

УДК 547.564.2/.828.2:544.354.081.7

**КИСЛОТНОСТЬ ПЕРЗАМЕЩЕННЫХ ПАРА-НИТРОЗОФЕНОЛОВ,  
СОДЕРЖАЩИХ ПИРИДИНОВЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ****<sup>1</sup>Кукушкин А.А., <sup>1</sup>Привалихина А.П., <sup>1,2</sup>Роот Е.В., <sup>1</sup>Слащинин Д.Г.,  
<sup>1</sup>Субоч Г.А., <sup>1</sup>Товбис М.С.**<sup>1</sup>*Сибирский государственный аэрокосмический университет им. академика М.Ф. Решетнева,  
Красноярск, e-mail: tovbis@bk.ru;*<sup>2</sup>*Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,  
Красноярск*

Существует ряд полностью замещенных нитрозофенолов со сложноэфирными группами и метильными заместителями в кольце, для которых известны константы кислотности, значения которых составляют 5,33–5,64. В настоящей работе впервые определены значения рКа для недавно синтезированных нитрозофенолов, содержащих одновременно алкоксикарбонильные группы и пиридиновый заместитель в ароматическом ядре. Исследование проводилось спектрофотометрическим методом при температуре 25 °С в цитратных буферных растворах. Зависимость изменения кислотности при увеличении алкильного заместителя сложноэфирной группы, показанная для нитрозофенолов с метильными группами в кольце, сохраняется для нитрозофенолов с пиридиновым фрагментом. Установлено, что введение пиридинового заместителя повышает кислотность примерно на порядок в сравнении с известными перзамещенными нитрозофенолами. Такое увеличение кислотности хорошо объясняется проявлением отрицательного мезомерного эффекта атома азота, которое возможно при условии копланарности пиридинового и бензольного колец.

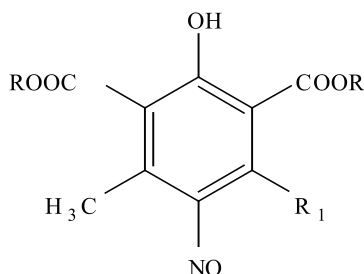
**Ключевые слова:** константа кислотности, перзамещенный нитрозофенол, пиридиновый заместитель, спектрофотометрия

**ACIDITY OF EXHAUSTIVELY SUBSTITUTED PARA-NITROSOPHENOLS  
WITH PYRIDINE SUBSTITUENTS****<sup>1</sup>Kukushkin A.A., <sup>1</sup>Privalikhina A.P., <sup>1,2</sup>Root E.V., <sup>1</sup>Slaschinin D.G.,  
<sup>1</sup>Suboch G.A., <sup>1</sup>Tovbis M.S.**<sup>1</sup>*Siberian State Aerospace University. Academician M.F. Reshetnev, Krasnoyarsk, e-mail: tovbis@bk.ru;*<sup>2</sup>*Krasnoyarsk State Medical University named after prof. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk*

There are a number of exhaustively substituted nitrosophenols with ester groups and methyl substituents in the ring. Acidity constants values are 5,33–5,64 for this nitrosophenols. In the present work, the values of pKa for the newly synthesized nitrosophenols containing simultaneously alkoxy carbonyl groups and the pyridine substituent in the aromatic ring were determined for the first time. The study was performed spectrophotometrically at a temperature of 25 °C in citrate buffer solutions. The dependence of the change in acidity with increase in the alkyl substituent of ester groups is the same for nitrosophenols with methyl groups in the ring and for nitrosophenols with a pyridine substituent. It was found the introduction of a pyridine substituent increases acidity by about an order of magnitude in comparison with the known persubstituted nitrosophenols. This increase in acidity is well explained by the manifestation of a negative mesomeric effect of nitrogen atom. It is possible under the condition of co-planarity of the pyridine and benzene rings.

**Keywords:** acidity constant, exhaustively substituted para-nitrosophenol, pyridine substituent, spectrophotometry

Известны перзамещенные *пара*-нитрозофенолы, содержащие сложноэфирные группы в *орто*-положениях по отношению к гидроксилу [10]:



Их получают методом циклоконденсации изонитрозо- $\beta$ -дикарбонильных соединений с эфирами ацетондикарбоновой кислоты в щелочных средах.

С помощью метода РСА в порошке было строго доказано, что эти соединения, в отличие от всех известных нитрозофенолов, димеризованы по типу азодиоксидов [6]. Строение димера, выясненное с помощью метода РСА в порошке для перзамещенного нитрозофенола [10], приведено на рис. 1.

Такие перзамещенные нитрозофенолы позволяют с помощью гидрирования легко получать соответствующие гексазамещенные аминофенолы [7], которые являются основой для синтеза современных противоритмических препаратов [9]. Эти препараты получают модификацией перзамещенных *пара*-аминофенолов и представляют собой диалкил 5-[(N,N-диэтилглицил)амино]-2-гидрокси-4,6-диметилизофталаты.

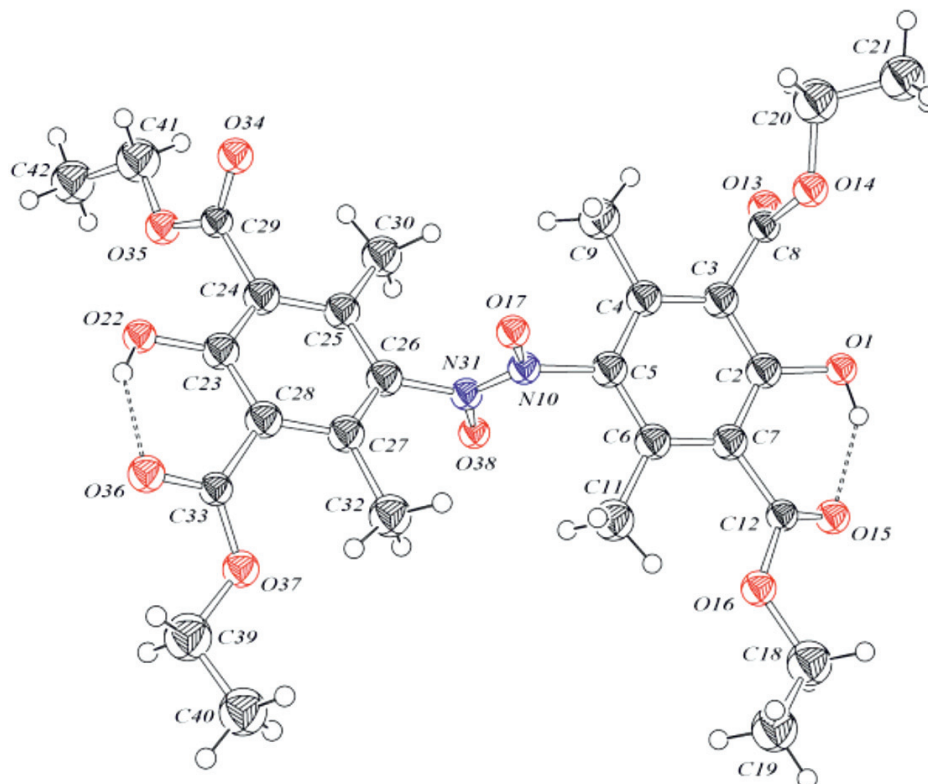


Рис. 1. Молекула 2,6-диэтокскарбонил-3,5-диметил-4-нитрозофенола. Пунктирной линией показаны направления внутримолекулярных водородных связей

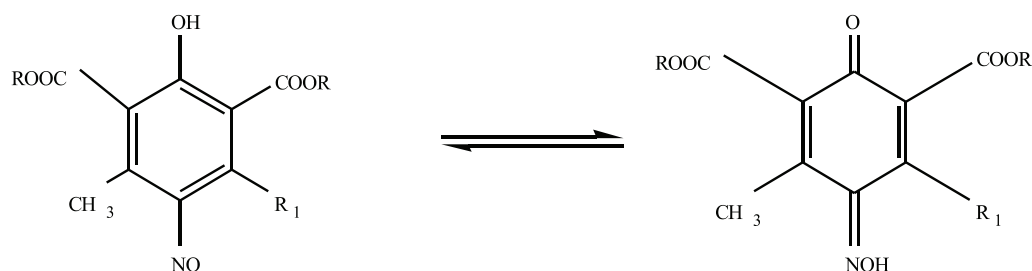
Ранее были изучены кислотные свойства перзамещенных нитрозофенолов. В работе [4] впервые определили  $pK_a$  6,35 для незамещенного 4-нитрозофенола, а позднее были найдены значения  $pK_a$  для перзамещенных нитрозофенолов, отличающихся строением алкильных групп сложноэфирных заместителей. В работе [3] для *para*-нитрозофенолов с  $R_1 = CH_3$  приведены  $R$  ( $pK_a$ ) (табл. 1).

**Таблица 1**  
Величины  $pK_a$  диметилзамещенных нитрозофенолов

$pK_a$	R
$5,33 \pm 0,01$	$CH_3-$
$5,35 \pm 0,04$	$CH_3CH_2-$
$5,35 \pm 0,03$	$(CH_3)_2CH-$
$5,38 \pm 0,04$	$CH_3CH_2CH_2CH_2-$
$5,58 \pm 0,03$	$(CH_3)_2CH_2CH_2-$
$5,42 \pm 0,03$	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$
$5,64 \pm 0,06$	$(CH_3)_2CH_2CH_2CH_2-$

Судя по приведенным экспериментальным данным, величина констант кислотности перзамещенных *para*-нитрозофенолов почти не зависела от алкильных заместителей сложноэфирных групп. Количественной зависимости величины  $pK_a$  от природы алкильного заместителя сложноэфирной группы авторам [3] выявить не удалось, хотя имелась тенденция к некоторому увеличению  $pK_a$  с ростом алкильного заместителя сложноэфирной группы.

Недавно нами синтезированы полностью замещенные нитрозофенолы с пиридиновыми заместителями в ароматическом ядре [2], свойства которых пока малоизучены, где  $R_1 = \alpha$ -пиридил,  $\beta$ -пиридил либо  $\gamma$ -пиридил. Удалось лишь установить, что перзамещенные нитрозофенолы димеризованы в твердом состоянии, как и другие нитрозосоединения [8], в органических растворителях существует равновесие между димерной и мономерной формами. Кроме того, в мономерной форме наблюдаются 2 таутомера: нитрозофенольный и *para*-бензохинонмонооксимный.



В то же время никаких данных о константах кислотности перзамещенных нитрозофенолов с пиридиновым остатком до сих пор не имеется, хотя кислотность относится к фундаментальным свойствам органических соединений.

### Цель исследования

Определение константы кислотности полностью замещенных нитрозофенолов, содержащих пиридиновый заместитель. Установление зависимости кислотных свойств от строения пиридинового остатка.

### Материалы и методы исследования

Определение  $pK_a$  проводили спектрофотометрическим методом [1] при температуре  $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ , в цитратных буферных растворах [5]. УФ-спектры записывали на спектрофотометре HELIOS OMEGA в 0,1 н водной соляной кислоте либо в 0,1 н водном растворе едкого калия. Взвешивание образцов производилось на весах Sartorius CP2P (Германия).

### Результаты исследования и их обсуждение

Спектрофотометрический метод оказался удобным для определения  $pK_a$  нитрозофенолов, т.к. спектры этих соединений и их анионов существенно отличаются и не накладываются друг на друга (рис. 2): если недиссоциированная форма нитрозофенолов поглощает в области 315 нм, то максимум поглощения нитрозофенолят-ионов смещается в область 400 нм. В качестве аналитической длины волны для определения  $pK_a$  была выбрана  $\lambda_{\text{max}} = 400$  нм.

В ходе эксперимента получали значения ионизационного отношения  $I$ , представляющие собой отношения концентрации нитрозофенолят-иона к концентрации недиссоциированной формы в зависимости от величин pH растворов. После этого рассчитывали значения логарифмов ионизационного отношения при каждом значении pH буферных растворов, не менее 7–8, так, чтобы они перекрывали область, в которой нитрозофенолы ионизированы наполовину.

На графике для двух пиридилзамещенных нитрозофенолов приведены зависимости логарифмов  $I$  от pH (рис. 3). Видно, что зависимости оказались практически линейными, с тангенсом угла наклона прямой, близким к единице. Следовательно, мы наблюдаем именно процесс ионизации молекул, т.к. этот процесс описывается уравнением

$$\lg I = \text{pH} - pK_a.$$

По результатам измерений рассчитали средние значения констант кислотности. Расчеты проводили следующим образом: полученные экспериментальные значения  $pK_a$  потенцировали, получая значения констант кислотности, затем находили средние значения  $K_a$ , взяв отрицательный логарифм которых получали средние значения  $pK_a$ . Эти значения приведены с вычисленными ошибками [1] в табл. 2.

Анализ значений  $pK_a$  подтверждает вывод авторов [3] о том, что замена метильного радикала сложноэфирной группы на этильный ведет к небольшому уменьшению кислотности нитрозофенолов.

**Таблица 2**  
Величины  $pK_a$  пиридилзамещенных нитрозофенолов

$pK_a$	R	$R_1$
$4,10 \pm 0,03$	$\text{CH}_3-$	$\gamma$ -пиридил
$4,24 \pm 0,03$	$\text{CH}_2\text{CH}_3-$	$\gamma$ -пиридил
$4,42 \pm 0,05$	$\text{CH}_3-$	$\beta$ -пиридил
$4,62 \pm 0,04$	$\text{CH}_2\text{CH}_3-$	$\beta$ -пиридил
$4,35 \pm 0,04$	$\text{CH}_3-$	$\alpha$ -пиридил
$4,45 \pm 0,04$	$\text{CH}_2\text{CH}_3-$	$\alpha$ -пиридил

Важно, что при сравнении полученных нами значений с  $pK_a$  перзамещенных нитрозофенолов [3], табл. 1, обнаруживается существенное повышение констант кислотности для нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями, даже более чем на порядок. Это, вероятно, объясняется электроноакцепторными свойствами пиридинового ядра.

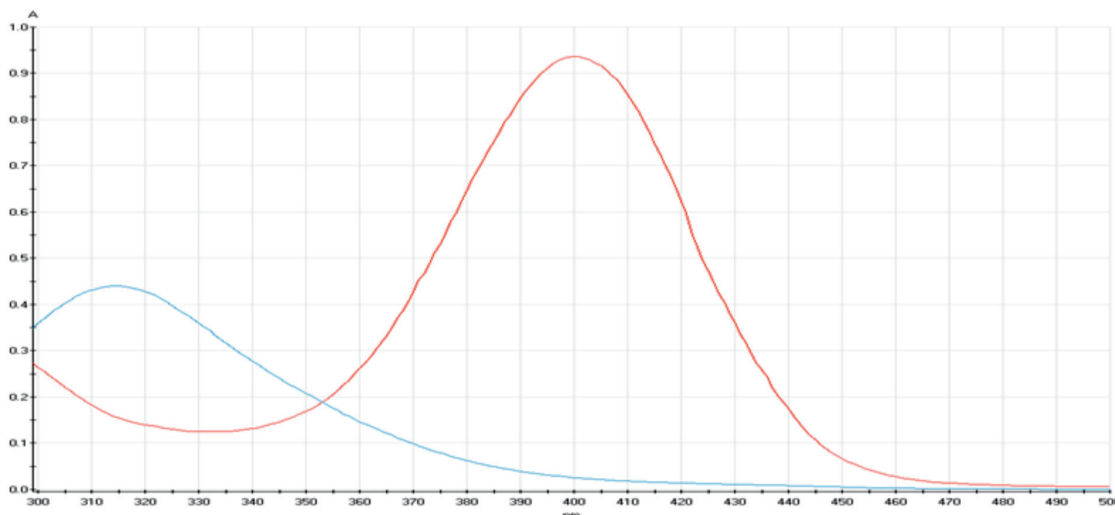


Рис. 2. Спектры 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола в 0,1н HCl (1) и 0,1н KOH (2). D – оптическая плотность растворов

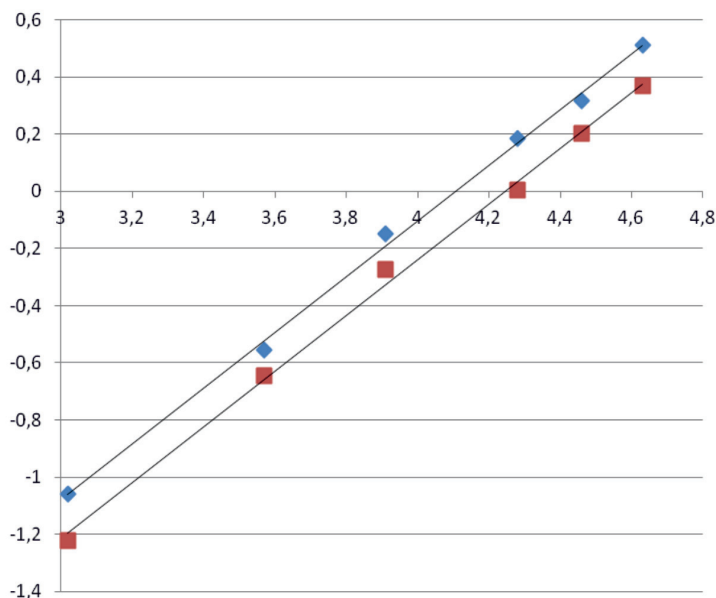


Рис. 3. Зависимость  $\lg I$  от pH буферного раствора для 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола (1) и ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола (2)

Если связывать наблюдаемое увеличение кислотности исключительно с электроотрицательностью атома азота пиридинового цикла, то наибольшая кислотность должна быть у нитрозофенолов с  $\alpha$ -пиридиновым заместителем, затем с  $\beta$ -пиридиновым и наименьшую кислотность должны показывать нитрозофенолы с  $\gamma$ -пиридиновым остатком, т.к. индуктивный эффект затухает при увеличении числа связей.

Однако, как видно из данных табл. 2, кислотность снижается в ряду: *пара*-ни-

трозофенолов с  $\gamma$ -пиридиновыми заместителями > *пара*-нитрозофенолов с  $\alpha$ -пиридиновыми заместителями > *пара*-нитрозофенолов с  $\beta$ -пиридиновыми заместителями. Такой характер влияния пиридиновых заместителей можно объяснить копланарным расположением бензольного и пиридинового колец в изучаемых соединениях. При этом атом азота пиридинового цикла способен влиять на реакционный центр, т.е. на фенольный гидроксил, за счет отрицательного мезомерного эффекта,

передающегося по сопряженным  $\pi$ -связям ароматических циклов, лежащих в одной плоскости.

Данное предположение косвенно подтверждается и тем, что максимум поглощения *para*-нитрозофенолят-ионов с пиридиновыми заместителями в электронных спектрах сдвинут примерно на 10 нм в длинноволновую область по сравнению с анионами нитрозофенолов без пиридиновых заместителей (400 нм и 390 нм соответственно). Такой bathochromный сдвиг может быть объяснен сопряжением бензольного и пиридинового циклов при условии их копланарного расположения. Следовательно, и увеличение кислотности перзамещенных нитрозофенолов в ряду  $\beta$ -пиридиновый,  $\alpha$ -пиридиновый и  $\gamma$ -пиридиновый заместитель, и изменение в электронных спектрах нитрозофенолов согласованно подтверждает плоскостное расположение системы пиридинового и фенольного колец.

**Экспериментальная часть.** Определение  $pK_a$  для перзамещенных *para*-нитрозофенолов проводили спектрофотометрическим методом при температуре  $25 \pm 0,1$  °C, в цитратных буферных растворах. Оптическую плотность растворов нитрозофенолов определяли на спектрофотометре HELIOS OMEGA в кварцевых кюветах 1 см в интервале длин волн от 320 до 510 нм.

Для этого изначально готовили спиртовой раствор веществ в мерной колбе объемом  $V = 25$  мл. Брали навеску расчетной массы, помещали в колбу № 1 ( $V = 25$  мл), доводили до метки этиловым спиртом. Затем аликвоту в объеме  $V = 1$  мл полученного спиртового раствора переносили в колбу № 2 ( $V = 50$  мл) и доводили до метки 0,1 н раствором NaOH. Аналогично аликвоту 1 мл спиртового раствора гексазамещенных нитрозофенолов переносили в колбу № 3 ( $V = 50$  мл) и доводили до метки 0,1 Н раствором HCl.

Измеряли оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре и строили график зависимости оптической плотности ( $D$ ) от длины волны ( $\lambda$ ). Определяли аналитическую длину волны для каждого нитрозофенола. Затем готовили буферные растворы с различным значением pH.

При определении  $pK_a$  гексазамещенных *para*-нитрозофенолов использовали цитратные буферные растворы. Для этого готовили 7 буферных растворов по 250 мл с различным значением pH. После проверки правильности показаний pH-метра определяли pH всех приготовленных буферных растворов. Затем в каждый из буферных растворов добавляется по 1 мл пригото-

ленного спиртового раствора полностью замещенного *para*-нитрозофенола.

Для этого снова брали навеску вещества и доводили до метки этиловым спиртом в 25 мл колбе. Брали аликвоту по 1 мл и переносили в 7 колб по 50 мл и доводили до метки каждую разными буферными растворами, а в 2 колбы по 50 мл переносили аликвоты, но доводили их до метки 0,1 н раствором кислоты и 0,1 н раствором щелочи. При длине волны, на которой наблюдалась максимальная оптическая плотность перзамещенного нитрозофенола в 0,1 н растворе NaOH ( $\lambda = 400$  нм), определяли значение оптической плотности полученных растворов.

### Выводы

1. Впервые получены значения констант кислотности шести перзамещенных *para*-нитрозофенолов, содержащих пиридиновые заместители в бензольном кольце.

2. Установлено, что введение пиридиновых заместителей в молекулу нитрозофенола вызывает увеличение кислотности более чем на порядок.

3. Наблюдаемое увеличение кислотности может быть объяснено копланарным расположением бензольного и пиридинового циклов, при котором акцепторное действие атома азота передается по сопряженной системе  $\pi$ -связей. Это подтверждается и bathochromным сдвигом максимума поглощения нитрозофенолят-ионов с пиридиновыми заместителями.

### Список литературы

1. Альберт А., Сергент Е. Константы ионизации кислот и оснований. – М.: Химия, 1964. – 180 с.
2. Кукушкин А.А., Кудумаева Е.В., Кондрасенко А.А., Роот Е.В., Субоч Г.А., Товбис М.С. Получение новых перзамещенных нитрозофенолов с пиридиновым заместителем // ЖОрХ. – 2016. – Т. 52, № 8. – С. 1219–1221.
3. Кукушкин А.А., Слащинин Д.Г., Товбис М.С. / Кислотность новых перзамещенных *p*-нитрозофенолов // ЖОрХ. – 2011. – Т. 47, № 9. – С. 1406.
4. Показатели констант кислотности веществ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://chemister.ru/Database/Tables/pKa.php?pageNum=4> (дата обращения: 28.04.17).
5. Швабе К. Основы техники измерения pH. – М.: Издательство, 1962. – 472 с.
6. Beaudoin D., Wuest J.D. Dimerization of Aromatic C-Nitroso Compounds // Chem. Rev. – 2016. – № 116(1). – P. 258–286.
7. Eiden F. 5-Aminoacetamido-4,6-dimethyl-2-hydroxyisophthalic acid diethyl ester: synthesis investigation of antiarrhythmic properties [Text] / H.P. Leister, D. Mayer // Arzneimittel-Forschung. – 1983. – № 33. – P. 101–105.
8. Nanjing Chemlin Chemical Industry Co., Ltd. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.chembuyersguide.com/partners/chemlin2-115.html](http://www.chembuyersguide.com/partners/chemlin2-115.html) (дата обращения: 10.03.17).
9. Özhan S., Piriñçiođlu N. Theoretical study of the effects of polar substitution on the activation barriers for internal rotation around the C-N bond in *p*-substituted nitrosobenzenes: Comparison of DFT and MP2 calculations // Turk. J. Chem. – 2010. – № 34. – P. 399–410.
10. Slaschinin D.G., Alemasov Yu.A., Tovbis M.S., Kirik S.D. X-Ray diffraction and spectroscopic verification of dimerization in hexasubstituted *para*-nitrosophenols // Journal of Molecular Structure. – 2011. – Vol. 985. – P. 184–190.