



УДК 547.78.541.128

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ИМИДАЗОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ПРИ ИХ АЦИЛИРОВАНИИ В ПОВЕРХНОСТНОМ СЛОЕ
КАТИОННЫХ МИЦЕЛЛ*Мартинек Г., Осипов А. П., Яцимирский А. К.,
Березин И. В.**‡ Межфакультетская лаборатория биорганической химии
Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова*

На основании данных, полученных при исследовании влияния концентрации бромистого цетилтриметиламмония на скорость ацилирования имидазольных производных *n*-нитрофенилгептаноатом вычислены значения константы скорости для реакции, протекающей на мицеллах поверхностно-активного вещества. Для электронейтральных нуклеофилов найдено, что константа скорости реакции в мицеллах на два порядка меньше, чем в воде. Это связано, по-видимому, с тем, что низкая диэлектрическая проницаемость и слабая сольватирующая способность мицеллярной среды оказывают неблагоприятное влияние на образование весьма полярного переходного состояния реакции. Напротив, мицеллярная среда благоприятно влияет на реакцию имидазольных анионов. Их реакционная способность возрастает при переносе из воды в мицеллу более чем на порядок, по-видимому, за счет частичной десольватации их нуклеофильного центра. Это позволяет заключить, что имидазольные анионы при их сольватации катионной мицеллой несколько углублены в нес. Обсуждаются некоторые «полимерные» и «белковые» эффекты в имидазольном катализе.

Изучение мицеллярных эффектов можно рассматривать как новый подход к установлению механизма химических реакций. Так, введение поверхностно-активных веществ (ПАВ) в среду реакции открывает широкие возможности для регулирования скорости и равновесия химических реакций [1, 2]. Данная проблема представляет также интерес и для биорганической химии, поскольку мицеллярный катализ — это модель ферментативного катализа и реакций, протекающих в поверхностном слое биологических мембран или же белковых глобул [3—6].

Особый интерес вызывают исследования мицеллярных эффектов в реакциях, катализируемых имидазолом [7—9]. Это связано с тем, что механизм нуклеофильных реакций с участием имидазола — это одна из центральных проблем гомогенного катализа [10, 11]. Вопросы, связанные с имидазольным катализом важны также и для биорганической химии, поскольку имидазольная группа входит в активный центр многих ферментов [10—12]. Ранее [9] на примере реакции с участием бензимидазола или его *N*-метилпроизводного были разработаны кинетические подходы, позволяющие отдельно оценить вклад, который в мицеллярный катализ вносят, с одной стороны, такие факторы, как концентрирование реагентов в мицеллярной фазе или кажущийся сдвиг pK_a ионного реагента под действием поверхностного заряда мицеллы и, с другой стороны, специфическое влияние мицеллярной среды.

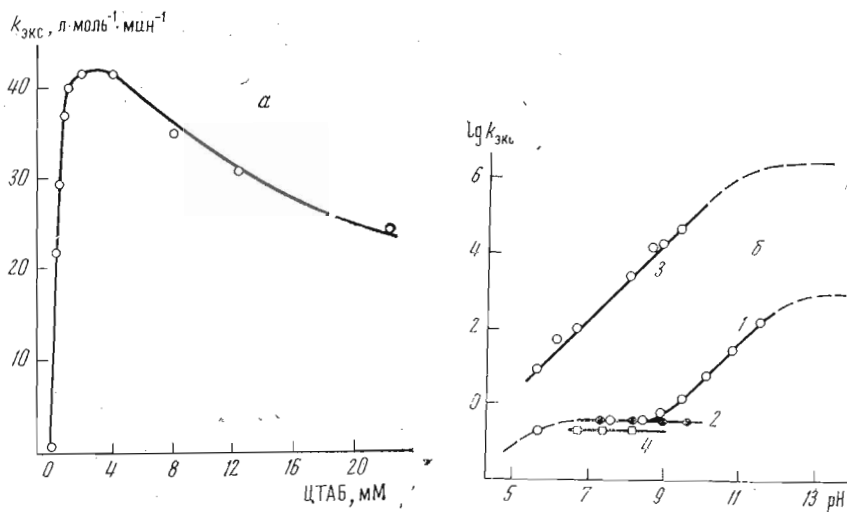
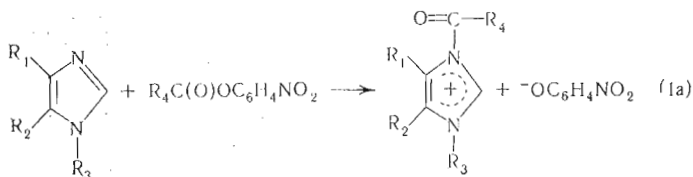


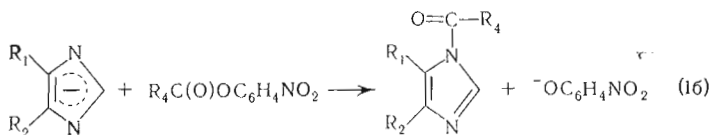
Рис. 1. Зависимость кажущейся константы скорости реакции ацилирования бензимидазола *n*-нитрофенилгептаноатом от концентрации ЦТАБ (а) и рН-зависимость реакции ацилирования бензимидазола и *N*-метилбензимидазола *n*-нитрофенилгептаноатом (б): а — кривая получена путем расчета [1] с использованием значений констант, приведенных в табл. 1 (условия: 30°; рН 7,7, 0,2 М боратный буфер; 0,12 М KNO_3 , 1 об.% диметилсульфоксида); б: 1, 3 — ацилирование бензимидазола; 2, 4 — *N*-метилбензимидазола в воде (1, 2) и в присутствии 0,01 М ЦТАБ (3, 4). Пунктирные кривые получены путем расчета [9] с использованием значений pK_a , приведенных в табл. 1 (условия: 30°; 0,02 М фосфатный буфер, рН < 7,5, или 0,02 М боратный буфер, рН > 7,5; 1 об.% диметилсульфоксида)

В данной статье показано, как изменяется реакционная способность ряда производных имидазола, если перенести их из воды в среду катионных мицелл цетилтриметиламмония бромистого (ЦТАБ).

В качестве модельной реакции исследовано ацилирование имидазолов *n*-нитрофениловыми эфирами алифатических кислот:



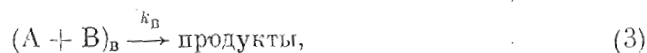
В случае *N*-незамещенных нуклеофилов в присутствии катионного ПАВ можно наблюдать, как было установлено ранее [9], лишь реакцию соответствующего аниона:



Зависимость кажущейся константы скорости второго порядка от концентрации ПАВ представлена на рис. 1, а. Анализ экспериментальных данных такого типа проводили в соответствии с предложенной недавно кинетической теорией [1, 13, 14], исходя из представлений о равновесном распределении реагентов между водой и мицеллами:



и параллельном протекании реакции в водной и мицеллярной фазах:



где $P_A = [A]_м/[A]_в$, $P_B = [B]_м/[B]_в$ — коэффициенты распределения, k_B , k_M — константы скорости второго порядка; индексы м и в обозначают принадлежность величины к соответствующей фазе, мицеллярной или водной. Приложение этой теории к анализу экспериментальной зависимости $k_{\text{эксп}} = [ПAB]$ позволяет отдельно определить «элементарные» константы, характеризующие как распределение реагентов, так и их истинную реакционную способность в мицеллярной среде. Результаты вычислений и значения pK_a соответствующих имидазольных производных, найденные спектрофотометрическим титрованием, приведены в табл. 1.

Влияние среды на реакционную способность электронейтральных имидазольных производных. Для реакций электронейтральных нуклеофилов линейная зависимость Бренстеда выполняется как в воде, так и на мицеллах (рис. 2, I, II). Зависимость $\lg k$ от pK_a имеет в той и другой фазах один и тот же наклон (равный примерно единице); это свидетельствует о том, что мицеллярная среда не оказывает какого-либо специфического влияния на структуру (полярность) переходного состояния реакции.

Не менее важным представляется другой результат, что скорость реакции в мицеллярной среде для всех электронейтральных нуклеофилов примерно на 2 порядка меньше, чем в воде (рис. 2). Это связано, по-видимому, с тем, что переходное состояние реакции (1а) более полярно, чем исходные соединения (возможно потому, что оно близко по своему строению к промежуточному тетраэдрическому комплексу, в котором при S_N2 атаке происходит разделение зарядов). Следовательно, при таком механизме реакции ее скорость должна снижаться с уменьшением диэлектрической проницаемости среды или же ее сольватирующей способности [16]. Именно такие (неблагоприятные для реакции) свойства и характеризуют мицеллярную среду: величина диэлектрической проницаемости не только внутри мицеллы, но и в их поверхностном слое значительно меньше, чем в воде; содержание воды в мицелле также резко убывает по мере удаления от поверхностного слоя в гидрофобное ядро [1]. Действительно, ранее [8] нами было найдено, что скорость ацилирования *n*-нитрофенилацетатом *N*-метилбензимидазола или же электронейтральной формы бензимидазола резко снижается в водно-этанольной смеси по мере увеличения концентрации спирта.

Влияние среды на реакционную способность имидазольных анионов. Как видно из рис. 2, III, IV, для имидазольных анионов практически отсутствует как в воде, так и на мицеллах зависимость константы скорости реакции, т. е. нуклеофильной способности аниона, от его основности (pK_a). Подобным свойством характеризуются и другие сильно основные анионы при ацилировании спиртов [17].

Важным представляется и другой результат, а именно, что для имидазольных анионов перенос реакции из воды в мицеллярную среду приводит к увеличению константы скорости примерно на порядок независимо от строения (pK_a) имидазольного производного (ср. на рис. 2 отрезки, которые отсекают на оси ординат прямые III и IV). Такое благоприятное влияние мицеллярной среды не может быть объяснено какими-либо электростатическими эффектами, например, тем, что переходное состояние реакции (1б) (анион) стабилизировано электростатическим взаимодействием с положительным зарядом мицеллы. Механизму электростатической стабилизации переходного состояния противоречит тот факт, что «нейтрализация» электростатического потенциала мицеллы

Таблица 1

Константы скорости второго порядка для реакции ацилирования *m*-нитрофенилгептаноатом имидазольных производных в воде k_B и на мицеллах ЦТАБ k_M и константы связывания K нуклеофилов с мицеллами ЦТАБ

Условия: 30°; 0,02 М борат или фосфат; 1 об. % диметилсульфоксида; 0,2 М KNO₃

Нуклеофил	k_B , л·моль ⁻¹ ·мин ⁻¹		k_M , л·моль ⁻¹ ·мин ⁻¹		K , л·моль ⁻¹		pK _{a1} ^{**}	pK _{a2} ^{**}
	электронейтральное соединение	анион	электронейтральное соединение	анион	электронейтральное соединение	анион		
N-Метилбензилимидазол	0,35 ± 0,05	—	(3,2 ± 0,8) · 10 ⁻³	—	34 ± 4	—	5,6	—
N-Фенилимидазол	1,1 ± 0,2	—	(1,1 ± 0,4) · 10 ⁻²	—	30 ± 5	—	5,8	—
N-Бензилимидазол	14 ± 2	—	(7,4 ± 1,0) · 10 ⁻²	—	27 ± 4	—	6,6	—
N-Безонил-L-гистидин	39 ± 3	—	—	(8,9 ± 1,5) · 10 ¹	—	40 ± 10	7,0	14,54*
N-Гептилимидазол	41 ± 3	—	(2,2 ± 0,4) · 10 ⁻¹	—	120 ± 20	—	7,3	—
5(6)-Нитробензилимидазол	—	(2,6 ± 0,6) · 10 ³	—	(3,2 ± 0,6) · 10 ⁴	—	110 ± 20	3,7	10,6
Бензилимидазол	0,37 ± 0,05	(8,5 ± 1,0) · 10 ²	3 · 10 ⁻⁸ 5*	(9,5 ± 1,5) · 10 ³	—	50 ± 10	5,6	12,3
4(5)-Фенилимидазол	3,0 ± 0,5	(5,0 ± 1,0) · 10 ³	—	(6,0 ± 1,0) · 10 ¹	—	120 ± 40	6,1	13,2
4(5)-Бромимидазол	—	(1,2 ± 0,4) · 10 ³	—	(8,8 ± 2,0) · 10 ⁴	—	17 ± 3	3,9	12,0

* $K(P \rightarrow O)U$, где V — молярный объем ЦТАБ, равный 0,37 л·моль⁻¹ [15]. Найденные значения K для *m*-нитрофенилгептаноата (4590 ± 1000 л·моль⁻¹) согласуются с величиной 3800 л·моль⁻¹, найденной независимым методом ранее [9].

** Ошибка измерений примерно ± 0,05.

*** Ошибка измерений примерно ± 0,1.

† Значение принято равным значению, полученному ранее для имидазола [11].

†† Значение экспериментально не определено. Оно принято равным значению k_M для N-метилбензилимидазола, основываясь на равенстве соответствующих значений k_B .

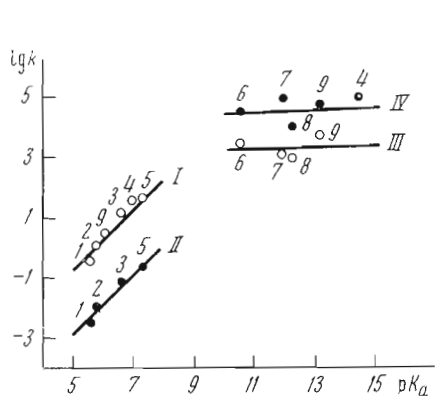


Рис. 2

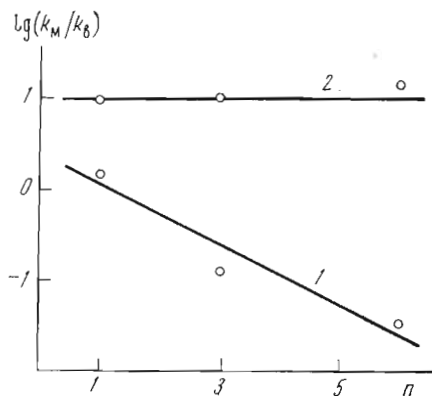


Рис. 3

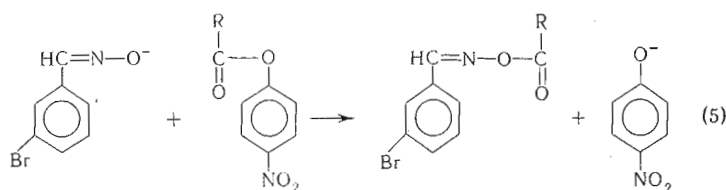
Рис. 2. Зависимость от основности нуклеофила (pK_a) логарифма константы скорости (л·моль⁻¹·мин⁻¹) реакции ацилирования *n*-нитрофенилгептаноатом нейтральной формы (I, II) и аниона (III, IV) имидазольных производных в воде (I, III) и в мицеллярной фазе (II, IV)

I — *N*-метилбензимидазол; 2 — *N*-фенилимидазол; 3 — *N*-бензилимидазол; 4 — *N*-бензоил-*L*-гистидин; 5 — *N*-гептилимидазол; 6—5(6)-нитробензимидазол; 7—4 (5)-бромимидазол; 8 — бензимидазол; 9 — 4 (5)-фенилимидазол (условия: 30°, 0,02 М боратный или фосфатный буфер; 0,2 М KNO_3 ; 1 об.% диметилсульфоксида)

Рис. 3. Зависимость логарифма отношения констант скоростей второго порядка для ацилирования анионов *m*-бромбензальдоксима (1) и бензимидазола (2) *n*-нитрофенилкарбонилатами в мицеллах (k_M) и в воде (k_B) как функция числа (*n*) метильных групп в молекуле ацилирующего агента, $H(CH_2)_n COO_2H_3NO_2$. Данные для реакции с оксимом получены ранее [13]

под действием добавленных солей не оказывает практически никакого влияния на истинное значение константы скорости k_M , как это было показано ранее [9] для бензимидазольного аниона. Поэтому более вероятным представляется другой механизм: при сорбции имидазольного аниона на мицелле возрастает его нуклеофильная способность за счет слабой сольватирующей способности среды. Такое представление согласуется с тем, что скорость нуклеофильного замещения S_N2 с участием анионов значительно возрастает при переносе реакции из воды в органический растворитель, обладающий меньшей сольватирующей способностью [16]. Для реакций в присутствии ПАВ пониженную сольватирующую способность среды можно ожидать лишь в том случае, если имидазольные анионы, будучи сольubilизированы мицеллой, несколько углублены в ее поверхностный слой.

Место сольubilизации бензимидазольного аниона на мицелле ЦТАБ. Специфичность реакций анионов в мицеллярной среде по отношению к сложному эфиру. Для решения поставленного вопроса интересно сравнить поведение бензимидазольного аниона в реакции (16) с ранее изученным [13] анионом *m*-бромбензальдоксима:



Для реакции (5) было найдено [13], что константа скорости второго порядка в мицеллярной фазе k_M не превосходит соответствующее значение

k_b для воды; более того, при увеличении длины алифатической углеводородной цепи R в ацильной части сложного эфира константа скорости k_{ac} снижается, в то время как величина k_b практически не изменяется. Это обусловлено, по-видимому, тем, что при сорбции на мицелле молекулы реагентов располагаются в разных частях мицеллы — анион оксима на поверхности мицеллы, а сложноэфирная группа внутри нее. Такое расположение реагентов, очевидно, должно препятствовать их взаимодействию. Тогда естественно предположить, что образование переходного состояния реакции включает в себя термодинамически невыгодный перенос молекулы сложного эфира или ее ацильного фрагмента из глубинной мало гидратированной части мицеллы на ее поверхность. Действительно, было найдено, что существует линейная корреляция между логарифмом отношения истинных констант скоростей реакции соответственно в мицеллярной и водной фазах и числом метиленовых групп в боковом фрагменте R молекулы эфира (рис. 3, 1). Из наклона прямой 1 следует приращение свободной энергии, равный 0,4 ккал/моль. Это означает, что каждая метиленовая группа вносит в свободную энергию активации реакции в мицеллярной фазе неблагоприятный вклад, равный свободной энергии термодинамически невыгодного переноса этой группы из гидрофобного ядра мицеллы в ее сильно гидратированный поверхностный слой.

Иная картина была получена для реакции ацилирования бензимидазольного аниона. Во-первых, было найдено, что величина истинной константы скорости реакции ацилирования аниона бензимидазола в мицеллах ЦТАБ примерно на порядок больше константы скорости реакции в водной фазе (табл. 1). Кроме того, было показано, что увеличение гидрофобности остатка R в ацильной части молекулы сложного эфира не влияет на отношение истинных констант реакции ацилирования в мицеллярной и водной фазах (рис. 3, 2). Такой результат можно объяснить тем, что реакция с участием бензимидазольного аниона протекает не в поверхностном слое, а в более гидрофобной области мицеллы, по-видимому, в месте сольubilизации ацильной части молекулы сложного эфира. В таком случае понятно, что увеличение гидрофобности остатка R не приводит к изменению реакционной способности нуклеофила.

Наблюдаемые различия в механизме этих двух реакций (16) и (5) обусловлены, вероятно, тем, что отрицательный заряд в том и другом анионе и, следовательно, в переходных состояниях реакций по-разному делокализован. В результате, каждый из этих анионов в различной степени может вступать в дисперсионные взаимодействия с окружающей средой. В случае оксима отрицательный заряд сильно локализован на кислородном атоме, в то время как для аниона бензимидазола имеет место значительная делокализация отрицательного заряда между атомами азота в имидазольном кольце. Именно поэтому эти анионы могут сольubilизироваться в разных частях мицеллы. При этом следует полагать, что происходит либо большая относительная стабилизация локализованного заряда бензальдоксима в поверхностном гидратированном слое, либо большая стабилизация аниона бензимидазола в гидрофобной части мицеллы.

Представление о том, что анионы бензимидазола и *m*-бромбензальдоксима по-разному стабилизированы дисперсионными взаимодействиями на мицелле, подтверждается данными, полученными при определении относительной степени диссоциации молекул бензимидазола и оксима в водно-органическом растворе. В табл. 2 приведены отрицательные значения логарифма концентрации щелочи, требуемой для перевода половины молекул бензимидазола или оксима в анионную форму в воде и в 87%-ном этаноле.

Из табл. 2 видно, что при добавлении органического растворителя кислотность бензимидазола по сравнению с оксимом возрастает примерно на 0,8 рК. Этот результат можно объяснить тем, что делокализация заряда в бензимидазольном анионе благоприятствует увеличению свобод-

ной энергии его дисперсионного взаимодействия с органическим растворителем. Дополнительная стабилизация и вносит положительный вклад в наблюдаемое возрастание относительной кислотности бензимидазола в спиртовом растворе по сравнению с оксимом. Аналогичная точка зрения была высказана ранее Дженксом [10] при анализе данных о влиянии этанола на pK_a пикриновой и трихлоруксусной кислот [19].

Таблица 2
Концентрационные константы кислотности бензимидазола
и *m*-бромбензальдоксима

$pK_a = 14 + \lg c$, где c — концентрация КОН, необходимая для перевода половины молекул нуклеофила в анионную форму. Спектрофотометрическое титрование [18] при 285—288 нм, 30°. Ошибка измерений примерно $\pm 0,1$

Реагент	Растворитель	
	вода	87% C ₂ H ₅ OH
Бензимидазол	12,3	12,3
<i>m</i> -Бромбензальдоксим	10,5	11,3

Относительная реакционная способность электронейтральной и анионной форм имидазольных производных. Из данных, представленных на рис. 2, следует, что имидазольные анионы как нуклеофилы значительно превосходят по реакционной способности соответствующие им электронейтральные молекулы. Наблюдаемая разница в нуклеофильности примерно в 10^3 раз возрастает в мицеллярной (неводной) среде. Так, если в воде бензимидазольный анион в 10^3 раз более реакционноспособен, чем электронейтральная форма, то в мицеллярной среде разница в их реакционной способности достигает величины в 10^6 раз (табл. 1). Этот факт является важным для понимания некоторых «полимерных» или «белковых» эффектов в действии имидазола. Так, становится понятным, почему попытки создать ферментоподобные катализаторы на основе синтетических полимеров, включающих имидазольную группу, не имели значительного успеха (ускорение реакции всего в несколько раз) [7, 20]. В такого рода системах функционирует активный центр, в котором каталитически активная нейтральная имидазольная группа находится внутри или вблизи гидрофобной сорбционной области. Такая структура «ферментной модели» вряд ли может обеспечить эффективный катализ, поскольку положительный эффект концентрирования реагентов, обусловленный гидрофобным взаимодействием субстрата с катализатором, компенсируется неблагоприятным влиянием на реакцию среды активного центра, характеризующейся низкой диэлектрической проницаемостью или же слабой сольватирующей способностью [7]. Как видно из настоящей работы, более перспективным представляется получение полимерных катализаторов, где имидазольный нуклеофил функционирует в виде аниона, «внутренняя» реакционная способность которого должна возрастать при частичной десольватации его внутри или в поверхностном слое полимерной молекулы.

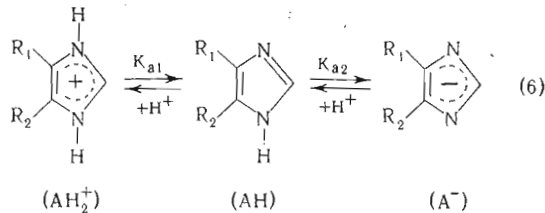
По этой же самой причине, по-видимому, в активном центре α -химотрипсина реакционность имидазольной группы гистидина-57 усилена за счет ее взаимодействия с остатком аспарагиновой кислоты-102 [21]. Поскольку активный центр этого фермента гидрофобен, то полифункциональное взаимодействие, которое приводит к образованию аниона (возможно лишь в переходном состоянии реакции), может усилить каталитическое действие фермента в 10^6 раз, как это следует из результатов настоящего исследования.

Экспериментальная часть

Материалы. ЦТАБ производства «Chemapol» (Чехословакия) очищали перекристаллизацией [22]. Критическая концентрация мицеллообразования, измеренная по электропроводности раствора ЦТАБ [23], равна $6 \cdot 10^{-3}$ М (25°). *n*-Нитрофенилкарбоксилаты синтезированы Доровской [24]. Бензимидазол марки ч. (Союзхимреактив) 2 раза перекристаллизовывали из спирта. *N*-Метилбензимидазол синтезировали по ранее описанной методике [25] и очищали многократной перегонкой в вакууме. Имидазол и *N*-бензоил-*L*-гистидин фирмы «Reanal» (Венгрия) использовали без дальнейшей очистки. *N*-Бензилимидазол и *N*-гептилимидазол синтезировали по ранее описанным методикам [25] и [26] и очищали многократной перегонкой в вакууме. *N*-Фенилимидазол, 4(5)-фенилимидазол, 4(5)-бромимидазол и 5(6)-нитробензимидазол любезно предоставлены В. А. Дадали (Донецкий государственный университет). Температура плавления используемых имидазольных производных соответствовала литературным данным. *n*-Бромбензальдоксим синтезировали по ранее описанному методу [27].

Компоненты буферных растворов ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$, H_3BO_3 , Na_2HPO_4 , NaOH , KH_2PO_4 , KOH ; Союзхимреактив, марки х.ч.) использовали без дальнейшей очистки. Для создания $\text{pH} < 7,5$ использовали фосфатный буфер, в области pH от 7 до 9 — боратный и при $\text{pH} > 9$ — боратно-щелочной буфер. Концентрация буфера во всех растворах — 0,02 М.

Спектрофотометрическое титрование. При определении значений pK_a бензимидазола или имидазольных производных:



придерживались рекомендаций, приведенных ранее [28]. Измерения проводили на двухлучевом самопишущем спектрофотометре «Hitachi EPS-3» (Япония) при длине волны, соответствующей максимуму разностного спектра электронейтральной и ионной форм данного соединения.

Кинетические измерения. За кинетикой реакций (1а) и (1б) следили спектрофотометрически (двухлучевой самопишущий прибор «Hitachi Perkin-Elmer 124», Япония) по выделению *n*-нитрофенолятного иона (400 нм) и недиссоциированной формы *n*-нитрофенола (320 нм). Исходная концентрация имидазольного производного (от $5 \cdot 10^{-2}$ до $5 \cdot 10^{-5}$ М) значительно превышала концентрацию сложного эфира (от $4 \cdot 10^{-5}$ до $4 \cdot 10^{-6}$ М). При таком соотношении концентраций реагентов кинетическую кривую продукт — время можно было анализировать в рамках закона первого порядка, используя метод Гуттенгейма. Найденное значение наблюдаемой константы скорости первого порядка ($k_{\text{набл}} = k_{\text{сп}} + k_{\text{экср}} [\text{Им}]$) линейно зависит от концентрации имидазольного производного. Значение $k_{\text{сп}}$, которое соответствует спонтанному (щелочному) гидролизу сложного эфира, как правило, не превышало 10% от $k_{\text{набл}}$. Константу скорости второго порядка $k_{\text{экср}}$ определяли как тангенс угла наклона величины $k_{\text{набл}}$ от начальной концентрации имидазольного производного (при этом брали 3—5 значений [Им]). Другие детали методики описаны ранее [9].

pH-Зависимость кажущейся константы скорости второго порядка ($k_{\text{экср}}$). Определение «элементарных» констант скоростей $k_{\text{в}}$ и $k_{\text{м}}$. В отсутствие ПАВ зависимость величины $k_{\text{экср}}$ от pH для бензимидазола (рис. 1) и других *N*-незамещенных производных качественно согласуется с:

данными об ацилировании имидазола [11]. Так, кривая 1 (рис. 1, б) обнаруживает зависимость реакции от обоих значений pK_a нуклеофила, причем излом при $pH \sim 8,8$ обусловлен, очевидно, тем, что анион по реакционной способности более чем на 3 порядка превосходит электронейтральную форму. В итоге значение k_b для электронейтральной формы измеряли экспериментально как $k_{эксп}$ в области pH -независимых значений выше pK_{a1} . Значение k_b для аниона вычисляли как предельное значение $k_{эксп}$, исходя из линейной pH -зависимости этой величины выше излома, наблюдаемого при $pK_{a1} < pH < pK_{a2}$, и используя значение pK_{a2} , найденное спектрофотометрическим титрованием. В случае N -замещенных нуклеофилов образование аниона, естественно, не происходит. Более подробно методика определения k_b описана ранее [9] на примере реакции с участием бензимидазола.

В присутствии мицелл катионного ПАВ pH -зависимость для $k_{эксп}$ в случае N -замещенных нуклеофилов имеет ту же форму, что и для реакции в воде в отсутствие ПАВ (ср. на рис. 1, б кривые 2 и 4).

Значение k_m определяли из зависимости предельного (pH -независимого) значения $k_{эксп}$ от концентрации ПАВ.

Как было ранее установлено для бензимидазола [9], N -незамещенные нуклеофилы реагируют в присутствии мицелл катионного ПАВ при нейтральных и более высоких значениях pH только лишь в виде аниона. Это видно из характера pH -зависимости величины $k_{эксп}$ (рис. 1, б, кривая 3). В итоге значение k_m определяли, анализируя зависимость $k_{эксп}$ от концентрации ПАВ, принимая [9], что при высокой концентрации добавленной соли (0,2 М KNO_3) в присутствии мицелл не происходит заметного сдвига кажущегося значения pK_{a2} и его можно принять равным величине, измеренной в отсутствие ПАВ.

Анализ зависимости $k_{эксп}$ от концентрации ПАВ проводили в соответствии с недавно предложенной кинетической теорией [1, 13, 14], используя графический метод [1, 9, 29]. Определение k_m и констант связывания K , реагентов с мицеллами для N -метилбензимидазола, а также для бензимидазольного аниона детально описано ранее [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Березин И. В., Мартинек К., Яцимирский А. К. (1973) Усп. химии, 42, 1729—1756.
2. Фендлер К., Фендлер Дж. (1973) в сб.: Методы и достижения в физико-органической химии, «Мир», М.
3. Cordes E. H., Gitler C. (1973) in Progress in Bioorganic Chemistry, v. 2 (Kaiser E. T., Kezdy F. J., eds.) Wiley — Interscience Publ., N. Y.
4. Мартинек К., Яцимирский А. К., Березин И. В. (1970) Труды научной конференции Межфакультетской лаборатории биоорганической химии МГУ, изд. МГУ, М.
5. Яцимирский А. К., Мартинек К., Березин И. В. (1970) Докл. АН СССР, 194, 840—843.
6. Berezin I. V., Martinek K., Yatsimirski A. K. (1973) Wissenschaftl. Zeitschr., 15, 338—346.
7. Осипов А. П., Мартинек К., Яцимирский А. К., Березин И. В. (1974) Изв. АН СССР. Сер. хим. № 9, 1984—1988.
8. Осипов А. П., Мартинек К., Яцимирский А. К., Березин И. В. (1974) Докл. АН СССР, 215, 914—917.
9. Martinek K., Osipov A. P., Yatsimirski A. K., Berezin I. V. (1975) Tetrahedron, 31, № 4.
10. Джонкс В. (1972) Каталог в химии и энзимологии, «Мир», М.
11. Брюс Т., Бенкович С. (1970) Механизмы биоорганических реакций, «Мир», М.
12. Jencks W. P. (1970) in Chemical Reactivity and Biological Role of Functional Groups in Enzymes (Smellie R. M. S., ed.) Acad. Press, London — N. Y.
13. Yatsimirski A. K., Martinek K., Berezin I. V. (1971) Tetrahedron, 27, 2855—2868.
14. Martinek K., Yatsimirski A. K., Osipov A. P., Berezin I. V. (1973) Tetrahedron, 29, 963—969.
15. Corkill J. M., Goodman J. F., Walker T., Trans. (1867) Faraday Soc., 63, 768—772.
16. Райхардт Х. (1973) Растворители в органической химии, «Химия», М.
17. Jencks W. P., Gilchrist M. (1962) J. Amer. Chem. Soc., 84, 2910—2913.

18. Осипов А. П. (1974) Мицеллярные эффекты в имидазольном катализе, канд. дисс., МГУ, М.
19. Grundwald E., Price E. (1964) *J. Amer. Chem. Soc.*, **86**, 4517—4525.
20. Overberger C. G., Salamone J. C. (1969) *Accounts Chem. Res.*, **2**, 217—224.
21. Hunkapiller M. W., Smallcombe S. H., Whitaker D. R., Richards J. H. (1973) *Biochemistry*, **12**, 4732—4743.
22. Duynstee E. F., Grunwald E. G. (1959) *J. Amer. Chem. Soc.*, **81**, 4540—4542.
23. Wright K. A., Abbott A. D., Sivertz V., Tartar H. V. (1939) *J. Amer. Chem. Soc.*, **61**, 549—554.
24. Мартинек К., Доровская В. Н., Варфоломеев С. Д. (1972) *Биохимия*, **37**, 1245—1250.
25. Wallach O. (1883) *Ber.*, **16**, 534—547.
26. Дапкова Т. Ф., Генкин Е. П., Преображенский Н. А. (1945) *Ж. общ. химии*, **15**, 189—194.
27. Einhorn A., Gernsheim A. (1894) *Ziebig's Ann.*, **284**, 143—148.
28. Россоти Ф., Россоти Х. (1965) Определение констант устойчивости и других констант равновесия в растворах, «Мир», М.
29. Яцимирский А. К., Стрельцова З. А., Мартинек К., Березин И. В. (1974) *Кинетика и катализ*, **15**, 354—360.

Поступила в редакцию
30.IX.1974

REACTIVITY OF IMIDAZOLE DERIVATIVES ON THEIR BEING ACYLATED IN THE SURFACE LAYER OF CATIONIC MICELLES

MARTINEK K., OSIPOV A. P., YATSIMIRSKI A. K.,
BEREZIN I. V.

*Laboratory of Bioorganic Chemistry, M. V. Lomonosov
State University, Moscow*

The data on the effect of the concentration of cetyltrimethylammonium bromide on the acylation rate of imidazole derivatives (9 compounds) by p-nitrophenylheptanoate have been used to calculate the rate constants for the reaction on the micelles of the surfactant used. It has been found that for electronneutral nucleophiles the rate constant on the micelles is by two orders of magnitude lower than in water. This is probably due to the fact that the low dielectric permeability and the weak solvation ability of the micellar medium produce an unfavourable effect on the formation of a rather polar transient state of the reaction. On the contrary, the micellar medium produces a favourable effect on the reaction of imidazole anions. On their being transferred from water to the micelle their reactivity increases by more than one order, probably, at the expense of partial desolvation of their nucleophilic centre. This allowed the conclusion to be made that imidazole anions, on being solubilized by the cationic micelle, become somewhat submerged into it. Certain «polymer» and «protein» effects in imidazole catalysis are also discussed.