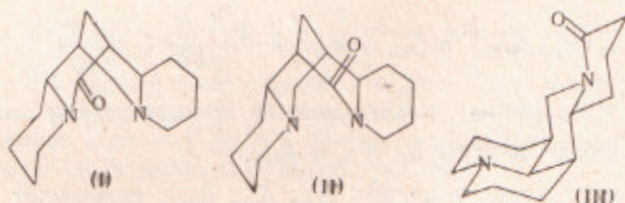


Ш. И. САЛИХОВ, В. Б. ЛЕОНТЬЕВ, В. МЕЙСНЕР, А. И. ИШБАЕВ,
Х. А. АСЛАНОВ, член-корреспондент АН СССР А. С. САДЫКОВ

ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ ЛАКТАМОВ ХИНОЛИЗИДИНОВОГО РЯДА
НА КИНЕТИКУ КИСЛОТНОГО ГИДРОЛИЗА

Особенности конформации молекул природных соединений могут оказывать существенное влияние на кинетику разрыва и образования $>N-CO$ -связи. В настоящей работе изучена кинетика гидролиза трех лактамсодержащих алкалоидов хинолизидинового ряда: афиллина — I, 17-оксиспартенина — II и матрина — III в водных растворах H_2SO_4 и HCl .



Ранее (4) качественно было показано, что лактамы хинолизидинового ряда либо совсем не гидролизуются в кислотах и в щелочах, либо эта реакция может быть обратимой или необратимой. Из наших экспериментальных данных следует, что II совсем не гидролизуются в кислых средах ($H_0 = 0,2 \div -2,6$), а I и III гидролизуются необратимо, причем $k_{эф}$ имеет максимум в зависимости от кислотности среды (рис. 1). Аналогичные изменения $k_{эф}$ наблюдались ранее при кислотном гидролизе амидов и оксимов (2-7).

Измерение оптической плотности хлоргидратов оснований ($C_{осн} = 1 \cdot 10^{-3} - 5 \cdot 10^{-1}$ мол/л) проводилось в термостатированной кювете ($t = 90^\circ$) на спектрофотометре СФ-4А при λ 224 мμ. Необратимость процессов для I и III следовала из подчинения D_t уравнению первого порядка для необратимых процессов и из соответствия оптической плотности растворов в конце каждого опыта плотностям продуктов гидролиза $D_\infty = 0,01$). Кроме того, специальные опыты по лактамизации соответствующих аминокислот показали отсутствие образования $>N-CO$ -связей в этих условиях.

По нашему мнению, строение реакционной формы лактамов, конформация активного комплекса конечного продукта и роль молекулы воды определяют тип реакции гидролиза и должны объяснить наблюдаемую зависимость $k_{эф}$ от H_0 .

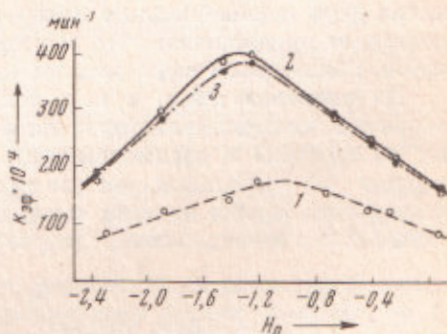


Рис. 1. Зависимость $k_{эф}$ от функции кислотности H_0 . 1 — матрина, 2 — афиллин в HCl , 3 — афиллин в H_2SO_4 .

Наличие максимума скорости пытались объяснить, предполагая в лимитирующей стадии реакции взаимодействие молекулы воды с протонированной формой лактама и уменьшение a_{H_2O} с ростом H_0 . Однако $k_{\text{эф}}$ для I и III убывает гораздо быстрее, чем это следовало бы из уравнения (1), в котором учитывается участие воды в бимолекулярных процессах:

$$k_{\text{эф}} = k_{\text{ист}} \frac{K_{B_1} a_{H_2O}}{1 + K_{B_1} h_0} \frac{1}{f_{H_2O}} \quad (1)$$

Предположение Тейлора о влиянии изменения f_{H_2O} / f_{M^+} с концентрацией кислоты также не объясняет положение максимума $k_{\text{эф}}$ и хода кривой при больших h_0 . Как видно из наших данных, $1/k_{\text{эф}}$ после максимума пропорционально h_0 . Этот факт может свидетельствовать о появлении не-реакционной формы лактама или о существенном влиянии a_{H_2O} на соотношение концентраций активной и неактивной протонированных форм лактама. В первом случае с ростом h_0 можно предположить образование дважды протонированной формы VH_2^{2+} или ионных пар VH^+X^- . Тогда в кинетическое уравнение, помимо $K_{B_1} = a_{VH^+} a_{H_2O} / a_{VH} a_{H_3O^+}$, будет входить $K_{B_2} = a_{VH_2^{2+}} a_{H_2O} / a_{VH^+} a_{H_3O^+}$ или $K_{B_2} = a_{VH^+} a_{X^-} / a_{VH} a_{X^-}$. В этом случае зависимость для скорости реакции выразится следующим образом:

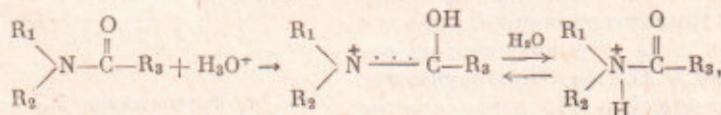
$$v = k_{\text{ист}} [B_0] a_{H_2O}^n \left(a_{H_2O}^n + k_m \left(1 + \frac{K_{B_1}}{[H^+]} + \frac{[H^+]}{K_{B_2}} \right) \right), \quad (2)$$

где $k_m = (k_{-1} + k'_{\text{ист}}) / k_{+1}$. Из данных до максимума можно найти $k'_{\text{ист}}$ и K_{B_1} , а после максимума K_{B_2} и $k'_{\text{ист}}$.

Несмотря на то, что значения K_{B_1} , K_{B_2} , $k'_{\text{ист}}$ совпадают для разных участков кривой, уравнение (2) не дает правильного положения $h_{0 \text{ max}}$ или $k_{\text{эф max}}$. И это предположение противоречит данным о строении протонированных форм амидов в сильно кислых средах (8).

Кроме того, изменение концентрации анионов добавлением NaCl (6N NaCl + 4N HCl) изменило $k_{\text{эф}}$ всего лишь до $k_{\text{эф}} = 140 \cdot 10^{-4} \text{ мин}^{-2}$ в то время как гидролиз практически прекращается при $C_{\text{HCl}} = 10N$. Наличие двух неравноценных центров протонирования в молекулах лактама позволяет предположить, что реакционная способность VH^+ при взаимодействии с молекулой воды зависит от строения протонированной формы.

Из спектров я.м.р. и и.к. спектров амидов (9) следует, что наиболее вероятно присоединение протона к карбонильной группе. Однако эта форма не способна к взаимодействию с H_2O , результатом которого является разрыв $>N-CO$ -связи, так как при этом происходит делокализация положительного заряда на атом азота. Поскольку есть вероятность взаимодействия H_2O с атомом азота, следует допустить наличие равновесия типа

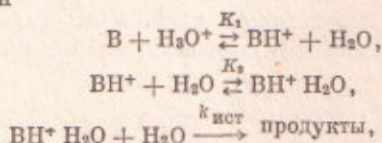


причем последняя протонированная по азоту форма лактама легко распадается после образования шестичленного активного комплекса с молекулой воды. Следовательно, в системах, в которых имеется значительный угол между осью неподеленной электронной пары азота и $p\pi$ -орбиталью $>C=O$, должны наблюдаться преимущественная протонизация по азоту и большая скорость гидролиза. Для α -хинуклидона, который очень быстро гидролизуеться в кислых средах, pK 5,3, что указывает на преимущественное протонирование по азоту (10).

Участие молекулы воды в равновесии между двумя протонированными формами следует из наблюдения за формой линий сигналов п.м.р.

метильных групп диметилформаида в зависимости от кислотности среды (активности воды). Сигналы метильных протонов $\delta_1 = 3,45$, $\delta_2 = 3,61$ м.д. при функции кислотности $H_0 = -3,2$ $a_{H_2O} = 0,45$ превращаются в одну линию, а затем при увеличении кислотности снова расходятся $\delta_1 = 3,62$, $\delta_2 = 3,77$ м.д., что указывает на влияние свободной концентрации воды на обмен протонами между карбонильной группой и азотом. Кроме того, эта схема позволяет объяснить зависимость $k_{\text{эф макс}}$ от H_0 и стереохимию

процессов, поскольку в шестичленных циклических системах N^+ -связь может (будучи аксиальной или экваториальной) определять конформацию циклического активного комплекса. В этом случае процесс можно изобразить схемой



которой соответствует уравнение

$$\frac{a_{\text{H}_2\text{O}}}{k_{\text{эф}}} = \frac{1}{k_{\text{ист}}} \left(1 + \frac{1}{K_2 a_{\text{H}_2\text{O}}} + \frac{1}{K_1 K_2 h_0 a_{\text{H}_2\text{O}}} \right). \quad (3)$$

Очевидно, последний член определяет рост $k_{\text{эф}}$ с кислотностью среды, а первый — ее уменьшение за счет понижения активности воды в первой и второй стадии. При $K_1 K_2 h_0 > 1$ (после максимума) эффективная константа скорости будет зависеть от H_0 по уравнению:

$$\frac{a_{\text{H}_2\text{O}}}{k_{\text{эф}}} = \frac{1}{k_{\text{ист}}} + \frac{1}{k_{\text{ист}} K_2 a_{\text{H}_2\text{O}}}.$$

При $a_{\text{H}_2\text{O}} \approx 1$ (до максимума) зависимость $k_{\text{эф}}$ от H_0 :

$$\frac{a_{\text{H}_2\text{O}}^2}{k_{\text{эф}}} = \frac{1}{k_{\text{ист}}} \left(1 + \frac{1}{K_2} \right) + \frac{1}{k_{\text{ист}} K_1 K_2 h_0}.$$

Из этих уравнений были определены $k_{\text{ист}}$, K_1 и K_2 (табл. 1).

Таблица 1

Вещество	По уравнению (3)			По уравнению (2)		
	K_1	K_2	$k_{\text{ист}}$	K_{B_1}	K_{B_2}	$k'_{\text{ист}}$
Матрии, H_2SO_4	1,39	0,37	0,0286	0,44	0,0023	0,024
Афиллин, H_2SO_4	0,513	0,78	0,0555	0,293	0,0005	0,060
Афиллин, HCl	1,025	0,31	0,0590	0,282	0,0607	0,077

Таким образом, приведенные данные указывают на существенное влияние активности воды не только в лимитирующей стадии процесса, но и в образовании протонированных по азоту реакционных форм лактама.

Последующие опыты показали, что некоторые лактамсодержащие основания, в частности лупанин, тетрагидроцитизин и др., гидролизуются обратимо. Механизм реакции в этих случаях будет изучен отдельно.

Ташкентский государственный университет
им. В. И. Ленина

Поступило
25 V 1970

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. С. Садыков, А. И. Ишбаев, Х. А. Асланов, ДАН, 155, 865 (1964).
² A. Bengath, Zs. anorg. Chem., 151, 53 (1926). ³ H. V. Euler, A. Olander, Zs. phys. Chem., 131, 107 (1928). ⁴ T. W. Taylor, J. Chem. Soc., 1930, 2741. ⁵ М. И. Винник, Н. Г. Зарахани, И. М. Медведская, ДАН, 126, 1300 (1959). ⁶ J. T. Edward, S. C. R. Meacock, J. Chem. Soc., 1957, 2000, 2009. ⁷ D. Rosental, T. J. Taylor, J. Am. Chem. Soc., 79, 2684 (1957). ⁸ A. R. Katritsky, B. A. Jones, Chem. and Ind., № 3, 722 (1961). ⁹ R. L. Gellispe, T. Birchall, Canad. J. Chem., 41, 148 (1963). ¹⁰ H. Pracejes, Chem. Ber., 92, 988 (1959).