

Е. Е. Быков, С. Н. Лавренов, М. Н. Преображенская

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ЗАВИСИМОСТИ pK_a ОТ РАССЧИТАННОЙ ЭНЕРГИИ ОТРЫВА
ПРОТОНА ДЛЯ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА И ФЕНОЛА**

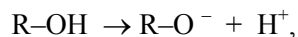
При помощи расчетов *ab initio* в базисе 3-21G оценены полные энергии производных N-гидроксииндола, индола, фенола и соответствующих им анионов. По разности полных энергий соответствующих анионов и молекул рассчитаны энергии отрыва протона. Путем сопоставления вычисленных энергий отрыва протона с экспериментальными значениями pK_a (показатель кислотности) выявлена практически линейная зависимость показателя кислотности исследуемого ряда соединений от энергии отрыва протона. Предложена эмпирическая формула, выражающая зависимость pK_a от энергии отрыва протона, что дает возможность прогнозирования pK_a в данном ряду, выполняя расчеты энергий отрыва (переноса) протона.

Ключевые слова: N-гидроксииндол, индол, фенол, анион, базис 3-21G, депротонирование, кислотность, расчеты *ab initio*.

Исследования кислотно-основных свойств производных индола и фенола представляют значительный интерес, поскольку значения pK_a и закономерности изменения кислотности в рядах этих соединений крайне важны для прогнозирования их реакционной способности и их фармацевтического потенциала. Учитывая аналогию в химическом поведении производных индола и фенола (свойства протона в связях N–H и O–H), мы поставили их в один ряд для теоретического изучения их протонодонорной способности.

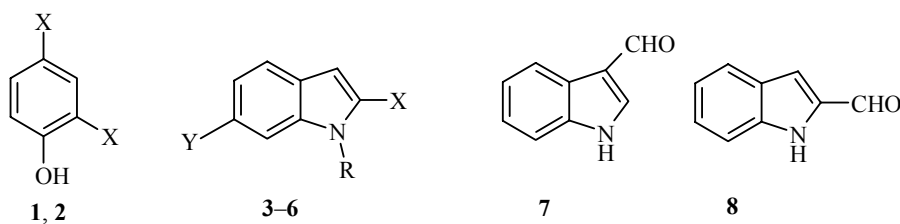
Задачей настоящего исследования был расчет энергии отрыва протона для некоторых производных индола и фенола и выявление зависимости значений pK_a от этой величины. Такой подход может позволить предсказывать значения pK_a для новых производных фенола или индола и тем самым облегчить прогнозирование их химических и биологических свойств.

В настоящей работе мы исследовали изменения энергии депротонирования в ряду производных индола (N-гидроксииндола) и фенола:



где R – индольный и дифенильный радикал, имеющий в ядре различные заместители. Надо отметить, что похожие исследования проводились с использованием предикторов по методу CDLAP [1].

Однако, если в изучаемых молекулах отсутствует определенный фрагмент, оценки с использованием предикторов метода CDLAP становятся невозможными. Поэтому нами был взят один из стандартных квантово-химических методов *ab initio* [2] со сравнительно небольшим базисом



1 X = H, 2 X = NO₂, 3 R = H, X = H, Y = H, 4 R = OH, X = H, Y = H,
5 R = OH, X = COOMe, Y = H, 6 R = OH, X = H, Y = NO₂

орбиталей 3-21G и без учета сольватационной сферы, что мы считаем компромиссом, имея ввиду ограниченные ресурсы процессора обычного персонального компьютера и значительные ошибки при использовании альтернативных ("быстрых") полуэмпирических квантово-химических методов для описания связей OH и H [3–5].

Значения полных энергий молекул и соответствующих им анионов рассчитаны с полной оптимизацией геометрии методом RHF/3-21G [6] по программе Gaussian 98 [6]. Для более адекватной оценки электронного строения и энергетических характеристик исследуемых анионов нами был использован также базис 3-21G⁺ с добавлением диффузных функций, позволяющий точнее описать поведение неподеленных электронных пар. Все оптимизированные нами структуры соответствуют минимумам на поверхности потенциальной энергии.

Оценками энергии депротонирования (отрыва протона) служили разности между рассчитанными полными энергиями анионов и соответствующих им молекул.

Рассчитанные нами и литературные значения pK_a представлены в таблице. В таблице отсутствуют экспериментальные значения pK_a для N-гидроксииндола и 2-метоксикарбонил-N-гидроксииндола, поскольку определение pK_a для N-гидроксииндола оказалось невозможным из-за его химической неустойчивости [7], а для 2-метоксикарбонил-N-гидроксииндола натолкнулось на определенные экспериментальные трудности.

Следующим этапом нашей работы было прогнозирование значений неизвестных pK_a , для чего потребовалось уточнить характер зависимости pK_a от энергии отрыва протона. Построив соответствующий график, мы обнаружили, что он представляет собой практически прямую линию, т. е. описывается функцией для $Y = kX + b$, что в дальнейшем было нами учтено при подборе эмпирической формулы для указанной выше зависимости.

В формуле $pK_a = kE + b$ коэффициенты k и b были вычислены по МНК, исходя из ряда расчетных данных (таблица), после чего эмпирическая зависимость pK_a от энергии депротонирования E приобрела вид:

$$pK_a = 0.10197E - 18.8614 \quad (1)$$

Полные энергии (E) молекул и соответствующих анионов, энергии отрыва

протона (ΔE), вычисленные и экспериментальные показатели кислотности (pK_a)

Соединение	E , а. е.		ΔE , ккал/моль	pK_a
	молекула	анион		
1	-303.86010	-303.38878	295.753	9.94 [8]
2	-708.42775	-708.08489	215.145	4.01 [9]
3	-359.45470	-358.90625	344.152	16.97 [10]
4	-433.82650	-433.32916	312.081	12.96*
5	-659.21191	-658.75096	283.825	10.08*
6	-636.12020	-635.70449	260.858	6.9 [7]
7	-471.55161	-471.05719	310.249	12.36 [10]
8	-471.54512	-471.04621	313.066	14.00 [11]

* Значение pK_a , найденное по формуле (1).

Подставляя в формулу (1) значения E , рассчитанные для N-гидроксииндола и 2-метоксикарбонил-N-гидроксииндола, мы нашли, что неизвестные pK_a должны быть равны, соответственно, 12.96 и 10.08. Найденные по предложенной эмпирической формуле значения pK_a дополнительно подтверждают предварительный наш вывод о том, что кислотность исследованного нами ряда производных индола и фенола возрастает по мере уменьшения энергии отрыва протона. Это видно из таблицы, в которую включены также найденные значения pK_a для N-гидроксииндола и 2-метоксикарбонил-N-гидроксииндола. Искажения линейности построенного нами графика мы объясняем неравнозначностью условий расчета энергий депротонирования и экспериментального определения приведенных значений pK_a : расчет энергий проводился без учета сольватационной сферы, в то время как приведенные нами значения pK_a определялись в водной среде.

В ряду индол – 2-формилиндол – N-гидроксииндол – 3-формилиндол – фенол – 2-метоксикарбонил-N-гидроксииндол – 6-нитро-N-гидроксииндол – 2,4-динитрофенол отмечено монотонное уменьшение энергии отрыва протона. Увеличение кислотности в этом ряду происходит синхронно изменению энергии депротонирования, что явствует из приведенных в таблице значений pK_a .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. U. A. Chaudry, P. L. A. Popelier, *J. Org. Chem.*, **69**, 233 (2004).
2. W. J. Hehre, L. Radom, P. v. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory*, Wiley-Intersci., New York, 1985.
3. В. И. Минкин, Б. Я. Симкин, Р. М. Миняев, *Квантовая химия органических соединений: Механизмы реакций*, Химия, Москва, 1986, 246 с.

4. К. Я. Бурштейн, П. П. Шорыгин, *Квантово-химические расчеты в органической химии и молекулярной спектроскопии*, Наука, Москва, 1989, 104 с.
5. Т. Кларк, *Компьютерная химия: Практическое руководство по расчетам структуры и энергии молекулы*, пер. с англ. А. А. Коркина; под ред. В. С. Матрюкова, Ю. Н. Панченко, Мир, Москва, 1990, 381 с.
6. Gaussian 98 Gaussian, Inc. Carnegie Office Park, Building 6, Pittsburgh, PA 15106 USA.
7. M. Somei, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **82**, 101 (2002).
8. Rochester, in S. Patai, *The Chemistry of Hydroxyl Group*, pt. 1, Intersci., New York, 1971, p. 374.
9. A. Albert, E. P. Serjeant, *Ionisation Constants of Acids and Bases*, Methuen, London, 1962.
10. G. Yagil, *Tetrahedron*, **23**, 2855 (1967).
11. W. J. Scott, W. J. Bover, K. Bratin, P. Zuman, *J. Org. Chem.*, **41**, 1952 (1976).

ГУ Институт по изысканию новых
антибиотиков РАМН,
Москва 119021
e-mail: mtp@space.ru

Поступило в редакцию 05.04.2004