



003484789

На правах рукописи

ЛЫСОВА Светлана Сергеевна

**ЭЛЕМЕНТНЫЙ ЛИНЕЙНЫЙ ЭМПИРИЧЕСКИЙ МЕТОД
РАСЧЕТА КОНСТАНТ ИОНИЗАЦИИ
ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ
ПО МОЛЕКУЛЯРНЫМ ОБЪЕМАМ**

02.00.03 – Органическая химия

02.00.04 – Физическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

26 ИЮН 2009

Санкт-Петербург

2009

Работа выполнена в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)»

Научные руководители: доктор химических наук, профессор
Целинский Игорь Васильевич

кандидат химических наук
Зевацкий Юрий Эдуардович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Москвин Андрей Вадимович

доктор химических наук, профессор
Зарембо Виктор Иосифович

Ведущая организация: государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», г. Санкт-Петербург

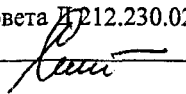
Защита состоится 1 декабрь 2009 г. в 15.30 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.230.02 при государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» по адресу: 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).

Отзывы на автореферат в одном экземпляре, заверенные печатью, просим направлять по адресу: 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 26, ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», Ученый совет; тел. 494-93-75, факс 712-77-91, e-mail: dissovnet@lti-gti.ru.

Автореферат разослан 23 октября 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 212.230.02
к.х.н., доцент Н.Б. Соколова



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы: Кисотно-основные (протолитические) равновесия являются одним из самых распространенных типов реакций в химии и биологии. Многие химические, физико-химические и биологические свойства органических соединений тесно связаны с их способностью выступать в качестве кислоты или основания. Кисотно-основные свойства органических соединений характеризуются численным значением термодинамической константы протолитического равновесия pK_a , которая входит в число параметров, определяющих *ADMET* профиль в биохимическом анализе. Основность и кислотность отражают термодинамическую стабильность соответствующих нейтральных и ионизованных форм, зависящую от их электронной и пространственной структуры. Таким образом, количественные характеристики протолитических равновесий органических соединений принципиально важны как для прогнозирования их реакционной способности, биологической активности, комплексообразующей способности, так и при структурных и термодинамических исследованиях. Кроме того, реакция протонирования (депротонирования) может служить моделью при исследовании более сложных реакций, протекающих по нуклеофильному или электрофильному механизму. Не менее важно прогнозирование значений констант кислотности (основности) для вновь синтезируемых или даже ещё не синтезированных молекул. Сложность задачи расчета термодинамических констант протолитических равновесий, даже ограничиваясь водными растворами, очевидна, так как наблюдается существенная зависимость кислотно-основных свойств от структуры молекулы и природы заместителя. Константы основности и кислотности соединений с одним и тем же протолитическим центром могут варьировать в пределах десяти и более логарифмических единиц.

Несмотря на то, что к настоящему времени опубликовано достаточно большое количество работ, посвященных предсказанию констант ионизации для различных классов органических соединений, предложить универсальный метод, лишенный недостатков и существенных ограничений в применении, пока никому не удалось.

Систематические измерения констант ионизации органических кислот проводятся с середины прошлого века. В настоящее время экспериментальные методики определения pK_a продолжают совершенствоваться и модифицироваться. Вместе с тем, до сих пор встречаются соединения несложного строения, для которых экспериментальные данные по константам ионизации в водных растворах отсутствуют. Кроме того, в работах различных авторов, опубликованных даже после выхода рекомендаций IUPAC, значения констант для некоторых соединений существенно различаются. Это свидетельствует о том, что работа по измерению констант ионизации органических соединений ещё не завершена и требует продолжения.

Цель и задачи работы: применить элементный линейный эмпирический метод (ЭЛЭМ) для расчета значений pK_a в водных растворах различных классов органических соединений, используя доступные экспериментальные данные об их молекулярных объемах, а также провести экспериментальную проверку достоверности теоретических предсказаний.

Для достижения поставленной цели было необходимо решить следующие принципиальные задачи:

- найти максимально большое число органических соединений различных классов (карбоновые кислоты, NH-кислоты, фенолы), для которых достоверно определены термодинамические константы ионизации в водных растворах при нормальных или близких к ним условиях, а также молекулярные объемы при сходных условиях;
- провести обработку полученных экспериментальных значений модифицированным методом наименьших квадратов для вычисления эмпирических коэффициентов, по значениям которых аналитически рассчитать значения pK_a отобранных органических соединений;
- разбить все отобранные на первом этапе органические соединения на группы по принципу общности строения и протолитического центра для достижения максимальной погрешности расчета pK_a ниже 10 %;
- рассчитать значения молекулярных объемов по значениям плотности чистого вещества, а также в водных растворах в пределе бесконечного разбавления для тех органических соединений, экспериментальные данные которых в литературе отсутствуют;
- провести расчеты значений pK_a по известным значениям молекулярных объемов и эмпирических коэффициентов для тех органических соединений, которые не вошли в число первоначально отобранных;
- провести измерения термодинамических констант ионизации спектрофотометрическим методом тех органических соединений, значения pK_a для которых были предсказаны на предыдущем этапе работы с целью сравнения с расчетными и уточнения значений эмпирических коэффициентов.

Научная новизна: состоит в обосновании применения ранее не использовавшегося метода (ЭЛЭМ) для расчета значений одного физико-химического параметра соединения по известным значениям другого физико-химического параметра. В настоящей работе ЭЛЭМ применен к предсказанию значений pK_a органических соединений в воде по значениям их молекулярных объемов с учетом состава и строения молекулы.

Практическая значимость: с практической точки зрения, данный метод может быть полезен для предсказания кислотно-основных свойств новых, еще не синтезированных либо мало изученных соединений. Это, в свою очередь, открывает широкие возможности для целенаправленного поиска новых веществ с заданными биохимическими свойствами. Кроме того, применение метода к расчету значений констант ионизации в водных растворах не ограничивается малым числом соединений в одной серии, для

которой найдены единые эмпирические коэффициенты. Это позволяет использовать исследованную методику для расчета констант ионизации в воде для соединений сложного строения.

Впервые спектрофотометрическим методом определены ранее не известные термодинамические константы ионизации двух фенолов и четырех анилинов.

Впервые была использована модифицированная методика для определения ранее не известных значений относительной плотности двух малорастворимых в воде веществ, обладающих низкой смачиваемостью.

Впервые были рассчитаны значения молекулярных объемов 20 органических соединений в водных растворах в пределе бесконечного разбавления.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- постановка цели и задач исследования;
- методика расчета значений констант ионизации органических соединений в водных растворах по экспериментальным значениям их молекулярных объемов с помощью ЭЛЭМ;
- результаты расчета 281 значения констант ионизации 274 органических соединений в водных растворах;
- измерения спектрофотометрическим методом термодинамических констант ионизации шести органических соединений в водных растворах;
- измерения двух значений молекулярных объемов по значениям плотности чистого вещества и двадцати значений молекулярных объемов в водных растворах (в пределе бесконечного разбавления) для 22 органических соединений;
- принцип объединения органических соединений в общую группу по наличию в строении их молекул элемента постоянной структуры.

Публикации: по материалам диссертации опубликовано 4 статьи в реферируемых журналах РАН и тезисы 2-х докладов в сборниках трудов Всероссийских и международных научных конференций.

Апробация работы: Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научной конференции студентов и молодых ученых «Фармация в XXI веке: эстафета поколений», посвященной 90-летию СПбХФА (Санкт-Петербург, май 2009 г.); пятой международной конференции молодых ученых по органической химии «Inter YCOS-2009» (Санкт-Петербург, июнь 2009 г.); семнадцатой международной конференции по химической термодинамике в России «RCST 2009» (Казань, июль 2009 г.).

Структура и объем диссертации: Диссертация состоит из введения, литературного обзора, содержащего две части (экспериментальные и теоретические методы определения pK_a); главы, где приведена методика и результаты расчетов; двух экспериментальных глав, обсуждения результатов расчетов, выводов и списка литературы. Материал изложен на 106 страницах машинописного текста, содержит 23 таблицы, 6 графиков, 3 фотографии, 3 химические схемы и 52 математических уравнения. Список литературы включает 162 ссылки.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Методы определения значений констант ионизации органических соединений в водных растворах

В данной работе проанализированы опубликованные к настоящему времени работы по определению и расчету констант ионизации органических соединений в водных растворах с использованием многообразных подходов. Проведен сравнительный анализ преимуществ и недостатков методов, указаны границы их применимости. Также обсуждаются проблемы, связанные с точностью и достоверностью экспериментальных данных по константам ионизации органических соединений, измеренных разными методиками. Важно заметить, что встречающиеся в литературе несогласованные данные в обозримом будущем могут создать почву для появления трудностей в отборе констант, предназначенных для различных задач физической органической химии.

В настоящей работе рассмотрены новые современные и более быстрые экспресс-методы экспериментального определения констант ионизации органических соединений для биоскрининга, сочетающие в себе одновременное определение pK_a и разделение смеси на компоненты, а также проведение анализа в режиме *on-line*.

Богатейший объем экспериментальных данных по значениям pK_a органических соединений в водных растворах, накопленный к настоящему времени, открывает широкие возможности по анализу применимости теоретических моделей для расчета этих констант. На сегодняшний момент существует огромное количество методик, позволяющих оценить значение pK_a при отсутствии образца исследуемого вещества и даже для гипотетических соединений. Это квантово-химические методы, методы корреляции структура-свойство, а также методы корреляционного анализа (КА), которые в последнее время самостоятельно для расчета pK_a не используются. В некоторых случаях σ -константы используются в качестве дескрипторов в методах корреляции структура-свойство или в качестве поправок в квантово-химических методах.

2. Элементный линейный эмпирический метод расчета констант ионизации органических соединений в водных растворах по их молекулярным объемам

В работе теоретическая методика ЭЛЭМ применена для расчета констант ионизации органических соединений в водных растворах. Выбор среды обусловлен в первую очередь тем, что в литературе имеется богатый экспериментальный материал по значениям констант в водных растворах.

Основной принцип ЭЛЭМ основывается на общепринятой парадигме, гласящей, что структура определяет свойство. Элементами структуры выбраны атомы, образующие молекулу соединения.

В общем случае данный подход позволяет устанавливать хорошие корреляции между отклонениями (δX , δY) двух измеряемых физико-химических величин X_{ex} и Y_{ex} от сумм атомных вкладов в эти величины ($\sum g_i X_i$, $\sum g_i Y_i$) в некотором ряду соединений следующим образом:

$$\delta Y = a \cdot \delta X + b \quad (1)$$

$$\delta X = X_{ex} - \sum_i g_i X_i \quad (2)$$

$$\delta Y = Y_{ex} - \sum_i g_i Y_i \quad (3)$$

где a и b – постоянные эмпирические коэффициенты, g_i – количество i -ых атомов в молекуле соединения, X_i и Y_i – вклады i -го атома в соответствующий экспериментально определяемый молекулярный параметр.

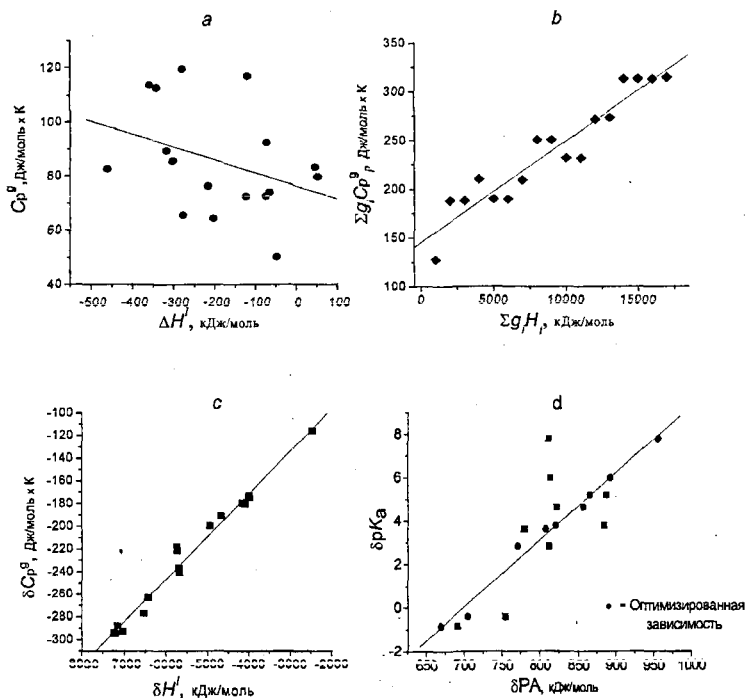


Рис.1 a – корреляция исходных молекулярных величин (C_p^g и ΔH_f^g), b – корреляция сумм атомных величин ($\sum g_i C_p_i^g$ и $\sum g_i \Delta H_i^g$), c – корреляция между отклонениями (δC_p^g и δH_f^g), d – зависимость отклонений констант ионизации органических соединений в водном растворе δpK_a от отклонений энергий протонирования молекул в газовой фазе δpA

Данные выражения можно проиллюстрировать графически на следующих примерах (рисунок 1). На графике (а) представлена экспериментальная зависимость изобарной теплоемкости в газообразном

состоянии C_p^g (Дж·моль⁻¹·К⁻¹) от стандартной энтальпии образования в жидком состоянии ΔH^l (кДж·моль⁻¹). На представленной зависимости видно, что наличие выраженной корреляции между самими экспериментальными величинами C_p^g и ΔH^l вовсе не обязательно. Зависимость между суммами атомных вкладов в эти величины представлена на графике (b). На графике (c) изображена зависимость между отклонениями от соответствующих экспериментальных значений C_p^g и ΔH^l , вычисленных по формулам (2) и (3). При расчете термодинамических величин, как видно на графике (c), наблюдалась хорошая корреляция. Однако в некоторых случаях (график d), при расчете констант ионизации органических соединений в водном растворе (pK_a) по константам протонирования молекул органических веществ в газовой фазе (PA) корреляция зависимости (обозначена квадратными символами) была недостаточно хороша. Уравнения (1) – (3) оптимизировали путем введения дополнительных коэффициентов A_X и A_Y , что позволило улучшить корреляцию зависимости (круговые символы на графике d).

Оптимизация уравнений (1) – (3) на примере зависимости энергии протонирования молекулы (PA) с ее молекулярным объемом (V_{ex}) приводит к следующему соотношению:

$$PA = a \cdot (V_{ex} - A_X \sum_i g_i V_i) + b + A_Y \sum_i g_i PA_i \quad (4)$$

где V_{ex} – экспериментальное значение молекулярного объема, который находили по значениям молекулярной массы и относительной плотности при 20 °С (или 25 °С) и нормальном давлении. V_i – объем i -го атома, который рассчитывали по значениям ковалентных атомных радиусов. Количество i -ых атомов в молекуле обозначали через g_i . PA_i – экспериментальное значение энергии протонирования i -го атома в газовой фазе. a , b , A_X , A_Y – коэффициенты, постоянные в рамках достаточно широких групп органических соединений, которые были получены путем минимизации сумм квадратов относительных расхождений между экспериментальными и расчетными значениями. К примеру, в одну группу удалось объединить все неароматические кислоты, спирты, кетоны, альдегиды и эфиры. Средняя относительная погрешность расчета значений PA в группе составила 2 %.

Наличие хорошей корреляции энергий протонирования и объемов молекул органических веществ при обработке ЭЛЭМ свидетельствует о справедливости положений, высказанных Бейдером. Объем как характеристика электронного строения молекул имеет существенное значение при количественном описании основности. Это дало основание предположить, что применение ЭЛЭМ для установления связи констант ионизации органических соединений в водных растворах со значениями их молекулярных объемов приведет к хорошим результатам.

Применение элементного линейного эмпирического метода к расчету констант ионизации в водных растворах базируется на предположении о наличии однозначной (хотя и нелинейной) зависимости между константой ионизации и молекулярным объемом органического соединения:

$$pK_a = a \cdot \delta V + b, \quad (5)$$

где a и b – постоянные эмпирические коэффициенты в рамках группы соединений, объединенных по принципу общности строения. В рассматриваемом случае это выражается в том, что любое соединение группы содержит общий элемент молекулярной структуры, к которому принадлежит одинаковый центр протонирования либо депротонирования.

$$\delta V = V + \sum_i (g_i - g_i^*) X_i, \quad (6)$$

где V – значение молекулярного объема органического соединения; g_i – стехиометрический коэффициент i -го атома в брутто-формуле соединения; g_i^* – стехиометрический коэффициент i -го атома в брутто-формуле элемента постоянной структуры группы; X_i – постоянный эмпирический коэффициент i -го атома, включающий в себя линейную комбинацию значений атомного объема V_i и атомного вклада в величину константы ионизации.

Таким образом, для расчета констант ионизации в водных растворах в настоящей работе использовано упрощенное уравнение (4), так как разложение величины pK_a на атомные составляющие учтено в уравнение (6):

$$pK_a^j = a \cdot \left(V_j + \sum_i (g_{ij} - g_i^*) \cdot X_i \right) + b, \quad (7)$$

где pK_a^j – константа ионизации j -го органического соединения в воде при 25 °С, V_j – значение его молекулярного объема; g_{ij} – стехиометрический коэффициент i -го атома в брутто-формуле этого соединения.

Эмпирические коэффициенты a , b и X_i находили путем минимизации суммы квадратов относительных отклонений расчетных значений pK_a^j по формуле (7) от соответствующих им экспериментальных значений pK_a^{exp} всех соединений группы.

Базу по экспериментально определенным значениям констант ионизации органических соединений в водных растворах создавали по следующим принципам. Предпочтение отдавали тем работам, целью которых было нахождение термодинамических значений pK_a . Исключали данные работ, в которых не были приведены условия проведения экспериментов, а также данные тех работ, методики которых не соответствовали требованиям IUPAC. Кроме того, рассматривали взаимную согласованность по экспериментальным значениям из разных источников.

В качестве величин молекулярного объема соединений использовали значения, рассчитанные по значениям молекулярной массы и относительной плотности при 20 °С (или 25 °С) и нормальном давлении.

Пересечение двух множеств по экспериментальным значениям pK_a и молекулярного объема, рассчитанного по формуле (8) составило 252 соединения, которые после статистической комбинаторной обработки были разделены на 11 групп.

Принцип разделения на группы первоначально основывался на общем реакционном центре. Таким образом, предварительно соединения разделили на три группы: карбоновые кислоты, фенолы и NH-кислоты. Однако при таком грубом разделении расчетные значения констант ионизации не обеспечивали достаточного согласования с экспериментальными данными. Поэтому предварительно сформированные группы органических соединений были далее подразделены по принципу общности строения. Принадлежность к окончательно сформированной группе определяется тем, что все соединения группы содержат общий элемент постоянной структуры (ЭПС), к которому принадлежит одинаковый центр протонирования либо депротонирования (рисунок 2).

Реакционный центр * - OH; -NH₂ (NH₃⁺); -COOH

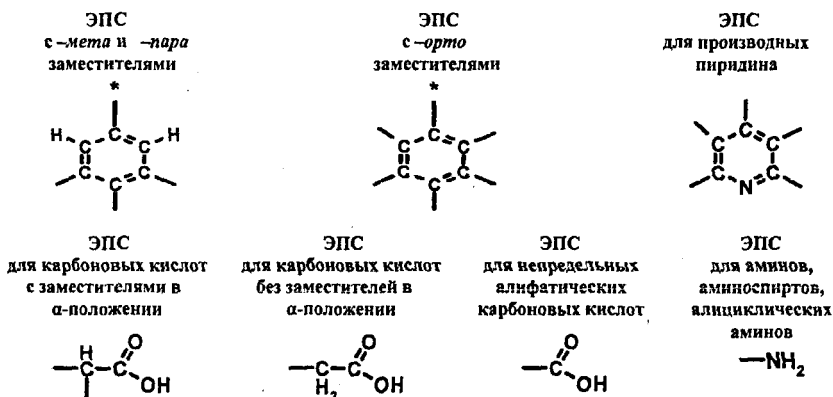


Рисунок 2. – Элемент постоянной структуры для фенолов, анилинов, бензойных кислот, производных пиридина, алифатических карбоновых кислот, аминов, аминоспиртов и алициклических аминов

Предварительные расчеты показали, что при таком разделении атомные вклады X_i одинаковых химических элементов, не относящихся к общему элементу структуры соединения, приблизительно равны. Это позволило избежать множества атомных эмпирических коэффициентов, сократив их число до 8, соответствующих элементам С, Н, N, O, F, Cl, Br, I.

В таблице 1, приведены значения вычисленных эмпирических коэффициентов для всех выделенных 11 групп органических соединений.

По уравнению (7) с использованием коэффициентов (таблица 1) были рассчитаны значения pK_a (pK_b) для двадцати соединений, отсутствующие в литературе или не вошедшие в базу обрабатываемых экспериментальных значений по причинам, указанным выше. Результаты расчета приведены в таблице 2.

Таблица 1. – Группы, количество соединений в группе N , коэффициенты a , b и X_i , а также средние отклонения расчетных значений pK_a , pK_b и pK_{BH^+} от экспериментальных данных

Состав группы	N	Коэффициенты		Атомные коэффициенты X_i , Ангстрем ³							$\epsilon_{ср}$, %	
		$a \cdot 100$	b	C	H	O	N	F	Cl	Br		I
Фенолы с <i>мета</i> - и <i>пара</i> -заместителями	29	-2,388	12,95	-5,296	-16,81	4,943	31,44	-14,43	-28,15	-21,68		2,4
Фенолы с <i>орто</i> -заместителями	37	-1,670	12,31	1,581	-21,49	28,99	79,98	28,68	23,79	15,86		2,9
Бензойные кислоты с <i>мета</i> - и <i>пара</i> - заместителями, бензолные карбоновые кислоты	26	-2,037	7,431	4,441	-15,78	-1,703	-3,034	-5,014	-18,88	-20,92	-32,48	3,1
Бензойные кислоты с <i>орто</i> -заместителями	16	4,094	-2,694	-1,440	-16,88	-15,88	-39,86	-30,56	-50,63	-53,77	-62,63	2,4
Анилины с <i>мета</i> - и <i>пара</i> -заместителями	20	-1,254	11,31	22,41	-16,90	-79,08	-137,3	-59,60	-92,84	-132,7		2,2
Анилины с <i>орто</i> -заместителями	21	1,872	7,046	116,6	-76,31	-16,23	178,5	-36,56	-27,84	-40,15		1,7
Предельные алифатические карбоновые кислоты с функциональными заместителями в α -положении.	17	-2,475	4,198	27,68	-30,44	-8,186	-31,81	34,74	-15,56	-35,04	-49,88	2,4
Предельные алифатические карбоновые кислоты без функциональных заместителей в α -положении	24	-1,691	5,997	-40,077	5,471	35,134				5,226		0,9
Непредельные алифатические карбоновые кислоты	12	-7,975	10,39	13,72	-21,09	-0,664						1,5
Алифатические амины, аминоспирты и алициклические амины	34	-2,069	11,04	16,71	-23,65	49,83	33,03					3,0
Соединения на основе пиридина	23	10,67	-8,629	-22,81	-1,755	0,059			-73,04			3,5

Таблица 2. – Расчетные значения pK_a и pK_b в воде при 25 °C для различных соединений.

Соединение	CAS №	ρ , г/см ³	pK_a , расчет
Фенолы с <i>мета</i> и <i>пара</i> заместителями			
3-Бутилфенол	4074-43-5	0,974	10,55
4-втор-Бутилфенол	4167-74-2	0,969	10,52
Фенолы с <i>орто</i> заместителями			
4-трет-Бутил-2,6-диметилфенол	879-97-0	0,959	11,31
1,3-Дигидрокси-2,4,6-тринитробензол	82-71-3	1,829	0,13
5-Изопропил-2-метилфенол	499-75-2	0,9772	10,82
Фенил-2-гидроксibenzoат	118-55-8	1,2614	7,89
2-Хлор-3,4-диметилфенол	10283-15-5	1,5538	10,14
Бутил-2-гидроксibenzoат	2052-14-4	1,0728	9,06

Бензойные кислоты с <i>-орто</i> заместителями			
3-Хлор-2-нитробензойная кислота	4771-47-5	1,566	2,43
5-Хлор-2-нитробензойная кислота	2516-95-2	1,593	2,29
Непредельные алифатические карбоновые кислоты			
12-1 гидроксн-9-октадецеиовая кислота ^а	141-22-0	0,945	6,87
Октадека-9,12-диеновая кислота ^а	60-33-3	0,9022	4,11
Анилины с <i>-орто</i> заместителями			pK_b расчет
2,3,4,6-Тетраметиланилин ^а	488-71-1	0,978	9,09
2-Бром-4-метиланилин	583-68-6	1,51	10,88
2-Бром-5-метиланилин	53078-85-6	1,47	10,98
2,4,6-Триброманилин	147-82-0	2,35	13,44
2-Метил-3-нитроанилин	603-83-8	1,378	13,97
2-Пропиланилин	1821-39-2	0,9602	9,40
2-Изопропиланилин		0,976	9,33
Анилины с <i>-мета</i> и <i>-пара</i> заместителями			
Этил-3-аминобензоат	582-33-2	1,171	10,36

Примечание. ^а соединения, для которых значения pK_a (pK_b) приводятся условно, так как концентрация их насыщенного раствора в воде при указанной температуре будет недостаточна для экспериментального определения традиционными методами.

3. Определение молекулярных объемов органических соединений

Молекулярный объем исследуемого соединения в данной работе рассчитывали по формуле (8):

$$V_{ex} = \frac{MM}{\rho \cdot N_a}, \quad (8)$$

где MM – молекулярная масса вещества; ρ – относительная плотность чистого соединения, определенная при атмосферном давлении и температуре от 20 °C до 25 °C; N_a – постоянная Авогадро.

Теоретически можно показать, что константа ионизации кислоты (основания) по Бренстеду может быть связана с молекулярным объемом, который она (оно) занимает в растворе. Поэтому в качестве молекулярного объема первоначально использовали значения объема молекулы в пределе бесконечного разбавления в воде, рассчитывая его по формуле (9):

$$V_s = \frac{MM}{\rho_s \cdot N_a} \left(1 - \frac{d}{\rho_s} \right), \quad (9)$$

где V_s – значение молекулярного объема растворенного вещества в сильноразбавленном растворе с массовой долей w , MM – молекулярная масса растворенного вещества, ρ_s – значение плотности растворителя при 20 °C (для воды $\rho_s = 0,998234$ г/см³), d – коэффициент, который находили по экспериментальным значениям плотности сильноразбавленного раствора ρ , устанавливая зависимость вида $\rho = \rho_s + d \cdot w$.

Определение молекулярного объема по измеренным значениям плотности чистых соединений.

Несмотря на то, что в литературе имеется несколько десятков тысяч экспериментальных значений относительной плотности органических соединений, для двух исследуемых в настоящей работе соединений, 3-*трет*-бутилфенола и 4-*трет*-бутилфенола, никаких данных не обнаружено. Эти соединения малорастворимые в воде и к тому же обладают плохой смачиваемостью. Поэтому для установления их относительной плотности стандартная методика была модифицирована.

Определение относительной плотности изучаемого объекта начинали с измерения относительной плотности выбранной для сравнения жидкости ($d_{ж}$), в которой исследуемое вещество не растворяется. В качестве такой жидкости использовали насыщенный раствор исследуемого соединения в воде, плотность которого измеряли с помощью ультразвукового плотномера ДА-500, с абсолютной погрешностью измерений $\pm 1 \cdot 10^{-4}$ г/см³. Благодаря наличию встроенного термостата плотномер позволял проводить определение плотности образца при заданной температуре 20 °С.

Относительную плотность исследуемого порошкообразного твердого вещества (ρ) определяли по формуле (10).

$$\rho = \frac{P \cdot d_{ж}}{P + G - F}, \quad (10)$$

где $d_{ж}$ – относительная плотность жидкости,

P – масса порошкообразного вещества,

G – масса волюмометра, наполненного жидкостью,

F – масса волюмометра с порошкообразным веществом и жидкостью.

На основании данной методики были измерены отсутствующие в литературе значения плотности следующих соединений (таблица 3).

Таблица 3. – Экспериментальные значения относительных плотностей

Вещество	ρ (при 20°С), г/см ³
3- <i>трет</i> -Бутилфенол	0,9887
4- <i>трет</i> -Бутилфенол	0,9507

Экспериментальное определение молекулярного объема вещества в разбавленных водных растворах

Значения плотности сильноразбавленных водных растворов, с массовой долей вещества менее 2 %, измеряли с помощью ультразвукового плотномера ДА-500 при постоянной температуре 20°С. Для расчета молекулярного объема исследуемых соединений в разбавленных водных растворах по уравнению (9) определяли коэффициент d . Для этого на основании полученных экспериментальных данных строили зависимость плотности сильноразбавленного водного раствора от массовой доли растворенного вещества w , откуда по углу наклона находили коэффициент d . Пример

экспериментальной зависимости плотности водного раствора трихлоруксусной кислоты от ее массовой доли представлена на рисунке 3.

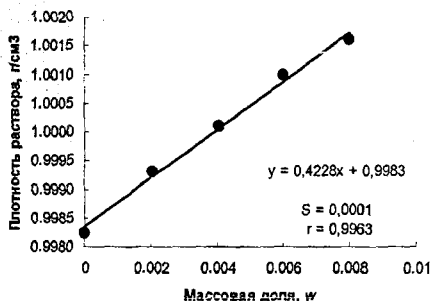


Рисунок 3. – Зависимость плотности сильноразбавленного водного раствора трихлоруксусной кислоты от ее массовой доли

Таким образом были найдены значения молекулярных объемов в водных растворах в пределе бесконечного разведения для 20 органических соединений. В их число вошли 5 фенолов, 5 бензойных кислот и 10 производных уксусной кислоты.

3. Проверка результатов теоретических расчетов спектрофотометрическим методом

Для оценки точности предсказания значений pK_a предложенным методом было решено экспериментально определить значения констант ионизации четырех соединений, для которых определены предсказанные значения (таблица 2), и двух соединений, для которых были экспериментально определены значения плотности (таблица 3). На выбор объектов исследования в значительной мере повлияла их доступность.

Выбор экспериментальной методики определен тем, что большинство взятых из литературы значений pK_a определены спектрофотометрически. Определения констант ионизации проводили согласно общепринятой методике, для чего получали зависимости оптической плотности серии образцов с одной и той же концентрацией исследуемого соединения в буферных растворах с различной величиной pH на выбранной аналитической длине волны λ .

Константы ионизации исследуемых веществ рассчитывали по результатам потенциометрических измерений pH и измерений УФ спектров, пользуясь формулами (11) – (14). Смешанную величину pK_a для нейтральной кислоты типа (НА) находили по уравнению:

$$pK_a = pH + \lg \frac{d_A - d}{d - d_{HA}}, \quad (11)$$

где d – оптическая плотность анализируемого раствора при данном рН; d_A и d_{HA} – оптические плотности раствора, содержащего только форму A^- или HA (аналогично для протонированного основания BH^+).

При расчете значения термодинамической константы pK_a^T по значению смешанной константы pK_a учитывали поправку на активность. Согласно предельному закону Дебая-Хюккеля, в разбавленных водных растворах при ионной силе ($I \leq 0.01$) коэффициент активности иона f_i определяется уравнением:

$$\lg f_i = -A \cdot z_i^2 \cdot \sqrt{I}, \quad (12)$$

где A – постоянная, для воды равна 0.505 при 25°C, z_i – заряд иона, I – ионная сила раствора.

$$I = \frac{1}{2} \sum_i c_i \cdot z_i^2, \quad (13)$$

где c_i – молярная концентрация иона. С учетом поправки на активность уравнение для расчета термодинамической величины pK_a^T одноосновной кислоты или однокислотного основания имеет вид:

$$pK_a^T = pK_a \pm \lg f = pK_a \mp A \cdot \sqrt{I}, \quad (14)$$

где во втором равенстве знак плюс берется для кислот, а знак минус – для оснований.

Для определения pK_a использовали соединения с массовой долей основного компонента 98-99%. Все соединения имели соответствующее качество и дополнительной очистки не требовали. Исходные растворы исследуемых соединений с концентрацией около 0.001÷0.002 моль/л готовили растворением точных навесок в бидистиллированной воде.

Для приготовления рабочих растворов с различными значениями рН использовали первичные стандартные буферные растворы, которые получали из фиксанала по стандартной методике. Определение pK_a 2-метил-3-нитроанилина проводили двумя способами. В первом случае использовали первичные буферные растворы, а во втором – рекомендуемые специально разработанные буферные составы с постоянной ионной силой ($I = 0.01$). После сравнительной оценки полученных результатов (I способ, $pK_a^T = 2.50 \pm 0.06$; II способ, $pK_a^T = 2.49 \pm 0.05$) был сделан вывод о том, что для определения pK_a в водных растворах всех анализируемых соединений, обладающих не очень сложным строением, возможно использование первичных буферных растворов. Необходимую кислотность среды создавали 0.1 М раствором соляной кислоты или свежеприготовленным 0.1 М раствором гидроксида натрия, полученным из фиксанала, используя стандарт титры. Ионную силу растворов поддерживали постоянной ($I=0.01$). Величины рН водных растворов регистрировали при помощи ионометра И-500, с использованием стеклянного электрода в паре с хлорсеребряным, заполненным водным насыщенным раствором КСl. Градуировку рН-

метрической системы проводили по стандартным водным буферным растворам. Измерения pH исследуемых растворов проводили при постоянной скорости перемешивания и температуре 25°C.

Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре СФ-2000 в диапазоне от 200 до 400 нм, используя кюветы с толщиной поглощающего слоя 1 см. В канал сравнения помещали аналогичную кювету с чистой бидистиллированной водой. Для каждого испытуемого соединения измерения оптической плотности проводили на одной аналитической длине волны, в 5-7 независимых экспериментах при одинаковых условиях. В качестве примера, на рисунке 4 представлены спектры поглощения 4-*трет*-бутилфенола.

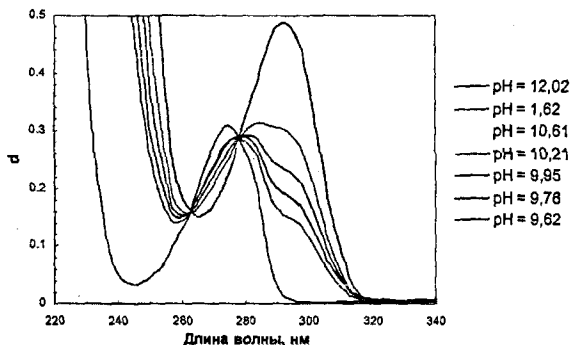


Рисунок 4 – Электронные спектры поглощения 4-*трет*-бутилфенола

Таблица 4 – Экспериментальные значения констант ионизации pK_a^{EX} фенолов и pK_b^{EX} анилинов в воде при 25°C ($I = 0,01$), в сравнении с расчетными, а также их относительные погрешности ϵ_{ex}

Соединения	pK_a^{EX}	ρ , г/см ³	pK_a расчет	ϵ_{ex} %
Фенолы с <i>-мета</i> и <i>-пара</i> заместителями				
3- <i>трет</i> -Бутилфенол	10,06±0,03	0,974	10,64	5,8
4- <i>трет</i> -Бутилфенол	10,05±0,02	0,978	10,40	3,5
Соединения	pK_b^{EX}	ρ , г/см ³	pK_b расчет	ϵ_{ex} %
Анилины с <i>-мета</i> и <i>-пара</i> заместителями				
Этил-3-аминобензоат	10,38±0,01	1,171	10,36	0,2
Анилины с <i>-орто</i> заместителями				
2-Бром-4-метиланилин	10,83±0,03	1,51	10,88	0,5
2-Изопропиланилин	9,59±0,03	0,976	9,33	2,7
2-Метил-3-нитроанилин	11,51±0,05	1,378	13,97	21,4

Полученные спектрофотометрическим методом термодинамические значения pK_a^{EX} фенолов и pK_b^{EX} анилинов в воде при 25 °С и ионной силе $I = 0.01$, их относительные плотности, а также расчетные значения констант ионизации и относительные погрешности расчета ε_{ex} приведены в таблице 4.

Измеренные значения констант ионизации в водных растворах находятся в хорошем согласии с результатами расчета. В сравнении с экспериментальными результатами настоящей работы, расчетные значения имеют погрешность в пределах 5.8 %. Единственным исключением является pK_b 2-метил-3-нитроанилина, для которого погрешность расчета составила 21%. Было предположено, что причиной существенной погрешности расчета значения pK_b является неверное определение эмпирического атомного коэффициента, относящегося к азоту. Поэтому для группы анилинов с орто-заместителями путем добавления к этой группе еще трех соединений, с определенными в ходе работы значениями pK_b , были уточнены атомные коэффициенты и внесены необходимые изменения (таблица 5), после чего обсуждаемая погрешность расчета снизилась до 15 %.

Таблица 5 – Уточненные эмпирические коэффициенты для анилинов с орто-заместителями

Состав группы	N	Коэффициенты		Эмпирические атомные вклады X_i , Ангстрем ³							$\varepsilon_{\text{ср}}$, %
		a-100	b	C	H	O	N	F	Cl	Br	
Анилины с орто-заместителями	24	3,446	4,697	51,33	-42,21	-9,323	76,15	-25,87	-22,42	-32,66	2,8

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о корректности использования соотношения (7) для расчета констант ионизации в воде органических соединений весьма различного строения.

Расчет значений pK_a по формуле (7) можно проводить по значениям молекулярных объемов, полученных по формуле (8) и по формуле (9). Для сравнения корректности использования молекулярных объемов, полученных двумя путями провели расчет констант ионизации тех соединений, для которых известны оба значения. Расчет констант ионизации, при использовании молекулярного объема в пределе бесконечного разбавления в воде, дает чуть лучшую среднюю погрешность, чем в случае с молекулярным объемом в отсутствие растворителя. Тем самым полученные результаты дают основание полагать, что для расчета констант ионизации органических соединений в водных растворах по ЭЛЭМ более корректно использовать молекулярный объем молекулы в пределе бесконечного разбавления в воде. Однако в настоящий момент, в силу более богатой экспериментальной базы по значениям плотностей чистых соединений при 20-25 °С (259 значений при известных значениях pK_a), результаты расчета значений pK_a элементарным линейным эмпирическим методом в этом случае оказались точнее, чем по значениям молекулярных объемов в водных растворах (всего 20 значений при известных значениях pK_a).

ВЫВОДЫ

1. С помощью элементарного линейного эмпирического метода расчета констант ионизации в воде были определены 281 значение pK_a для 274 органических соединений. В 264 случаях из 265 относительная погрешность расчета не превышает 10 % от экспериментально найденных значений.

2. Расчет по предложенной методике с использованием найденных эмпирических коэффициентов обладает достаточной достоверностью. Из двадцати предсказанных значений констант ионизации были определены экспериментально шесть значений, которые за исключением одного соединения (2-метил-3-нитроанилина) оказались в пределах 6%-ной относительной погрешности расчета.

3. Расчет эмпирических коэффициентов обладает свойством сходимости. Это означает, что при увеличении числа обрабатываемых значений pK_a и молекулярных объемов органических соединений, относящихся к одной группе, максимальные погрешности расчета падают.

4. В отличие от традиционных методов корреляционного анализа, увеличение экспериментальной базы значений, обрабатываемых по элементарному линейному эмпирическому методу, не приводит к ухудшению точности расчета значений констант ионизации.

5. Разделение органических соединений на группы по общности строения не вступает в противоречие с представлениями о строении и свойствах молекул. Бифункциональные соединения, значения pK_a которых возможно рассчитать по коэффициентам разных групп, давали лучшие результаты, в той группе соединений, которой более соответствуют их химические свойства.

6. В силу более обширной экспериментальной базы значений плотности органических соединений в чистом состоянии расчет значений pK_a по величинам молекулярных объемов, полученным из этой базы, оказался точнее, чем по молекулярным объемам соединений, рассчитанным в водных растворах в пределе бесконечного разбавления.

7. В результате проведенных исследований можно считать доказанным принцип разделения органических соединений по общности строения, с выделением общего элемента постоянной структуры. При расчете констант ионизации органических соединений в воде это позволило химическим элементам, расположенным вне элемента постоянной структуры молекулы, поставить в соответствие только один эмпирический коэффициент, зависящий от заряда ядра атома, что существенно упростило расчетные процедуры без ухудшения качества расчетов.

8. Применение ЭЛЭМ к расчету констант ионизации органических соединений в водных растворах позволяет рассчитывать с приемлемой точностью значения pK_a для соединений самого разнообразного, в том числе сложного строения. Более того, используя известные методики расчета молекулярных объемов органических соединений, можно предсказывать

значения констант протолитических равновесий в водных растворах для еще не синтезированных веществ.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях

1) *Зевацкий Ю.Э., Лысова С.С.* Взаимосвязь молярного объема с энтальпией образования, поляризуемостью и потенциалом ионизации CHNO-содержащих органических веществ // ЖПХ. – 2006. – Т. 79, N. 6. – С. 978-985.

2) *Лысова С.С., Зевацкий Ю.Э.* Современные проблемы определения значений констант ионизации органических соединений в водных растворах // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). – 2009. – N. 5(31). – С. 20-25.

3) *Зевацкий Ю.Э., Лысова С.С.* Эмпирический метод расчета значений констант ионизации в воде по молекулярному объему органических соединений // ЖОрХ. – 2009. – Т. 45, N. 6. – С. 842-850.

4) *Lysova S.S, Zevatsky Yu.E.* Element linear empirical method of calculation of ionization constants of organic compounds in water solutions on molecular volumes // Abstr. Fifth International Conference on Organic Chemistry for Young Scientists (InterYCOS-2009) «Universities Contribution in the Organic Chemistry Progress»/ - Saint-Petersburg, June 22-25. – 2009. – P. 85-86.

5) *Lysova S.S, Zevatsky Yu.E.* Application of the element linear empirical method for calculation of ionization constants organic substances // Abstr. of the XVII International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia (RCCT Kazan, June 29 – July 3, 2009) - Vol. 1. – P. 53.

6) *Лысова С.С., Зевацкий Ю.Э.* Спектрофотометрическое определение значений констант ионизации некоторых органических соединений в водных растворах // ЖОХ. – 2009. – Т. 79, N.8. – С. 1311-1313.

27.10.09 г. Зак. 244-70 РТІ ИК «Синтез» Московский пр., 26