

*На правах рукописи*



**Грабовский Станислав Анатольевич**

**МЕХАНИЗМЫ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ДИОКСИРАНОВ,  
ДИОКСИДА ХЛОРА И ПЕРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ В ОКИСЛЕНИИ  
ОРГАНИЧЕСКИХ И КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

1.4.4. Физическая химия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора химических наук

Уфа – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук (в лаборатории химической кинетики Уфимского института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук)

Официальные  
оппоненты:

**Терентьев Александр Олегович**

доктор химических наук, профессор, академик РАН, директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

**Воронина Светлана Геннадьевна**

доктор химических наук, профессор кафедры технологии органических веществ и нефтехимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кузбасский государственный технический университет имени Т.Ф. Горбачева» (КузГТУ)

**Зимин Юрий Степанович**

доктор химических наук, профессор кафедры физической химии и химической экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» (УУНиТ)

Ведущая организация: Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семенова Российской академии наук (ФИЦ ХФ РАН), г. Москва

Защита диссертации состоится «30» сентября 2026 года в 14 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 24.1.218.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 69 (УФИХ УФИЦ РАН, зал заседаний). Тел./факс: (347)2356066. E-mail: [dissovetioh@xmail.ru](mailto:dissovetioh@xmail.ru).

Отзывы на автореферат направлять по адресу: 450075, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 141.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу:

[http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2026/04/GrabovskiiSA\\_Dissertaciya.pdf](http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2026/04/GrabovskiiSA_Dissertaciya.pdf)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор химических наук, доцент



Травкина О. С.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Окислительные превращения являются одним из краеугольных камней современного органического синтеза, материаловедения и одновременно ключевым элементом многих биохимических и технологических процессов. Практика применения окислителей (как для целевого синтеза, модификации материалов, так и для обеззараживания, очистки и др.) требует не только эмпирической оптимизации условий, но и глубокого физико-химического понимания элементарных актов, определяющих скорость и селективность реакций. В частности, разнообразие механизмов окисления, таких как перенос атома кислорода, перенос атома водорода и перенос электрона предопределяет необходимость системного рассмотрения окислителей и их поведения в сложных процессах. В такой постановке одна лишь эмпирическая оптимизация условий оказывается недостаточной. В связи с этим для описания процессов необходим комплексный подход, включающий количественный кинетический анализ, исследование энергетических профилей реакций и моделирование конкурирующих реакционных каналов. Эти обстоятельства и обуславливают актуальность настоящей работы.

Особый интерес представляют три класса окислителей, рассматриваемые в диссертации. Диоксираны, циклические пероксиды, демонстрируют способность к молекулярному переносу O-атома и при этом в ряде случаев реализуют радикальную компоненту (индуцированный гомолиз O–O с образованием бирадикальных интермедиатов), что делает их одновременно мягкими, высокоселективными окислителями (эпоксидирование, гидроксילирование и т.п.), но также способными проводить радикально-цепное окисление. Диоксид хлора ( $\text{ClO}_2$ ), будучи радикальным одноэлектронным окислителем, часто действует через одноэлектронные механизмы с образованием ион-радикальных интермедиатов, а в ряде условий демонстрирует радикальные пути. Пероксильные радикалы ( $\text{ROO}^\bullet$ ), традиционные участники окисления, определяют динамику радикально-цепных процессов и являются важной мишенью для разработки ингибиторов и антиоксидантных стратегий.

Ключевая концепция настоящей работы заключается в том, что эти три типа элементарных актов (O-перенос, H-перенос и перенос электрона) неразрывно связаны, в конкретных системах они сосуществуют, конкурируют и взаимопревращаются, что обуславливает требование комплексного исследования каждого из окислителей в сопоставлении друг с другом.

**Степень разработанности темы.** Диоксираны как окислители изучаются с конца XX века: установлены их основные закономерности реакционной способности и селективности, разработаны методы синтеза и стабильного хранения растворов, наиболее распространённых диоксиранов. Предложен классический механизм «внедрения» атома кислорода в C–H связь с сохранением конфигурации, однако роль радикальных путей остаётся предметом дискуссий. Существенно меньше данных по термическому распаду нестандартных диалкилдиоксиранов и по влиянию среды на константы скоростей их реакций. Что касается окисления

силанов, известно, что силанолы и силоксаны получают преимущественно классическими методами (гидролиз галогенсиланов, каталитическое окисление металлами и др.); механистические сведения о селективном окислении Si–H связей новыми реагентами, такими как диоксираны или  $\text{ClO}_2$ , пока не полны. Силаны можно рассматривать как удобные модели для изучения механизмов окисления кремнийорганических соединений, но детальные кинетические и теоретические данные в литературе отсутствуют. Что касается пероксильных радикалов, многочисленные работы посвящены их взаимодействию с ароматическими ингибиторами, но реакционная способность «нестандартных» антиоксидантов и гетероциклических соединений (например, пиримидин-4(3*H*)-онов, фуранонов, пиразолонов и др.) всё ещё исследована недостаточно. В целом, совмещение расчётных и экспериментальных подходов для полноценного анализа таких окислительных систем остаётся перспективным направлением.

**Цель работы.** Сформировать количественно-обоснованную физико-химическую картину механизмов, кинетики и закономерностей окислительных превращений органических и кремнийорганических соединений под действием диоксиранов, диоксида хлора и пероксильных радикалов, и на этой основе разработать подходы к прогнозированию селективности и оптимизации условий окисления и ингибирования нежелательных радикально-цепных процессов.

**Задачи работы:** изучение термической стабильности диоксиранов экспериментальными и теоретическими методами; исследование кинетики и региоселективности окисления насыщенных углеводородов, спиртов и кетонов диоксираном с выделением основных продуктов; исследование окисления полиненасыщенных жирных кислот и анализ роли их самоорганизации в селективности реакций; комплексный теоретический анализ механизмов отрыва H-атома и «внедрения» кислорода в C–H и Si–H связи (квантово-химическое моделирование переходных состояний и энергетических профилей); экспериментальное и расчётное изучение окисления силанов и силоксанов ДМД, определение продуктов (силанолы, силоксаны) и установление механизма взаимодействия; разработка подхода к синтезу 5,6-диолов производных урацила посредством водно-фазного окисления диметилдиоксираном; изучение взаимодействия диоксида хлора с органическими и силильными субстратами (определение продуктов окисления силанов диоксидом хлора и анализ возможных реакционных путей); проведение кинетических экспериментов по превращению пероксильных радикалов в неактивные соединения, используя различные биологически активные соединения с низкой токсичностью (производные урацила, фуранонов, пиразолонов и др.); и с помощью расчётов определить закономерности изменения реакционной способности субстратов по отношению к пероксильным радикалам.

**Научная новизна.** Заключается в следующих основных положениях:

1. Выявлены закономерности термического распада диалкилдиоксиранов, установлены кинетические параметры этих реакций и предложен механизм;

2. Для окисления насыщенных углеводородов, спиртов и кетонов диоксираном показаны общие и специфические черты (в частности, лимитирующей является стадия отрыва H-атома), сформулирован единый механизм, объясняющий наблюдаемую региоселективность и кинетику;

3. На основе сочетания теоретических расчётов и кинетических экспериментов установлен механизм окисления Si-H связей в силанах и силоксанах диоксираном как процесс согласованного внедрения кислорода в Si-H связь субстрата;

4. Впервые выявлено влияние самоорганизации полиненасыщенных жирных кислот в мицеллах на их региоселективность окисления ДМД, а также предложен простой подход к получению индивидуальных моно-*транс*-изомеров на основе эпоксидирования и их дальнейшей трансформации;

5. Для пероксильных радикалов изучены механизмы ингибирования неароматическими соединениями (включая производные пиримидин-4(3H)-она, эдаравон и его аминопроизводные), разработан методический подход к количественной оценке ингибиторов;

6. Предложена и экспериментально подтверждена обобщённая механистическая схема, учитывающая конкуренцию радикального и ион-радикального каналов при окислении с участием диоксида хлора, и определены факторы, управляющие соотношением вкладов этих каналов.

**Теоретическая значимость.** Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в формировании количественно обоснованных критериев оценки реакционной способности X-H связей (X= C, Si, O, N) в окислительных процессах, реализуемых через перенос атома кислорода, атома водорода и электрона при действии диоксиранов, диоксида хлора и пероксильных радикалов.

В работе установлены корреляции между строением субстрата, термодинамическими характеристиками связи X-H, параметрами переходных состояний и величинами констант скоростей элементарных актов. Это позволило описать вклад радикальных, ион-радикальных и согласованных механизмов в формирование общей кинетики и селективности окислительных процессов.

Показана применимость методов теории функционала плотности для построения энергетических профилей реакций, идентификации ключевых интермедиатов и прогнозирования направлений окисления в многофункциональных молекулах. Согласованность расчётных энергетических барьеров с экспериментально измеренными кинетическими параметрами подтверждает корректность предложенных механистических схем и придаёт моделированию прогностический характер.

Полученные результаты вносят вклад в развитие теории радикальных и согласованных механизмов окисления, уточняют роль электронных, стерических и сольватационных факторов в формировании энергетических профилей элементарных стадий, селективности процессов и создают теоретическую основу для количественного описания конкурирующих механизмов переноса атома кислорода, атома водорода и электрона в конденсированных средах.

**Практическая значимость.** Практическая значимость результатов определяется возможностью их использования при разработке селективных методов окисления, ингибиторов радикально-цепного окисления, а также при оптимизации процессов в химической технологии и материаловедении. Показано, как на основе окисления получить ценные 5-гидрокси производные урацила и отдельные моно-*транс*-изомеры полиненасыщенных жирных кислот; создан метод окисления силанов, позволяющий получать силанолы и силоксаны с высокими выходами (>95%); предложен новый метод синтеза некоторых труднодоступных пиразолов с выходом до 80%; предложены новые низкотоксичные ингибиторы радикально-цепного окисления на основе производных пиримидин-4(3*H*)-она (установлена зависимость их активности от структуры). Выводы о соответствии экспериментальных и расчётных данных по окислению диоксираном насыщенных C–H и Si–H связей используются для разработки практических рекомендаций по дизайну эффективных методов окисления в органическом и силиконовом синтезе.

**Методология и методы исследования.** Методологической основой работы является комплексный подход, сочетающий экспериментальные кинетические исследования, анализ продуктов реакции и квантово-химическое моделирование, направленный на выявление механизмов окислительных процессов на уровне элементарных актов. Кинетическая часть включала измерение скоростей взаимодействия диоксиранов с субстратами и определение продуктов окисления различными физико-химическими методами (ИК- и ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и хроматографии). Кинетические параметры взаимодействия пероксильных радикалов изучены в модельных системах инициированного окисления. Параллельно применялись квантово-химические расчёты для оценки энтальпий активации, свободных энергий и структур переходных состояний основных элементарных стадий (гомолиз O–O, отрыв H-атома, перенос O-атома и пр.). В расчётах использовались различные функционалы и методы сольватации для приближения к экспериментальным условиям. Методология работы заключалась в последовательной проверке теоретических моделей на массиве экспериментальных данных: предлагаемая схема реакций подтверждалась согласованием рассчитанных и наблюдаемых скоростей, изотопных эффектов и продуктов реакций.

**Положения, выносимые на защиту:**

На основании проведённого анализа сформулированы следующие ключевые положения:

1. При окислении насыщенных углеводородов, спиртов и кетонов диоксиранами лимитирующей стадией является отрыв H-атома с последующей  $S_N2$  реакцией. Региоселективность и константы скоростей процесса определяются прочностью разрываемой C–H связи и стабилизацией переходного состояния. Получен метод расчёта констант скоростей окисления на основе расчётных термодинамических показателей переходного состояния.
2. Установлено, что окисление Si–H связей силанов и силоксанов диоксиранами осуществляется преимущественно по согласованному механизму внедрения атома кислорода в связь Si–H с образованием силанолов; рассчитанные

энергетические профили адекватно воспроизводят экспериментальные кинетические параметры.

3. Получены количественные закономерности взаимодействия пероксильных радикалов с производными пиримидин-4(3*H*)-она, фуранонами и пиразолонами; показано, что высокая антиоксидантная активность соединений определяется сочетанием слабой X–H связи (X= O, N) и поляризацией переходного состояния, что формирует принципы рационального дизайна ингибиторов радикально-цепного окисления.
4. Предложены селективные методы синтеза 5-гидроксипроизводных урацила, эпоксидов полиненасыщенных жирных кислот, окисления силанов с высокими выходами до 99% и получения моно-*транс*-полиненасыщенных жирных кислот.

**Апробация работы.** Основные результаты работы представлены и доложены на международных конференциях: 3<sup>rd</sup> European Congress on Chemistry and Applied Sciences (Amsterdam, Netherlands, 2024), Proceeding of EUCHEM. Conference on Organic Free Radicals (Italy, Bologna, 2010), V Международная конференция по новым технологиям и приложениям современных физико-химических методов для изучения окружающей среды (г. Ростов-на-Дону, 2009 г.), Новые направления в химии гетероциклических соединений (г. Кисловодск, 2009 г.), IX Международный семинар по магнитному резонансу (г. Ростов-на-Дону, 2008 г.), 38th International Conference on Coordination Chemistry (Israel, Jerusalem, 2008), IV Конференция по новым технологиям и приложениям современных физико-химических методов для изучения окружающей среды (г. Ростов-на-Дону, 2007 г.), XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (г. Москва, 2007 г.), IV<sup>th</sup> International Symposium Design and Synthesis of Supramolecular Architectures (Kazan, 2006), X International seminar on inclusion compounds. (Kazan, 2005), XI Международная конференция по химии органических и элементоорганических пероксидов (г. Москва, 2003 г.). Всероссийских конференциях: конференция им. академика В.И. Овчаренко "Органические радикалы и органическая электрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты" (г. Москва, 2025 г.), Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине (г. Новосибирск, 2013, 2022 гг.), VIII Химия и медицина (г. Уфа, 2010), Конференция по органической химии (г. Москва, 2009 г.), Научная конференция химическая кинетика окислительных процессов (г. Уфа, 2009 г.), Научная конференция «Органическая химия для медицины» (г. Черноголовка, 2008 г.), XXVII Российская школа по проблемам науки и технологий посвященная 150-летию К.Э. Циолковского (г. Миасс, 2007 г.), XVI Симпозиум "Современная физическая химия" (г. Туапсе, 2004 г.), Всероссийский симпозиум "Химия органических соединений кремния и серы" (г. Иркутск, 2001 г.).

**Достоверность полученных результатов** Достоверность полученных результатов обеспечивается применением комплекса современных и апробированных физико-химических методов, а также подтверждается согласованностью результатов теоретических расчётов с экспериментальными данными и их апробацией посредством публикации в рецензируемых высокорейтинговых научных журналах.

**Личный вклад автора** Личный вклад автора заключается в постановке цели и задач исследования, разработке методических подходов, проведении экспериментальных и квантово-химических исследований, обработке, анализе и интерпретации полученных данных, а также формулировке основных научных положений и выводов. Основные результаты диссертации получены автором лично либо при его определяющем участии в совместных работах.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 27 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки Российской Федерации, а также три главы в монографиях. Из них 6 статей опубликованы в ведущих международных журналах; все 27 статей индексируются в базах данных РИНЦ, Web of Science и Scopus.

**Соответствие паспорту заявленной специальности:** Тема и содержание диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия п.7 «Макрокинетика, механизмы сложных химических процессов, ...», п.8 «Динамика элементарного акта химических реакций. Механизмы реакции с участием активных частиц.», п.9 «Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями протекания химической реакции.», п.11 «Получение методами квантовой химии и компьютерного моделирования данных об электронной структуре, поверхностях потенциальной и свободной энергии, реакционной способности и динамике превращений химических соединений, ...».

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов и списка литературы, включающего 490 источников, из них 452 иностранных. Диссертация содержит 91 рисунок и 60 таблиц. Объём работы 300 страниц. В первой главе рассматривается термический распад диоксиранов и их применение как окислителей (распад, кинетика, механизмы, примеры окислений C–H и Si–H, эпоксидирование и синтез ПНЖК). Во второй главе исследуется взаимодействие пероксильных радикалов с неароматическими ингибиторами (производные пиримидин-4(3H)-она, пиразолоны, гидроксифураноны, в т.ч. эдаравон); представлена кинетика ингибирования и квантово-химическое обоснование. Третья глава посвящена взаимодействию диоксида хлора с силанами и алканами: продукты, механизм, теоретическое моделирование. Четвёртая глава, экспериментальная часть с подробным описанием методик синтеза, кинетики и расчётов. Заключение и выводы содержат систематизацию результатов и формулировку концептуальной идеи единства и конкуренции окислительных механизмов.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность заведующему лабораторией химической физики УФИХ РАН д.х.н., проф. Сергею Леонидовичу Хурсану, заведующему лабораторией химической кинетики УФИХ РАН д.х.н. Рустаму Лутфулловичу Сафиуллину и ведущему научному сотруднику УФИХ РАН д.х.н. Раилу Рафкатовичу Гатауллину за ценные советы и рекомендации; а также всем коллегам и друзьям, поддерживавшим автора во время написания данной работы.

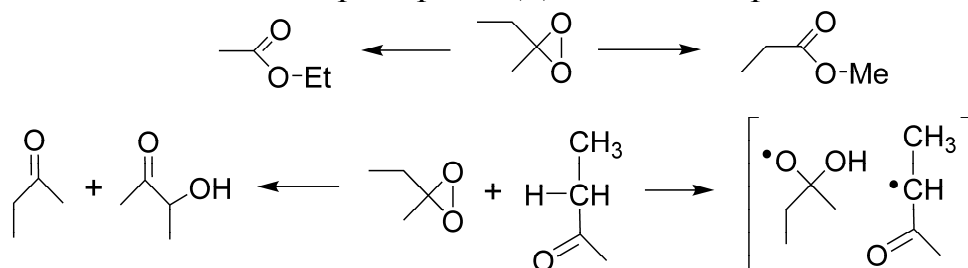
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1 Диоксираны: термическая стабильность, механизмы и реакционная способность

#### 1.1 Распад диоксиранов в растворе

Квантово-химическими расчётами (DFT, G4) установлено, что гомолиз O–O связи диоксиранов протекает с барьером 23–29 ккал·моль<sup>-1</sup> через образование короткоживущего синглетного бис-оксильного бирадикала. Предсказанная для газовой фазы быстрая перегруппировка интермедиата в растворе дополняется каналами внутримолекулярных радикальных превращений и взаимодействием с растворителем. Эти выводы легли в основу экспериментального анализа распада диалкилдиоксиранов в растворе, на примере метилэтилдиоксирана (МЭД) и циклогексилидендиоксирана (ЦГД).

Установлено, что процесс протекает по двум основным направлениям: мономолекулярной перегруппировке с образованием сложных эфиров и бимолекулярному взаимодействию с растворителем, сопровождающемуся его окислением. При 10 °С независимо от присутствия кислорода преобладает перегруппировка, тогда как при повышении температуры до 50 °С наблюдается образование продуктов окисления растворителя; в аэробных условиях фиксируется образование гидроперекисей, в анаэробных – продуктов радикально-цепного процесса. Добавление инертного растворителя приводит к снижению вклада окисления, что свидетельствует о существенной роли среды в реализации радикального канала. На примере МЭД это можно представить следующей схемой:



Выход радикалов в объём в реакции МЭД с бутанолом ( $0.44 \pm 0.08$  при 35 °С), сопоставим с классическими инициаторами. Его рост с температурой, на примере окисления циклогексанона ЦГД, описывается моделью Нойеса (Рисунок 1), что указывает на существенный вклад радикального направления наряду с внутримолекулярной перегруппировкой.

Показано, что термический распад диоксиранов имеет общий механистический характер и определяется гомолитическим разрывом O–O связи как лимитирующей стадией. Расчётные значения энергий активации (метод ВЗРW91/6-31+G(d)) для ряда диоксиранов (диметил-, метилэтил-, метил(трифторметил)-, циклогексилиден-, циклопентилиден-, циклобутилиден- и ди(2,4,6-триметилбензил)диоксирана) хорошо согласуются с экспериментальными параметрами, что подтверждает корректность бирадикальной модели (Рисунок 2), для циклобутилиден- и циклопентилидендиоксиранов прогнозируемые значения приведены с учетом погрешности.

В случае алкильных заместителей, не содержащих сильных акцепторных групп, бирадикал претерпевает перегруппировку в сложный эфир. Для

трифторметилметилдиоксирана наиболее выгодным является распад на радикалы с выбросом  $\text{CO}_2$ , что приводит к его расходованию в радикально-цепном процессе, скорость которого в сотни раз больше, чем скорость первичной реакции гомолиза O–O связи. Однако даже в случае диоксиранов с алкильными фрагментами в растворе, как правило, присутствует некоторое количество исходного кетона, взаимодействие с которым может приводить к образованию радикалов и расходованию диоксирана в радикально-цепном процессе.

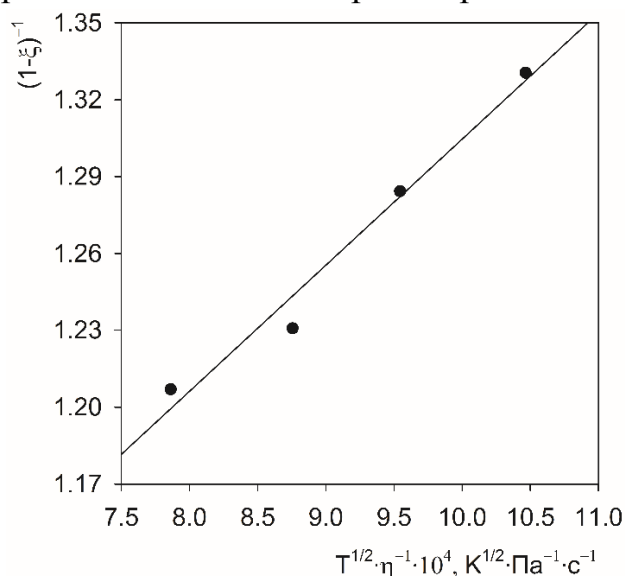


Рисунок 1 – Зависимость выхода радикалов от вязкости среды (модель Нойеса).

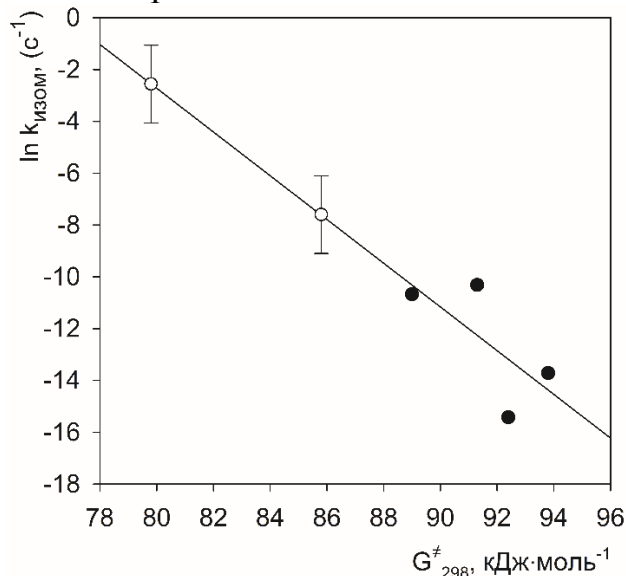


Рисунок 2 – Корреляция расчетных ( $\Delta G^{\#}_{298}$ ) и экспериментальных ( $\ln k_{\text{изом}}$ ) параметров изомеризации диоксиранов.

Увеличение алкильного фрагмента ведет к увеличению стабильности диоксирана. Для диоксиранов *спиро*-типа с циклическим заместителем, например, с циклогексановым фрагментом, имеющим лишь незначительное напряжение цикла ( $\sim 1.6$  кДж/моль), наблюдается уменьшение стабильности на порядок по сравнению с МЭД. Дальнейшее уменьшение цикла при 1,2-диоксоциклопропановом фрагменте ведет к существенному падению стабильности. Так 1,2-диокса-спиро[2.4]гептан, по данным расчетов, должен быть на порядок менее стабилен, чем ТФД стабильный при температуре  $25^\circ\text{C}$  ( $\tau_{1/2} = 8.3$  ч), а 1,2-диокса-спиро[2.3]гексан будет менее стабилен на два–три порядка, чем ТФД. Экспериментальные данные по этим диоксиранам отсутствуют, и попытки их синтеза приводят к образованию соответствующего лактона – продукта изомеризации диоксирана. По-видимому, низкая стабильности диоксиранов с циклогексилиденовым и циклобутилиденовым заместителями в совокупности с экспериментальными условиями, не позволяющими понизить температуру синтеза ниже  $0^\circ\text{C}$  (необходимо использовать водные растворы пероксомоносульфата), и возможно бóльшая скорость взаимодействия диоксиранов с анионами ( $\text{OH}^-$ ,  $\text{HSO}_5^-$ ) послужили причиной неудач при синтезе полициклических диоксиранов с малыми циклами (циклопентилиден и циклобутилиден) в качестве заместителей.

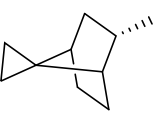

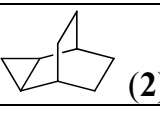
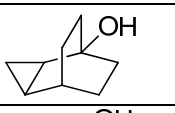
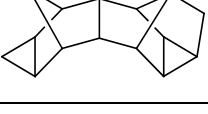
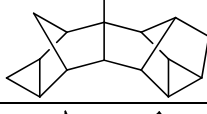
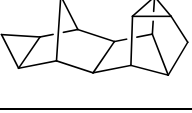
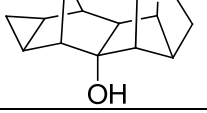

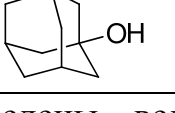
## 1.2 Диоксираны как окислительные реагенты

### 1.2.1 Окисление карбоциклических углеводородов

Изучена реакционная способность неактивированных С–Н связей карбоциклических и каркасных углеводородов (адамантиана, спироциклопропильных и полициклических систем) в реакциях с ДМД и ТФД. Установлено, что окисление протекает региоселективно по третичным С–Н связям с образованием соответствующих спиртов (выходы 68–99%, Таблица 1). На примере адамантиана показано преимущественное образование адамантианола (94%); наличие в продуктах диолов, кетонов и уксусной кислоты указывает на протекание радикальных процессов.

Кинетика расходования диоксирана характеризуется наличием индукционного периода (Рисунок 3). Постоянство соотношения  $[O_2]_0/\Delta[DMO]$  до точки перегиба и сохранение периода индукции при  $[O_2] > 5 \times 10^{-4}$  М подтверждают промежуточное образование алкильных радикалов, переходящих в пероксильные, основным каналом гибели которых является рекомбинация.

Таблица 1 – Продукты окисления некоторых карбоциклических углеводородов ДМД в  $CCl_4$  при 20 °С и ТФД в 1,1,1-трифторпропаноне при 0 °С после полного расходования окислителя.

Углеводород	Окислитель	Продукт	Конверсия, %	Выход*, %
 (1)	ДМД		39 (92)	87 (88)
	ТФД		99	99
 (2)	ДМД		31 (91)	68 (67)
	ТФД		99	99
 (3)	ДМД		97 (97)	98 (98)
	ТФД		99	99
 (4)	ДМД		62 (95)	95 (94)
	ТФД		99	99
 (5)	ДМД		37 (95)	95 (94)
	ТФД		99	94

Примечание – в скобках приведены величины, полученные в растворах, насыщенных кислородом; \* – выход приведен на израсходованный субстрат.

Переходное состояние, предполагающее образование радикалов при взаимодействии алканов с диоксиранами, может быть описано двумя структурами (Рисунок 4): TS-LS – молекулярно-индуцированный гомолитический путь и TS-OS – реакция отрыва атома водорода бирадикалом диоксирана OS-<sup>1</sup>A<sub>1</sub>. Радикальная реакция, протекающая по триплетной поверхности потенциальной энергии, возможна, но маловероятна, поэтому в дальнейшем не рассматривается. Переходные состояния TS-LS и TS-OS могут быть интерпретированы как крайние случаи распределения спиновой плотности в изучаемой системе. Расчёты показывают, что

на синглетной поверхности потенциальной энергии возможны три принципиально различных пути, как показано на рисунке 5 для реакции ДМД с 2-метилпропаном. Внедрение атома кислорода  $^1A_1$ -ДМД в связь С–Н происходит синхронно с изменением нескольких связей и без образования свободных радикалов (TS-C). Отрыв атома водорода через линейное переходное состояние (TS-LS) с образованием радикальной пары соответствует молекулярно-индуцированному гомолитическому механизму. Несмотря на относительно невысокий энергетический барьер, данный процесс носит эндотермический характер. В то же время последующая рекомбинация или дальнейшие превращения по механизму  $S_N2$  могут приводить к суммарному экзотермическому эффекту. Для состояния OS- $^1A_1$  расчётный барьер ещё ниже, что также допускает образование радикальной пары. Однако реализация этого пути ограничена высоким барьером гомолитического распада ДМД, разрыв O–O связи требует около  $23.0 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$ .

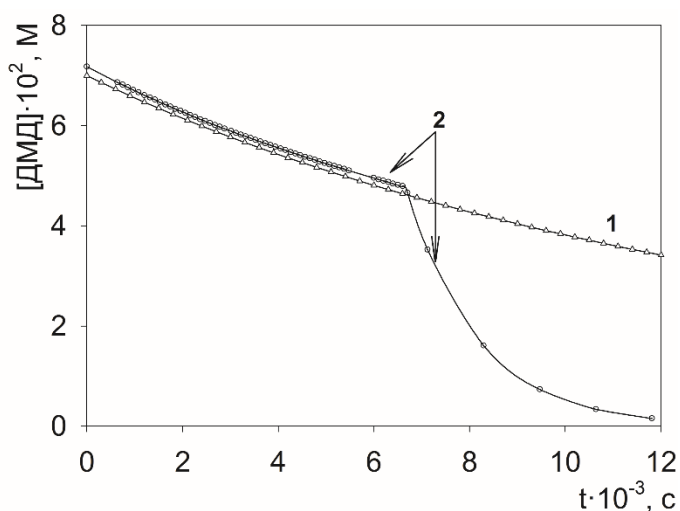


Рисунок 3 – Типичные кинетические кривые расходования ДМД при окислении циклоалкана **1** в  $\text{CCl}_4$  при  $30^\circ\text{C}$ . (1 –  $[\text{O}_2]_t > 5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ; 2 –  $[\text{O}_2]_0 = 5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ). Адаптировано из [23] с разрешения Royal Society of Chemistry.

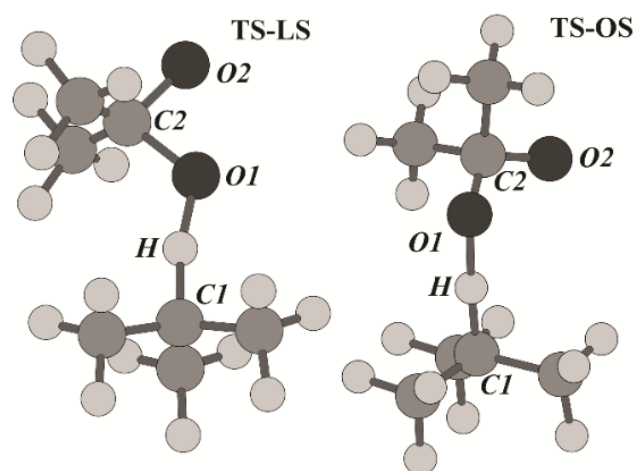


Рисунок 4 – Геометрии переходных состояний TS-LS и TS-OS для окисления 2-метилпропана ДМД полученные на уровне теории UB3PW91/6-31+G(d). Адаптировано из [23] с разрешения Royal Society of Chemistry.

Сопоставление расчётных и экспериментальных данных показало, что модель TS-LS адекватно воспроизводит реакционную способность С–Н связей (Рисунок 6), а также значения кинетического изотопного эффекта на примере окисления метилциклогексанола  $\text{H}_{14}/\text{D}_{14}$  диметилдиоксираном (Рисунок 7). Альтернативные механизмы (TS-C и TS-OS) демонстрируют существенно худшее соответствие эксперименту.

В ряде случаев реакции диоксиранов с углеводородами приводят к образованию радикалов, однако окисление может протекать и без образования свободных радикалов. Сравнение экспериментальных результатов с теоретическими расчётами для различных моделей показало, что переходные состояния имеют радикальный характер. Дальнейшее развитие процесса приводит к образованию синглетного комплекса радикалов, который может либо быстро распадаться с образованием радикальной пары, либо претерпевать последующие превращения с

образованием нерадикальных продуктов в зависимости от характера взаимодействия радикальных центров.

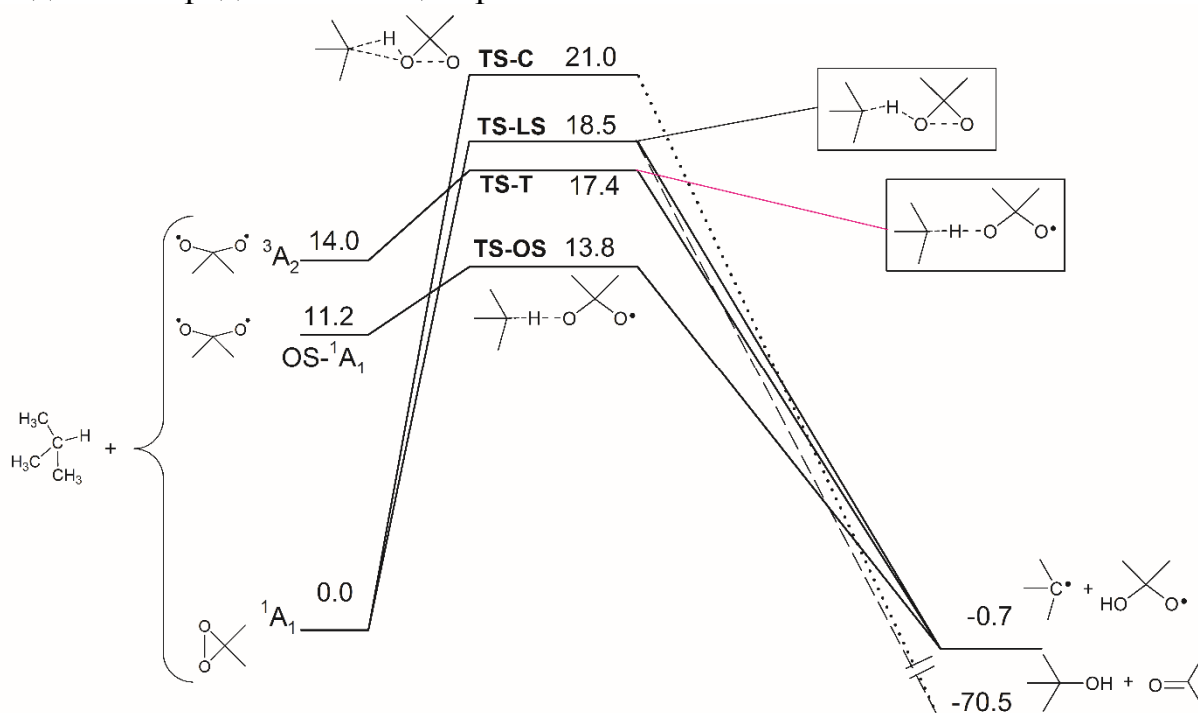


Рисунок 5 – Возможные пути в системе 2-метилпропан – ДМД рассчитанные с использованием метода (U)B3PW91/6-31+G(d). Адаптировано из [23] с разрешения Royal Society of Chemistry.

Установлено, что замена электронодонорных заместителей на электроноакцепторные приводит к изменению вклада радикального канала (например, при переходе от ДМД к ТФД, см. таблицу 1). Наряду с природой субстрата существенное влияние оказывает растворитель, который может дестабилизировать комплекс радикалов, способствуя его распаду с образованием свободных радикалов. Это предположение подтверждается экспериментально: окисление циклогексана в газовой фазе протекает преимущественно без образования свободных радикалов, тогда как в ацетоне вклад радикальных процессов становится значительным. Температура также оказывает влияние на выход радикалов в объём. В частности, при окислении адмантана вклад радикального канала возрастает с повышением температуры, аналогично увеличению выхода радикалов при распаде классических инициаторов (например, АИБН). Наблюдаемые закономерности могут быть объяснены тем, что радикальный и нерадикальный каналы имеют близкие активационные параметры либо реализуются через общее переходное состояние, при этом разделение путей происходит после ПС.

Решающими аргументами в пользу согласованного внедрения атома кислорода в С–Н связь в литературе считаются окисление хиральных субстратов с сохранением конфигурации, а также оксифункционализация соединений с циклопропильным фрагментом без его раскрытия. Однако расчёты показывают, что спиновая плотность на атоме углерода субстрата в переходном состоянии невелика (0.25–0.65), что, по-видимому, недостаточно для изомеризации  $\beta$ -циклопропильных радикалов, несмотря на сопоставимость времени их жизни со временем существования переходного состояния.

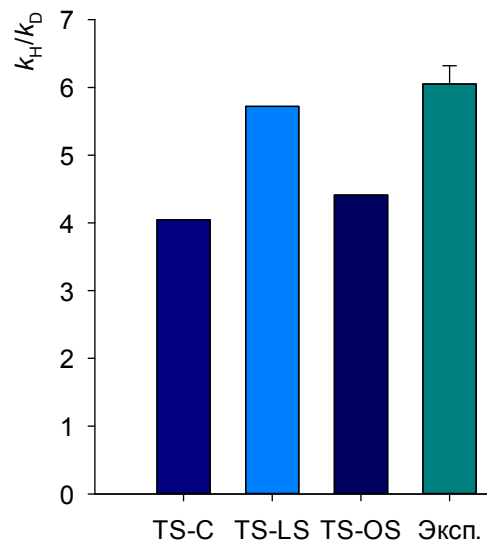
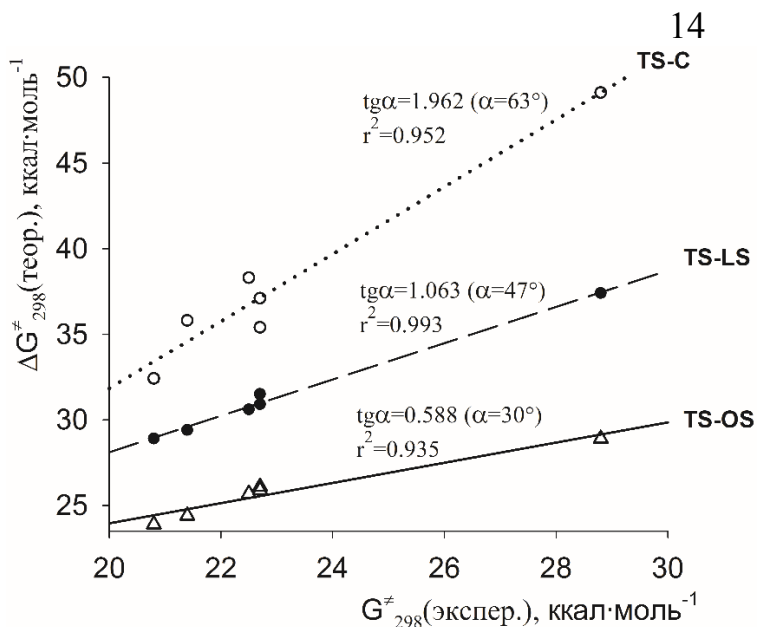


Рисунок 6 – Корреляция экспериментальной и расчетной энергии Гиббса ПС ( $\Delta G^\ddagger$ ) окисления углеводородов ДМД на уровне (U)B3PW91/6-31+G(d) для механизмов внедрения кислорода (TS-C) и отрыва H-атома (TS-LS, TS-OS). ( $\alpha$  – угол наклона зависимости). Адаптировано из [23] с разрешения Royal Society of Chemistry.

Рисунок 7 – Экспериментальный кинетический изотопный эффект и рассчитанный для механизмов протекающих через переходные состояния TS-C, TS-LS и TS-OS на уровне теории (U)B3PW91/6-31+G(d,p) для реакции окисления метилциклогексана- $H_{14}$  и  $D_{14}$  ДМД.

Следующей стадией является образование синглетного комплекса радикалов (Рисунок 8). Свойства радикалов в таком комплексе существенно отличаются от свойств свободных радикалов, в частности, константа скорости изомеризации  $\beta$ -циклопропильных радикалов должна быть значительно ниже вследствие большей делокализации неспаренного электрона при образовании комплекса. Кроме того, завершающая стадия процесса представляет собой гомолитическую обменную реакцию типа  $S_N2$ . Для бирадикального комплекса активационный барьер этой стадии очень низок ( $0.5-1.5$  ккал·моль $^{-1}$ ). Образование комплекса способствует фиксации конфигурации и препятствует вальденовскому обращению, несмотря на радикальную природу процесса. В результате наблюдается низкий выход продуктов с инверсией конфигурации, а также продуктов изомеризации алкильных радикалов при окислении диоксиранами циклопропил-замещённых соединений, для которых в обычных условиях характерно быстрое раскрытие напряжённого цикла ( $k_{\text{изом}} 10^4 - 10^9$  с $^{-1}$ ).

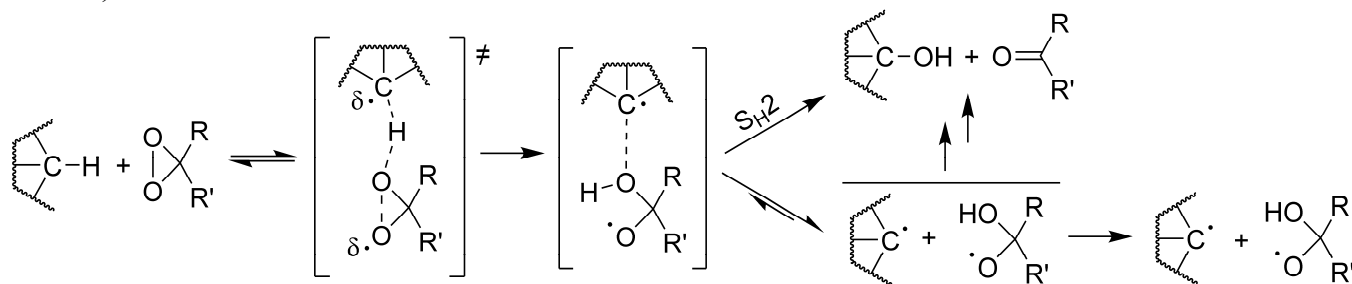
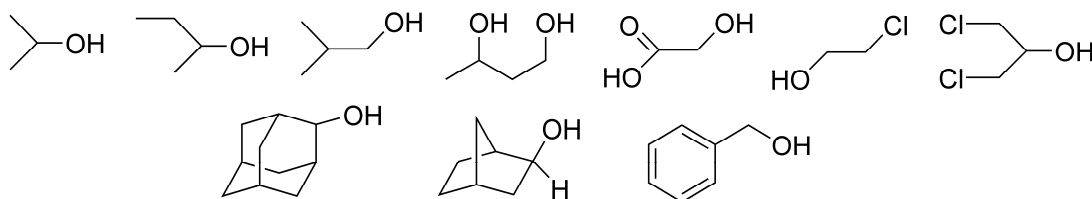


Рисунок 8 – Механизм окисления C–H связи диоксиранами.

На основании совокупности экспериментальных и расчётных данных предложен механизм окисления С–Н связей диоксиранами (Рисунок 8), включающий образование переходного состояния радикального типа с последующим формированием синглетного комплекса радикалов. Результатом его дальнейших превращений могут быть, как свободные радикалы, так и не радикальные продукты. Соотношение каналов определяется природой реагентов и условиями реакции. Рассчитанные значения  $\Delta G^\ddagger$  могут быть использованы для количественного прогнозирования скоростей окисления.

### 1.2.2 Взаимодействие диметилдиоксирана со спиртами

Изучено окисление серии первичных и вторичных спиртов (включая галогензамещенные и оксикислоты) под действием ДМД:



Реакция протекает с высокими выходами (81–98%) соответствующих альдегидов и кетонов. Установлено, что для 2-хлорэтанола, 1,3-дихлорпропанола и гликолевой кислоты кинетика и состав продуктов существенно зависят от присутствия кислорода.

Кинетика окисления спиртов ДМД (индукционный период) аналогична закономерностям для углеводородов. В отсутствие  $O_2$  конверсия спирта падает из-за расходования диоксирана в реакциях с алкильными радикалами; в аэробных условиях – возрастает вследствие ингибирования цепных процессов. Установлено, что уменьшение  $[O_2]$  сокращает период индукции. Рассчитанные выходы радикалов в объём (25 °C): 2-хлорэтанол – 0.13, 1,3-дихлорпропанол – 0.20, гликолевая кислота – 0.20. Рост выхода радикалов в присутствии электроноакцепторных заместителей обусловлен дестабилизацией промежуточного комплекса и подавлением  $S_N2$ -пути. Квантово-химическое моделирование процесса проведено методом ВЗРW91, корректно воспроизводящим энергетику системы.

Рассчитаны термодинамические параметры и геометрические характеристики переходных состояний реакции окисления спиртов диметилдиоксираном в газовой фазе. Установлено, что для механизма внедрения атома кислорода (TS-C) характерны меньшие значения угла атаки диоксирана ( $\angle C^1HO^1$ ) по сравнению с индуцированным гомолитическим разрывом пероксидной связи (TS-LS), а также более «позднее» переходное состояние. Это проявляется в более высоких значениях свободной энергии активации для данного пути. Аналогичные закономерности ранее выявлены для окисления углеводородов диоксиранами. Показано, что наличие электроноакцепторных заместителей в молекуле спирта приводит к смещению переходного состояния в более «позднюю» область по сравнению со спиртами, содержащими электронодонорные группы; данный эффект более выражен для механизма TS-C. В то же время установлено, что расчётные значения плохо коррелируют с экспериментальными данными как для механизма внедрения атома кислорода, так и для механизма индуцированного гомолиза. Полученные корреляционные зависимости характеризуются умеренными коэффициентами

корреляции: для механизма внедрения наблюдается переоценка экспериментальной тенденции ( $r = 0.87$ ; угол наклона  $52^\circ$ ), тогда как для механизма отрыва атома водорода – её недооценка ( $r = 0.86$ ;  $27^\circ$ ).

Одной из причин расхождения может являться отсутствие учёта влияния растворителя при расчёте термодинамических параметров. Для учёта сольватационных эффектов использована модель С-PCM (растворитель – ацетон), что существенно улучшило корреляцию расчетных и экспериментальных данных (Рисунок 9). Установлено, что модель внедрения кислорода переоценивает реакционную способность (наклон  $64^\circ$ ), тогда как модель отрыва атома водорода адекватно описывает процесс (наклон  $\sim 45^\circ$ ,  $r = 0.99$ ). Совокупность данных подтверждает радикальный (в значительной мере «скрыто-радикальный») механизм, аналогичный окислению углеводородов. Электроноакцепторные заместители дестабилизируют промежуточный комплекс, увеличивая выход радикалов в объём.

Таким образом, совокупность данных подтверждает единый для углеводородов и спиртов «скрыто-радикальный» механизм, где введение электроноакцепторных заместителей дестабилизирует промежуточный комплекс и увеличивает выход радикалов в объём.

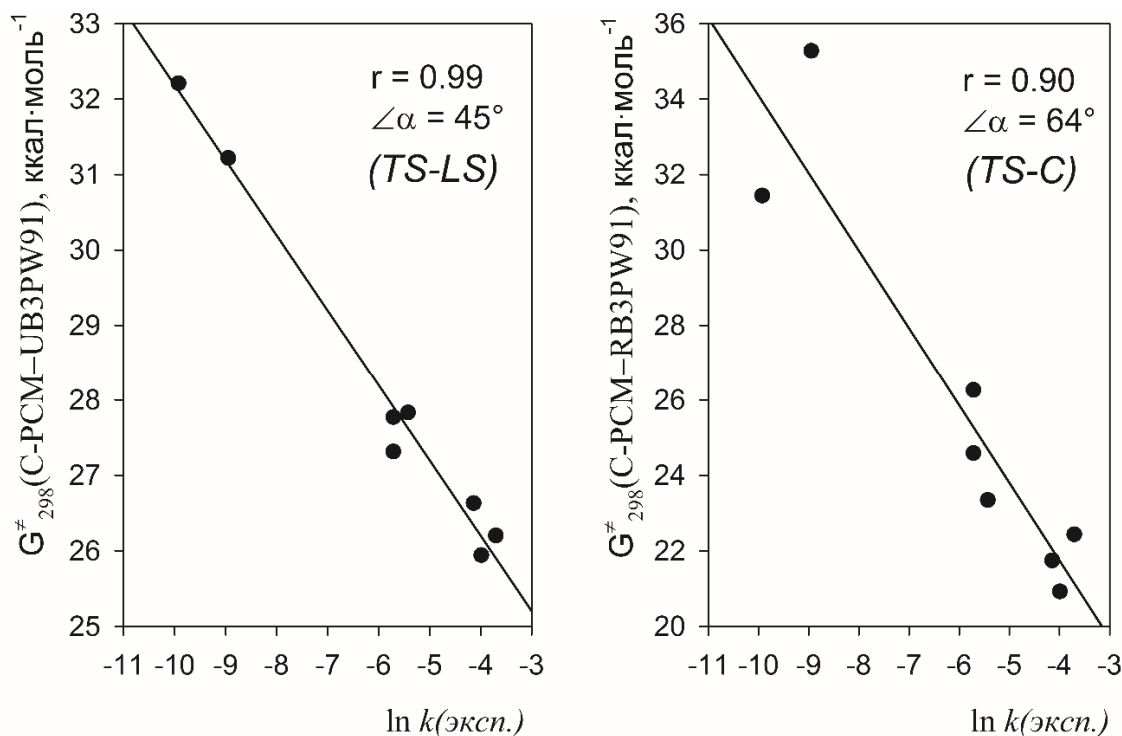
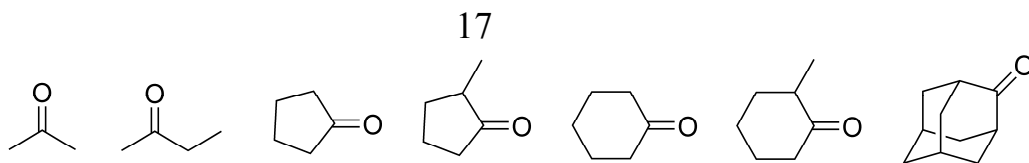


Рисунок 9 – Корреляционные зависимости между экспериментальным значением константы скорости реакции окисления ряда спиртов диметилдиоксираном и теоретически рассчитанными значениями свободной энергии Гиббса активации для механизмов внедрения атома кислорода и отрыва Н-атома с учетом не специфической сольватации растворителя PCM(Ацетон)-UB3PW91/6-31+G(d)//UB3PW91/6-31+G(d)

### 1.2.3 Окисление кетонов

Для изучения реакционной способности ДМД был выбран следующий ряд кетонов:



Окисление кетонов диметилдиоксираном в аэробных условиях приводит к образованию  $\alpha$ -гидроксикетонов с выходами от 40 % (для пропанона) до 96 % (для 2-метилциклопентанона). Исключение составляет адамантанон, для которого реализуется окисление в  $\beta$ -положение относительно карбонильной группы с образованием соответствующего гидроксипроизводного. Показано, что уменьшение концентрации кислорода снижает выход  $\alpha$ -гидроксикетонов и приводит к появлению  $\alpha$ -ацетоксипроизводных, которые становятся основными продуктами в инертной атмосфере.

Концентрация кислорода определяет длительность индукционного периода и состав продуктов, подтверждая наличие радикального канала. Для уточнения механизма (радикальный vs согласованное внедрение) методом (U)B3PW91/6-31+G(d) смоделированы переходные состояния трех ключевых актов: внедрения кислорода в С–Н связь, индуцированного субстратом гомолиза О–О связи и отрыва атома водорода бирадикалом (Рисунок 10).

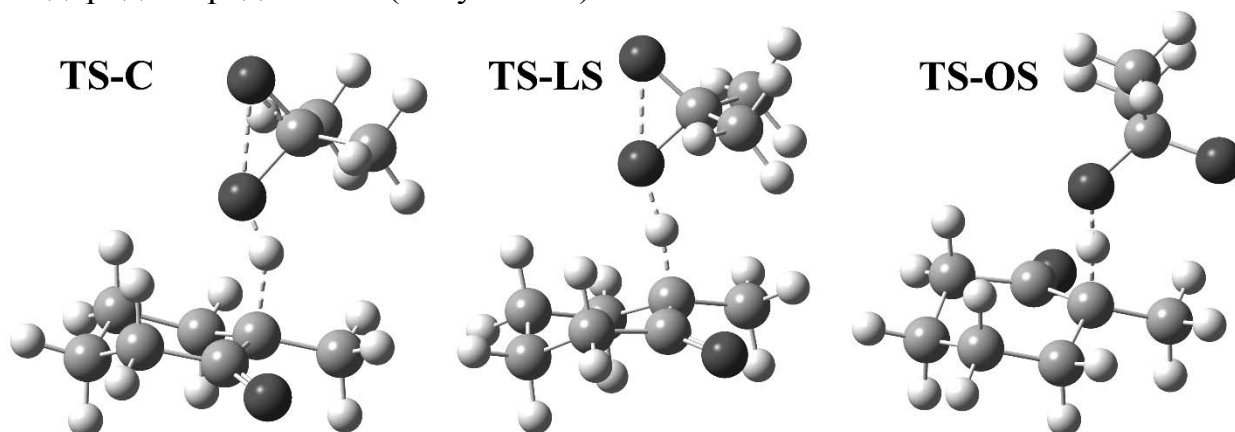


Рисунок 10 – Геометрии переходных состояний «внедрения» атома кислорода (TS-C), индуцированного субстратом гомолиза (TS-LS) и отрыва атома водорода бирадикальным интермедиатом (TS-OS) при окислении 2-метилциклогексанона диметилдиоксираном.

Сравнение геометрий переходных состояний «внедрения» атома кислорода в С–Н связь и индуцированного субстратом гомолиза О–О связи показывает, что в последнем случае реализуется более раннее переходное состояние: длина разрываемой С–Н связи меньше примерно на 0.2 Å, а формирующейся О–Н связи – больше на ~0.2 Å по сравнению с механизмом «внедрения». При этом длины связи О–О в диоксиране и валентные углы в его цикле в обоих типах переходных состояний близки. Угол реакционного центра  $\angle\text{COH}$  в переходных состояниях «внедрения» (TS-C) на 30–52° меньше, чем в переходных состояниях индуцированного гомолиза (TS-LS, TS-OS). Уменьшение угла в TS-C обусловлено необходимостью синхронного разрыва связи С–Н и образования связи С–О. В переходных состояниях типа TS-LS и TS-OS подобная геометрическая перестройка не требуется, и угол  $\angle\text{COH}$  составляет 168–172°, что характерно для процессов отрыва атома водорода радикальными частицами с локализацией неспаренного электрона на атоме кислорода.

Корреляционный анализ экспериментальных и теоретических данных (Рисунок 11) подтверждает преимущественную реализацию модели индуцированного гомолиза связи O–O (TS-LS). Механизм включает согласованный разрыв связи O–O и отрыв атома водорода с формированием радикальной пары (аналог «oxygen rebound» для цитохрома P450), последующая трансформация которой дает продукты окисления. Низкий барьер этой стадии допускает выход радикалов в объём и инициирование цепных процессов. Установлено, что классический механизм «внедрения» не является доминирующим.

Сопоставление экспериментальных и теоретических данных для окисления алканов и кетонов (Рисунок 11) в виде корреляционных зависимостей показывает, что наилучшее согласие достигается в рамках модели, основанной на индуцированном гомолизе связи O–O.

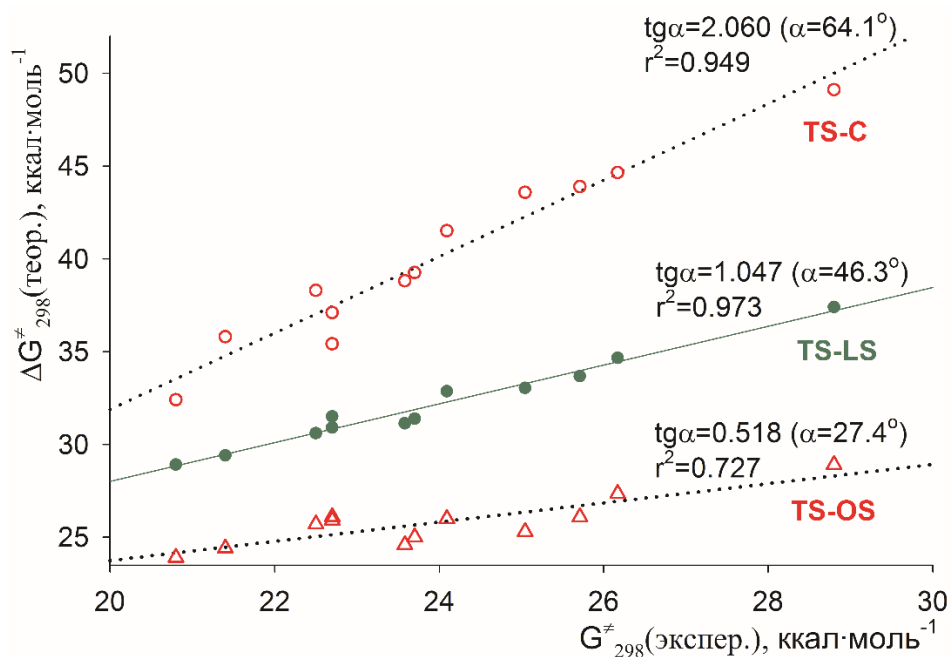


Рисунок 11 – Корреляционные зависимости между экспериментальными значениями свободной энергии Гиббса реакции окисления ряда кетонов и карбоциклических соединений диметилдиоксираном (ДМД) и теоретически рассчитанными величинами для механизмов внедрения атома кислорода (TS-C), отрыва H-атома диоксираном (TS-LS) и бирадикалом ДМД (TS-OS). (B3PW91/6-31+G(d);  $r$  – коэффициент корреляции;  $\alpha$  – угол наклона прямой).

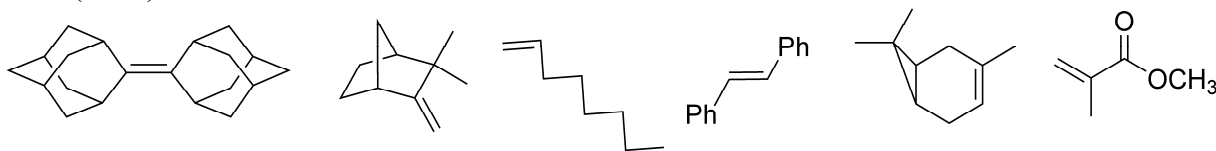
Таким образом, окисление органических субстратов диоксиранами протекает преимущественно через переходное состояние типа TS-LS, что сближает данный процесс с механизмом «отскока кислорода». В результате согласованного разрыва связи O–O и отрыва атома водорода формируется радикальная пара, дальнейшая трансформация которой приводит к образованию C–O связи и продуктов окисления. Данная стадия характеризуется сравнительно низким энергетическим барьером и допускает частичный выход радикалов в объём раствора с инициированием радикально-цепных процессов. Это указывает на то, что механизм «внедрения» атома кислорода, ранее рассматривавшийся для углеводов, не является доминирующим и может рассматриваться как предельный случай, реализующийся в рамках ограниченных модельных представлений.

Сопоставление с реакциями окисления, протекающими при участии реактива Фентона, гидропероксида флавина и цитохрома Р450, позволяет классифицировать диоксираны как пероксидные окислители, в которых ключевым элементарным актом является гомолитический разрыв связи O–O с последующим осуществлением процесса схожего с механизмом «отскока кислорода» («oxygen rebound»).

#### 1.2.4 Окисление кратных связей

Эпоксидование алкенов диоксиранами по характеристикам аналогично реакции с пероксикислотами. Дискуссионным остается вопрос о симметрии переходного состояния (ПС) при атаке на связь C=C. Расчеты методами MP2 часто предсказывают несимметричные ПС, тогда как более высокие уровни (QCISD, CCSD(T)) и DFT указывают на симметричные *спиро*-структуры. Зависимость геометрии ПС от уровня расчета затрудняет однозначный выбор механизма только на основании теории.

Для обоснованного выбора модели проведено сопоставление экспериментальных данных с результатами квантово-химических расчетов для ряда олефинов ( $\Delta G^\ddagger$ ):



а также изучена кинетика их окисления диметилдиоксираном.

При окислении исследованных непредельных соединений ДМД в ацетоне выходы эпоксидов превышают 96%. Для камфена обнаружена смесь двух изомерных эпоксидов с соотношением (1*S*,2*R*,4*R*)-/(1*S*,2*S*,4*R*)- = 1.8 при 25 °C. В случае 3-карена образуется исключительно (1*S*,3*S*,5*R*,7*R*)-изомер, тогда как образование (1*S*,3*R*,5*S*,7*R*)-изомера не зафиксировано. Кинетика процесса подчиняется второму порядку (первому по каждому реагенту). Наличие объемных и электроноакцепторных заместителей повышает энергию активации и предэкспоненциальный множитель, что подтверждает значительный вклад стерических и электронных факторов.

Квантово-химическое моделирование переходных состояний показало, что симметричная структура реализуется только для адамантилиденадамантиана, для которого волновая функция устойчива (отсутствует нестабильность типа RHF → UHF). Для всех остальных соединений переходные состояния имеют небольшой несимметричный характер: расстояния от атома кислорода диоксирана до атомов углерода двойной связи различаются. Для соединений с объемными заместителями или поляризованной двойной связью выявлена нестабильность волновой функции (RHF → UHF), что приводит при оптимизации геометрии в рамках UHF к более выраженной асимметрии переходного состояния (Рисунок 12). В этих случаях наблюдается увеличение угла  $\angle(\text{C}=\text{C}\cdots\text{O})$  и появление радикальной составляющей ( $\langle S^2 \rangle = 0.11\text{--}0.18$ ). Следует отметить, что такие решения удаётся получить не для всех соединений в рамках методов теории функционала плотности, а преимущественно для стерически затруднённых алкенов или с поляризованной кратной связью.

Расчет в рамках неограниченного формализма (UHF) позволил количественно описать стереоселективность: для камфена расчетное соотношение изомеров (1.7) отлично согласуется с экспериментом (1.8), тогда как RHF-подход дает завышенное значение (3.0). Для 3-карена, получить ПС в рамках UHF получить не удастся, анализ показывает, что волновая функция стабильна. Но опираясь на данные предыдущего расчета видно, что в рамках RHF значение селективности завышено примерно  $\sim 1.6$  раза, учитывая это можно оценить соотношение изомеров, которое в рамках описанных приближений составляет  $[(1S,3S,5R,7R)-]/[(1S,3R,5S,7R)-] \approx 22$ . Это соответствует выходу минорного изомера менее 5 %, что объясняет его отсутствие в продуктах реакции.

На основе совокупности экспериментальных и расчётных данных построена корреляционная зависимость между экспериментальными и рассчитанными значениями свободной энергии активации ( $\Delta G^\ddagger$ ) (Рисунок 13). Показано, что метод ВЗРW91/6-31+G(d) систематически переоценивает значения  $\Delta G^\ddagger$  примерно в 1.56 раза.

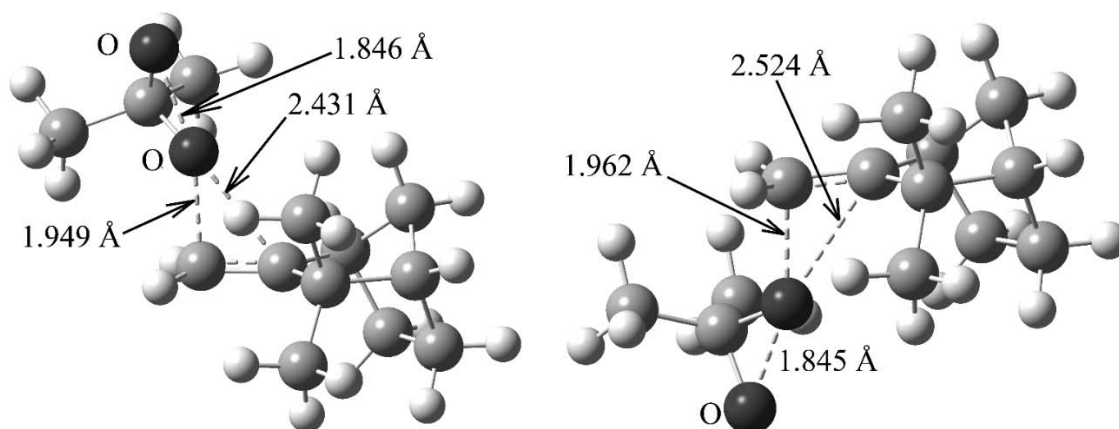


Рисунок 12 – Переходное состояние с радикальной составляющей при окислении камфена диметилдиоксираном.

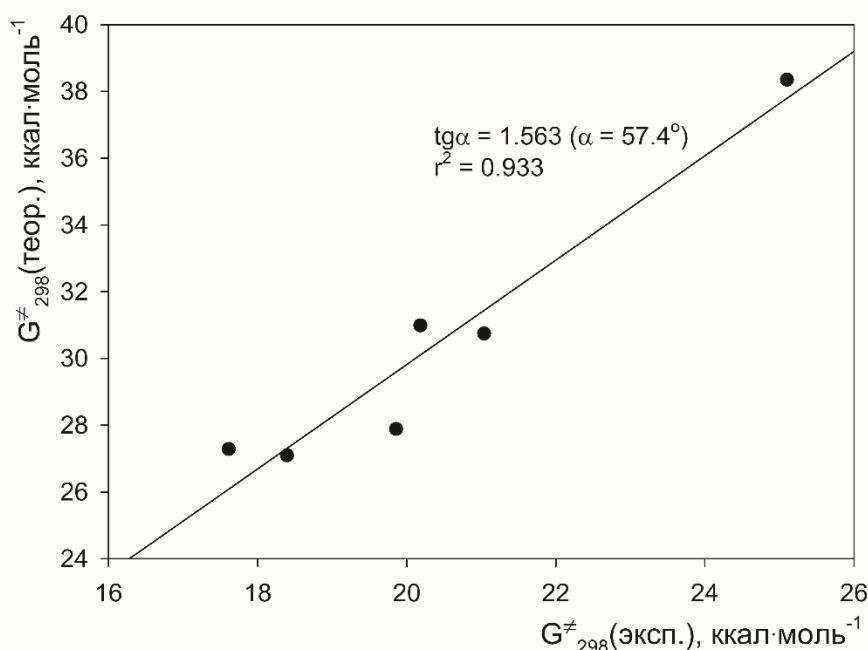


Рисунок 13 – Корреляция между экспериментальными и теоретическими (ВЗРW91) значениями  $\Delta G^\ddagger_{298}$  для реакции эпексидирования.

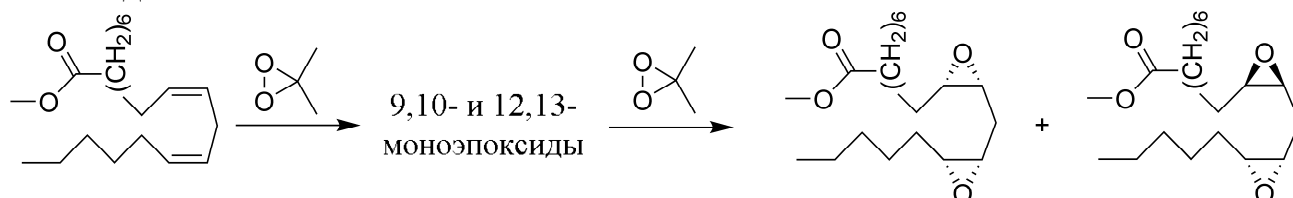
Полученная зависимость, несмотря на умеренную корреляцию, применима для полуколичественной оценки реакционной способности ДМД в реакциях с непредельными соединениями.

В то же время проведённый анализ не позволяет однозначно установить природу доминирующего переходного состояния при эпоксицировании С=С связи диоксираном. Для отдельных субстратов (например, камфена) несимметричное переходное состояние обеспечивает хорошее согласие с экспериментальными данными по стереоселективности. Однако данный результат не является универсальным, поскольку для ряда соединений локализация соответствующих переходных состояний в рамках неограниченного формализма затруднена.

### 1.2.5 Синтез эпоксипроизводных полиненасыщенных жирных кислот

Использование ДМД для эпоксицирования полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) обусловлено его устойчивостью в водных средах и возможностью проведения реакции в мягких условиях. Ключевым фактором управления региоселективностью в таких системах является супрамолекулярная организация субстратов. При достижении критической концентрации мицеллообразования ПНЖК формируют мицеллы, упорядочение гидрофобных цепей в которых существенно влияет на взаимодействие с реагентом. Данный подход позволяет использовать фазовую неоднородность системы для повышения селективности процесса.

Исследована реакционная способность метиловых эфиров линолевой и арахидоновой кислот в реакциях с ДМД. Установлено, что при эквимольном соотношении реагентов в различных условиях линолеат последовательно превращается в 9,10- и 12,13-моноэпоксиды (Таблица 2), а затем в соответствующие диэпоксиды:



Для метилового эфира арахидоновой кислоты использование 0.5 экв. ДМД обеспечивает образование моноэпоксидов с суммарным выходом ~40% при минимальном содержании диэпоксипроизводных (~4%). Дальнейшее увеличение избытка окислителя приводит к последовательному росту доли ди- и триэпоксипроизводных.

Таблица 2 – Эпоксицирование метилового эфира линолевой кислоты ДМД

Растворитель	T, °C	Экв. ДМД	Выход, %	Моноэпокси, 9,10- / 12,13-	Диэпокси, син- / анти-
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	1	50*	–	1 / 2.3
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	1	51*	1 / 1 (47%)	1 / 3 (4%)
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	2	99	–	1 / 2.3
Ацетон	0	2	99	–	1 / 1.7
Ацетон	45	2	99	–	1 / 1.7

Примечание – \* конверсия эфира линолевой кислоты ~52%.

Продукты моноэпоксилирования метиларахидоната идентифицированы методами ЯМР-спектроскопии и ГЖХ. Установлено следующее соотношение региоизомеров: [5,6-] : [8,9-] : [11,12-] : [14,15-] = 1.6 : 1.6 : 2.6 : 1.0.

При эпоксилировании ПНЖК в водной среде при концентрациях выше ККМ установлено смещение региоселективности. Для линолевой кислоты отношение 9,10- / 12,13-изомеров возрастает до 1.8 : 1.0, что обусловлено супрамолекулярной организацией системы (Рисунок 14).

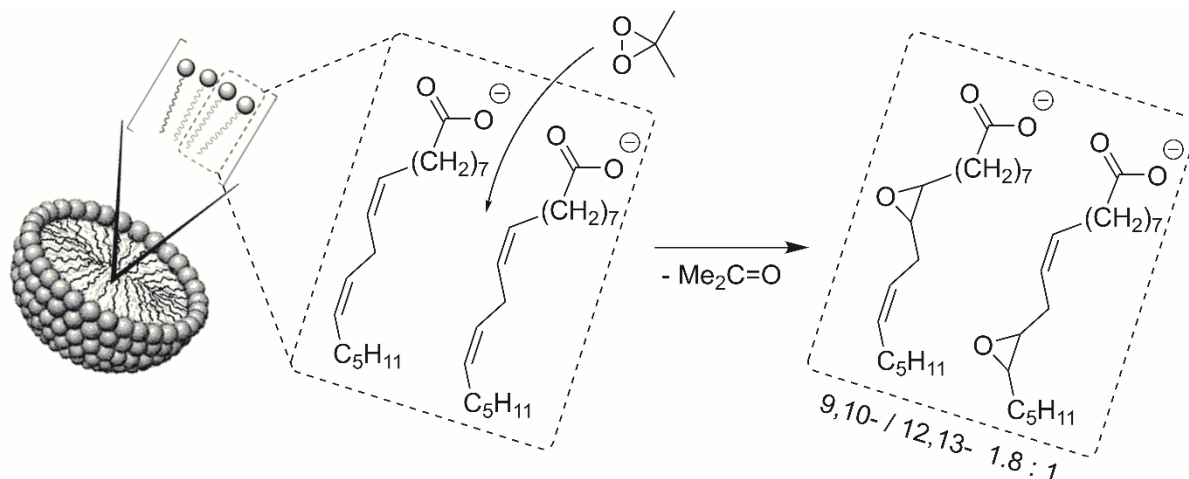


Рисунок 14 – Схема окисления линолевой кислоты диметилдиоксираном в мицеллах в водном растворе.

В мицеллярных растворах арахидоновой кислоты преимущественно окисляются двойные связи, расположенные ближе к карбоксильной группе (5,6- и 8,9-позиции). При низкой конверсии 5,6-изомер становится преобладающим. Вероятно, селективность определяется доступностью кратных связей со стороны водной фазы при существенном вкладе диффузионных факторов. Напротив, в неполярных растворителях, где структура агрегатов предполагает ориентацию алкильных цепей в сторону растворителя, эпоксилирование протекает преимущественно по удаленной 14,15-двойной связи (таблица 3).

Таблица 3 – Эпоксилирование арахидоновой кислоты (АК) диметилдиоксираном *in situ* в мицеллярных условиях при 23 °С.

№	[АК] <sub>0</sub> , М	Растворитель/ тип мицелл	Экв. [О]	Выход, <sup>а</sup> %	5,6- / 8,9- / 11,12- / 14,15-	[АК] <sub>∞</sub> , %
1	0.19	H <sub>2</sub> O / прямые мицеллы	0.8 <sup>в</sup>	30 / 15	3.0 : 1.0 : 0.3 : 0.0	55
2	0.19	H <sub>2</sub> O / прямые мицеллы	1.9 <sup>в</sup>	46 / 27	3.0 : 3.0 : 1.0 : 0.0	27
3	0.035	CCl <sub>4</sub> / обратные мицеллы	0.8 <sup>г</sup>	47 / 19	1.0 : 1.3 : 3.3 : 4.5	23
4	0.030	CCl <sub>4</sub> / обратные мицеллы	1.9 <sup>г</sup>	23 / 44 <sup>б</sup>	0.0 : 1.0 : 3.0 : 3.0	2

Примечание – (а – выход моноэпоксилов и диэпоксилов соответственно; (б – образуются триэпоксины, их выход 24%; (в – экв. KHSO<sub>5</sub>; (г – экв. ДМД.

Таким образом, показано, что региоселективность эпоксилирования полиненасыщенных жирных кислот диоксиранами определяется совокупностью молекулярных и супрамолекулярных факторов, а контроль условий самоорганизации представляет собой эффективный инструмент изменения положения окисления в углеродной цепи.

Разработанный подход применен для направленного синтеза моно-*транс*-изомеров полиненасыщенных жирных кислот, используемых в качестве аналитических стандартов. Особое внимание уделено 5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*-эйкозапентаеновой кислоте (ЭПК), для которой ранее были идентифицированы лишь два моно-*транс*-изомера (17*E* и 11*E*).

Показано, что последовательность «региоселективное эпоксицирование – раскрытие цикла – дебромирование» позволяет синтезировать труднодоступные изомеры ЭПК. На первой стадии получены и разделены методом колоночной хроматографии три фракции моноэпоксидов (Рисунок 15), включая индивидуальный 5-моноэпоксид. Последующие превращения проведены без выделения промежуточных продуктов. Чистые моно-*транс*-изомеры выделены методом Аг-ТСХ; суммарный выход целевых продуктов составил 25–28%.

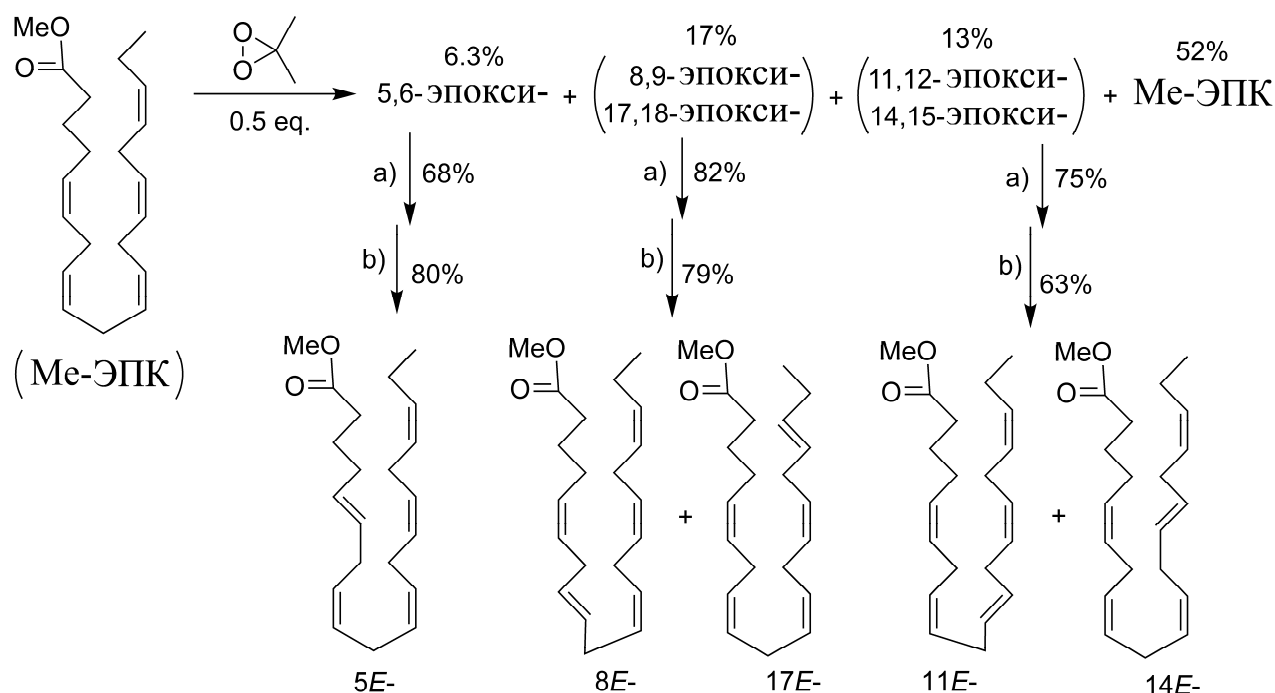


Рисунок 15 – Синтез фракций моно-*транс* изомеров эйкозапентаеновой кислоты: а)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , пиридин,  $\text{Ph}_3\text{PBr}_2$ , 5 °С, 24 ч; б) ДМФА, Zn, AcOH, 0 °С, 10 ч.

Идентификация моно-*транс*-изомеров выполнена с использованием  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии и газожидкостной хроматографии. Показано, что химические сдвиги этиленовых атомов углерода являются информативным параметром для установления положения двойной связи. Четыре из пяти моно-*транс*-изомеров дают разрешаемые сигналы для атома С-17, при этом сигнал 17*E*-изомера наблюдается в слабом поле (132.6 м.д.). Изомер 5*E* характеризуется близкими значениями химических сдвигов к исходной полностью *цис*-форме (Рисунок 16).

ГЖХ-анализ подтверждает эффективное разделение изомеров, в частности 5*E*- и полностью *цис*-ЭПК (Рисунок 16b). Таким образом, разработанный подход позволяет получать, разделять и надёжно идентифицировать моно-*транс*-изомеры полиненасыщенных жирных кислот.

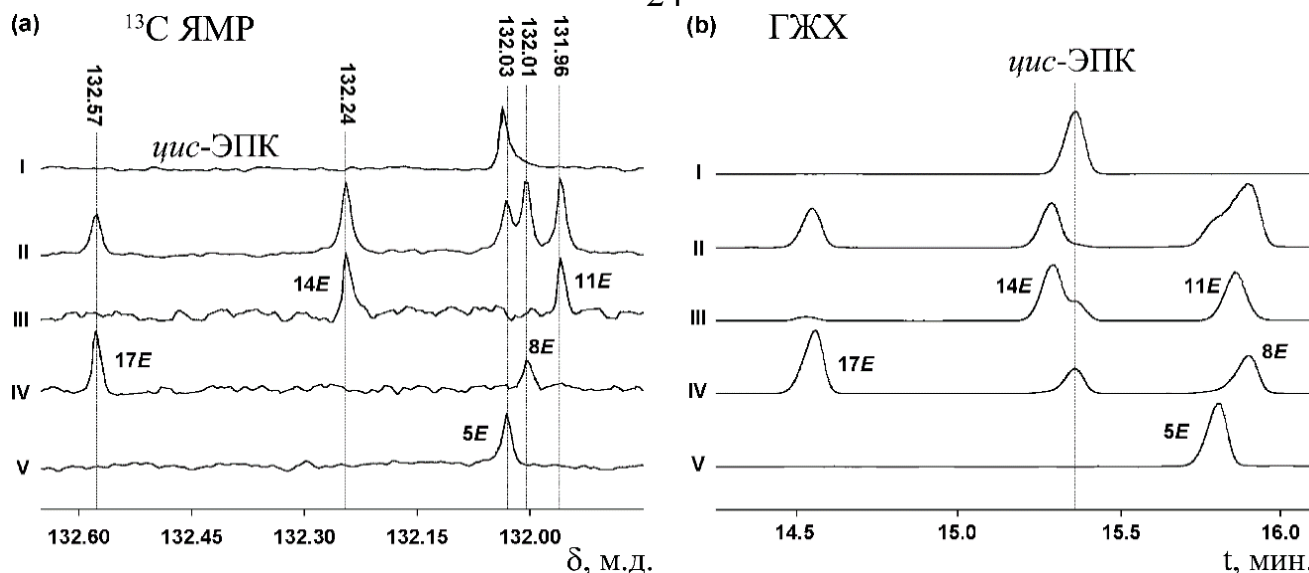


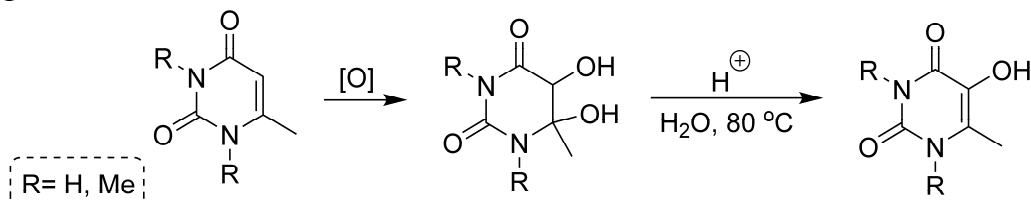
Рисунок 16 – Области спектра  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) (a) и (b) ГЖХ анализ фракций: (I) метилового эфира полностью *цис*-ЭПК; (II) смесь моно-*транс*-изомеров сложного метилового эфира ЭПК, полученная после свободнорадикальной изомеризации при фотолизе; (III) изомеры 14*E*- и 11*E*-; (IV) 17*E*- и 8*E*-; и (V) 5*E*-. *Адаптировано с разрешения из [15]. Copyright 2012 American Chemical Society.*

### 1.2.6 Окисление производных урацила, подход к синтезу 5-гидроксипроизводных

При окислении производных урацила наиболее значимыми промежуточными продуктами являются 5,6-диоли, которые могут служить прекурсорами для синтеза 5-гидроксипроизводных урацила. Так, 5-гидрокси-6-метилурацил обладает выраженными антиоксидантными свойствами и представляет практический интерес. Его аналог – 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацил, растворимый в органических растворителях, может рассматриваться как перспективный ингибитор для неводных систем.

Ранее предложенный метод синтеза 5-гидрокси-6-метилурацила основан на окислении 6-метилурацила пероксидисульфатом в щелочной среде с последующим кислотнo-катализируемым гидролизом промежуточной сульфатной соли; выход целевого продукта составляет около 40 %.

Установлено, что нагревание (5,6)-дигидро-5,6-дигидроксиурацильных производных в водном растворе серной кислоты (0.4 М, 80 °С) приводит к образованию соответствующих 5-гидроксипроизводных с высокими выходами (95–98 %). При этом исходные диолы являются доступными соединениями и могут быть получены различными методами.



Для объяснения механизма дегидратации рассмотрены два возможных пути (Рисунок 17): (I) согласованный гидридный сдвиг по фрагменту C5–C6 с одновременным элиминированием молекулы воды и (II) кислотнo-катализируемая дегидратация по механизму E2.

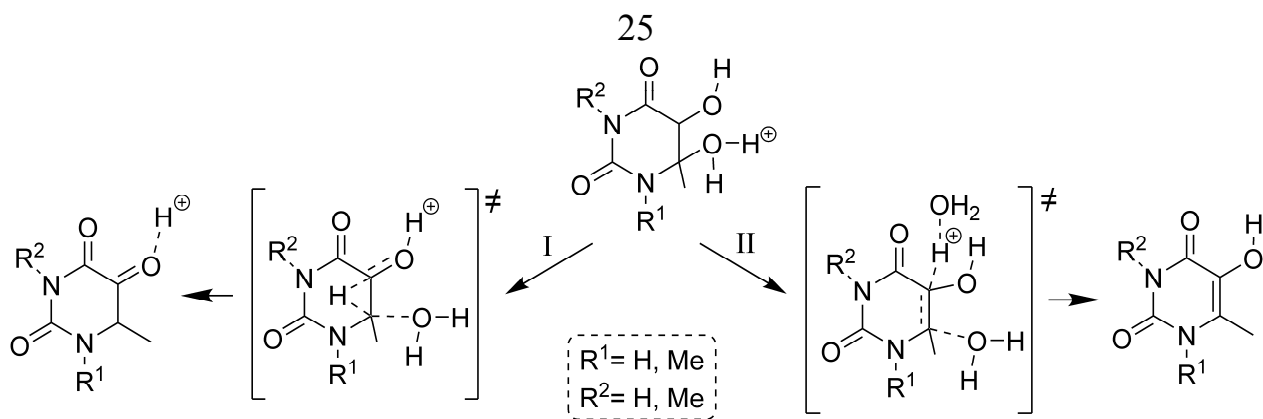


Рисунок 17. Два возможных пути (I – согласованный гидридный сдвиг, II – E2 механизм) дегидратации производных дигидро-5,6-дигидрокси-6-метилурацила.

Квантово-химические расчёты (mPW1k/6-311+G(2df,2pd)//mPW1k/6-31+G(d,p)) показывают, что механизм E2 является термодинамически более предпочтительным: он характеризуется более низкими значениями энтальпии и свободной энергии активации по сравнению с гидридным сдвигом. Анализ свободных энергий переходных состояний в газовой фазе также указывает на преимущественную реализацию пути II. Учет сольватации приводит к увеличению разности  $\delta\Delta G^\ddagger$  между альтернативными направлениями в пользу E2-механизма.

Рассчитанные относительные константы скорости свидетельствуют о существенном влиянии заместителей: скорость дегидратации *N*-замещённых производных превышает таковую для незамещённых примерно в 2800 раз. Следовательно, для *N*-незамещённых соединений требуются более жёсткие условия проведения реакции.

### 1.2.7 Окисление силанов и силоксанов

Силанолы являются важными интермедиатами в органическом синтезе и промышленности, однако их получение часто осложняется побочным образованием силоксанов. Несмотря на потенциальную эффективность диоксиранов, их применение для окисления связи  $\equiv\text{Si}-\text{H}$  ограничено единичными примерами. В работе систематически изучены продукты и кинетика окисления триалкилсиланов, силоксанов и дисиланов различного строения под действием ДМД, а также влияние растворителя, температуры и видимого света на протекание процесса.

Показано, что добавление эквимольного количества диметилдиоксирана к раствору силана в ацетоне приводит к количественному образованию соответствующего силанола с выходом более 96%. Установлен следующий ряд реакционной способности (в скобках указано время реакции):  $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$  (<1 мин);  $\text{PhMeSi(H)SiMe}_3$  (<1 мин);  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (<5 мин); *t*-BuMe<sub>2</sub>SiH (<5 мин);  $\text{PhMe}_2\text{SiH}$  (<5 мин);  $\text{Ph}_3\text{SiH}$  (10 мин);  $(\text{Me}_3\text{SiO})\text{Me}_2\text{SiH}$  (15 мин);  $(\text{Me}_3\text{SiO})_2\text{MeSiH}$  (30 мин);  $(\text{Me}_3\text{SiO})_3\text{SiH}$  (3 ч).

Кинетика окисления исследована в условиях эквимольного соотношения реагентов и избытка субстрата. Во всех случаях процесс описывается уравнением бимолекулярной реакции (второй общий порядок, первый по каждому компоненту), что подтверждается высокой линейностью соответствующих анаморфоз.

Анализ термохимических параметров свидетельствует о снижении прочности связи Si–H при переходе от трис(триметилсилокси)силана (100 ккал·моль<sup>-1</sup>) к

трис(триметилсилил)силану ( $84 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ ), что способствует ускорению реакции. Вместе с тем наблюдаемая реакционная способность определяется не только энергией разрыва связи, но и электронными эффектами заместителей. Электронодонорные группы ( $\text{Me}_3\text{Si}$ ) стабилизируют положительный заряд на атоме кремния, тогда как электроноакцепторные заместители ( $\text{Me}_3\text{SiO}$ ) затрудняют развитие заряда в переходном состоянии. Диоксиран при этом проявляет электрофильные свойства. Константы скорости для фенил-замещенных силанов ( $\text{PhMe}_2\text{SiH}$  и  $\text{Ph}_3\text{SiH}$ ) кажутся аномально низкими с точки зрения энтальпии диссоциации связей. Однако, это также указывает на однонаправленное влияние описанных выше эффектов, так как индуктивный эффект, как правило, уменьшается в реакциях с участием фенильных заместителей.

На основании экспериментальных данных природа элементарного акта окисления  $\text{Si-H}$  связи не может быть однозначно установлена. В связи с этим проведено квантово-химическое моделирование с использованием метода V3PW91, ранее показавшего адекватность при описании реакций диоксиранов. Расчёты переходных состояний выполнены как в ограниченном (RB3PW91), так и в неограниченном (UB3PW91) формализмах (Рисунок 18). Показано, что корректное описание реакционного центра, содержащего атом кремния, требует использования расширенных базисных наборов. Геометрические и энергетические параметры системы (на примере модели диоксиран –  $\text{SiH}_4$ ) сходятся, начиная с уровня 6-31+G(2d), и хорошо согласуются с результатами, полученными с использованием более высокоуровневого базиса 6-311+G(2df,2pd).

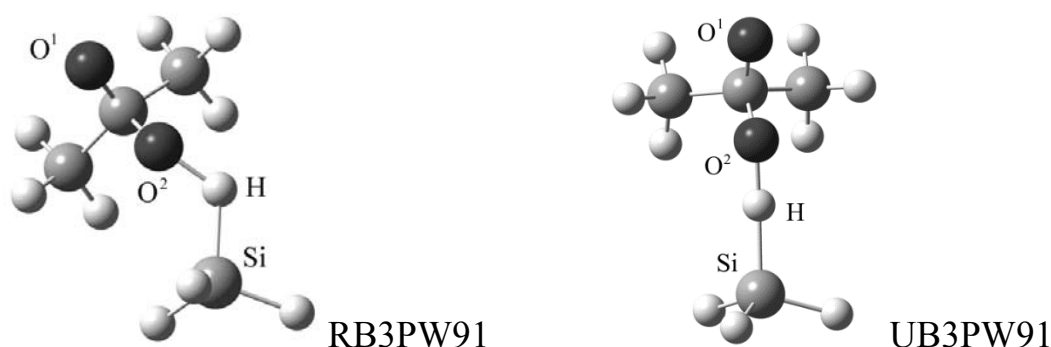


Рисунок 18 – Геометрии переходного состояния окисления силана диоксираном полученные на уровне теории (U)V3PW91/6-311+G(2df,2pd).

Анализ профиля поверхности потенциальной энергии вдоль координаты реакции (Рисунок 19) позволяет установить соответствие между найденными переходными состояниями и возможными механизмами процесса. Показано, что переходное состояние, полученное методом RB3PW91, соответствует механизму «внедрения» атома кислорода в связь  $\text{Si-H}$  с образованием силанола и ацетона, тогда как расчёты в неограниченном формализме (UB3PW91) приводят к переходному состоянию отрыва атома водорода с образованием радикальной пары.

Рассчитанные значения энтальпии активации показывают, что барьер для механизма внедрения несколько выше, чем для отрыва атома водорода (разница  $> 0.51 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ ). Однако последний путь сопровождается менее значительным уменьшением энтропии.

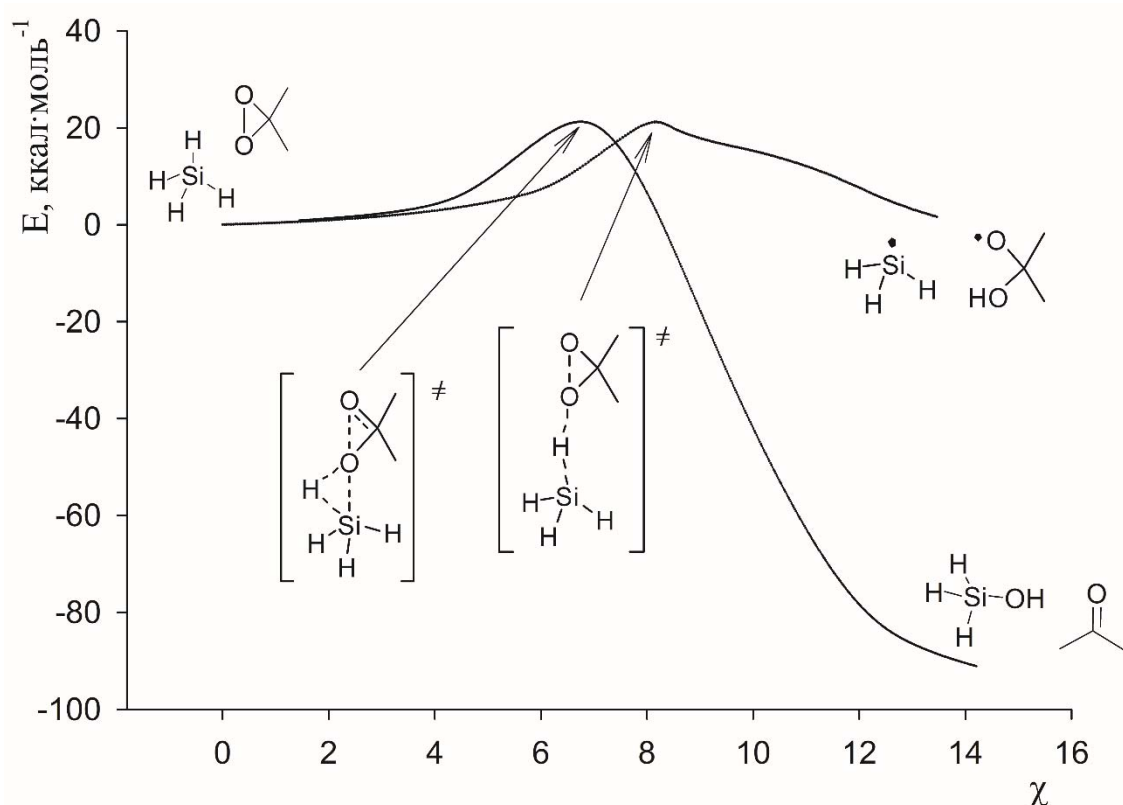


Рисунок 19 – Профиль поверхности потенциальной энергии окисления силана диметилдиоксираном ( $\chi$  – координата реакции) полученный на уровне теории (U)B3PW91/6-31+G(2d).

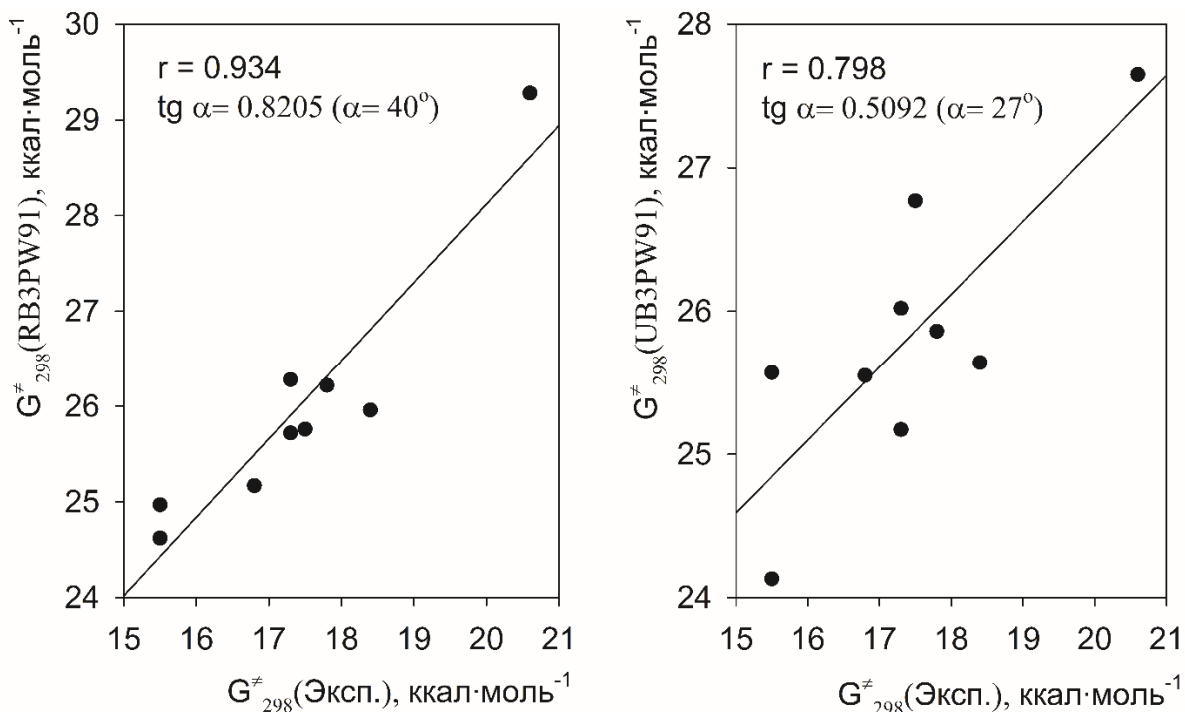
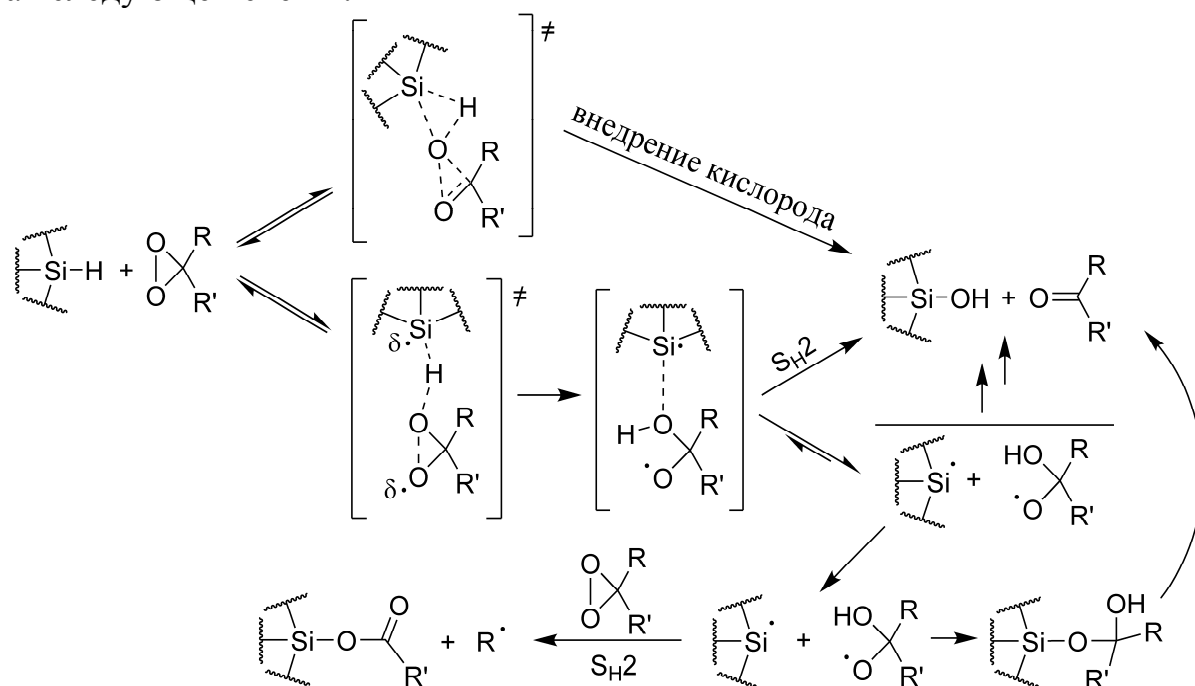


Рисунок 20 – Корреляционные зависимости между экспериментальным значением свободной энергии Гиббса для реакции окисления ряда силанов ДМД vs теоретически рассчитанными величинами по механизму внедрения атома кислорода и отрыва H-атома ( $r$  – коэффициент корреляции;  $\alpha$  – угол наклона зависимости).

Сопоставление экспериментальных и расчётных значений  $\Delta G^{\ddagger}_{298}$  (Рисунок 20) показывает наличие систематической ошибки, характерной для методов теории функционала плотности. При использовании неограниченного формализма (UB3PW91) наблюдается относительно слабая корреляция с экспериментальными данными ( $r = 0.798$ ), тогда как в рамках RB3PW91 достигается более высокая степень соответствия ( $r = 0.934$ ). При этом наклон корреляционной зависимости в случае UB3PW91 существенно отклоняется от идеального ( $45^\circ$ ) и составляет около  $27^\circ$ , что свидетельствует о систематической недооценке реакционной способности.

Использование метода B3PW91 в приближении закрытых оболочек с учётом систематической ошибки обеспечивает хорошее согласие с экспериментальными данными, при этом наклон корреляционной зависимости близок к  $45^\circ$ , что указывает на адекватное воспроизведение относительной реакционной способности исследованных силанов. Наблюдаемые закономерности могут быть описаны в рамках следующей схемы:



Совокупность экспериментальных (продукты, кинетика) и теоретических данных свидетельствует о том, что основным направлением реакции является механизм «внедрения» атома кислорода диоксирана в связь Si-H. В то же время в отдельных случаях возможна реализация минорного радикального канала, связанного с отрывом атома водорода и образованием радикальной пары, дальнейшая эволюция которой может приводить к продуктам радикально-цепных процессов.

## 2 Взаимодействие пероксильных радикалов с неароматическими ингибиторами

Радикально-цепное окисление органических соединений с участием пероксильных радикалов (ROO·) относится к числу фундаментальных процессов физической органической химии и химической кинетики. Эти радикалы выступают основными носителями цепи в реакциях автоокисления углеводородов, липидов и полимеров, определяя скорость процесса, глубину окисления и состав продуктов.

Целью настоящей главы является систематическое исследование кинетики и механизмов взаимодействия пероксильных радикалов с неароматическими ингибиторами различной природы, а также выявление структурных и энергетических параметров, определяющих их реакционную способность.

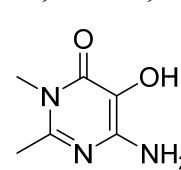
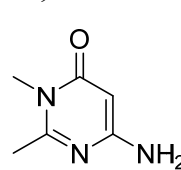
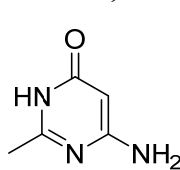
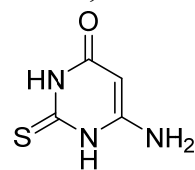
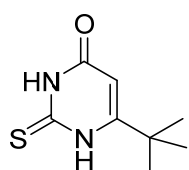
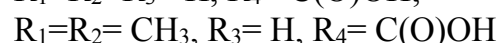
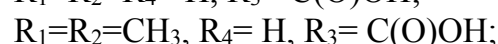
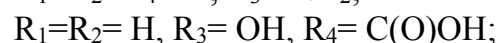
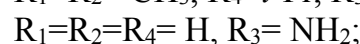
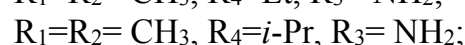
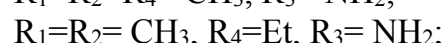
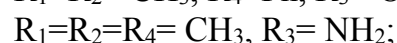
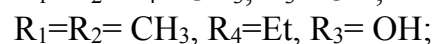
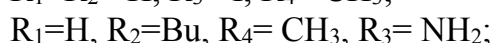
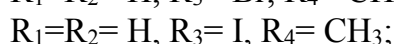
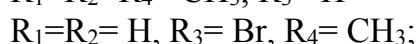
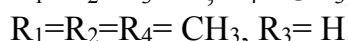
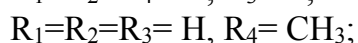
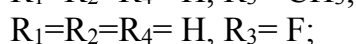
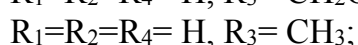
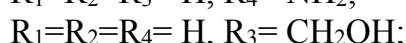
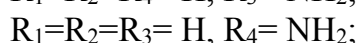
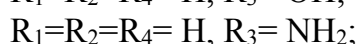
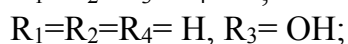
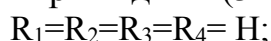
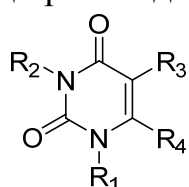
Для достижения поставленной цели решены следующие задачи:

- количественно определены константы скорости ингибирования и стехиометрические коэффициенты ингибирования для серий производных пириимидин-4(3*H*)-она, гидроксифуранонов, пиран-4-онов и пиразолонов;
- установлены корреляции между экспериментальными кинетическими параметрами и рассчитанными энергетическими характеристиками;
- проанализирована роль таутомерии, межмолекулярного комплексообразования и побочных превращений в формировании наблюдаемой реакционной способности;
- сформулированы принципы молекулярного дизайна эффективных неароматических ингибиторов на основе исследованных классов соединений.

## 2.1 Производные пириимидин-4(3*H*)-она

Пириимидин-4(3*H*)-оны – перспективные неароматические гетероциклы, эффективно взаимодействующие с пероксильными радикалами благодаря подвижным атомам водорода и развитой системе сопряжения. Вариативность их антиоксидантной активности в зависимости от заместителей и таутомерии позволяет использовать данные соединения как удобные модели для изучения факторов, определяющих реакционную способность ингибиторов. Дополнительный интерес к механизмам их действия обусловлен структурным сходством с рядом биологически активных молекул.

Для установления связи строения и реакционной способности был исследован ряд производных пириимидин-4(3*H*)-она:



Антирадикальную активность соединений изучали в модельных системах окисления стирола и тетрагидрофурана, инициированных азобисизобутиронитрилом (АИБН) при  $37.0 \pm 0.1$  °С. Скорость поглощения кислорода измеряли

волюмометрически на дифференциальной установке с автоматической регистрацией данных. Процесс протекает по классической схеме радикально-цепного окисления:



Комплексное исследование взаимодействия производных пиримидин-4(3*H*)-она с радикалами  $\text{ROO} \cdot$  позволило выявить факторы, определяющие их антиоксидантную активность.

Установлено, что введение фрагментов  $-\text{NHR}$  или  $-\text{OH}$  в положение 5 значительно повышает реакционную способность. Для этих групп характерны низкие энергии диссоциации связи  $\text{X}-\text{H}$  ( $<86$  ккал·моль $^{-1}$ ), а сопряженная система цикла обеспечивает эффективную делокализацию спиновой плотности в образующемся радикале. В результате константы скорости взаимодействия ( $k_7$ ) возрастают более чем на порядок по сравнению с незамещёнными аналогами.

Механизм ингибирования чувствителен к кислотно-основным условиям: присутствие оснований увеличивает  $k_7$  пропорционально их основности (Рисунок 21). Данный эффект обусловлен депротонированием ингибитора с образованием более активной анионной формы.

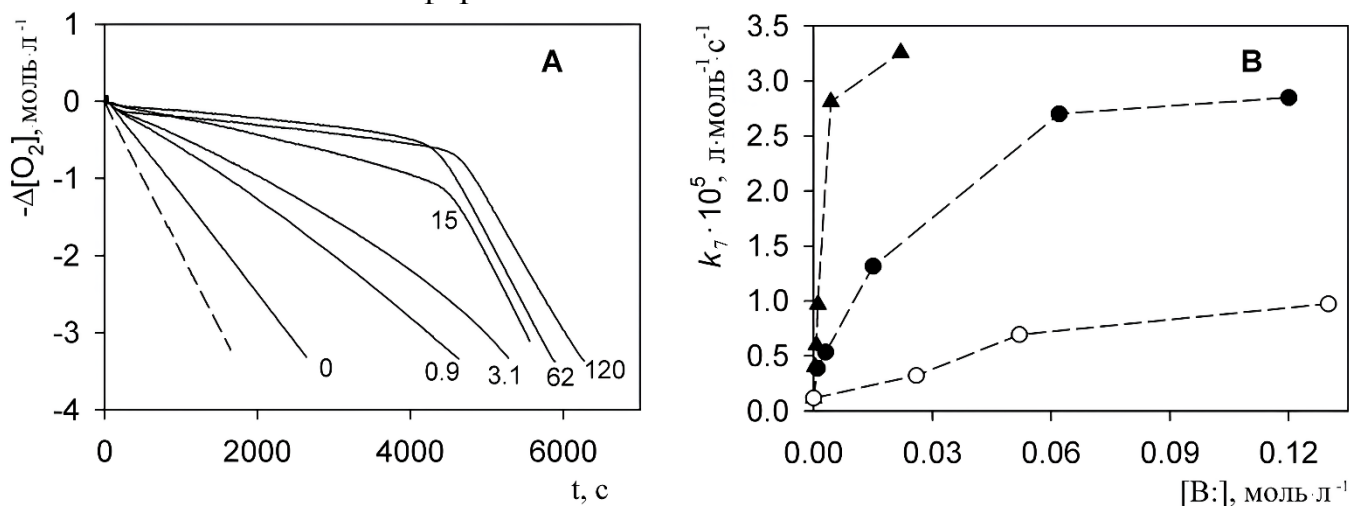
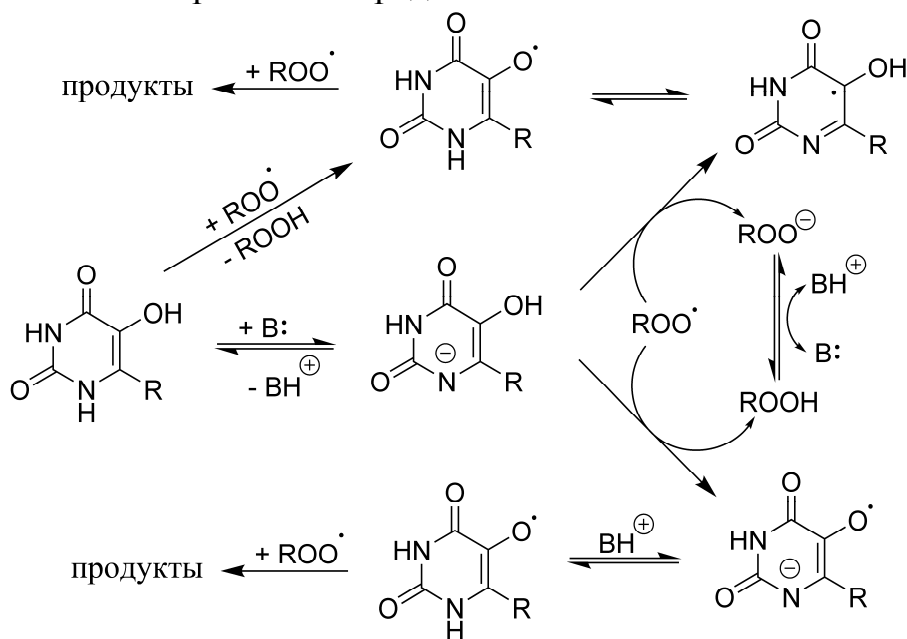


Рисунок 21 – (А) Кинетические кривые поглощения кислорода в процессе инициированного окисления стирола (4.3 М) в ацетонитриле при 30 °С. Инициатор – АИБН,  $5.0 \cdot 10^{-2}$  М. Пунктирная линия – окисление без добавок. Сплошные линии – окисление в присутствии 5-гидрокси-6-метилурацила в концентрации 15 мкМ и пиридина в концентрациях 0–25 мМ (значения указаны на графике).

(В) – Зависимость эффективной константы скорости реакции ингибитора с пероксильными радикалами для 5-гидрокси-6-метилурацила от концентрации азотсодержащих оснований различной основности: 3-бромпиридин ( $\circ$ ), пиридин ( $\bullet$ ), 4-(диметиламино)пиридин ( $\blacktriangle$ ).

Адаптировано с разрешения из [17]. Copyright 2010 American Chemical Society.

Кинетические зависимости согласуются с механизмом, включающим стадию предварительного кислотно-основного равновесия. Возможны два конкурирующих канала: последовательный перенос протона и электрона (SPLET) и перенос атома водорода или согласованный перенос протона и электрона (НАТ/РСЕТ). Однако совокупность экспериментальных данных и квантово-химических расчётов свидетельствует о доминировании механизма НАТ/РСЕТ от депротонированной формы ингибитора. Образующийся анион характеризуется повышенной донорной способностью и структурно близок к аскорбат-аниону, для которого аналогичный механизм установлен в апротонных средах.



*Адаптировано с разрешения из [17]. Copyright 2010 American Chemical Society.*

Показано, что введение карбоксильной группы приводит к резкому снижению антиоксидантной активности вследствие образования внутримолекулярной водородной связи с гидроксильной группой в положении 5, что затрудняет перенос атома водорода и подавляет основной реакционный канал.

Таким образом, реакционная способность 5-гидроксипроизводных пиридин-4(3H)-она по отношению к пероксильным радикалам определяется их протонированным состоянием. В присутствии оснований формируется анионная форма, обладающая существенно более высокой антиоксидантной активностью, при этом основной вклад в ингибирование вносит перенос атома водорода (НАТ/РСЕТ) с возможным сопутствующим участием SPLET-механизма. Учитывая, что при физиологическом pH доля анионных форм может быть значительной, полученные результаты важны для понимания антиоксидантных свойств и биологической активности производных пиридин-4(3H)-она.

Далее исследованы метилированные производные пиридин-4(3H)-онов, выбранные в качестве упрощённых модельных систем. Их структура исключает наличие сложных таутомерных и кислотно-основных равновесий, характерных для неметилированных аналогов, что позволяет корректно анализировать механизмы взаимодействия с пероксильными радикалами без влияния конкурирующих форм в растворе.

Для оценки реакционной способности использованы расчётные значения активационных барьеров. Учитывая возможный многоконфигурационный характер

волновой функции при отрыве атома водорода (аналогично фенольным антиоксидантам), выбор адекватного квантово-химического метода является принципиальным. На основании литературных данных для расчётов выбран метод M05/MG3S, обеспечивающий точность, сопоставимую с многофакторными методами уровня MRMP2.

Показано, что реакция пероксильного радикала с 5-гидрокси- и 5-аминопроизводными урацила протекает через образование предреакционного водородно-связанного комплекса ( $\text{ROO}\cdots\text{H}-\text{X}$ ,  $\text{X} = \text{O}, \text{N}$ ) с последующим переносом атома водорода в переходном состоянии. Расчёты в газовой фазе демонстрируют слабую корреляцию высот барьеров с экспериментальными значениями констант скорости ( $R^2 \approx 0.4$ ), что указывает на существенную роль сольватации.

С учётом высоких дипольных моментов пиримидинового ядра ( $\mu \approx 5 \text{ D}$ ) и значительной поляризации переходного состояния (до 12–14 D), дальнейшее моделирование выполнено с использованием континуальной модели сольватации SMD в хлорбензоле ( $\epsilon = 5.7$ ), адекватно воспроизводящей условия эксперимента.

Установлено, что влияние растворителя носит избирательный характер. Для 5-гидроксипроизводных учёт сольватации приводит к снижению активационного барьера на 1.4–2.1 ккал·моль<sup>-1</sup>, тогда как для 5-аминопроизводных эффект практически отсутствует. Это различие обусловлено внутримолекулярной водородной связью в гидроксипроизводных: в газовой фазе она стабилизирует плоскую конформацию ( $\varphi \approx 0^\circ$ ), тогда как в переходном состоянии требуется поворот O–H-группы на 50–70°, сопряжённый с дополнительным энергетическим вкладом, частично компенсируемым в растворе (Рисунок 22).

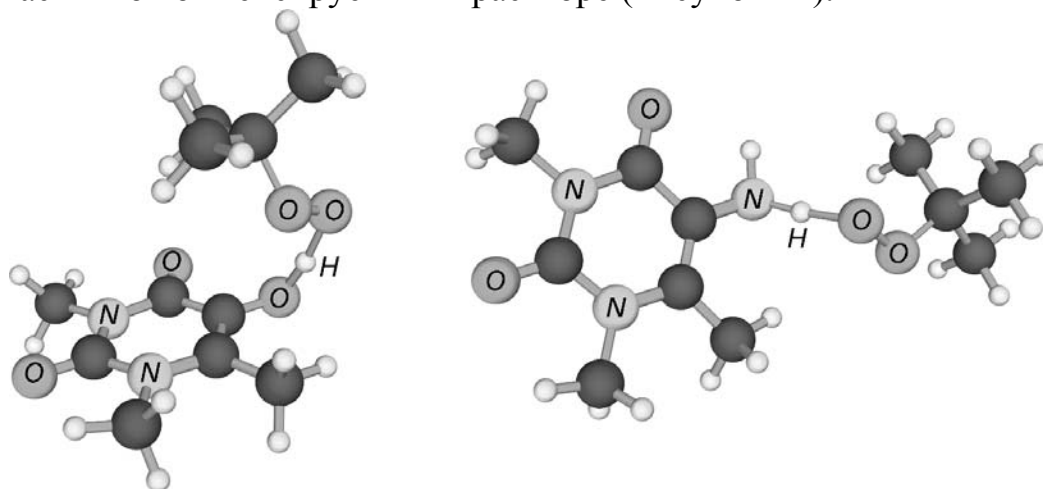


Рисунок 22 – Геометрии переходных состояний реакции отрыва атома водорода пероксильным радикалом от молекул 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила (а) и 5-амино-1,3,6-триметилурацила (б). Методом SMD(хлорбензол)–M05/MG3S.

Полученные значения свободных энергий активации демонстрируют хорошую линейную корреляцию с экспериментальными константами скорости (Рисунок 23), что подтверждает адекватность выбранного теоретического подхода.

Установлено, что исследованные производные урацила относятся к ингибиторам средней реакционной способности. Введение метильного заместителя в положение С(6) оказывает разнонаправленное влияние: для 5-аминопроизводных наблюдается усиление прооксидантных свойств, связанное с генерацией активных радикальных частиц (включая супероксид-анион/гидропероксильный радикал),

тогда как для 5-гидроксипроизводных отмечается повышение антиоксидантной эффективности.

Показано, что использование простых термодинамических дескрипторов (энергии диссоциации X–H-связей, потенциалы ионизации), широко применяемых для фенолов и ароматических аминов, не обеспечивает удовлетворительного согласия с экспериментальными данными для производных пиримидин-4(3*H*)-она. Наилучшая точность достигается при прямом расчёте активационных барьеров методом SMD-M05/MG3S, позволяющим воспроизводить экспериментальные константы скорости с погрешностью порядка 0.5–1.0 ккал·моль<sup>-1</sup>.

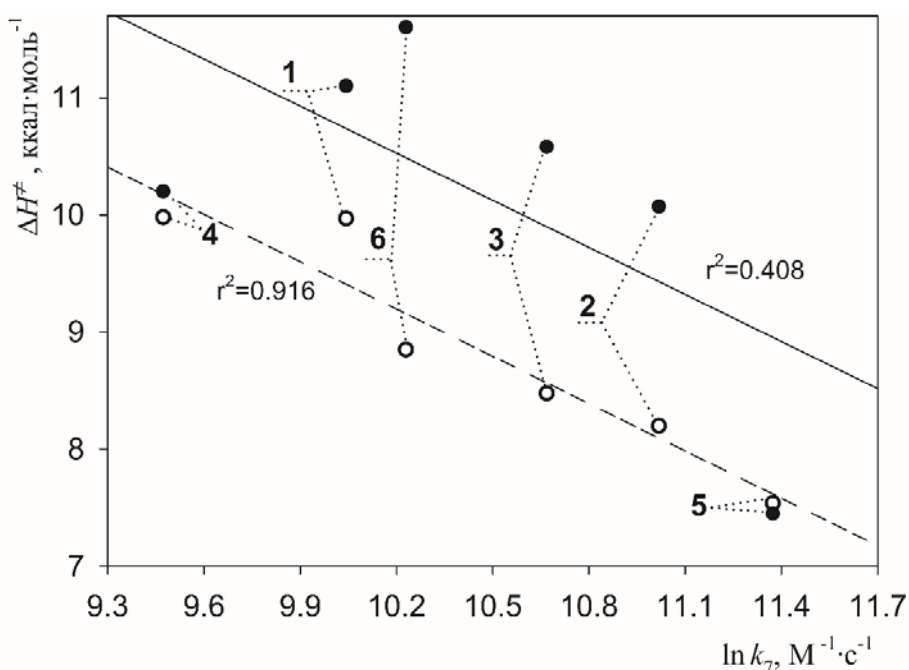


Рисунок 23 – Корреляция между экспериментальным значением  $\ln k_7$  и расчетной величиной  $\Delta H^\ddagger$  рассчитанной методом M05/MG3S для отрыва водорода от OH и NH группы *t*-BuOO• радикалом (● - в газовой фазе; ○ - в растворе хлорбензола с использованием модели SMD; 1 – 1,3-диметил-5-гидроксиурацил, 2 – 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил, 3 – 1,3-диметил-5-гидрокси-6-фенилурацил, 4 – 1,3-диметил-5-аминоурацил, 5 – 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил, 6 – 2,5-диметил-4-гидрокси-3(2*H*)-фуранон).

## 2.2 Гидроксифураноны и пиран-4-оны

Несмотря на наличие отдельных экспериментальных данных, сопоставимые количественные характеристики, позволяющие напрямую сравнивать реакционную способность гидроксифуранонов и пиран-4-онов, практически отсутствовали. В связи с этим проведено систематическое исследование их антиоксидантной активности в условиях модельных радикально-цепных процессов автоокисления.

Для предварительной оценки реакционной способности выполнены квантово-химические расчёты энергий диссоциации O–H-связей с использованием композитного метода G4 и метода DFT (M06-2X/MG3S) представлены на рисунке 24.

Показано, что замена одной из гидроксильных групп на метильный заместитель (переход от аскорбиновой кислоты к сотолон) приводит к увеличению

энергии разрыва O–H-связи примерно на 5 ккал·моль<sup>-1</sup>. При этом наличие дополнительного атома кислорода во втором цикле практически не влияет на прочность связи и находится в пределах погрешности расчёта.

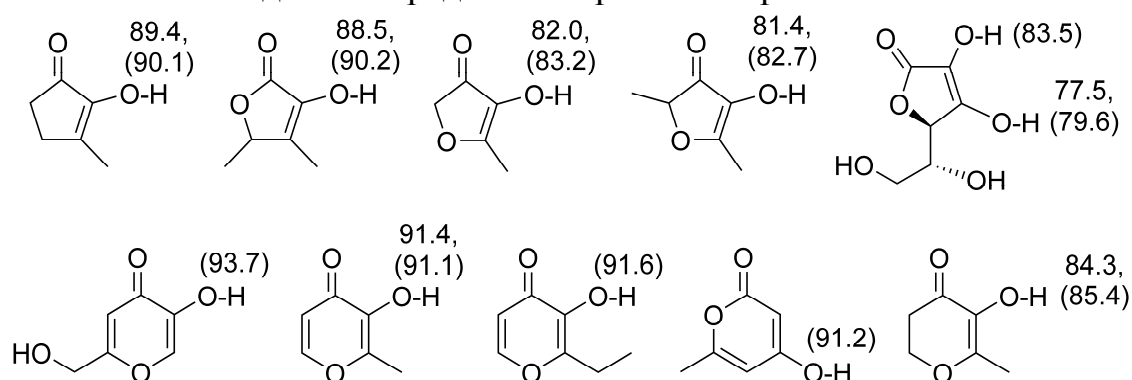


Рисунок 24 – Прочность O–H-связей (298 K) производных фуранона и пирана по данным расчетов методами G4 и M06-2X/MG3S (значения в скобках).

Установлено, что ключевым структурным фактором, определяющим термодинамическую лёгкость отрыва атома водорода, является наличие фрагмента **C(O)–CR=CR–OH**, обеспечивающего эффективную делокализацию неспаренного электрона в образующемся радикале. Среди пятичленных гетероциклов наименьшие значения энергии диссоциации O–H-связи, близкие к таковым для аскорбиновой кислоты, выявлены для 4-гидрокси-5-метилфуран-3-она и клубничного фуранона. Для пиран-4-онов аналогичная стабилизация выражена существенно слабее: лишь дигидромальтол характеризуется относительно низкой прочностью O–H-связи, тогда как для остальных соединений данного класса значения превышают 88 ккал·моль<sup>-1</sup>, что указывает на их низкую ингибирующую способность.

Экспериментально подтверждено, что заметной антиоксидантной активностью обладает только 4-гидрокси-5-метил-2,3-дигидрофуран-3-он (клубничный фуранон), который замедляет окисление стирола уже при концентрациях  $\geq 3 \cdot 10^{-5}$  М. Другие исследованные соединения (кленовый лактон, этилмальтол, 4-гидрокси-2,3-диметил-2H-фуран-5-он) в аналогичном диапазоне концентраций практически не влияют на кинетику поглощения кислорода.

Константа скорости реакции клубничного фуранона с пероксильными радикалами при окислении стирола составляет  $2.7 \times 10^4$  М<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup> в хлорбензоле и  $2.1 \times 10^4$  М<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup> в ацетонитриле (323 K), при стехиометрических коэффициентах ингибирования  $f = 0.17$  и  $0.66$  соответственно. Данные значения ниже, чем для аскорбиновой кислоты ( $k \approx 1.4 \times 10^5$  М<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>), но сопоставимы с характеристиками пространственно затруднённых фенолов. При этом значения  $f$  демонстрируют сходство с аналогичными параметрами для производных аскорбиновой кислоты.

Анализ сольватационных эффектов показал, что прочность внутримолекулярной водородной связи между гидроксильной и карбонильной группами существенно зависит от среды. В газовой фазе её энергия составляет около 6.2 ккал·моль<sup>-1</sup>, тогда как в хлорбензоле снижается до  $\sim 3.0$  ккал·моль<sup>-1</sup> (SMD–M05/MG3S), что свидетельствует о конкуренции внутримолекулярных и межмолекулярных взаимодействий. Аналогичный эффект ранее наблюдался для 5-гидроксипроизводных пиримидин-4(3H)-она.

Таким образом, установлено, что антиоксидантная активность гидроксифуранонов и пиран-4-онов в реакциях с пероксильными радикалами определяется преимущественно термодинамической доступностью отрыва атома водорода и степенью делокализации неспаренного электрона в образующемся радикале. Наиболее эффективными ингибиторами среди исследованных соединений являются гидроксифураноны, содержащие сопряжённый фрагмент  $C(O)-CR=CR-O-$  обеспечивающий пониженную энергию диссоциации  $O-H$ -связи. Для пиран-4-онов в большинстве случаев характерны более высокие значения энергий разрыва связи и, как следствие, низкая ингибирующая способность. Показано, что вклад сольватации и внутримолекулярных водородных связей является существенным фактором для реакционной способности (Рисунок 23), однако он не изменяет выявленные структурные закономерности.

### 2.3 Эдаравон, синтез и реакционная способность его аминопроизводных

Пятичленные гетероциклические соединения, содержащие фрагмент  $N-N$  в кольце, представляют собой важный класс биологически активных веществ, обладающих, в том числе, антиоксидантными свойствами. Среди них Эдаравон (3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-он, Радикава) выделяется как эффективный антиоксидант и нейропротектор, применяемый при лечении ишемического инсульта и бокового амиотрофического склероза. В связи с этим в данном разделе исследованы антиоксидантные свойства эдаравона и его аминопроизводных, включая 3-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-5-ол, 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-3-ол, а также их синтетический предшественник – 2-циано-*N'*-фенилацетогидразид.

Разработан эффективный метод синтеза аминопроизводных, основанный на проведении реакции при повышенном давлении (7 катм) без растворителя и катализатора. В этих условиях выход 2-циано-*N'*-фенилацетогидразида достигает 96 %, а его последующее превращение в 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-3-ол в условиях основного катализа протекает с выходом до 83 %. Общий выход целевого продукта составляет до 80 %, что существенно превышает значения, характерные для ранее описанных методов (~39 %). Квантово-химический анализ (SMD-M06-2X/MG3S) показывает, что процесс протекает преимущественно под кинетическим контролем с реализацией путей с минимальными энергетическими барьерами.

Механизм ингибирования радикально-цепного окисления эдаравоном и его аминопроизводными исследован в системе автоокисления тетрагидрофурана, инициированного АИБН, с привлечением квантово-химического моделирования. Антиоксидантная активность оценивалась по константам скорости взаимодействия с пероксильными радикалами и стехиометрическим коэффициентам ингибирования.

Показано, что исследованные соединения реагируют с пероксильными радикалами с константами порядка  $(2-4) \times 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  (Таблица 4), что сопоставимо с активностью классических фенольных антиоксидантов. Значения коэффициента ингибирования  $f$  лежат в диапазоне 1–2 и зависят от концентрации ингибитора ( $In-H$ ) вследствие конкуренции реакций перекрёстной гибели ( $ROO\cdot + In\cdot$ ) и квадратичного обрыва ( $In\cdot + In\cdot$ ). При увеличении концентрации ингибитора возрастает вклад рекомбинации радикалов ингибитора, что приводит к снижению наблюдаемого значения  $f$ .

Для установления механизма реакции рассмотрены два предельных пути: перенос атома водорода (НАТ/PCET) и одноэлектронный перенос (SET). Экспериментально в смесях THF–H<sub>2</sub>O и THF–D<sub>2</sub>O обнаружен выраженный кинетический изотопный эффект (снижение константы скорости в 5 раз при замене H<sub>2</sub>O на D<sub>2</sub>O), что указывает на участие разрыва X–H-связи в лимитирующей стадии и подтверждает механизм переноса атома водорода.

Таблица 4 – Стехиометрические коэффициенты ингибирования и константы скорости реакции с пероксильными радикалами тетрагидрофурана при 309 К для производных пиразолона и прекурсора.

№	Соединение	$fk_7, M^{-1} c^{-1}$	$f$
1	Эдаравон	$(4.4 \pm 0.5) \times 10^4$	1.1-2.0*
2	5-амино-3-гидрокси-1-фенил-1 <i>H</i> -пиразол	$(2.7 \pm 0.5) \times 10^4$	1.1 ± 0.1
3	3-амино-1-фенил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ола	$(1.9 \pm 0.3) \times 10^3$	1.0 ± 0.3
4	2-циано- <i>N'</i> -фенилацетгидразид	$(2.4 \pm 0.3) \times 10^4$	1.1 ± 0.1

Примечание – \* - зависит от концентрации соединения.

Квантово-химические расчёты (SMD-M06-2X/MG3S) и анализ ЯМР спектров показали, что в растворе эдаравон и его аминопроизводные существуют в виде нескольких таутомерных форм, распределение которых определяется природой растворителя. Наиболее реакционноспособными являются таутомеры, содержащие O–H и N–H-фрагмент в пиразольном кольце; для них характерны низкие барьеры активации и термодинамически выгодный отрыв атома водорода пероксильным радикалом. Вклад C–H-связи в положении 4 является второстепенным вследствие более высоких активационных барьеров.

Рассчитанные потенциалы ионизации нейтральных форм существенно превышают соответствующие значения для  $\alpha$ -токоферола, что делает механизм прямого одноэлектронного переноса маловероятным. В то же время для анионных форм, возможных в водных средах, снижение потенциала ионизации допускает дополнительный вклад SET-механизма.

Таким образом, установлено, что ингибирование радикально-цепного окисления эдаравоном и его аминопроизводными протекает преимущественно по механизму переноса атома водорода от таутомерных форм, содержащих слабые X–H-связи (X: O, N). Реакционная способность определяется совокупностью факторов, включающих таутомерное равновесие, энергию разрыва X–H-связи и высоту активационного барьера. Полученные результаты демонстрируют ключевую роль таутомерии и структуры гетероциклического ядра в формировании антиоксидантной активности и могут быть использованы для направленного конструирования новых эффективных ингибиторов.

### 3 Взаимодействие диоксида хлора с силанами и алканами

Отдельный раздел работы посвящён исследованию реакционной способности диоксид хлора в процессах окислительно-радикальных превращений силанов и алканов. Выбор ClO<sub>2</sub> в качестве реагента обусловлен его уникальной электронной структурой: это нейтральный радикал с выраженными акцепторными свойствами и высокой окислительной способностью, способный инициировать цепные процессы

как через перенос электрона, так и посредством отрыва атома водорода. Несмотря на широкое применение диоксида хлора в водоочистке и органическом синтезе, механизмы его взаимодействия с  $\sigma$ -связями Si–H, Si–Si и C–H остаются недостаточно изученными.

**Реакция диоксида хлора с гидросиланами.** Экспериментально установлено, что взаимодействие  $\text{ClO}_2$  с гидросиланами протекает уже при комнатной температуре с образованием силанолов и продуктов дальнейшего окисления кремнийсодержащего центра (см. Таблица 5 и Рисунок 25). Состав продуктов указывает на радикальный характер процесса. Показано, что для силанов, не содержащих донорных заместителей, реализуется преимущественно радикальный механизм (I), тогда как наличие электронодонорных групп и использование полярных растворителей повышают вклад ион-радикального пути (Ia, Рисунок 26).

Таблица 5 – Выход силанолов, силоксанов и силилхлоридов при окислении модельных соединений (эквимольное соотношение реагентов;  $[\text{окислитель}]_0 = 0.4 \text{ M}$ , MeCN, 25 °C).

Силан	Окислитель, условия	Время ч.	Конв., %	Выход продуктов, % <sup>a</sup>		
				$\equiv\text{SiOH}$	$\equiv\text{SiOSi}\equiv$	$\equiv\text{SiCl}$
$\text{Et}_3\text{SiH}$	$\text{ClO}_2$	300	60	19	81	–
$\text{Et}_3\text{SiH}$	$\text{HOCl}^b$	~ 0.003	95	87	3	8
	$\text{ClO}_2$	12	50	59	–	41
		24	67	50	–	50
		48	80	45	–	50
$\text{Me}_2\text{Si(Ph)H}$	$\text{ClO}_2$	200	60	15	75	–
$\text{Me}_2\text{Si(Ph)H}$	$\text{ClO}_2$ , $\text{F}_3\text{CCOOH}$ (1%)	125	92	–	94	–
$\text{Ph}_3\text{SiH}$	$\text{ClO}_2$	200	92	93	–	6
$\text{Ph}_3\text{SiH}$	$\text{HOCl}^b$	~ 0.003	98	91	–	4
$(i\text{-Pr}_2\text{SiH})_2\text{O}$	$\text{ClO}_2^b$	330	43	79 (20) <sup>г</sup>		

Примечание – <sup>a</sup> Выход приведен на израсходованный субстрат; <sup>b</sup> ацетонитрил/вода = 10/1 (об.); <sup>в</sup> 2 экв.; <sup>г</sup> выход силоксанола и силоксандиол приведен в скобках.

После образования силильного радикала его дальнейшая эволюция определяется конкуренцией реакций с  $\text{ClO}_2$  и молекулярным кислородом. Термодинамический анализ показывает, что присоединение  $\text{ClO}_2$  является более энергетически выгодным (Таблица 6; реакция II) по сравнению с взаимодействием с  $\text{O}_2$  (реакция IIIa). С учётом того, что концентрация  $\text{ClO}_2$  в эксперименте на два порядка превышает содержание растворённого кислорода, вклад реакции с  $\text{O}_2$  можно считать несущественным.

Ключевым интермедиатом процесса является силильный эфир хлористой кислоты ( $\equiv\text{Si-OCl=O}$ ). Его термодинамическая устойчивость существенно зависит от строения субстрата (Таблица 6; реакция III): при переходе от триалкилсиланов к дисиланам стабильность интермедиата снижается, причём в растворе этот эффект усиливается (до  $\sim 15 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ ). Соответственно, наблюдаемое ускорение окисления для более замещённых систем (в частности, содержащих

триметилсилильные группы) связано с пониженной устойчивостью промежуточных эфиров хлористой кислоты.

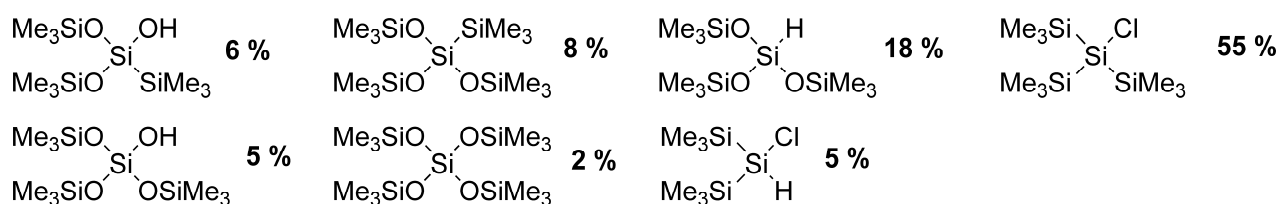


Рисунок 25 – Продукты окисления трис(триметилсил)силана в растворе ацетонитрила при 25 °С ([окислитель]<sub>0</sub>/[субстрат]<sub>0</sub> = 1.3/1; [окислитель]<sub>0</sub> = 0.4 М).

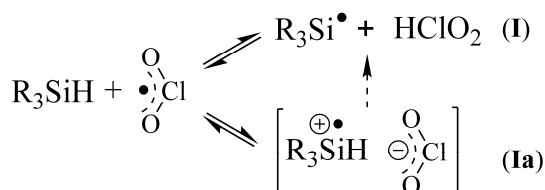


Рисунок 26 – Возможные направления реакции диоксида хлора.

Таблица 6 – Энтальпии реакций при окислении триорганосиланов диоксидом хлора.

Реакция	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	ΔH <sub>298</sub> , ккал·моль <sup>-1</sup>			
				G4	G3	M05/MG3S	SMD(MeCN)–M05/MG3S
<b>I</b>	Me	Me	Me	22.1	22.0	25.7	21.4
	Me <sub>3</sub> C	Me	Me		21.9	25.6	21.5
	Me <sub>3</sub> Si	Me	Me		18.0	21.3	17.3
<b>Ia</b>	Me	Me	Me	174.5	175.2	170.5	58.4
	Me <sub>3</sub> C	Me	Me			142.5	35.4
	Me <sub>3</sub> Si	Me	Me			131.9	27.6
<b>II</b>	Me	Me	Me	-87.0	-89.5	-77.8	-79.4
	Me <sub>3</sub> C	Me	Me		-90.1	-77.6	-78.9
	Me <sub>3</sub> Si	Me	Me		-85.5	-72.8	-73.4
<b>IIa</b>	Me	Me	Me	-62.1	-63.0	-54.3	-56.9
	Me <sub>3</sub> Si	Me	Me		-57.5	-49.0	-50.8
<b>III</b>	Me	Me	Me	30.8	32.0	25.6	26.5
	Et	Et	Et		32.8	25.4	24.7
	Me <sub>3</sub> C	Me	Me		32.5	24.5	17.8
	Me <sub>3</sub> Si	Me	Me		27.3	19.8	9.5
<b>IV</b>	Me	Me	Me	2.6	3.9	0.9	1.4
	Me <sub>3</sub> Si	Me	Me		5.5	2.5	2.1
<b>V</b>	Me	Me	Me	-1.9	-0.8	0.7	-2.7
	Me <sub>3</sub> C	Me	Me		-0.9	0.5	-2.6
	Me <sub>3</sub> Si	Me	Me		-4.8	-3.8	-6.8

Гидролиз силильного хлоритного эфира термодинамически возможен (Таблица 6; реакция IV), однако добавление воды (до 5 %) практически не влияет на кинетику и состав продуктов, что свидетельствует о низкой скорости данного канала по сравнению с основным путём превращений.

Дальнейшая трансформация интермедиатов сопровождается образованием монооксида хлора, который либо димеризуется с образованием нерадикальных продуктов, либо вступает в реакции отрыва атома водорода с образованием хлорноватистой кислоты (Таблица 6; реакция V).

Установлено, что для соединений, содержащих связи Si–H, ключевой стадией является отрыв атома водорода с образованием силильного радикала, тогда как для дисиланов существенный вклад вносит ион-радикальный механизм внедрения атома кислорода. Влияние заместителей носит выраженный характер: электронодонорные группы (в частности, фрагмент Me<sub>3</sub>Si–) облегчают одноэлектронный перенос и могут способствовать образованию ион-радикальных интермедиатов на стадиях инициирования или развития цепного процесса.

**Окисления C–H связей диоксидом хлора.** В настоящее время активно разрабатываются методы непосредственной трансформации метана, этана и прочих алифатических углеводородов в высококачественные соединения, включая спирты, альдегиды, кетоны и карбоновые кислоты, пригодные для применения в роли жидких энергоносителей и исходных веществ в химической и фармацевтической отраслях.

В данном разделе проведена теоретическая оценка возможности окисления насыщенных углеводородов диоксидом хлора и исследованы механизмы его взаимодействия с третичными C–H-связями с использованием высокоточных квантово-химических методов (G4, G3, M05-2X и SMD–M05-2X).

Показано, что, аналогично гидросиланам, реакция может протекать по двум предельным механизмам (Таблица 7): радикальному (отрыв атома водорода; реакция I) и ион-радикальному (одноэлектронный перенос; реакция Ia). Расчёты свидетельствуют, что термодинамически наиболее предпочтительным является путь отрыва атома водорода, тогда как механизм одноэлектронного переноса характеризуется высокой эндотермичностью и, соответственно, маловероятен для алканов в рассматриваемых условиях.

На примере 2-(триметилсилил)пропана показано, что реакция отрыва атома водорода энергетически выгоднее на 17.8 ккал·моль<sup>-1</sup> даже в полярном растворителе (ацетонитрил). Для других исследованных соединений различие в энтальпиях альтернативных путей ещё более существенно. Минимальное значение энтальпии реакции отрыва водорода получено для кумола (8.6 ккал·моль<sup>-1</sup>), что согласуется с экспериментальными данными о способности алкилароматических соединений окисляться диоксидом хлора без дополнительного инициирования.

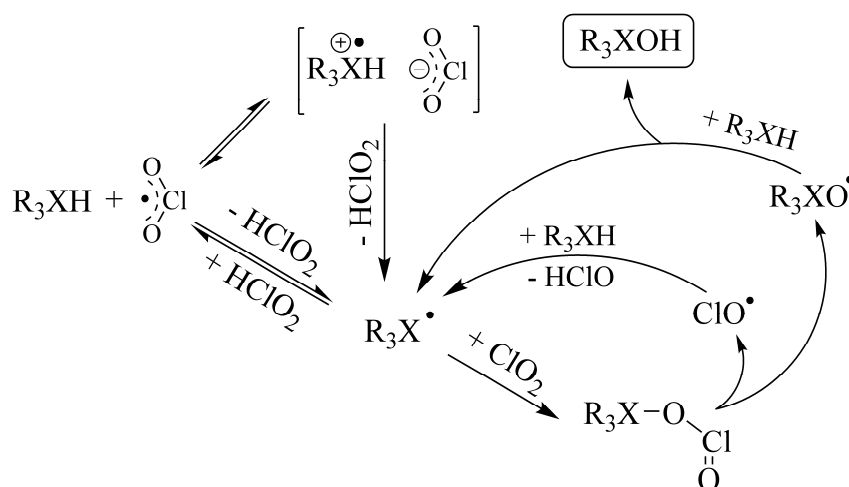
Дальнейшая эволюция образующихся алкильных радикалов определяется конкуренцией реакций с диоксидом хлора и молекулярным кислородом. Как и в случае силанов, последующие превращения могут быть описаны цепной схемой радикальных процессов, включающей образование и распад алкилхлоритных интермедиатов, а также стадии продолжения цепи.

Расчётные энтальпии ключевых стадий демонстрируют хорошую воспроизводимость при использовании различных квантово-химических подходов, что подтверждает надёжность полученных выводов.

Таблица 7 – Энтальпии взаимодействия диоксида хлора с некоторыми алканами рассчитанные на различных уровнях теории (в скобках приведена энтальпия сольватации).

Реакция	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	$\Delta H_{298}$ , ккал·моль <sup>-1</sup>			
				G4	G3	M05-2X	SMD(MeCN)–M05-2X
<b>I</b>	H	H	H	32.9	31.7	31.8	28.8 (-3.0)
	H	H	Me	29.1	28.6	27.5	23.9 (-3.6)
	H	Me	Me	26.2	26.4	24.5	20.7 (-3.8)
	Me	Me	Me	24.4	24.9	23.0	18.8 (-4.2)
	Me <sub>3</sub> C	Me	Me		24.8	22.7	18.8 (-3.9)
	Me <sub>3</sub> Si	Me	Me		21.0	20.2	16.3 (-4.0)
	Ph	Me	Me		16.5	12.8	8.6 (-4.2)
<b>II</b>	H	H	H	242.9	240.2	237.3	96.3 (-141.0)
	H	H	Me	218.2	216.4	209.0	81.2 (-127.8)
	H	Me	Me	203.4	204.9	197.9	73.1 (-124.8)
	Me	Me	Me	190.8	201.9	183.6	66.8 (-116.8)
	Me <sub>3</sub> C	Me	Me		166.9	158.6	49.0 (-109.6)
	Me <sub>3</sub> Si	Me	Me		149.6	141.4	34.1 (-107.3)
	Ph	Me	Me		151.4	146.7	41.9 (-104.8)

Теоретический анализ показал, что в газовой фазе путь, связанный с переносом электрона, характеризуется существенно более высокими энергетическими затратами по сравнению с гомолитическим разрывом связей Si–H и C–H. В полярной среде наблюдается относительная стабилизация заряженных частиц, приводящая к снижению энергетических барьеров ион-радикальных процессов, однако и в этих условиях радикальный механизм остаётся термодинамически и кинетически предпочтительным. Полученные расчетные данные хорошо согласуются с экспериментальными результатами и позволяют сформировать целостное представление о механизме окислительных превращений силанов и алканов под действием диоксида хлора, представленном на следующей схеме:



Сопоставление результатов, полученных для различных классов соединений, позволяет сформулировать следующие обобщения:

- Взаимодействие диоксида хлора с силанами и алканами протекает преимущественно по радикальному механизму, инициируемому отрывом атома водорода от субстрата с образованием силильных или алкильных радикалов.
- Окисление силанов и алканов сопровождается образованием нестабильных эфиров хлористой кислоты, последующие превращения которых приводят к формированию продуктов. Стабильность промежуточных соединений является ключевым фактором, определяющим скорость и направление процесса.
- Электронные и стерические свойства заместителей при реакционном центре существенно влияют на реакционную способность субстратов, изменяя как энергетические характеристики элементарных стадий, так и распределение продуктов. Введение электронодонорных групп способствует облегчению одноэлектронного переноса и может усиливать вклад ион-радикальных каналов на отдельных стадиях.
- Квантово-химические расчёты подтверждают реализуемость предложенного механизма и демонстрируют преимущество гомолитического пути по сравнению с ион-радикальным сценарием для большинства исследованных систем, обеспечивая количественное согласие с экспериментальными кинетическими и термодинамическими данными.

Таким образом, в главе 3 проведено систематическое исследование реакционной способности диоксида хлора по отношению к кремнийорганическим соединениям и насыщенным углеводородам с привлечением экспериментальных и квантово-химических методов. Установлены общие закономерности взаимодействия  $\text{ClO}_2$  с  $\sigma$ -связями Si–H, Si–Si и C–H, показана доминирующая роль радикальных процессов и выявлено влияние структуры субстрата и условий среды на механизм и кинетику реакций. Полученные результаты существенно расширяют представления о химии диоксида хлора как высокоактивного радикального окислителя и создают основу для его целенаправленного применения в органическом и кремнийорганическом синтезе.

### Заключение

В настоящей диссертационной работе выполнено комплексное экспериментально-теоретическое исследование механизмов, кинетики и закономерностей окислительных превращений органических и кремнийорганических соединений при взаимодействии с тремя классами активных форм кислорода: диоксиранами, диоксидом хлора ( $\text{ClO}_2$ ) и пероксильными радикалами ( $\text{ROO}^\bullet$ ). Основная цель – получить количественно и механистически обоснованную картину окислительных процессов и предложить практические рекомендации по выбору окислителя и управлению селективностью, которая достигнута посредством сочетания кинетических экспериментов, анализа продуктов и квантово-химического моделирования.

До начала настоящего исследования в научной литературе имелась фрагментарная информация о реакционной способности отдельных классов органических соединений в реакциях с диоксиранами, диоксидом хлора и пероксильными радикалами. В то же время механизмы окисления кремнийорганических соединений данными окислителями, особенно в органических

средах, были изучены недостаточно. Отсутствовало систематическое количественное описание влияния природы X–Н связи ( $X = C, Si$ ), электронных и стерических факторов, а также условий реакции на энергетические профили элементарных актов, кинетические параметры и селективность окислительных превращений. Это существенно ограничивало возможности прогнозирования реакционной способности и рационального выбора окислителя для селективных превращений.

Установлено, что ключевым фактором реакционной способности диоксиранов является их склонность к гомолитическому разрыву связи O–O с образованием бирадикальных интермедиатов, дальнейшая эволюция которых определяется условиями среды и природой субстрата. Показано, что при окислении C–H связей реализуется механизм переноса атома водорода, при этом последующие превращения промежуточных частиц определяют селективность и направление процесса. Полученные результаты позволяют описать конкуренцию молекулярных и радикальных каналов и выявить факторы, управляющие их соотношением.

Для Si–H связей экспериментально и с помощью ДФТ расчётов обоснован механизм согласованного O-внедрения с образованием силанолов; рассчитанные энергии переходных состояний и экспериментальные кинетические параметры показали хорошее согласование для ряда триорганосиланов, что усиливает прогностическую ценность расчётной части работы. В ряде случаев для кремнийорганических субстратов наблюдаются механистические особенности, включая радикально-цепные процессы приводящих к силоксанам.

В случае диоксида хлора продемонстрировано, что при окислении триорганосиланов (содержащих Si–Si, Si–H связи) и низкомолекулярных органических субстратов возможна конкуренция радикального и ион-радикального (одноэлектронного) каналов. Анализ показывает, что соотношение вкладов контролируется электронной природой X–H связи и полярностью среды: при наличии у реакционного центра электронодонорных заместителей способных стабилизировать катион-радикалы возрастает вклад одноэлектронного переноса, тогда как для насыщенных углеводородов более характерен классический радикальный H-перенос. На основании совокупности кинетических данных, состава продуктов и расчётов предложена обобщённая механистическая схема окисления с участием  $ClO_2$ , объясняющая наблюдаемые различия в кинетике и составе продуктов.

Для процессов с участием пероксильных радикалов выявлены закономерности, связывающие строение неароматических ингибиторов (производные пиримидин-4(3H)-она, гидроксифураноны, пиразолоновые соединения, включая эдаравон и аминоксиды) с их антиоксидантной активностью. Установлено, что эффективность ингибирования определяется, прежде всего, энергией разрыва связей X–H ( $X = O, N$ ) и особенностями электронной структуры молекул, включая наличие таутомерных форм. Показано, что ряд исследованных соединений проявляет высокую реакционную способность по отношению к пероксильным радикалам.

Методологически показано, что сочетание экспериментальной кинетики и расчётов (ДФТ и композитных методов) воспроизводит ключевые активационные

барьеры и относительные энергии интермедиатов. Это подтверждает прогностическую роль вычислительных подходов при выборе направлений синтеза и оптимизации условий реакций, а также делает возможной предиктивную оценку селективности для смежных субстратов.

Ключевая концептуальная идея, вытекающая из работы и подтверждённая экспериментально и расчётно, состоит в следующем: механизмы O-переноса (диоксираны), H-переноса ( $\text{ROO}\cdot$ ) и электронного-переноса ( $\text{ClO}_2$ ) не являются взаимоисключающими; они могут сосуществовать и конкурировать между собой. Это многообразие элементарных актов предопределяет сложность окислительных систем и требует учета их соотношения при планировании селективных трансформаций, выборе ингибиторов и при масштабировании процессов. Концепция объединяет наблюдаемые феномены и предоставляет практические критерии для рационального выбора окислителя в зависимости от природы субстрата и условий реакции.

Полученные результаты расширяют фундаментальные представления о механизмах радикально-цепных и ион-радикальных реакций в конденсированных средах, уточняют критерии перехода между различными типами окислительных механизмов и формируют основу для дальнейшего развития теории окислительных процессов в органических и кремнийорганических системах. Практическая значимость работы определяется возможностью применения полученных количественных кинетических и энергетических характеристик окислительных процессов для их физико-химического моделирования, прогнозирования селективности и оптимизации условий протекания реакций в гомогенных системах, что позволяет снижать объём экспериментальных исследований при разработке технологических режимов и выбирать условия, обеспечивающие минимизацию побочных радикально-цепных процессов.

### **Ограничения и перспективы дальнейших исследований**

Экспериментальные исследования выполнены преимущественно на модельных органических и кремнийорганических соединениях, что обеспечивает корректность сопоставления кинетических и расчётных данных, однако может сужать область прямой экстраполяции полученных закономерностей. Перенос установленных кинетических и энергетических параметров на полимерные, многокомпонентные, гетерогенные и биомолекулярные системы требует дополнительной валидации с учётом диффузионных ограничений, тепловых эффектов, изменения локальной полярности среды.

Ограничением также является использование преимущественно стационарных кинетических схем и квазистационарных приближений при описании радикально-цепных процессов. Для более полного понимания динамики окислительных систем в реальных условиях необходим переход к макрокинетическому моделированию, учитывающему различные эффекты.

Квантово-химическое моделирование выполнено для отдельных реакционных каналов и типовых субстратов; дальнейшее развитие требует расширения расчётных исследований с использованием более высоких уровней теории и учёта специфических эффектов растворителя, а также динамических методов

моделирования для анализа конкурирующих путей на поверхности потенциальной энергии.

В качестве перспективных направлений дальнейших исследований представляются:

- расширение номенклатуры субстратов с переходом от модельных систем к функциональным материалам, полимерным и гибридным композициям;
- исследование каталитических, фотохимических и электрохимических способов активации окислительных процессов с целью управляемого изменения механизма элементарного акта;
- разработка и валидация многостадийных макрокинетических моделей для прогнозирования скорости, селективности и тепловых эффектов при масштабировании процессов;
- количественная оценка устойчивости и безопасности окислительных систем, включая анализ условий перехода к неконтролируемым радикально-цепным режимам.

В целом выполненная диссертационная работа представляет собой завершённое фундаментальное исследование, в котором получены новые количественные данные о механизмах и кинетике окислительных процессов. Сформированная физико-химическая концепция взаимосвязи элементарных актов вносит вклад в развитие химической кинетики сложных реакционных систем и физической органической химии.

### Выводы

1. Установлено, что первичным актом термического распада трёхчленных диоксиранов в растворе является гомолитический разрыв связи O–O с образованием короткоживущего *бис*-оксильного бирадикального интермедиата. Дальнейшее развитие процесса (мономолекулярный распад либо инициирование радикально-цепной реакции) определяется природой растворителя, концентрацией кислорода и строением исходного кетона.
2. Показано, что при окислении C–H связей диоксиранами лимитирующей стадией является перенос атома водорода от субстрата к окислителю с образованием бирадикального интермедиата. Его последующее превращение определяет селективность и механизм процесса и может протекать либо через формирование свободнорадикальных интермедиатов, либо по механизму S<sub>N</sub>2-замещения, соответствующему переносу атома кислорода. Установлена корреляция между экспериментальными активационными параметрами и рассчитанными значениями энергии Гиббса для переходного состояния.
3. Экспериментально и с применением квантово-химических расчётов обоснован механизм окисления Si–H связей диоксиранами, протекающий по механизму переноса атома кислорода с образованием соответствующих силанолов. Рассчитанные энергетические параметры переходного состояния переноса атома кислорода согласуются с экспериментально полученными кинетическими параметрами для ряда триорганосиланов. При этом в отдельных случаях наблюдается незначительный вклад радикального канала.

4. Показано на основе анализа экспериментальных данных и квантово-химического моделирования, что формирование связей C–O в элементарной стадии, образования эпоксидов при окислении диоксиранами C=C связей, происходит несинхронно. Переходное состояние имеет несимметричный характер и частично бирадикальную природу. Экспериментальные данные по реакционной способности субстратов лучше описываются в рамках модели несимметричного переходного состояния, чем модели симметричного согласованного механизма эпексидирования.
5. На основании совокупности экспериментальных и квантово-химических данных показано, что окисление C–H, Si–H и Si–Si связей диоксидом хлора протекает по конкурирующим радикальному и ион-радикальному механизмам, включающим элементарные акты переноса атома водорода, одноэлектронного переноса и переноса атома кислорода. Соотношение вкладов этих каналов определяется природой субстрата, полярностью среды и способностью субстрата стабилизировать промежуточные радикальные и катион-радикальные частицы: (i) при увеличении электродонорности заместителей на кремнии возрастает вклад одноэлектронного переноса; (ii) неполярные среды способствуют протеканию реакции по радикальному механизму (отрыв атома водорода), тогда как полярные среды – по ион-радикальному; (iii) полученные кинетические параметры согласуются с термодинамическими характеристиками соответствующих реакционных стадий.
6. Установлено, что в системе ингибированного радикально-цепного окисления модельных органических субстратов производными гидроксифуранона, пиразолона, 5-гидрокси- и 5-амино-пиримидин-4(3H)-она лимитирующей стадией является перенос атома водорода от молекулы ингибитора к пероксильному радикалу (ROO•). Определены константы скорости этой элементарной стадии для ряда ингибиторов. Выявлены структурно-кинетические корреляции между строением ингибиторов и их реакционной способностью, подтверждённые квантово-химическими расчётами (природа заместителей, электронные параметры, прочность связи N–H/O–H и термодинамические характеристики переходных состояний). Полученные кинетические параметры могут быть использованы при кинетическом моделировании процессов ингибированного окисления в гомогенных системах. На основании выявленных закономерностей сформулированы принципы целенаправленного конструирования низкотоксичных антиоксидантов.
7. Разработаны и апробированы практические методики: (а) синтеза 5-гидроксипроизводных урацила в водной среде; (б) селективного эпексидирования полиненасыщенных жирных кислот с последующей трансформацией в индивидуальные моно-*транс*-изомеры; (в) высокобарического (7–10 катм) синтеза производных 2,4-дигидро-3H-пиразол-3-онов, обеспечивающего суммарные выходы 80–96 %. Предложенные методические подходы характеризуются высокой воспроизводимостью, регио- и стереоселективностью, что определяет их технологическую перспективность.

**Основное содержание работы изложено в следующих работах:**

*Статьи в рецензируемых научных журналах:*

1. Grabovskii S.A., Antioxidant Mechanism of Edaravone and Its Amine Analogs: Combined Kinetic and DFT Study / **S.A. Grabovskii**, A.R. Migranov, L.R. Yakupova, N.M. Andriyashina, R.L. Safiullin // *Bioorganic Chemistry*. – 2025. – Vol. 167. – P. 109270. DOI: 10.1016/j.bioorg.2025.109270.
2. Migranov A.R., 6-Amino-5-hydroxy-2,3-dimethylpyrimidin-4(3*H*)-one as an Oxidation Inhibitor / A.R. Migranov, L.R. Yakupova, R.L. Safiullin, **S.A. Grabovsky** // *Kinetics and Catalysis*. – 2025. – V. 66. – N. 3. – P. 280-285. DOI: 10.1134/S0023158424602420.
3. Grabovskii S.A., High-Pressure Pathway in the Two-Stage Synthesis of 5-Amino-3-Hydroxy-1-Phenyl-1*H*-Pyrazole / **S.A. Grabovskii**, N.M. Andriyashina, A.H. Lobov, R.L. Safiullin // *Letters in Organic Chemistry*. – 2025. – Vol. 22. – No. 5. – P. 372-378. DOI 10.2174/0115701786331865241120043030
4. Якупова Л.Р., Антиоксидантная активность 6-амино-5-гидрокси-2,3-диметилпиримидин-4(3*H*)-она в модельных системах радикально-цепного окисления тетрагидрофурана и метилолеата / Л.Р. Якупова, Р.А. Насибуллина, **С.А. Грабовский**, Р.Л. Сафиуллин // *Кинетика и катализ*. – 2024. – Т. 65. – № 6. – С. 629-636. DOI 10.31857/S0453881124060034
5. Grabovskii S.A., Aromatic cross-conjugated hydrazones as inhibitors of radical chain oxidation of styrene / **S.A. Grabovskii**, I.S. Odin, A.A. Golovanov, A.V. Antipin, R.L. Safiullin // *Kinetics and Catalysis*. – 2024. – Т. 65. – No. 5. – P. 451-457. DOI 10.1134/S0023158424601852
6. Грабовский, С. А. Окисление триорганосиланов и родственных соединений диоксидом хлора / **С. А. Грабовский**, Н. Н. Кабальнова // *Журнал общей химии*. – 2021. – Т. 91. – № 12. – С. 1874–1886.
7. Грабовский, С. А. Ингибирующее действие 4-гидрокси-2,5-диметилфуран-3-она на радикально-цепное окисление стирола / **С. А. Грабовский**, Ю. С. Грабовская, А. В. Антипин, Н. Н. Кабальнова // *Кинетика и катализ*. – 2021. – Т. 62. – № 1. – С. 14–20.
8. Grabovskii S.A., Reactivity of 5-aminouracil derivatives towards peroxy radicals. / **S.A. Grabovskii**, Andriyashina, N.M., Grabovskaya, Y.S., Antipin, A.V., Kabal'nova, N.N. // *Journal of Physical Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 33. – No. 8. – P. e4065, DOI: 10.1002/poc.4065
9. Antipin A.V., Synergistic Effect for a Mixture of 3-Butyl-5-Amino-6-Methyluracil and Butylated Hydroxytoluene during Inhibited Styrene Autoxidation / A.V. Antipin, **S.A. Grabovskii**, Y.S. Grabovskaya, N.N. Kabal'nova // *Kinetics and Catalysis*. – 2020. – Vol. 61. – No. 3. – P. 369-373. DOI: 10.1134/S0023158420030027
10. Grabovskiy S.A., 6-Amino-5-hydroxy-2,3-dimethylpyrimidin-4(3*H*)-one as an efficient inhibitor of free radical oxidation. / **S.A. Grabovskiy**, Y.S. Grabovskaya,

- A.V. Antipin, N.N. Kabal'nova // *Mendeleev Communications*. – 2019. – Vol. 29. – No. 4. – P. 414-416. DOI: 10.1016/j.mencom.2019.07.019
11. Муринов Ю.И., Про- и антиоксидантные свойства производных урацила / Ю.И. Муринов, **С.А. Грабовский**, Н.Н. Кабальнова // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2019. – № 5. – P. 946-954.
  12. Grabovskiy S.A., Effect of the 6-methyl group on peroxy radical trapping by 5-hydroxy and 5-amino-derivatives of 1,3-dimethyluracil / **S.A. Grabovskiy**, A.V. Antipin, Y.S. Grabovskaya, N.M. Andriayshina, O.V. Akchurina, N.N. Kabal'nova // *Letters in Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 14. – No. 1. – P. 24-32. DOI: 10.2174/1570178614666161121123024
  13. Grabovskiy S.A., 5-Substituted uracil derivatives as scavengers of peroxy radicals / **S.A. Grabovskiy**, Y.I. Murinov, N.N. Kabal'nova // *Current Organic Chemistry*. – 2012. – Vol. 16. – No. 20. – P. 2389-2393. DOI: 10.2174/138527212803520056
  14. Grabovskiy S.A., A new synthesis of 5-hydroxy-6-methyluracil / **S.A. Grabovskiy**, Y.I. Murinov, N.N. Kabal'nova // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – Vol. 53. – No. 45. – P. 6025-6028. DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.08.133
  15. Ferreri C., Trans fatty acids: Chemical synthesis of eicosapentaenoic acid isomers and detection in rats fed a deodorized fish oil diet / C. Ferreri, **S.A. Grabovskiy**, M. Aoun, M. Melchiorre, N. Kabal'nova, C. Feillet-Coudray, G. Fouret, C. Coudray, C. Chatgililoglu // *Chemical Research in Toxicology*. – 2012. – Vol. 25. – No. 3. – P. 687-694. DOI: 10.1021/tx200467c
  16. Grabovskiy S.A., 5-Aminouracil as effective inhibitor of peroxy radicals. Experimental and theoretical studies / **S.A. Grabovskiy**, I.G. Konkina, Y.I. Murinov, N.N. Kabal'nova // *Current Organic Chemistry*. – 2012. – Vol. 16. – No. 11. – P. 1447-1452. DOI: 10.2174/138527212800672619
  17. Amorati R., Base-promoted reaction of 5-hydroxyuracil derivatives with peroxy radicals / R. Amorati, L. Valgimigli, G.F. Pedulli, **S.A. Grabovskiy**, N.N. Kabal'nova, C. Chatgililoglu // *Organic Letters*. – 2010. – Vol. 12. – No. 18. – P. 4130-4133. DOI: 10.1021/ol1017245
  18. Lykakis I.N. Separation of cis/trans geometrical fatty acid isomers by silver-exchanged zeolite Y / I.N. Lykakis, C. Ferreri, **S.A. Grabovskiy**, C. Chatgililoglu // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66. – No. 12. – P. 2203-2209. DOI: 10.1016/j.tet.2010.01.032
  19. Grabovskiy S.A., 5-Hydroxy-6-methyluracil, an efficient scavenger of peroxy radical in water / **S.A. Grabovskiy**, A.R. Abdrakhmanova, Y.I. Murinov, N.N. Kabal'nova // *Current Organic Chemistry*. – 2009. – Vol. 13. – No. 17. – P. 1733-1736. DOI: 10.2174/138527209789578081
  20. Ganieva E.S. Oxidation of valeraldehyde by chlorine dioxide / E.S. Ganieva, I.M. Ganiev, **S.A. Grabovskiy**, N.N. Kabal'nova // *Russian Chemical Bulletin*. – 2008. – Vol. 57. – No. 11. – P. 2332-2334. DOI: 10.1007/s11172-008-0331-1
  21. Ganieva E.S., Oxidation of alcohols by chlorine dioxide in organic solvents / E.S. Ganieva, I.M. Ganiev, **S.A. Grabovskiy**, N.N. Kabal'nova // *Russian Chemical*

- Bulletin. – 2008. – Vol. 57. – No. 11. – P. 2328-2331. DOI: 10.1007/s11172-008-0330-2
22. Kabalnova N.N., 5-Hydroxy-6-methyluracil as an efficient scavenger of peroxy radicals / N.N. Kabalnova, **S.A. Grabovskiy**, T.R. Nugumanov, S.P. Ivanov, Yu.I. Murinov // Russian Chemical Bulletin. – 2008. – Vol. 57. – No. 11. – P. 2265-2270. DOI: 10.1007/s11172-008-0318-y
23. Grabovskiy S.A., Oxidation of some cage hydrocarbons by dioxiranes. Nature of the transition structure for the reaction of C-H bonds with dimethyldioxirane: A comparison of B3PW91 density functional theory with experiment / **S.A. Grabovskiy**, A.V. Antipin, E.V. Ivanova, V.A. Dokichev, Y.V. Tomilov, N.N. Kabal'nova // Organic and Biomolecular Chemistry. – 2007. – Vol. 5. – No. 14. – P. 2302-2310. DOI: 10.1039/b707753j
24. Grabovskiy S.A., Epoxidation of polyunsaturated fatty acid double bonds by dioxirane reagent: Regioselectivity and lipid supramolecular organization / **S.A. Grabovskiy**, N.N. Kabal'nova, C. Chatgililoglu, C. Ferreri // Helvetica Chimica Acta. – 2006. – Vol. 89. – No. 10. – P. 2243-2253. DOI: 10.1002/hlca.200690209
25. Grabovskiy S.A., Products, kinetic regularities, and mechanism of thermal decomposition of ethyl(methyl)dioxirane / **S.A. Grabovskiy**, E.A. Markov, A.B. Ryzhkov, N.N. Kabal'nova // Russian Chemical Bulletin. – 2006. – Vol. 55. No. 10. – P. 1780-1787. DOI: 10.1007/s11172-006-0487-5
26. Грабовский С.А., Роль свободных радикалов в реакции диметилдиоксирана с адамантаном / **С.А. Грабовский**, А.В. Антипин, Н.Н. Кабальнова // Кинетика и катализ. – 2004. – Т. 45. – № 6. – P. 859-862.
27. Grabovskii S.A., Kinetic and product studies of the reaction of triorganosilanes with dimethyldioxirane. / **S.A. Grabovskii**, N.N. Kabal'nova, V.V. Shereshovets, C. Chatgililoglu // Organometallics. – 2002. – Vol. 21. No. 17. – P. 3506–3510. DOI: 10.1021/om0200095

*Главы в коллективных монографиях:*

28. Kabalnova N.N., **Grabovskiy S.A.** Interaction of the chlorine dioxide with some organic compounds // Chlorine Properties, Applications and Health Effects / Eds.: R. Mangione, D. Cariyie. Nova Science Publishers Inc. New York: 2011. P. 125-160. ISBN: 978-1614709541
29. Lykakis I.N., **Grabovskiy S.A.**, Perchyonok V.T. Artificial enzymes and free radicals: The chemists perspective // Organic Radical Reactions in Water and Alternative Media / Ed.: J. A. Postigo. Nova Science Publishers Inc. New York: 2011. P. 207-238. ISBN: 978-1612096483
30. **Грабовский С.А.**, Кабальнова Н.Н. Диоксираны в органическом синтезе // Панорама современной химии России. Современный органический синтез. / Химия. Москва: 2003. С. 252-267. ISBN: 5-7245-1227-0.