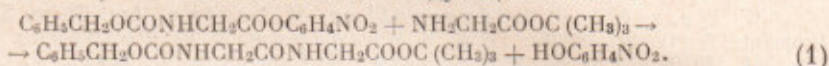


Академик АН УССР Л. М. ЛИТВИНЕНКО, Ю. А. ШАРАНИН,
В. В. КОСМИНИН, Л. П. ДРИДЖ

УКСУСНАЯ КИСЛОТА — ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ КАТАЛИЗАТОР РЕАКЦИИ ПЕПТИДООБРАЗОВАНИЯ

Ранее (¹⁻⁷) было показано, что в процессе образования простой амидной связи карбоновые кислоты ведут себя как бифункциональные катализаторы, проявляя высокую каталитическую активность.

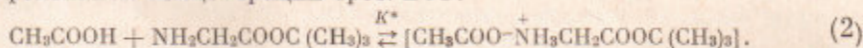
Нами предпринято кинетическое изучение каталитического влияния уксусной кислоты на процесс образования пептидной связи в более инертном растворителе — бензоле, где можно было ожидать особенно яркого каталитического эффекта (ср. (⁴)). В качестве модельного превращения выбрано взаимодействие *n*-нитрофенилового эфира карбобензоксиглицина (Z — гли — ONP) с трет.-бутиловым эфиром глицина (трет.-БЭГ), протекающее в соответствии со следующей схемой:



Все исследования были выполнены в бензоле при 25°. Измерение скорости производили спектрофотометрически при λ 320 мμ. Константы скорости рассчитывались по уравнению псевдопервого порядка, вследствие большого избытка трет.-БЭГ.

Кинетические опыты, поставленные в отсутствие уксусной кислоты, показали, что некаталитическое бимолекулярное взаимодействие между реагентами (k_0 , л/моль·сек) сопровождается тремя параллельными каталитическими потоками, которые обусловлены участием Z — гли — ONP (k_a , л²/моль²·сек) и трет.-БЭГ (k_b , л²/моль²·сек), а также автокаталитическим действием образующегося по ходу процесса трет.-бутилового эфира карбобензоксиглицилглицина ($k_{\text{пеп}}$, л²/моль²·сек). Добавление уксусной кислоты ведет к резкому возрастанию общей скорости, но роль параллельных потоков (особенно при малых концентрациях кислоты) также сохраняется. Чтобы упростить анализ кинетических результатов при катализе, мы оперировали величинами констант скорости, экстраполированными к нулевому времени, т. е. освобожденными от автокатализа.

В условиях эксперимента осуществляется взаимодействие между трет.-БЭГ и уксусной кислотой в соответствии с (2), что приводит к уменьшению эффективной концентрации трет.-БЭГ.



Здесь K^* — константа кислотно-основного равновесия между трет.-БЭГ и уксусной кислотой. Поэтому во всех опытах подбирался такой избыток трет.-БЭГ по сравнению с катализатором, когда доля ионной формы I была настолько мала, что практически не влияла на величину исходной концентрации трет.-БЭГ. Из данных (⁴) можно заключить, что каталитической активностью должна обладать молекулярная форма карбоновой кислоты, но не ее ионная соль с амином. С учетом всего сказанного уравнение для начальной скорости $(dx/dt)_0$ для катализируемого уксусной кислотой процесса можно записать следующим образом:

$$(dx/dt)_0 = (k_0 + k_a a + k_b b + k_A [\text{CH}_3\text{COOH}]) ab, \quad (3)$$

где k_A — константа скорости тримолекулярной реакции, обусловленной действием уксусной кислоты; $[\text{CH}_3\text{COOH}]$ — концентрация каталитически активной формы уксусной кислоты; a и b — исходные концентрации Z — гли — ONP и трет.-БЭГ соответственно. Разделив обе части уравне-

ния (3) на a b и приняв, что $k_0 + k_a a + k_b b = k_0'$ представляет собой константу скорости реакции в отсутствие катализатора, получим

$$(dx/dt)_0/ab = k_H = k_0' + k_A [\text{CH}_3\text{COOH}]. \quad (4)$$

В условиях эксперимента, когда $b \gg [I]$, для константы кислотно-основного равновесия (2) можно записать следующее выражение:

$$K^* = \beta/b(1 - \beta), \quad (5)$$

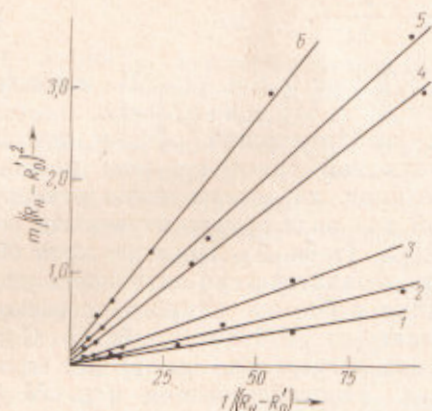


Рис. 1

Рис. 1. Зависимость $m / (k_H - k_0')^2$ от $1 / (k_H - k_0')$ для реакции Z-гли-ОНР с трет.-БЭГ в бензоле в присутствии уксусной кислоты при различных концентрациях трет.-БЭГ (b): 1—0,00496, 2—0,00988, 3—0,0198, 4—0,0412, 5—0,0582, 6—0,0766

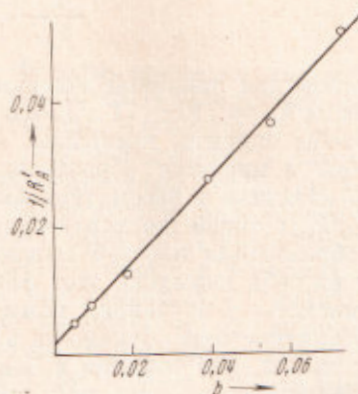


Рис. 2

Рис. 2. Зависимость $1 / k_A'$ от концентрации трет.-БЭГ (b) для реакции Z-гли-ОНР с трет.-БЭГ в бензоле в присутствии уксусной кислоты

где β — степень протонирования трет.-БЭГ. Выражение для концентрации каталитически активной формы уксусной кислоты с учетом β будет

$$[\text{CH}_3\text{COOH}] = m(1 - \beta) = m / (1 + K^*b), \quad (6)$$

где m — аналитическая концентрация уксусной кислоты. Подставляя это выражение в (4), получим:

$$k_H = k_0' + m k_A' / (1 + K^*b), \quad (7)$$

Обозначим

$$k_A' / (1 + K^*b) = k_A'', \quad (8)$$

Тогда (7) можно переписать следующим образом:

$$k_H = k_0' + k_A'' m. \quad (9)$$

Известно, что в бензольном растворе уксусная кислота существует в двух, находящихся в равновесии между собой формах — мономерной и димерной ⁽¹⁰⁾. При этом каталитически активной формой является только мономер I, концентрация которого определяется из формулы

$$K^{**} = 2m \alpha^2 / (1 - \alpha), \quad (10)$$

где K^{**} — константа мономер-димерного равновесия, а α — степень диссоциации димеров кислоты на мономеры. Учитывая это, уравнение (9) следует записать в виде (ср. ⁽¹⁾):

$$k_H = k_0' + k_A'' m \alpha. \quad (11)$$

Значения α для уксусной кислоты в среде чистого бензола известны ⁽¹⁰⁾. Однако в присутствии трет.-БЭГ они могут претерпевать некоторые изменения благодаря взаимодействию (2). Поэтому для расчета константы k_A'' мы воспользовались формулой, не включающей значений α ⁽⁶⁾:

$$\frac{m}{(k_H - k_0')^2} = \frac{2}{K^{**} (k_A'')^2} + \frac{1}{k_A'} \frac{1}{k_H - k_0'}. \quad (12)$$

Линейную зависимость между величинами $m/(k_n - k_0')^2$ и $1/(k_n - k_0')$ в соответствии с (12) в случае рассматриваемого процесса иллюстрирует рис. 1. Как видно, она хорошо выполняется при широком варьировании исходных концентраций трет.-БЭГ. В табл. 1 представлены величины k_A' , рассчитанные по (12) для различных концентраций трет.-БЭГ. Падение величины k_A' с увеличением b хорошо согласуется с уравнением (8), которое после несложных преобразований принимает вид

$$\frac{1}{k_A'} = \frac{1}{k_A} + \frac{K^*}{k_A} b. \quad (13)$$

На основании линейной зависимости $1/k_A'$ от b (см. рис. 2) вычислены значения $k_A = 710 \pm 71 \text{ л}^2/\text{моль}^2 \cdot \text{сек}$ и $K^* = 516 \pm 66 \text{ л}/\text{моль}$.

Чтобы оценить, насколько велик каталитический эффект уксусной кислоты в процессе образования пептидной связи, сравним интенсивность катализа в рассматриваемой реакции, характеризующую отношением k_A/k_0 , с такой же характеристикой для ряда других изученных реакций образования простой амидной связи (табл. 2). Прежде всего обращает на себя внимание этот факт, что каталитическая активность уксусной кислоты в изученной нами реакции в бензоле намного превосходит ее каталитическую активность в диоксане (ср. №№ 8 и 9, табл. 2). С другой стороны, для реакции в бензоле она значительно выше, чем во всех исследованных до сих пор процессах амидообразования (ср. № 8 с №№ 1—7, табл. 2). Чрезвычайно высокий каталитический эффект карбоновой кислоты здесь вряд ли связан с иным механизмом ее действия, чем тот, который был принят для каталитических процессов образования про-

Таблица 1

Значения констант k_A' ($\text{л}^2/\text{моль}^2 \cdot \text{сек}$) и k_0' ($\text{л}/\text{моль} \cdot \text{сек}$) для реакции Z-гли—ONP с трет.-БЭГ в бензоле в присутствии уксусной кислоты при различных концентрациях трет.-БЭГ при 25°*

№№ п.п.	b	k_0'	k_A'	Коэффициент корреляции	№№ п.п.	b	k_0'	k_A'	Коэффициент корреляции
1	0,00496	0,00124	173,9	0,994	4	0,0412	0,00596	31,2	1,000
2	0,00988	0,00168	112,7	0,998	5	0,0582	0,00817	23,8	0,999
3	0,0198	0,00317	68,1	0,999	6	0,0766	0,01056	17,2	1,000

* Концентрация Z-гли—ONP во всех опытах постоянна и равна $6,675 \cdot 10^{-3} \text{ мол./л.}$

Таблица 2

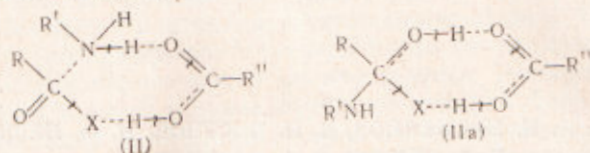
Интенсивность катализа уксусной кислотой в различных реакциях амидообразования при 25°

№№ п.п.	Реакция	k_A/k_0	Источник
1	Бензоилфторид + <i>n</i> -анизидин	294 000	(7)
2	Бензоилхлорид + <i>n</i> -анизидин	141	(7)
3	Бензоилбромид + <i>n</i> -анизидин	31,1	(7)
4	Уксусный ангидрид + анилин	2 170	(8)
5	Уксусный ангидрид + <i>m</i> -хлоранилин	3 380	(8)
6	Уксусный ангидрид + <i>n</i> -нитроанилин	4 270	(8)
7	<i>n</i> -Нитрофенилацетат + этиловый эфир глицина	~14 000 *	(11)
8	Z-гли—ONP + трет.-БЭГ	1 200 000	Наши данные
9	Z-фал—ONP + трет.-БЭГ	90 *	(8)

Примечание. Растворитель в №№ 1—8 — бензол, в № 9 — диоксан.

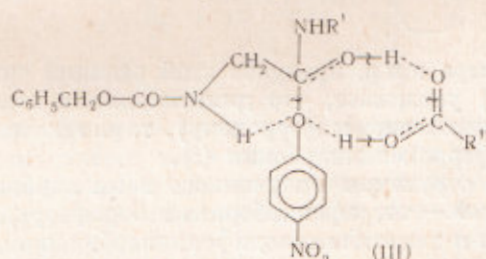
* Рассчитано нами по экспериментальным данным (8) и (11).

стой амидной связи (¹⁻⁷): бифункциональное содействие катализатора одновременному разрыву связей N—H и C—X в циклическом переходном комплексе типа II или IIa.



Это, в частности, подтверждается тем, что фенолы, примерно соизмеримые по силе с карбоновыми кислотами, не только не катализируют, но и в заметной мере ингибируют процесс пептидообразования (⁸).

По-видимому, столь высокая активность уксусной кислоты в реакции образования пептидной связи обусловлена особенностями структуры реагирующих веществ. В первую очередь это относится к ацилирующему агенту, так как изменение основности амина, судя по данным табл. 2 (ср. № № 4—6), мало влияет на интенсивность катализа в реакциях образования простой амидной связи. Природа же уходящей в ацилирующем агенте группы X (см. II и IIa) сильно воздействует на интенсивность катализа (ср. № № 1—3, табл. 2). Причем, по-видимому, чем выше нуклеофильность уходящего в процессе реакции аниона X⁻, тем выше каталитическая активность карбоновой кислоты. Правда, сравнение реакций № № 7 и 8 в табл. 2 показывает, что при одинаковой уходящей группе в ацилирующем агенте RCOX (X = *n*-NO₂C₆H₄O—) каталитическая активность карбоновой кислоты существенно возрастает при переходе от реакции с участием *n*-нитрофенилацетата к реакции с участием Z—гли—ONP. Это различие связано, видимо, со спецификой структуры радикала R. Наличие амидной группировки в составе R в случае Z—гли—ONP в отличие от *n*-нитрофенилацетата может быть причиной дополнительного содействия отщеплению уходящей группы X за счет образования комплекса III. В этом комплексе атом кислорода в *n*-нитрофеноксигруппе участвует обоими электронными парами в образовании двух водородных связей: одной с протонным центром катализатора, другой — внутримолекулярно с атомом водорода группы N—H:



Последнее предположение требует экспериментальной проверки.

Донецкий государственный университет
Донецкое отделение физико-органической химии
Института физической химии им. Л. В. Писаржевского
Академии наук УССР

Поступило
22 III 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Л. М. Литвиненко, Д. М. Александрова, Н. И. Пилюк, Укр. хим. журн., **25**, 81 (1959).
- ² Л. М. Литвиненко, Д. М. Александрова, Укр. хим. журн., **26**, 66 (1960).
- ³ Л. М. Литвиненко, Д. М. Александрова, С. Ф. Прокопович, Укр. хим. журн., **27**, 494 (1961).
- ⁴ Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник, ЖОХ, **33**, 2287 (1963).
- ⁵ Л. М. Литвиненко, Укр. хим. журн., **30**, 317 (1964).
- ⁶ Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник, Укр. хим. журн., **32**, 174 (1966).
- ⁷ Л. М. Литвиненко, Г. В. Семенюк, Н. М. Олейник, ДАН, **176**, 1107 (1967).
- ⁸ N. Nakamizo, Bull. Chem. Soc. Japan, **42**, 1078 (1969).
- ⁹ Э. Шредер, К. Любке, Пептиды, **1**, М., гл. 3, 1967.
- ¹⁰ M. Davies, P. Jones et al., J. Chem. Soc., 1951, 1249.
- ¹¹ P. Rony, J. Am. Chem. Soc., **91**, 6090 (1969).