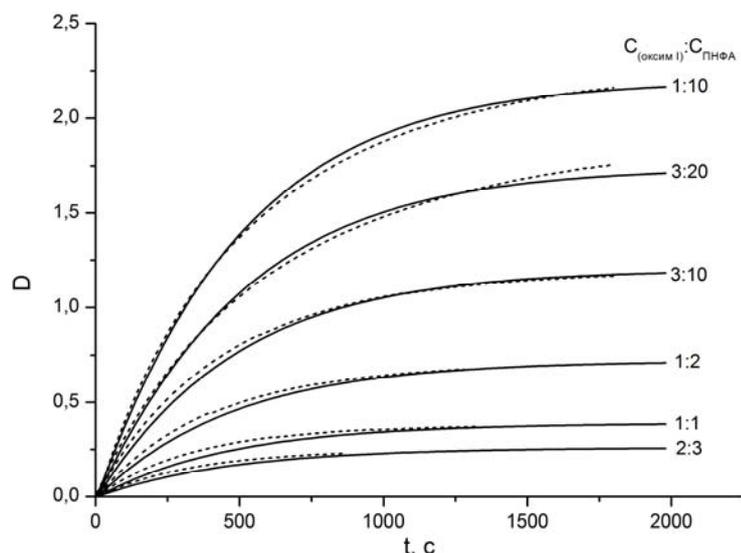


Рис. 2. Расчетные (—) и экспериментальные (- - -) кинетические кривые для реакции оксима I с ПНФА

Чтобы провести корректную оценку возможности увеличения скорости стадии ii (схема 1) с помощью гидратированных кетонов были изучены процессы расщепления ПНФА в присутствии этих кетонов без добавления соединения I. Из полученных результатов (табл. 2) видно, что в случае использования хлоральгидрата $k_2' = (k_n - k_{OH^-}^B \cdot a_{OH^-})/[III]$ составляет 1,8, а в случае кетона IIа $k_2' = (k_n - k_{OH^-}^B \cdot a_{OH^-})/[IIa]$ составляет ≈ 0 . Выбор экспериментальных условий ($pH = 9,5$) обусловлен, во-первых, тем обстоятельством, что в них оксим I при этой кислотности среды находится в высокорекреационноспособном депротонированном виде [10], а во-вторых, тем, что в этих условиях хлоральгидрат относительно стабилен (при pH выше 11 он начинает активно разлагаться [7,8]). При $pH = 9,5$ степень ионизации хлоральгидрата III и гидратированного кетона II (pK_a хлоральгидрата 9,6 [12] и кетона II 13,3) составляет $\sim 45\%$ и $\sim 0,03\%$, соответственно. Не исключено, что, несмотря на небольшое количество ионизированной формы кетона II в случае его каталитического действия в процессе деацилирования оксима (стадия ii, схема 1), следует ожидать изменений в наблюдаемых скоростях расщепления ПНФА [12].

Таблица 2. Реакционная способность оксима I в расщеплении ПНФА в присутствии хлоральгидрата (III) и гидратированного кетона (II)

$C_{(оксим I)} \cdot 10^3,$ моль·л ⁻¹	$C_{ПНФА} \cdot 10^3,$ моль·л ⁻¹	$C_{(III)} \cdot 10^3,$ моль·л ⁻¹	$C_{(II)} \cdot 10^3,$ моль·л ⁻¹	k_n, c^{-1}
5	0,5	0	0	0,0219
0	0,5	5	0	0,0043
5	0,5	5	0	0,0257
0	0,5	0	5	≈ 0
5	0,5	0	5	0,021

Анализ реакционной способности систем (I/хлоральгидрат) и (I/кетон II) показывает, что скорость процесса расщепления ПНФА в них является суммой скоростей реакций взаимодействия I с ПНФА и хлоральгидрата с ПНФА (для системы I/хлоральгидрат) (рис. 2), а для системы (I/кетон II) скорость реакции практически не отличается от таковой для оксима I в отсутствие кетона II (см. данные табл. 2).

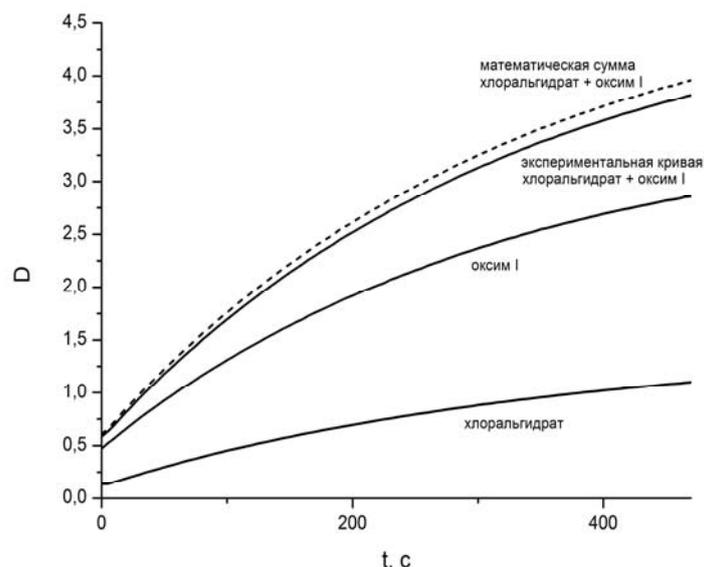


Рис. 3. Экспериментальные (—) и расчётные (- - -) кинетические кривые для взаимодействия системы (хлоральгидрат/оксим I) с ПНФА

Таким образом, можно сделать вывод о том, что оксим I в реакции переноса ацетильной группы (расщепление ПНФА) выступает в роли нуклеофильного катализатора, при этом стадия деацилирования оксима является скоростьюопределяющей. Попытки увеличить скорость стадии деацилирования с помощью хлоральгидрата и гидрата 1-метил-3-ацетилпиридиний йодида не дает ожидаемого эффекта, что говорит о том, что для создания подобных каталитических систем, по всей видимости, необходимо использовать низкоосновные *гем*-диола (такие, как, например, 1-метил-3-трифторацетилпиридиний галогениды [13]), что будет изучено в дальнейших работах.

Список использованной литературы

1. Prokop'eva, T.M. et al. Characteristic features of the change in reactivity of supernucleophilic functional surfactants in acyl group transfer processes [Text] / T.M. Prokop'eva, E.A. Karpichev, I.A. Belousova, M.K. Turovskaya, A.E. Shumeiko, M.L. Kostykin, N.G. Razumova, I.V. Kapitanov, A.F. Popov // *Theor. Exp. Chem.* — 2010. — Vol. 46. — P. 94–101.
2. Buncel, E. Hydroxylamine, Oximate and Hydroxamate as α -Nucleophiles in Dephosphorylation [Text] / E. Buncel, I.H. Um, F. Terrier // *The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids*, Eds Z. Rappoport and J. F. Liebman. — Chichester: John Wiley & Sons, 2008. — P. 817–837.
3. Bunton, C.A. Quantitative treatment of reaction rates in functional micelles and comicelles [Text] / C.A. Bunton, F.H. Hamed, L.S. Romsted [Text] // *J. Phys. Chem.* — 1982. — Vol. 86, № 11. — P. 2103–2108.
4. Kotoucova; H. Unusual Course of the p-Nitrophenyl Phosphate Esters Cleavage by 3-Hydroxyiminoalkylpyridinium Salts in Micellar Solutions [Text] / H. Kotoucova, J. Mazac, R. Cibulka, F. Hampl // *Chem. Lett.* — 1998. — Vol. 27, № 7. — P. 649–650.
5. Domingos, J.B. Mechanisms of nucleophilic substitution reactions of methylated hydroxylamines with bis(2,4-dinitrophenyl)phosphate. Mass spectrometric identification of key intermediates [Text] / J. B Domingos, E. Longhinotti, T.A.S. Brandão, C. A. Bunton, L. S. Santos, M. N. Eberlin, F. Nome // *J. Org. Chem.* — 2004. — Vol. 69, № 18. — P. 6024–6033.
6. Sirieix, J. Amphiphilic urocanic acid derivatives as catalysts of ester hydrolysis [Text] / J. Sirieix, N. de Viguerie, M. Rivière, A. Lattes // *New J. Chem.* — 1999. — Vol. 23, № 1. — P. 103–109.
7. Menger, F.M. Two new amphiphilic catalysts for ester hydrolysis [Text] / F.M. Menger, R.A. Persichetti // *J. Org. Chem.* — 1987. — Vol. 52, № 15. — P. 3451–3452.
8. Menger, F.M. Origin of rate accelerations in an enzyme model: The p-nitrophenyl ester syndrome [Text] / F.M. Menger, M. Ladika // *J. Am. Chem. Soc.* — 1987. — Vol. 109, № 10. — P. 3145–3146.

9. O'Connor, M.J. Superelectrophiles and the Effects of Trifluoromethyl Substituents [Text] / M.J. O'Connor, K.N. Boblak, M. J. Topinka, P.J. Kindelin, J.M. Briski, Ch. Zheng, D. A. Klumpp // J. Am. Chem. Soc. — 2010. — Vol. 132, № 10. — P. 3266–3267.

10. Kapitanov, I.V. Reactivity of micellar systems based on supernucleophilic functional surfactants in processes of acyl group transfer [Text] / I. Kapitanov, I. Belousova, M. Turovskaya, Y. Karpichev, T. Prokop'eva, A.F. Popov // Russ. J. Org. Chem. — 2012. — Vol. 48, № 5. — P. 651–662.

11. Kuzmic, P. Program DYNAFIT for the analysis of enzyme kinetic data: application to HIV proteinase [Text] / P. Kuzmic // Analytical biochemistry. — 1996. — Vol. 237, № 2. — P. 260–273.

12. Gawron, O. Kinetic Evidence for Reaction of Chloralate Ion with p-Nitrophenyl Acetate in Aqueous Solution [Text] / O. Gawron, F. Draus // J. Am. Chem. Soc. — 1958. — Vol. 80, № 20. — P. 5392–5394.

13. Salvador, R.L. Acetylcholinesterase reactivators. Pyridyl and anilyl trifluoromethyl ketoximes [Text] / R.L. Salvador, M. Saucier, D. Simon, R. Goyer // J. Med. Chem. — 1972. — Vol. 15, № 6. — P. 646–650.

Надійшла до редакції 25.02.2013.

О.О. Савсуненко, Є.А. Карпичев, І.В. Капітанов РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ 1-АЛКІЛ-4-(ОКСИМІНОМЕТИЛ)ПІРИДИНІЙ ГАЛОГЕНІДІВ ТА ГІДРАТОВАНИХ КАРБОНІЛЬНИХ СПОЛУК В РЕАКЦІЇ РОЗЦЕПЛЕННЯ ПНФА

Проведено детальне дослідження взаємодії супернуклеофільного реагенту 1-метил-4-(оксимінометил)піридиній йодиду (4-ПАМ) з 4-нітрофенілацетатом (ПНФА). На підставі даних рН- і концентраційних залежностей, а також варіювання співвідношення ПНФА :4-ПАМ, запропонована кінетична модель цього процесу, знайдені константи швидкостей кожної з стадій. Проаналізовано вплив стабільних гем-діолів (хлоральгідрату і гідратованого 1-метил-4-(оксимінометил)піридиній йодиду) на швидкість реакції.

Ключові слова: оксим, хлоральгідрат, гідратовані кетони, 4-нітрофенілацетат, перенос ацильної групи

O.O. Savsunenko, Y.A. Karpichev, I.V. Kapitanov REACTIVITY OF 1-ALKYL-1-(HYDROXYIMINOMETHYL)PYRIDINIUM HALIDES AND HYDRATED CARBONYL COMPOUNDS IN THE CLEAVAGE OF PNPA

Oximes are among the most powerful organic supernucleophiles demonstrating high efficiency in the acyl transfers, including cleavage of the toxic organophosphorus compounds. In the reaction of oximolysis of acyl substrates, is of great importance to reach high observed reaction rates as well as to yield an ability of the system to act as a nucleophilic catalyst (turnover) which would provide the efficient decomposition of the large amounts of an acyl substrate. A detailed study of the reaction of supernucleophilic reagent, 1-methyl-4-(hydroxyiminomethyl)pyridinium iodide (4-pam), with 4-nitrophenyl acetate (pnpa) was carried out. Concentration dependences and ph-dependences were investigated. Using the different ratios of pnpa:4-pam, a kinetic model of the overall process was proposed, rate constants for the each stage were found. Effect of the stable gem-diol (chloral hydrate and hydrated 1-methyl-4-(oxyiminomethyl)pyridinium iodide) on the reaction rate was analyzed. Analysis of the reactivity of oxime / chloral hydrate and oxime / hydrated ketone systems demonstrated that observed rate of pnpa cleavage is the sum of the observed reaction rates: oxime interaction with pnpa, and chloral hydrate reaction with pnpa. For the system 4-pam / chloral hydrate / hydrated ketone, observed reaction rate was not differing from that in the absence of ketone. Thus, we can conclude that 4-pam in acetyl group transfer (cleavage of pnpa) acts as a nucleophilic catalyst, and the deacylation step is the rate-determining. Chloral hydrate and 1-methyl-3-acetylpyridinium iodide did not provide increasing deacylation rate. Using of low basicity hydrated carbonyl compounds (e.g. 1-alkyl-3-trifluoroacetyl pyridinium salts) to facilitate deacylation process was proposed.

Keywords: oximes, chloral hydrate, hydrated ketones, 4-nitrophenyl acetate, acyl transfer

Савсуненко Александр Олегович – Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАН Украины, ул. Р.Люксембург 70, 83114, г.Донецк-114, Украина.

Карпичев Евгений Адольфович – канд. хим. наук, ст.науч.сотр., Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко Национальной Академии наук Украины, ул. Р.Люксембург 70, 83114, г.Донецк-114, Украина, тел. (+38062) 311-68-24, E-mail: ekarpichev@gmail.com

Капитанов Илья Владимирович – канд. хим. наук, Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАН Украины, Донецк, Украина.