

П. СИКК, А. ААВИКСААР, А. АБДУВАХАБОВ

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ О-ЭТИЛ-S-(β-ЭТИЛМЕРКАПТОЭТИЛ)МЕТИЛТИОФОСФОНАТА И ЕГО МЕТИЛСУЛЬФОМЕТИЛАТА В СИСТЕМЕ ОКТАНОЛ—ВОДА. РОЛЬ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ЗАРЯДА СУЛЬФОНИЕВОЙ ГРУППЫ

P. SIKK, A. AAVIKSAAR, A. ABDUVAHABOV. O-ETÜÜL-S-(β-ETÜÜLMERKAPTOETÜÜL)METÜÜLTIOFOSFONAADI NING VASTAVA METÜÜLSULFOMETÜÜLAADI JAOTUS SOSTEEMIS OKTANOOL—VESI. SULFOONIUMRÜHMA POSITIIVSE LAENGU OSA

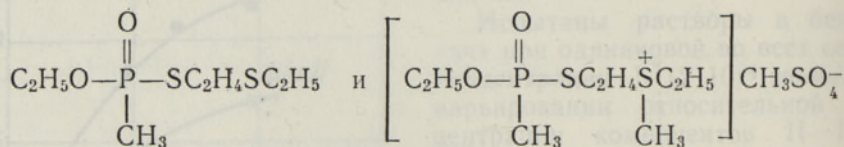
P. SIKK, A. AAVIKSAAR, A. ABDUVAHABOV. PARTITIONING OF O-ETHYL-S-(β-ETHYLMERKAPTOETHYL)METHYLTHIOPHOSPHONATE AND ITS METHYLSULPHOMETHYLATE IN OCTANOL—WATER SYSTEM. THE CONTRIBUTION OF THE POSITIVE CHARGE OF THE SULPHONIUM GROUP

При исследовании взаимодействия фосфорорганических ингибиторов с α-химотрипсином было найдено [1-3], что введение положительного заряда в их уходящую группу вносит в логарифмы констант скоростей фосфонирования фермента отрицательный инкремент, который не зависит от расстояния между реакционным центром и ионной группировкой в заместителе, и может быть учтен в виде постоянного члена δ в уравнении

$$\log k_i = \text{const} + \rho^* \sigma^* + \phi' \pi + \delta,$$

где $\rho^* \sigma^*$ и $\phi' \pi$ — вклады индукционного эффекта и гидрофобного взаимодействия соответственно. Можно полагать, что величина δ определяется аддитивным складыванием «антигидрофобного» влияния заряда на гидрофобное взаимодействие между уходящей группой ингибитора и активной поверхностью фермента.

Для количественной оценки этого влияния в случае сульфониевой серы нами определены коэффициенты распределения фосфорорганических соединений (ФОС)



в модельной системе октанол—вода [4].

Концентрацию ФОС определяли кинетическим методом, основанным на измерении скорости реакции этих соединений с ацетилхолинэстеразой яда кобры. Аналогичный метод использован К.-Б. Аугустинсоном [5] для установления перехода табуна из воды в октанол.

Фосфорорганические соединения синтезированы А. Абдувахабовым в Ташкентском государственном университете по описанной методике [6].

Коэффициенты их распределения в бинарной системе октанол—вода составляют 30 ± 3 для О-этил-S-(β-этилмеркаптоэтил)метилтиофосфоната и $(1,51 \pm 0,15) \cdot 10^{-4}$ для его метилсульфометилата. Первое значение согласуется со значением из литературы (34), которое можно получить из $\log P = 2,03$ для О-этил-S-(β-этилмеркаптоэтил)этилтиофосфо-

ната [4], если из $\log P$ вычесть стандартный [7, 4] инкремент 0,50 за счет дополнительной метиленовой группировки.

Таким образом, изменение $\log P$ для изученных ФОС при замене $-\text{SC}_2\text{H}_5$ заряженной группой $-\overset{+}{\text{S}}(\text{CH}_3)_2\text{C}_2\text{H}_5$ составляет $-5,3$ единицы. Если предположить, что введение дополнительной метильной группы при сульфировании приводит к увеличению $\log P$ приблизительно на 0,3 единицы, как в случае разветвленных углеводородных радикалов [4], то инкремент $\Delta \log P$ при появлении заряда на атоме серы составляет $-5,6$ единиц.





Сопоставление этого инкремента с аналогичными величинами для четвертичных аммониевых заместителей затруднено, так как заместители $-\text{SR}$ и $-\text{NR}_2$ (исходное состояние) отличаются друг от друга по сольватационным свойствам, в частности по способности к образованию водородной связи. Поэтому в качестве общего исходного состояния для аммониевых и сульфониевого заместителей выбрана соответствующая углеводородная группировка $-\text{CR}_3$ или $-\text{CHR}_2$ (по определению π -константы, $\pi_{\text{H}}=0$ [7]). Рассчитанные из литературных данных инкременты $\Delta\pi$, соответствующие уменьшению π -константы заместителя при замене в нем углерода четвертичным азотом,

$$\Delta\pi_{\text{C} \rightarrow \text{N}^+} = \pi_{\text{N}^+} - \pi_{\text{C}}$$

приведены в таблице.

Из литературных данных для π -константы триметиламмониевой группировки можно получить значения, отличающиеся друг от друга почти на два порядка: $-4,2$ и $-6,0$. Исходя из того, что первое значение получается с хорошим совпадением как из замещенного бензена [4], так и из алифатических триметиламмониевых солей [8], можно полагать, что

$\Delta\pi_{\text{C} \rightarrow \text{N}^+}$ для различных аммониевых заместителей

Заместитель		π		$\Delta\pi_{\text{C} \rightarrow \text{N}^+}$
Аммониевая группировка	Углеводородный аналог	Аммониевая группировка	Углеводородный аналог	
$-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-4,2^a$	$2,0^e$	$-6,2$
		$-4,2^b$	$2,0^e$	$-6,2$
		$-5,96^a$	$2,0^e$	$-8,0$
		$-4,3^c$	$2,13^e$	$-6,4$
		$-2,7^d$	$3,3^{e*}$	$-6,0$

^a Рассчитана из $\log P$ для бромида триметилфениламмония и бензена [4] по уравнению $\pi_x = \log P_{Y-x} - \log P_{Y-H}$. ^b Получена путем экстраполяции $\log P$ из [8] соединений $[\text{H}-\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3] \cdot \text{J}^-$ ($n=4, 6, 8, 10$) к $n=0$. ^c Табличное значение из [9].

^d Получена путем экстраполяции $\log P$ из [4] для соединений $[\text{H}-\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\overset{+}{\text{N}}\text{C}_5\text{H}_5] \cdot \text{Br}^-$ ($n=2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18$) к $n=0$. ^e Получена путем экстраполяции $\log P$ из [4]

для соединений $[\text{H}-\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\overset{+}{\text{N}}\text{C}_9\text{H}_7] \cdot \text{Br}^-$ ($n=1-3$) к $n=0$. ^e Значение $\log P$ для бензена [7]. ^{*} Среднее значение $\log P$ для нафталина [4, 10, 11].

величина P для бифенилтриметиламмония [4], из которой было получено значение $\pi = -5,96$, не является истинной мономерной константой распределения. Если при расчете $\Delta\pi$ не учитывать это значение $\pi_{-\dot{N}(\text{CH}_3)}$, то из сопоставления приведенных в таблице данных вытекает общее значение $\Delta\pi_{\text{C} \rightarrow \dot{N}} = -6,2 \pm 0,2$ для триметиламмония, пиридиния и хинолина.

Принимая углеродным аналогом заместителя $-\overset{+}{S}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$ группу $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$, можно рассчитать $\Delta\pi$ для перехода от углерода к сульфониевой сере ($\Delta\pi_{\text{C} \rightarrow \dot{S}}$) исходя из $\log P$ для ФОС, изученных в настоящей работе. Поскольку в $\Delta\pi$ сокращается $\log P$ для соединения со стандартным заместителем $-\text{H}$, то можно написать:

$$\Delta\pi_{\text{C} \rightarrow \dot{S}} = \pi_{-\dot{S}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5} - \pi_{-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5} = \log P_{Y-\dot{S}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5} - \log P_{Y-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5}$$

или

$$\Delta\pi_{\text{C} \rightarrow \dot{S}} = \log P_{Y-\dot{S}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5} - (\log P_{Y-\text{SC}_2\text{H}_5} - \pi_{-\text{SC}_2\text{H}_5} + \pi_{-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5}).$$

В качестве Y в данном случае выступает $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})(\text{CH}_3)\text{P}(\text{O})\text{SC}_2\text{H}_5^-$. Константа $\pi_{-\text{SC}_2\text{H}_5} = 0,95$ * рассчитана из $\log P$ для диэтилсульфида [4, 12]. Константа $\pi_{-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5}$ — исходя из предположения, что разветвление углеводородного радикала приводит к уменьшению аддитивной π на 0,2 единицы [4]. Тогда $\Delta\pi_{\text{C} \rightarrow \dot{S}} = -3,82 - (1,48 - 0,95 + 1,80) = -6,15$, что совпадает с $\Delta\pi_{\text{C} \rightarrow \dot{N}}$.

Таким образом, величина вклада положительного заряда в π -константу ониевых заместителей не зависит от структуры заместителя и от природы заряженного атома и может быть в первом приближении рассмотрена как аддитивный инкремент «антигидрофобного» влияния заряда ($\Delta\pi^+$).

* Исходя из этой величины и $\Delta \log P$ изученных в настоящей работе ФОС, получаем $\pi_{-\dot{S}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5}$ равное $-4,35$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аавиксаар А. А., Розенгарт Е. В., Реакц. способности орган. соедин., 4, вып. 4 (14), 947 (1967).
2. Сикк П. Ф., Аавиксаар А. А., Годовиков Н. Н., Морозова Н. А., Пальм В. А., Реакц. способности орган. соедин., 7, вып. 4 (26), 986 (1970).
3. Аавиксаар А. А., Парис Я. П., Сикк П. Ф., Федосеев В. Н., Химия про-теолитических ферментов (материалы симпозиума). Вильнюс, 1973, с. 83—85.
4. Leo, A., Hansch, C., Elkins, D., Chem. Rev., 71, 525 (1971).
5. Augustinsson, K.-B., Arkiv Kemi, 6, 331 (1954).
6. Абдувахабов А. А., Годовиков Н. Н., Кабачник М. И., Михайлов С. С., Розенгарт В. И., Ситкевич Р. В., Изв. АН СССР, сер. хим., № 4, 744 (1968).
7. Fujita, T., Iwasa, J., Hansch, C., J. Amer. Chem. Soc., 86, 5175 (1964).
8. Eldefrafi, M. E., O'Brien, R. D., J. Exptl Biol., 46, 1 (1967).
9. Hansch, C., Leo, A., Unger, S. H., Kim, K. H., Nikaitani, D., Lien, E. J., J. Med. Chem., 16, 1207 (1973).
10. Hansch, C., Fujita, T., J. Amer. Chem. Soc., 86, 1616 (1964).
11. Rogers, K. S., Sammarata, A., J. Med. Chem., 12, 692 (1969).
12. Hansch, C., Anderson, S. M., J. Org. Chem., 32, 2583 (1967).