

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр
Российской академии наук (УФИЦ РАН)
Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН)

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора химических наук

Уфа – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1 Диоксираны: термическая стабильность, механизмы и реакционная способность.....	13
1.1 Распад диоксиранов в растворе	15
1.1.1 Метилэтилдиоксиран	17
1.1.1.1 Продукты термического превращения.....	18
1.1.1.2 Кинетические закономерности	19
1.1.1.3 Механизм реакции	22
1.1.1.4 Теоретическое исследование изомеризации метилэтилдиоксирана в сложные эфиры	28
1.1.2 Циклогексилидендиоксиран.....	31
1.1.2.1 Продукты распада циклогексилидендиоксирана в циклогексаноне	32
1.1.2.2 Кинетические закономерности распада циклогексилидендиоксирана.....	32
1.1.2.3 Механизм распада	35
1.1.3 Общие особенности термического распада диоксиранов	37
1.2 Диоксираны как окислительные реагенты	40
1.2.1 Окисление карбоциклических углеводов	41
1.2.1.1 Продукты окисления.....	43
1.2.1.2 Кинетические закономерности	44
1.2.1.3 Механизм окисления карбоциклических углеводов.....	46
1.2.1.4 Заключение по окислению карбоциклических углеводов диоксиранами.....	64
1.2.2 Взаимодействие диметилдиоксирана со спиртами.....	64
1.2.2.1 Продукты.....	64
1.2.2.2 Кинетические закономерности	66
1.2.2.3 Механизм реакции	70
1.2.3 Окисление кетонов.....	77
1.2.3.1 Продукты окисления.....	77

1.2.3.2 Кинетические закономерности	79
1.2.3.3 Механизм окисления.....	81
1.2.3.4 Заключение по окислению кетонов.....	86
1.2.4 Окисление кратных связей.....	87
1.2.4.1 Продукты окисления ряда соединений с двойными связями	89
1.2.4.2 Кинетические закономерности	91
1.2.4.3 Механизм процесса	92
1.2.5 Синтез эпоксипроизводных полиненасыщенных жирных кислот.....	98
1.2.5.1 Супрамолекулярная организация как фактор изменения селективности.....	99
1.2.5.2 Эпоксиды, путь к синтезу моно-транс-полиненасыщенных жирных кислот	106
1.2.5.2.1 Разделение <i>цис</i> - и <i>транс</i> -изомеров метиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот	110
1.2.5.2.2 Теоретические исследования комплексообразования ионов Na^+ и Ag^+ с различными геометрическими изомерами метиловых эфиров $\text{C18:1 } \Delta 9$ и $\text{C18:2 } \Delta 9,12$	120
1.2.6 Окисление производных урацила, подход к синтезу 5-гидроксипроизводных.....	124
1.2.6.1 Продукты окисления производных урацила	125
1.2.6.2 Метод синтеза производных 5-гидроксиурацила	127
1.2.7 Окисление силанов и силоксанов	133
1.2.7.1 Продукты окисления.....	133
1.2.7.2 Кинетические закономерности	135
1.2.7.3 Механизм процесса окисления	138
1.3 Заключение по первой главе	147
ГЛАВА 2 Взаимодействие пероксильных радикалов с неароматическими ингибиторами	150
2.1 Производные пиримидин-4(3 <i>H</i>)-она	152
2.1.1 Продукты окисления.....	154
2.1.2 Механизм реакции	156
2.2 Гидроксифураноны и пиран-4-оны	178
2.2.1 Энергия диссоциации О–Н связей в гидроксифуранонах и пиран-4-онах.....	180

2.2.2 Кинетические параметры при ингибировании окисления	182
2.2.3 Квантово-химическое моделирование	184
2.3 Эдаравон (3-Метил-1-фенил-2-пиразолин-5-он, Радикава), синтез и реакционная способность его аминопроизводных	188
2.3.1 Высокобарический путь в синтезе 5-амино-3-гидрокси-1-фенил-1 <i>H</i> -пиразола	189
2.3.2 Кинетика ингибирования свободно-радикального окисления тетрагидрофурана	196
2.3.3 Механизм ингибирования окисления эдаравоном и его аминопроизводными	198
2.4 Заключение по второй главе	204
ГЛАВА 3 Взаимодействие диоксида хлора с силанами и алканами	207
3.1 Продукты окисления силанов	208
3.2 Механизм процесса окисления силанов	210
3.3 Теоретическое изучение окисления насыщенных углеводородов диоксидом хлора	222
3.4 Заключение по третьей главе	230
ГЛАВА 4 Экспериментальная часть	234
4.1 Окисление с использованием диоксиранов	234
4.1.1 Окисление карбоциклических соединений	234
4.1.2 Методика проведения квантово-химических расчетов	236
4.1.3 Окисление спиртов	238
4.1.4 Окисление кетонов	238
4.1.4 Окисление олефинов	238
4.1.5 Эпоксидирование ненасыщенных соединений	239
4.1.6 Синтез моно-транс изомеров 5,8,11,14,17-эйкозапентаеновой кислоты	242
4.1.7 Окисление производных урацила диметилдиоксираном в воде	244
4.1.8 Окисление силанов	246
4.2 Синтез производных 5-гидроксиурацила	246
4.3 Синтез производных 5-аминоурацила	247
4.4 Синтез эдаравона и его аминопроизводных	249

4.5 Метод исследования ингибирующей активности соединений	251
4.6 Окисление диоксидом хлора	251
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	252
ВЫВОДЫ	256
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	258
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	260

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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 О-атома и при этом в ряде случаев реализуют радикальную компоненту (индуцированный гомолиз О–О с образованием бирадикальных интермедиатов), что делает их одновременно мягкими, высокоселективными окислителями (эпоксидирование, гидроксилирование и т.п.), но также способными проводить радикально-цепное окисление. Диоксид хлора (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 (О-перенос, Н-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 С–Н 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 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(3H)-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 и задачи исследования

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.

Для достижения этой цели были решены следующие задачи: 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 С–Н 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 исследования

Заключается в следующих основных положениях:

1. Выявлены закономерности термического распада диалкилдоксиранов, 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 аминокпроизводные), 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 работы

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 механизмических 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 исследования

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

О-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.

Основные 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. Регио-селективность 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(3H)-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.

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, ...».

Апробация работы

Основные результаты работы представлены и доложены на международных конференциях: 3rd 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.), IVth 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

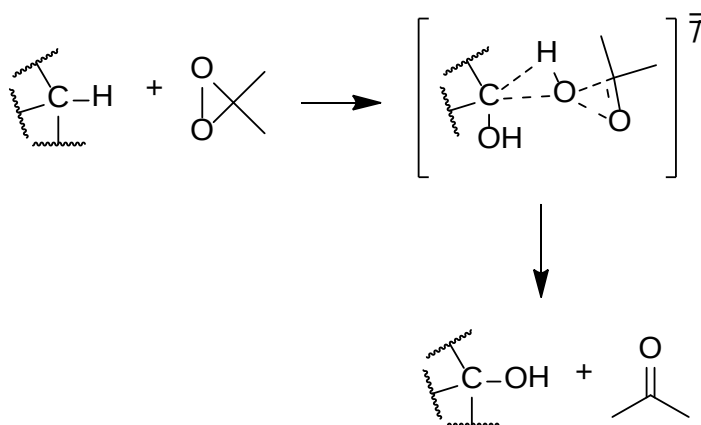
По материалам диссертации опубликовано 27 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки Российской Федерации, а также три главы в монографиях. Из них 6 статей опубликованы в ведущих международных журналах; все 27 статей индексируются в базах данных РИНЦ, Web of Science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

Структура и объём работы

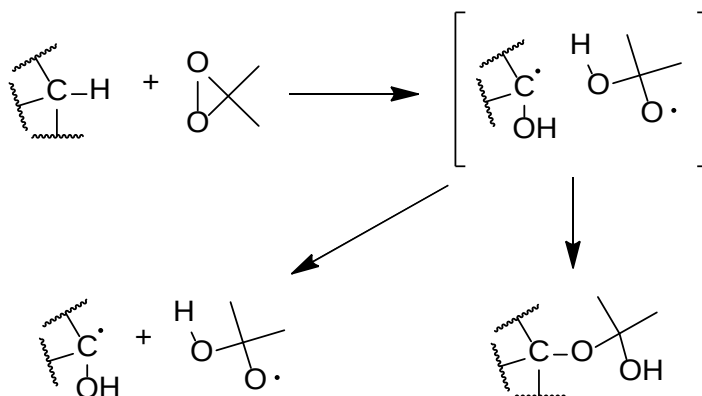
Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов и списка литературы, включающего 490 источников, из них 452 иностранных. Диссертация содержит 91 рисунок и 60 таблиц. Объём работы 300 страницы. В первой главе рассматривается термический распад диоксиранов и их применение как окислителей (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 пириимидин-4(3*H*)-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.

ГЛАВА 1 Диоксираны: термическая стабильность, механизмы и реакционная способность

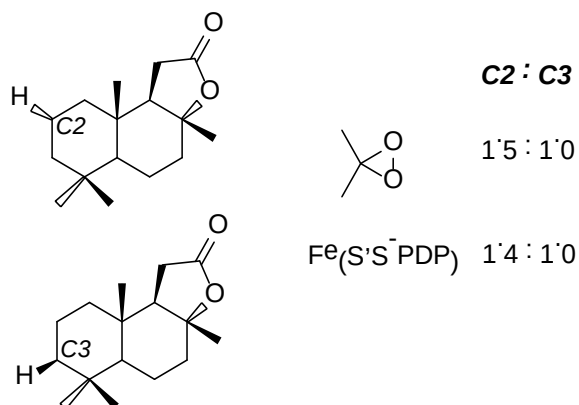
Химические реакции с переносом атома кислорода остаются одними из наиболее важных трансформаций как в органическом синтезе, так и в биохимическом окислении. Одно из давних представлений о том, как протекают такие реакции, заключается в том, что пероксиды по определению являются электрофильными по своей природе, несмотря на очевидное присутствие соседствующих электроотрицательных атомов кислорода, обладающих неподелёнными парами электронов. Это особенно сбивает с толку, если учесть, что многие нуклеофилы, такие как амины, фосфины и сульфиды, также обладают неподелёнными парами электронов. Этот вопрос был поднят в литературе несколько десятилетий назад [1] в связи с необычной реакционной способностью пероксидов с трёхчленным кольцом (диоксиранов), для которых эта нестыковка наиболее ярко выражена. На примере реакции эпоксицирования C=C-связей описание диоксирана как электрофила или нуклеофила было поставлено под сомнение [2]. Эти синтетически полезные окислители могут легко эпоксицировать алкены, но также обладают способностью окислять неактивированные C–H связи в алифатических углеводородах с чрезвычайно высокой селективностью (третичные/вторичные/первичные C–H связи) и высоким выходом в мягких условиях [3; 4; 5; 6]. Реагенты, такие как диметилдиоксиран и его трифторметильное производное (ТФД), могут быть выделены в виде растворов и достаточно стабильны, чтобы оставаться в растворе инертного растворителя (например, тетрахлорметана или фтортрихлорметана) в течение нескольких дней при комнатной температуре [7; 8]. Согласованный механизм «внедрения» атома кислорода диоксирана был принят в течение многих лет как химиками-экспериментаторами [9; 10; 11; 12; 13; 14], так и теоретиками [1; 15], которые основывались в своих выводах на убедительных экспериментальных данных, таких как второй порядок реакции, ~100% сохранение конфигурации при переносе атома кислорода в C–H связь и соответствующий первичный кинетический изотопный эффект.



В то же время группа авторов работ [10; 13; 16; 17] предположила механизм индуцированного молекулами субстрата гомолиза O–O связи, в результате которого образуются радикальные интермедиаты. Эти интермедиаты могут либо рекомбинировать, образуя полуацеталь, либо генерировать свободные радикалы вне клетки.



Было высказано предположение, что время жизни этих радикальных промежуточных продуктов слишком коротко, чтобы их можно было обнаружить, но несмотря на это, они могут приводить к образованию продуктов свободно-радикальных процессов. Образование соединений, получаемых в результате радикального процесса, можно увеличить, проводя реакцию в анаэробных условиях, или уменьшить, подавляя эти процессы в аэробных условиях или в присутствии ловушек радикалов. Баумстарк с соавторами также склонны считать, что доминирующим процессом является отрыв атома водорода с участием 1,3-диоксил-бирадикала при окислении альдегидов и спиртов [18; 19; 20]. Данные соображения впоследствии не получили широкого развития, и принятие согласованного механизма «внедрения» атома кислорода диоксирана оставалось в моде в течение многих лет. Точные детали стадии активации C–H диоксиранами остаются предметом разногласий из-за существующих доказательств в пользу как радикального, так и нерадикального механизмов. По-видимому, ДМД не действует как электрофил при окислении насыщенных углеводородов. Вероятно, при взаимодействии с насыщенными углеводородами диоксираны претерпевают индуцированный гомолитический разрыв связи O–O и реагируют в форме бисоксильного бирадикала, что чаще всего называют механизмом «отскока кислорода» (в иностранной литературе – «oxygen rebound») [10; 13; 16; 17], который обычно принимается для окисления с участием оксо-комплексов железа. Следует отметить, что селективность при окислении (3aR,5aS,9aS,9bR)-3a,6,6,9a-тетраметилдекагидронафто[2,1-b]фуран-2(1H)-она диметилдиоксираном [21] и комплексом железа Fe(S,S-PDP) [22] близки:



Типичные представления о необычной химической реакционной способности диоксиранов основаны на том, что они традиционно считались «сильно напряжёнными циклическими пероксидами» благодаря своей структуре, позволяющей им даже окислять насыщенные углеводороды. Однако энергия напряжения для ДМД составляет примерно 11 ккал·моль⁻¹ [23] по расчётам с *гем*-диметилзамещёнными эталонными молекулами. В действительности полная энергия ДМД на 2.6 ккал·моль⁻¹ (CBS-APNO) ниже, чем у его изомерного пятичленного циклического пероксида 1,2-диоксациклопентана. Высокая реакционная способность ДМД обусловлена относительно слабой пероксидной связью, что связано с уникальной электронной структурой, способствующей лёгкому гомолизу связи O—O. Образование прочной π -связи C=O, вероятно, также способствует экзотермичности реакции.

1.1 Распад диоксиранов в растворе

Авторы работы [24] были первыми, кто предположил, что диоксираны могут относительно легко подвергаться гомолизу по O—O связи с образованием промежуточного бирадикального интермедиата ($\bullet OCH_2O\bullet$). Расчеты электронной структуры исходного диоксирана, выполненные методом GVB(7), показали, что разрыв пероксидной связи по $(\sigma\pi)(\sigma\pi)$ типу, приводит к четырем парам бирадикальных состояний. В этом основополагающем исследовании Годдард и Хардинг проницательно предположили, что диоксильная бирадикальная форма, возникающая из диоксиметана в результате гомолитического разрыва связи O—O, может иметь отношение и к химии исходного диоксирана. В последующих расчетах (GVB(3)-CI) авторы [25] высказали мнение, что бирадикал с самой низкой энергией был всего на 11.1 ккал·моль⁻¹ выше диоксирана в основном состоянии. Кремер с соавторами сообщил об энтальпии активации для превращения диоксирана в его бирадикальный интермедиат, но отметил, что исходный диоксиран только 1.2 ккал·моль⁻¹ стабильнее [26]. Основное состояние диоксиметана представляет собой синглетный бирадикал ($^1A_1$), который следует называть как 2π -конфигурация и имеет две атомные p-орбитали π -типа на кислороде, каждая из которых занята неподеленной парой электронов кислорода в плоскости трехчленного кольца.

Расчеты CCSD(T)/cc-VTZ2P+f,d предсказывают, что диоксиран будет на $27.3 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ более стабильным, чем соответствующий карбонилоксид и диоксирановое кольцо имеет энергию напряжения равную $26.4 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ [26], так же как у циклопропана $26.5 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ или оксирана $27.6 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ [27; 28]. Поскольку триоксолан обладает более высокой энергией напряжения $33 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$, разумно предположить, что специфические электронные эффекты уравнивают напряжение трехчленных циклических молекул циклопропана, оксирана, диоксирана и что C–H связи в циклических молекулах берут на себя одну из этих уравнивающих функций. Действительно, адиабатические частоты растяжения C–H связей и силовые константы [29], которые характеризуют меру прочности связи CH, уменьшаются в порядке циклопропана, оксирана, диоксиран, что совместно с повышенной возможностью делокализация электронов неподеленной пары O на σ^* (CH) орбитали и большая электроноакцепторная способность атома углерода в диоксиране по сравнению с таковой в оксиране или циклопропане.

Гомолиз связей O–O в диоксиране, по данным расчетов методом MR-AQCC, вполне возможен при комнатной температуре, поскольку энтальпия активации для этого процесса составляет $18 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$, длина O–O связи в переходном состоянии $2 \text{ \AA}$. Метод B3LYP прогнозирует значения от 19.6 до $21.7 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$, что на удивление хорошо совпадает с расчетами высокого уровня сложности с учетом того факта, что в волновой функции переходного состояния, образующегося бирадикала преобладают две конфигурации, одна из которых соответствует $^1A_1, 4\pi$ и другая $^1A_1, 2\pi$ (возбужденное состояние) [26]. Метод B3LYP допускает вклад возбужденных конфигураций, обусловленный триплетным загрязнением волновой функции. Методы, основанные на теории функционала плотности, менее чувствительны к триплетному загрязнению, что подтверждает оправданность их применения в данном случае. Метод B3LYP описывает как изомеризацию, так и раскрытие диоксиранового цикла с разумной точностью, которая достаточна для исследования соответствующих процессов.

Для диметилдиоксирана распад хорошо изучен, как экспериментально [30], так и с использованием теоретических методов [26]. Гомолиз связей O–O в ДМД на уровне B3LYP/6-31G(d,p) проходит с барьером в $23.1 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$. Связь O–O удлиняется в этом процессе с 1.462 в диоксиран до $2.019 \text{ \AA}$ в переходном состоянии, которое проявляет сильный бирадикальный характер с $\langle S^2 \rangle = 0.8607$. Это ПС гомолиза связи O–O связано с минимумом, соответствующим бирадикалу, который находится на $19.39 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ выше ДМД в основном состоянии и имеет довольно длинную связь O–O, равную $2.301 \text{ \AA}$. Возможно, не менее важно то, что система ДМД – бирадикал имеет барьер для возврата в основное состояние ДМД всего $10.89 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$, а на уровне теории G4 составляет всего $7.81 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$. Однако, следует также подчеркнуть, что

бирадикал имеет очень низкий активационный барьер для миграции метила с образованием метилацетата $3.8 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ [26]. Следовательно, этот промежуточный интермедиат должен иметь очень ограниченное время жизни. Бирадикальный интермедиат на $19.4 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ выше по энергии, чем его относительно реакционно способный предшественник (ДМД). Проверка этой поверхности потенциальной энергии на уровне G4 показывает классический активационный барьер в $28.9 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$, что хорошо согласуется с барьером, получаемым методами ДФТ. При $\Delta G^\ddagger = 28.4 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ (G4) для гомолиза O–O связи можно оценить период полураспада ДМД в несколько дней, предполагая, что радикалы, присутствующие в растворе, также должны способствовать его относительно короткому экспериментальному сроку хранения, как и сообщали авторы работ [10; 13; 30].

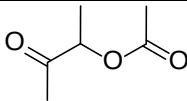
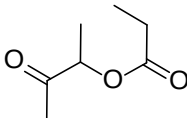
1.1.1 Метилэтилдиоксиран

По возрастанию липофильности после диметилдиоксирана идет метилэтилдиоксиран. Он используется в практике тонкого органического синтеза, в частности для синтеза различных эпоксидов, хотя по реакционной способности он уступает аналогам (ДМД и ТФД). Реакции эпексидирования протекают сравнительно легко при отсутствии сильных акцепторных заместителей или радикалов, создающих стерические препятствия для окислений кратной связи. Поэтому его применение весьма оправдано при окислении двойных связей в ненасыщенных жирных кислотах, их эфирах для получения эпокси- и дигидроксипроизводных, а также окисления фосфорсодержащих соединений [31]. Однако необходимо обладать знаниями по термической стабильности, особенно принимая во внимание пониженную реакционную способность диоксиранового фрагмента, которая вызвана введением более электронодонорного заместителя. Работы по исследованию термической стабильности практически не проводились, исследован только качественный состав продуктов его радикально-цепного превращения при 80°C в $\text{MeC}(\text{O})\text{Et}$ [31]. Данные по устойчивости растворов метилэтилдиоксирана исследователи смогут использовать для подбора оптимальных условий проведения реакций с его участием. В частности, выбирать оптимальные концентрации реагентов, температуру и растворитель для проведения реакции окисления, чтобы доля диоксирана, вовлекаемая в целевой процесс, была наибольшей, и минимизировать канал расходования диоксирана в результате его разложения, особенно если оно протекает, как полагают исследователи в работе [31], по радикально-цепному механизму, который может приводить не только к расходованию окислителя, но и превращению субстрата с образованием большого количества побочных продуктов.

1.1.1.1 Продукты термического превращения

Продукты, образующиеся после полного расходования МЭД в растворе исходного кетона (метилэтилкетон), были изучены в условиях комнатной температуры и при 50 °С, кроме того, для диоксиранов, как было показано ранее, значение имеет присутствие кислорода в растворе [30]. Поэтому, помимо изучения влияния температуры, было исследовано влияние кислорода на продукты, образующиеся при распаде МЭД в растворе метилэтилкетона. Полученные результаты анализа состава продуктов термического превращения собраны в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Состав продуктов, образующихся после полного расходования метилэтилдиоксирана в МЭК.

Т, °С	Условия	Продукт	Выход, %*
10°	$[O_2] > 10^{-3}$ М	MeC(O)OEt	33
		EtC(O)OMe	4
		MeC(O)C(OH)Me	60
10°	$[O_2] < 10^{-5}$ М	MeC(O)OEt	35
		EtC(O)OMe	3
		MeC(O)C(OH)Me	61
50°	$[O_2] > 10^{-3}$ М	MeC(O)OEt	58
		EtC(O)OMe	7
		MeC(O)C(OH)Me	49
		MeC(O)C(O)Me	8
		MeCHO	1
50°	$[O_2] < 10^{-5}$ М	MeC(O)OEt	30
		EtC(O)OMe	2
		MeC(O)OMe	4
		EtC(O)OEt	8
			41
			11

* - в расчёте на исходный диоксиран.

Приведенные в таблице продукты образуются по двум механизмам. Первый – изомеризация (миграция одного из алкильных радикалов метила или этила на пероксидный кислород, сопровождающаяся разрывом напряженного трехчленного цикла по пероксидной О–О связи) диоксирана в сложные эфиры при 10 °С. Второй – при температуре 50 °С, состав продуктов меняется, добавляются продукты окисления растворителя. Представленные в таблице соединения для превращения МЭД в инертной атмосфере, такие как 3-оксобутан-2-илпропионат и 3-оксобутан-2-илацетат, свидетельствуют о наличии реакции радикала растворителя с диоксираном, а в присутствии кислорода образуются окси- и гидроксипроизводные метилэтилкетона, образующиеся в результате окисления диоксираном, либо инициированном им радикально-цепном окислении растворителя кислородом [32]. Вопрос о взаимодействии диоксирана с С–Н связью остается дискуссионным. Существует несколько мнений на этот счет. Первое, окисление протекает по механизму, не предполагающему образование радикалов, протекает перенос кислорода на С–Н связь с образованием новой С–О–Н группы и образованием кетона из циклического пероксида [33]. Второе, вначале образуется бирадикал, который инициирует радикально-цепной процесс [34]. Третье, при реакции диоксирана с С–Н связью образуется пара радикалов, в результате отрыва протона диоксираном от субстрата образуется алкильный радикал, при этом разрыв О–О связи происходит синхронно с отрывом атома водорода с образованием α -гидроксильного радикала [10]. В перечисленных последних двух случаях может протекать инициированное окисление растворителя кислородом [32]. Действительно, в растворах, насыщенных кислородом, кроме продуктов, приведенных в таблице 1.1, обнаружен 2-бутанон-3-ил гидропероксид. Распад МЭД с начальной концентрацией 0.06 моль·л⁻¹ при 30 °С приводит к образованию 0.03 моль·л⁻¹ гидроперекиси. Это факт существования в системе реакции инициирования, более быстрой, чем реакция МЭК с кислородом, которая при данной температуре является недостаточной [32] для появления такого количества продуктов. Такой реакцией в данном случае является взаимодействие МЭД с исходным кетоном (бутаноном).

1.1.1.2 Кинетические закономерности

Расходование МЭД в растворе исходного кетона протекает со скоростью $\sim 9 \times 10^{-7}$ М·с⁻¹ (30 °С, $[O_2]_0 = 10^{-4}$ моль·л⁻¹), в этих условиях за 2.5 часа распадается 12% исходного диоксирана. Кинетические при поддержании концентрации кислорода на этом уровне хорошо описываются в рамках уравнения первого порядка [35]. Однако, принимая во внимание образующиеся продукты, необходимо учитывать, что получаемая константа скорости эффективная ($k_{эфф}$), и в нее входит концентрация растворителя. Если концентрация кислорода не поддерживается

постоянной его подачей в раствор, кинетические кривые имеют два ярко выраженных участка: первый – медленный, а второй – на два порядка быстрее. Снижение концентрации кислорода при продувке раствора аргоном приводит к уменьшению времени первого участка на кинетической кривой (Рисунок 1.1), константа скорости при этом не зависит от концентрации кислорода в диапазоне $8.0 \cdot 10^{-4} - 7.14 \cdot 10^{-3}$ моль·л⁻¹. К сожалению, при температурах выше 40°C в присутствии кислорода не удастся получить хорошо воспроизводимые кинетические данные при высокой степени конверсии диоксирана (кинетические кривые имеют переменный порядок), поэтому эффективные константы скорости определялись на начальных стадиях процесса. По-видимому, это связано с накоплением продуктов окисления растворителя и вовлечением их в процесс. Кроме того, радикалы, образующиеся при распаде гидропероксида, возможно, начинают атаковать диоксиран, что и приводит к отклонению порядка по МЭД от первого.

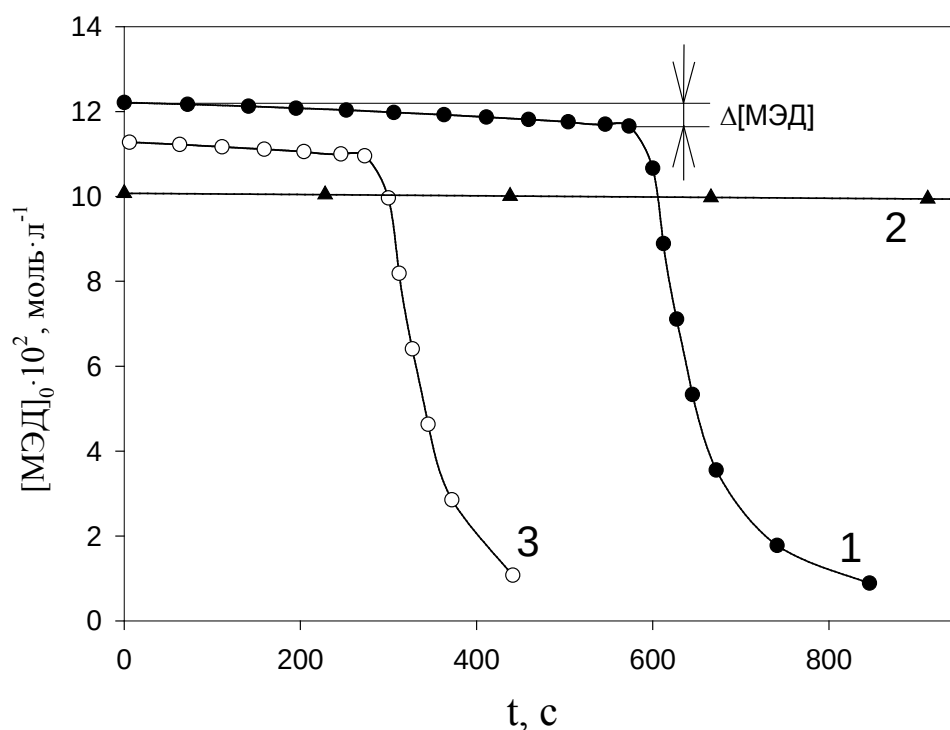


Рисунок 1.1 – Кинетические кривые расходования МЭД при 60°C в растворе метилэтилкетона (1 – $[O_2]_0 = 7.14 \cdot 10^{-3}$ моль·л⁻¹; 2 – в эксперименте $2.0 \cdot 10^{-3} < [O_2] < 7.14 \cdot 10^{-3}$ моль·л⁻¹; 3 – $[O_2]_0 = 3.2 \cdot 10^{-3}$ моль·л⁻¹).

Также могут протекать реакции МЭД с продуктами термоллиза, такими как ацетальдегид, окисление которого, по нашим данным, протекает с константой скорости $10^{-1} - 10^{-2}$ л·моль⁻¹·с⁻¹. Для подтверждения предположения о возможности искажения кинетических данных вследствие распада накапливающейся гидроперекиси проведено исследование ее стабильности. Было установлено, что гидропероксид метилэтилкетона при 60°C за 2 часа расходуется на 30% в присутствии кислорода, а без кислорода на 60%, а при 30°C концентрация гидропероксида не

изменяется. Поэтому резонно предположить, что распад гидропероксида может вносить существенный вклад в общую картину процесса при температурах выше 30°C.

Определение брутто активационных параметров распада метилэтилдиоксирана проводили в диапазоне от 20°C до 60°C в растворе метилэтилкетона насыщенного кислородом, чтобы избежать радикально-цепного расходования диоксирана. Рассчитанные значения предэкспоненциального множителя могут в данном случае свидетельствовать о высокоупорядоченном состоянии главного направления реакции или занижении из-за сложного характера процесса: $\lg k_{\text{эф}} = (7.7 \pm 0.6) - (72 \pm 3)/\theta$, $r = 0.996$; $\theta = 2.303RT$, кДж·моль⁻¹.

Наличие в продуктах превращения МЭД в метилэтилкетоне таких соединений, как 3-гидроксипутанон и бутандион (выход 49%, 8% соответственно) в насыщенных кислородом растворах и 3-ацетокси и 3-пропоксибутанон (выход 41% и 11% соответственно) в обескислороженных растворах указывает на то, что реакция с растворителем вносит значительный вклад в процесс расходования диоксирана. С целью определения кинетических параметров каждого процесса (мономолекулярный распад диоксирана и бимолекулярный с участием растворителя) для ряда температур были измерены константы скорости расходования МЭД в метилэтилкетоне с добавлением различных количеств инертного растворителя – CCl₄. Увеличение степени разбавления растворов МЭД инертным растворителем ведет к закономерному уменьшению $k_{\text{эф}}$ (Рисунок 1.2), что соответствует представлению о конкуренции двух каналов моно- и бимолекулярного расходования МЭД в растворе метилэтилкетона. К аналогичным выводам пришли исследователи при изучении термической стабильности диметилдиоксирана [30].

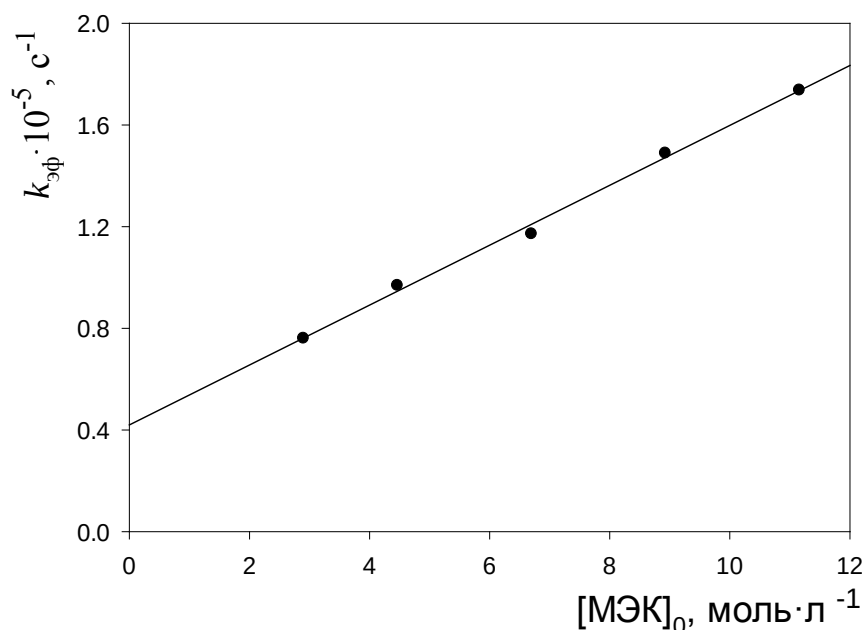


Рисунок 1.2 – Увеличение наблюдаемой константы скорости расходования МЭД от концентрации метилэтилкетона (35°C).

Для каждой исследованной температуры были построены аналогичные зависимости и вычислены константы скорости каждого из процессов (Таблица 1.2): мономолекулярного расщепления МЭД ($k_{\text{изо}}$) и бимолекулярного соответствующего расщеплению в реакции с метилэтилкетонам ($k_{\text{окис}}$).

Таблица 1.2 – Константы скорости мономолекулярного расщепления метилэтилдиоксирана ($k_{\text{изо}}$) и бимолекулярные константы скорости реакции МЭД с метилэтилкетонам ($k_{\text{окис}}$) в диапазоне температур от 10°C до 50°C.

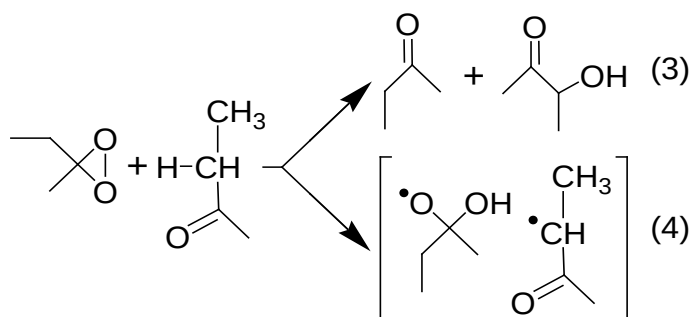
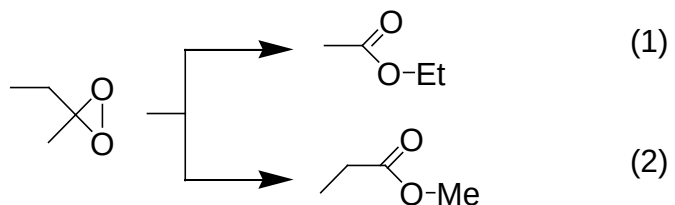
T, °C	$k_{\text{изо}} \times 10^6, \text{с}^{-1}$	$k_{\text{окис}} \times 10^7, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$
10	0.11 ± 0.04	0.27 ± 0.05
15	0.24 ± 0.05	0.56 ± 0.07
25	1.1 ± 0.1	2.3 ± 0.2
35	4.3 ± 0.5	8.4 ± 0.6
42	11.0 ± 0.6	20 ± 1
50	30 ± 0.05	52 ± 0.05
	$\log A = 12.8 \pm 1.7$ $E_a = 107 \pm 9 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$	$\log A = 10.9 \pm 0.4$ $E_a = 100 \pm 3 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$

Активационные параметры, полученные для отдельных реакций (см. таблицу 1.2) значительно ближе к обычным значениям для моно- и бимолекулярных реакций подобного типа [36].

1.1.1.3 Механизм реакции

Метилэтилдиоксиран в растворе метилэтилкетона расщепляется преимущественно по двум направлениям мономолекулярно и в реакции с растворителем (нет значительных искажений на кинетических кривых и продуктов радикально-цепного разложения диоксирана, например 3-ацетоксибутанона). Мономолекулярное расщепление МЭД является реакцией гомолиза диоксирана по слабой O–O связи, приводящей к бирадикалу с последующей его перегруппировкой в сложные эфиры. Ранее расчеты высокого уровня показали на примере диоксирана и ДМД, что данная реакция термодинамически является предпочтительной для гибели бис-оксибирадикала [37; 38; 39; 40; 41; 42]. Небольшой активационный барьер для миграции алкильной группы с углерода на кислород в случае таких бирадикалов [26] сводит к минимуму вероятность участия его в других возможных реакциях, таких как окисление растворителя [43]. Другой возможностью для диоксирана является взаимодействие с МЭК. Этот путь может приводить к образованию свободных радикалов в изучаемой системе. При этом не

исключено, что радикальное направление процесса может идти по скрытному радикальному механизму, т.е. радикальные превращения происходят в клетке растворителя без выхода в объем. В литературе высказаны аналогичные предположения, основанные на результатах термодинамических параметров, рассчитанных квантово-химическими методами [43; 44]. Вышесказанное может быть представлено следующей последовательностью химических реакций:



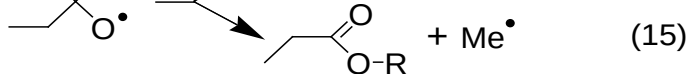
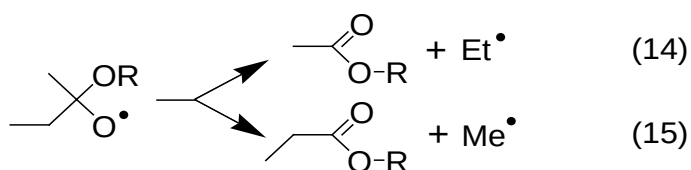
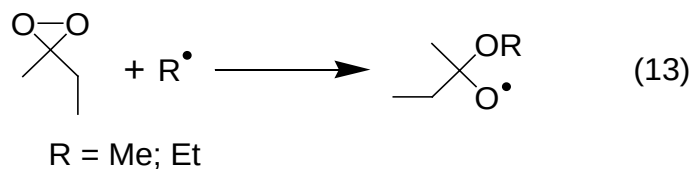
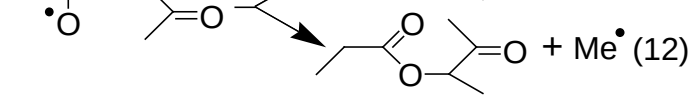
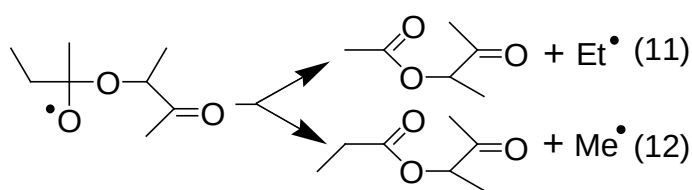
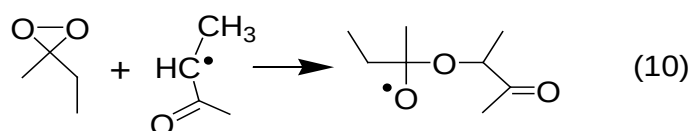
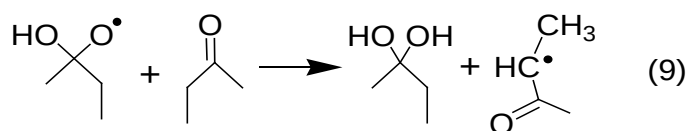
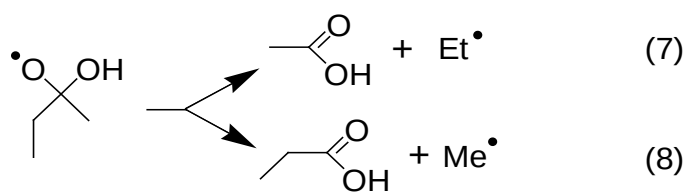
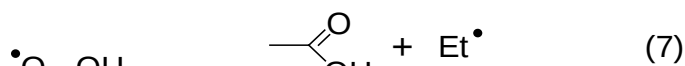
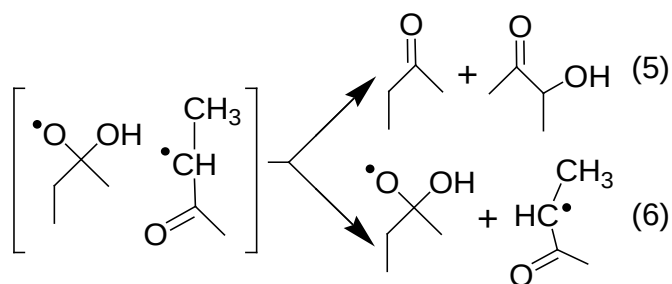
Радикальные превращения, происходящие в клетке по реакции 5, через образование нестабильного 3-(3-гидроксибутан-2-илокси)бутанола-2 в результате рекомбинации радикалов, ведут к тем же самым продуктам, что образуются при окислении метилэтилкетона без образования радикалов по реакции 3. При выходе радикалов из клетки, возможны два направления в зависимости от концентрации кислорода в исследуемой системе.

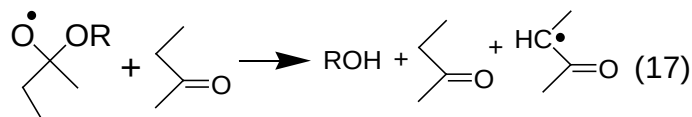
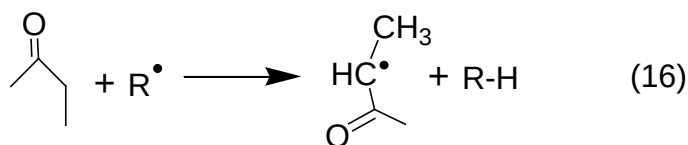
Первое – при концентрации кислорода менее 10^{-5} моль·л⁻¹ алкильные радикалы ведут радикально-цепное расходование диоксирана [30], он относится к быстрым участкам на кинетических кривых термического разложения МЭД (Рисунок 1.1).

Второе – при концентрации кислорода менее $10^{-3} - 10^{-4}$ моль·л⁻¹ углерод-центрированные радикалы с высокой константой скорости $\sim 10^8$ л·моль⁻¹·с⁻¹ дают $\text{ROO}^\bullet$ радикалы, которые дают нерадикальные продукты либо взаимодействуют с растворителем, инициируя окисление МЭК с накоплением соответствующего гидропероксида.

Образующиеся в реакциях 10 и 13 радикалы могут распадаться [45] на карбонильное соединение и алкильный радикал (β -расщепление, реакции 11, 12, 14, 15) или взаимодействовать с растворителем, приводя к спирту и углерод-центрированному радикалу. Отсутствие этилового и метилового спиртов, а также ацетона в продуктах распада МЭД позволяет пренебречь

реакциями оксильных радикалов, образующихся в реакциях 10 и 13 с растворителем. Таким образом, описанный выше механизм может быть представлен следующим набором реакций:





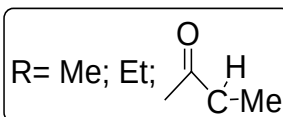
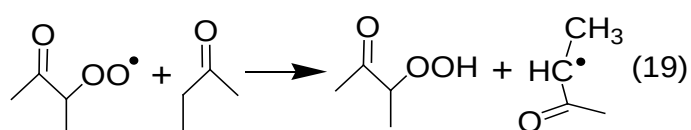
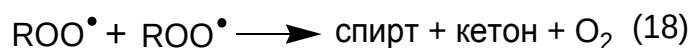
В случае радикально-цепного процесса расходования МЭД цепь ведут алкильные радикалы (метильный, этильный и 2-оксобутан-3-ильный радикалы), обрыв цепей происходит по классическим реакциям рекомбинации углерод-центрированных радикалов с удлинением углеродной цепочки либо по реакции диспропорционирования. Для процесса с участием ДМД преобладает рекомбинация метильного с 2-оксопропан-1-ильным радикалом (*кросс-рекомбинация*) [30], возможно, этот процесс является преобладающим и в данной системе.

Константа скорости обрыва атома водорода от МЭК метильным радикалом (реакция 16) равна $1.4 \cdot 10^4 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ [46], в то время как для оценки константы скорости реакции (13) можно использовать значение для реакции с ДМД $\sim 10^5 - 10^6 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ [47; 48]. Используя приведенные выше значения, можно оценить соотношение скоростей реакций (13) и (16) как $0.5 \div 10^{-2}$, что хорошо согласуется с результатами анализа продуктов распада (Таблица 1.4). Реакционная способность этильного радикала немного уступает метильному, однако можно предположить, что соотношение реакций (13) и (16) будет находиться в указанных пределах, что подтверждает анализ продуктов распада. Таким образом, для корректного описания механизма целесообразно включение этих реакций в общую схему процесса.

Оксильные радикалы, генерируемые в реакции (10), могут претерпевать распад либо отрывать Н-атом от растворителя [45]. Состав продуктов в анаэробные условия свидетельствуют об отсутствии гидролиза полуацеталей (т.е. реакции отрыва Н-атома). Опираясь на данные по продуктам, можно рассчитать отношение констант реакции 11 и 12, *бета*-распада с отщеплением метильного и этильного радикалов $k_{11}/k_{12} = 3.7 \pm 0.3$ при 50°C . Для радикалов, образующихся по реакции 13, оценка соотношения констант скорости их распада (реакции 14 и 15) с использованием данного подхода затруднена. Это связано с низким выходом продуктов деструкции по реакции 14 и 15, что предполагает большую ошибку в определении концентраций, и эти продукты могут накапливаться в растворе при стоянии растворов МЭД и могут попасть в раствор при синтезе диоксирана. Если все-таки использовать имеющиеся данные, то можно

сделать вывод о том, что реакция 14 является более предпочтительным направлением деструкции этих окисльных радикалов.

Если разложение МЭД происходит в аэробных условиях, индуцированного разложения диоксирана не наблюдается. Радикалы $\text{ROO}^\bullet$ либо дают нерадикальные продукты, либо атакуют растворитель:



Радикал $\text{MeC(O)CH(OO}^\bullet\text{)CH}_3$ характеризуется невысокой константой *гомо*-рекомбинации $1.5 \cdot 10^6 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ при 35°C [32] по сравнению с другими вторичными пероксильными радикалами, что должно приводить к его повышенной стационарной концентрации и возможному протеканию реакции продолжения цепи в насыщенном кислородом МЭК по реакции 17 и 19. Это предположение подтверждает состав продуктов (Таблица 1.1), обнаружены продукты, наблюдающиеся при инициированном радикально-цепном окислении МЭК в насыщенных O_2 растворах: этилацетат, этаналь и диметилглиоксаль [32]. Их присутствие в продуктах может быть обусловлено окислением растворителя диоксираном, однако продуктов образуется больше, чем было в растворе МЭД, что свидетельствует о протекании радикально-цепного процесса окисления МЭК. Кроме того, образование ROOH по завершении расходования МЭД не связано непосредственно с самим диоксираном [49], а вызвано побочными процессами.

Вследствие высоких констант *гомо*- и *кросс*-рекомбинации $\text{MeOO}^\bullet$ и $\text{EtOO}^\bullet$ радикалов с $\text{MeC(O)CH(OO}^\bullet\text{)CH}_3$ ($1.1 \cdot 10^9 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ [50], $\sim 1 \cdot 10^7 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ [32; 50]) и соизмеримых констант скорости отрыва атома водорода от метилэтилкетона [51], участием этих радикалов в процессе окисления растворителя можно пренебречь. Следовательно, длину цепи (ν) окисления можно оценивать по $\text{MeC(O)CH(OO}^\bullet\text{)CH}_3$ радикалам, далее в уравнениях обозначим их $\text{ROO}^\bullet$. Согласно классическим представлениям [52], ν это отношение скорости продолжения цепи к скорости гибели $\text{ROO}^\bullet$:

$$v = \frac{k_{19}[\text{ROO}\cdot][\text{EtC(O)Me}]}{2k_{\text{рекомб}}[\text{ROO}\cdot]^2} = \frac{k_{19}[\text{EtC(O)Me}]}{2k_{\text{рекомб}}[\text{ROO}\cdot]}$$

где $k_{\text{рекомб}}$ – константа скорости рекомбинации пероксильного радикала $\text{MeC(O)CH(OO}\cdot\text{)CH}_3$.

Применяя принцип квазистационарности Боденштейна – Семенова для $\text{ROO}\cdot$ в насыщенных O_2 растворах получаем:

$$[\text{ROO}\cdot] = \sqrt{\frac{\xi \cdot k_{\text{окис}}[\text{МЭД}][\text{EtC(O)Me}]}{2k_{\text{рекомб}}}}$$

где ξ – вероятность выхода свободных радикалов из клетки растворителя в реакции окисления метилэтилкетона диоксираном, а $k_{\text{окис}}$ – константа скорости этой реакции. Выражение получено без учета реакции (9), которая не вносит существенного вклада в генерацию $\text{ROO}\cdot$ радикалов, т.к. α -окси-оксильные радикалы, как обсуждалось выше, более склонны к β -распаду, чем к отрыву протона. Подставляя полученное выражение для концентрации $\text{ROO}\cdot$ в выражение для длины цепи, получим:

$$v = k_{19} \sqrt{\frac{[\text{EtC(O)Me}]}{2k_{\text{рекомб}}\xi k_{\text{окис}}[\text{МЭД}]}}$$

Из полученного уравнения следует, что длина цепи изменяется с изменением концентрации диоксирана. Это вполне закономерно, т.е. с изменением концентрации диоксирана будет меняться скорость инициирования. Поэтому для вычисления будет удобно пользоваться средней величиной длины цепи на расчетном участке кинетической кривой от $[\text{МЭД}]_0$ до концентрации диоксирана, при которой происходит выход из режима с рекомбинацией пероксильных радикалов к режиму, когда цепи ведут алкильные радикалы. В результате следующее выражение будет описывать среднюю величину длины цепи от $[\text{МЭД}]_0$ до $[\text{МЭД}]$:

$$\bar{v} = \frac{1}{[\text{МЭД}]_0 - [\text{МЭД}]} \int_{[\text{МЭД}]}^{[\text{МЭД}]_0} k_{19} \sqrt{\frac{[\text{EtC(O)Me}]}{2k_{\text{рекомб}}\xi k_{\text{окис}}[\text{МЭД}]}} d[\text{МЭД}]$$

В результате интегрирования приведенного выше выражения получаем уравнение для средней длины цепи:

$$\bar{v} = k_{19} \sqrt{\frac{[\text{EtC(O)Me}]}{2k_{\text{рекомб}}\xi k_{\text{окис}}}} \cdot \frac{\sqrt{[\text{МЭД}]_0} - \sqrt{[\text{МЭД}]}}{[\text{МЭД}]_0 - [\text{МЭД}]}$$

Согласно полученному выражению, средняя длина цепи в изучаемом процессе может изменяться на два порядка для диапазона ξ от 0.1 до 1.0 при использовании экспериментальных значений концентрации $[\text{МЭД}]_0 = 0.057$ моль·л⁻¹ и $\Delta[\text{МЭД}] = 8.7 \cdot 10^{-3}$ моль·л⁻¹ и известных значений констант скоростей ($k_t^{35^\circ} = 1.18 \cdot 10^{-6}$ л·моль⁻¹·с⁻¹; $k_t^{35^\circ} = 1.47 \cdot 10^6$ л·моль⁻¹·с⁻¹; $k_{19}^{35^\circ} = 0.14$ л·моль⁻¹·с⁻¹) [32]. Расчетный диапазон значений для длины цепи довольно широк, что позволяет

использовать полученное выражение для оценки ξ с достаточной точностью. В рамках обсуждаемого механизма расщепления метилэтилдиоксирана в растворе метилэтилкетона стехиометрический коэффициент ингибирования кислородом (f) должен быть равен $1 + \bar{\nu}$. Таким образом, уменьшение концентрации кислорода в растворе будет связано со снижением концентрации диоксирана следующим образом:

$$\Delta[O_2] = \xi(1 + \bar{\nu})([MЭД]_0 - [MЭД]) = \xi(1 + \bar{\nu})\Delta[MЭД]$$

Используя полученные формулы и данные кинетических экспериментов при разных значениях $\Delta[MЭД]$ и концентрации кислорода в растворе (Таблица 1.3), получили, что при 35°C средняя длина цепи равна 1.6 ± 0.1 , а вероятность выхода радикалов из клетки растворителя в объем – 0.44 ± 0.08 . Полученное значение довольно велико и близко к значениям выхода радикалов при распаде таких инициаторов, как азобисизобутиронитрил и 2,2'-азобис(2-амидинопропан)дигидрохлорид [36; 53].

Таблица 1.3 – Концентрация кислорода в насыщенных растворах метилэтилкетона

Т, °С	20.0	25.2	30.0	35.2	40.4	44.8	50.5	54.8	65.0	71.0
$[O_2] \cdot 10^3$, моль·л ⁻¹	10.8 ^(a)	10.8	10.4	9.71	9.18	8.66	8.30	7.94	6.36	4.91

^(a) [54].

1.1.1.4 Теоретическое исследование изомеризации метилэтилдиоксирана в сложные эфиры

С целью оценки различных путей процесса превращения метилэтилдиоксирана в сложные эфиры были получены геометрии реагентов, ПС и радикальных интермедиатов с применением метода B3LYP и были рассчитаны их термодинамические параметры.

Использование метода (U)B3LYP в данном случае является оправданным. Как показано ранее, для диоксиранов он позволяет получать геометрии и рассчитывать энергии, которые хорошо согласуются с ресурсоемкими методами, такими как CCSD(T) и MR-AQCC, являющимися золотым стандартом в квантовой химии [26].

Согласно расчетам, выполненным методом B3LYP/6-311+G(d,p), для МЭД возможно два конформера (Рисунок 1.3) за счет вращения в этильной группе при диоксирановом фрагменте, однако различия в их энергиях незначительны – 1.6 кДж·моль⁻¹, дипольные моменты также близки – 3.2 и 3.0 Д (**K1** и **K2** соответственно). Высота энергетического барьера между конформациями равна 8.8 кДж·моль⁻¹, т.е. необходимо принимать во внимание обе конформации. В связи с этим при дальнейшем рассмотрении учитывались превращения, как **K1**, так и **K2**.

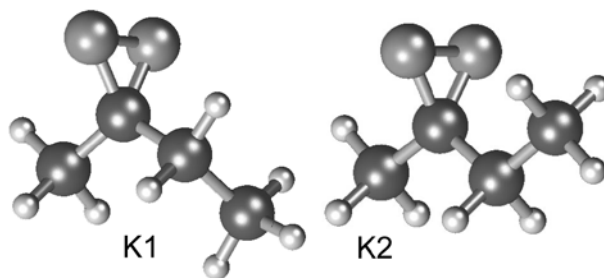
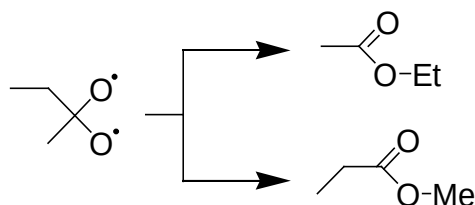


Рисунок 1.3 – Конформеры метилэтилдиоксирана, рассчитанные с использованием метода B3LYP/6-311+G(d,p).

Как для большинства пероксидов, лимитирующая стадия – реакция гомолитического расщепления O–O продуктом, которым являются оксильные радикалы [55]. Особенностью циклических пероксидов является то, что образующиеся оксильные радикалы находятся в одной молекуле, т.е., образуется бирадикальный интермедиат. Геометрии и энергетические характеристики интермедиатов и переходных состояний были рассчитаны методом B3LYP (Таблица 1.4). МЭД содержит более донорный заместитель, чем ДМД, что приводит к увеличению стабильности пероксида, содержащего этильный заместитель. Переходное состояние метилэтилдиоксирана более позднее, чем для ДМД, что отражается на длине пероксидной связи в ПС, она на $\sim 0.04 \text{ \AA}$ больше в сравнении с метильным аналогом (для ДМД $E_a = 75 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ [30]; теоретически рассчитанное методом B3LYP/6-31G(d,p) составляет $97 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$).

После гомолиза пероксидной связи образуется бис-оксильный бирадикал. Для обычных оксильных радикалов характерно два пути расщедования: отрыв атома водорода и распад с образованием карбонильного соединения и алкильного радикала [45]. Однако в случае таких бирадикалов первый путь маловероятен, т.к. активационный барьер для второго процесса заметно меньше [26], чем в случае оксильных радикалов [45]. Есть и другое отличие для бис-оксильного бирадикала, разрыв C–C связи при C–O $\cdot$ радикале происходит синхронно с образованием новой связи с C–O и кратной C=O, в отличие от оксильных радикалов [45]. Поэтому дальнейшую судьбу бис-оксильного бирадикала можно представить следующей схемой:



Наличие разных заместителей в диоксирановом фрагменте позволяет предположить два направления изомеризации. Первое ведет к образованию этилэтаноата, второе – к

метилпропаноату. Для этих процессов были рассчитаны геометрические и энергетические параметры переходных состояний (Рисунок 1.4 и Таблица 1.5). Энергетический барьер на пути к образованию этилэтаноата меньше на 15 кДж·моль⁻¹, чем для образования метилпропаноата. Результаты данных расчетов находят экспериментальное подтверждение в продуктах распада МЭД, преимущественно наблюдается образование этилэтаноата. Однако следует заметить, что процессу миграции алкильной группы предшествует разрыв О–О связи, который сопровождается бóльшим энергетическим барьером (~66 кДж·моль⁻¹), а миграция требует небольших затрат энергии. Поэтому в газовой фазе из-за невозможности быстро отдать имеющуюся энергию возможно образование обоих эфиров в соизмеримых количествах в отличие от раствора, где происходит быстрая диссипация энергии. Кроме того, на основании данных таблицы 1.4 можно полагать, что с увеличением температуры должно наблюдаться увеличение выхода метилпропаноата.

Таблица 1.4 – Энтальпия и длины связей в ПС для гомолитического разрыва О–О связи в МЭД, рассчитанные методом UB3LYP с базисным набором 6-31G(d,p)

Конформация / Базисный набор		$\Delta H^\ddagger_{298}$, кДж·моль ⁻¹	μ , Д	O-O, Å	C-O ¹ , Å	C-O ² , Å
K1	6-31G**	118	3.14	2.054	1.354	1.355
	6-311+G**	106	3.50	2.027	1.356	1.356
K2	6-31G**	120	2.96	2.064	1.353	1.353
	6-311+G**	107	3.28	2.032	1.355	1.355

Таблица 1.5 – Энтальпия ПС и длины связей в ПС для изомеризации EtC(O•)₂Me бирадикала, полученные методом UB3LYP с базисным набором 6-31G(d,p)

Конформация / Разрываемая связь		$\Delta H^\ddagger_{298}$, кДж·моль ⁻¹	μ , Д	C ¹ -C ² , Å	C ¹ -O ¹ , Å	C ² -O ¹ , Å	C ² -O ² , Å
K1	Me–CO ₂	13.8	3.28	1.804	2.173	1.322	1.291
	Et–CO ₂	0.4	3.47	1.754	2.307	1.322	1.317
K2	Me–CO ₂	15.5	3.29	1.814	2.164	1.323	1.288
	Et–CO ₂	0.8	3.14	1.744	2.328	1.322	1.322

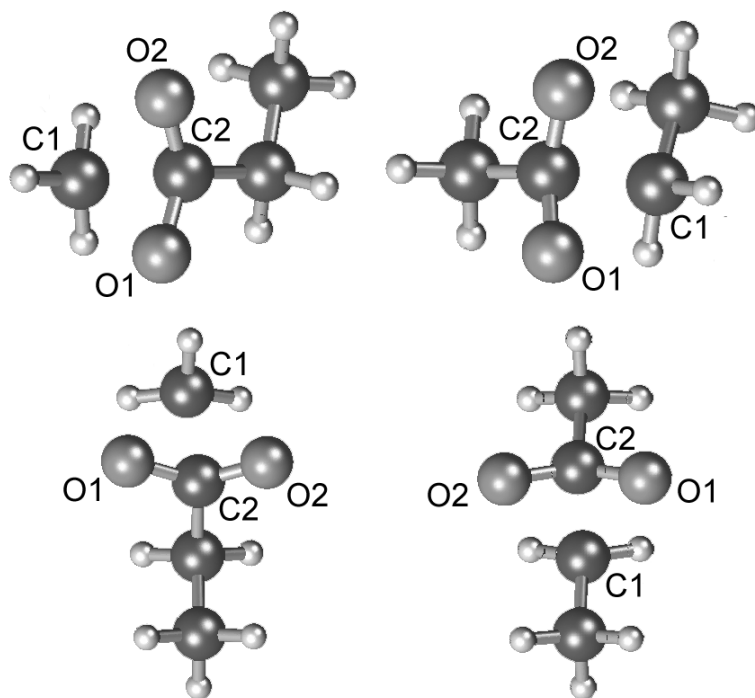


Рисунок 1.4 – Геометрии ПС изомеризации $\text{EtC}(\text{O}^\bullet)_2\text{Me}$ бирадикала в сложные эфиры, полученные методом UB3LYP с базисным набором 6-31G(d,p)

Таким образом, использование МЭД для легко окисляющихся субстратов возможно в растворе МЭК при температуре ниже комнатной, когда не наблюдается его взаимодействие с растворителем, приводящее к радикально-цепному расходованию МЭД с участием $\text{Me}^\bullet$, $\text{Et}^\bullet$ и 2-оксобутан-3-ильного радикалов в анаэробные условия. При температуре выше комнатной для проведения окислительных трансформаций целесообразно использовать растворы МЭД в инертном растворителе, например, тетрахлаорметан, бензол или фреоны. Распад метилэтилдиоксирана протекает с образованием преимущественно этилэтаноата и не приводит к образованию свободных радикалов. Соотношение образующихся в этом процессе эфиров согласуется с энергетическими барьерами превращения соответствующего бис-оксильного бирадикала полученными методом B3LYP.

1.1.2 Циклогексилидендиоксиран

Циклогексилидендиоксиран – представитель диоксиранов с циклическим заместителем, относящихся к спиро-гетероциклическим соединениям. Стабильность ЦГД практически не исследована, есть некоторые сведения о продуктах его превращения в растворе циклогексанона [9]. Бициклическое строение этого пероксида может оказывать существенное влияние на механизм его распада, что в совокупности с результатами для других представителей диоксиранов позволит лучше понять особенности распада этих циклических пероксидов.

1.1.2.1 Продукты распада циклогексилидендиоксирана в циклогексаноне

После полного расходования ЦГД в растворе циклогексана, насыщенного кислородом, был обнаружен оксепанон-2, при температурах выше +50°C наблюдается образование небольших количеств 1,2-циклогександион, аналогичные наблюдения были сделаны ранее [42]. После удаления кислорода из раствора расходование ЦГД происходит с выделением тепла и значительно быстрее в ~100 раз, при этом в продуктах вместо оксепанона-2 наблюдается образование олигомеров (Рисунок 1.5). Кроме того, в насыщенных кислородом растворах так же, как и в случае МЭД в МЭК, наблюдается образование гидропероксида, выход которого на израсходованный ЦГД равен 1% при 19°C и 5% при 45°C.

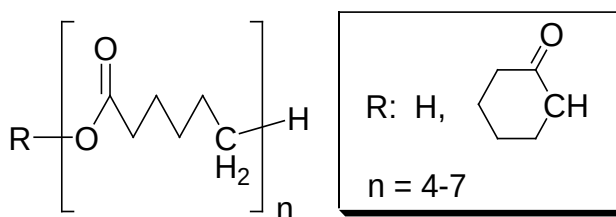


Рисунок 1.5 – Продукты термолитического распада циклогексилидендиоксирана в циклогексаноне без кислорода

1.1.2.2 Кинетические закономерности распада циклогексилидендиоксирана

Распад изучали в растворе циклогексанона в присутствии кислорода. ЦГД менее устойчив, чем ДМД в ацетоне [30] и МЭД в 2-бутаноне. За 3 часа при 29°C он расходуется на 92% в насыщенных кислородом растворах. Кинетические кривые его распада в растворе циклогексанона имеют индукционный период и ускоренный участок (Рисунок 1.6), подобные явления наблюдаются и для других диоксиранов: диметила и метилэтила. Как обсуждалось выше на примере МЭД, это связано с присутствием кислорода. Он вступает в реакцию с алкильными радикалами, превращая их в пероксильные. Эксперименты с пониженным содержанием кислорода в растворе подтверждают это: уменьшение концентрации кислорода ведет к сокращению индукционного периода (Рисунок 1.6). При этом скорость расходования ЦГД в индукционном периоде во всех опытах постоянная. Ускоренные участки соответствуют разложению пероксида в радикально-цепном процессе, который приводит к образованию олигомеров (Рисунок 1.5).

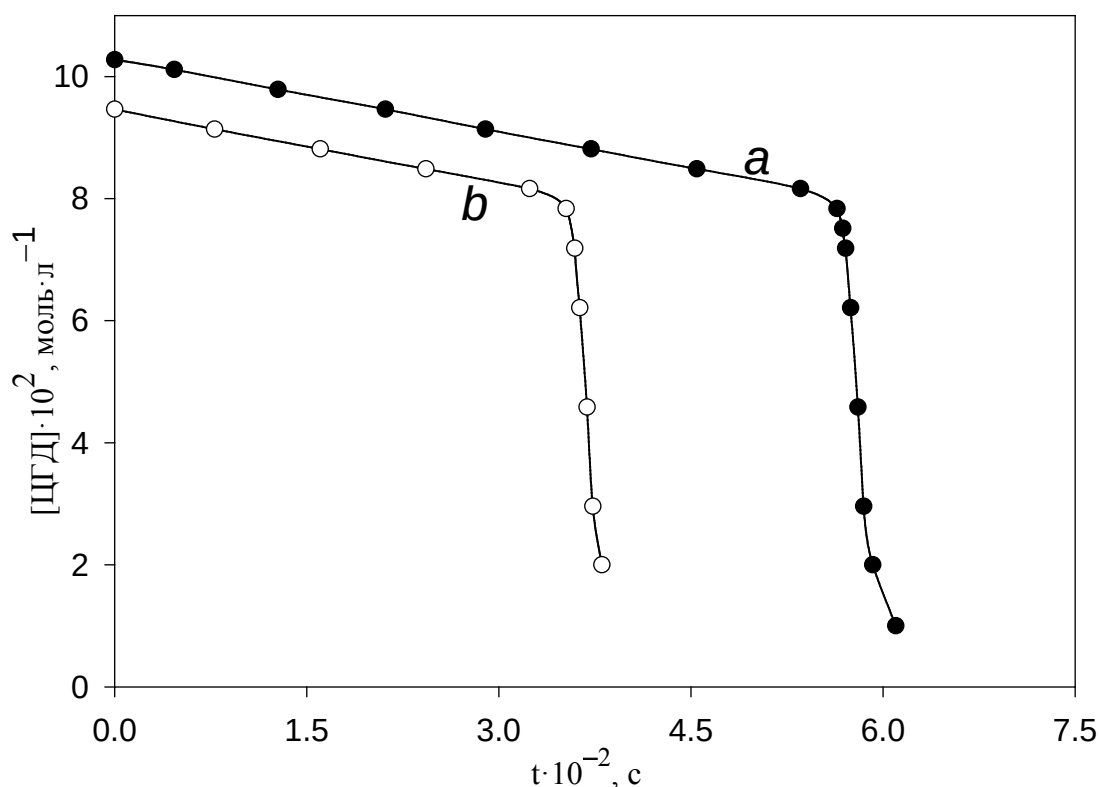


Рисунок 1.6 – Кинетические кривые расходования циклогексилидендиоксирана в циклогексаноне (36 °C); а – раствор, насыщенный кислородом непосредственно перед началом опыта, б – раствор с пониженной концентрацией кислорода (продувка аргоном 1 мин.)

Получаемые кинетические кривые разложения циклогексилидендиоксирана в насыщенных O₂ растворах линейаризуются в координатах $\ln[\text{ЦГД}]$ – время, что характерно для реакций первого порядка. Константа скорости расходования ЦГД не зависит от его начальной концентрации. Используя полученные константы, были рассчитаны брутто активационные параметры для распада в циклогексаноне:

$$\lg k_{\text{эф}} = (9.9 \pm 0.9) - (79 \pm 4)/\theta, r = 0.993,$$

$$\theta = 2.303RT, \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}; (281-313 \text{ K}).$$

На примере других диоксиранов было показано, что они довольно реакционно способны и могут окислять растворители, содержащие С–Н связи. Один из инертных растворителей – тетрачлоруглерод. Его добавление приводит к снижению скорости расходования диоксиранов за счет снижения концентрации окисляемого растворителя, таким образом, можно разделить константы скорости для реакции превращения диоксирана в сложный эфир и окисления циклогексанона (Рисунок 1.7):

$$k_{\text{эф}} = k_{\text{изом}} + k_{\text{окис}} \cdot [\text{ЦГК}].$$

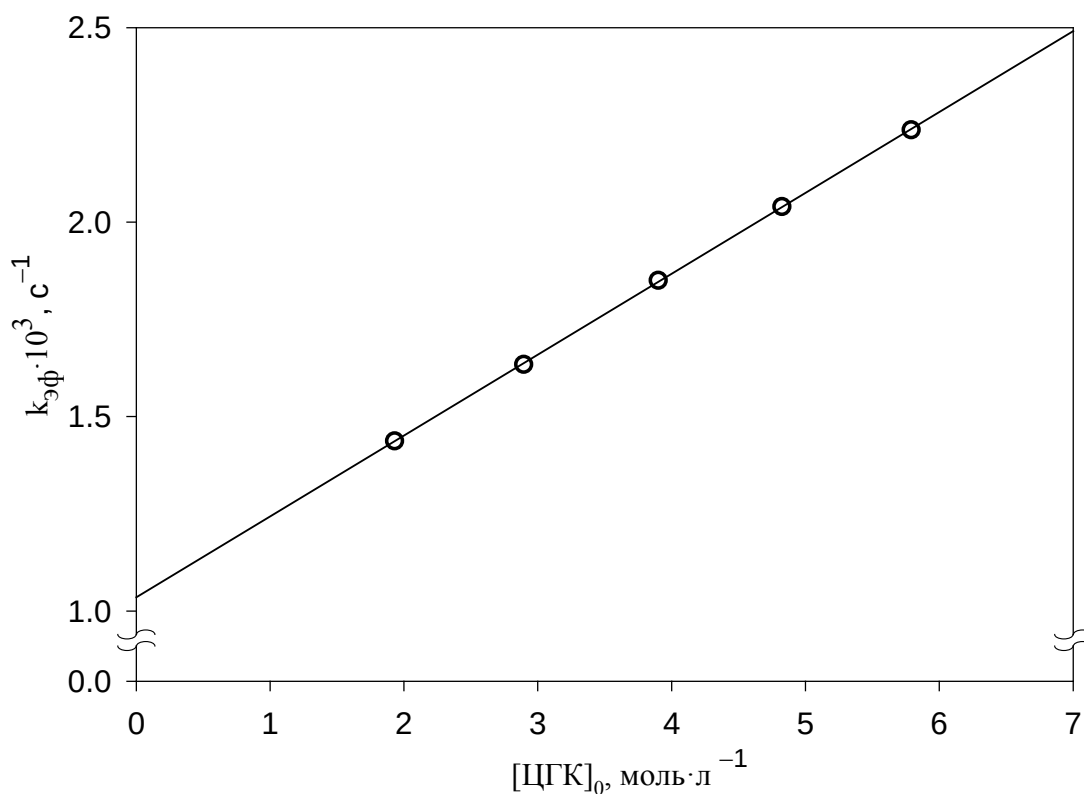


Рисунок 1.7 – Влияние концентрации растворителя (циклогексанона) на скорость расходования циклогексилидендиоксирана при 64°C

Используя растворы ЦГД, полученные при разбавлении циклогексанона инертным растворителем, были проведены серии опытов при пяти температурах и вычислены константы скорости бимолекулярной реакции, соответствующей взаимодействию пероксида с растворителем, и мономолекулярной – превращение диоксирана в лактон (Таблица 1.6).

Таблица 1.6 – Константы скорости реакции превращения циклогексилидендиоксирана в 6-капролактон ($k_{\text{изом}}$) и реакции окисления циклогексанона циклогексилидендиоксираном ($k_{\text{окис}}$)

Т, °С	$k_{\text{изом}} \cdot 10^5, \text{с}^{-1}$	$k_{\text{окис}} \cdot 10^5, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$
28	1.9 ± 0.1	1.1 ± 0.1
37	5.7 ± 0.9	2.1 ± 0.2
54	39 ± 4	11.0 ± 0.9
64	105 ± 11	21 ± 2
70	202 ± 35	25 ± 3

Используя полученные константы скорости, были рассчитаны активационные параметры для окисления циклогексанона ($k_{\text{окис}}$) и изомеризации циклогексилидендиоксирана в капролактон ($k_{\text{изом}}$):

$$\lg k_{\text{изом}} = (11.9 \pm 1.5) - (95 \pm 3)/\theta, r = 0.999;$$

$$\lg k_{\text{окис}} = (7.0 \pm 0.9) - (70 \pm 2)/\theta, r = 0.999; \theta = 2.303RT, \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}.$$

1.1.2.3 Механизм распада

Циклогексилидендиоксиран по времени жизни можно отнести к одному из нестабильных, из известных на сегодняшний день, диоксиранов. Поскольку одной из лимитирующих стадий является гомолиз пероксидной связи, можно оценить энергетический барьер этой реакции. Расчеты, выполненные методом B3PW91/6-31+G(d) предполагающие образование бирадикального интермедиата, дают значение барьера ниже, чем для диоксиранов с нециклическими алкильными заместителями. Растворитель, по данным расчетов, оказывает слабое влияние на эту величину, что согласуется с небольшим изменением дипольного момента в ходе реакции, так для исходного диоксирана он равен 3.39 Д, а для ПС он составляет 3.31 Д. Это вполне закономерно, геометрия не претерпевает существенных изменений при гомолизе, и не происходит значительного изменения зарядов на атомах. Энергия сольватации для тетрахлоруглерода составляет для гомолиза $0.19 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$, для ацетона – $0.2 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ и для ацетонитрила – $0.21 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ (PCM-B3PW91/6-31+G(d)). Отношение констант изомеризации ЦГД в растворителях, по данным расчетов, при 25°C $k_{\text{MeCN}}/k_{\text{CCl}_4} = 1.03$ и $k_{\text{Ацетон}}/k_{\text{CCl}_4} = 1.01$, т.е. замена неполярного растворителя CCl_4 на более полярный ацетон или ацетонитрил не должна оказывать существенного влияния на скорость изомеризации диоксирана. Поэтому разбавление ЦГК инертным растворителем, таким как CCl_4 , не должно давать существенной ошибки при определении констант изомеризации.

Окисление растворителя диоксиранами, как правило, протекает с образованием радикалов. В случае циклогексилдиоксирана в циклогексаноне величина ξ составляет:

T, °C	25	30	36	40
ξ	0.16	0.18	0.21	0.24

Таким образом, выход увеличивается с ростом температуры, так же как и при распаде радикальных инициаторов, например азобисизобутиронитрила [56]. По-видимому, реакция окисления С–Н связей диоксираном может иметь радикальный механизм, и увеличение ξ связано с уменьшением вязкости растворителя. В таком случае получаемые при разных температурах значения ξ можно рассмотреть с точки зрения теоретической модели Нойеса [57] (Рисунок 1.8), которая хорошо описывает наблюдаемое явление увеличения выхода радикалов в объем из клетки растворителя. Можно предположить, что реакция протекает полностью по радикальному механизму либо по смешанному, предполагающему как радикальный, так и нерадикальный механизмы, но с высокой долей радикального канала. Такое явление характерно и для полностью радикальных процессов [58; 59], поэтому исключительно радикальный механизм процесса окисления весьма вероятен.

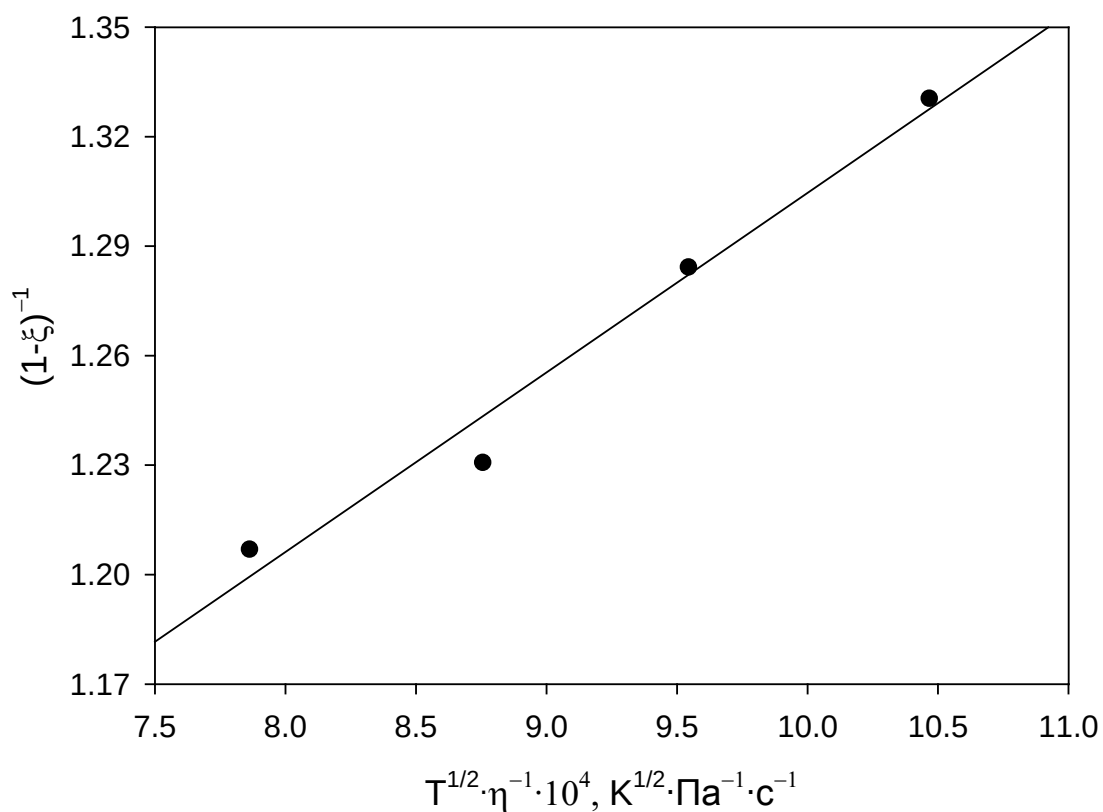
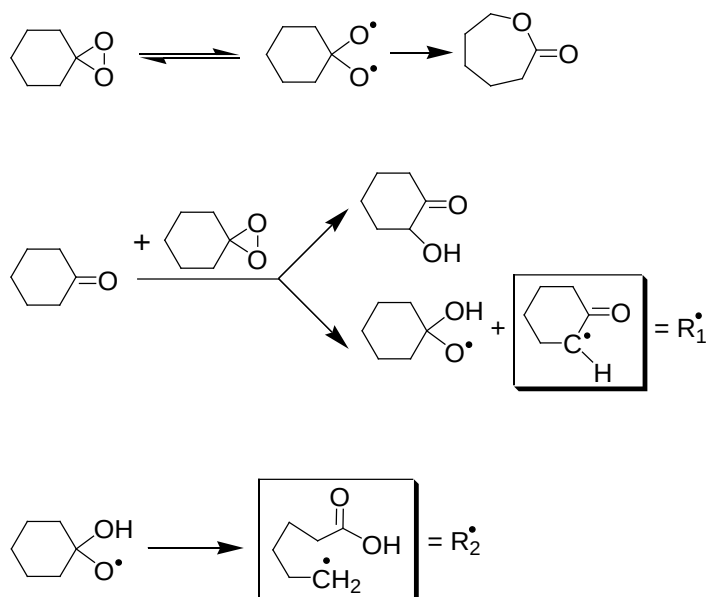


Рисунок 1.8 – Уменьшение выхода радикалов в объем при увеличении вязкости растворителя при окислении циклогексанола циклогексилидендиоксираном в рамках уравнения теоретической модели клеточного эффекта Нойеса.

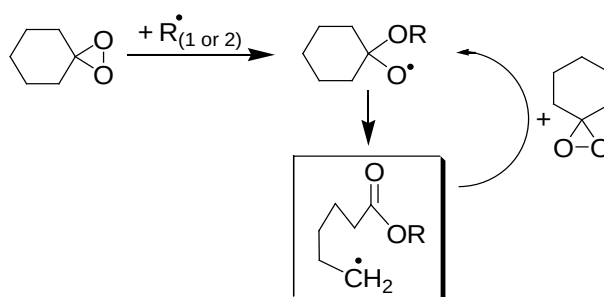
Образование продуктов и наблюдаемые закономерности могут быть объяснены в рамках следующей схемы:



В ингибированном кислородом процессе расходования циклогексилидендиоксирана в растворе циклогексанона главным продуктом его превращения является 6-капролактон – продукт изомеризации бис-оксильного бирадикала.

В дополнении к этому может происходить окисление растворителя. Этот процесс, как уже обсуждалось ранее на примере МЭК, может генерировать свободные радикалы, которые могут приводить к индуцированному разложению изучаемого пероксида. В присутствии O_2 С-центрированные радикалы превращаются в пероксильные и рекомбинируют, не вовлекая пероксид в цепной процесс.

При отсутствии кислорода в системе механизм представляет собой индуцированное алкильными радикалами разложение пероксида:



Образовавшийся при окислении растворителя углерод-центрированный радикал атакует диоксиран с образованием оксильного, который изомеризуется в углерод-центрированный, который взаимодействует со следующей молекулой диоксирана. Этот процесс приводит к олигомерам, найденным в продуктах превращения диоксирана.

Таким образом, циклический заместитель в молекуле диоксирана приводит к уменьшению его термической стабильности по сравнению с другими аналогами, содержащими алкильные заместители. Окисление с использованием циклогексилидендиоксирана необходимо проводить в присутствии кислорода и желательно использовать инертные или трудно окисляющиеся растворители (CCl_4 , ацетон и др.).

1.1.3 Общие особенности термического распада диоксиранов

Наиболее доступный метод синтеза диоксиранов – окисление кетонов кислотой Каро – позволяет получить раствор диоксирана в соответствующем кетоне, в котором его далее и используют. Поэтому к механизму распада можно добавить реакцию окисления кетона, использованного при синтезе. Взаимодействие ведет к образованию радикалов, которые атакуют диоксиран, приводя к его радикально-цепному разложению. Продувка диоксирана кислородом

ингибирует этот процесс за счет превращения алкильных радикалов, индуцирующих разложение, в неактивные в этом процессе пероксильные.

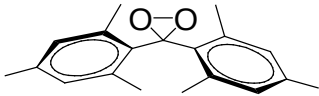
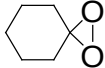
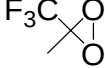
Первичная реакция распада диоксиранов – гомолиз слабой O–O связи с образованием нестабильного бис-оксильного бирадикала. В случае алкильных заместителей, не содержащих сильных акцепторных групп, бирадикал претерпевает перегруппировку в сложный эфир. Для ТФД наиболее выгодным является распад на радикалы с выбросом CO₂ [39], что приводит к расходованию диоксирана 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. Поэтому для анализа данных использовали результаты кинетических измерений, полученных в инертных растворителях. Ранее было показано, что данный растворитель не взаимодействует с диоксиранами [30], таких как тетрахлорметан. кроме того, низкая полярность CCl₄ позволяет не учитывать специфические взаимодействия с растворителем при расчете термодинамических характеристик с применением кантово-химических методов.

В связи с невозможностью получить все диоксираны в растворе инертного растворителя константы скорости распада были получены из зависимости брутто константы скорости расходования диоксирана от концентрации кетона, из которого был получен диоксиран путем разбавления раствора диоксирана в кетоне тетрахлорметаном (Таблица 1.2 и 1.6). Из полученных зависимостей были вычислены константы скорости распада диоксирана как отсечение на оси ординат, а из тангенса угла наклона были вычислены бимолекулярные константы скорости взаимодействия диоксирана с соответствующим кетоном. Согласно экспериментальным и теоретическим результатам (Таблица 1.7, Рисунок 1.9) радикалы в 1,2-диоксоциклопропане имеют существенное значение для термической стабильности этих соединений.

При переходе от ДБД к ЦГД константа скорости снижается на три порядка. Увеличение алкильного фрагмента ведет к увеличению стабильности диоксирана. Для диоксиранов спиро-типа с циклическим заместителем, например с циклогексановым фрагментом, имеющим лишь незначительное напряжение цикла (~1.6 кДж/моль) [60], наблюдается уменьшение стабильности на порядок по сравнению с ДЭД.

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°C ($\tau_{1/2} = 8.3$ ч) и находящий применение в практике тонкого органического синтеза благодаря высокой скорости окисления органических соединений [61].

Таблица 1.7 – Термодинамические параметры для гомолиза О–О связи в диоксиранах на уровне теории ВЗРW91/6-31+G(d) (ΔH и ΔG в кДж·моль⁻¹; ΔS в Дж·К⁻¹·моль⁻¹)

Диоксиран	$\Delta H^\ddagger_{298}$	$\Delta S^\ddagger_{298}$	$\Delta G^\ddagger_{298}$	$\Delta G^\ddagger_{298}(\text{эксп.})$	$k(\text{эксп.})_{\text{изом}}(25^\circ), \text{с}^{-1}$
	108.4	-12.5	112.1	-	$4.0 \cdot 10^{-8} (a)$
	94.3	6.3	92.4	108.1	$2.0 \cdot 10^{-7}$
	93.7	-1.5	93.8	106.9	$1.1 \cdot 10^{-6}$
	91.5	0.5	91.3	98.5	$3.3 \cdot 10^{-5}$
	88.4	-2.2	89.0	98.9 ^(b)	$2.3 \cdot 10^{-5} (b)$
	86.7	2.9	85.8	-	$\sim 5 \cdot 10^{-4} (a)$
	79.5	-1.0	79.8	-	$\sim 7 \cdot 10^{-2} (a)$

^(a) Рассчитано по данным работы [16] для твердой фазы.

^(b) По данным авторов работы [15].

^(в) Вычисленное из корреляции экспериментальных данных и теоретически рассчитанных величин.

Спиро-соединение, состоящее из диоксиранового, циклобутанового фрагментов – 1,2-диокса-спиро[2.3]гексан, на два–три порядка должно быть менее стабильно, чем ТФД. Экспериментальные данные по этим диоксиранам отсутствуют, так как попытки их синтеза приводили к образованию соответствующих лактонов – продуктов изомеризации диоксиранов. Вероятно, низкая стабильность соединений с циклогексилиденовыми и циклобутилиденовыми заместителями в совокупности с ограничениями экспериментальных условий (невозможность проведения синтеза при температурах ниже 0°C вследствие использования водных растворов пероксомоносульфата), а также повышенная скорость взаимодействия диоксиранов с анионами (OH^- , HSO_5^-), послужили причинами неудач при получении полициклических диоксиранов с малыми циклами (циклопентилиден и циклобутилиден) в качестве заместителей.

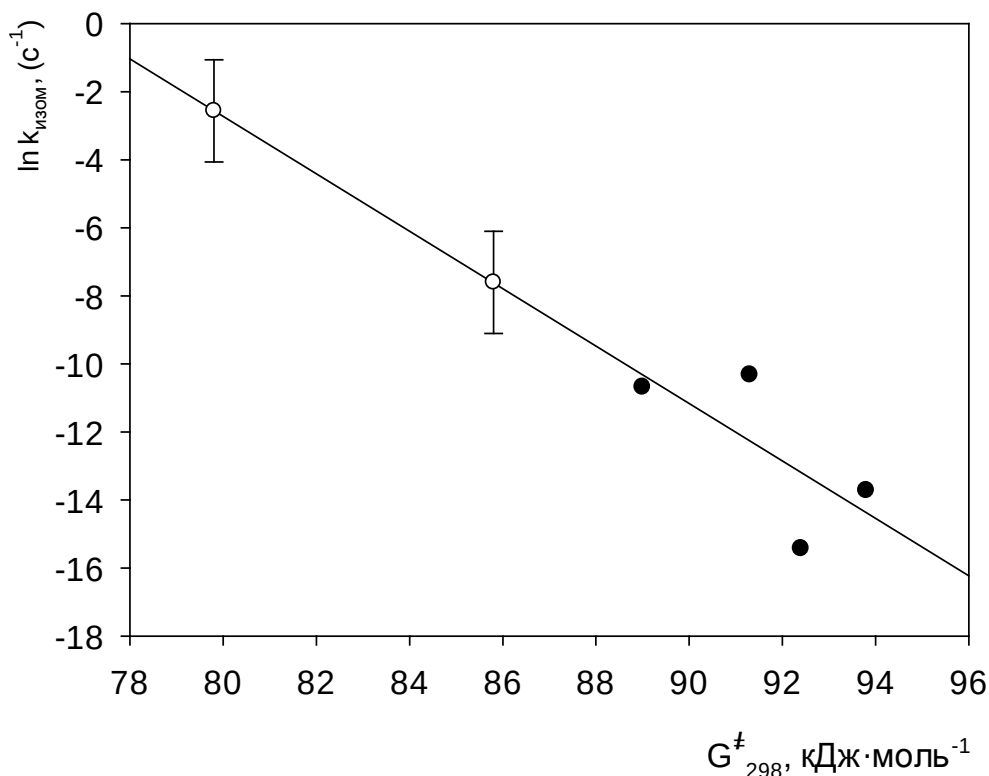


Рисунок 1.9 – Корреляция между $\Delta G^\ddagger_{298}$, рассчитанной методом (U)B3PW91/6-31+G(d), и экспериментальными значениями логарифмов констант скорости изомеризации диоксиранов (с погрешностями приведены теоретические данные для циклобутилиден- и циклопентилидендиоксирана; исключен ДБД, т.к. кинетические данные для него имеются только для твердой фазы).

1.2 Диоксираны как окислительные реагенты

В последние несколько десятилетий исследователи стали обращать внимание на более экологически чистые реакции окисления. В частности, выбираются методы синтеза, в которых избегают применения опасных химикатов и токсичных растворителей во время окисления. Для решения этих проблем имеется несколько подходов, один из которых – разработка более экологически чистых методов (например, условия реакции без растворителя или использование воды в качестве растворителя в реакциях окисления).

Окисление диоксиранами относится к внедрению атома кислорода в органические соединения посредством взаимодействия с диоксираном. Диоксираны хорошо известны как реагенты, эпоксидирующие олефины, а также другие ненасыщенные функциональные группы и гетероатомы. Более того, они также способны окислять различные С-Н связи алканов [3; 5; 62]. Диметилдиоксиран оказался чрезвычайно полезным окислителем с замечательными синтетическими свойствами. Он легко синтезируется *in situ* по реакции ацетона с пероксимоносульфатом калия (также известным как оксон) [63]. Этот высокореакционный ДМД

может окислять алканы, олефины и другие нуклеофилы, а именно сульфиды, фосфины и амины. За последние четыре десятилетия было показано, что трехчленный напряженный пероксид, метил(трифторметил)диоксиран, являющийся фторированным аналогом ДМД, является довольно универсальным и эффективным окислителем. Этот реагент открывает новые подходы к окислению, которые характеризуются высокой эффективностью, выходом продуктов, регио-, химио- и стереоселективности в исключительно мягких условиях реакции, при использовании простых экспериментальных процедур [64; 65; 66; 67]. Благодаря наличию электроноакцепторной трифторметильной группы ТФД действует как высоко реакционно-способный донор атомов кислорода. Это свойство делает ТФД лучше ДМД. Однако, как правило, реакционная способность и селективность изменяются в противоположных направлениях. Так и происходит с диоксиранами: менее реакционно-способный ДМД, как правило, проявляет большую селективность, чем его реакционно-способный аналог ТФД. Одна из наиболее важных задач – селективная оксифункционализация углеводородов [67; 68; 69]. В последние годы были разработаны многочисленные химические подходы к селективному окислению насыщенных углерод-водородных связей. К ним относятся окисление углеводородов переходными металлами, такими как пероксометаллаты, соли рутения и металлопорфирины [70; 71; 72]. Другие подходы к селективному окислению, без использования металлов, включают диоксираны, перфторалкилоксазиридины, озон, соли иминия, органокатализаторы и катализируемое 2,2,2-трифторацетофеноном окисление [73; 74; 75; 76]. Среди всех методологий селективного окисления методы на основе диоксиранов одни из наиболее эффективных благодаря высокому выходу продуктов, превосходной селективности и мягким условиям проведения реакции, позволяющим получать продукты нестабильные в кислой или щелочной среде. Это одна из главных причин высокой популярности диоксиранов в последние десятилетия [61; 77].

1.2.1 Окисление карбоциклических углеводородов

Карбоциклические углеводороды одни из наиболее интересных объектов для изучения механизма взаимодействия диоксиранов с неактивированными С-Н связями. Полициклические углеводороды с циклами разного размера характеризуются широким диапазоном реакционной способности вследствие значительных различий в энергии напряжения, что находит отражение в характеристиках этих молекул, например, в потенциале ионизации и прочности связей, которые могут значительно отличаться для представителей этого ряда [78].

Помимо теоретических аспектов, карбоциклические углеводороды находят практическое применение. Так, производные норборнана, циклогексана и их димеры используются в качестве высокоэнергетических ракетных топлив многоцелевого назначения [79; 80]. Гидрокси- и

оксипроизводные циклических и полициклических углеводов проявляют биологическую активность и применяются в медицине, именно поэтому исследование их трансформации и реакционная способность по отношению к окислителям представляет как научный, так и практический интерес.

Диоксираны более двух десятилетий используются для регио- и стереоселективной оксифункционализации различных органических соединений [77]. Несмотря на большое число публикаций, вопрос о механизме окисления С-Н связей остается открытым в связи с его сложностью [3; 4; 5; 81; 82; 83; 84].

Продукты окисления диоксиранами алифатических, как и бициклических производных циклопропана исследовались в серии работ; окисление, как правило, протекало селективно, с образованием спирта или кетона в α -положении к циклопропильному кольцу [9; 62; 85; 86; 87]. Аналогично окисление протекает и в более сложных полициклических системах, таких как бинор-S [88; 89; 90]. Однако в некоторых случаях, например для спиро[циклопропил-1,2'-адамантана], атака диоксираном происходит по связям, более удаленным от циклопропильного фрагмента [88]. В недавних работах по окислению серии карбоциклических углеводов диоксиранами показано на примере 2,4-дигидроадамантана, спиро[циклопропил-1,2'-адамантана], *n*-бутил-циклопропана, 1-циклопропил-3-метилбутана и бицикло[6.1.0]нонана, что реакция протекает преимущественно по третичным С-Н связям, реже по вторичным и первичным [88; 89; 90]. Авторы этих работ сочли полученные результаты убедительными для доказательства механизма внедрения кислорода в реакциях окисления С-Н связей диоксиранами.

При использовании высокореакционного ТФД при комнатной температуре, как правило, наблюдается образование нескольких продуктов [91]. Поэтому окисление с его участием проводят при температурах ниже 0°C, продуктов радикальных реакций для него не зафиксировано [3; 4; 5; 83; 84; 88; 91], в то время как для менее реакционно-способного аналога, ДМД, обнаружено, что окисление с его участием может протекать с участием радикалов [10; 30; 34; 92; 93; 94]. Предположение об образовании радикалов при окислении С-Н связи диоксиранами также высказывалось авторами в работах, посвященных теоретическому исследованию этой реакции [43; 95; 96].

В литературе представлено несколько точек зрения на окисление не активированных С-Н связей диоксиранами, каждая из которых опирается на экспериментальные результаты по реакционной способности и продуктам. Первая – это окисление без участия радикалов – в литературе получившая название механизма «внедрения» атома кислорода [11; 84; 90]. Вторая – образование бис-оксильного радикала, который далее отрывает атом водорода от субстрата, либо субстрат приводит к гомолизу пероксидной связи с образованием

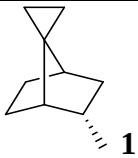
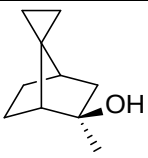
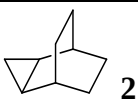
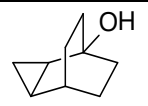
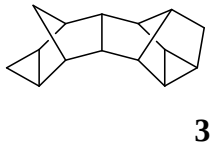
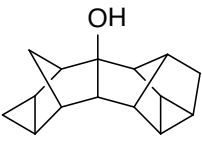
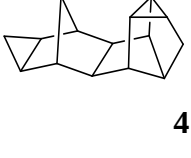
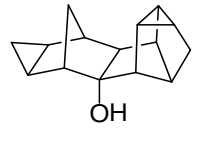
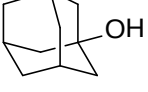
упомянутого радикала [10; 34; 95]. Третья предполагает параллельное протекание упомянутых выше процессов [30; 44; 93; 94], возможно даже через одно переходное состояние [44].

С целью установить механизм реакции проведено изучение продуктов, кинетических закономерностей и влияние различных факторов (температуры, молекулярного кислорода) на окисление ряда карбоциклических углеводородов.

1.2.1.1 Продукты окисления

Исследование продуктов окисления спиро-циклопропил-1',7-(Е)-2-метилбицикло[2.2.1]гептана (1), трицикло[3.2.2.0^{2,4}]нонана (2), *экзо-эндо-эндо*- (3) и *экзо-экзо-экзо*- (4) изомеров гептацикло[9.3.1.0^{2,10}.0^{3,8}.0^{4,6}.0^{5,9}.0^{12,14}]пентадекана и адамантана (5) диметилдиоксираном и ТФД показало во всех случаях наличие одного главного продукта окисления. Анализ выделенных соединений был выполнен с использованием ИК, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Продукты и их выход приведены в таблице 1.8.

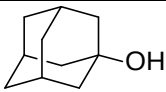
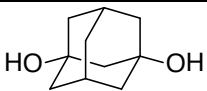
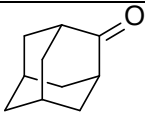
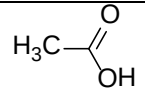
Таблица 1.8 – Продукты окисления карбоциклических углеводородов ДМД (в CCl₄, 20 °С) и ТФД (в 1,1,1-трифторпропаноне, 0 °С) после полного расходования окислителя

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, насыщенном кислородом; выход приведен на израсходованный субстрат.

Результаты, приведенные в таблице, свидетельствуют об участии кислорода в механизме окисления. Для детального изучения продуктов был выбран адамантан. Соотношение продуктов реакции показано в таблице 1.9. Состав и выход, полученный в данной работе, совпадают с описанными в работе [60], за исключением того факта, что в нашем случае после окисления растворы содержат небольшое количество этановой кислоты. Исходные растворы адамантана и диметилдиоксирана ее не содержали.

Таблица 1.9 – Продукты реакции окисления адамантана диметилдиоксираном в CCl_4 (15°C , $[\text{ДМД}]_0=0.078$ моль·л⁻¹, $[\text{AdH}]_0=0.16$ моль·л⁻¹, конверсия адамантана 50%)

Продукт	Выход, %
	94*
	3*
	1*
	60**

Примечание – * на израсходованный субстрат; ** на израсходованный окислитель.

1.2.1.2 Кинетические закономерности

Уменьшение концентрации окислителя в процессе реакции происходит не вполне ordinarily. На графиках (Рисунок 1.10) наблюдается индукционный период, по окончании которого отмечается заметное увеличение скорости расходования диоксирана. Было найдено, что во всех опытах, в широком диапазоне концентраций реагентов, соотношение начальной концентрации кислорода к изменению концентрации ДМД от начала опыта до появления перегиба на кинетической кривой постоянно, в пределах ошибки эксперимента ~5%. При проведении окисления в присутствии кислорода, в концентрациях $>5 \cdot 10^{-4}$ моль·л⁻¹, индукционный период продолжается до окончания процесса. Таким образом, можно предположить, что в ходе окисления происходит образование алкильных радикалов, которые, реагируя с кислородом, превращаются в пероксильные, но в системе с прочными С-Н связями основным каналом их расходования является рекомбинация, следовательно мы имеем дело с радикальным процессом, ингибируемым кислородом.

Кинетические закономерности изучали в условиях псевдопервого порядка при избытке субстрата окисления. Концентрация кислорода в исследуемых растворах была $>10^{-3}$ моль·л $^{-1}$. В созданных условиях скорость распада диоксирана более чем в 10 раз меньше, чем скорость его реакции с субстратом, поэтому распад диоксирана пренебрегали.

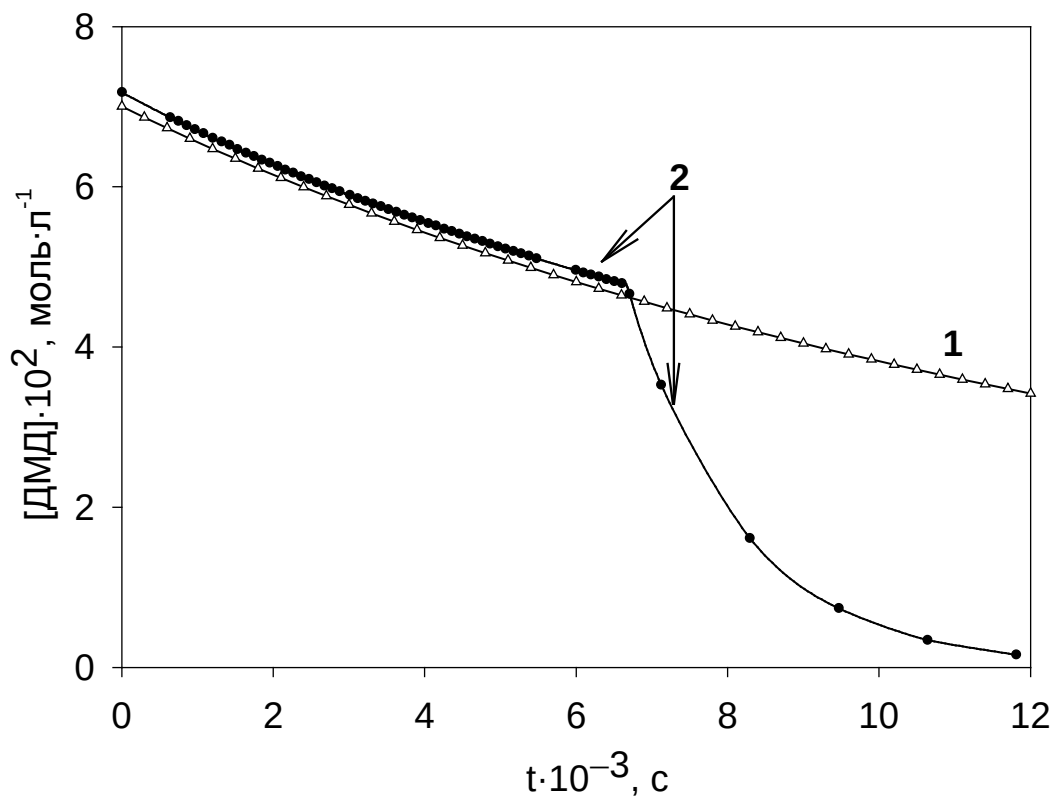


Рисунок 1.10 – Типичные кинетические кривые расщедования диметилдиоксирана при окислении спиро-циклопропил-1',7-(Е)-2-метилбицикло[2.2.1]гептана в CCl_4 при 30°C (1 – концентрация кислорода в эксперименте $>5 \cdot 10^{-4}$ моль·л $^{-1}$; 2 – в растворе, насыщенном кислородом перед началом опыта $[\text{O}_2]_0 = 5 \cdot 10^{-3}$ моль·л $^{-1}$)

Для проверки сделанных выводов о порядке реакции также использовали эквимольное соотношение. Анализ кинетических кривых показал, что порядок реакции по реагентам первый. Были рассчитаны эффективные константы скорости $k_{\text{эфф}} = k[\text{RH}]$, (k – константа скорости второго порядка; $[\text{RH}]$ – концентрация субстрата окисления). При постоянстве концентрации окисляемого субстрата эффективная константа скорости не зависит от концентрации диоксирана. На рисунке 1.11 представлена зависимость эффективной константы скорости от концентрации адамантана (субстрата окисления), вид представленной зависимости говорит о первом порядке по адамантану. Таким образом, в ингибированной кислородом системе кинетическое уравнение будет иметь вид:

$$-\frac{d[\text{ДМД}]}{dt} = k \cdot [\text{ДМД}] \cdot [\text{RH}]$$

Бимолекулярные константы скорости, для представленных в таблице 1.8 соединений, были рассчитаны и вычислены активационные параметры $\log A$, E_a , а также $\Delta H_{298}^\ddagger$, $\Delta S_{298}^\ddagger$ и $\Delta G_{298}^\ddagger$ (Таблица 1.10) в соответствии с уравнениями из работы [97].

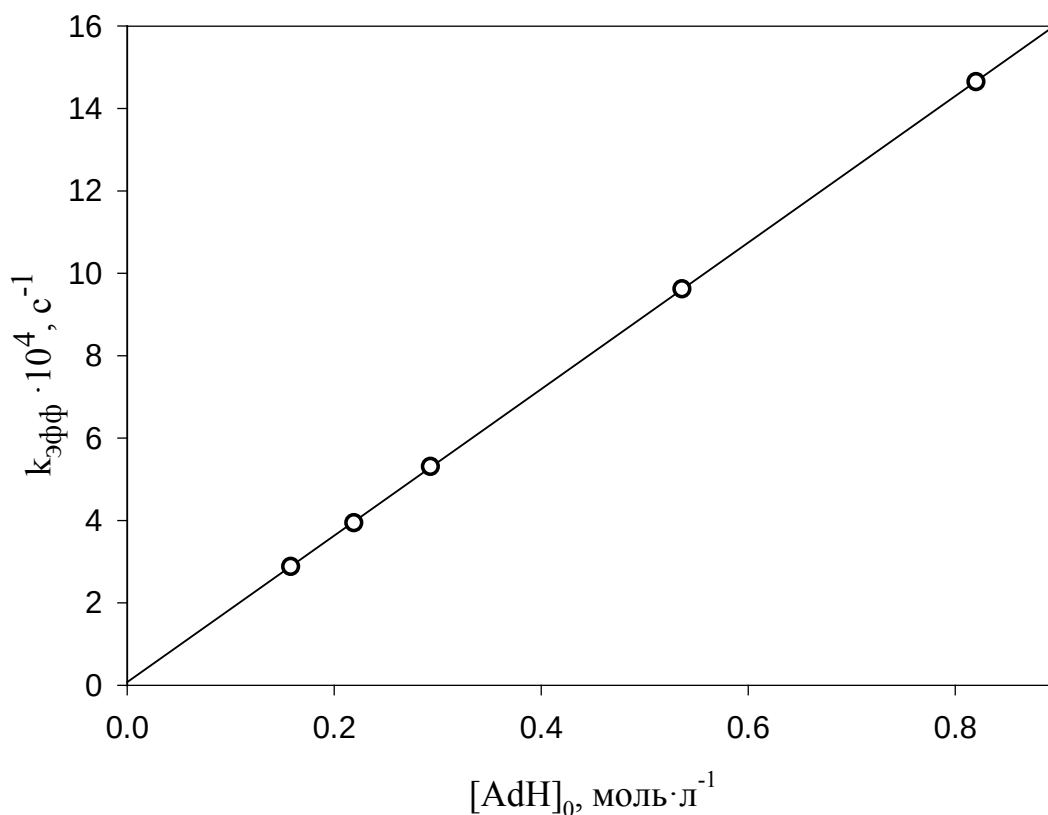
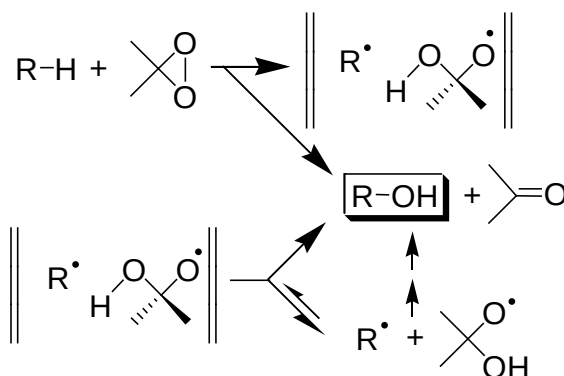
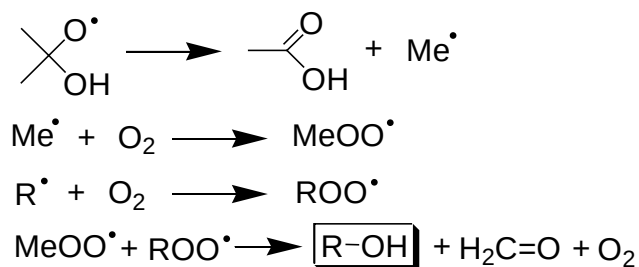


Рисунок 1.11 – Зависимость $k_{эфф}$ – [адамантан]₀ демонстрирующая первый порядок по субстрату при окислении диметилдиоксираном (CCl₄, 31 °C).

1.2.1.3 Механизм окисления карбоциклических углеводородов

Согласно выводам, сделанным в разделе 1.1.3, диалкилдиоксираны не образуют радикалов в инертном растворителе [30]. Радикалы могут образовываться только по реакции диоксирана с субстратом. В качестве начального варианта для обсуждения полученных результатов предположим, целесообразно рассматривать параллельное протекание двух процессов: радикального и нерадикального (механизм «внедрения» атома кислорода диоксирана):





В случае протекания радикального процесса рекомбинация третичных пероксильных радикалов должна приводить к оксильным, склонным к β -распаду, что должно отражаться на выходе третичных спиртов. Однако их выход высок, а продуктов разрушения карбоциклов не обнаружено. По-видимому, кросс-рекомбинация $\text{MeOO}^\bullet$ и третичных $\text{ROO}^\bullet$ радикалов протекает с большей скоростью, чем гомо-рекомбинация третичных радикалов. Это предположение подтверждают константы скорости рекомбинации пероксильных радикалов. Рекомбинация $\text{MeOO}^\bullet$ на несколько порядков выше, чем для третичных $\text{ROO}^\bullet$ радикалов ($k_{\text{MeOO}} = 1 \cdot 10^8 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$, 295K [61]; $k_{\text{COO}} \approx k_{\text{t-BuOO}} = 1 \cdot 10^4 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ 297K [62]). Следовательно, стационарная концентрация $\equiv\text{COO}^\bullet$ будет:

$$[\equiv\text{COO}^\bullet] = [\text{MeOO}^\bullet](k_{\text{MeOO}}/k_{\text{COO}})^{1/2}, \sqrt{\frac{k_{\text{MeOO}}}{k_{\text{COO}}}} \approx 160.$$

Для третичных $\text{ROO}^\bullet$ радикалов константы скорости перекрестного обрыва с первичными известны лишь для нескольких представителей и она в 10-100 раз медленнее, чем гомо-рекомбинация для первичных [98; 99]. Так константа скорости взаимодействия метилпероксильного радикала с трет-бутилпероксильным равна $2 \cdot 10^6 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ (293 K) [98]. При таком значении реакция перекрестного обрыва должна быть основным направлением расходования третичных $\text{ROO}^\bullet$ радикалов и приводить к высокому выходу третичного спирта.

В начале главы рассмотрение процесса окисления с участием диоксиранов было начато в рамках смешанного механизма нерадикального и радикального. Экспериментальные данные (вид кинетических кривых, эксперименты при разных концентрациях кислорода), а также имеющиеся литературные данные свидетельствуют об ингибировании реакции кислородом. Используя результаты исследования продуктов реакции окисления кислородом не происходит, образование пероксидов в процессе окисления не наблюдается, т.е. кислород участвует только в процессе ингибирования. Пользуясь теорией ингибиторов можно по количеству израсходованного ингибитора определить выход радикалов в объем в изучаемой реакции [30]. Рассчитанные значения эффективности инициирования для окисления адамантана диметилдиоксираном приведены в таблице 1.11. Доля направления, приводящего к образованию

радикалов значительна и даже выше, чем при распеде АИБН [36]. Однако есть случаи когда выход радикалов незначителен, так окисление изопропилциклопропана [86] и гептацикло[8.4.0.0^{2,12}.0^{3,8}.0^{4,6}.0^{5,9}.0^{11,13}]тетрадекана не приводит к образованию радикалов.

Изменение эффективности инициирования с температурой не ярко выражено (Таблица 1.11), по-видимому, процесс полностью радикальный, либо разделение каналов возникает после переходного состояния, или имеются энергетически близкие ПС.

С целью изучения механизма взаимодействия было проведено исследование кинетических закономерностей окисления некоторых углеводородов и моделирование возможных направлений процесса с использованием квантово-химических методов.

В случае радикального механизма активационные параметры как правило коррелируют с BDE разрываемой С–Н связи.

Согласно распространённой точке зрения, окисление диоксиранами осуществляется по механизму «внедрения» атома кислорода. Для экспериментально изученных карбоциклических углеводородов были рассчитаны геометрии исходных соединений и переходных состояний (Рисунок 1.12), а также вычислены энергетические параметры с использованием метода B3LYP/6-31G(d)//B3LYP/6-311+G(d,p). Полученные геометрии соответствуют рассчитанным ранее для внедрения атома кислорода в С–Н связь [43; 81; 95].

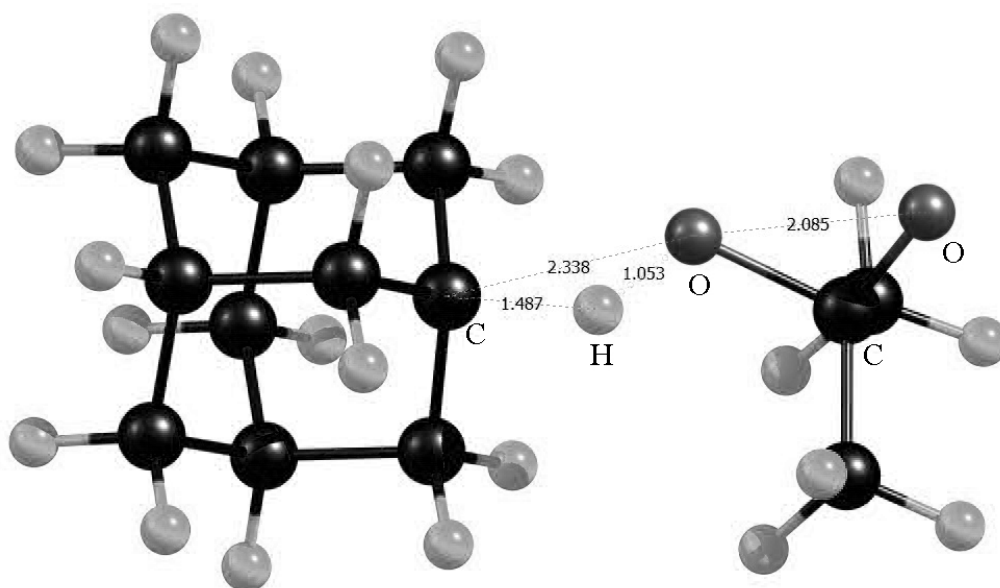


Рисунок 1.12 – Геометрия переходного состояния TS-C (механизм «внедрения») окисления адамантана диметилдиоксираном полученная на уровне теории RB3LYP/6-31G(d).

Таблица 1.10 – Кинетические параметры реакции окисления некоторых карбоциклических углеводородов и ацетона диметилдиоксираном в тетрахлорметане (E_a , $\Delta H_{298}^\ddagger$, $\Delta G_{298}^\ddagger$ в ккал·моль⁻¹; $\Delta S_{298}^\ddagger$ в кал·К⁻¹·моль⁻¹)

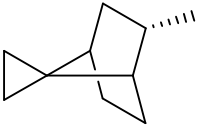
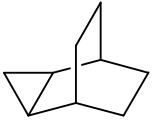
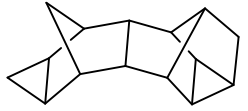
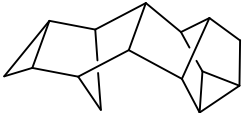
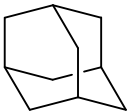
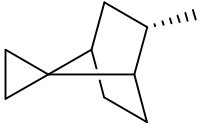
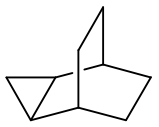
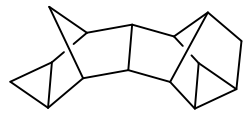
Соединение	$k(30^\circ\text{C}) \times 10^4$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	E_a	$\lg A$	$\Delta H_{298}^\ddagger$	$\Delta S_{298}^\ddagger$	$\Delta G_{298}^\ddagger$
	2.34 ± 0.01	17.4 ± 0.3	8.9 ± 0.1	16.8	-19.8	22.7
	2.87 ± 0.01	14.9 ± 0.4	7.2 ± 0.1	14.3	-27.5	22.5
	43.7 ± 0.1	12.1 ± 0.1	6.42 ± 0.08	11.5	-31.1	20.8
	2.25 ± 0.01	19.6 ± 0.5	10.5 ± 0.2	19.0	-12.5	22.7
	17.8 ± 0.1	14.0 ± 0.2	7.33 ± 0.09	13.4	-26.9	21.4
Ацетон	0.0020 ± 0.0002	23.2 ± 0.3	8.7 ± 0.2	22.6	-20.7	28.8

Таблица 1.11 – Эффективность инициирования в реакции окисления адамантана диметилдиоксираном в CCl₄.

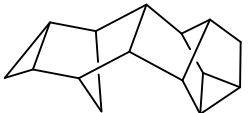
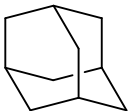
T, °C	30.6	40.2	59.2
ξ^*	0.65 ± 0.02	0.71 ± 0.02	0.75 ± 0.02

Примечание – * или выход радикалов в объем.

Таблица 1.12 – Расчетные значения некоторых термодинамических параметров переходного состояния по механизму внедрения атома кислорода при окислении некоторых карбоциклических углеводородов и ацетона (E_a , $\Delta H_{298}^\ddagger$, $\Delta G_{298}^\ddagger$ в ккал·моль⁻¹; $\Delta S_{298}^\ddagger$ в кал·К⁻¹·моль⁻¹).

Соединение	Метод	$\Delta H_{298}^\ddagger$	$\Delta S_{298}^\ddagger$	$\Delta G_{298}^\ddagger$	$\Delta G_{298,CCl_4}^\ddagger$
	B3LYP/6-31(d)	24.8	-35.6	35.5	35.1
	B3LYP/6-311+(d,p)//B3LYP/6-31(d)	17.8	–	–	–
	B3PW91/6-311+(d,p)//B3LYP/6-31(d)	20.9	–	31.5	–
	B3PW91/6-31+(d)	25.1	-34.5	35.4	–
	B3LYP/6-31(d)	28.5	-34.1	38.6	37.7
	B3LYP/6-311+(d,p)//B3LYP/6-31(d)	21.1	–	–	–
	B3PW91/6-311+(d,p)//B3LYP/6-31(d)	24.1	–	34.3	–
	B3PW91/6-31+(d)	28.4	-33.3	38.3	–
	B3LYP/6-31(d)	21.9	-35.0	32.3	32.0
	B3LYP/6-311+(d,p)//B3LYP/6-31(d)	14.5	–	–	–
	B3PW91/6-311+(d,p)//B3LYP/6-31(d)	17.6	–	28.0	–
	B3PW91/6-31+(d)	21.7	-35.9	32.4	–

Продолжение таблицы 1.12

Соединение	Метод	$\Delta H_{298}^\ddagger$	$\Delta S_{298}^\ddagger$	$\Delta G_{298}^\ddagger$	$\Delta G_{298, \text{CCl}_4}^\ddagger$
	B3LYP/6-31(d)	26.4	-34.0	36.5	37.2
	B3LYP/6-311+(d,p)//B3LYP/6-31(d)	19.3	—	—	—
	B3PW91/6-311+(d,p)//B3LYP/6-31(d)	22.6		32.7	—
	B3PW91/6-31+(d)	26.7	-34.9	37.1	—
	B3LYP/6-31(d)	27.5	-29.5	36.3	35.5
	B3LYP/6-311+(d,p)//B3LYP/6-31(d)	19.7	—	—	—
	B3PW91/6-311+(d,p)//B3LYP/6-31(d)	22.7	—	31.5	—
	B3PW91/6-31+(d)	27.0	-29.7	35.8	—
Ацетон	B3LYP/6-31(d)	38.0 ^a	-29.6 [*]	46.3 [*]	48.5 [*]
	B3PW91/6-31+(d)	39.1	-32.9	49.1	—

Примечание – * по данным [43].

Как видно из сравнения экспериментальных и расчетных данных свободной энергии Гиббса для переходного состояния, корреляция между этими величинами низкая. Одно из объяснений, это возможное влияние растворителя, однако экспериментальные данные получены в неполярном растворителе и влияние, которое оно может оказать на корреляцию незначительное. Это предположение подтверждают расчёты по учету неспецифической сольватации (Таблица 1.12), разница, вызванная учетом влияния среды, не превышает 1 ккал·моль⁻¹. Еще один источник ошибок, это использование метода, который не вполне корректно рассчитывает энергию полициклических систем [100; 101]. К сожалению, пересчет энергии используя B3PW91/6-311+G(d,p)/B3LYP/6-31G(d) метод и расчеты на уровне B3PW91/6-31+G(d) [102; 103; 104] не привёл к существенному улучшению согласованности данных.

Остановимся на выборе метода и подходах к решению возникающих проблем при расчете подобных систем. В случае диоксиранов, как представителей пероксидов, происходит разрушение О–О связи. Как известно из литературы этот процесс имеет радикальный характер. По-видимому, это справедливо и для диоксиранов, о чем свидетельствует слабое влияние растворителя на скорость процесса, что ставит под сомнение применение волновых функций для замкнутых электронных оболочек. Анализ на наличие синглет-триплетной нестабильности переходных состояний полученных в работах [44; 105; 106; 107] для окисления С–Н связей диоксиранами, выполненный авторами работы [43], подтверждает высказанное предположение. Следовательно можно получить другое решение уравнения Шрёдингера с несимметричными α и β компонентами. Для бирадикальных систем, как правило, используют методы с многоконфигурационной волновой функцией, что требует больших затрат машинного времени. Однако, авторы работ [26; 108] показали, что использование методов теории функционала плотности в рамках модели предполагающей несимметричность α и β компонентов друг относительно друга позволяет рассчитывать геометрии и энергетические параметры таких систем с достаточно высокой точностью. Необходимо обратить внимание на тот факт, что при использовании неограниченных методов наблюдается «спиновое загрязнение», для таких методов как UHF, UMP2, CC оно может быть значительно, а в случае ДФТ методов менее выражено [109].

В связи с этим для дальнейшего использования был выбран метод B3PW91 позволяющий рассчитывать энергии полициклических систем с приемлемой точностью и не требующий существенных затрат машинного времени. Для тестирования метода были рассчитаны возможные направления реакций в системе 2-метилпропан – ДМД используя метод (U)B3PW91 (Рисунок 1.13).

Результаты, получаемые с использованием метода (U)B3PW91, хорошо совпадают с расчетами для этой системы полученные другими методами B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-311+G(d,p) и CCSD(T)/cc-VTZ2P+f,d [43; 81; 95].

Согласно литературным данным [43; 81; 95], переходное состояние предполагающее образование радикалов при взаимодействия алканов с диоксиранами может быть описано двумя структурами (Рисунок 1.14): TS-LS – молекулярно-индуцированный гомолитический путь и TS-OS – реакция отрыва H-атома бирадикалом диоксирана OS- $^1A_1$ (Рисунок 1.14). Радикальная реакция проходящая по триплетной поверхности потенциальной энергии возможна, но маловероятна [95], поэтому в дальнейшем она рассматриваться не будет. Переходные состояния TS-LS и TS-OS могут рассматриваться как крайние варианты по распределению спиновой плотности в изучаемой системе. Расчеты для них приведены в таблице 1.13. Энергетическая диаграмма возможных состояний в системе 2-метилбутан – диметилдиоксиран представлена на рисунке 1.13.

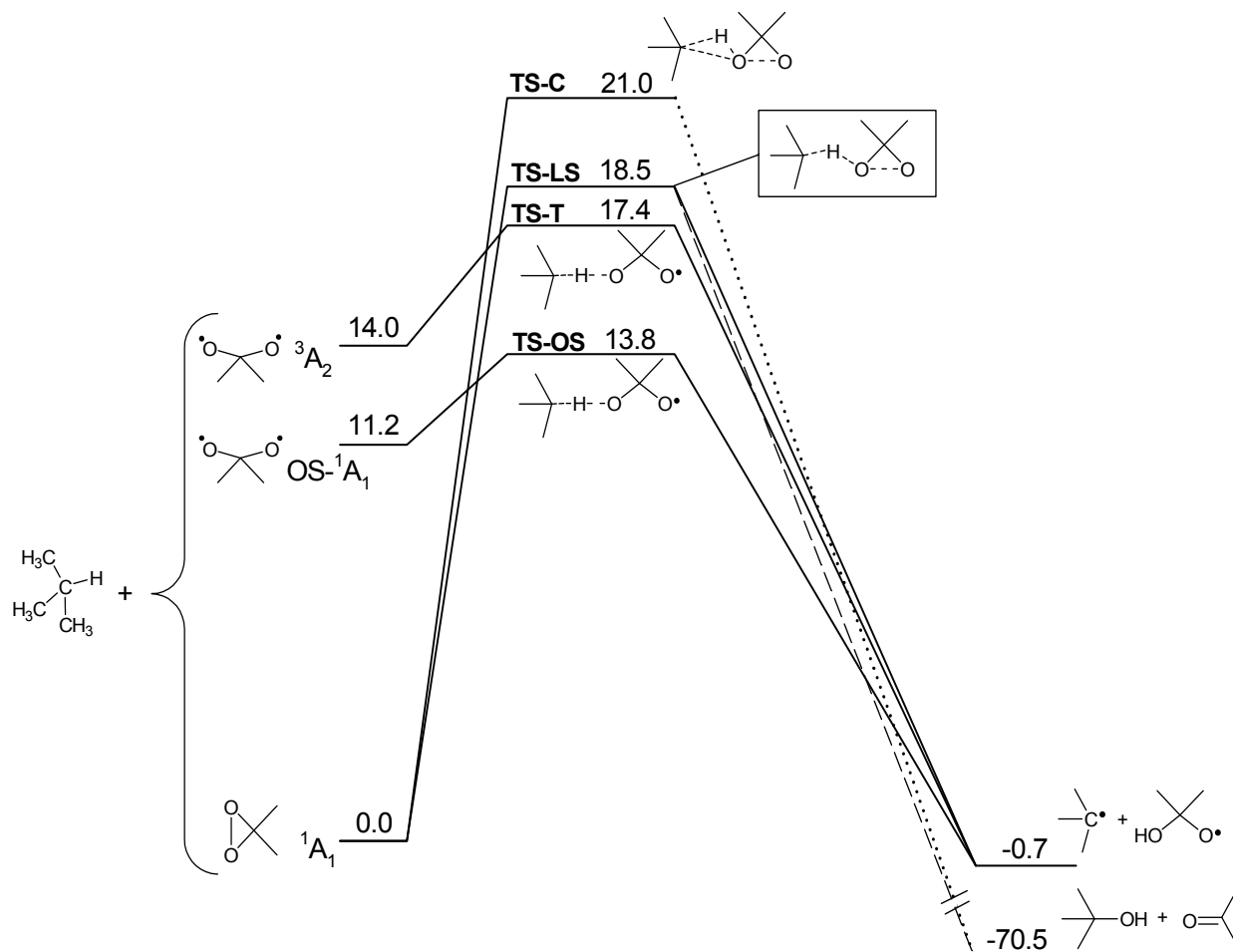
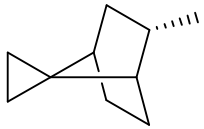
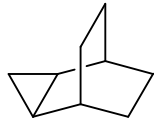
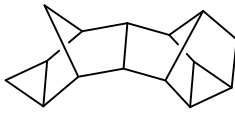
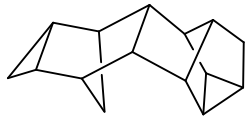
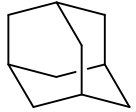


Рисунок 1.13 – Возможные пути в системе 2-метилпропан – ДМД рассчитанные с использованием метода (U)B3PW91/6-31+G(d).

Таблица 1.13 – Теоретически рассчитанные активационные и некоторые геометрические параметры ПС для реакции ДМД с некоторыми углеводородами полученные на уровне теории UB3PW91/6-31+G(d) (расстояние в Å; углы в градусах; $\Delta H_{298}^\ddagger$, $\Delta G_{298}^\ddagger$ в ккал·моль⁻¹; $\Delta S_{298}^\ddagger$ в кал·К⁻¹·моль⁻¹).

Соединение	ПС	$\langle S^2 \rangle$	rC ¹ -H	rH-O ¹	rO ¹ -O ²	$\angle C^1HO^1$	$\angle O^1C^2O^2$	$\Delta H_{298}^\ddagger$	$\Delta S_{298}^\ddagger$	$\Delta G_{298}^\ddagger$
	TS1-LS	0.43	1.266	1.258	1.920	171.0	86.9	20.4	-35.4	30.9
	TS1-OS	0.94	1.221	1.383	2.323	172.9	116.4	15.5	-35.2	26.1
	TS2-LS	0.50	1.278	1.232	1.957	169.0	88.9	20.7	-33.2	30.6
	TS2-OS	0.93	1.229	1.355	2.319	171.7	116.1	15.6	-33.6	25.7
	TS3-LS	0.39	1.254	1.278	1.911	167.2	86.4	18.2	-35.7	28.9
	TS3-OS	0.93	1.207	1.418	2.321	170.6	116.4	13.5	-34.8	23.9
	TS4-LS	0.46	1.273	1.252	1.938	169.3	87.8	20.8	-35.9	31.5
	TS4-OS	0.91	1.239	1.352	2.325	168.2	116.6	15.5	-38.4	25.9
	TS5-LS	0.47	1.269	1.244	1.943	168.1	88.2	20.2	-30.9	29.4
	TS5-OS	0.93	1.222	1.370	2.320	170.0	116.2	15.1	-31.0	24.4
Ацетон	TS6-LS	0.68	1.316	1.188	1.982	170.5	89.7	27.6	-32.8	37.4
	TS6-OS	0.94	1.269	1.270	2.317	176.4	115.7	19.1	-32.9	28.9

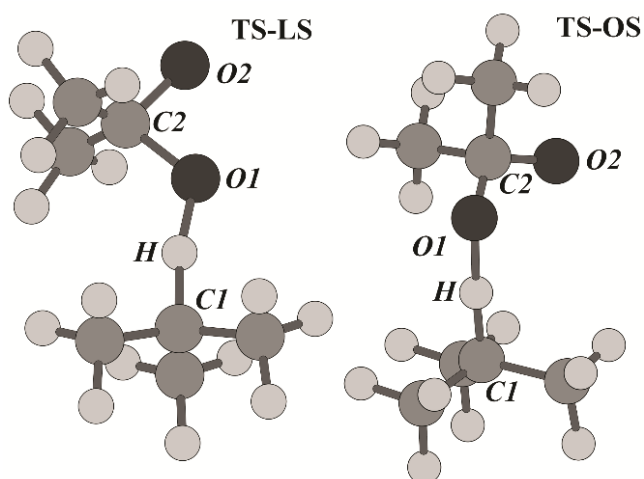


Рисунок 1.14 – Геометрии переходных состояний TS-LS и TS-OS для окисления 2-метилпропана диметилдиоксираном полученные на уровне теории UB3PW91/6-31+G(d).

Присутствие нескольких возможных механизмов в реакциях диоксиранов с алканами может возникать из-за потенциального налия нескольких направлений протекания процесса, как это было показано на примере цитохрома P-450 [110]. Согласно расчётам B3PW91/6-31+G и CCSD(T)/cc-VTZ2P+f,d, основное синглетное состояние $^1A_1$ (нерадикальное) энергетически выгоднее открытооболочечного синглетного состояния ($OS-^1A_1$) на 11.2 и 11.5 ккал·моль⁻¹ соответственно [26]. Расчёты показывают, что могут быть три совершенно разных пути на синглетной поверхности потенциальной энергии, как показано на рисунке 2.4 для реакции ДМД с 2-метилпропаном. Внедрение атома кислорода $^1A_1$ -ДМД в связь С–Н происходит с синхронным изменением нескольких связей без образования радикалов (TS-C), это путь был обнаружен рядом групп [15; 17; 111]. Барьер для этой реакции составляет 21.0 ккал·моль⁻¹ (B3PW91/6-31+G*).

Отрыв H атома через линейное ПС (TS-LS) с образованием радикальной пары иллюстрирует индуцированный молекулами гомолитический путь [16; 17]. Несмотря на относительно невысокий энергетический барьер, данный процесс носит эндотермический характер. В то же время последующая рекомбинация либо дальнейшие превращения по S_N2 механизму [16] способны сделать суммарный эффект экзотермическим. Для открытооболочечного состояния $OS-^1A_1$ расчётный барьер ещё ниже, что также допускает образование радикальной пары. Однако реализация этого пути ограничена высоким барьером гомолитического распада ДМД, приводящего к образованию $OS-^1A_1$ (Рисунок 1.13). Разрыва связи O–O требует преодоления активационного барьера в 23.0 ккал·моль⁻¹ по данным расчетов CCSD(T) с базисным набором cc-VTZ2P+f,d [26] и 23.1 ккал·моль⁻¹ при B3LYP/6-31G** [26]. Отрыв атома водорода также может происходить на триплетной поверхности потенциальной энергии в основном состоянии: бирадикал $^3A_2$ -диоксирана лежит на 2.8 ккал·моль⁻¹ выше

синглетного бирадикала ($OS-^1A_1$), и отрыв Н-атома триплетным бирадикалом через TS-T, образующую радикальную пару, имеет барьер в 3.4 ккал·моль⁻¹ (B3PW91/6-31+G*).

Для диоксиранов также характерно наличие ряда низколежащих возбужденных состояний [112], которые могут участвовать в реакциях активации C–H; эти каналы подтверждаются недавним наблюдением слабой хемилюминесценции в реакции некоторых диоксиранов с углеводородами (например, со значительно более активным ТФД в реакции с адамантаном) [113]. Таким образом, активация C–H связей с диоксираном действительно очень сложная задача: минорные радикальные каналы могут инициировать свободнорадикальные процессы, и реакционная среда может вносить свои эффекты, а также структура углеводорода может влиять на путь реакции. Соединение образующие малостабильные радикалы склонные к быстрым перегруппировкам за очень малое время сравнимое со временем жизни переходного состояния [9; 11; 86], не подтверждают образование свободных радикалов в реакции с диоксиранами, но оставляют без ответа вопрос о согласованном или индуцированном молекулами субстрата гомолитическом механизме.

Поверхность потенциальной энергии для гомолиза связи O–O, когда ДМД образует комплекс с изобутаном, очень близка поверхности изолированного ДМД (Рисунок 1.15). В основном состоянии, в предреакционном комплексе с изобутаном один из атомов кислорода ДМД связан с третичным водородом C–H изобутана (расстояние 2.57 Å) и с обоими атомами водорода метильной группы (2.60 и 2.86 Å). Соответствующее этому комплексу переходное состояние TS-LS для удлинения связи O–O с $\langle S^2 \rangle = 0.85$ имеет активационный барьер только на 0.40 ккал·моль⁻¹ (B3PW91/6-31+G*) ниже, чем в отсутствие изобутана, в то время как классический барьер на уровне G4 был на 3.64 ккал·моль⁻¹ ниже. Это относительно небольшое снижение барьера активации гомолиза при комплексообразовании ДМД с изобутаном вызывает вопрос, актуален ли термин «индуцированный», но это традиционное описание, поэтому продолжаем его использовать.

Одно из двух новых ПС окисления изобутана, о которых впервые сообщил Сарзи-Амаде [16], имеет O–O связь, перпендикулярную атакуемой C–H связи. Третичный Н атом изобутана идеально подходит, судя по предреакционному комплексу, для отрыва атома Н ($r_{O-H} = 2.692$ и 2.722 Å) атомом кислорода бисоксильным бирадикалом ДМД. Однако сразу очевидно, что расстояние O–O в этом ПС и в бирадикале одинаково (2.30 Å). Можно определить происхождение этой перпендикулярной атаки по C–H в ПС, исследуя векторы реакции, получаемые при вычислении частот. В ПС диссоциации O–O связи вектора реакции указывают, в основном, на изменение угла $\angle O-C-O$ с небольшим вкладом обоих атомов углерода метильных групп ДМД. Однако в переходном состоянии отрыва Н-атома бисоксильным бирадикалом эти

атомы O–C–O практически не двигаются, и вектор реакции является преимущественно вкладом отрыва водорода от C–H связи изобутана, причем кислород играет лишь небольшую роль. Более того, величина единственной мнимой частоты для этого ПС (TS-OS) значительно меньше, потому, что в нем участвует в основном движение легкого атома (водорода) $\nu_i=406$ против $\nu_i=815$ см^{-1} для TS-LS (UB3PW91/6-311+G(d,p)).

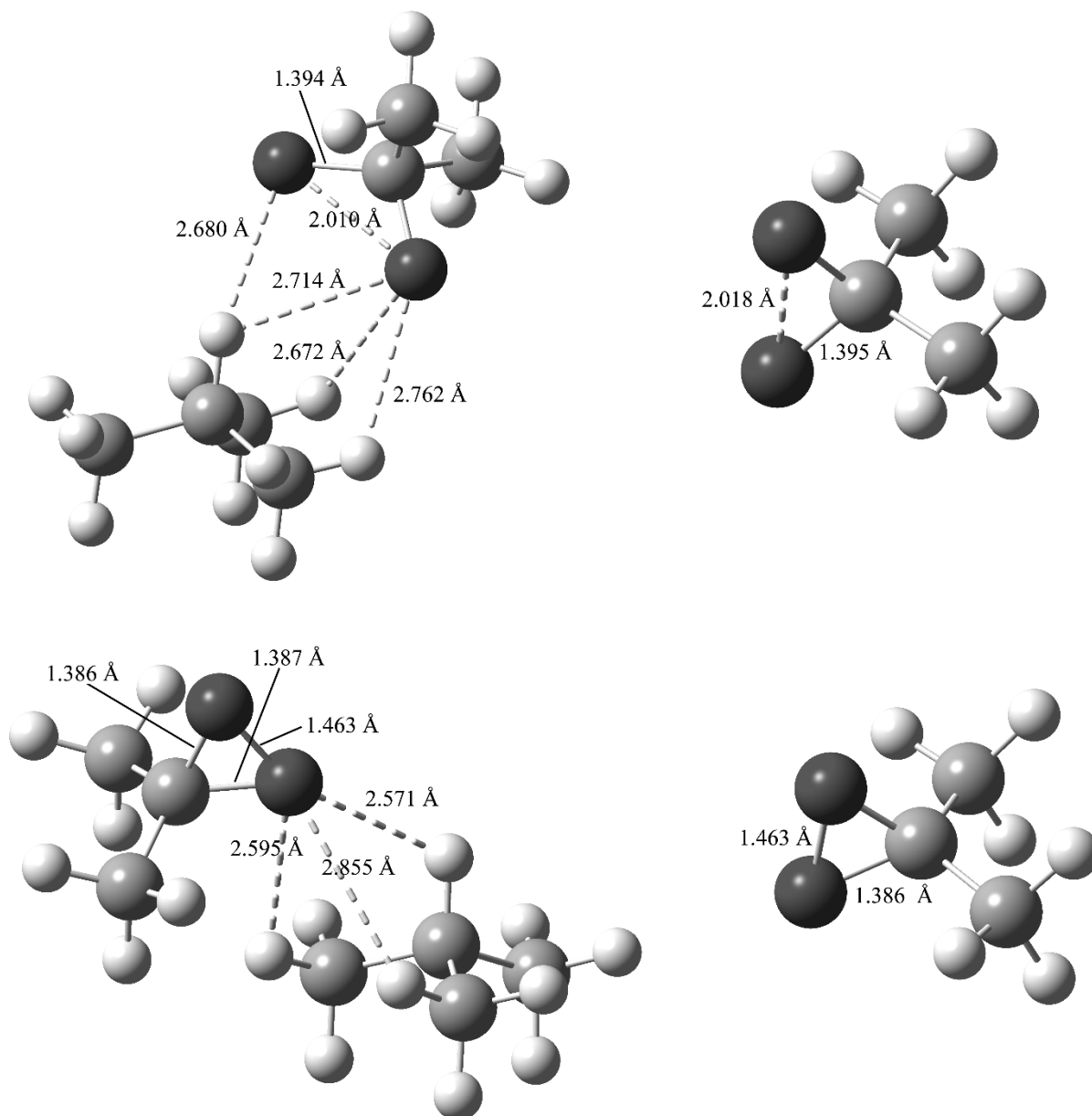


Рисунок 1.15 – Геометрии основного состояния и переходных состояний гомолиза диметилдиоксирнан в присутствии 2-метилпропана и без него на уровне теории UB3PW91/6-31+G(d).

Анализ поверхности потенциальной энергии, проведенный в работе [16], также показал, что ПС с отрывом H-атома не связано с комплексом ДМД с изобутаном в основном состоянии. Чтобы достичь основного состояния для этого типа отрыва водорода, сначала необходимо

преодолеть относительно высокоэнергетический барьер для удлинения O–O связь и увеличения угла $\angle\text{O–C–O}$, образуя бирадикальный минимум. Хотя в принципе этот бирадикальный минимум может вернуться обратно в основное состояние – предреакционный комплекс ДМД-изооктан, пройдя через барьер в $11.2 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$, альтернативный путь миграции CH_3 для перегруппировки бисоксидирадикала в метилцетат имеет еще более низкий активационный барьер ($3.1 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$). Отметим, что TS-OS на $2.6 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ выше по энергии, чем бирадикал, а также демонстрирует очень высокий бирадикальный характер $\langle S^2 \rangle = 0.97$. Таким образом, этот путь отрыва H-атома может быть исключен из общего пути реакции, ведущего к окислению изобутана, несмотря на то, что активационный барьер для отрыва при этой перпендикулярной атаке ниже, чем другое радикальное переходное состояние TS-LS, когда оба рассчитываются относительно предреакционного комплекса изобутан-ДМД. К аналогичным выводам пришли Сарзи-Амаде [16] и Хоук с соавторами [21].

Как отмечалось выше, продолжение теоретических исследований механизма окисления с участием ДМД и его производных первоначально привело к серии работ, в которых предполагалось, что окисление углеводородов представляет собой согласованное «внедрение» атома кислорода в C–H связь [15; 111]. Было понято, что присутствуют проблемы $\text{RHF} \rightarrow \text{UHF}$ нестабильности волновой функции, более высокие уровни электронной корреляции, включая QCISD(T), имели тенденцию придавать достоверность этим теоретическим аргументам, потому, что большинство экспериментальные данные поддерживали согласованное введение кислорода [4; 5; 14; 67]. Фокин и его сотрудники [114] были одними из первых, кто поставил под сомнение согласованный путь «внедрения» с теоретической точки зрения и предположил возможность радикальных путей окисления углеводородов. Тем не менее, они по-прежнему выбрали согласованное «внедрение», потому, что первый этап пути отрыва атома водорода, который они описали, был эндотермическим. Однако, вторая стадия «отскока» кислорода, с образованием новой CO связь, является сильно экзотермической, она и определяет общую энергетику реакции. Расчеты поверхности потенциальной энергии системы ДМД-изобутан привели Раука [44] к предложению механизма, включающего бифуркацию пути реакции, которая может либо схлопнуться до продуктов, либо дать радикальную пару, но оба пути проходят через одно ПС. Сарзи-Амаде [16], осознавая проблему нестабильности волновой функции, представил первую окончательную статью, в которой сравнил несколько потенциальных путей этой необычной реакции окисления. В дополнение к хорошо изученному согласованному процессу «внедрения» кислорода, сообщалось о двух дополнительных переходных структурах. Первый шаг для обоих этих дополнительных процессов был описан как «гомолиз, индуцированный молекулой», где взаимодействие углеводорода с диоксираном приводит к гомолитическому разрыву связи O–O с последующим отрывом водорода, в результате которого образуется бирадикальное ПС, которое

приводит к синглетной радикальной паре, которая может схлопнуться до конечных продуктов на второй стадии процесса. Были описаны два основных пути, в которых связь О–О в ДМД была либо почти коллинеарна, либо перпендикулярна С–Н связи алкана. Перпендикулярный подход, описанный выше, не был поддержан ни Сарзи-Амаде [16] и ни Хоуком с соавторами [21] на том основании, что лимитирующим скорость процесса для перпендикулярного подхода является диссоциация пероксидной связи в ДМД с образованием минимума в виде бирадикала, как обсуждалось выше.

Переходное состояние для так называемого механизма «внедрения» (Рисунок 1.16) представляет собой согласованный процесс, в котором продукты – *трет*-бутиловый спирт и ацетон, образуются без каких-либо интермедиатов.

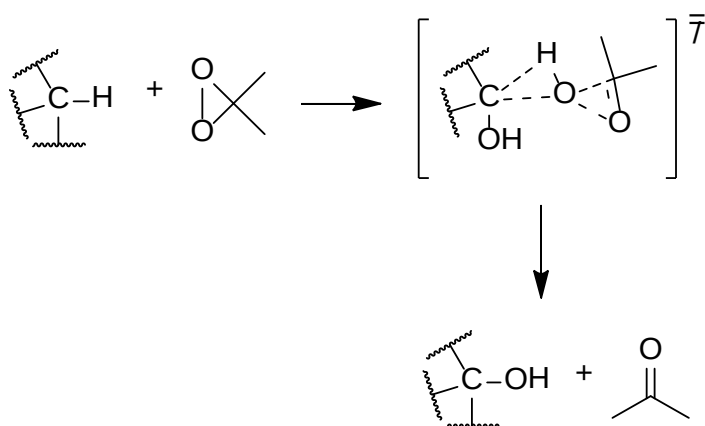


Рисунок 1.16 – Окисление по механизму «внедрения».

Переходное состояние этого процесса (Рисунок 1.12) согласуется с литературными данными. Оно демонстрирует RHF $\rightarrow$ UHF нестабильность, где волновая функция нестабильна по отношению к неограниченной волновой функции. Траектория реакции для TS-C представляет собой приближение О–О связи ДМД к С–Н связи изобутана почти линейно с углом $\angle\text{O–H–C}$, равным 138° , и расстоянием между кислородом и третичным углеродом, равным $2.456 \text{ \AA}$. Атом водорода изобутана почти переходит к кислороду ($r_{\text{CH}} = 1.520 \text{ \AA}$; $r_{\text{CO}} = 1.046 \text{ \AA}$), и анализ поверхности потенциальной энергии также подтверждает, что это ПС связано с ожидаемыми продуктами, *трет*-бутиловым спиртом и ацетоном, активационный барьер составляет $21.0 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ (Рисунок 1.13). Однако, если использовать эту геометрию для расчетов с оптимизацией стабильности решения в рамках открытых оболочек, то поиск больше не может прийти к ПС «внедрения», но путь реакции после ряда градиентов циклов сходится к коллинеарному отрыву атома водорода (TS-LS), но с гораздо меньшей энергией активации ($18.5 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$, Рисунок 1.13). Вероятно, согласованное ПС, является просто артефактом нестабильной волновой функции и не существует. Поэтому мы сопоставили экспериментальные

данные по окислению ряда карбоциклических соединений диметилдиоксираном с теоретически рассчитанными с учетом протекания реакции через разные типы переходных состояний.

Результаты, полученные для TS-LS, хорошо согласуются с экспериментальными данными (Таблица 1.13, Рисунок 1.17), угол наклона зависимости близок к 45° , а квадрат коэффициента корреляции равен 0.993 т.е. метод адекватно воспроизводит реакционную способность C–H связей изученных карбоциклических углеводородов по отношению к ДМД. Кроме того, эта модель дает наилучшее совпадение с экспериментальными результатами при расчетах кинетического изотопного эффекта на примере окисления метилциклогексанола h_{14}/d_{14} диметилдиоксираном (Таблица 1.14; Рисунок 1.18). Модели предполагающие другие типы ПС (TS-C и TS-OS) показывают результаты хуже (Таблица 1.14; Рисунок 1.17).

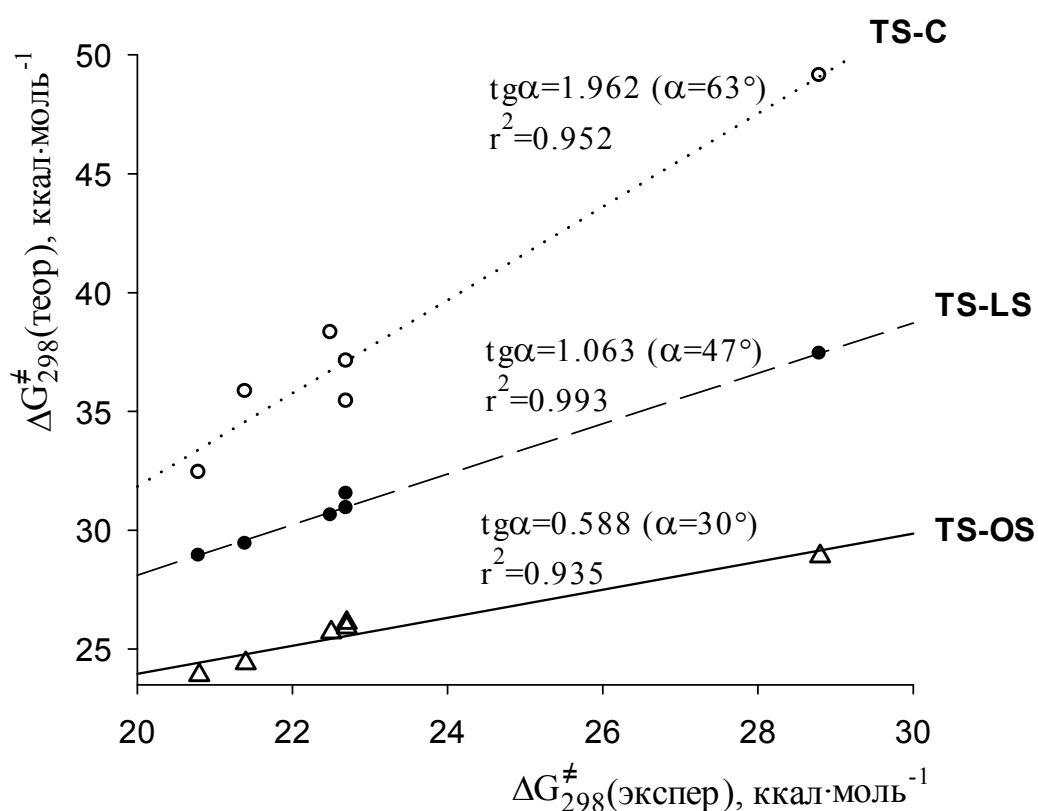


Рисунок 1.17 – Корреляционная зависимость между экспериментальным значением свободной энергии Гиббса для реакции окисления ряда углеводородов ДМД и теоретически рассчитанными величинами по механизму внедрения атома кислорода (TS-C), отрыва H-атома диоксираном (TS-LS) и бирадикалом ДМД (TS-OS) на уровне теории B3PW91/6-31+G(d) (r – коэффициент корреляции; α – угол наклона зависимости).

Модель, предполагающая отрыв атома водорода бирадикальным интермедиатом (TS-OS), «недооценивает» энергетический барьер при сравнении с экспериментом, угол наклона для этой зависимости составляет 30° . При изменении энергии Гиббса переходного состояния, рассчитанной из экспериментальных данных, на ~ 8 ккал·моль⁻¹ теоретически полученное

значение этой величины в рамках модели TS-OS составляет ~ 5 ккал·моль⁻¹. Данная модель не в полной мере согласуется с экспериментальными результатами в выходе продуктов реакции. Процесс протекает в две стадии, первая, реакции с образованием бисоксильного радикала, вторая, отрыв H-атом образовавшимся радикалом. Энтальпия изомеризации радикала в сложный эфир составляет 3-5 ккал·моль⁻¹ [26], как видно из рисунка 1.13 для 2-метилпропана энергия отрыва оксильным радикалом равна 2.6 ккал·моль⁻¹. Однако, если посмотреть на данные таблицы 1.13, то становится понятно, что в случае прочных C-H связей окисление проходить не может, так для ацетона активационный барьер составляет 7.9 ккал·моль⁻¹, что больше, чем для реакции изомеризации.

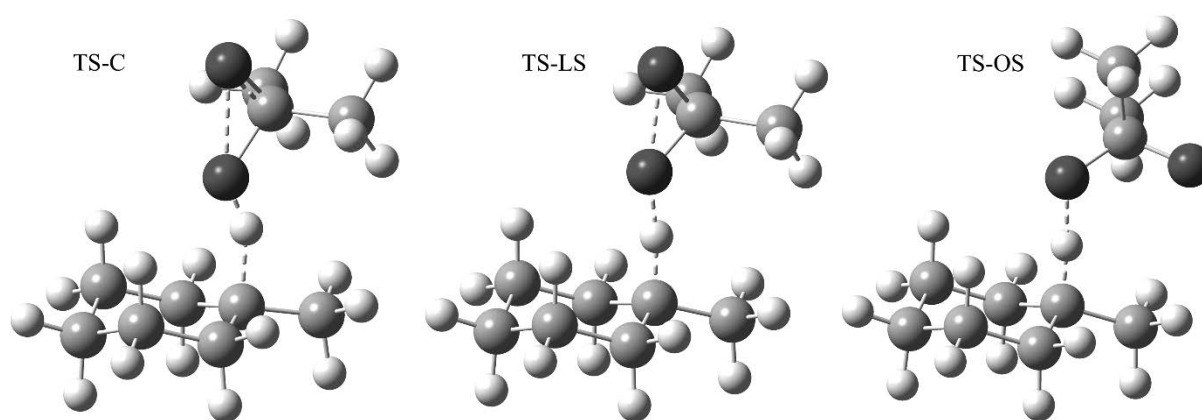


Рисунок 1.18 – Геометрии переходных состояний механизма «внедрения» (TS-C), индуцированного гомолиза (TS-LS) и отрыва бирадикальным интермедиатом (TS-OS) для окисления метилциклогексана диметилдиоксираном полученные на уровне теории (U)B3PW91/6-311+G(d,p).

Таблица 1.14 – Некоторые геометрические параметры и кинетический изотопный эффект для реакции окисления метилциклогексана-Н₁₄ и D₁₄ ДМД (Рисунок 1.18) рассчитанный на уровне теории B3PW91/6-311+G(d,p) (расстояния в Å; углы в градусах).

ПС	$\langle S^2 \rangle$	C ¹ -H	H-O ¹	O ¹ -O ²	$\angle O^1 C^2 O^2$	$-\delta\Delta G^\ddagger$, кал·моль ⁻¹	k _H /k _D , 0°C
TS7-C	0.00	1.452	1.065	2.044	93.1	758.7	4.05
TS7-LS	0.36	1.251	1.270	1.890	85.3	945.7	5.72
TS7-OS	0.93	1.200	1.427	2.314	116.5	804.5	4.41
Эксперимент							6.05 ± 0.27*

Примечание – * по данным [94].

В некоторых случаях реакции диоксиранов с углеводородами приводят к образованию радикалов, но окисление может протекать и без образования свободных радикалов. Каков же механизм взаимодействия углеводородов с диоксиранами? Сравнение экспериментальных результатов с теоретически рассчитанными для ряда моделей показало, что ПС имеют радикальный характер, как предполагалось в предыдущих теоретических работах [43; 81; 95] дальнейшее развитие процесса приводит к образованию синглетного комплекса радикалов [43], который может быстро разрушаться, давая радикальную пару и/или претерпевать дальнейшие превращения, приводя к нерадикальным продуктам, в зависимости от характера взаимодействия радикалов. Так замена электрон-донорных заместителей на электронно-акцепторные приводит к увеличению вклада радикального канала, как показано на окисление ряда *p*-замещенных аналогов 1-метокси-1-фенилэтана ДМД [18]. Наряду с природой субстрата, сам растворитель, может дестабилизировать комплекс пары радикалов, приводя к его разрушению и образованию свободных радикалов. Это предположение находит экспериментальное подтверждение, окисление циклогексана в газовой фазе протекает почти полностью без образования свободных радикалов [94], в то время как в ацетоне [30] вклад радикальных процессов значительный. Температура также оказывает влияние на выход радикалов в объем в изучаемой системе. Вклад радикального канала при окислении адамантана увеличивается с ростом температуры (Таблица 1.11), подобно тому как возрастает выход радикалов в объем при распаде классических инициаторов, например АИБН [56]. Эти факты могут быть объяснены, если оба направления радикальное и другие пути (без образования свободных радикалов) имеют близкие активационные параметры, либо оба канала, имеют общее ПС, а разделение каналов (на радикальный и нерадикальный) происходит после ПС [115].

Окисление с участием ТФД, протекает без участия свободных радикалов [4; 49; 83; 84; 90]. Причина этого явления может быть связана с недостаточной электронной плотностью на атоме углерода в связи с наличием сильной электроноакцепторной F_3C - группы, что способствует стабилизации синглетного комплекса радикальной пары (что приводит к увеличению константы устойчивости комплекса). Кроме того, наличие F_3C - группы в образующемся интермедиате может способствовать снижению активационного барьера миграции гидроксильной группы, тем самым облегчая протекание направления, ведущего к образованию нерадикальных продуктов.

Решающими аргументами в пользу согласованного внедрения кислорода атома в С-Н связь были окисление хиральных субстратов с сохранением конфигурации [116] и оксифункционализация соединений с циклопропилным фрагментом без разрушения последнего [9; 11; 84; 86; 117], которые по мнению авторов однозначно свидетельствовали в пользу согласованного внедрения атома кислорода в С-Н связь [11]. Однако, спиновая плотность на

атоме углерода субстрата в ПС не так высока ($0.65 \div 0.25$), и можно полагать, что это не достаточно для изомеризации β -циклопропильных радикалов, даже несмотря на то, что время их жизни соизмеримо со временем существования ПС. Следующим шагом является образование синглетного комплекса пары радикалов (Рисунок 1.19), а свойства радикалов в комплексе могут существенно отличаться от характеристик присущих свободным радикалам, и константы скорости изомеризации β -циклопропильных радикалов в таком комплексе должно быть значительно ниже, что связано с большей делокализацией неспаренного электрона в следствие образования комплекса. Кроме того, последняя стадия, этого процесса, гомолитическая обменная S_N2 реакция (Рисунок 1.19). По данным работы [43] для бирадикального комплекса активационный барьер S_N2 реакции очень низкий и составляет около $0.5-1.5$ ккал·моль⁻¹, а благодаря образованию комплекса фиксируется конфигурация, не позволяя протекать вальденовскому обращению заместителей, несмотря на радикальную природу процесса. Это приводит к низкому выходу продуктов с изменением в хиральности и продуктов изомеризации алкильных радикалов при окислении диоксиранами циклопропил-замещенных соединений для которых характерно быстрое раскрытие напряженного циклического фрагмента ($k_{\text{изомериз.}} 10^4 - 10^9 \text{ с}^{-1}$) [9; 11; 84; 86; 117].

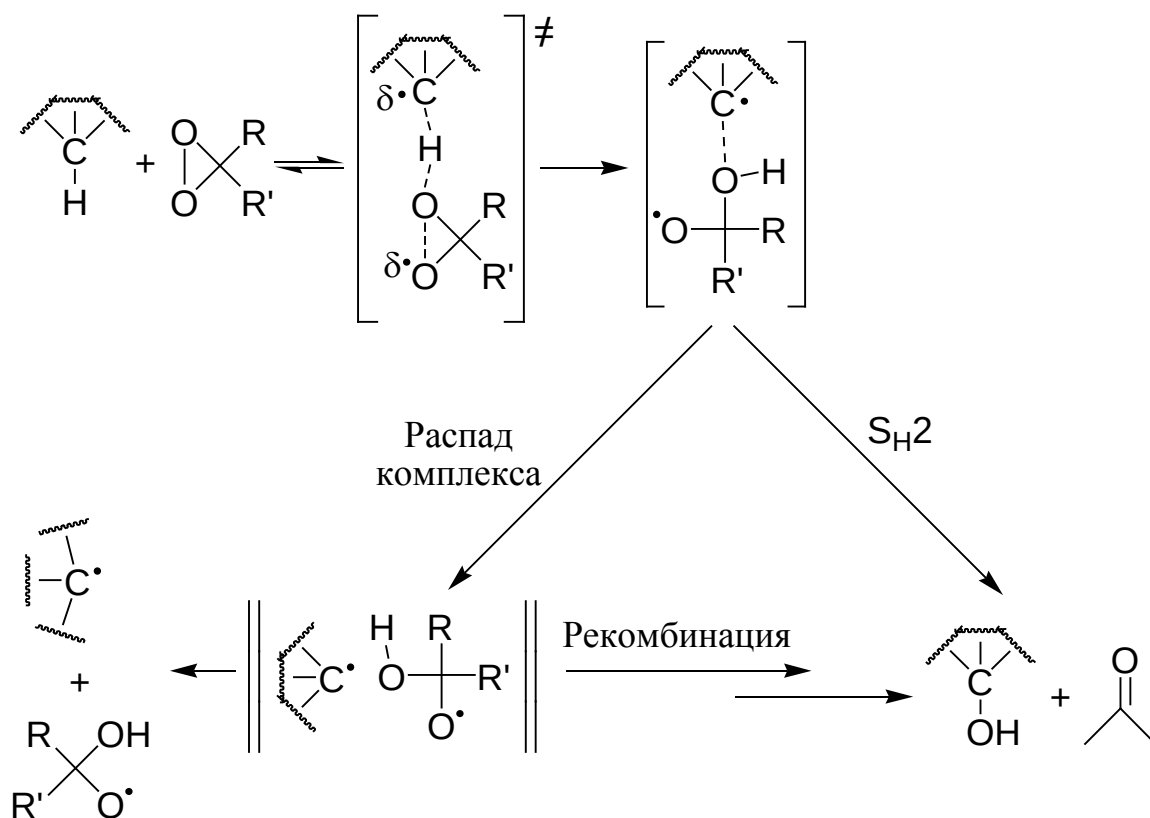


Рисунок 1.19 – Механизм окисления C-H связи диоксиранами.

1.2.1.4 Заключение по окислению карбоциклических углеводов диоксиранами

Использование экспериментальных и теоретических результатов позволило предложить механизм (Рисунок 1.19), непротиворечиво объясняющий наблюдаемые закономерности взаимодействия С–Н связей алканов с диоксиранами. Окисление идет через переходное состояние имеющее радикальный характер, результатом его дальнейших превращений могут быть как свободные радикалы, так и нерадикальные продукты. Соотношение радикального и нерадикального направления зависит от природы диоксирана и субстрата; кроме того, растворитель и температура могут оказывать влияние на этот процесс. Получаемые на уровне теории UB3PW91/6-31+G(d) значения $\Delta G^\ddagger$ могут быть использованы для расчета констант скорости окисления С–Н связей диоксиранами.

1.2.2 Взаимодействие диметилдиоксирана со спиртами

1.2.2.1 Продукты

Для изучения реакционной способности ДМД был выбран ряд спиртов с различными заместителями при гидроксильной группе представленные на рисунке 1.20.

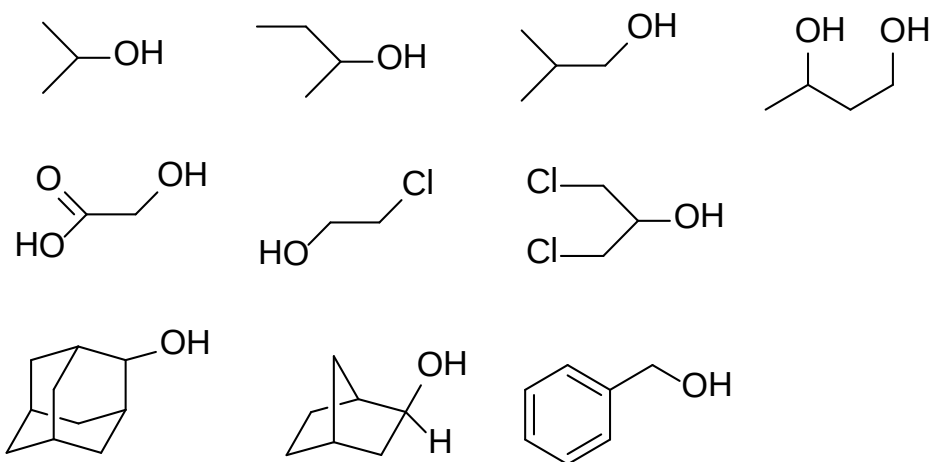


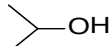
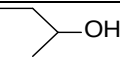
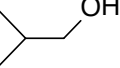
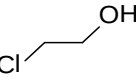
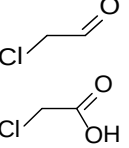
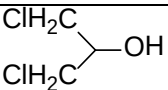
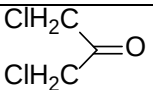
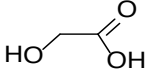
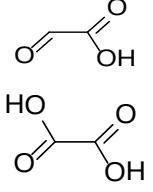
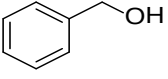
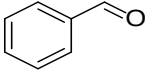
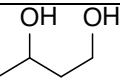
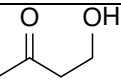
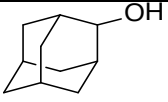
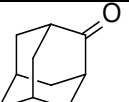
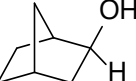
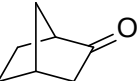
Рисунок 1.20 – Исследованный ряд спиртов различного строения

Приведенные выше соединения окисляются с хорошим выходом (81 - 98 %) до альдегидов (в случае первичных спиртов) или до кетонов (вторичные спирты) (Таблица 1.15).

При изучении окисления 2-хлорэтанола, 1,3-дихлорацетона и гидроксиуксусной кислоты ДМД, установлено, что на выход и состав продуктов влияет присутствие кислорода в системе (Таблица 1.15). Кинетика процесса также зависит от наличия кислорода в системе. Кинетические кривые имеют индукционный период и ускоренный участок, как это было описано в случае углеводов. В отсутствие кислорода наблюдается низкая конверсия субстрата. Без кислорода идет расходование диоксирана по реакции с алкильными радикалами и как следствие снижение

конверсии спирта. Наоборот в аэробных условиях конверсия выше, вследствие ингибирования радикально-цепных процессов, как это обсуждалось выше.

Таблица 1.15 – Выход продуктов в реакции диметилдиоксирана с рядом спиртов при 25°C в пропаноне.

Субстрат	Продукт	Выход, %
		95
		96
		95
		90 ^(a) ; 5 ^(b) 7 ^(a) ; – ^(b)
		80 ^(a) 10 ^(b)
		79 ^(a) ; 6 ^(b) 10 ^(a)
		99
		92
		98
		98

Примечание – (a. при поддержании постоянной концентрации кислорода в растворе $>10^{-3}$ моль·л⁻¹; (b. Однократная продувка аргоном в течении 5 мин. перед началом эксперимента.

Окисление, в случае 1,3-бутандиола, проходит с высокой региоселективностью (образуется 3-оксобутанол-1, см. таблица 1.15). Похожая селективность описана авторами работы [118]. Данные по константам скорости также свидетельствуют о преимущественном окислении вторичных спиртов (Таблица 1.16).

1.2.2.2 Кинетические закономерности

Исследование кинетики в условиях псевдопервого порядка и эквимольном соотношении реагентов показало, что порядок по реагентам первый и реакция имеет второй порядок [92]. Для всех изученных спиртов в присутствии кислорода кинетические кривые линейаризуются в координатах уравнения первого порядка (Рисунок 1.21).

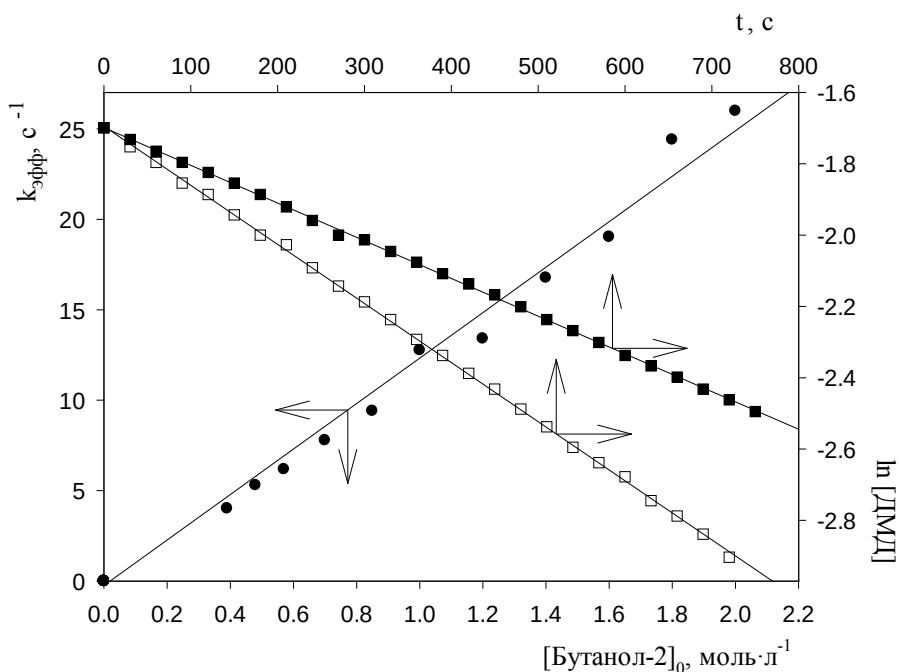


Рисунок 1.21 – Спрявление кинетических кривых окисления 2-бутанола в координатах уравнения первого порядка (□ – [бутанол-2]₀ = 0.40 моль·л⁻¹; ■ – [бутанол-2]₀ = 0.6 моль·л⁻¹; 25°C). Зависимость подтверждающая первый порядок по 2-бутанолу (●).

Используя полученные кинетические данные были рассчитаны константы скорости при разных температурах и вычислены активационные параметры (Таблица 1.16). Расчет $\Delta H^\ddagger_{298}$, $\Delta S^\ddagger_{298}$ и $\Delta G^\ddagger_{298}$ проводили по уравнениям из работы [97]. Увеличение активационного барьера сопровождается возрастанием $\log A$ т.е. наблюдается как называемый компенсационный эффект, при анализе использовали и литературные данные авторов работы [119]. Как правило такого рода зависимость может свидетельствовать об общем механизме взаимодействия реагентов [120; 121].

$$E_a = (3.2 \pm 1.6) + (1.5 \pm 0.6) \cdot \lg A, (r = 0.934); \Delta H^\ddagger_{298} = (21.8 \pm 3.6) + (0.32 \pm 0.11) \cdot \Delta S^\ddagger_{298}.$$

Однако, в отсутствие кислорода для хлорэтанола, 1,3-дихлорпропанола и гликолевой кислоты кинетические кривые расходования окислителя имеют два участка (Рисунок 1.22). Как упоминалось выше присутствие кислорода сказывается и на продуктах окисления этих соединений. Очевидно, что смена кинетических режимов окисления приводит и к изменению выхода продуктов окисления. Это явление подробно разобрано в главе об окисление углеводов.

Таблица 1.16 – Константы скорости и активационные параметры реакции ДМД с ROH (растворитель – ацетон).

Субстрат	$k(25^{\circ}\text{C}) \cdot 10^4$, $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	E_a , $\text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$	$\lg A$	$\Delta H^{\ddagger}_{298}$, $\text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$	$\Delta S^{\ddagger}_{298}$, $\text{кал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$	$\Delta G^{\ddagger}_{298}$, $\text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$
Пропанол-2	185 ± 12	17.0 ± 0.8	10.9 ± 0.9	16.6 ± 0.8	-10.6 ± 0.9	19.8 ± 1.9
Бутанол-2	159 ± 11	9.3 ± 0.4	5.1 ± 0.8	8.7 ± 0.4	-37 ± 5	19.8 ± 1.6
2-Метил-пропанол-1	32 ± 2	11.7 ± 0.5	6.5 ± 0.8	11.1 ± 0.5	-31 ± 4	20 ± 2
2-Хлорэтанол ^(а)	1.0 ± 0.1	17.6 ± 0.5	9.0 ± 0.9	17.0 ± 0.5	-20 ± 2	23 ± 3
1,3-Дихлорпропанол-2 ^(а)	0.49 ± 0.2	10.3 ± 0.7	3.2 ± 0.5	9.7 ± 0.7	-46 ± 4	23.0 ± 2
Гидроксиуксусная кислота ^(а)	1.3 ± 0.1	18.0 ± 0.9	9.1 ± 0.8	17.4 ± 0.9	-18.9 ± 1.7	23 ± 2
Бензиловый спирт	33 ± 2	5.8 ± 0.5	1.9 ± 0.4	5.2 ± 0.5	-52 ± 9	21 ± 3
1,3-Бутандиол	177 ± 4	—	—	—	—	—

Примечание – (а. при постоянной концентрации кислорода.

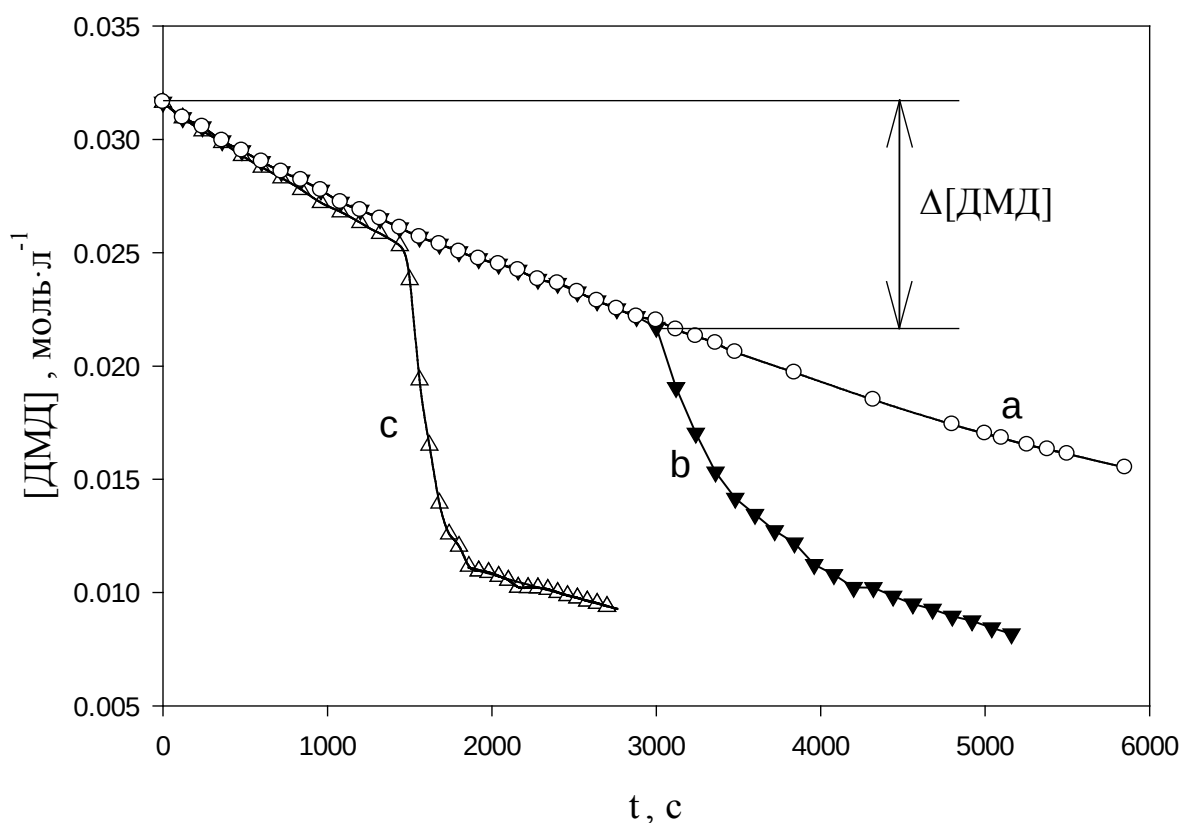


Рисунок 1.22 – Влияние кислорода на расходование диметилдиоксирана в присутствии гликолевой кислоты (25°C , $[\text{гликолевая кислота}]_0 = 1.98 \text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$). Постоянная концентрация кислорода $\sim 10^{-3} \text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$ (a); начальная концентрация кислорода $1.8 \cdot 10^{-3} \text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$ (b); выдували кислород аргоном 2 мин. (c).

Подобные рассуждения применимы и к окислению спиртов т.к. в этом случае диоксиран атакует С–Н связь, как и в случае углеводородов, с той лишь разницей, что в альфа положении к реакционному центру находится –ОН группа. Как и в случае углеводородов уменьшение концентрации кислорода ведет к закономерному сокращению индукционного периода (Рисунок 1.21). Используя данные по концентрации кислорода ($1.83 \cdot 10^{-3} \text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$ [122]) и количеству израсходованного диоксирана можно рассчитать выход радикалов в объем при окислении следующих спиртов при 25°C :

хлорэтанол – 0.13 ± 0.03 ;

1,3-дихлорпропанол – 0.20 ± 0.03 ;

гликолевая кислота – 0.2 ± 0.03 .

Все приведенные выше спирты имеют электроноакцепторные группы, и с увеличением этих свойств выход радикалов в объем возрастает. По-видимому, такие заместители, приводя к уменьшению электронной плотности [123; 124] на атоме углерода реакционного центра, дестабилизируют образующийся после отрыва атома водорода комплекс. В результате

происходит выход радикалов в объем и уменьшается доля комплекса участвующего в реакции по S_N2 механизму (Рисунок 1.19).

Влияние ассоциации спиртов. Спирты имеют ОН группу между которыми образуется водородная связь. Образование таких межмолекулярных водородных связей может оказывать влияние на химические свойства [125; 126]. Однако зависимости эффективной константы взаимодействия диметилдиоксирана с изученными спиртами с линейны. Так для 2-бутанола в диапазоне концентраций $0.4\text{--}2.0$ моль·л⁻¹ зависимость линейна (Рисунок 2.8). Хотя говорить об отсутствии влияния ассоциации спирта не вполне корректно. В этом диапазоне концентраций согласно работам [125; 126], структура ассоциатов практически не меняется. Поэтому ожидать изменение реакционной способности спиртов в исследуемом диапазоне концентраций не следует, однако об этом следует помнить при проведении моделирования с использованием методов квантовой химии.

Исследование замены растворителя на более полярный (MeCN) и менее полярный (CCl₄) показало отсутствие существенного эффекта (Таблица 1.17).

Таблица 1.17 – Константа скорость окисления 2-пропанола диметилдиоксираном в смесях растворителей ($[2\text{-пропанол}]_0 = 0.44$ моль·л⁻¹; $[\text{ДМД}]_0 = 0.04$ моль·л⁻¹; 25.0°C).

Мольное соотношение растворителей		ϵ^{a}	$k_{\text{эф}}, \text{с}^{-1}$
Me ₂ CO – CCl ₄ ,	0.5:3.5	3.4	$(5.4 \pm 0.2) \cdot 10^{-3}$
	4:0.7	17.3	$(5.0 \pm 0.2) \cdot 10^{-3}$
Me ₂ CO – MeCN,	4.6:0.6	22.9	$(4.7 \pm 0.2) \cdot 10^{-3}$
	0.5:6.4	36.6	$(5.1 \pm 0.2) \cdot 10^{-3}$

Примечание – (а Диэлектрическая проницаемость среды по данным [127].

Анализ реакционной способности можно провести в рамках уравнения Тафта [123]:

$\log \frac{k}{k_0} = \rho^* \cdot \sigma^*$ реакционным центром считали С–Н в α -положении к гидроксильной группе.

Однако, результаты полученные в рамках этого приближения оказались неудовлетворительными ($r < 0.6$). Приведенное выше уравнение не учитывает полярные эффекты. Поэтому было использовано уравнение с большим числом параметров учитывающих полярный и резонансный эффект заместителей [128]:

$\log \frac{k}{k_0} = \rho^* \cdot \sigma^* + r^* \cdot \sigma^r$. Бензиловый спирт убрали из корреляции, по-видимому присутствуют более сложные эффекты. Полученные значение (Таблица 1.18), как полагают при таком анализе, свидетельствует о возникновении частичного положительного заряда. Небольшое значение полученной величины объясняется наличием гидроксильной группы, как эффективного донора электронной плотности [124]. Стабилизация ПС происходит благодаря сопряжению заместителей с реакционным центром, о чем свидетельствует значение r^* (Таблица 1.18). Полученные значения, к сожалению, не могут подтвердить или опровергнуть какой-либо из обсуждаемых механизмов окисления [129].

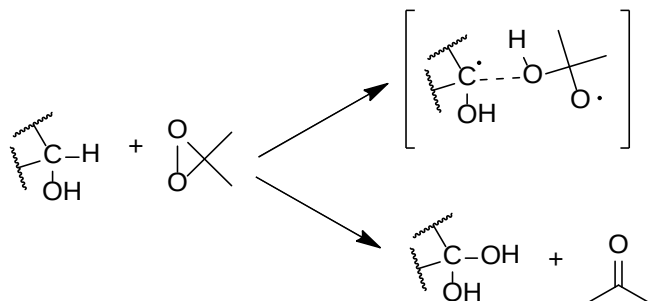
Таблица 1.18 – Влияние температуры на параметры ρ^* и r^* от температуры в ацетоне при окислении ряда спиртов.

T, °C	r^*	ρ^*	r^2
10	2.4 ± 0.6	-1.9 ± 0.5	0.987
25	1.9 ± 0.3	-1.7 ± 0.1	0.989
30	2.2 ± 0.3	-1.6 ± 0.2	0.994
40	2.1 ± 0.4	-1.7 ± 0.3	0.995

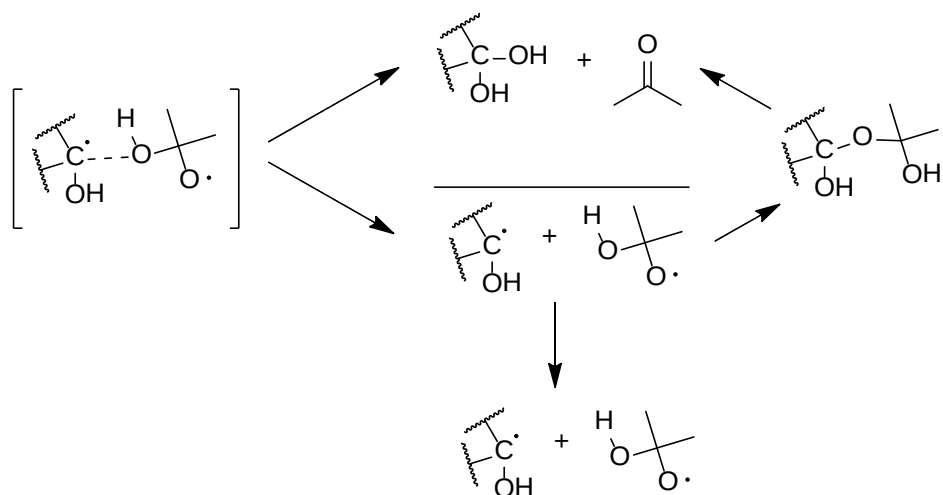
Примечание – r^2 – коэффициент корреляции.

1.2.2.3 Механизм реакции

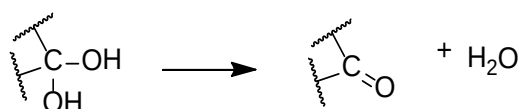
Наблюдаемые закономерности могут быть свидетельствуют, что в некоторых случаях (например, 2-хлорэтанол, гликолевая кислота, 1,3-дихлорпропанол-2) реакция протекает с образованием радикалов. В то же время окисление остальных изученных субстратов протекает без видимого образования радикалов (нет ускоренных участков на кинетических кривых и влияние кислорода на состав и выход продуктов). Как и в случае алканов механизм можно представить следующим образом:



Взаимодействие может протекать без образования радикалов, например по механизму «внедрения» О-атома ДМД либо с образованием комплекса радикалов который может претерпевать превращения согласно приведенной ниже схеме:



представленный комплекс может давать продукты окисления спирта не образуя свободные радикалы (S_N2 механизм), либо разрушаться давая радикальную пару в клетке. Рекомбинация будет приводить к неустойчивой полуацетали, распад которой даст геминальный диол, как известно они нестабильны и быстро превращаются в карбонильные соединения:



Путь превращения образующихся при выходе из клетки радикалов в аэробной среде очевиден [130], и его можно представить следующей сокращенной схемой включающую в себя реакцию с кислородом, продолжение цепи по реакции пероксильных радикалов со спиртом [130] и гибель радикалов посредством *кросс*-, либо *гомо*-рекомбинации [131]:

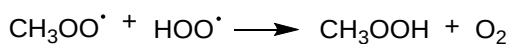
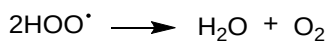
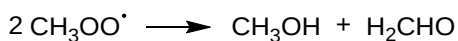
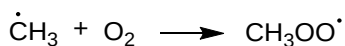
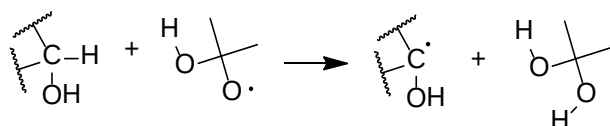
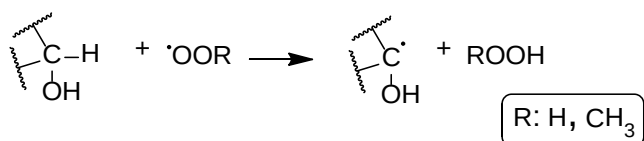
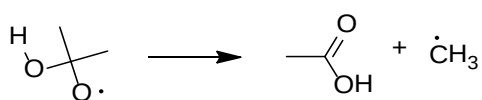
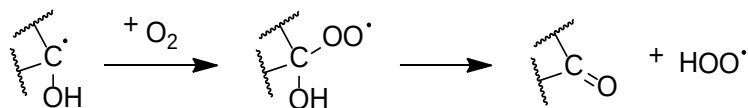
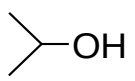
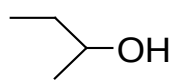
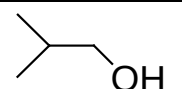
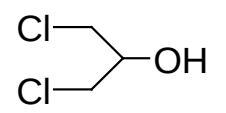
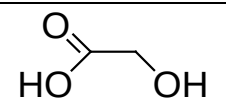
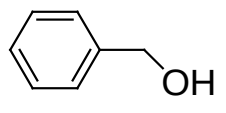
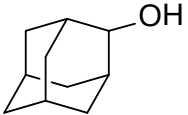
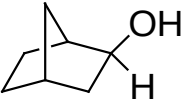


Таблица 1.19 – Теоретически рассчитанные активационные и ключевые геометрические параметры ПС для реакции ДМД со спиртами на уровне теории UB3PW91/6-31+G(d) (расстояние в Å; углы в градусах; $\Delta H_{298}^\ddagger$, $\Delta G_{298}^\ddagger$ в ккал·моль⁻¹; $\Delta S_{298}^\ddagger$ в кал·К⁻¹·моль⁻¹).

Соединение	Тип ПС	$\langle S^2 \rangle$	C ¹ -H	H-O ¹	O ¹ -O ²	$\angle C^1HO^1$	$\Delta H_{298}^\ddagger$	$\Delta S_{298}^\ddagger$	$\Delta G_{298}^\ddagger$	$\Delta G_{298, \text{Ацетон}}^\ddagger$
	TS-C	0.00	1.391	1.113	1.993	158.3	20.09	-34.675	30.43	20.92
	TS-LS	0.32	1.249	1.285	1.894	167.4	17.08	-34.06	27.24	25.94
	TS-C	0.00	1.381	1.122	1.986	164.8	20.56	-35.178	31.05	21.74
	TS-LS	0.30	1.250	1.290	1.895	170.0	17.85	-34.762	28.21	26.63
	TS-C	0.00	1.406	1.110	2.000	143.0	23.51	-34.547	33.81	24.58
	TS-LS	0.34	1.257	1.274	1.916	165.5	19.31	-33.87	29.41	27.31
	TS-C	0.00	1.487	1.070	2.029	145.4	25.75	-35.032	36.19	31.44
	TS-LS	0.40	1.270	1.259	1.915	166.2	19.92	-34.675	30.26	32.21
	TS-C	0.00	1.471	1.076	1.975	144.7	28.31	-36.441	39.17	35.28
	TS-LS	0.44	1.274	1.251	1.906	175.7	20.61	-33.831	30.70	31.22
	TS-C	0.00	1.326	1.184	1.917	150.1	18.36	-38.369	29.80	26.26
	TS-LS	0.27	1.243	1.309	1.874	156.7	16.33	-36.613	27.25	27.77

Продолжение таблицы 1.19

Соединение	Тип ПС	$\langle S^2 \rangle$	C ¹ -H	H-O ¹	O ¹ -O ²	$\angle C^1HO^1$	$\Delta H_{298}^\ddagger$	$\Delta S_{298}^\ddagger$	$\Delta G_{298}^\ddagger$	$\Delta G_{298, \text{Ацетон}}^\ddagger$
	TS-C	0.00	1.359	1.140	1.976	166.2	18.80	-37.629	30.02	22.43
	TS-LS	0.28	1.248	1.293	1.896	171.4	16.47	-36.581	27.38	26.20
	TS-C	0.00	1.407	1.101	2.018	158.2	21.52	-36.245	32.33	23.34
	TS-LS	0.34	1.252	1.277	1.914	172.7	17.87	-36.625	28.79	27.83

Имеющиеся результаты не позволяют дать однозначный ответ на вопрос о природе механизма окисления спиртов диоксираном, поэтому было выполнено моделирование процесса с использованием метода B3PW91 [102; 103; 104] который, как показано в предыдущих главах, хорошо воспроизводит энергетические параметры диоксиранов и их реакций и дает результаты, сопоставимые с расчетами высокого уровня, такими как QCISD(T), кроме того он обеспечивает разумные вычислительные затраты при расчетах сложных систем. На рисунке 1.23 представлены геометрии для механизма внедрения атома кислорода диметилдиоксирана в С–Н связь спирта и индуцированного гомолиза диоксирана по О–О связи.

Рассчитанные значения термодинамических параметров для газовой фазы и ключевые геометрические параметры переходного состояния реакции окисления спиртов диметилдиоксираном представлены в таблице 1.19. Для внедрения атома кислорода характерно наличие меньшее значение угла $\angle \text{C}^1\text{HO}^1$ по сравнению с индуцированным гомолизом пероксидной связи и более поздним переходным состоянием. Это находит свое выражение и в большем значении свободной энергии Гиббса переходного состояния для внедрения атома кислорода. Аналогичные закономерности наблюдаются и для окисления углеводородов диоксиранами.

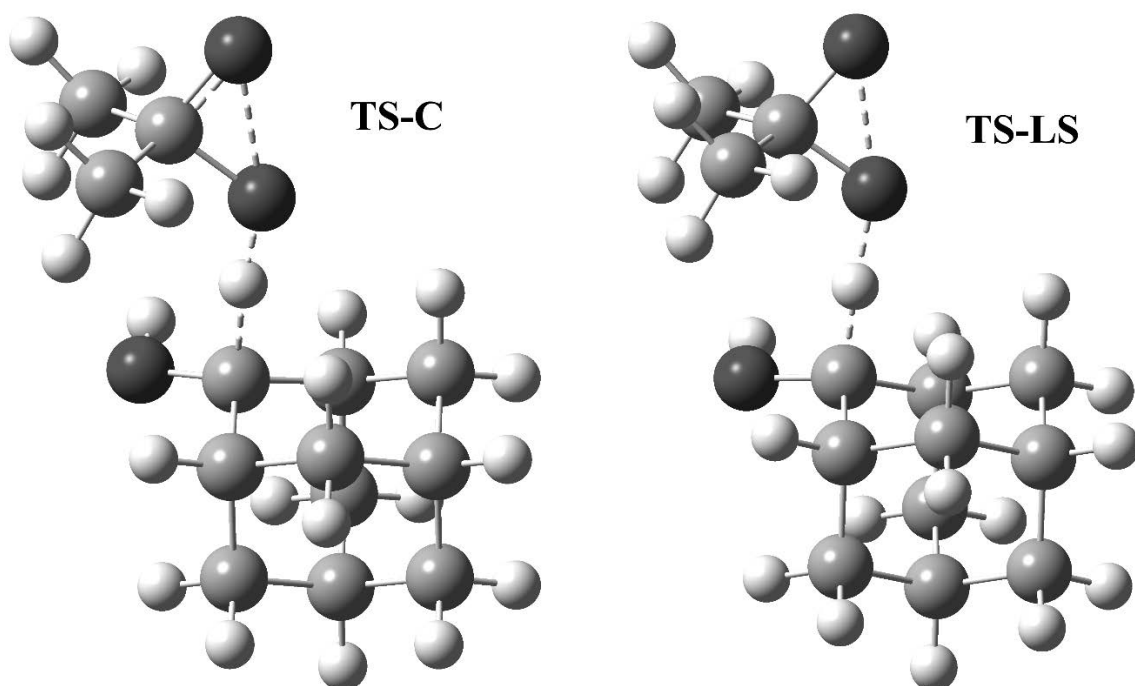


Рисунок 1.23 – Геометрии переходных состояний внедрения атома кислорода диметилдиоксирана в С–Н связь (TS-C) и индуцированного гомолиза диоксирана по О–О связи (TS-LS) для окисления 2-адамантанола полученные на уровне теории UB3PW91/6-31+G(d).

Присутствие электроноакцепторных заместителей в спирте приводит к более позднему переходному состоянию по сравнению со спиртами содержащими электронодонорные

заместители этот эффект более выражен для переходного состояния механизма внедрения атома кислорода (TS-C).

Однако, полученные расчетные значения плохо коррелируют с экспериментальными, как для механизма внедрения атома кислорода, так и для индуцированного гомолиза (Рисунок 1.24). Полученные зависимости характеризуются невысокими коэффициентами корреляции. Для механизма «внедрения» расчёт переоценивает экспериментальную тенденцию ($r = 0.87$; угол наклона 52°), тогда как механизм отрыва атома водорода, напротив, её занижает ($r = 0.86$; 27°).

Одним из факторов который может приводить к искажению значений, получаемых при расчете термодинамических параметров это отсутствие учета влияния растворителя. Наиболее простой метод позволяющий провести оценку влияния растворителя и в то же время, не требующий больших затрат компьютерных ресурсов, это метод поляризованного континуума [132]. С помощью этого метода были рассчитаны геометрии и изменение свободной энергии Гиббса при образовании переходного состояния (Таблица 1.19) в ацетоне. Учет влияния растворителя значительно улучшает корреляцию экспериментальных и теоретических значений (Рисунок 1.25).

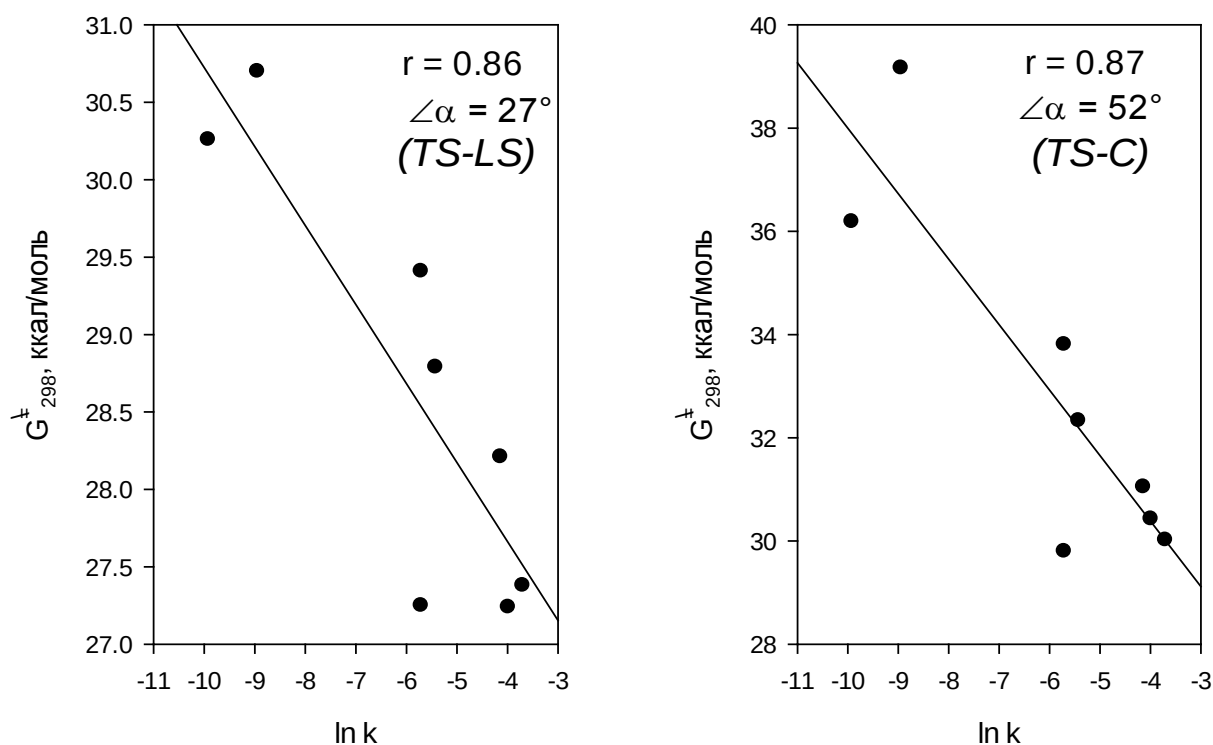


Рисунок 1.24 – Корреляционные зависимости между экспериментальным значением свободной энергии Гиббса для реакции окисления ряда спиртов диметилдиоксираном и теоретически рассчитанными величинами по механизму внедрения атома кислорода и отрыва Н-атома для газовой фазы на уровне теории (U)B3PW91/6-31+G(d) (r – коэффициент корреляции; α – угол наклона зависимости).

Механизм внедрения атома кислорода с учётом влияния растворителя переоценивает наблюдаемую экспериментально тенденцию изменения реакционной способности: угол наклона корреляционной зависимости составляет 64° . Наибольшее отклонение от зависимости наблюдается для спиртов, характеризующихся наибольшим выходом радикалов в объём. В то же время модель отрыва атома водорода корректно описывает изменение реакционной способности: угол наклона зависимости составляет 45° , а коэффициент корреляции равен 0.99.

Таким образом, теоретические и экспериментальные данные указывают на радикальный, вероятно скрытно-радикальный, механизм процесса, аналогичный наблюдаемому при окислении углеводородов. Введение электроноакцепторных заместителей, по-видимому, приводит к дестабилизации образующегося радикального комплекса, что способствует увеличению выхода радикалов в объём.

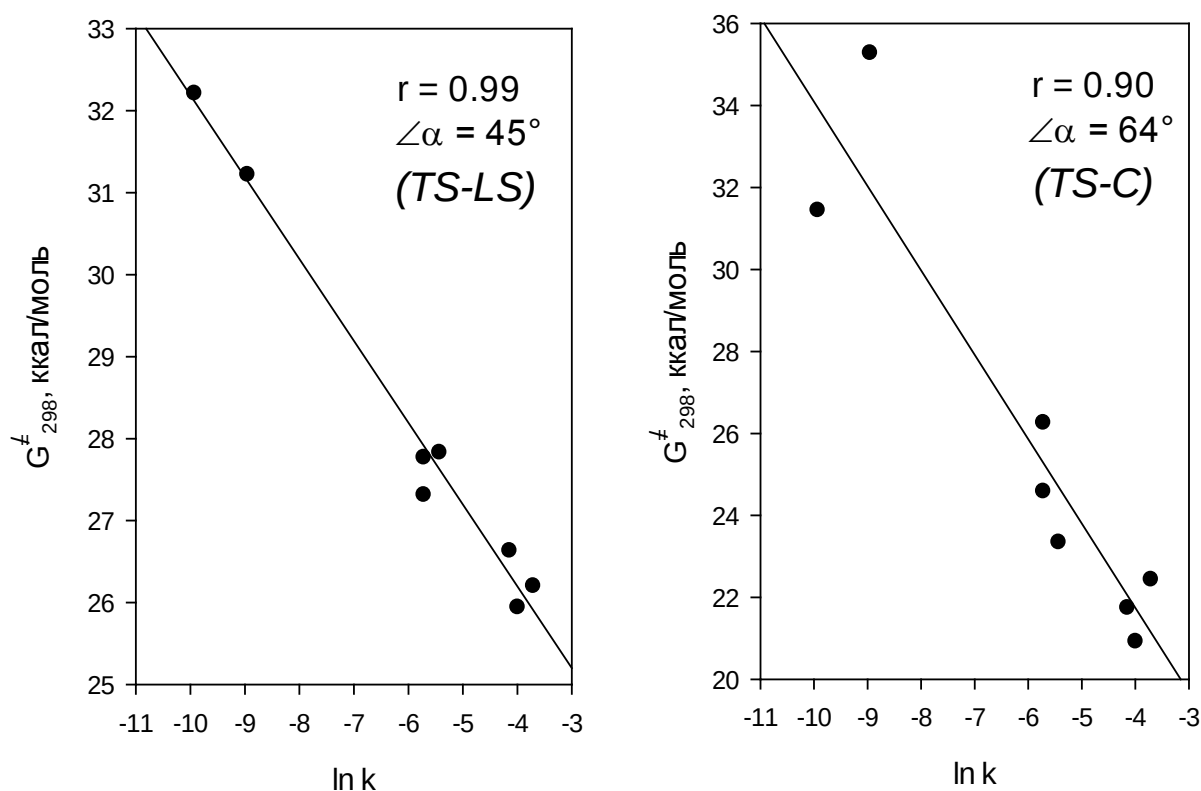


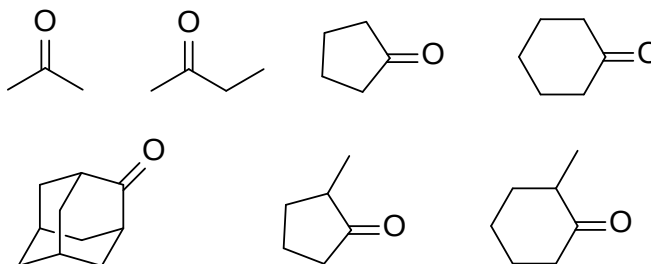
Рисунок 1.25 – Корреляционная зависимость между экспериментальным значением свободной энергии Гиббса для реакции окисления ряда спиртов диметилдиоксираном и теоретически рассчитанными величинами по механизму внедрения атома кислорода и отрыва H-атома с учетом неспецифической сольватации растворителя PCM(Ацетон)-UB3PW91/6-31+G(d)//UB3PW91/6-31+G(d) (r – коэффициент корреляции; α – угол наклона зависимости).

1.2.3 Окисление кетонов

Кетоны используются при синтезе диоксиранов в качестве исходных реагентов, кроме того они применяются как растворители в процессах окисления с участием диоксиранов, что делает знание об их реакционной способности при окислении диоксиранами необходимым для практического использования в практике органического синтеза. Кроме того, продукты окисления кетонов – α -гидроксикетоны, представляют самостоятельный интерес в качестве прекурсоров в органическом синтезе. На сегодняшний день имеются данные о продуктах окисления радикально-цепного окисления ряда кетонов диоксиранами [31]. Данные о кинетических закономерностях окисления практически отсутствуют.

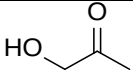
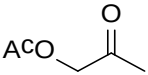
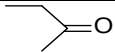
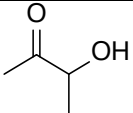
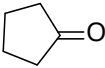
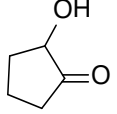
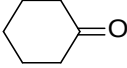
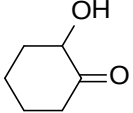
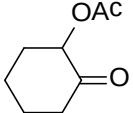
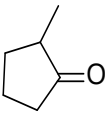
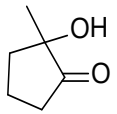
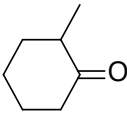
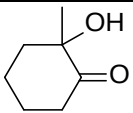
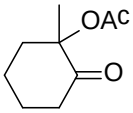
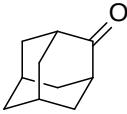
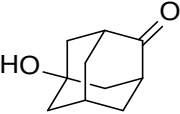
1.2.3.1 Продукты окисления

Для изучения реакционной способности ДМД был выбран следующий ряд кетонов с различными заместителями при карбонильной группе:



Приведенные выше соединения окисляются диметилдиоксираном в аэробных условиях до альфа-гидроксикетонов с хорошим выходом от 40 %, при окислении пропанона, до 96 % в случае 2-метилциклопентанона (Таблица 1.20). При насыщении реакционных растворов кислородом, перед началом опыта, выход альфа-гидрокси производных уменьшается и в продуктах появляются альфа-ацетилпроизводные, а в инертной атмосфере они становятся единственным продуктом. Исключением в изученном ряду является адамантанон, его окисление протекает в бета-положение по отношению к карбонильной группе.

Таблица 1.20 – Выход продуктов в реакции диметилдиоксирана с рядом кетонов при 45°C в тетрахлорметане ($[\text{субстрат}]_0 > 10 \times [\text{ДМД}]_0$).

Субстрат	Продукт	Выход, %
	 	40 ^(a) ; 8 ^(б) – (a; 60 ^(б) ; 93 ^(с)
		60 ^(a)
		66 ^(a)
	 	73 ^(a) ; 13 ^(б) – (a; 80 ^(б) ; 95 ^(с)
		96 ^(a)
	 	94 ^(a) ; 20 ^(б) – (a; 72 ^(б)
		98 ^(a) 10 ^(б)

Примечание – (a – при поддержании постоянной концентрации кислорода в растворе $>10^{-3}$ моль·л⁻¹; (б – однократная продувка кислородом в течении 5 мин; (с – в инертной атмосфере.

1.2.3.2 Кинетические закономерности

Концентрация кислорода оказывает влияние не только на состав и выход продуктов окисления кетонов, но и на вид кинетических кривых расходования ДМД. Они, как и в случае окисления алканов, имеют индукционный период, время которого зависит от концентрации кислорода (Рисунок 1.26).

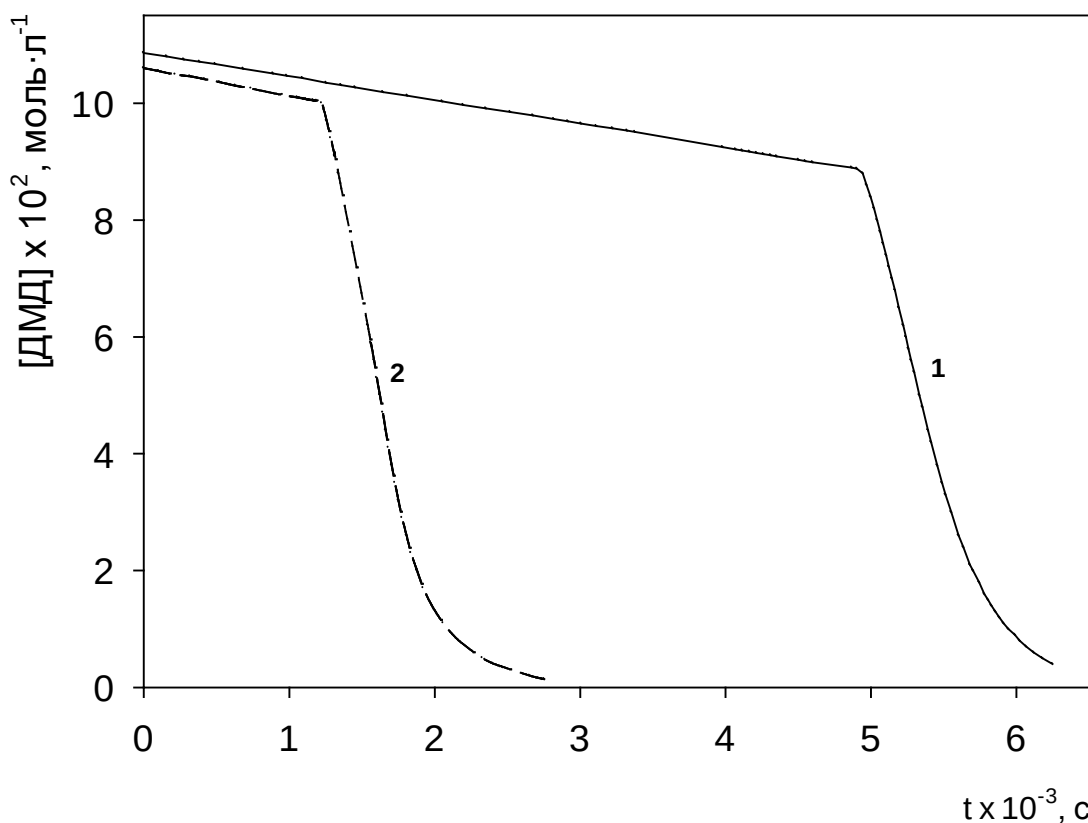
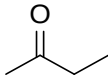
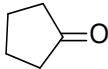
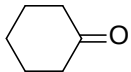
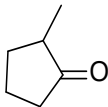
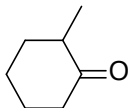
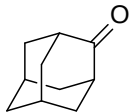


Рисунок 1.26 – Влияние концентрации кислорода на вид кинетической кривой окисления ацетона диметилдиоксираном при 50 °С (1 – $[O_2] = 4 \times 10^{-3} \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$; 2 – $[O_2] = 1 \times 10^{-3} \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$).

Кинетику окисления кетонов ДМД изучали в инертном растворителе – тетрахлорметане. Константы скорости рассчитывали из ингибированных кислородом участков. В этих условиях реакция имеет первый порядок по обоим реагентам. Бимолекулярные константы скорости и рассчитанные экспериментальные активационные параметры процесса приведены в таблице 1.21.

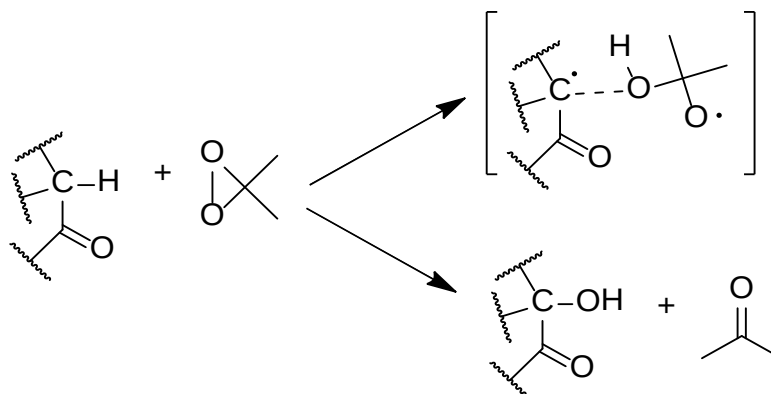
Более низкая реакционная способность кетонов по сравнению со спиртами и алканами связана с электроноакцепторным влиянием карбонильной группы.

Таблица 1.21 – Константы скорости и активационные параметры реакции ДМД с кетонами (растворитель – тетрахлорметан).

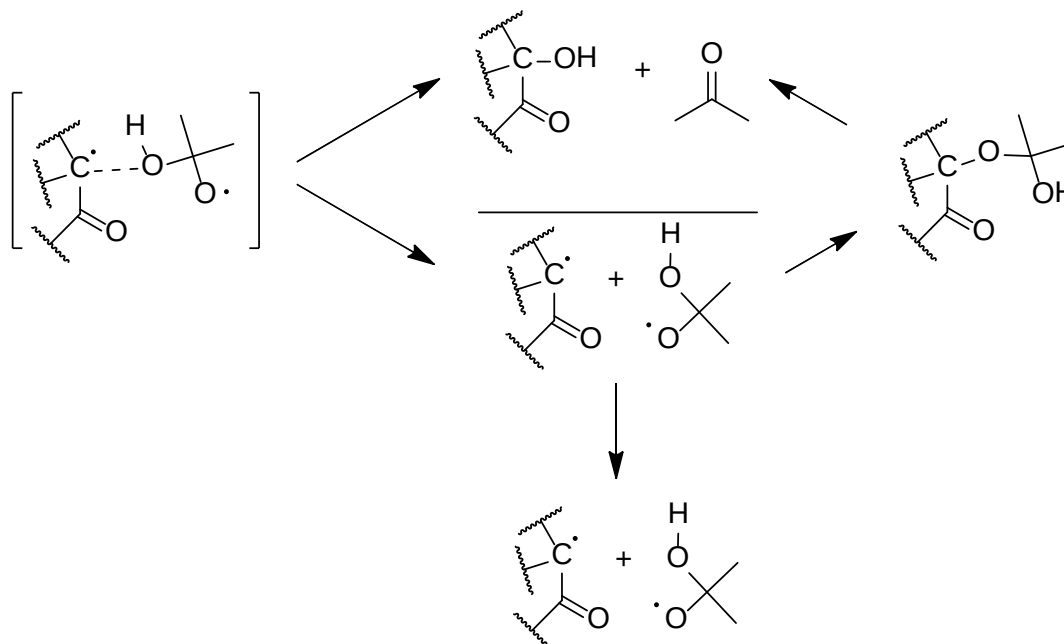
Субстрат	$k(25^{\circ}\text{C}) \cdot 10^6$, $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	E_a , $\text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$	$\lg A$	$\Delta H_{298}^{\ddagger}$, $\text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$	$\Delta S_{298}^{\ddagger}$, $\text{кал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$	$\Delta G_{298}^{\ddagger}$, $\text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$
	0.20 ± 0.02	23.2 ± 0.3	8.7 ± 0.2	22.6 ± 0.2	-20.7 ± 0.4	28.8 ± 1.9
	0.40 ± 0.09	13.9 ± 0.4	3.8 ± 0.5	13.3 ± 0.4	-43.1 ± 1.9	26.2 ± 2.0
	0.83 ± 0.05	18.5 ± 0.5	7.5 ± 0.8	17.9 ± 0.5	-26.2 ± 1.2	25.7 ± 1.3
	2.6 ± 0.1	16.2 ± 0.5	6.3 ± 0.9	15.6 ± 0.5	-31.7 ± 1.3	25.1 ± 1.3
	30 ± 1	17.5 ± 0.7	7.5 ± 0.5	16.9 ± 0.7	-26.2 ± 1.3	24.7 ± 1.2
	4.5 ± 0.1	14.6 ± 0.9	6.2 ± 0.8	14.0 ± 0.9	-32.1 ± 1.3	23.6 ± 1.3
	12.8 ± 2	17.7 ± 0.5	8.1 ± 0.4	17.1 ± 0.6	-23.4 ± 1.2	24.1 ± 1.3

1.2.3.3 Механизм окисления

Наблюдаемые закономерности могут быть объяснены в рамках следующей схемы:



Как и в случае алканов и спиртов, окисление может протекать по нескольким направлениям. Однако в случае кетонов, рядом с реакционным центром находится акцепторный заместитель, который дестабилизирует образующийся комплекс радикалов и как следствие, в случае окисления кетонов для всех изученных субстратов наблюдается зависимость кинетики и продуктов от концентрации кислорода. Следовательно, присутствует канал реакции окисления, приводящий к образованию радикалов.



Вышедшие в объем радикалы претерпевают характерные для них превращения. Гидроксиоксильный радикал претерпевает бета-ращепление с выбросом метильного радикала [133]. Углерод-центрированные радикалы с диффузионной константой скорости взаимодействуют с кислородом приводя к ROO• радикалам [50]:

использованием метода B3PW91 [102; 103; 104], который показал хорошие результаты при моделировании окисления углеводородов и спиртов. Были получены геометрии переходных состояний «внедрения» атома кислорода в С–Н связь, индуцированного субстратом гомолиза О–О связи и отрыва атома водорода от субстрата бирадикальным интермедиатом, на рисунке 1.27 приведены геометрии для этих типов переходных состояний на примере окисления 2-метилциклогексанона.

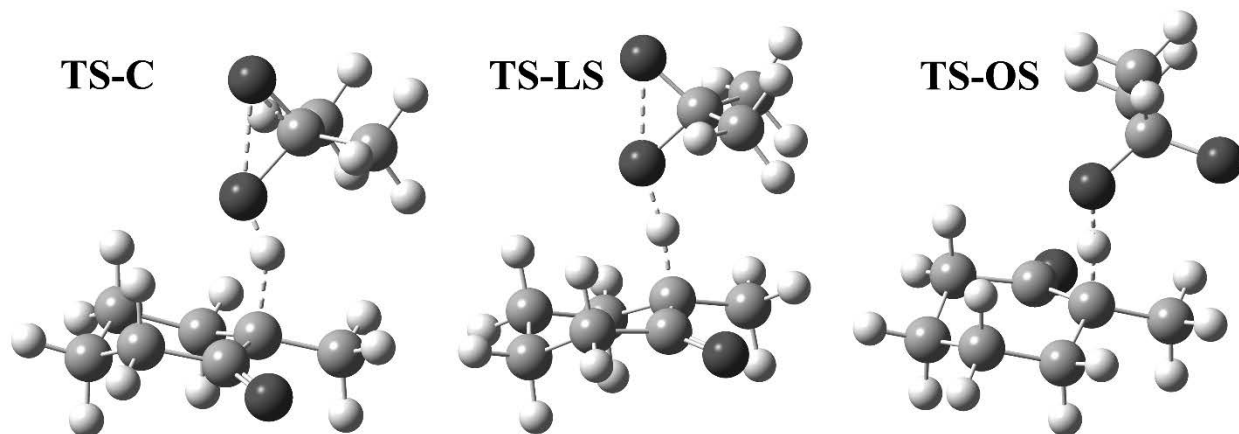
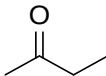
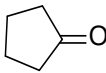
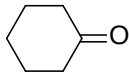


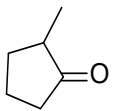
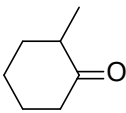
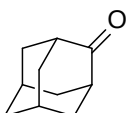
Рисунок 1.27 – Геометрии переходных состояний «внедрения» атома кислорода (TS-C), индуцированного субстратом гомолиза (TS-LS) и отрыва атома водорода бирадикальным интермедиатом (TS-OS) при окислении 2-метилциклогексанона диметилдиоксираном полученные на уровне теории UB3PW91/6-31+G(d).

Сравнение геометрий переходных состояний «внедрения» атома кислорода в С–Н связь (Рисунок 1.27; Таблица 1.22) и индуцированного субстратом гомолиза О–О связи показывает более раннее переходное состояние в последнем случае, длина связи С–Н связи в субстрате короче на ~ 0.2 Å, а образующейся О–Н длиннее на ~ 0.2 Å, чем при «внедрении» кислорода. При этом длины О–О связей в диоксиране в обоих случаях приблизительно одинаковые и углы между кислородами диоксирана также близки. Угол реакционного центра (C–H–O) в случае TS-C во всех случаях на $30\text{--}52^\circ$ меньше, чем для индуцированного субстратом отрыва атома водорода. Для TS-C уменьшение угла связано с необходимостью осуществления синхронного образования и разрыва связей при прохождении реакции. В случае TS-LS и TS-OS в этом нет необходимости и $\angle\text{COH}$ меняется от 168° до 172° , что характерно для реакций отрыва атома водорода радикальными интермедиатами с локализацией неспаренного электрона на кислороде [135].

Таблица 1.22 – Теоретически рассчитанные активационные и ключевые геометрические параметры ПС для реакции ДМД со спиртами на уровне теории UB3PW91/6-31+G(d) (расстояние в Å; углы в градусах; $\Delta H_{298}^\ddagger$, $\Delta G_{298}^\ddagger$ в ккал·моль⁻¹; $\Delta S_{298}^\ddagger$ в кал·К⁻¹·моль⁻¹).

Соединение	Тип ПС	$\langle S^2 \rangle$	rC ¹ -H	rH-O ¹	rO ¹ -O ²	$\angle C^1HO^1$	$\angle O^1C^2O^2$	$\Delta H_{298}^\ddagger$	$\Delta S_{298}^\ddagger$	$\Delta G_{298}^\ddagger$
	TS-C	0.00	1.506	1.062	1.954	118.5	86.8	39.1	-32.9	49.1
	TS-LS	0.68	1.316	1.188	1.982	170.5	89.7	27.6	-32.8	37.4
	TS-OS	0.94	1.269	1.270	2.317	176.4	115.7	19.1	-32.9	28.9
	TS-C	0.00	1.502	1.067	1.985	128.2	89.0	33.8	-36.0	44.6
	TS-LS	0.58	1.298	1.221	1.949	168.3	88.1	24.4	-33.9	34.7
	TS-OS	0.95	1.246	1.327	2.319	172.8	115.8	16.7	-34.9	27.4
	TS-C	0.00	1.490	1.065	1.960	131.4	87.4	32.9	-36.3	43.9
	TS-LS	0.58	1.292	1.220	1.943	168.5	87.6	23.4	-33.5	33.7
	TS-OS	0.94	1.239	1.326	2.316	172.8	115.7	15.6	-34.1	26.1
	TS-C	0.00	1.523	1.059	1.979	125.5	88.7	33.1	-35.0	43.6
	TS-LS	0.57	1.288	1.225	1.944	171.7	87.8	23.0	-33.7	33.0
	TS-OS	0.93	1.234	1.340	2.315	174.7	115.7	15.5	-32.8	25.3

Продолжение таблицы 1.22

Соединение	Тип ПС	$\langle S^2 \rangle$	C ¹ -H	H-O ¹	O ¹ -O ²	$\angle C^1HO^1$	$\angle O^1C^2O^2$	$\Delta H_{298}^\ddagger$	$\Delta S_{298}^\ddagger$	$\Delta G_{298}^\ddagger$
	TS-C	0.00	1.498	1.065	1.985	115.2	89.4	27.6	-36.7	38.8
	TS-LS	0.47	1.281	1.245	1.906	166.5	85.7	20.4	-35.1	31.1
	TS-OS	0.94	1.224	1.382	2.318	169.8	116.0	13.9	-34.7	24.6
	TS-C	0.00	1.535	1.055	2.029	140.9	91.9	32.9	-35.0	43.6
	TS-LS	0.48	1.279	1.250	1.916	170.2	86.3	22.7	-33.7	33.0
	TS-OS	0.94	1.224	1.384	2.319	172.2	116.1	15.2	-32.8	25.3
	TS-C	0.00	1.485	1.054	2.070	131.9	93.6	30.7	-34.7	41.5
	TS-LS	0.53	1.288	1.220	1.962	168.0	89.1	22.1	-34.9	32.9
	TS-OS	0.94	1.236	1.337	2.319	170.4	116.0	15.8	-32.5	26.0

Полученные экспериментальные и теоретические данные были сопоставлены, корреляционные зависимости для всех типов, рассматриваемых ПС приведены на рисунке 1.28, как для окисления алканов, так и для исследованных кетонов. Как и в предыдущих случаях наилучшая корреляция наблюдается при использовании подхода предполагающего индуцированный гомолиз.

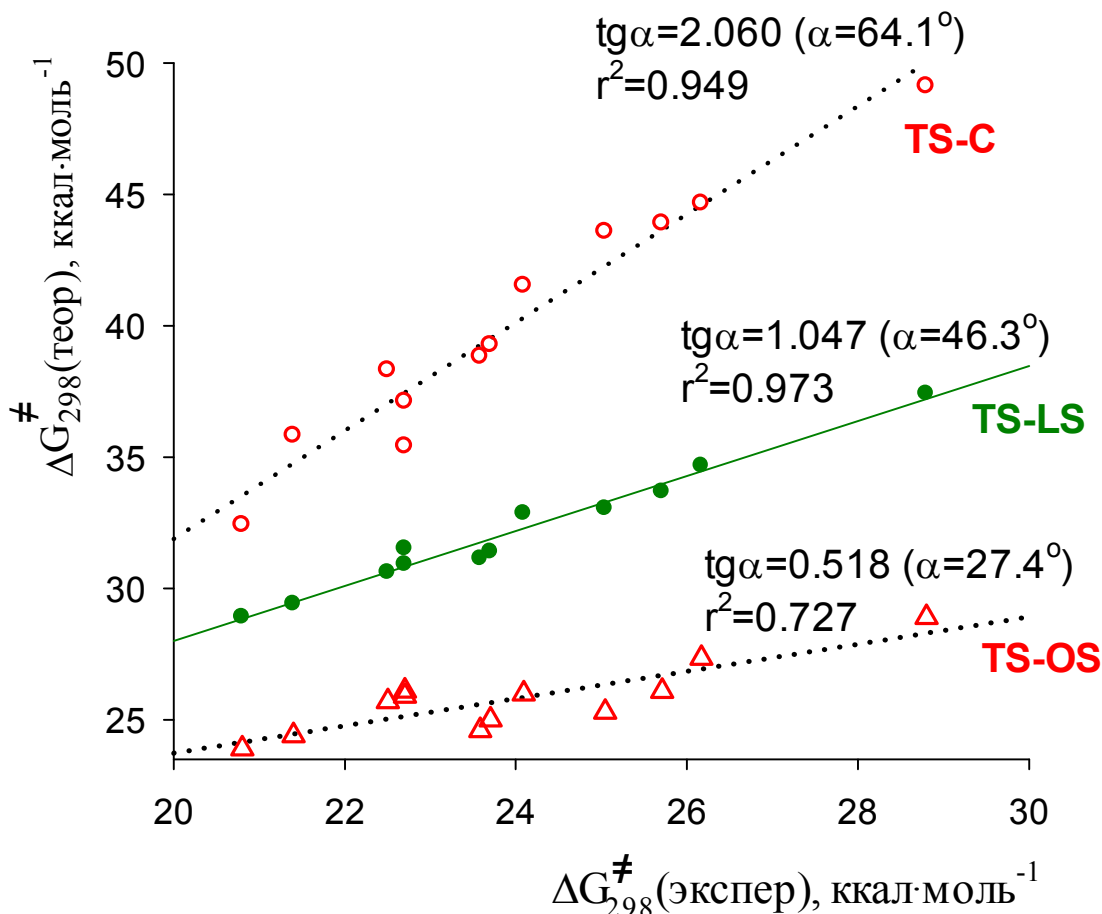


Рисунок 1.28 – Корреляционные зависимости между экспериментальными значениями свободной энергии Гиббса реакции окисления ряда кетонов и карбоциклических соединений диметилдиоксираном (ДМД) и теоретически рассчитанными величинами для механизмов внедрения атома кислорода (TS-C), отрыва H-атома диоксираном (TS-LS) и бирадикалом ДМД (TS-OS). Расчеты выполнены на уровне теории B3PW91/6-31+G(d) (r – коэффициент корреляции; α – угол наклона прямой).

1.2.3.4 Заключение по окислению кетонов

Окисление органических субстратов диоксиранами протекает через переходное состояние индуцированного гомолиза (TS-LS), что сближает данный процесс с механизмом «отскока кислорода», характерным для оксо-комплексов железа, включая цитохром P450 [136; 137].

Образующаяся в результате согласованного разрыва O—O связи и отрыва атома водорода радикальная пара является ключевым промежуточным звеном, трансформация которого приводит к формированию новых C—O связей и соответствующих продуктов окисления.

Установлено, что данная стадия протекает с незначительным энергетическим барьером и допускает выход части радикалов в объём раствора с иницированием радикально-цепных процессов. Таким образом, согласованный механизм «внедрения кислорода», ранее рассматривавшийся для углеводов [15; 111], в случае диоксиранов представляет собой артефакт, обусловленный ограничениями используемых теоретических моделей.

Сопоставление с реакциями, протекающими при участии реактива Фентона [138], гидропероксида флавина [139], цитохрома P450 [140; 141], позволяет заключить, что диоксираны относятся к классу пероксидных окислителей, в которых химическая трансформация инициируется гомолитическим разрывом O—O связи.

1.2.4 Окисление кратных связей

Перенос атома кислорода на кратные связи углерод-углерод остается одной из наиболее полезных синтетических реакций в органической химии [142; 143; 144]. Использование хиральных диоксиранов в синтезе оптически активных эпоксидов в последнее время набирает популярность в синтетической органической химии [145]. Эпоксидирование алкенов диоксираном много лет является предметом экспериментальных и теоретических исследований. Основные характеристики этого метода имеют много общего с эпоксидированием пероксикислотами. Общепринятый планарный механизм «бабочки» при эпоксидировании надкислотой включает перенос протона перкислоты на карбонильный кислород с одновременным переносом атома кислорода. Плоскость надкислотного фрагмента предпочитает быть перпендикулярной оси C=C связи в «спиро-переходном состоянии» [146], которое описывает локальное тетраэдрическое окружение вокруг атакующего электрофильного атома кислорода. В идеализированной спироориентации двугранный угол H—O—C—C составляет 90°.

Недавние экспериментальные [147] и теоретические [148] исследования показывают, что даже стерические алкены предпочитают спиро-переходное состояние планарному. Недавно появилось комбинированное экспериментальное и теоретическое (B3LYP) исследование кинетического изотопного эффекта, которое предоставило убедительные доказательства того, что эпоксидирование простых алкенов надкислотами происходит через симметричное переходное состояние [149]. Авторы полагают, что спиро-атака более предпочтительна в следствие относительно небольшого обратного донорно-акцепторного взаимодействия неподеленной электронной пары кислорода с орбиталью π^* -орбиталью двойной связи [146]. Это энергетически выгодное электронное взаимодействие усиливается с помощью тетраэдрического

окружения, формирующегося оксиранового кислорода, и «выключается» в планарной переходной структуре. Предпочтительный подход диоксирана к оси C=C связи, также имеет спиро-строение по своей природе.

Существует давняя полемика по поводу симметричной и асимметричной атаки надкислот и диоксиранов по C=C связи. Хотя метод MP2 имеет тенденцию давать несимметричные переходные структуры [150], где две образующиеся C–O связи имеют неравную длину, более высокоррелированные методы QCISD, CCSD и CCSD(T) дают очень симметричные структуры спиро-переходов с синхронным образованием развивающихся СО-оксирановых связей для симметрично замещенных алкенов. Расчеты методами ДФТ также обычно дают симметричные структуры спиро-переходов для обоих типов эпоксицирования алкена. Спиро-механизм эпоксицирования перкислоты недавно был поставлен под сомнение, и было предложено планарное ПС, когда перкислота предпочитает быть параллельной оси связи C=C ($\angle \text{HOCC} \sim 0.0^\circ$) [151]. Однако, детальное исследование [152] предоставило дополнительные доказательства в поддержку *спиро*-ориентации пероксикислоты при атаке, которая всегда имеет более низкую энергию, чем планарная с простыми алкенами без стерических заместителей. Так по данным расчетов, выполненном на нескольких уровнях теории для окисления диоксираном и ДМД этилена показано, что спироориентация окислителя в переходном состоянии является предпочтительным подходом для эпоксицирования C=C связи диоксиранами.

Исходя из этой совокупности литературных данных, можно заключить, что поверхность потенциальной энергии для эпоксицирования как для диоксирана, так и ДМД с алкенами имеет переходные состояния C_A и C_S (Рисунок 1.29) и обычно различаются на 1-2 ккал·моль⁻¹. В зависимости от теоретического метода можно получить геометрии либо симметричной, либо асимметричной атакой окислителя. Сама геометрия этих структур также существенно зависит от применяемого метода.

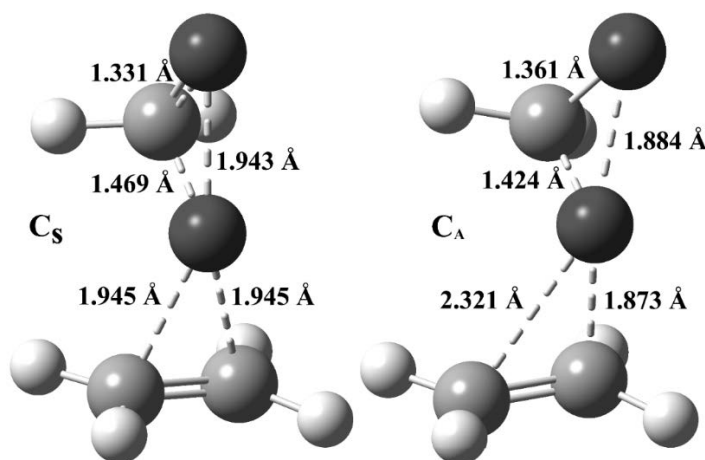


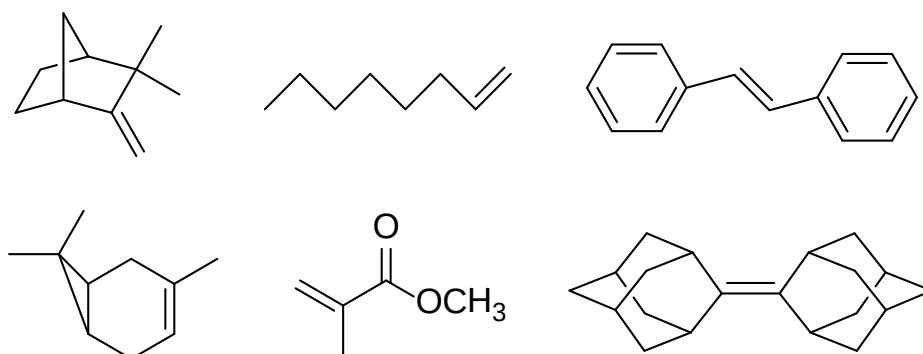
Рисунок 1.29 – Геометрии переходных состояний эпоксицирования этилена диоксираном, полученная на уровне теории CCSD(T)/6-31G(d), симметричная (C_S) и несимметричная (C_A).

Методы B3LYP и CCSD могут давать как симметричные, так и несимметричные структуры спиро-переходов, однако различие между этими структурами при расчетах ДФТ методами небольшое ~ 0.5 ккал·моль⁻¹. Оптимизация геометрии с помощью CASSCF приводит к несимметричным структурам спиро-переходов. В отличие от других методов оптимизация геометрии ПС реакции окисления этилена диоксираном (Рисунок 1.29) метод CCSD(T) приводит к сильно несимметричной переходной структуре, отличие которой от симметричной составляет 1.4 ккал·моль⁻¹. Все три расчета CASSCF с различным размером активного пространства [(8,8), (10,10) и 12,12)] предполагают несимметричную переходную структуру для эпоксицирования диоксираном. Структура Cs диоксиран/этилен не является ПС, поскольку на уровне теории CASSCF(8,8)/6-31G(d) она характеризуется двумя мнимыми частотами (седловая точка второго порядка) [153].

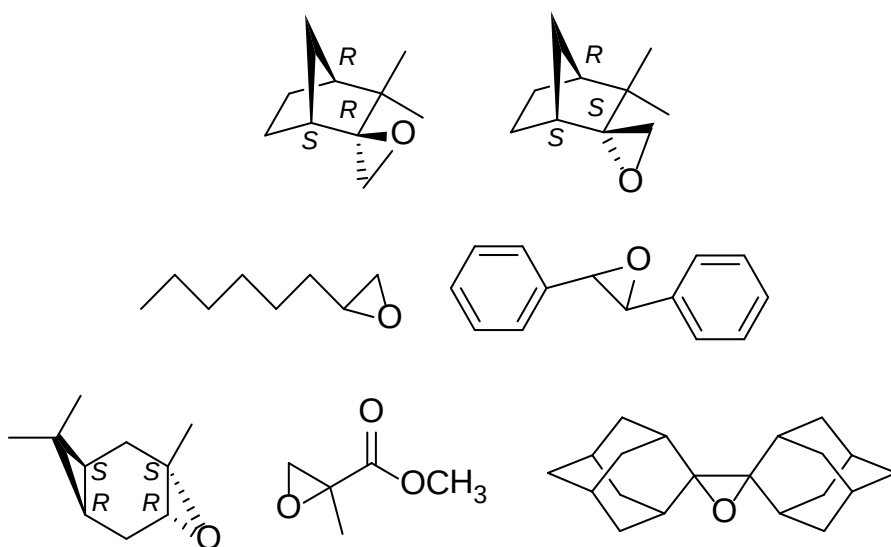
Исходя из теоретических данных очень сложно отдать предпочтение какой-либо переходной структуре симметричной или несимметричной. Возможно ответ может быть получен сравнением экспериментальных данных ($\Delta G^\ddagger$) эпоксицирования ряда олефинов диоксираном с расчетными. К сожалению, как видно из выше сказанного, несимметричное переходное состояние можно получить, применяя ресурсоемкие методы и использование их для систем с количеством «тяжёлых» атомов (C, O) более ~ 7 нецелесообразно. Симметричное переходное состояние, которому многие авторы теоретических работ отдают предпочтение, может быть получено с применением менее затратных методов ДФТ.

1.2.4.1 Продукты окисления ряда соединений с двойными связями

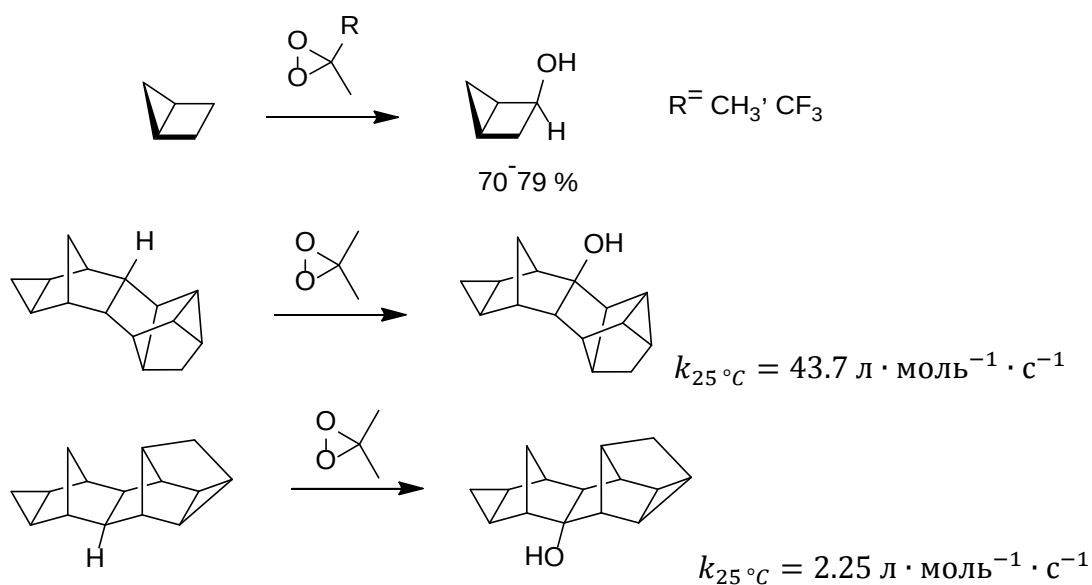
Для изучения реакционной способности было проведено окисление ряда непредельных соединений и изучены кинетические закономерности:



Продуктами реакции при окислении этих соединений ДМД в ацетоне являются следующие эпоксиды с выходом более 96%:



В случае камфена образуется смесь двух изомеров 3,3-диметил-спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,2'-оксиран] в соотношении (1*S*,2*R*,4*R*)-/(1*S*,2*S*,4*R*)- 1.8 (25 °C), при эпексидировании 3-карена образуется только (1*S*,3*S*,5*R*,7*R*)- -3,8,8-триметил-4-оксатрицикло[5.1.0.0^{3,5}]октан, образование (1*S*,3*R*,5*S*,7*R*)-изомера не зафиксировано. Этот результат отличается от окисления С-Н связей, где окисление склонно протекать по стерически затрудненному атому водорода. Так при взаимодействии диоксиранов с норборнаном [67], бицикло[2.1.0]пентаном [85] образуются спирты с *Z*-конфигурацией, а в случае *экзо-эндо-эндо*- и *экзо-экзо-экзо*-гептацикло[9.3.1.0^{2,10}.0^{3,8}.0^{4,6}.0^{5,9}.0^{12,14}]пентадекана последний окисляется в ~19 раз медленнее (раздел 1.2.1).



1.2.4.2 Кинетические закономерности

Кинетические закономерности реакции олефинов с ДМД исследованы при разных температурах. Обнаружено, что реакция имеет первый порядок по обоим реагентам (рисунки 1.30-1.32).

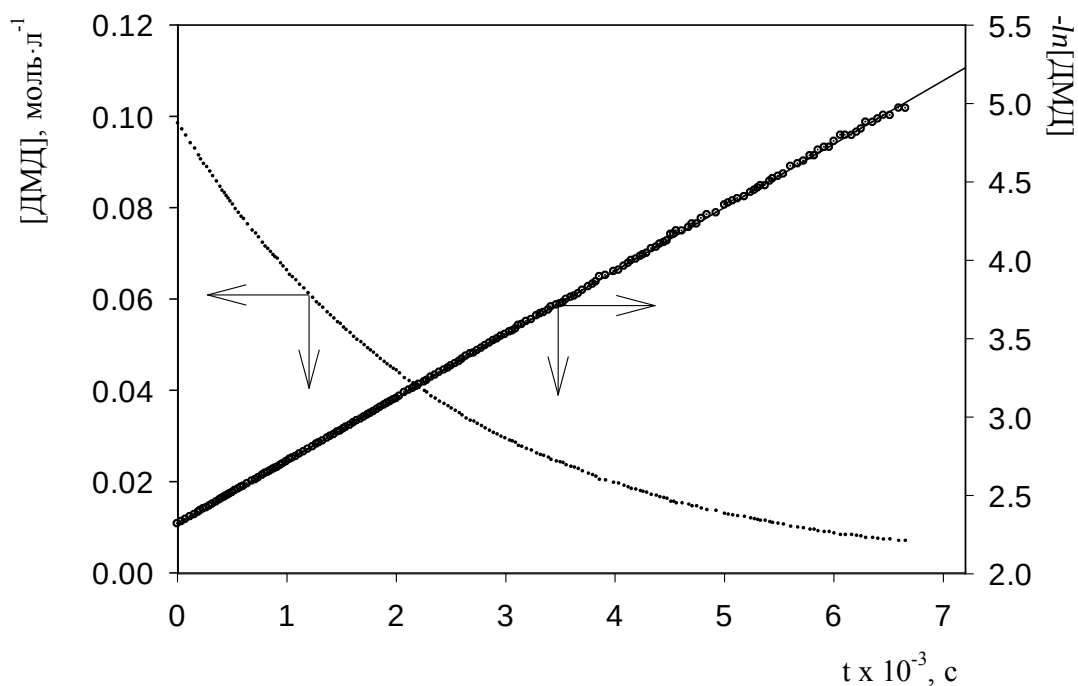


Рисунок 1.30 – Кинетическая кривая расходования ДМД в реакции окисления адамантилиденадамантана ($C_0=0.20$ моль·л $^{-1}$) при 25 °С в тетрахлорметане.

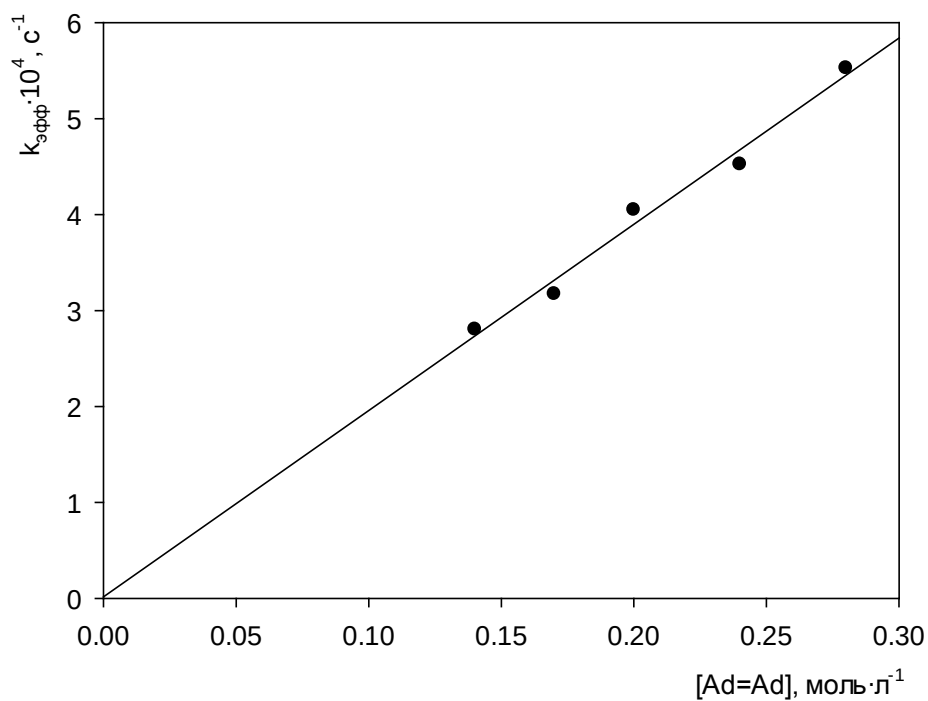


Рисунок 1.31 – Типичная зависимость для расчета бимолекулярной константы скорости взаимодействия адамантилиденадамантана с диметилдиоксираном при 25 °С в тетрахлорметане.

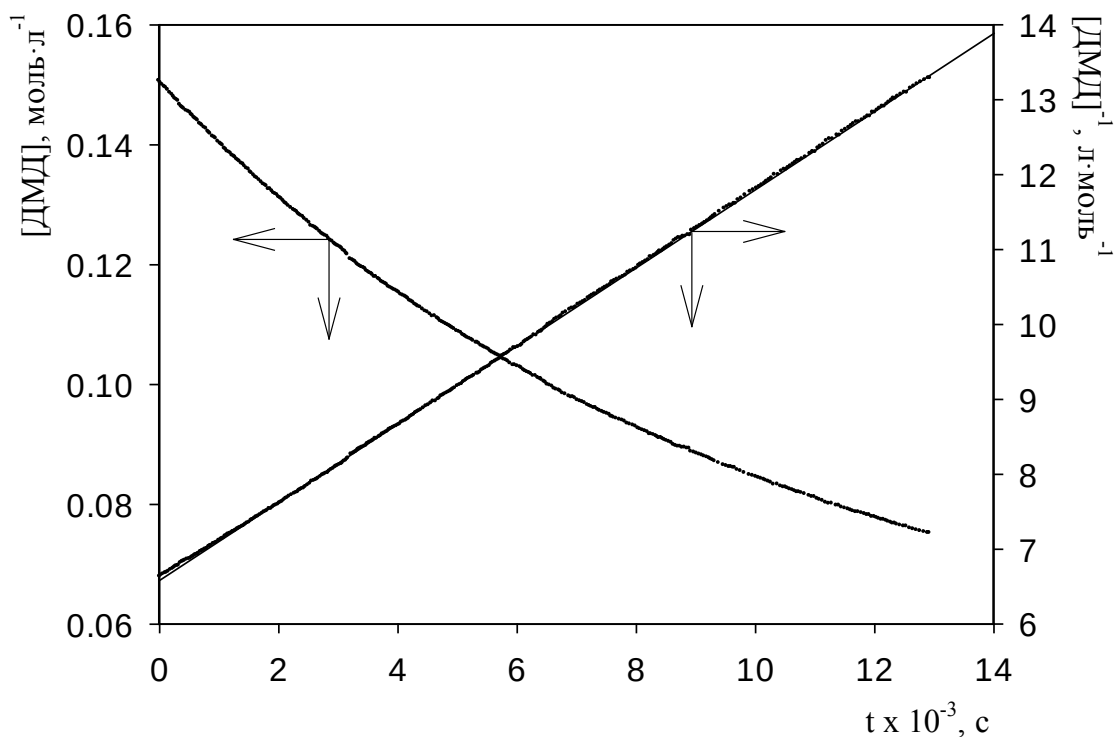


Рисунок 1.32 – Кинетическая кривая расходования ДМД в реакции окисления адамантилиденадамантана ($C_0=0.15 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$) при 25 °С в тетрахлорметане.

Вычисленные из бимолекулярных констант скорости активационные параметры процесса приведены в таблице 1.23. Соединения, содержащие объемные и электроноакцепторные заместители, имеют более высокие значения энергии активации, предэкспоненциальные множители.

1.2.4.3 Механизм процесса

Вопрос о бифильной (электрофильной или нуклеофильной) природе диоксиранов, первоначально поднятый в работе [2], также рассматривался авторами [69] путем изучения химической реакционной способности ДМД и ТФД по отношению к ряду замещенных алкенов. Был сделан вывод, что диоксираны электрофильно эпоксируют алкены даже с электроноакцепторными группами. В работах, посвященных теоретическому исследованию указывают, что не возникает проблем с нестабильностью волновой функции при эпоксидировании этилена ДМД [2; 69; 153]. Структуры переходных состояний, найденные в рамках неограниченного и ограниченного варианта волновой функции дают идентичные полные энергии.

Таблица 1.23 – Константы скорости и активационные параметры реакции диметилдиоксирана с некоторыми непредельными соединениями (растворитель – тетрахлорметан).

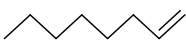
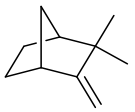
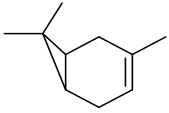
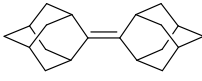
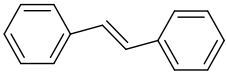
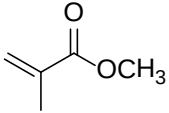
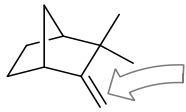
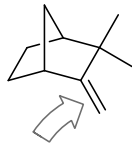
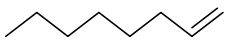
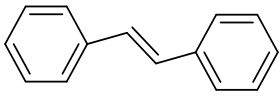
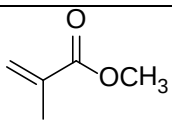
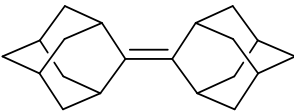
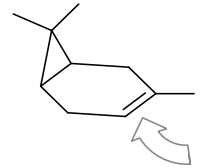
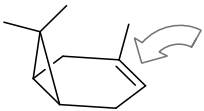
Субстрат	$k(25^{\circ}\text{C}) \cdot 10^2$, $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	E_a , $\text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$	$\lg A$	$\Delta H_{298}^{\ddagger}$, $\text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$	$\Delta S_{298}^{\ddagger}$, $\text{кал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$	$\Delta G_{298}^{\ddagger}$, $\text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$
	1.67 ± 0.02	11.5 ± 0.4	6.6 ± 0.2	9.9 ± 0.3	-30.0 ± 1.1	19.9 ± 1.1
	21.5 ± 0.9	10.5 ± 0.3	7.0 ± 0.3	10.9 ± 0.4	-28.5 ± 1.3	18.3 ± 1.1
	0.83 ± 0.04	18.5 ± 0.7	7.5 ± 0.3	17.9 ± 0.6	-26.2 ± 1.3	25.7 ± 1.2
	2.6 ± 0.1	16.2 ± 0.5	6.3 ± 0.3	15.6 ± 0.5	-31.7 ± 1.3	25.1 ± 1.2
	0.88 ± 0.04	11.2 ± 0.5	6.2 ± 0.2	10.6 ± 0.6	-32.2 ± 1.3	20.2 ± 1.0
	12.8 ± 0.6	17.7 ± 0.6	8.1 ± 0.4	17.1 ± 0.5	-23.4 ± 1.2	24.1 ± 1.1

Таблица 1.24 – Теоретически рассчитанные активационные и ключевые геометрические параметры ПС реакции ДМД с некоторыми непредельными соединениями на уровне теории B3PW91/6-31+G(d) (расстояние в Å; углы в градусах; $\Delta H_{298}^\ddagger$, $\Delta G_{298}^\ddagger$ в ккал·моль⁻¹; $\Delta S_{298}^\ddagger$ в кал·К⁻¹·моль⁻¹).

Соединение *	Тип ПС	$\langle S^2 \rangle$	rC ¹ -O	rC ² -O	rO-O	$\angle C=CO^1$	$\Delta H_{298}^\ddagger$	$\Delta S_{298}^\ddagger$	$\Delta G_{298}^\ddagger$
 для (1S,2R,4R)-	TS-C _R	0.00	1.923	2.364	1.852	90.0	15.90	-37.53	27.09
	TS-C _O	0.11	1.949	2.431	1.846	92.4	15.67	-36.75	26.62
 для (1S,2S,4R)-	TS-C _R	0.00	1.903	2.431	1.861	94.3	16.49	-37.72	27.73
	TS-C _O	0.18	1.962	2.524	1.845	96.8	15.96	-36.82	26.94
	TS-C _R	0.00	1.952	2.117	1.851	76.9	16.49	-38.21	27.88
	TS-C _O	-	-	-	-	-	-	-	-
	TS-C _R	0.00	1.945	2.151	1.866	78.4	18.24	-42.75	30.99
	TS-C _O	-	-	-	-	-	-	-	-
	TS-C _R	0.00	1.842	2.267	1.817	88.1	18.78	-40.13	30.74
	TS-C _O	0.14	1.874	2.355	1.807	91.4			

Примечание – * стрелками показано направление атаки диоксирана.

Продолжение таблицы 1.24

Соединение *	Тип ПС	$\langle S^2 \rangle$	rC^1-O	rC^2-O	$rO-O$	$\angle C=CO^1$	$\Delta H_{298}^\ddagger$	$\Delta S_{298}^\ddagger$	$\Delta G_{298}^\ddagger$
	TS-C _R	0.00	2.119	2.119	1.901	70.7	25.01	-45.35	38.35
	TS-C _O	-	-	-	-	-	-	-	-
	TS-C _R	0.00	1.966	2.216	1.854	80.9	15.52	-39.44	27.28
	TS-C _O	-	-	-	-	-	-	-	-
	TS-C _R	0.00	1.975	2.226	1.858	81.0	17.38	-40.24	29.37
	TS-C _O	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание – * стрелками показано направление атаки диоксирана.

Далее были рассчитаны ПС реакции диметилдиоксирана с соединениями, для которых ранее были изучены кинетические закономерности (Таблица 1.23). Симметричное переходное состояние было найдено только для адамантилиденадамантана, волновая функция не имеет $RHF \rightarrow UHF$ нестабильности, т. е. волновая функция стабильна по отношению к неограниченной волновой функции. Несимметричную структуру для этого случая найти не удалось, по-видимому, из-за наличия симметричных карбоциклических заместителей. Во всех остальных случаях ПС были несимметричного типа, расстояние кислорода диоксирана до разных углеродов двойной связи различается. Для соединений, имеющих объемный заместитель только с одной стороны двойной связи или содержащих электроноакцепторную группу волновая функция имеет $RHF \rightarrow UHF$ нестабильность. Такой результат был получен впервые. Оптимизация волновой функции с дальнейшим поиском переходного состояния приводит к еще более несимметричной структуре, чем в ограниченном варианте. Это видно на примере ПС для камфена и метилметакрилата, угол $\angle(C=C\cdots O)$ увеличивается (Таблица 1.24, Рисунок 1.34), ПС имеет небольшую радикальную составляющую: $\langle S^2 \rangle = 0.11 - 0.18$. К сожалению, в рамках ДФТ методов не удастся получить подобное ПС для всех соединений, оно может быть получено только для непредельных соединений со стерическим заместителем, либо для соединений с поляризованной двойной связью.

Расчётные данные могут быть использованы для оценки стереоселективности окисления. Так, разница свободных энергий Гиббса переходных состояний, приводящих к стереоизомерам, может быть рассчитана согласно уравнению:

$$\frac{[(1S, 2R, 4R) - \text{изомер}]_{\infty}}{[(1S, 2S, 4R) - \text{изомер}]_{\infty}} = e^{-\frac{\Delta G_{298}^{\ddagger}((1S, 2S, 4R) - \text{изомер}) - \Delta G_{298}^{\ddagger}((1S, 2R, 4R) - \text{изомер})}{RT}}$$

Используя данные таблицы 1.24, стереоселективность при использовании подхода, не предполагающего образование радикальных или частично радикальных частиц в переходном состоянии составляет, по приведенному выше уравнению, $[(1S, 2R, 4R)-]/[(1S, 2S, 4R)-] = 3.0$ (для 25 °C). В то же время расчет с оптимизацией волновой функции в неограниченном варианте с более асимметричным ПС дает значение, равное 1.7, которое вполне сравнимо с экспериментальным значением 1.8 (25 °C). Для 3-карена, получить ПС в рамках UHF не удаётся; анализ показывает, что волновая функция стабильна. Однако, если опираться на данные предыдущего расчета, видно, что данные в рамках RHF завышают значение селективности примерно 1.6 раза. Учитывая это, можно оценить соотношение изомеров, которое в рамках описанных приближений составляет $[(1S, 3S, 5R, 7R)-]/[(1S, 3R, 5S, 7R)-] \approx 22$. Поэтому становится понятным отсутствие одного изомера в продуктах реакции, так как его выход, согласно расчётам, должен быть менее 5 %.

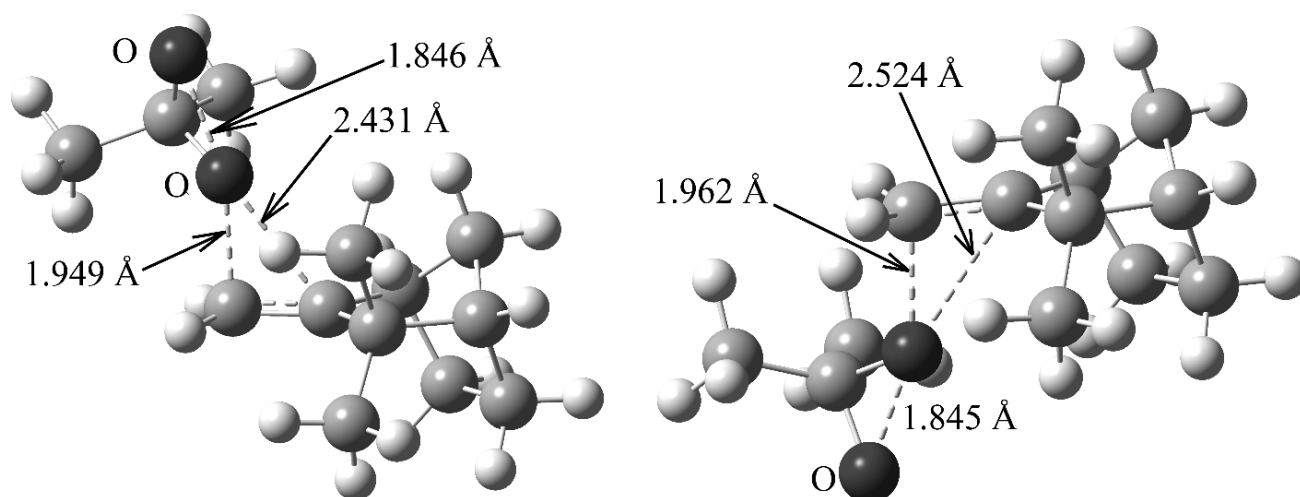


Рисунок 1.33 – ПС TS-C_O-типа для окисления камфена диметилдиоксираном.

На основе данных таблиц 1.23 и 1.24 была построена корреляционная зависимость между экспериментальными и расчётными значениями энергии Гиббса переходного состояния (Рисунок 1.33). Полученная зависимость показывает, что метод B3PW91/6-31+G(d) систематически переоценивает энергию Гиббса переходного состояния примерно в 1.56 раза. Несмотря на невысокий коэффициент корреляции, данную зависимость можно использовать для ориентировочной оценки реакционной способности диметилдиоксирана по отношению к непредельным соединениям.

К сожалению, полученные данные, так же как и предыдущие, не позволяют дать однозначный ответ на вопрос о том, какое из переходных состояний следует рассматривать при эпексидировании связи C=C диоксираном. В случае окисления камфена несимметричное переходное состояние C_A типа (Рисунок 1.33) даёт хорошие результаты при оценке стереоселективности, однако это лишь один пример, и не удаётся получить геометрии переходных состояний для всех структур в рамках UHF.

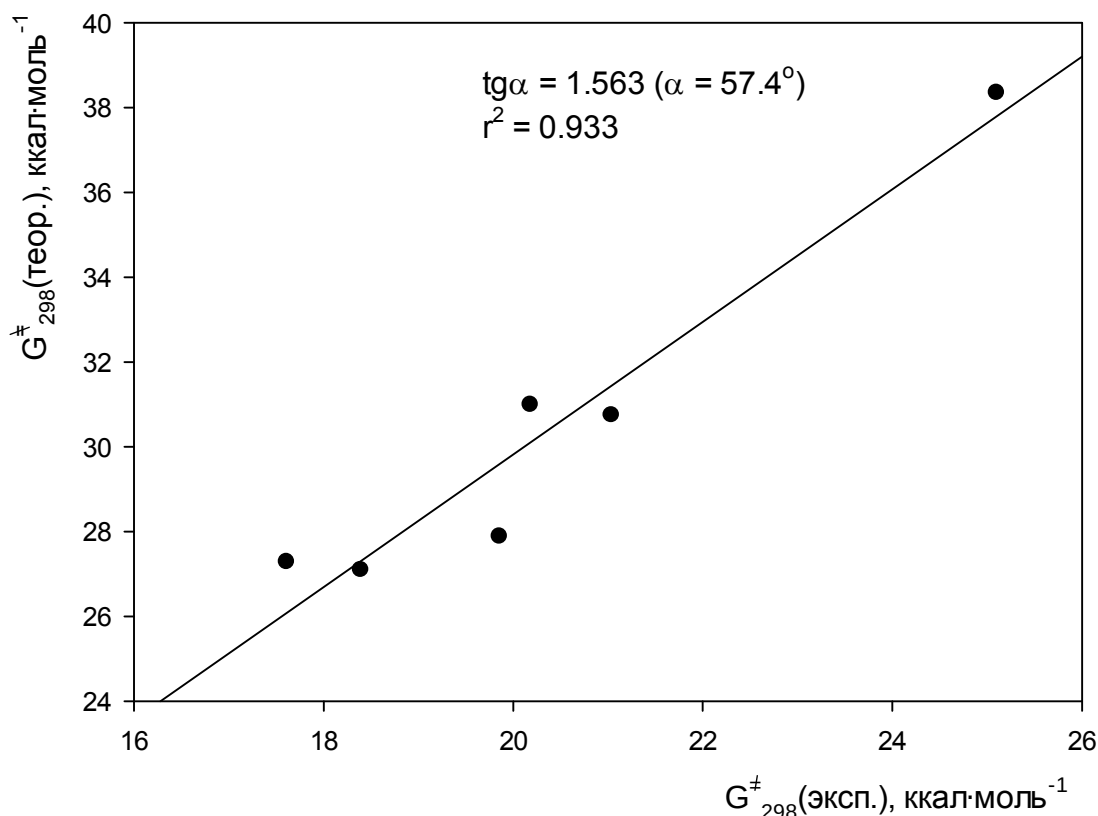


Рисунок 1.34 – Корреляционная зависимость между экспериментальными значениями свободной энергии Гиббса активации ($\Delta G^{\ddagger}$) в реакциях эпексидирования ряда непредельных соединений и величинами, рассчитанными методом B3PW91/6-31+G(d).

1.2.5 Синтез эпоксипроизводных полиненасыщенных жирных кислот

После обнаружения эпоксидированных производных полиненасыщенных жирных кислот в липидных фракциях, выделенных из образцов природного происхождения [154] и последующего отнесения данных соединений к продуктам функционирования эпоксигеназного звена метаболизма [155], интерес к ним существенно возрос в химических, биомедицинских и фармакологических исследованиях. В частности, моноэпоксипроизводные линолевой кислоты и арахидоновой кислоты были идентифицированы как продукты окисления цитохромом P450, и было показано, что ряд биологических эффектов связан с их образованием *in vivo*. Так *цис*-9,10-эпокси-12-*цис*-октадеценовая кислота и *цис*-12,13-эпокси-9-*цис*-октадеценовая кислота известны как лейкотоксин и изолейкотоксин соответственно, и образуются во время функционирования лейкоцитов, а также в процессе перекисного окисления липидов [156]. В химии природных соединений лейкотоксин и изолейкотоксин известны как коронаровая и вероловая кислоты соответственно [154]. *цис*-Эпоксиэйкозатриеновые кислоты (производные арахидоновой кислоты) синтезируются во многих тканях, включая почки, печень, клетки надпочечников, клетки яичников, эндотелиальные клетки и мозг. И они могут вызывать сильные эффекты при

модуляции различных ионных каналов, мембраносвязанных транспортных белков, митогенеза, каскадов тирозинкиназ [157]. Определенные роли, как биологически активных веществ, связаны с каждым региоизомером этих моноэпоксидов, например, упомянутый выше лейкотоксин, специфически продуцируется и гидролизуется до соответствующего диола при синдроме острой дыхательной недостаточности [158], 8,9- и 11,12-эпоксиды арахидоновой кислоты являются активаторами АТФ-чувствительных калиевых каналов, что приводит к воздействию на электрофизиологию сердца [159], а 14,15-эпоксид арахидоновой кислоты известен как сигнальная молекула рецептора эпидермального фактора роста [160].

Следовательно, эпокси́дирование жирных кислот, направленное на решение проблемы региоселективности, имеет важное значение. Химические методы ограничиваются классической процедурой с использованием пероксикислот, такими как 3-хлорпербензойная кислота, которые в основном неселективны в отношении различных С=С связей полиненасыщенных структур. Не селективное бисэпокси́дирование линолевой кислоты использовалось как путь синтеза замещенных тетрагидрофуранов [161]. В случае эпокси́дирования арахидоновой кислоты 3-хлорпербензойной кислотой получают четыре моноэпокси́производных. Единственным примером селективного эпокси́дирования на сегодняшний день является внутримолекулярное окисление, описанное Кори и соавторами [162], применяемое к пероксиарахидоновой кислоте, в которой внутримолекулярный перенос кислорода обеспечивает предпочтительное образование 14,15-изомера. Однако метод с использованием пероксикислот не позволяет избежать кислой среды и необходимости хроматографического удаления побочных продуктов. Для производных линолевой кислоты было выполнено эпокси́дирование в различных условиях, однако, авторам работы [163], улучшения селективности добиться не удалось.

1.2.5.1 Супрамолекулярная организация как фактор изменения селективности

Одной из особенностей липидов является их супрамолекулярная организация в водных растворах [164], в связи с этим изучение эпокси́дирования диметилдиоксираном [142; 143; 144] может быть интересно, в свете двух особенностей этого окислителя: 1) возможность применения нейтральных сред в сочетании с образованием летучих побочных продуктов и простой процедурой выделения; 2) устойчивость ДМД в водных растворах. Этот последний аспект может иметь решающее значение для стратегии повышения региоселективности. Фактически, жирные кислоты не смешиваются с водой, а образуют мицеллы при критической концентрации мицеллообразования. Супрамолекулярное расположение гидрофобных цепей жирных кислот в этой сборке может управлять специфическими взаимодействиями с добавленными реагентами. Эта концепция была применена в нескольких процедурах синтеза в водных растворах при этом несмешиваемость реагентов стала преимуществом, а не недостатком [165].

Для проверки этой гипотезы было проведено эпоксидирование линолевой и арахидоновой кислот и их метиловых эфиров в различных условиях.

Во-первых, была исследована реакционная способность метилового эфира линолевой кислоты по отношению к ДМД при эквимолярном соотношении реагентов в различных условиях (растворитель, температура). Результаты представлены в таблице 1.26. Как показано на схеме 9,10- и 12,13-моноэпоксипроизводные являются промежуточными продуктами для получения диэпоксида:

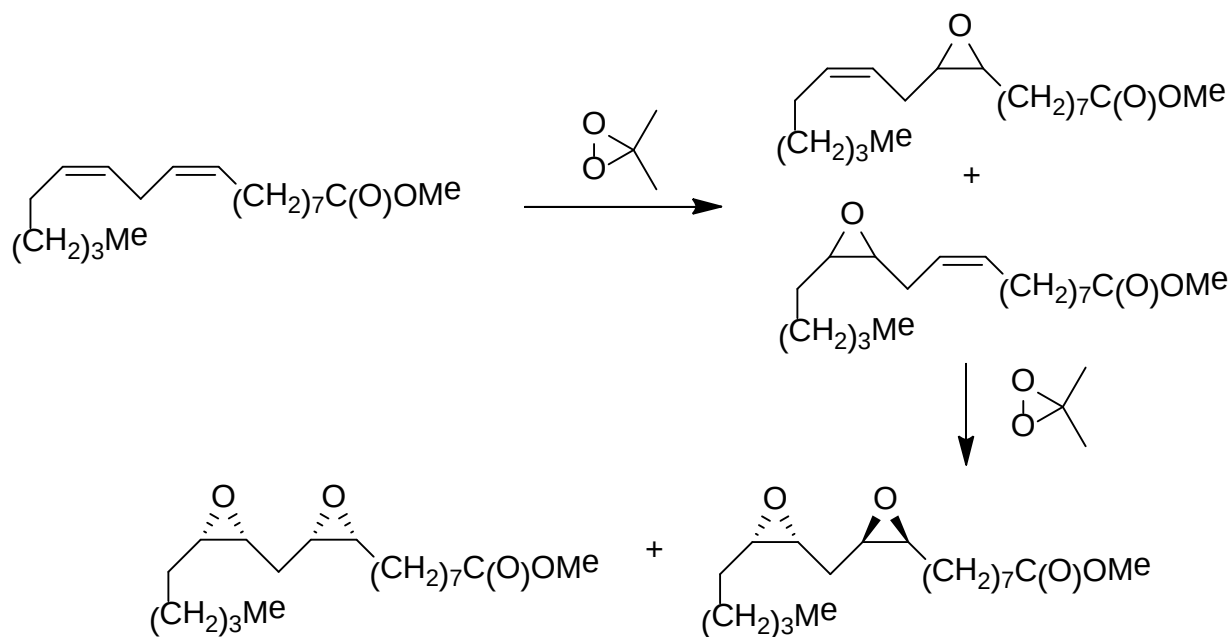


Таблица 1.26 – Эпоксидирование метилового эфира линолевой кислоты диметилдиоксираном

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

Примечание – (а конверсия эфира линолевой кислоты ~52%.

Наилучшие результаты для моноэпоксидирования были получены при добавлении 0.8 - 1 экв. ДМД в ацетоне. При 0°C это позволяет получить смесь двух моноизомеров с общим выходом 47%, образуется небольшое количество диэпоксипроизводных (4%) и остается исходный метиловый эфир. Та же реакция при -20 °C дает только *син*- и *анти*-диэпоксипроизводные с выходом 50%, низкий выход связан с недостаточной растворимостью эфира при этой температуре. При 2-х эквивалентах ДМД и повышением температуры до 0°C образуются

диэпоксипроизводные (Таблица 1.26). При замене CH_2Cl_2 на ацетон в качестве растворителя был получен аналогичный результат, который не изменился при более высокой температуре. Замена растворителя незначительно повлияла на соотношение стереоизомеров диэпоксида, которое всегда в пользу анти-изомера. Этот результат аналогична реакции с надкислотами [166]. Разделение *син*- и *анти*-изомеров проводили кристаллизацией при $-20\text{ }^\circ\text{C}$ в гексане, их спектральные характеристики (^1H и ^{13}C ЯМР, ИК) соответствовали литературным данным [167].

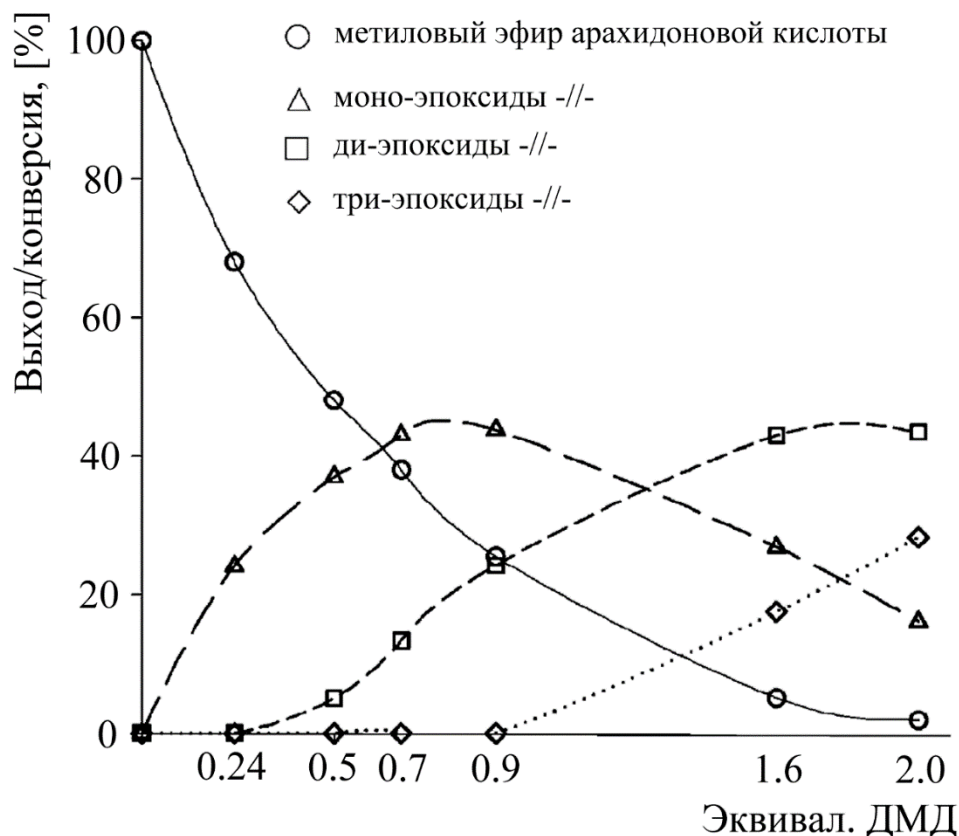


Рисунок 1.35 – Распределение продуктов при эпексидировании метиларахидоната диметилдиоксираном. Значения на шкале абсцисс соответствуют количеству эквивалентов ДМД по отношению к 1 эквиваленту субстрата при $0\text{ }^\circ\text{C}$ в CCl_4 .

Затем этот подход применили к метиловому эфиру арахидоновой кислоты. На рисунке 1.35 показано образование эпоксидов, где каждая точка соответствует эксперименту с соответствующим количеством ДМД. Например, для 40% выхода моноэпоксипроизводных требуется 0.5 экв. ДМД, при этом образуется еще и 4% диэпоксипроизводных. Однако, если учитывать количество непрореагировавшего субстрата, общий выход на израсходованный субстрат был количественным. Образование ди- и триэпоксипроизводных увеличивается с увеличением количества эквивалентов ДМД.

Хроматография на силикагеле – хорошо известный метод разделения эпоксидов в виде метиловых эфиров [162]. Выделенные моноэпоксипроизводные были идентифицированы методом ЯМР и путем сравнения методом ГЖХ с некоторыми коммерчески доступными

образцами, в результате было установлено соотношение *моно*-эпоксидов метиларахидоната в смеси как [5,6-] / [8,9-] / [11,12-] / [14,15-] = 1.6 : 1.6 : 2.6 : 1. Эпоксидирование всех C=C связей в метиларахидонате проводили с 4 экв. ДМД в CCl₄ при 0 °С. С количественным выходом образуется смесь диастереоизомерных тетраэпоксипроизводных. Присутствие диастереоизомерных тетраэпоксипроизводных было подтверждено анализами ГЖХ и хромато-масс-спектрометрии.

Следующим этапом исследования было эпоксидирование ненасыщенных жирных кислот в водной среде. В H₂O критическая концентрация мицеллообразования для линолевой и арахидоновой кислот составляет $\sim 10^{-4}$ М [168]. Упорядоченное расположение цепей жирных кислот в мицеллах, возникающее при супрамолекулярной организации, может определять региоселективность их оксифункционализации. Предварительно была проведена оптимизация концентраций жирных кислот и условий pH. Диметилдиоксиран в воде синтезировали *in situ* [169], то есть добавлением пероксимоносульфата калия при перемешивании основной суспензии жирной кислоты в буферном растворе, содержащей менее 2% ацетона. В случае линолевой кислоты готовили 0.1 М суспензию жирной кислоты в водном 0.9 М КОН, содержащем 1.12 М NaHCO₃ (pH=9.5), и порциями добавляли KHSO₅ в течении 3 ч. до конечной концентрации 0.05 М. Затем смесь перемешивали в течение 12 ч. при комнатной температуре и экстрагировали продукты эфиром. Для количественного анализа методом ГЖХ кислоты этерифицировали диазометаном до метиловых эфиров. В этих условиях была обнаружена конверсия 15% и обнаружено 85% исходной линолевой кислоты. Интересно, что полученная смесь моноэпоксипроизводных была в пользу 9,10-изомера, соотношение 9,10- / 12,13- составляло 1.8 : 1. Это первая удачная попытка изменения региоселективности при эпоксидировании линолевой кислоты благодаря супрамолекулярной организации (Рисунок 1.36).

Затем был исследован более сложный случай – эпоксидирование арахидоновой кислоты в мицеллярной системе. Перемешиваемую 0.05 М суспензию арахидоновой кислоты использовали в вышеописанной щелочной водной среде (pH=9.5). Диметилдиоксиран получали также *in situ*, постепенно добавляя KHSO₅ в течение нескольких часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ на силикагеле, которая позволяет отделить арахидоновую кислоту от ее моноэпоксидов и диэпоксидов. Моноэпоксиды на ТСХ (силикагель, растворитель гексан/Et₂O/AcOH 1:3:0.01) имеют следующие параметры 14,15- (R_f = 0.62), 11,12- и 8,9- (R_f = 0.58), 5,6- (R_f = 0.50). Результаты окисления при двух различных концентрациях KHSO₅ приведены в таблице 1.27.

Благодаря мягким условиям, простоте выполнения и хорошим аналитическим методикам удалось получить количественный материальный баланс: 46% моноэпоксипроизводных, 27% диэпоксипроизводных и 27% непрореагировавшего исходного материала (Таблица 1.27, номер 2). Идентификация эпоксидов была выполнена путем выделения региоизомеров с помощью

хроматографии на силикагеле (см. выше), определения характеристик с помощью ЯМР-спектроскопии и сравнения с аутентичными коммерчески доступными эталонами. Конечная смесь моноэпоксипроизводных состояла из равных количеств 5,6- и 8,9-эпоксидов, и примерно в 3-4 раза меньше суммы 11,12- и 14,15-эпоксидов. Это указывает на то, что в мицеллах связи C=C обладают неэквивалентной реакционной способностью по отношению к эпоксидирующему агенту, причем связи C(5)=C(6) и C(8)=C(9) более реакционноспособны по сравнению с двумя другими (Таблица 1.27, номер 1, 2). Следует отметить, что в этой реакции 5,6-эпоксид был выделен в виде чистого продукта с выходом 15%. При более низкой конверсии субстрата (0.8 экв. KHSO_5), образуется 30% моноэпоксипроизводных и 15% диэпоксипроизводных (Таблица 1.27, номер 1). Интересно, что в опытах с низким уровнем конверсии субстрата наблюдалась лучшая региоселективность, причем в смесь моноэпоксипроизводных преобладал 5,6-региоизомер, тогда как 14,15-эпоксид полностью отсутствовал.

Следующим шагом в исследовании воздействия мацелообразования ненасыщенных жирных кислот на окисление диметилдиоксираном, было изучение эпоксидирования арахидоновой кислоты в CCl_4 , где образуются обращенные мицеллы [170]. При сборке обращенных мицелл жирная кислота неполярным хвостом обращена к раствору, а полярная часть к центру мицеллы. В таблице 1.27 показаны результаты для опытов с низкой и высокой конверсией (номера 3 и 4), эти результаты были получены путем прямого добавления ДМД в реакционную смесь. Следует отметить, что при прямом добавлении достигается лучший контроль за количеством окислителя, а эффективность реакции в органическом растворителе была намного выше, чем при генерации диоксирана *in situ* в водной системе. К оптимальной концентрации арахидоновой кислоты 0.030-0.035 М было сначала добавлено 0.8 экв. ДМД (по отношению к исходному субстрату), и реакция проходила в течение нескольких минут. По окончании реакции была проведена обработка диазометаном и выполнен анализ смеси полученных эфиров, который показал наличие 47% моноэпоксидов и 19% диэпоксипроизводных. После хроматографии на силикагеле фракция с моноэпоксидами имела состав 14,15- / 11,12- / 8,9- / 5,6- в соотношении 4.5 : 3.3 : 1.3 : 1. Это согласуется с супрамолекулярной организацией мицелл в неполярной среде. Состав региоизомеров отличался от полученного в ранее описанных экспериментах с мицеллами в водной среде.

Эпоксидирование с помощью ДМД оказалось удобным для окисления и последующего выделения продуктов. Эпоксидирование метилового эфира линолевой кислоты ДМД дает те же результаты, что и классический метод с перкислотами, как для моно-, так и для диэпоксипроизводных [166]. Эпоксидирование метиларахидоната ДМД в CCl_4 представляет собой поэтапный процесс. При 0.5 экв. ДМД, образуется четыре моноэпоксипроизводных 5,6- / 8,9- / 11,12- / 14,15- в соотношении 1.6 : 1.6 : 2.6 : 1 в качестве основных продуктов при конверсии

40%. Для сравнения, соотношения моноэпоксидов получаемых при использовании 3-хлорпероксибензойной кислоты и цитохрома P450 составляют 1 : 2 : 2 : 2 [171] и 1.5 : 1 : 1.6 : 5 [172] соответственно.

Таблица 1.27 – Эпоксидирование арахидоновой кислоты (АК) диметилдиоксираном *in situ* в мицеллярных условиях при 23 °С.

№	[АК] ₀ , М	Растворитель/ тип мицелл	Экв. KHSO ₅	Выход, ^а %	5,6- / 8,9- / 11,12- / 14,15-	[АК] _∞ , %
1	0.19	H ₂ O / прямые мицеллы	0.8	30 / 15	3 : 1 : 0.3 : 0	55
2	0.19	H ₂ O / прямые мицеллы	1.9	46 / 27	3 : 3 : 1 : 0	27
3	0.035	CCl ₄ / обращенные мицеллы	0.8	47 / 19	1 : 1.3 : 3.3 : 4.5	23
4	0.030	CCl ₄ / обращенные мицеллы	1.9	23 / 44 ^б	0 : 1 : 3 : 3	2

Примечание – (а – выход моноэпоксидов и диэпоксидов соответственно; (б – образуются триэпоксиды, их выход 24%.

Когда задействована надмолекулярная организация жирной кислоты, региоселективность реакции может улучшиться. Эпоксидирование ДМД линолевой кислоты в мицеллах представляет собой первый случай региоселективного процесса с преимущественным образованием 9,10-моноэпоксипроизводного. Это свидетельствует о том, что ориентация молекулы кислоты при самосборке в мицеллы способна существенно влиять на реакционную способность С=С-связей: связи, расположенные ближе к водной фазе, оказываются более реакционно способными. В водной среде ДМД образуется *in situ* при добавлении пероксимоносульфата калия к суспензии. После образования он диффундирует из водной фазы в мицеллу и реагирует с С=С-связями. В мицеллах полиненасыщенных жирных кислот С=С связи в результате супрамолекулярной сборки оказываются неэквивалентными, С(9)=С(10) ближе к водной фазе, чем С(12)=С(13), как показано на рисунке 1.36. Таким образом, региоселективность обусловлена комбинацией следующих факторов: диффузия ДМД в мицеллу, локальная концентрации и константа скорости взаимодействия С=С связи в мицелле. Аналогичные выводы были сделаны для других реакций при проведении процесса с участием мицелл [173].

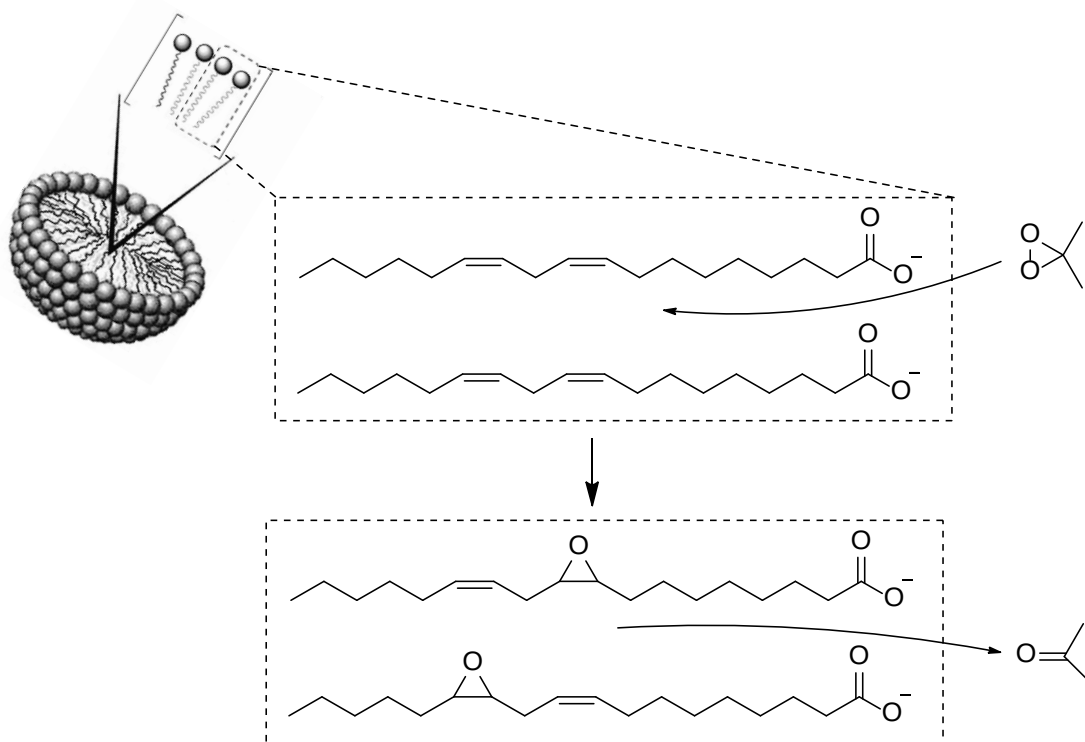


Рисунок 1.36 – Предполагаемая схема окисления линолевой кислоты диметилдиоксираном в мицеллах в водном растворе.

Аналогично линолевой кислоте, для арахидоновой в мицеллах также наблюдается преимущественное образование 5,6- и 8,9-эпоксипроизводных, т.е. окисляются $C=C$ связи расположенные ближе к карбоксильной группе. При низкой конверсии, то есть с меньшим количеством эквивалентов ДМД, 5,6-изомер становится преобладающим. В виду отсутствия данных о наиболее благоприятной конформации арахидоновой кислоты в мицеллах можно сказать только, что взаимодействие эпоксидирующего агента с ближайшей к водной фазе $C=C$ связью в цепи происходит под действием комбинации факторов, среди которых важную роль играют диффузия ДМД и его локальная концентрация. При низкой концентрации ДМД также достигается хемоселективность со снижением образования диэпоксидов.

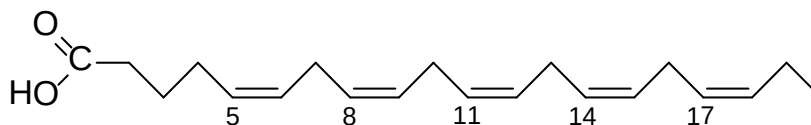
В неполярном растворителе свободные ПНЖК агрегируются в мицеллы, но их строение отличается от мицелл в водном растворе. В неполярном растворителе алкильные фрагменты ПНЖК направлены в сторону растворителя, а внутренняя часть мицеллы представлена полярными группами. Полученные данные по региоселективности окисления такого мицелярного раствора арахидоновой кислоты диметилдиоксираном, добавляемым в раствор, свидетельствуют о протекании реакции преимущественно по $C=C$ связи в 14-положении кислоты. Однако, при использовании более высокой концентрации ДМД селективность падает из-за повышения локальной концентрации в мицеллах, со сниженным выходом моноэпоксипроизводных и повышенным образованием диэпоксипроизводных. В этих условиях

5,6-эпоксид не образуется, что снова можно объяснить влиянием локальной концентрации реагента (Таблица 1.27, номер 4).

1.2.5.2 Эпоксиды, путь к синтезу моно-*транс*-полиненасыщенных жирных кислот

Описанный выше метод эпоксидирования жирных кислот может иметь важное значение для получения моно-*транс*-полиненасыщенных жирных кислот. Имеющиеся в организме млекопитающих липиды имеют *цис*-строение – это структурная особенность природных ненасыщенных жирных кислот в подавляющем большинстве встречается не только в царстве животных. *цис*-Конфигурация является термодинамически невыгодной по отношению к *транс*-и под действием патогенных факторов происходит переход *цис*- в *транс*-конфигурацию. Поддержание стабильно высокого уровня *цис*-изомеров обеспечивается активностью ферментов десатуразы, которые действуют регио- и стереоспецифично, сохраняя положение и конфигурацию двойных связей в липидных структурах [174]. *транс*-Жирные кислоты, в виде геометрических и позиционных изомеров, со сдвинутым положением двойных связей, по сравнению с природными соединениями были впервые идентифицированы как побочные продукты промышленной переработки нефти, которые могут попасть в пищевую цепочку. В частности, процессы частичной гидрогенизации и дезодорации, используемые в производстве пищевых продуктов, являются наиболее частыми и хорошо известными причинами изменения конфигурации двойных связей [175]. *транс*-Изомеры жирных кислот могут образовываться в процессе свободнорадикальной изомеризации, и этот путь был признан эндогенным направлением трансформации природных липидов в стрессовых условиях [176; 177]. Механизм реакции заключается в присоединении радикалов по двойной связи полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) с последующим элиминированием и образованием моно-*транс*-изомеров. В этом процессе могут быть получены только геометрические *транс*-изомеры, поскольку отсутствует возможность сдвига двойной связи [178]. Число геометрических изомеров равно 2^n , где n - количество двойных связей присутствующих в молекуле. Полная идентификация изомеров *транс*-ПНЖК представляет собой аналитическую задачу, которая требует решения и с каждым днем становится все более и более актуальной из-за ужесточения правил безопасности для пищевых продуктов, действующих в большинстве промышленно развитых стран [179]. Действительно, *транс*-изомеры жирных кислот являются токсичными, их употребление может вызывать негативные последствия для здоровья, поэтому важно контролировать их наличие и эффекты, которые они вызывают в живых организмах. Случай с арахидоновой кислотой был первым подробно изученным для *транс*-изомеров, что в очередной раз подчеркнуло различие между диетологическим и эндогенным происхождением *транс*-ПНЖК [180; 181; 182].

В виду важного значения 5Z,8Z,11Z,14Z,17Z-эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК), как в свете использования ее в продуктах питания, так и влиянии ее на здоровье человека и других млекопитающих [183; 184; 185], эта длинноцепочечная полиненасыщенная жирная кислота из ряда омега-3, обнаруженная в рыбьем жире, заслуживает изучения как в химическом, так и в биологическом отношении.

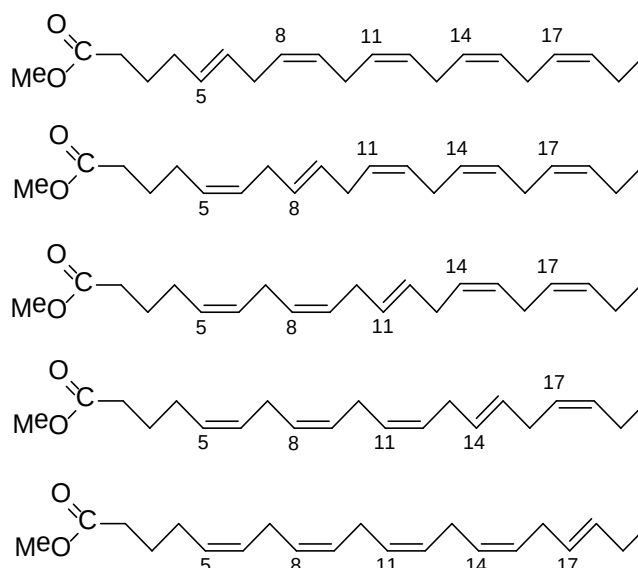


Рыбий жир обычно проходит промышленный процесс дезодорирования, чтобы получить материал без запаха, используемый для приготовления пищевых продуктов и фармацевтических составов. Однако термообработка превращает ЭПК в геометрические *транс*-изомеры. Среди всех возможных 32 изомеров главными продуктами, которые могут образовываться, являются моно-*транс*-изомеры вместе с небольшим количеством ди-*транс*-изомеров [186; 187; 188]. Разделение и анализ этих изомеров проводили с помощью газовой хроматографии после трансформации производных ЭПК (обычно триглицеридов из масел) в метиловые эфиры жирных кислот. В обработанных маслах точно идентифицированы только два из пяти моно-*транс*-изомера используя метод сравнения с эталонными образцами 17E- и 11E- изомеров ЭПК [189; 190; 191].

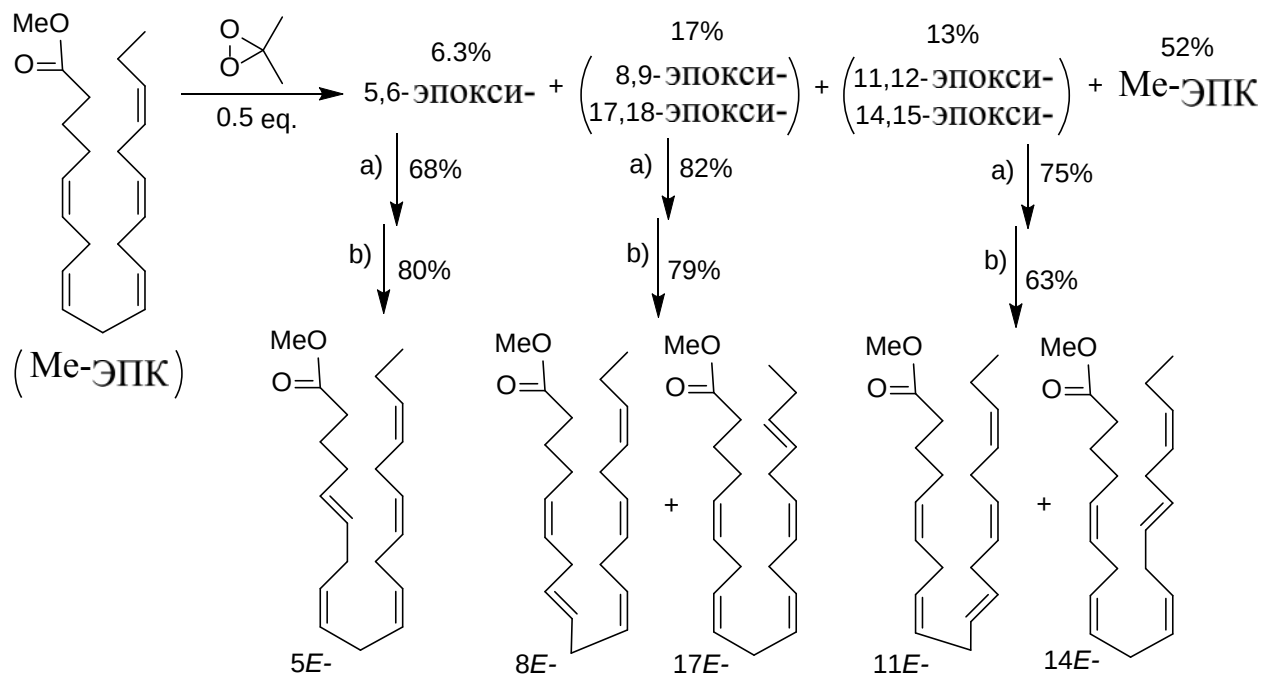
Метаболическая токсичность изомеров ЭПК была косвенно изучена на крысах после включения в их диету частично гидрогенизированного или термически обработанного льняного масла [191; 192; 193; 194]. Прямые токсические эффекты изомеров ЭПК были оценены на культивируемых клетках эндотелия и сетчатки [195; 196]. На данный момент идентификация пяти моно-*транс*-изомеров ЭПК недоступна, и нет информации о корреляции между потреблением дезодорированного рыбьего жира и включением *транс*-изомеров ЭПК в метаболизм животных и человека. Стоит отметить, что наличие только двух эталонов (17E- и 11E-) из пяти моно-*транс*-изомеров ЭПК является существенным ограничением для изучения взаимосвязи структура–активность *транс*-ЭПК.

Исходя из этих предпосылок, была предпринята попытка разработать подход к синтезу изомеров ЭПК на основе описанных выше методик, для создания библиотеки данных моно-*транс*-изомеров ЭПК и полностью охарактеризовать их. Затем можно использовать эту библиотеку для распознавания изомеров в дезодорированном рыбьем жире и для наблюдения за крысами, получавшими рацион с этим рыбьим жиром.

Среди пяти моно-*транс*-изомеров, показанных ниже:



синтез двух региоизомеров, а именно изомеров 11*E*- и 17*E*-, ранее был описан с помощью многоступенчатого синтеза, общий выход в котором составил ~20%. Ключевым этапом было сочетание по реакции Виттига между ненасыщенным альдегидом, содержащим *транс*-двойную связь, и илидом, содержащим недостающий углеродный фрагмент [189; 190; 191]. В данной работе предлагается простой подход к идентификации моно-*транс*-изомеров, с использованием двухстадийного синтеза через образование моноэпоксида с последующим раскрытием кольца и элиминированием. Последние две стадии можно проводить без выделения продуктов. Первая стадия – синтез и разделение моно-эпоксидов на силикагеле (1:2 диэтиловый эфир / *n*-гексан в качестве элюента), в результате которой удастся получить три фракции региоизомеров:



a) CH_2Cl_2 , пиридин, Ph_3PBr_2 , 5 °C, 24 ч.

b) ДМФА, Zn (активированный), AcOH, 0 °C, 10 ч.

В условиях эксперимента 5-моноэпоксид был получен в чистом виде, остальные изомеры были охарактеризованы благодаря известным спектрам путем сравнения с опубликованными данными ЯМР [197]. Последующие превращения через раскрытия кольца до дибромидов и элиминирования до алкенов выполняли для каждой из трех фракций. Дальнейшую очистку каждой *транс*-фракции проводили с помощью тонкослойной хроматографии на силикагеле с ионами серебра (Ag-ТСХ [198]), общий выход выделенных моно-*транс*-изомеров составил 25-28%.

Параллельно была выполнена изомеризация метилового эфира ЭПК в условиях свободно-радикального процесса путем облучения его спиртового раствора ртутной лампой низкого давления (5.5 Вт, 22 °С, ~5 мин.) в присутствии 2-меркаптоэтанола (0.5 экв.), по аналогии с известной методикой для других эфиров ПНЖК [180]. За ходом изомеризации следили с помощью Ag-ТСХ, которая показала, что фотолиз можно остановить на ранней стадии, для преимущественного образования моно-*транс*-изомеров. Препаративная Ag-ТСХ может использоваться для выделения фракций моно-*транс*-изомеров и исходного *цис*-изомера. Последний может подвергаться повторяющимся циклам изомеризации, что приводит к общему выходу в 25% моно-*транс*-изомеров. Аналогичный выход наблюдается в синтезе через моноэпоксиды, который был описан выше.

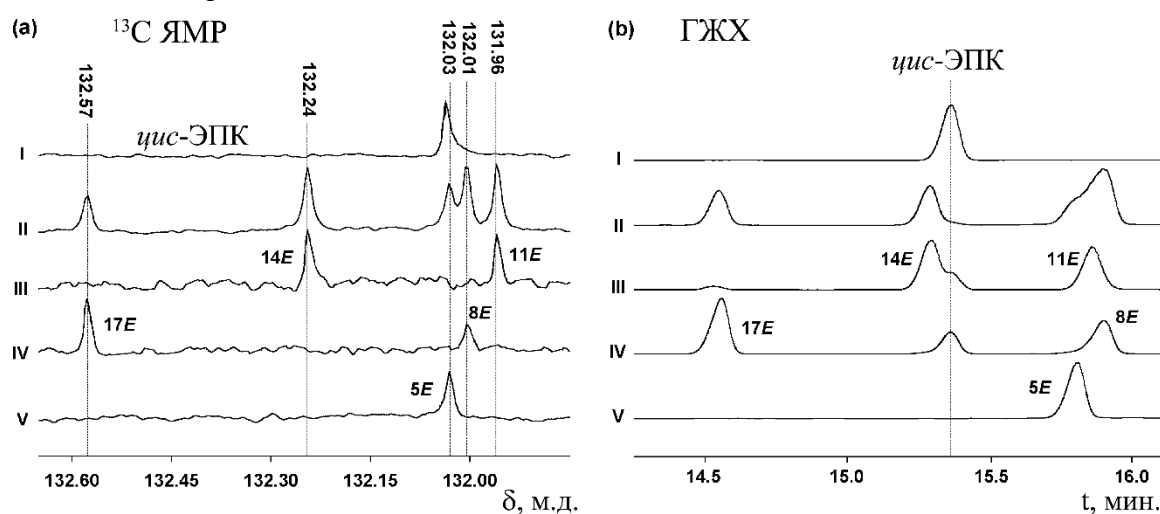


Рисунок 1.37 – Области спектра ^{13}C ЯМР (CDCl_3) (a) и (b) ГЖХ-хроматограммы: (I) метилового эфира *цис*-ЭПК; (II) смесь моно-*транс*-изомеров сложного метилового эфира ЭПК, полученная после свободнорадикальной изомеризации при фотолизе; (III) изомеры 14E- и 11E-; (IV) 17E- и 8E-; и (V) 5E-.

Идентификация моно-*транс*-изомеров может быть проведена с помощью ядерного магнитного резонанса (^{13}C ЯМР), в частности, на основе отнесения этиленовых атомов углерода, как это было сделано ранее на примере арахидоновой кислоты [188]. Ранее было установлено, что химические сдвиги для этих атомов имеют важное значение для идентификации изомеров с

различным положением кратных связей. Четыре моно-*транс*-изомера ЭПК из пяти дают разрешаемые сигналы для атомов C-17 этих изомеров (Рисунок 1.37; кривые III и IV), причем сигнал изомера 17*E* находится в слабом поле (132.6 ppm). Изомер 5*E* практически полностью совпадает с *цис*-изомером (Рисунок 1.37, кривая V).

1.2.5.2.1 Разделение *цис*- и *транс*-изомеров метиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот

Стоит подчеркнуть, что синтетическая стратегия через моноэпоксиды оказалась целесообразной для идентификации пяти региоизомеров. Удалось разделить моноэпоксиды на несколько фракций и охарактеризовать их структуры, в том числе используя сравнение с литературными данными [197], таким образом, облегчая отнесение соответствующих моно-*транс*-изомеров, образованных после бромирования-элиминирования. Моноэпоксид в пятом положении был выделен и охарактеризован как индивидуальное соединение, и после трансформации его в 5*E*-изомер, ГЖХ анализ представленный на рисунке 1.37(b) показал хорошее разделение 5*E* и *цис*-ЭПК, кривая V и I соответственно. Кроме того, другие геометрические изомеры также можно разделить с помощью ГЖХ анализа и это подтверждают данные по продуктам, полученным путем свободнорадикальной изомеризации, кривая II в сравнении с кривыми III, IV и V.

Принимая во внимание данные ЯМР, ГЖХ и известные из литературы времена удерживания для некоторых моно-*транс*-изомеров ЭПК [187], порядок выхода изомеров ЭПК при ГЖХ анализе на капиллярных колонках с неподвижной фазой из (50%-цианопропил)-метилполисилоксана (например DB-23, фирмы Agilent) может быть представлен следующим образом: 17*E* < 14*E* < *цис*-ЭПК < 5*E* < 11*E* $\approx$ 8*E*. Рисунок 1.37 позволяет оценить, насколько полезна комбинация двух методов для получения дополнительного и общего представления о разделении *транс*-изомеров.

Установив порядок элюирования синтезированных метиловых эфиров моно-*транс*-изомеров ЭПК, также было проведено тщательное изучение соответствующих данных методом хромато-масс-спектрометрии, чтобы выявить возможные различия в моделях фрагментации. Это описано α -линоленовой кислоты, хотя и с использованием масс-спектрометрии с ионизацией низкоэнергетическими электронами [198]. В спектрах изомеров наблюдалась вариация m/z интенсивностей, в частности, в случае изомера 11*E*- основной пик находился при $m/z = 91$ вместо $m/z = 79$, как для всех других изомеров. Эти предварительные наблюдения подтвердили применимость методов масс-спектрометрии для идентификации геометрических моно-*транс*-изомеров в случае производных жирных кислот.

Следует добавить, что разработка библиотек *транс*-изомеров может быть полезна для реализации других аналитических инструментов, при разделении трансжирных кислот, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография на сорбентах модифицированных ионами серебра (Ag-ВЭЖХ), которая уже используется с некоторым успехом для *транс*-изомеров [187].

Стратегия синтеза с использованием эпоксидирования и радикальной изомеризации по предложенным протоколам, позволила полностью охарактеризовать пять геометрических моно-*транс*-изомеров метилового эфира ЭПК. Действительно, идентификация и разделение могут быть выполнены с помощью моно-эпоксидного пути, и структура изомеров идентична смеси моно-*транс*-изомеров, полученной в результате катализируемой свободными радикалами изомеризации метилового эфира ЭПК (кривые II на рисунке 1.37). С такой идентификацией теперь можно качественно и количественно установить присутствие моно-*транс*-изомеров ЭПК в биологических образцах и использовать путь изомеризации, катализируемой тиильным радикалом, в качестве быстрого и удобного метода синтеза смеси эталонов для библиотек *транс*-изомеров [178; 199]. ГЖХ анализ показал характерные времена удерживания, а исследование спектральной области ^{13}C ЯМР, соответствующее этиленовым атомам углерода, что химические сдвиги C-17 являются характеристичными для моно-*транс*-изомеров. Действительно, химический сдвиг углерода C-17 очень чувствителен к геометрии двойной связи, как показано на рисунке 1.37. Эти данные дают ценную информацию для анализа *транс*-жиров в пищевых продуктах, а также для исследований в метаболизме и липидомике.

Разделение *цис*-/*транс*-смесей ПНЖК, а также аналитические методы для их изучения постоянно развиваются, что обусловлено возрастающим интересом со стороны пищевой промышленности [200]. Совершенствование этих методов необходимо для биологических исследований в области липидомики, поскольку важно не только общее содержание *транс*-изомеров [201], но и установление строения каждого изомера и его содержания [202]. Разделение *цис*-/*транс*-ПНЖК на основе методов, использующих модификацию поверхности ионами металла, хорошо известно [203]. Оно включает в себя обратимую реакцию ненасыщенных органических молекул с переходными металлами, такими как серебро, с образованием комплекса. Одновременно происходят два типа взаимодействий: одно между занятыми π -орбиталями двойной связи и свободными s-орбиталями иона Ag, а также между незанятой π^* -орбиталью двойной связи и занятой d-орбиталью иона серебра [204]. Метилловые эфиры *цис*-жирных кислот удерживаются более прочно на поверхности сорбента, и этот эффект успешно использовался в анализах ТСХ и ВЭЖХ. В случае арахидоновой кислоты метод Ag-ТСХ оказался полезным для идентификации фракции моно-*транс*-изомеров [181]. Метод с модификацией сорбента ионами серебра применялся в колонках для твердофазной экстракции с неподвижными фазами, такими как силикагель или катионообменные смолы, где ионы серебра закреплены за

счет электростатических взаимодействий [205]. Последняя система стала коммерчески доступной в форме колонки (Ag-Ion SPE, Merck), содержащей 750 мг фазы с серебром, имеющей эффективность разделения 1 мг ПНЖК.

Одним из перспективных сорбентов для создания колонок могут быть цеолиты с ионами серебра (AgY) в качестве неподвижной фазы для разделения смеси *цис*-/*транс*-изомеров ПНЖК. Цеолиты представляют собой смешанные пористые материалы на основе оксидов кремния и алюминия, они катализируют различные реакции [206; 207], ограничивая субстрат полостями «активного центра» [208; 209]. Предположительно, наиболее подходящие размеры клетки цеолита $\sim 7\text{--}13 \text{ \AA}$ (совпадает с размерами пищевых ПНЖК) [210]. К таким цеолитам относятся, например, фожазиты (MX, MY, M=катион), которые могут хорошо подходить для этих целей. Что же касается цеолитов, их кристаллическая, микропористая структура способна хорошо удерживать ионы металлов (натрия, серебра и др.) в своих порах [211], что может быть перспективным для процессов адсорбции, основанных как на силах Ван-дер-Ваальса, так и на электростатическом взаимодействии. На данный момент имеется только один патент, описывающий использование цеолитов, содержащих ионы натрия (Y-цеолиты) для разделения изомеров ненасыщенных жирных кислот с селективностью выше 1 для смеси *транс*-/*цис*-изомеров, когда адсорбент используется в качестве стационарной фазы для колоночной хроматографии и *n*-гексан в качестве элюэнта [212]. Ag-замещенный Y-цеолит используется для промышленной очистки 1-бутена путем удаления следовых количеств 1,3-бутадиена [211]. На сегодняшний день нет информации о системах, содержащих как ионы серебра для образования π -комплексов, так и обладающих разветвленной поверхностью с высокой адсорбционной способностью, чтобы использовать оба эффекта при разделении ПНЖК [210].

AgY-цеолит был впервые протестирован на примере смеси геометрических изомеров мононенасыщенных эфиров жирных кислот при мольном соотношении 1:1. В частности, были использованы метиловый эфир 9-*цис*-октадеценовой кислоты (*цис*-C_{18:1} Δ^9 , метилолеат) и метиловый эфир 9-*транс*-октадеценовой кислоты (*транс*-C_{18:1} Δ^9 , метилэлаидат). В частности, высушенный и активированный AgY добавляли к раствору, содержащему эквимолярное количество метилолеата и метилэлаидата в *n*-гексане, перемешивали суспензию и отбирали образцы жидкой фазы через различные интервалы времени, для анализа изомерного состава ненасыщенных жирных кислот методом ГЖХ. Ранее в работах по адсорбции на натриевом Y-цеолите (NaY) использовали 0.1 ммоль субстрата на грамм адсорбента [213]. В настоящей работе сохранено это соотношение: 0.01 ммоль смеси изомеров на 100 мг AgY. Более низкое соотношение 0.01 ммоль изомеров на 30 мг AgY, также было протестировано.

В раствор *n*-гексана, содержащий ненасыщенные жирные кислоты, добавляли известное количество насыщенной жирной кислоты C₂₄ – тетракозановой кислоты в виде метилового

эфира. Это соединение не может образовывать комплексы с ионами серебра или захватываться полостями AgY, и оно являлось внутренним стандартом для отслеживания изменений молярных концентраций *цис*-/*транс*-изомеров во времени при постоянной температуре 20 °С. На рисунке 1.38 показаны результаты экспериментов для двух различных количеств цеолита.

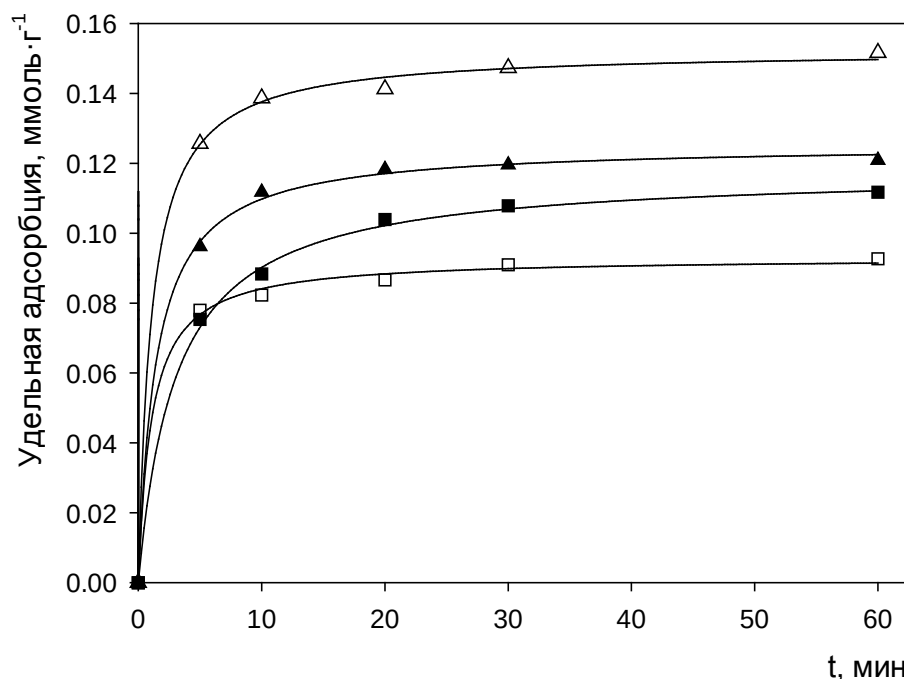


Рисунок 1.38 – Зависимость удельной адсорбции от времени для метиловых эфиров *цис*- и *транс*-C_{18:1} Δ9 (▲ и ■ - соответственно) после смешивания 6 мМ смеси в н-гексане с 30 мг AgY (светлые символы) или с 100 мг AgY (заштрихованные символы) соответственно (внутренний стандарт – метиловый эфир тетракозановой кислоты, 3 мМ).

Исходя из смеси *цис*-/*транс*- 1:1, ясно, что *цис*-изомер (метиловый эфир *цис*-C_{18:1} Δ9) обладает большим сродством к абсорбенту, что снижает его концентрацию в н-гексане по сравнению с соответствующим *транс*-изомером (метиловый эфир *транс*-C_{18:1} Δ9). Через 20 мин процесс разделения почти достигал плато и изомерный состав существенно не изменялся. Как и следовало ожидать в присутствии 30 мг AgY адсорбировалось меньшее количество субстратов. Разница в удельной адсорбции изомеров уменьшалась при увеличении количества AgY (Рисунок 1.38).

Метанол позволяет с максимальной эффективностью десорбировать жирные кислоты адсорбированный на AgY-цеолите. После обработки метанолом цеолит отфильтровывали, а органическую фазу упаривали и получали комплексы Ag(I) с изомерами ПНЖК. Комплексы обрабатывали водным раствором NH₄OH (5%) с последующей экстракцией н-гексаном. Соотношения метиловых эфиров *цис*-/*транс*-C_{18:1} Δ9, адсорбированных на цеолите определяли методом ГЖХ. В таблице 1.28 приведены соотношения *цис*-/*транс*-изомеров сорбированных на цеолите, для двух различных использованных количеств AgY.

Таблица 1.28 – Коэффициент селективности (α) при адсорбции *цис*- и *транс*-метиловых эфиров C18:1 $\Delta 9$ на AgY в зависимости от времени при 20 °C (жидкая фаза – *n*-гексан)

Время, мин	α	
	30 мг AgY	100 мг AgY
5	1.7	1.5
10	1.9	1.4
20	1.9	1.3
30	1.9	1.3
60	1.9	1.3

Примечание – α соотношение *цис*-/*транс*-C18:1 $\Delta 9$

В обоих случаях соотношение изомеров указывает на предпочтительную адсорбцию *цис*-конформации. Массовое соотношение жирная кислота – адсорбент соответствовало соотношению примерно 1:10. Стоит отметить, что в случае промышленной фазы например Ag-Ion SPE фирмы Merck указано соотношение 1:750, что показывает эффективность AgY-цеолита по сравнению с другими фазами содержащими ионы серебра. При использовании 100 мг AgY-цеолита *транс*-изомер со временем продолжает адсорбироваться, что приводит к снижению соотношения *цис*-/*транс*- изомеров (Рисунок 1.38).

По содержанию остающихся в растворе изомеров, можно ожидать, что *цис*-/*транс*-соотношение будет <1 , с преобладанием *транс*-изомера. Через 20 мин соотношения перестает существенно изменяться (Таблица 1.28). На этот процесс сорбции действуют несколько факторов: (а) различие в процессе π -комплексобразования между ионом серебра и двойной связью *цис*- и *транс*-изомеров, (б) конформация ПНЖК и их комплексов, взаимодействующих с цеолитным каркасом и другие факторы (температура, концентрация), оказывающие влияние на равновесие.

По этой причине эксперименты повторили при двух разных температурах 0 °C и 50 °C, результаты которых показаны на рисунке 1.39. При низкой температуре (0 °C) адсорбция становилась практически неизменной после 30 минут, тогда как при 50 °C концентрация продолжала изменяться и после 180 мин. Соотношение *цис*-/*транс*-изомеров, адсорбированных на AgY (30 мг), при 0 °C составляло 2.2, тогда при 50 °C было аналогично тому, которое наблюдалось при 20 °C.

Далее была исследована адсорбция на Ag-цеолите индивидуальных изомеров. К раствору чистого метилового эфира *цис*- или *транс*-C18:1 $\Delta 9$ добавляли 30 мг AgY в *n*-гексане (всегда соответствует 0.01 ммоль субстрата). ГЖХ-анализ показал, что адсорбция индивидуальных изомеров более эффективна, чем смеси изомеров (Рисунок 1.40). Рассчитав отношения *цис*-/*транс*-изомеров из экспериментов с одним изомером, мы получили значения, представленные в

таблице 2, которые находятся в диапазоне 2.7–3.2. Для эквимольной смеси *цис*- и *транс*-изомеров, диапазон составлял 1.7–1.9 (Таблица 1.29), это свидетельствует о взаимном влиянии обоих изомеров на процесс адсорбции на AgY-цеолите за счет конкуренции при комплексообразовании с ионами серебра.

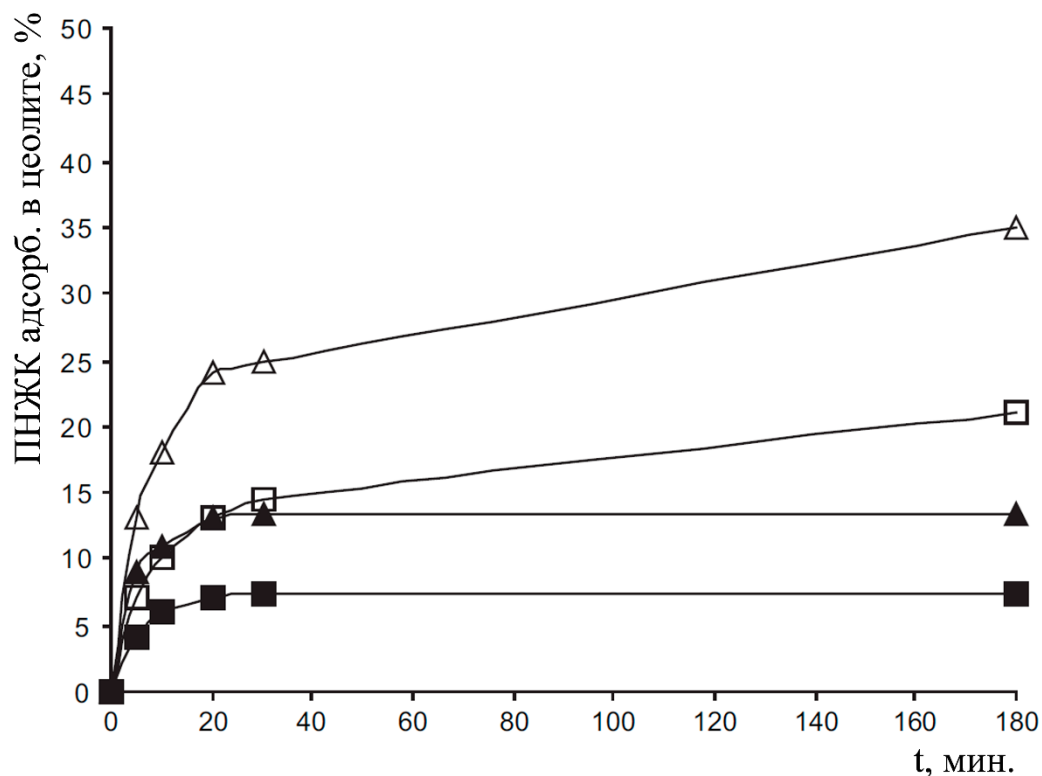


Рисунок 1.39. Временные профили адсорбированных метиловых эфиров *цис*-/*транс*-C_{18:1} Δ9 (0.01 ммоль), начиная со смеси 50:50 *цис*- (треугольники) и *транс*- (квадраты) в *n*-гексане (2 мл) при добавлении 30 мг AgY, 50 °С (светлые символы) и 0 °С (сплошные символы).

Дополнительные данные о конкуренции изомеров при π -комплексообразовании были получены путем добавления одного изомера к суспензии, в которой AgY цеолит уже включал другой геометрический изомер. К двум суспензиям цеолита (по 30 мг) добавляли один изомер (7 мМ) и перемешивали до достижения постоянной концентрации липидов ($t = 300$ мин). По истечении этого времени к суспензии добавляли количество другого изомера (4 мМ) и контролировали изомерный состав с помощью ГЖХ. Временные зависимости показаны на рисунке 1.41 А и В. Добавленный *транс*-изомер был способен взаимодействовать с AgY-цеолитом, вытесняя адсорбированный *цис*-изомер в раствор. В качестве внутреннего стандарта использовался метиловый эфир тетракозановой кислоты. В результате количественного анализа в двух экспериментах было обнаружено, что при добавлении *цис*-изомера 55 % *транс*-изомера вытесняется из цеолита, тогда как при добавлении *транс*-изомера только 25 % *цис*-изомера вытесняется из AgY-цеолит. Эти эксперименты показали, что поведение *цис*- и *транс*-изомеров

различно, при этом *транс*-изомер в меньшей степени взаимодействует с цеолитом. Это подтверждает гипотезу о том, что изогнутая структура *цис*-изомера и его более высокая сорбционная способность играют важную роль в селективной сорбции *цис*-изомера, и этим может быть объяснена эффективность модифицированного ионами серебра цеолита, как материала для разделения ПНЖК.

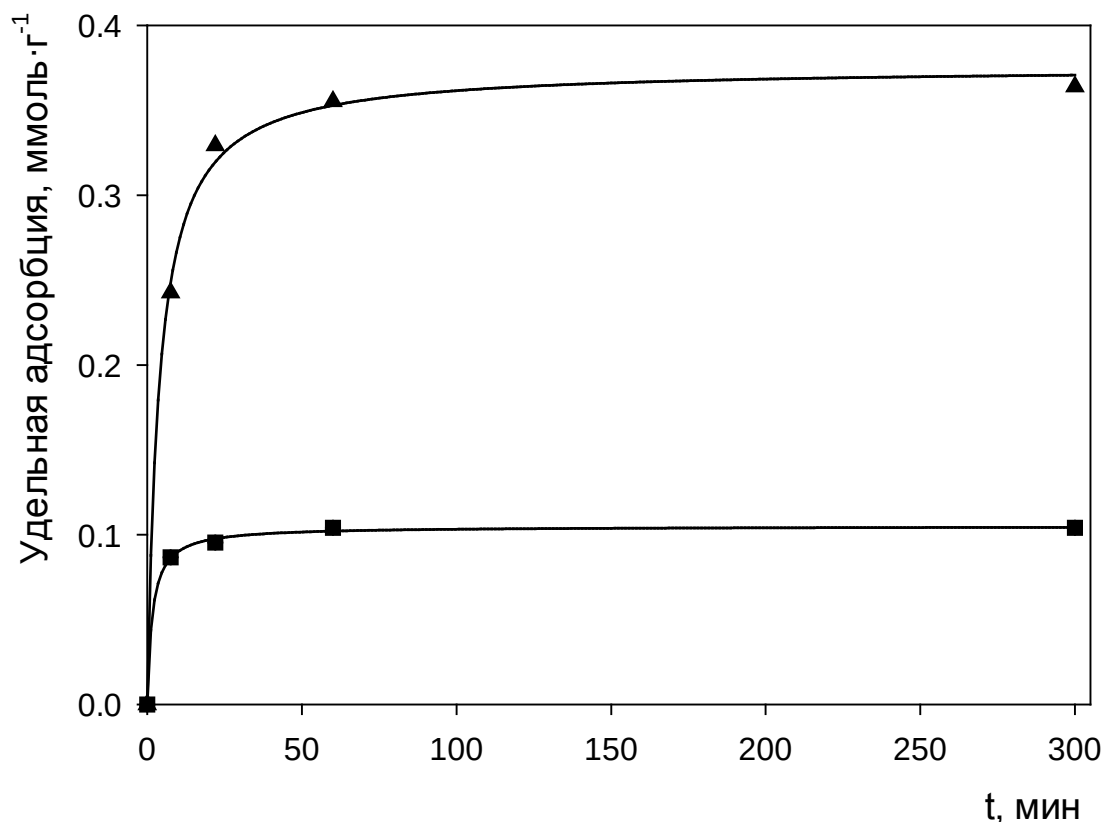


Рисунок 1.40 – Удельная адсорбция метилолеата (▲) и метилэлаидата (■) в *n*-гексане от времени после добавления AgY (30 мг) к раствору, содержащему единственный изомер (внутренний стандарт – метиловый эфир тетракозановой кислоты).

Таблица 1.29 – Относительные количества метилолеата и метилэлаидата (0.01 ммоль), адсорбированных на AgY (30 мг) в отсутствие другого изомера и коэффициент селективности (α).

Время, мин	<i>цис</i> -, %	<i>транс</i> -, %	α
10	41	15.5	2.7
20	52	18	2.9
60	59	18.5	3.2
300	63	20	3.1

Примечание – по данным ГЖХ анализа, ошибка определения концентрации составляет 2%; α соотношение *цис*-/*транс*- изомеров.

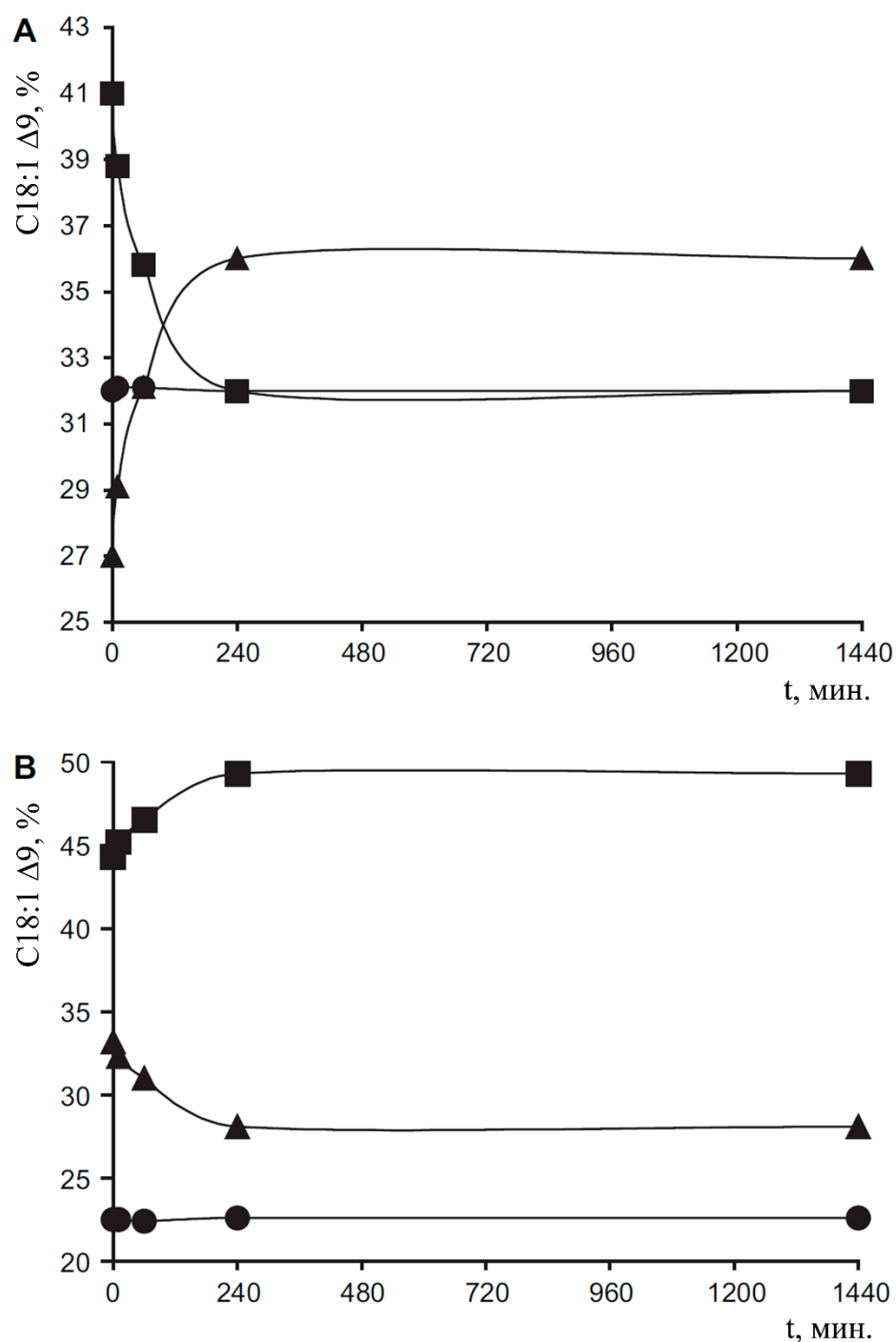


Рисунок 1.41 – Относительные проценты метилолеат (▲) и метилэлаидат (■), обнаруженные в *n*-гексане после добавления метилэлаидата (А) и метилолеата (В), внутренний стандарт – метиловый эфир тетракозановой кислоты (●).

Аналогичным образом было изучено разделение, обеспечиваемое натриевым цеолитом (NaY) в условиях, используемых с AgY цеолитом. NaY (26 мг) использовали с 0.01 ммоль метиловых эфиров *цис*-/*транс*-изомеров C_{18:1} Δ₉. Через 180 мин концентрация изомеров достигла постоянного значения, которая свидетельствовала о предпочтительной адсорбции *цис*-изомера (соотношение *цис*-/*транс*- равно 1.7). Оно ниже, чем соответствующее значение, полученное в

случае AgY (1.9, см. таблицу 1.28), но оно указывает на то, что в наших экспериментальных условиях простая структура цеолита с ионом натрия также имеет селективность по отношению к *цис*-изомеру. Также была изучена адсорбция в присутствии только одного изомера и рассчитанное соотношение *цис*-/*транс*- составляет 1.4, что намного ниже, чем при использовании AgY (см. таблицу 1.29).

Смесь изомеров липидов, содержащих две двойные связи также была протестирована на возможность разделения с использованием AgY цеолита. В качестве липидов были выбраны изомеры метилового эфира линолевой кислоты (9,12-октадекадиеновая кислота). Смесь, использованная для разделения, содержала метиловые эфиры 9-*цис*,12-*цис*-октадекадиеновой кислоты (*цис,цис*-C_{18:2} Δ9,12), 9-*транс*,12-*цис*-октадекадиеновой кислоты (*транс,цис*-C_{18:2} Δ9,12), 9-*цис*,12-*транс*-октадекадиеновая кислота (*цис,транс*-C_{18:2} Δ9,12) и 9-*транс*,12-*транс*-октадекадиеновая кислота (*транс,транс*-C_{18:2} Δ9,12) в соотношении 32:15:15:38 соответственно.

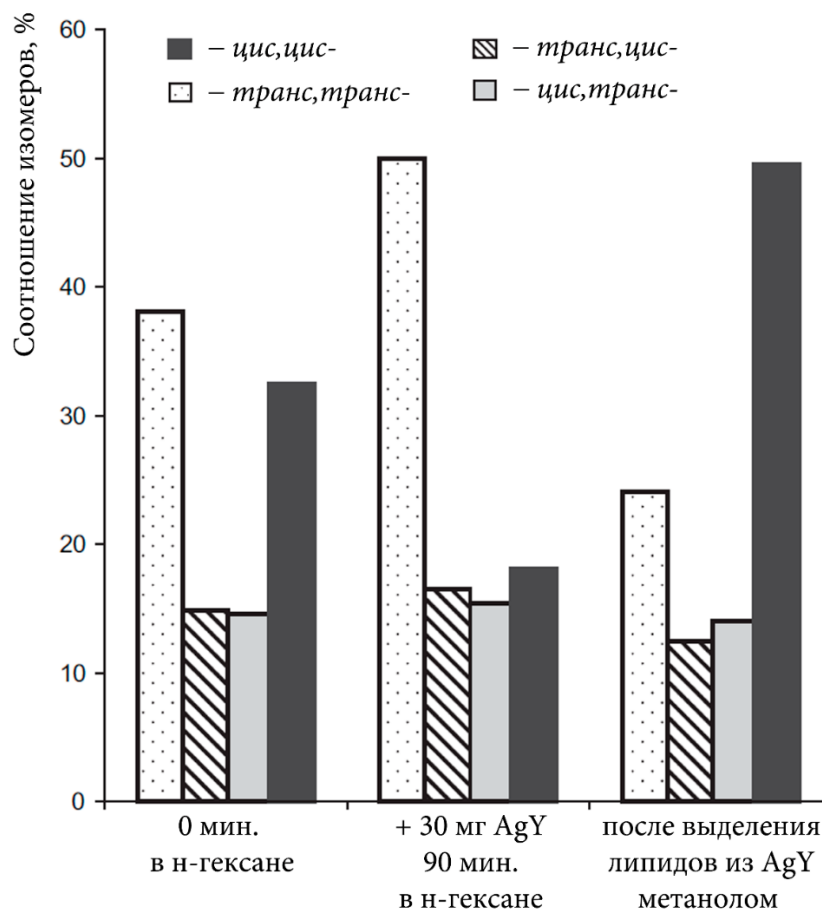


Рисунок 1.42 – Влияние AgY (30 мг) на соотношения изомеров метиловых эфиров 9,12-октадекадиеновой кислоты в н-гексане при 20 °С. Исходное соотношение *цис,цис*-/*транс,цис*-/*цис,транс*-/*транс,транс*- составляло 3.2:1.5:1.5:3.8 соответственно (0 мин., 3 мг, 0.01 ммоль).

Эту смесь (3 мг, 0.01 ммоль) растворяли в 1 мл *n*-гексана и перемешивали с двумя различными по массе пробами AgY, 30 мг и 100 мг. Процессы разделения контролировали с помощью ГЖХ-анализа. Профиль адсорбции с 30 мг AgY показан на рисунке 1.42. И снова более высокое сродство к AgY наблюдается для *цис*-изомера (*цис,цис*-C_{18:2} Δ^{9,12}) по сравнению с другими изомерами. Интересно отметить, что *цис,транс*- и *транс,цис*-изомеры C_{18:2} Δ^{9,12} адсорбируются на цеолите в равных количествах, и лучше, чем *транс,транс*-изомер.

Соотношения для метиловых эфиров *цис,цис*- и *транс,транс*-9,12-октадекадиеновой кислоты 2.9 через 20 мин (Таблица 1.30). При использовании большего количества адсорбента 100 мг AgY разделение ухудшалось, давая значение 2.0 через 20 мин. Как описано ранее для мононенасыщенных соединений, количественное извлечение оставшегося количества метилового эфира жирной кислоты достигалось промывкой метанолом. На рисунке 1.42 представлен изомерный состав метанольной фазы.

Эффективность разделения *цис/транс*-диненасыщенных жирных кислот с помощью AgY-цеолита была протестирована на образце, содержащем <10% *транс*-изомеров. Это соответствует ситуации, которая имеет место при анализе липидного состава пищевых продуктов или биологических образцов, в которых преобладает присущие натуральным продуктам и живым организмам *цис*-изомеры. Использовали смесь, содержащую полностью *цис,цис*-, два моно-*транс*- и полностью *транс*-изомеры в соотношении 92.1:1.7:1.7 и 4.5% соответственно. Для этого разделения был реализован прототип колонки для анализа с использованием адсорбента (в количестве 50 или 150 мг), разделенного на три части и чередующегося в стеклянной оболочке с вставками из безводного Na₂SO₄ в качестве осушителя (Рисунок 1.43).

Таблица 1.30 – Соотношение *цис,цис*- и *транс,транс*-изомеров 9,12-октадекадиеновой кислоты адсорбированных AgY цеолитом при 20 °C из *n*-гексана.

Время, мин.	Соотношение <i>цис,цис</i> - и <i>транс,транс</i> -изомеров	
	30 мг AgY	100 мг AgY
10	2.8	2.1
20	2.9	2.0
60	2.4	1.6
300	2.2	1.4

Примечание – по данным ГЖХ анализа, ошибка определения концентрации составляет 2%

Колонку элюировали *n*-гексаном, а затем подавали описанную выше смесь ПНЖК (0.01 ммоль, что соответствует примерно 3 мг), растворенную в 0.5 мл гексана, включая метиловый эфир тетракозановой кислоты в качестве внутреннего стандарта, и остывляли на 30 мин. далее

элюировали н-гексаном (1.5 мл) и получили первую фракцию, содержащую 70% исходной липидной смеси. Промывка метанолом (4 мл) дала вторую фракцию, соответствующую оставшимся 30% исходного материала, и имеющую изомерный состав *цис,цис*-, два моно-*транс*- и полностью *транс*-изомеры в соотношении 97.3:0.8:0.7 и 1.2% соответственно. Таким образом, начиная со смеси с прим. 8% *транс*-содержащих изомеров, оставшаяся в цеолите фракция была существенно обогащена *цис*-изомерами. Эту процедуру повторили еще два раза, и результаты были аналогичными.

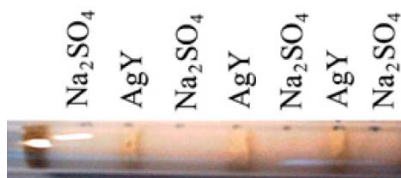
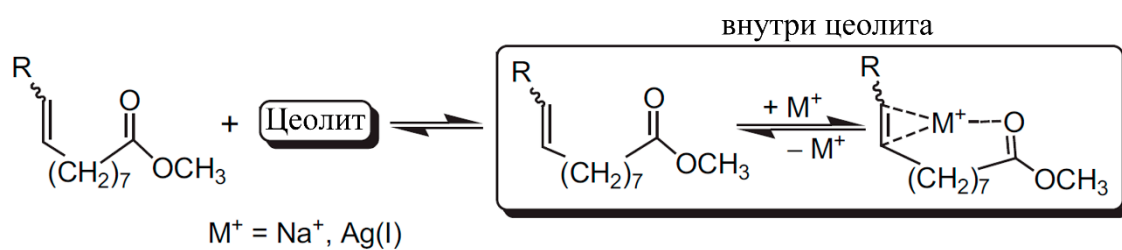


Рисунок 1.43 – Прототип колонки с AgY цеолитом для разделения *цис*-/*транс*-изомеров ПНЖК.

1.2.5.2.2 Теоретические исследования комплексообразования ионов Na^+ и Ag^+ с различными геометрическими изомерами метиловых эфиров $\text{C}_{18:1} \Delta 9$ и $\text{C}_{18:2} \Delta 9,12$.

Теоретические расчеты взаимодействия между катионом металла и липидами были выполнены, чтобы подтвердить некоторые из сделанных выводов. Модель комплексообразования была построена на хелатоподобной структуре, поскольку такой тип комплексов для липидов энергетически намного более устойчив, чем структуры, образующиеся за счет взаимодействия только с карбонильной группой или двойной связью [214]. Конформационный анализ был проведен для всех изученных комплексов и выбраны конформеры с наиболее низкими энтальпиями образования, они показаны на рисунке 1.44, а энергетические параметры образования этих комплексов с различными геометрическими изомерами метиловых эфиров $\text{C}_{18:1} \Delta 9$ и $\text{C}_{18:2} \Delta 9,12$ представлены в таблице 1.31. В случае комплексов метиловых эфиров 9,12-октадекадиеновой кислоты комплексы с меньшим размером цикла имели меньшую стабильность, как для Na^+ , так и $\text{Ag}(\text{I})$, до 10 ккал·моль⁻¹. По этой причине такие комплексы далее рассматривали.

Расчёты термодинамических параметров показывают, что комплексы с ионами Na^+ и Ag^+ для *цис*- устойчивее, чем для *транс*-изомеров. Кроме того, из таблицы 1.31 видно, что Ag-комплексы (*цис*- или *транс*-) более стабильны, чем Na-комплексы на 3-4 ккал·моль⁻¹. Это указывает на то, что замена натрия на серебро в качестве катиона в адсорбенте приводит к увеличению стабильности комплексов и, как следствие, к повышению эффективности адсорбции, что подтверждается экспериментально. Механистическое объяснение исследуемой системы можно представить следующей схемой:



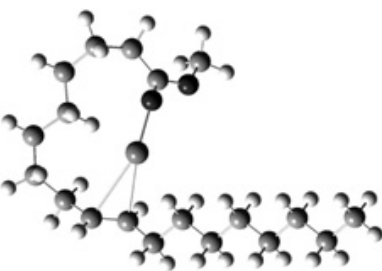
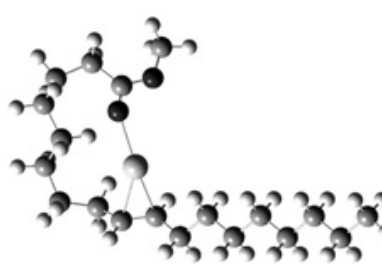
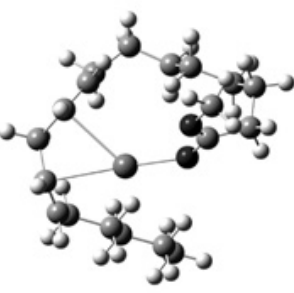
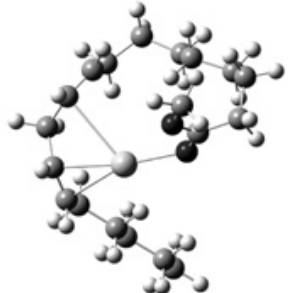
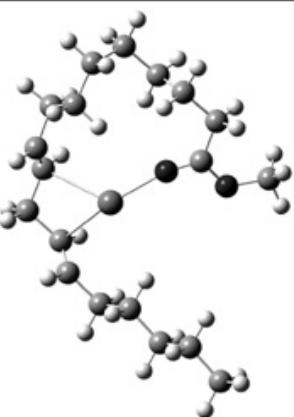
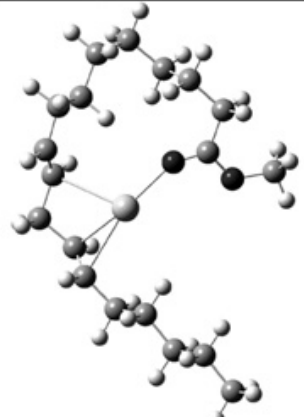
<i>транс</i> -C _{18:1} Δ9 – Na ⁺	<i>транс</i> -C _{18:1} Δ9 – Ag(I)
	
<i>цис,цис</i> -C _{18:2} Δ9,12 – Na ⁺	<i>цис,цис</i> -C _{18:2} Δ9,12 – Ag(I)
	
<i>транс,транс</i> -C _{18:2} Δ9,12 – Na ⁺	<i>транс,транс</i> -C _{18:2} Δ9,12 – Ag(I)
	

Рисунок 1.44 – Оптимизированные структуры комплексов Na⁺ и Ag(I) с *транс*-C_{18:1} Δ9 и *транс,транс*- и *цис,цис*-C_{18:2} Δ9,12 метиловыми эфирами на уровне RHF/6-31G(d,p), кроме Ag(I), для которого использовался базисный набор SDD с псевдопотенциалом.

Таблица 1.31 – Расчетные значения энтальпии, энтропии и свободной энергии Гиббса образования комплексов катионов серебра и натрия с различными геометрическими изомерами метиловых эфиров C_{18:1} Δ9 и C_{18:2} Δ9,12 рассчитанные методом RHF/6-31G(d,p) (для Ag(I) был использован базисный набор SDD с псевдопотенциалом). (ΔH_{298} , ΔG_{298} в ккал·моль⁻¹; ΔS_{298} в кал·K⁻¹·моль⁻¹).

Лиганд	Взаимодействующие атомы углерода	Ион	ΔS_{298}	ΔH_{298}	ΔG_{298}	$\delta \Delta G_{298}$
<i>цис</i> -C _{18:1} Δ9	9, 10	Na ⁺	-25.9	-50.2	-42.5	0.0
<i>транс</i> -C _{18:1} Δ9	9, 10	Na ⁺	-28.2	-50.4	-42.0	0.5
<i>цис</i> -C _{18:1} Δ9	9, 10	Ag ⁺	-30.8	-54.6	-45.4	0.0
<i>транс</i> -C _{18:1} Δ9	9, 10	Ag ⁺	-30.9	-53.6	-44.4	1.0
<i>цис,цис</i> -C _{18:2} Δ9,12	10, 12	Na ⁺	-26.8	-58.9	-50.9	0.0
<i>транс,транс</i> -C _{18:2} Δ9,12	10, 12	Na ⁺	-30.3	-58.9	-49.9	1.0
<i>цис,цис</i> -C _{18:2} Δ9,12	10, 12, 13	Ag ⁺	-31.1	-64.0	-54.7	0.0
<i>транс,транс</i> -C _{18:2} Δ9,12	10, 12, 13	Ag ⁺	-32.5	-62.7	-53.0	1.7
<i>цис,цис</i> -C _{18:2} Δ9,12	9, 10	Na ⁺	-28.8	-49.7	-41.1	0.0
<i>транс,транс</i> -C _{18:2} Δ9,12	9, 10	Na ⁺	-30.7	-49.3	-40.2	0.9
<i>цис,цис</i> -C _{18:2} Δ9,12	9, 10	Ag ⁺	-32.4	-54.2	-44.5	0.0
<i>транс,транс</i> -C _{18:2} Δ9,12	9, 10	Ag ⁺	-34.9	-52.8	-42.4	2.1

В этом процессе адсорбции имеются два равновесия. Первое может описывать адсорбцию метилового эфира жирной кислоты цеолитом, а второй – образование комплекса между липидами и катионом металла в цеолите. Чтобы выяснить, какое из двух равновесий является кандидатом на разделение изомеров липидов, были сопоставлены значения, рассчитанные для отношения $K_{\text{цис}}/K_{\text{транс}}$ полученные из расчетных данных и экспериментальных результатов (где K - константа диссоциации комплекса эфира ПНЖК с Ag^+). Теоретические константы равновесия были получены по уравнению:

$$\frac{K_{\text{цис}}}{K_{\text{транс}}} = e^{-\Delta G_{298}/RT}$$

где $\Delta G_{298} = \Delta G_{\text{транс}} - \Delta G_{\text{цис}}$, $\Delta G_{\text{цис}}$ и $\Delta G_{\text{транс}}$ свободные энергии Гиббса для комплексообразования *цис*- и *транс*-изомеров с катионом металла соответственно. И экспериментальные отношения равновесия были рассчитаны с использованием следующего уравнения:

$$\frac{K_{\text{цис}}}{K_{\text{транс}}} = \frac{[\text{цис}]_{\infty}^{\text{в растворе}} \cdot [\text{Ag}^+ \cdots \text{транс}]_{\infty}}{[\text{транс}]_{\infty}^{\text{в растворе}} \cdot [\text{Ag}^+ \cdots \text{цис}]_{\infty}}$$

где $[\text{цис}]_{\infty}^{\text{в растворе}}$ и $[\text{транс}]_{\infty}^{\text{в растворе}}$ концентрация *цис*- и *транс*-изомеров в растворе после установления равновесия, $[\text{Ag}^+ \cdots \text{транс}]_{\infty}$ и $[\text{Ag}^+ \cdots \text{цис}]_{\infty}$ концентрация комплексов из *цис*- и *транс*-изомеров, соответственно. Как показано в таблице 5, теоретические значения хорошо согласуются с экспериментальными, несмотря на то, что расчеты проводились для газовой фазы и без учета комплексообразования между металлами и поверхностью пор цеолита. Если предположить, что эти факторы одинаковы для *цис*- и *транс*-изомеров, ошибка измерения $K_{\text{цис}}/K_{\text{транс}}$ незначительна. Из таблицы 1.32 ясно, что первое равновесие происходит быстрее, чем второе (см. схему представленную выше), и комплекс с катионом металла является ключевым фактором разделения *цис*- и *транс*-изомеров.

Таблица 1.32 – Теоретические и экспериментальные значения $K_{\text{цис}}/K_{\text{транс}}$ для комплексов катионов серебра и натрия с геометрическими изомерами октадеценовой кислоты и октадекадиеновой кислоты при 298 К

Комплекс	Теор. $K_{\text{цис}}/K_{\text{транс}}$	Эксп. $K_{\text{цис}}/K_{\text{транс}}$
<i>Цис</i> -/ <i>транс</i> - $\text{C}_{18:1} \Delta 9$ с Na^+	0.43	0.42
<i>Цис</i> , <i>цис</i> -/ <i>транс</i> , <i>транс</i> - $\text{C}_{18:2} \Delta 9,12$ с Na^+	0.18	-
<i>Цис</i> -/ <i>транс</i> - $\text{C}_{18:1} \Delta 9$ с Ag^+	0.18	0.14
<i>Цис</i> , <i>цис</i> -/ <i>транс</i> , <i>транс</i> - $\text{C}_{18:2} \Delta 9,12$ с Ag^+	0.06	0.09

Цеолит Y с ионами серебра является многообещающим материалом для разделения насыщенных и ненасыщенных субстратов, в частности удалось продемонстрировать, что он может быть использован для фракционирования геометрических изомеров ПНЖК. *Цис*-изомеры адсорбируются в AgY-цеолите с высокой степенью селективности, которая увеличивается с увеличением числа двойных связей (примерно *цис-/транс*- 3.1/1). Высокая эффективность цеолитов как адсорбентов ненасыщенных субстратов обусловлена сочетанием физической адсорбции с комплексообразованием с ионами серебра. Колонки с цеолитом, содержащим ионы серебра, в ряде случаев могут эффективно применяться для очистки диеновых жирных кислот, обеспечивая характеристики, превосходящие характеристики коммерчески доступных фаз Ag-SPE (Merck). Полученные результаты могут быть использованы в липидомике для фракционирования смесей ПНЖК, выделенных из биологических образцов, обычно богатых *цис*-изомерами, с целью получения образцов, обогащённых *цис*- или *транс*-изомерами, и упрощения их дальнейшего анализа аналитическими методами.

1.2.6 Окисление производных урацила, подход к синтезу 5-гидроксипроизводных

Из-за возможных биологических последствий окислительных превращений нуклеиновых кислот и их компонентов проводятся детальные исследования, которые представляют собой сложные задачи для химиков и биохимиков [215; 216]. Эти исследования сосредоточены на химических трансформациях, происходящих как в сахарном фрагменте, так и в пуриновых и пиримидиновых нуклеиновых основаниях [217]. Эти превращения могут привести к расщеплению полинуклеотида [218; 219] или могут вызвать неестественные ковалентные связи с белками [220]. На сегодняшний день большое внимание уделяется окислительной трансформации дезоксирибозного фрагмента, поскольку оно может привести к разрыву цепи [221]. С другой стороны, пуриновые и пиримидиновые гетероциклы являются реакционно-способными мишенями для электрофильных окислителей. Эти окислители редко приводят к прямому разрыву цепи, но могут выполнять региоспецифические и сайт-специфичные (то есть специфичные для последовательности) модификации, которые впоследствии могут приводить к расщеплению полимера или образованию ковалентных связей с белками в последующих химических или биохимических превращениях.

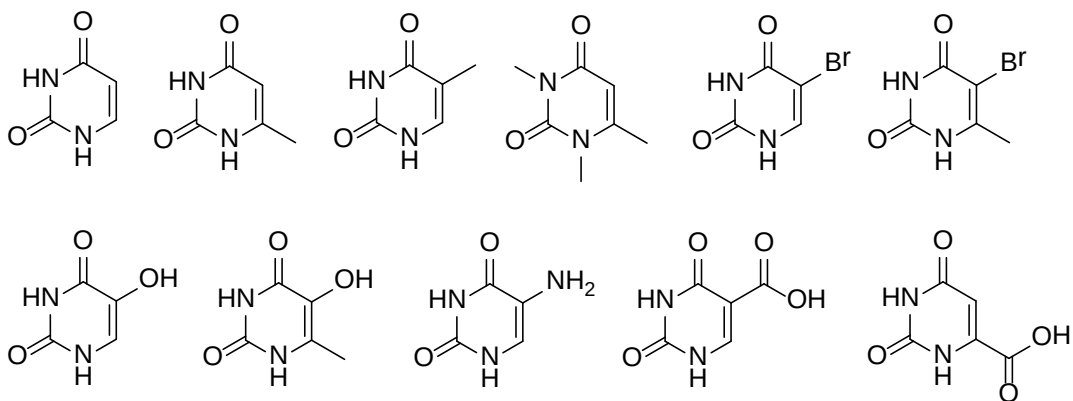
При окислении пиримидиновых нуклеиновых оснований производные 5,6-оксиранил-5,6-дигидроурацила имеют особое значение, поскольку предполагается, что они ответственны за образование связей белок–нуклеиновые кислоты [220]. Синтезировать эти производные с высоким выходом не удалось. Всегда образуются нежелательные побочные продукты, а именно диолы, продукты различных перегруппировок или продукты переокисления.

Впервые применение ДМД для окисления производных урацила было описано в работе [222]. На примере N-метилзамещенных урацилов было сообщено о синтезе 5,6-эпоксидов при окислении урацила и тимина [223; 224]. Было обнаружено, что они обладают высокой реакционной способностью по отношению к нуклеофилам. Это их свойство было использовано для получения производных 5,6-дигидроурацила, ингибиторов вируса Сендай [225], эта процедура представляет собой новый синтетический подход для получения C-6 замещенных урацилов, которые обычно не получают с хорошими выходами с использованием известных ранее методов [226; 227]. Окисление нуклеозидов тимидина было выполнено ДМД и в системе пероксид водорода – тетрафенилпорфирины марганца [228], что позволило сообщить о первом стереоселективном синтезе 5,6-эпоксидов нуклеозидов тимидина.

Таким образом в литературе к настоящему времени описано окисление метилированных по атомам азота производным урацила в неводных растворах и имеются некоторые сведения по окислению нуклеозидов. Окисление свободных нуклеиновых оснований не изучено. Поэтому нами было проведено исследование окисления некоторых незамещенных и замещенных производных урацила в водном растворе.

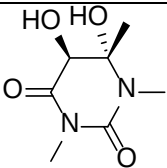
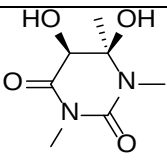
1.2.6.1 Продукты окисления производных урацила

Для проведения изучения окисления был выбран следующий набор производных урацила:

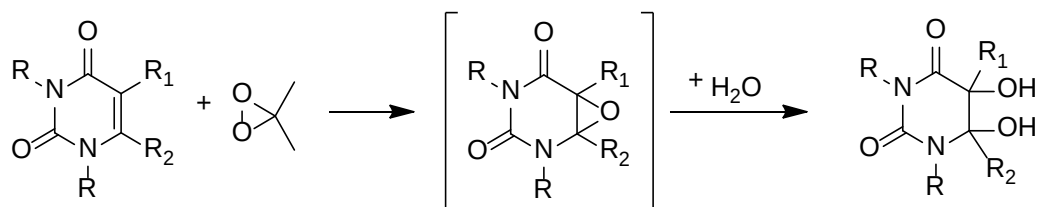


Продукты взаимодействия ДМД и производных урацила были изучены при эквимольном соотношении реагентов в водно-ацетоновом (3/1) растворе при 20 °С. Состав и выход продуктов был установлен с помощью методов ^1H и ^{13}C ЯМР, ВЭЖХ, ВЭЖХ-МС с электроспрей-ионизацией. Состав и выход продуктов приведен в таблице 1.33.

Таблица 1.33 – Продукты окисления производных урацила диметилдиоксираном при эквимольном соотношении реагентов в водно-ацетоновом растворе (3/1) растворе при 20 °С.

Субстрат (конверсия, %)	Продукт	Выход, %
Урацил (39)	дигидро-5,6-дигидроксиурацил	23
	дигидро-5,5,6-тригидроксиурацил	38
6-Метилурацил (42)	дигидро-5,6-дигидрокси-6-метилурацил	14
	дигидро-5,5,6-тригидрокси-6-метилурацил	43
1,3,6-Триметилурацил (96)		22
		74
Тимин (97)	дигидро-5,6-дигидрокси-5-метилурацил	92
5-Гидроксиурацил (96)	дигидро-5,5,6-тригидроксиурацил	95
5-Гидрокси-6-метилурацил (97)	дигидро-5,5,6-тригидрокси-6-метилурацил	96
5-Аминоурацил (47)	дигидро-5,5,6-тригидроксиурацил	21
	дигидро-5-имино-6-оксиурацил	11
	5-нитроурацил	14
Оротовая кислота (92)	дигидро-5,6-дигидрокси-6-карбоксиурацил	91
Изо-оротовая кислота (41)	дигидро-5,5,6-тригидроксиурацил	40
5-бромурацил (51)	дигидро-5,5,6-тригидроксиурацил	25
	дигидро-6-гидрокси-5,5-дибромурацил	25
5-бром-6-метилурацил (57)	дигидро-5,5,6-тригидрокси-6-метилурацил	40
	дигидро-6-гидрокси-5,5-дибром-6-метилурацил	15

Во всех изученных случаях образование эпоксидов не наблюдается. По-видимому, это связано с его быстрым гидролизом до соответствующего диола.



R= H или CH₃;

R₁= H, OH, C(O)OH, CH₃;

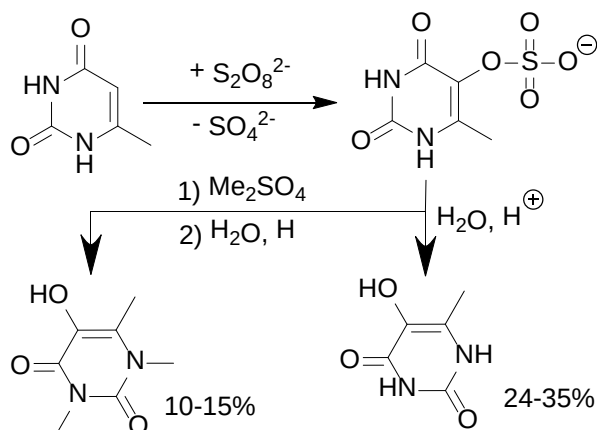
R₂= H, C(O)OH, CH₃

При окислении бром-производных наблюдается типичный набор продуктов оксигбромирования. По-видимому, первично образуется 5-бром-5-гидрокси-производное, которое распадается с выделением HBr, а далее происходит его взаимодействие с ДМД и начинается известный процесс оксигбромирования [229].

1.2.6.2 Метод синтеза производных 5-гидроксиурацила

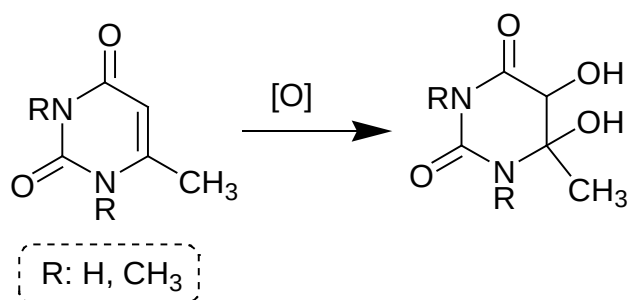
Наиболее интересными продуктами, получаемыми при окислении производных урацила являются 5,6-диола. Они могут быть прекурсорами для получения 5-гидроксипроизводных урацила. Так, например, 5-гидрокси-6-метилурацил представляет собой препарат с широким спектром действия [230] и проявляет антиоксидантные свойства [53]. Его аналог, 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацил растворимый в органических растворителях также может рассматриваться как перспективный ингибитор в неводных средах.

Первое сообщение о синтезе 5-гидрокси-6-метилурацила было в 1902 г. [231], в нем сообщалось об окислении 6-метилурацила перманганатом калия в уксусной кислоте с выход целевого продукта составлял 15-25%. В 1958 году был описан успешный семистадийный синтез с общим выходом 9% [232]. Следующим был двухступенчатый синтеза [230; 233] основанный на окислении 6-метилурацила пероксидисульфатом в щелочной среде с последующим катализируемым кислотой гидролизом образовавшейся сульфатной соли:

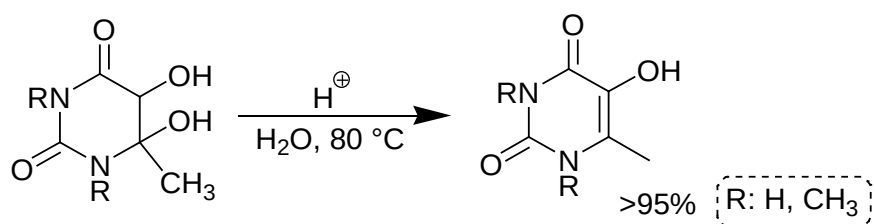


5-Гидрокси-1,3,6-триметилурацил был синтезирован метилированием образовавшейся сульфатной соли 6-метилурацила [230]. Прямое окисление 1,3,6-триметилурацила пероксидисульфатом приводит к переокисленному продукту – дигидро-6-гидрокси-1,3,6-триметилпиримидин-2,4,5-триону [234]. Интересно, что образование 5-гидрокси-1,3-диметилурацила при кипячении с обратным холодильником дигидро-5,6-дигидрокси-1,3-триметилурацила с пиридином в CH_2Cl_2 сообщалось в работе [225], но образование 5-гидроксипроизводных урацила из N(1)-незамещенных аналогов не наблюдалось [225; 235].

Образование двойной связи путем дегидратации спиртов с использованием кислотного катализа является классической методологией [236]. Мы применили эту реакцию для синтеза 5-гидроксипроизводных урацила с использованием производных дигидро-5,6-диолов урацила в качестве потенциальных предшественников. Эти диолы являются доступными соединениями и могут быть легко получены с хорошим выходом путем окисления двойной связи диметилдиоксираном, как обсуждалось выше, с использованием перманганата калия [235], Ce(IV) [237] или каталитической системы метилтриоксореция [225; 238].



Было обнаружено, что нагревание (5R,6S)-дигидро-5,6-дигидроксиметилурацила или (5R,6S)-дигидро-5,6-дигидрокси-1,3,6-триметилурацила при 80 °C в водном растворе серной кислоты (0.4 M) приводит к образованию 5-гидроксипроизводных с высоким выходом 95% и 98% соответственно.



В предыдущих исследованиях использовались более мягкие условия дегидратации [235]. По-видимому, 5-гидроксипроизводные урацила из незамещенных N(1) и N(3) диолов в этих условиях не образуются.

Ранее дегидратация диолов обсуждалась в нескольких статьях [239; 240; 241; 242; 243] и предложено два возможных механизма. В случае производных 5,6-дигидро-5,6-дигидроксиметилурацила (Рисунок 1.45) первый представляет собой гидридный сдвиг C5-C6,

происходящий одновременно с потерей молекулы воды, реакция I. Второй - дегидратация, катализируемая кислотой, протекающая по E2 механизму, реакция II.

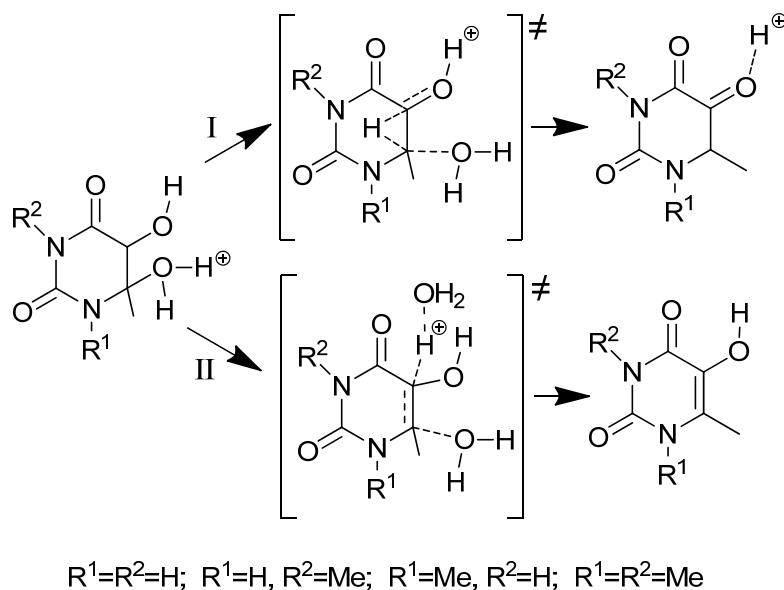


Рисунок 1.45. Два возможных пути (I – согласованный гидридный сдвиг, II – E2 механизм) дегидратации производных дигидро-5,6-дигидрокси-6-метилурацила.

Учитывая корректность метода mPW1k/6-31+G(d,p) для ионных реакций [244; 245; 246], расчёты данной системы проведены на этом уровне теории. С целью снижения BSSE окончательные энергии рассчитаны на том же уровне теории с базисным набором 6-311+G(2df,2pd). Для учета влияния воды, как растворителя, использовали метод супермолекулы и модели поляризованного континуума Мертиуса и Томази [247]. Поправки на растворитель в рамках последней модели получены из единичных расчетов без оптимизации геометрии на уровне PCM-mPW1k/6-311+G(2df,2pd).

Структуры ПС для процессов дегидратации реакции I и II приведены на рисунке 1.46. Рассчитаны термодинамические параметры (Таблица 1.34). В случае производных дигидро-5,6-дигидроксиурацила реакция согласованного гидридного сдвига протекает через позднее ПС, а реакция II идет через более раннее ПС (Таблица 1.34, Рисунок 1.46), чем для этиленгликоля [243].

Рассчитанная энтальпия активации реакции I (Рисунок 1.45) для замещенных диолов больше, чем для реакции II примерно на 8 ккал·моль⁻¹ (Таблица 1.34). Энтропия активации более положительна, примерно на 2-7 кал·К⁻¹·моль⁻¹ в случае миграции протонов, что немного уменьшает разницу между рассматриваемыми направлениями.

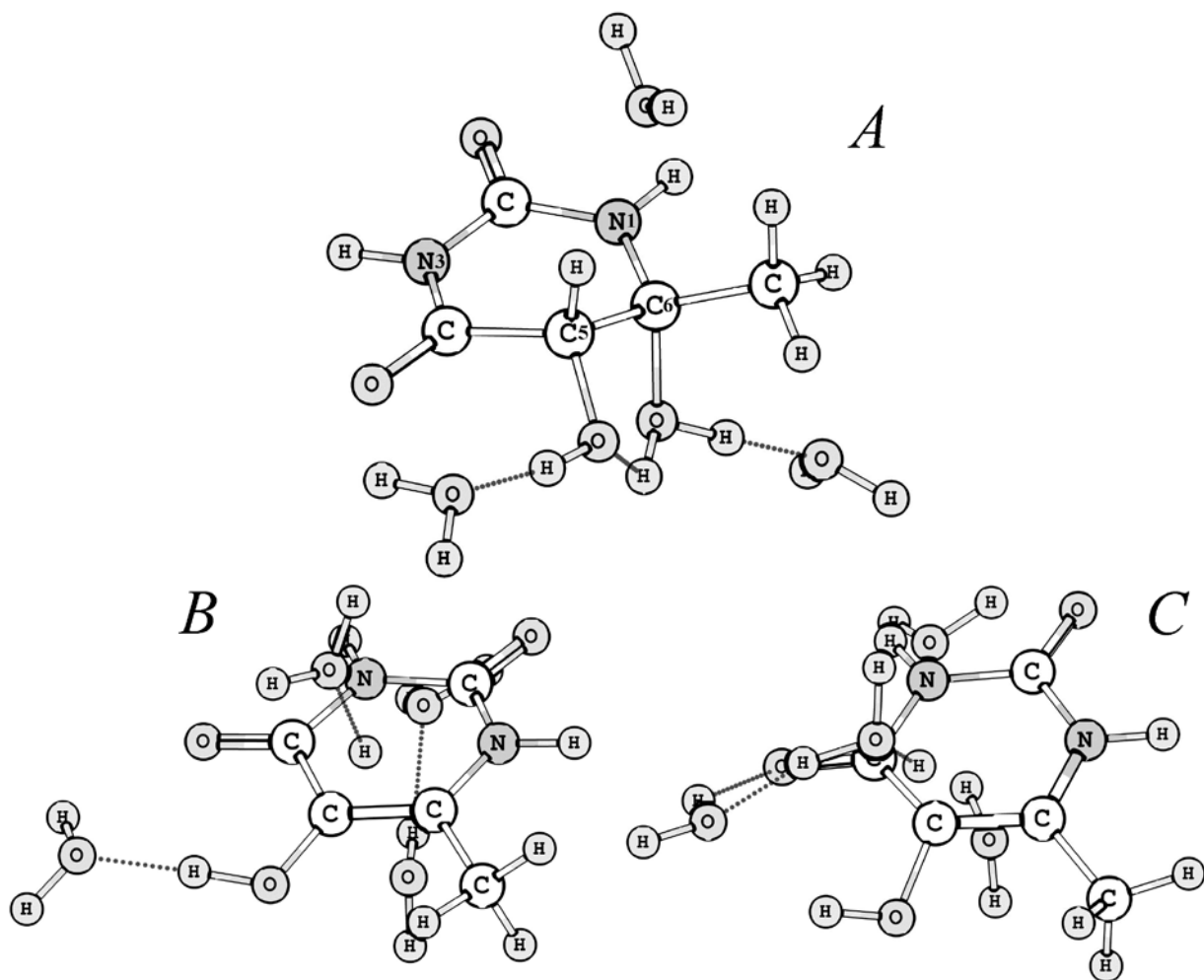


Рисунок 1.46 – Оптимизированные методом mPW1k/6-31+G(d,p) структуры протонированного (5*R*,6*S*)-дигидро-5,6-дигидрокси-6-метилурацила (А) и переходные состояния для согласованного гидридного сдвига (В) и E2 реакции (С).

Свободная энергия Гиббса для переходного состояния в газофазной реакции указывает на предпочтительное протекание реакции II. Эффект растворителя заключался в увеличении $\Delta\Delta G^\ddagger$ между двумя направлениями, E2 механизмом и гидридным сдвигом C5-C6. Из серии расчетов ясно, что реакция II (Рисунок 1.47) является более предпочтительным путем протекания дегидратации. Согласно $\Delta G^\ddagger$ (Таблица 2.24) относительная константа скорости дегидратации диметилированного производного и неметилированного соотносится как ~ 2800 к 1. Следовательно, для *N*-незамещённых производных требуются более жёсткие условия реакции, чем для *N*-замещённых.

Таблица 1.34. Энтальпии, энтропии, свободные энергии реакции дегидратации, рассчитанные методом mPW1k/6-311+G(2df,2pd) //mPW1k/6-31+G(d,p) для газовой фазы и водного раствора и ключевые геометрические параметры переходных состояний (положение заместителей см. рисунок 2.31; геометрии ПС рисунок 2.32; расстояние в Å; ΔH_{298} , ΔG_{298} в ккал·моль⁻¹; ΔS_{298} в кал·К⁻¹·моль⁻¹).

	Путь ^a	$\Delta H^\ddagger_{298}$	$\Delta S^\ddagger_{298}$	$\Delta G^\ddagger_{298}$	$\Delta G^\ddagger_{298}(\text{H}_2\text{O})$	ΔH_{298}	ΔS_{298}	ΔG_{298}	$\Delta G_{298}(\text{H}_2\text{O})$	H...C5	H...C6	H...OH ₂
R ¹ =R ² =H	I	17.5	6.9	15.4	19.8	5.0	2.6	4.2	8.6	1.385	1.352	1.740
R ¹ =H, R ² =Me	I	16.4	9.4	13.6	17.5	4.3	2.9	3.4	7.8	1.381	1.351	1.768
R ¹ =Me, R ² =H	I	15.8	4.9	13.7	18.1	3.9	4.9	2.5	6.1	1.394	1.338	1.770
R ¹ =R ² =Me	I	15.0	7.3	12.8	16.6	3.5	2.2	2.8	6.3	1.388	1.339	1.794
R ¹ =R ² =H	II	10.0	-3.4	11.0	12.2	-27.8	8.0	-30.2	-23.7	1.416	-	1.214
R ¹ =H, R ² =Me	II	6.9	-4.0	8.1	10.0	-20.8	8.7	-23.4	-17.9	1.420	-	1.210
R ¹ =Me, R ² =H	II	7.6	-2.6	8.3	9.5	-24.7	8.1	-27.1	-20.6	1.428	-	1.205
R ¹ =R ² =Me	II	7.0	0.2	7.0	7.5	-23.3	6.4	-25.2	-19.7	1.429	-	1.203

Примечание – (a - реакционные пути представлены на рисунке 2.31, геометрии переходных состояний на рисунке 2.32.

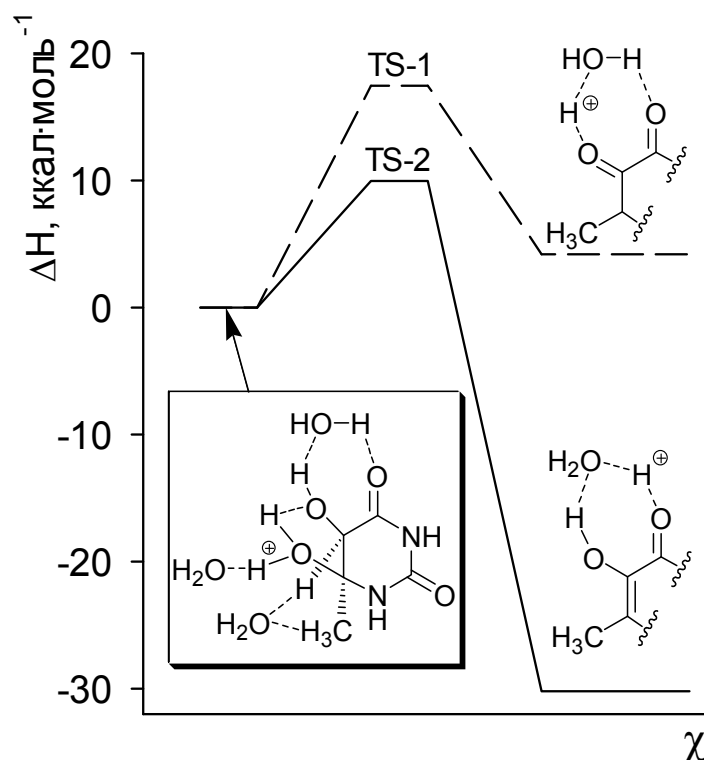


Рисунок 1.47 – Энтальпии дегидратации (5*R*,6*S*)-дигидро-5,6-дигидрокси-6-метилурацила рассчитанные методом mPW1k/6-311+G(2df,2pd) //mPW1k/6-31+G(d,p).

Таким образом, новый подход к синтезу производных 5-гидрокси-урацила был предложен на основе катализируемой кислотой дегидратации производных (5*R*,6*S*)-дигидро-5,6-дигидроксиурацила. На основании термодинамических данных полученных методом mPW1k/6-311+G(2df,2pd)//mPW1k/6-31+G(d,p) и времени реакции можно полагать, что дегидратация производных 5,6-дигидро-5,6-дигидроксиурацила протекает по E2 реакции. Этот процесс характеризуется более низкими значениями энтальпии активации и свободной энергии Гиббса по сравнению с направлением, включающим согласованную миграцию протона.

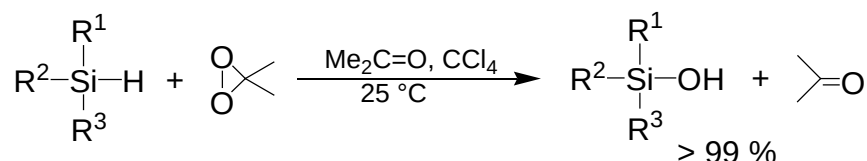
Как уже говорилось выше механизм окисления C–H связей напоминает механизма «отскока кислорода» в реакциях соединений содержащих Fe–O фрагмент, таких как цитохром P450. Напротив, эпексидирование двойной связи углерод-углерод с использованием ДМД протекает практически по согласованному механизму посредством нуклеофильной S_N2 атаки в результате взаимодействия π-связей и неподеленных электронных пар кислорода пероксидной связи диоксирана. Бирадикальный характер в этом процесса выражен слабо. Полученные экспериментальные и теоретические результаты позволяют предсказывать стерео и региоселективность.

1.2.7 Окисление силанов и силоксанов

Силанолы имеют большое значение, как для органического синтеза [248], так и для промышленности [249]. Основные пути их синтеза, это прямое окисление $\equiv\text{Si-H}$ фрагмента, как непосредственно при взаимодействии с окислителем [250; 251], так и с использованием катализаторов [252; 253; 254; 255; 256] хорошо изучены. Однако, большинство существующих методов синтеза дают соответствующие силоксаны и силоксанолы, как нежелательные побочные продукты. Использование диоксиранов для окисления гидридов кремний ограничено тремя примерами триалкилсиланов, хотя метод, представляется, весьма эффективным. Адам и соавт. сообщили об окислении Et_3SiH , PhMe_2SiH , и R-NpPhMeSiH метил(трифторметил)диоксираном при температуре $-20\text{ }^\circ\text{C}$ и $\alpha\text{-NpPh-MeSiH}$ диметилдиоксираном при $0\text{ }^\circ\text{C}$ в растворе CH_2Cl_2 . Константы скорости составляли 0.78 и $450\text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ ($0\text{ }^\circ\text{C}$) при окислении $\alpha\text{-NpPhMeSiH}$ ДМД и ТФД соответственно [250]. Однако, исследований по окислению силоксанов и дисиланов не проводилось и о механизме процесса высказаны только предположения. Поэтому нами изучены продукты, кинетические закономерности и влияние различных факторов (растворитель, температура, облучение видимым светом) на примере окисления триалкилсиланов, силоксанов, дисиланов различного строения диметилдиоксираном, как наиболее доступным и простым в практическом использовании. Кроме того, проведено моделирование возможных механизмов процесса с использованием метода (U)B3PW91.

1.2.7.1 Продукты окисления

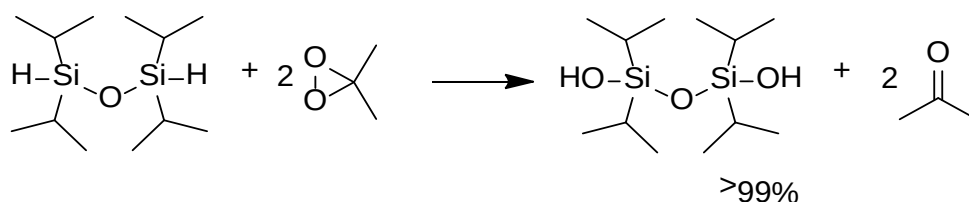
Добавление раствора ДМД в ацетоне к силанам в эквимольном соотношении приводит количественно к соответствующему силанолу. После удаления растворителя получается силанол с отличным выходом и высокой степени чистоты.



Исходный силан (время реакции): Et_3SiH (<5 мин); $t\text{-BuMe}_2\text{SiH}$ (<5 мин); PhMe_2SiH (<5 мин); Ph_3SiH (10 мин); PhMeSi(H)SiMe_3 (<1 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).

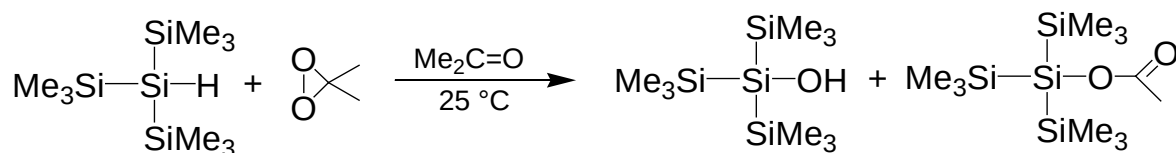
В растворах, насыщенных кислородом при замене ацетона на CCl_4 изменений в составе и выходе продуктов не обнаружено. Только в случае трифенилсилана при проведении реакции в CCl_4 обнаружен Ph_3SiCl с выходом менее чем 1%. Для окисления 1,1,2,2-тетраизопропилдисилоксана диметилдиоксираном до силоксандиола необходимо 2 эквивалента,

при эквимольном соотношении реагентов образуются силоксанол и силоксандиол в соотношении 1:2.



В изученном диапазоне концентраций моделирование процесса, как последовательной бимолекулярной реакции [257], позволяет рассчитать отношение констант скорости как 2.5 ± 0.3 для взаимодействия ДМД с силоксанолом и исходным силоксаном, т.е. реакционная способность силоксанола выше, чем предшествующего силоксанола.

Трис(триметилсилил)силан ведет себя несколько иначе при окислении ДМД. Окисление при нормальных условиях (Таблица 1.35, запись 1) дает ожидаемый силанол с выходом 79% и соответствующим силилацетатом с 16 %-ным выходом.



10-кратный избыток $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ не повлиял на распределение продуктов. Если реакцию проводить в присутствии 0.1 М ангидрида трифторуксусной кислоты, $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiOH}$ количественно превращается в $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiOC(O)CF}_3$. С другой стороны, $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiOH}$ образуется количественно когда реакцию проводили в атмосфере кислорода (Таблица 1.35, запись 2) или при $-70\text{ }^\circ\text{C}$ (запись 3). Тем не менее, в последнем случае, когда реакция повторяется при облучении видимым светом (запись 4), силил ацетат вновь образуется, вместе с небольшим количеством $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si-Si(SiMe}_3\text{)}_3$.

Таблица 1.35 – Продукты реакции трис(триметилсилил)силана с диметилдиоксираном.

№	Условия	t, с	Продукт	Выход, %
1	Ацетон, 20 °С	< 60	$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiOH}$	79
			$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiOC(O)CH}_3$	16
2	Ацетон, O ₂ , 20 °С	< 60	$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiOH}$	> 99
3	Ацетон, -70 °С	600	$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiOH}$	> 99
4	Ацетон, -70 °С, <i>hν</i>	600	$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiOH}$	88
			$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiOC(O)CH}_3$	5
5	CCl ₄ , 20 °С	< 60	$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiCl}$	10
			$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiOC(O)CF}_3$	90

Окисление в CCl_4 при $20\text{ }^\circ\text{C}$, приводит к замене трис(триметилсилил)силилацетата на трис(триметилсилил)силилхлорид, хотя количественный анализ затруднен в виду почти идентичного времени удерживания силанола и силил хлорида при ГЖХ анализе. В связи с этим количественный анализ был выполнен при проведении реакции в присутствии ангидрида трифторуксусной кислоты, так как силанол полностью превращается в $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiOC}(\text{O})\text{CF}_3$ (Таблица 1.35, запись 5).

1.2.7.2 Кинетические закономерности

Кинетические закономерности окисления были изучены как при эквимольном соотношении окислитель/субстрат, так и при избытке субстрата окисления. В обоих случаях кинетические кривые с высоким коэффициентом корреляции линеаризуются в рамках уравнения второго и первого порядка соответственно (рисунки 1.48-1.50). Кинетика процесса описывается простым уравнением бимолекулярной реакции:

$$-\frac{d[\text{ДМД}]}{dt} = k_{\text{би}} \cdot [\text{ДМД}] \cdot [\equiv \text{SiH}].$$

Используя полученные кинетические данные были рассчитаны константы скорости при разных температурах и вычислены активационные параметры (Таблица 1.36). Расчет $\Delta H_{298}^\ddagger$, $\Delta S_{298}^\ddagger$ и $\Delta G_{298}^\ddagger$ проводили согласно уравнениям предложенным ранее [97].

В случае $t\text{-BuSiHMe}_2$ и $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ скорость окисления не позволяет проводить измерение с использованием обычных спектрофотометрических методов. Поэтому, часть данных получена с использованием конкурирующих реакций, в качестве реакции сравнения была взята реакция окисления 2,3-диметилбутена-2. Результаты кинетических исследований для *трет*-бутилдиметилсилана полученные методом спектрофотометрии и методом ГЖХ по продуктам окисления с использованием конкурентной реакции (Таблица 1.36), находятся в хорошем соответствии между собой.

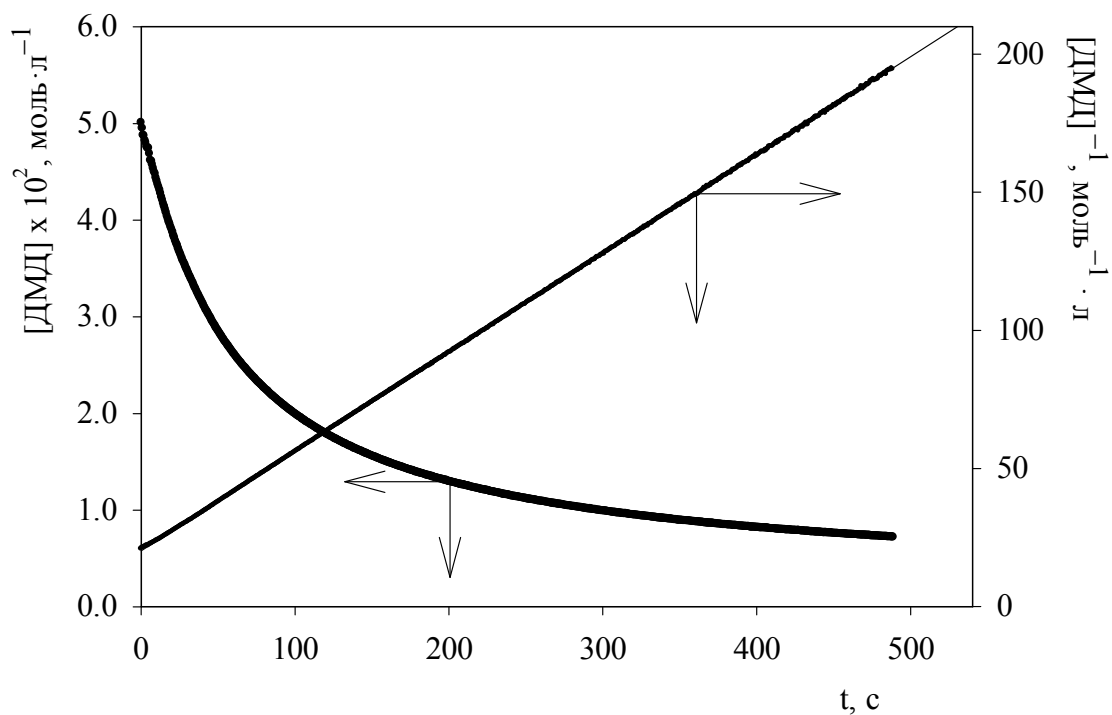


Рисунок 1.48 – График демонстрирующий протекание окисления диметилфенилсилана диметилдиоксираном в рамках кинетического уравнения второго порядка ($[\text{Me}_2\text{Si}(\text{H})\text{Ph}]_0 = [\text{ДМД}]_0$; 8°C в ацетоне).

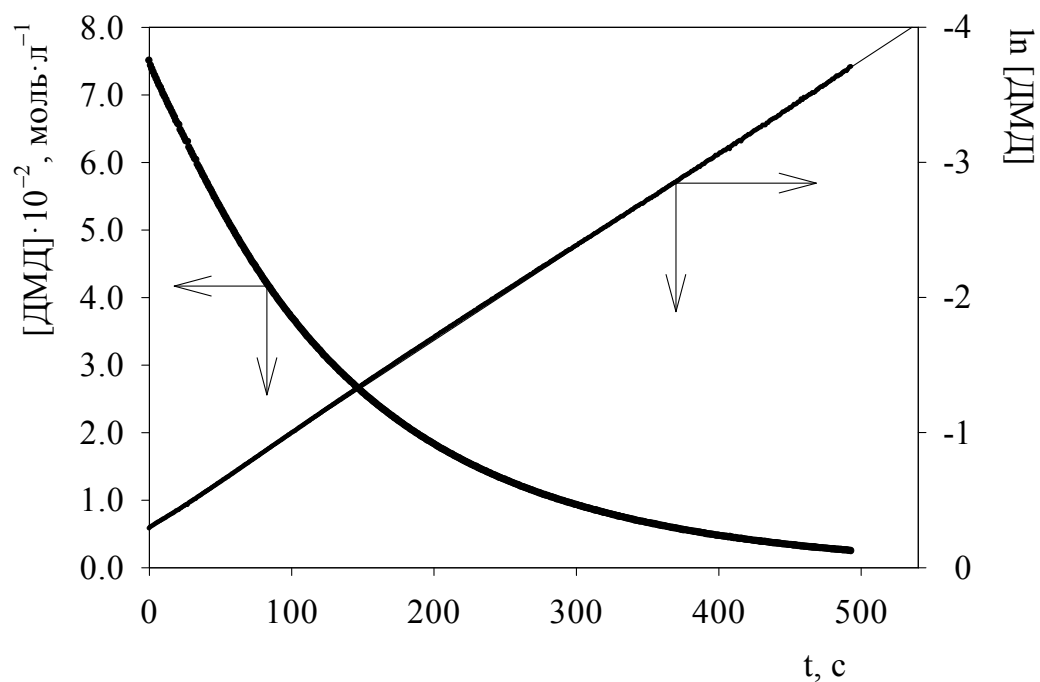


Рисунок 1.49 – График демонстрирующий первый порядок по окислителю в реакции с избытком трис(триметилсилокси)силана ($[(\text{Me}_3\text{SiO})_3\text{SiH}]_0 = 0.8 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$; 25°C в ацетоне).

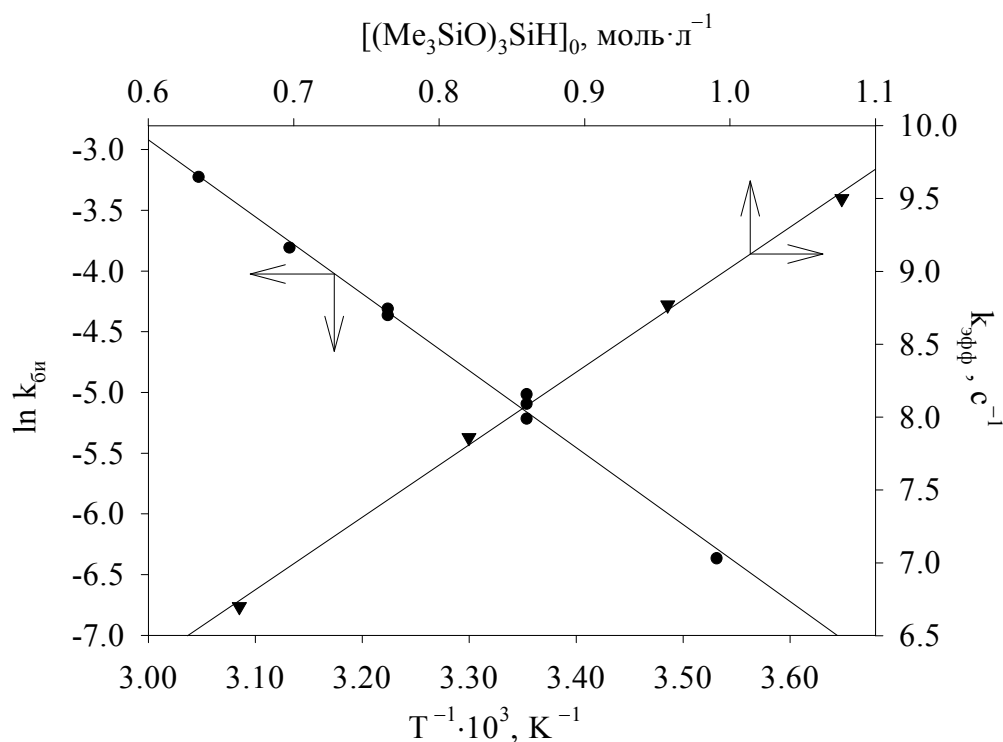
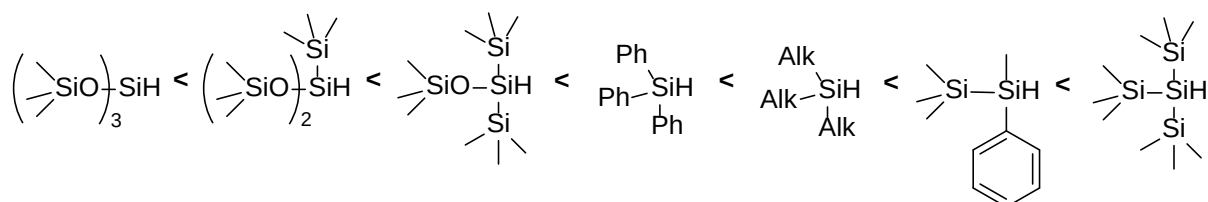


Рисунок 1.50 – График демонстрирующий первый порядок по трис(триметилсилокси)силану в реакции с ДМД ($\blacktriangledown$). Зависимость бимолекулярной константы скорости окисления трис(триметилсилокси)силана диметилдиосираном от температуры в рамках уравнения Аррениуса ($\bullet$).

Константы скорости окисления возрастают в ряду:



Анализ термохимических характеристик показывает, что прочность связи Si–H в рассматриваемых кремнийорганических системах уменьшается при переходе от полностью замещённого трис(триметилсилокси)силана, для которого энтальпия разрыва связи составляет порядка $100 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$, к трис(триметилсилил)силану, характеризующемуся значением $84.0 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$ [258; 259]. Таким образом, увеличение теплового эффекта благоприятствует протеканию реакции. Тем не менее, тенденция также может быть интерпретирована с точки зрения электронного влияния заместителей. Положительный заряд на силильном фрагменте стабилизируется электронодонорными заместителями, такими как Me_3Si . С другой стороны, электроноакцепторные как Me_3SiO затрудняют разделение зарядов, молекула диоксирана выступает как электрофил.

Наблюдаемый ряд реакционной способности может быть связан как с энтальпийными фактором, так и электронным влиянием заместителей, оба этих эффекта действуют в одном направлении. Константы скорости для фенил-замещенных силанов (PhMe_2SiH и Ph_3SiH) 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 [260; 261].

1.2.7.3 Механизм процесса окисления

Окисление $\alpha\text{-Np(Ph)Si(Me)H}$ диоксиранами происходит с полным сохранением конфигурации [250], что дало авторам основание предположить механизм внедрения кислорода диоксирана по Si-H связи. Другая возможность состоит в отрыве атома водорода диоксираном с образованием двух радикалов в клетке растворителя, которые затем рекомбинируют приводя к наблюдаемым продуктам [10]. Согласно этой модели силильные радикалы могут диффундировать, покидая клетку. Однако, экспериментально не зафиксировано образование хлорсиланов при проведении реакции в хлорсодержащих растворителях. Это указывает на отсутствие свободных силильных радикалов, поскольку скорость отрыва атома хлора близка к диффузионному пределу: константа скорости взаимодействия радикалов $\text{Et}_3\text{Si}\cdot$ и $t\text{-BuPh}_2\text{Si}\cdot$ с CCl_4 при комнатной температуре превышает $10^9 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ [262].

С другой стороны, силильные радикалы кажутся важными промежуточными интермедиатами в случае $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$. Можно предположить, что помимо прямого образования силанола, параллельно протекает радикально-цепной процесс. То есть $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si}\cdot$ радикалы, первоначально образовавшиеся в реакции между $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ и DMD, атакуют пероксильный фрагмент диоксирана по синхронному механизму (путь *a*) или ступенчатому (путь *b* и *c*) механизму $\text{S}_\text{H}2$ типа, с образованием силилацетата и метильного радикала, который отрывая H-атом от $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ продолжает цепь.

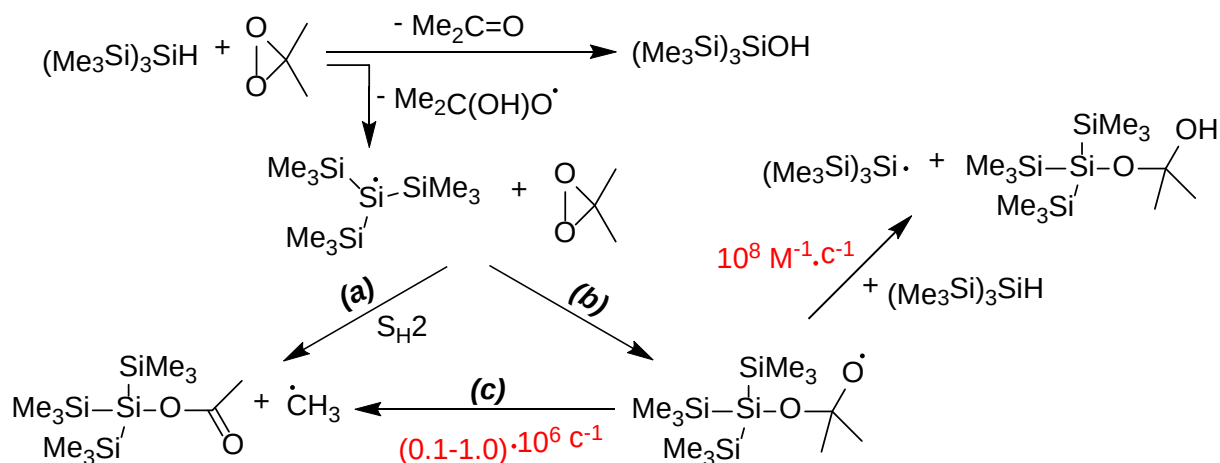
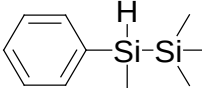


Таблица 1.36 – Кинетические параметры реакции триорганосиланов и некоторых силоксанов с диметилдиоксираном в ацетоне. (E_a , $\Delta H_{298}^\ddagger$, $\Delta G_{298}^\ddagger$ в ккал·моль⁻¹; $\Delta S_{298}^\ddagger$ в кал·К⁻¹·моль⁻¹)

Соединение	$k(25^\circ\text{C})$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	E_a	$\lg A$	$\Delta H_{298}^\ddagger$	$\Delta S_{298}^\ddagger$	$\Delta G_{298}^\ddagger$
Ph ₃ SiH	0.50 ± 0.01 0.25 ± 0.08 ^(c) 0.26 ± 0.09 ^(d)	9.3 ± 0.2	6.5 ± 0.1	8.68 ± 0.17	- 30.6 ± 0.2	17.8 ± 0.2
PhSi(Me) ₂ H	1.88 ± 0.12	9.4 ± 0.3	6.9 ± 0.2	8.9 ± 0.3	- 28.9 ± 0.8	17.5 ± 0.6
	13.0 ± 0.9	9.0 ± 0.6	7.7 ± 0.5	8.4 ± 0.6	- 23.8 ± 1.2	15.5 ± 1.5
(Me ₃ SiO) ₃ SiH	(5.4 ± 0.8)·10 ⁻³ (6.6 ± 0.5)·10 ⁻³ ^(a)	12.7 ± 0.4	7.1 ± 0.2	12.1 ± 0.4	- 28.5 ± 1.1	20.6 ± 1.4
(Me ₃ SiO) ₂ Si(Me)H	0.21 ± 0.02	12.1 ± 0.2	8.2 ± 0.3	11.5 ± 0.2	- 23.0 ± 0.3	18.4 ± 0.4
Me ₃ SiOSi(Me) ₂ H	1.2 ± 0.1	10.9 ± 0.4	8.1 ± 0.3	10.3 ± 0.4	- 23.4 ± 0.9	17.3 ± 0.9
<i>t</i> -BuSi(Me) ₂ H	1.2 ± 0.1 0.98 ± 0.13 ^(b)	9.9 ± 0.3 9.5 ± 0.5 ^(b)	7.3 ± 0.2 7.0 ± 0.3 ^(b)	9.3 ± 0.3 8.9 ± 0.5 ^(b)	- 27.0 ± 0.7 - 28.4 ± 1.2 ^(b)	17.3 ± 0.8 17.4 ± 0.9 ^(b)
Et ₃ SiH	1.5 ± 0.2	9.1 ± 0.2	6.8 ± 0.15	8.5 ± 0.2	- 27.7 ± 0.6	16.8 ± 0.7
(Me ₃ Si) ₃ SiH	26.1 ± 0.9 ^(b)	8.2 ± 0.2 ^(b)	7.5 ± 0.2 ^(b)	7.7 ± 0.2 ^(b)	- 26.3 ± 0.6 ^(b)	15.5 ± 0.7 ^(b)

Примечание – (а. из зависимости $k_{\text{эфф}}$ от $[\equiv\text{Si-H}]_0$; (b. по методу конкурирующих реакций (окисление 2,3-диметилбутена-2 и циклогексена); (с., в ацетоне 11 °C; (d. в CCl₄ 11 °C.

Константы скорости реакции метильного радикала с $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ неизвестна. Но опираясь на известные данные по другим углерод-центрированным радикалам ее можно оценить как $3.8 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$ при 27°C [262].

Для оценки реакционной способности трис(триметилсилил)силана можно использовать данные по гидриду трибутилолова. И реакцию $\bullet\text{CH}_3$ с трис(триметилсилил)силаном можно оценить на уровне порядка $2 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$ [258]. С другой стороны, константа скорости реакции $\text{H}_3\text{C}\bullet$ с ДМД составляет $10^5 \div 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$ [47; 48]. Отсутствие $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ в нашей реакционной смеси позволяет предположить, что разница между двумя оценочными значениями должна быть больше.

Отсутствие влияния 10-кратного избытка трис(триметилсилил)силана (т.е. 1 М) на распределение продуктов свидетельствует в пользу синхронного механизма по следующим причинам: (1) константа скорости *трет*-бутоксильного радикала с трис(триметилсилил)силаном составляет $1.1 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$ (24°C) [258] и примерно такое же значение следует ожидать при замене $\text{Me}_3\text{CO}\bullet$ на $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiOC}(\text{Me})_2\text{O}\bullet$; (2) константа скорости β -распада $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiOC}(\text{Me})_2\text{O}\bullet$ (путь *c*) предположительно близка к константе скорости для $\text{PhC}(\text{O}\bullet)\text{Me}_2$, которая находится в пределах $2 \cdot 10^5 \div 2 \cdot 10^6 \text{ c}^{-1}$ (25°C), в зависимости от полярности растворителя [263; 264]. В насыщенных кислородом растворах $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si}\bullet$ радикалы превращаются в пероксильные не участвующие в цепном процессе.

Когда ацетон заменяли на CCl_4 , вышеупомянутые радикально-цепные реакции окисления заменяются на радикальное дехлорирование растворителя. Трис(триметилсилил)силилацетат не был обнаружен в реакционной смеси, следовательно, можно полагать, основываясь на данных о чувствительности использованного ГЖХ анализа, что $[(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiCl}]/[(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiOC}(\text{O})\text{Me}]=100$. Так как константа скорости $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si}\bullet$ радикала с CCl_4 составляет $1.7 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$ при 20°C [265] и $[\text{CCl}_4] \approx 100[\text{DMD}]$, то $10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$ можно считать верхним пределом для константы скорости атаки $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si}\bullet$ радикалом диоксирана.

На основании имеющихся данных природу реакции диоксиранов с Si–H связью однозначно установить не представляется возможным. В связи с этим было проведено моделирование с использованием метода B3PW91, который, как показано в разделе 1.2.1, корректно воспроизводит энергетические характеристики таких реакций и даёт результаты, сопоставимые с расчётами высокого уровня QCISD(T). Дополнительным преимуществом метода является приемлемая вычислительная трудоёмкость при исследовании сложных систем.

На основании имеющихся результатов невозможно однозначно сказать какова природа реакции диоксиранов с Si–H связью, поэтому было выполнено моделирование процесса с использованием метода B3PW91, который, как показано выше (глава 1.2.1) хорошо

воспроизводит энергетические параметры диоксиранов и их реакций и дает результаты, сопоставимые с расчетами высокого уровня, такими как QCISD(T), кроме того он обеспечивает разумные временные затраты даже при расчетах сложных систем. Расчеты были выполнены для переходного состояния окисления силана диоксираном методом B3PW91 (Рисунок 1.51) в приближении закрытых оболочек – ограниченным методом (RB3PW91), так и в приближении открытых оболочек – неограниченным методом (UB3PW91). Однако замена углерода на кремний, в реакционном центре, может требовать уточнения используемого базисного набора. В таблице 1.37 приведены наиболее важные геометрические параметры переходных состояний. Начиная с базисного набора 6-31G(d) геометрические параметры изменяются незначительно; дальнейшее увеличение базиса практически не влияет на геометрии реагентов. Энергетические параметры процесса (Таблица 1.38) также сходятся начиная с уровня 6-31+G(2d) и близки к значениям, полученным с использованием расширенного базисного набора 6-311+G(2df,2pd). Поскольку 6-31+G(2d) обеспечивает описание геометрии реагентов и переходного состояния, а также хорошее совпадение энергетических параметров реакции с рассчитанными при использовании большого базисного набора 6-311+G(2df,2pd), дальнейшие расчёты проводились с применением базисного набора 6-31+G(2d).

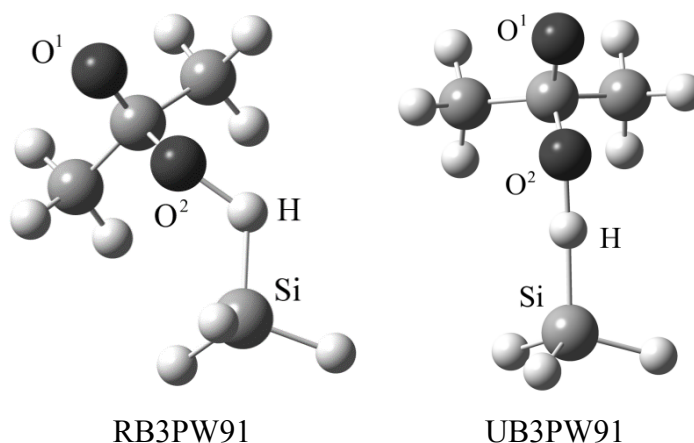


Рисунок 1.51 – Геометрии переходного состояния окисления силана диоксираном полученные на уровне теории (U)B3PW91/6-311+G(2df,2pd).

Расчет профиля поверхности потенциальной энергии, соответствующей ее минимуму на каждой точке координаты реакции может помочь ответить на вопрос, какому механизму реакции соответствует каждое из найденных переходных состояний (Рисунок 1.52). Согласно рисунку, ПС полученное методом RB3PW91, соответствует механизму внедрения кислорода в Si–H связь с образованием силанола и ацетона, расчеты методом UB3PW91 приводят к ПС отрыва H-атома от силана с образованием радикальной пары.

Энтальпия переходного состояния реакции внедрения, согласно выполненным расчетам (Таблица 1.39), несколько выше, чем для отрыва протона (> 0.51 ккал·моль⁻¹). Однако последний канал характеризуется более значительным понижением энтропии. Следовательно, последняя реакция должна протекать с меньшими константами скорости. Сопоставление экспериментальных и теоретически рассчитанные значения $\Delta G^\ddagger_{298}$ также может оказаться полезным для анализа результатов. Корреляционные зависимости (Рисунок 1.53) характеризуются систематической ошибкой, что характерно для методов ТФП. В случае использования приближения с открытыми оболочками корреляция с экспериментальными величинами довольно слабая ($r=0.798$), в отличие от использования RB3PW91 ($r=0.934$), и угол наклона зависимости составляет 27° , что свидетельствует о систематической «недооценки» реакционной способности методом UB3PW91. Применение B3PW91 в приближении закрытых оболочек дает хорошее совпадение с экспериментом, при учете систематической ошибки, и угол наклона близок к 45° , т.е. метод адекватно воспроизводит реакционную способность изученных силанов. Это дает аргументы в пользу утверждения, что основной вклад в процесс вносит канал, соответствующий «внедрению» атома кислорода.

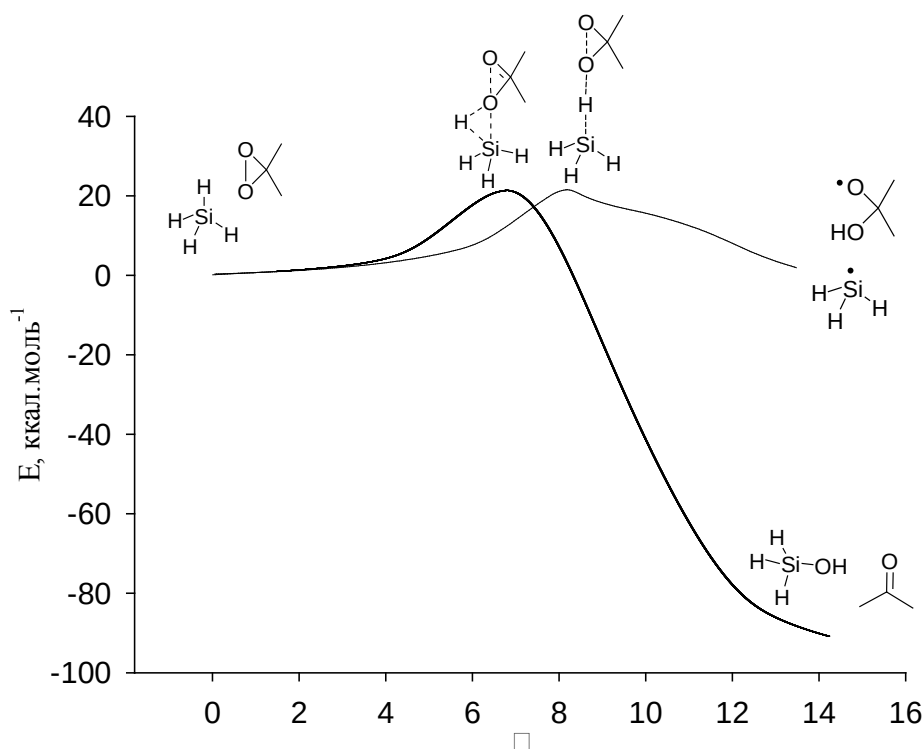


Рисунок 1.52 – Профиль поверхности потенциальной энергии окисления силана диметилдиоксираном (χ - координата реакции) полученный на уровне теории (U)B3PW91/6-31+G(2d).

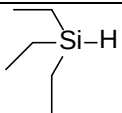
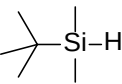
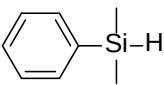
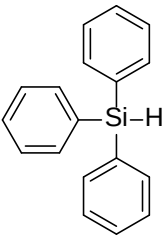
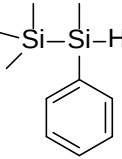
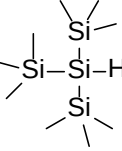
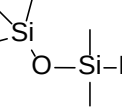
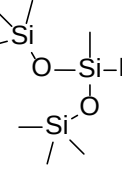
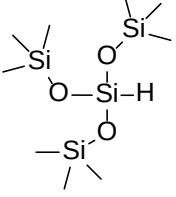
Таблица 1.37 – Геометрические параметры переходного состояния взаимодействия диоксирана с силианом полученные методом (U)B3PW91 с применением разных базисных наборов (расстояния в ангстремах, углы в градусах).

Метод / Базисный набор	r(Si–H)	r(H–O ²)	∠SiHO ²	∠O ¹ CO ²
RB3PW91				
6-31G(d)	1.6068	1.4765	83.70	80.09
6-31+G(d)	1.6070	1.4079	93.84	80.46
6-31+G(d,p)	1.6404	1.2469	122.16	81.31
6-31+G(2d)	1.6155	1.3477	104.30	80.94
6-31+G(2d,p)	1.6301	1.2591	122.89	81.24
6-311G(d)	1.6092	1.4417	89.17	80.71
6-311+G(d)	1.6131	1.3849	97.93	81.07
6-311+G(d,p)	1.6355	1.2558	124.53	81.56
6-311+G(2df,2pd)	1.6287	1.2671	118.76	80.96
6-31+G(d) и 6-31+G(2d) для Si	1.6138	1.3870	96.91	80.66
UB3PW91				
6-31G(d)	1.66417	1.22764	161.48	85.31
6-31+G(d)	1.65718	1.24438	170.27	84.55
6-31+G(d) и 6-31+G(2d) для Si	1.65274	1.24292	169.62	84.46
6-31+G(2d)	1.64524	1.24836	170.03	84.06
6-31+G(2d,p)	1.63494	1.24610	168.34	82.77
6-311G(d)	1.65927	1.24029	161.44	85.15
6-311+G(d)	1.65351	1.24965	166.33	84.80
6-311+G(2df,2pd)	1.64479	1.23623	172.44	82.66

Таблица 1.38 – Расчётные значения энергетических характеристик реакции диоксирана с SiH₄, полученные методом ВЗРW91 с использованием различных базисных наборов.

Базисный набор / метод		$\Delta H^\ddagger_{298}$, ккал·моль ⁻¹	$\Delta S^\ddagger_{298}$, кал·моль ⁻¹ ·К ⁻¹	$\Delta G^\ddagger_{298}$, ккал·моль ⁻¹
6-31G(d)	RB3PW91	24.62	-37.50	35.80
	UB3PW91	22.94	-26.72	30.91
6-31+G(d)	RB3PW91	23.16	-34.18	33.35
	UB3PW91	20.97	-28.88	29.58
6-31+G(d,p)	RB3PW91	20.81	-33.97	30.94
	UB3PW91	16.16	-29.28	27.89
6-31+G(2d)	RB3PW91	21.65	-34.47	31.93
	UB3PW91	19.99	-29.04	28.65
6-31+G(2d,p)	RB3PW91	20.02	-33.68	30.06
	UB3PW91	18.69	-29.37	27.44
6-31+G(d) и 6-31+G(2d) для Si				
	RB3PW91	22.44	-34.09	32.60
	UB3PW91	20.79	-27.54	29.00
6-311G(d)	RB3PW91	23.60	-36.27	34.41
		21.30	-30.73	30.47
6-311+G(d)	RB3PW91	22.48	-34.69	32.82
	UB3PW91	20.32	-29.85	29.22
6-311+G(2df,2pd)	RB3PW91	21.26	-33.73	31.31
	UB3PW91	19.74	-29.69	28.59

Таблица 1.39 – Энтропия, энтальпия и свободная энергия Гиббса переходного состояния реакции окисления исследованных силанов ДМД рассчитанные на уровне теории (U)B3PW91/6-31+G(2d).

Силан / Метод		$\Delta H^\ddagger_{298}$, ккал·моль ⁻¹	$\Delta S^\ddagger_{298}$, кал·моль ⁻¹ ·К ⁻¹	$\Delta G^\ddagger_{298}$, ккал·моль ⁻¹
	RB3PW91	15.66	-31.87	25.17
	UB3PW91	15.52	-33.64	25.55
	RB3PW91	15.79	-35.19	25.76
	UB3PW91	15.51	-35.26	26.77
	RB3PW91	15.31	-35.03	25.76
	UB3PW91	14.48	-41.23	26.77
	RB3PW91	15.52	-35.90	26.22
	UB3PW91	15.28	-35.48	25.86
	RB3PW91	14.01	-35.806	24.62
	UB3PW91	13.78	-34.715	24.13
	RB3PW91	14.01	-36.774	24.97
	UB3PW91	14.36	-37.593	25.57
	RB3PW91	14.82	-36.58	25.72
	UB3PW91	14.62	-35.37	25.17
	RB3PW91	14.51	-38.41	25.96
	UB3PW91	14.39	-37.76	25.64
	RB3PW91	17.37	-39.93	29.28
	UB3PW91	16.86	-36.19	27.65

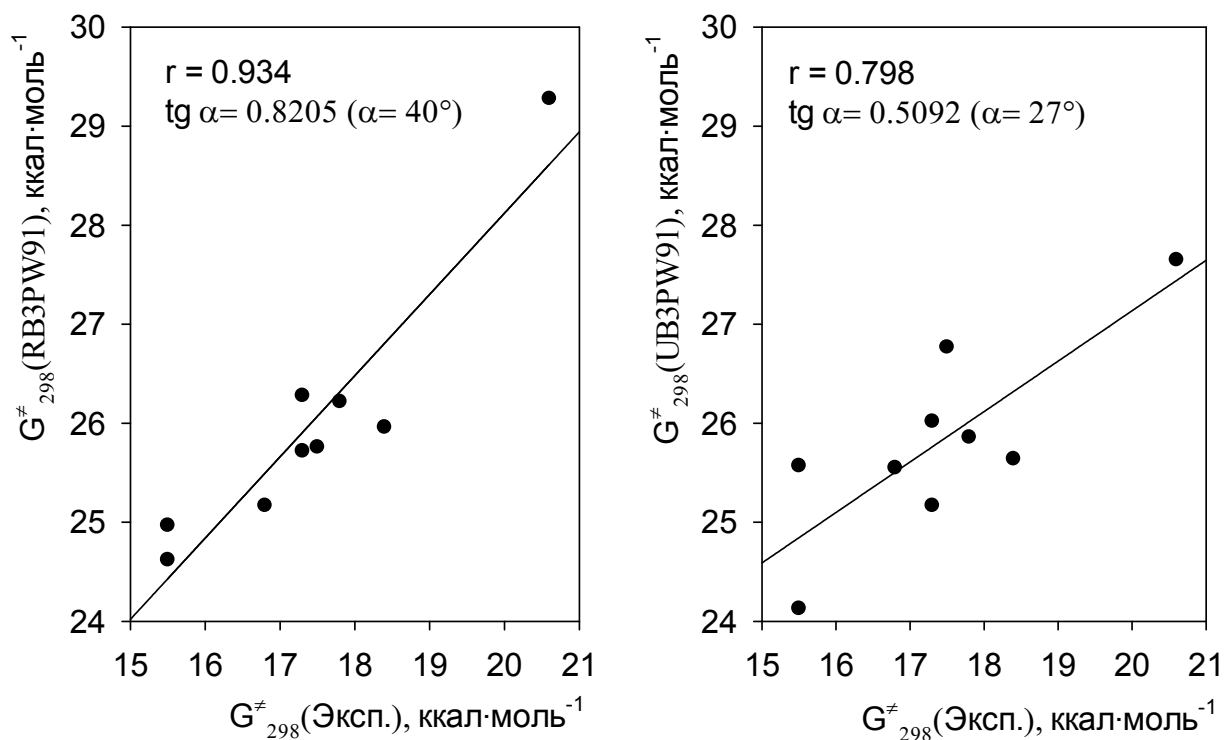


Рисунок 1.53 – Корреляционная зависимость между экспериментальным значением свободной энергии Гиббса для реакции окисления ряда силанов ДМД vs теоретически рассчитанными величинами по механизму внедрения атома кислорода и отрыва H-атома (r – коэффициент корреляции; α – угол наклона зависимости).

Совокупность полученных данных по продуктам, кинетическим закономерностям окисления силанов диметилдиоксираном и моделирование возможных направлений процесса методом ТФП свидетельствует в пользу механизма «внедрения» атома кислорода диоксирана по Si–H связи силанов как наиболее вероятного направления процесса. Однако, в некоторых случаях, нельзя пренебрегать и минорным каналом – отрывом атома водорода с образованием радикальной пары, дальнейшее превращение которой приводит к продуктам радикально-цепного процесса по механизму аналогичному окислению C–H связей. Общий механизм может быть представлен следующей схемой представленной на рисунке 1.54.

Первичная реакция с диоксираном приводит к образованию радикального комплекса. Этот комплекс может распадаться с образованием радикальной пары в клетке растворителя либо реагировать по механизму радикального замещения (S_N2) с непосредственным образованием конечных продуктов. Радикальная пара в клетке растворителя может рекомбинировать с образованием нестабильного полуацетала; его последующая изомеризация приводит к тем же продуктам, что и реакция по S_N2 механизму (за исключением возможного обращения конфигурации для оптически активных субстратов). При выходе радикалов из клетки растворителя в объём силильный или алкильный радикал может взаимодействовать с диоксираном, приводя к образованию сложного эфира через последовательность радикальных

стадий либо по S_N2 механизму. Образующийся оксильный радикал может приводить к образованию акильных радикалов либо при реакции с субстратом или растворителем, либо в результате β-расщепления, как это известно из литературы [36; 266].

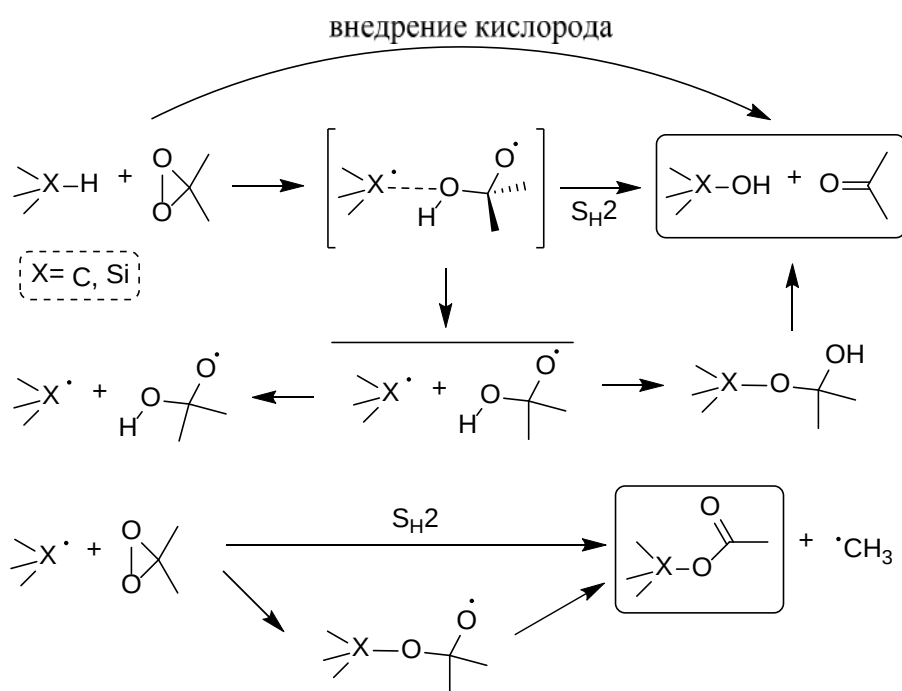


Рисунок 1.54 – Механизм окисления C–H и Si–H связей диметилдиоксираном.

1.3 Заключение по первой главе

Проведено систематическое экспериментально-теоретическое исследование термической стабильности диоксиранов и их реакционной способности как окислительных реагентов в реакциях с широким кругом органических и кремнийорганических соединений. Использование совмещённого подхода, включающего кинетические измерения, детальную идентификацию продуктов современными физико-химическими методами и квантово-химическое моделирование элементарных стадий, позволило получить целостное представление о природе реакционной способности диоксиранов и факторах, определяющих их селективность.

Анализ термического распада диалкилдиоксиранов в растворе показал, что изученные соединения характеризуются мономолекулярным механизмом разложения, с образованием соответствующих сложных эфиров в качестве основных стабилизационных продуктов. Установленные значения энергий активации и предэкспоненциальных множителей демонстрируют существенную зависимость устойчивости от структуры диоксиранового цикла и природы заместителей, при этом несимметричные диоксираны проявляют более сложное кинетическое поведение вследствие конкуренции каналов изомеризации. Квантово-химические расчёты подтвердили предложенный механизм, включающий стадию гомолитического разрыва

связи О–О с образованием бирадикального интермедиата и последующей внутримолекулярной миграцией алкильной группы. Относительно невысокие барьеры активации (характерные значения порядка 70–100 кДж·моль⁻¹) определяют ограниченную термическую стабильность диоксиранов в растворе при комнатной температуре, но одновременно объясняют возможность их эффективного применения в условиях *in situ* генерации.

Исследование реакционной способности диоксиранов в реакциях окисления показало, что данные реагенты обладают выраженной двойственной природой. При окислении насыщенных С–Н связей лимитирующей стадией является отрыв атома водорода с образованием короткоживущего радикального интермедиата и последующим быстрым «отскоком» атома кислорода (S_N2-механизм). Это обеспечивает воспроизводимое описание региоселективности, величин кинетических изотопных эффектов и сохранения конфигурации в стереохимически чувствительных системах. Для эпоксидирования кратных связей и для окисления Si–H связей преобладает согласованный перенос атома кислорода без выхода свободных радикалов в объём, что подтверждается высокими выходами целевых продуктов и рассчитанными энергетическими профилями переходных состояний.

Особое значение имеет выявленное влияние супрамолекулярной организации субстратов на селективность процессов эпоксидирования полиненасыщенных жирных кислот. Управление региоселективностью позволяет увеличить выход и открывает новые возможности для целенаправленного синтеза индивидуальных геометрических изомеров. Разработанные подходы к синтезу изомеров полиненасыщенных жирных кислот, получению 5-гидроксипроизводных урацила и селективному окислению силанов и силоксанов демонстрируют практическую применимость диоксиранов как высокоэффективных и управляемых окислителей.

Сопоставление полученных результатов с данными литературы по другим классам пероксидных окислителей и пероксильным радикалам позволяет определить место диоксиранов в ряду кислородсодержащих окислительных систем. В отличие от органических пероксидов и гидропероксидов, для которых характерны радикально-цепные процессы с участием пероксильных радикалов ROO• и сравнительно низкая селективность, диоксираны в большинстве рассмотренных систем ведут себя как стехиометрические переносчики кислорода с ограниченным выходом радикалов в объём и высокой воспроизводимостью направлений процесса. По сравнению с пероксикислотами диоксираны демонстрируют более высокую реакционную способность в эпоксидировании и меньшую чувствительность к побочным кислотно-катализируемым превращениям, что расширяет область их применения в мягких условиях.

Таким образом, диоксираны занимают промежуточное положение между радикальными пероксидными системами и электрофильными переносчиками кислорода. Их реакционная

способность определяется тонким балансом между гомолитическими и согласованными каналами, а селективность совокупным влиянием электронной структуры, стерических факторов и специфических эффектов сольватации и комплексообразования. Проведённые квантово-химические расчёты подтвердили высокую информативность теоретических методов для количественного описания барьеров активации и предсказания направлений реакций, что создаёт основу для рационального прогнозирования применения диоксиранов в качестве окислителей и оптимизации условий их применения.

Научная новизна результатов заключается в установлении закономерностей термического распада несимметричных диоксиранов, формулировке единого механистического описания окисления насыщенных субстратов по механизму отрыва H-атома с последующей реакцией по S_N2 механизму, доказательстве согласованного характера внедрения кислорода в Si–H связь, выявлении роли супрамолекулярной организации полиненасыщенных жирных кислот и разработке новых синтетических протоколов. Практическая значимость исследования диоксиранов определяется возможностью применения полученных данных для селективного окисления в органическом и кремнийорганическом синтезе, а также для рационального выбора и модификации пероксидных окислительных систем.

Полученные в первой главе результаты формируют надёжную основу для дальнейшего сравнительного анализа реакционной способности диоксиранов и радикальных систем, и позволяют количественно сопоставить вклад радикальных и согласованных механизмов в процессах окисления различных классов субстратов.

ГЛАВА 2 Взаимодействие пероксильных радикалов с неароматическими ингибиторами

Радикально-цепное окисление органических соединений с участием пероксильных радикалов ($\text{ROO}\cdot$) относится к числу фундаментальных процессов физической органической химии и химической кинетики, имеющих ключевое значение как для химической технологии и материаловедения, так и для биохимии и медицины [35; 266; 267; 268]. Пероксильные радикалы являются основными носителями цепи в реакциях автоокисления углеводов, липидов и полимеров, определяя скорость цепного процесса, глубину окисления и распределение продуктов [269; 270]. Подавление процессов с их участием достигается добавлением ингибиторов – соединений, способных вступать в конкурентное взаимодействие за $\text{ROO}\cdot$ радикалы и прерывать цепь окисления [36; 266; 269; 270].

Классические представления о механизмах ингибирования сформированы преимущественно на примере ароматических фенольных ингибиторов, для которых накоплен обширный массив количественных кинетических данных, разработаны корреляции между константами скорости ингибирования, энергией разрыва O-H связи, электронными эффектами заместителей и структурными особенностями молекулы [269; 271; 272; 273; 274; 275; 276]. Установлено, что основной элементарной стадией цепепрерывания является перенос атома водорода от ингибитора к пероксильному радикалу, который может протекать по механизму прямого переноса атома водорода либо по более сложным схемам, включающим протон-сопровождаемый перенос электрона или последовательные электронно-протонные стадии [52; 271; 272; 277]. Современное состояние этой области подробно обобщено в фундаментальных обзорах [52; 271; 272; 275].

Вместе с тем в последние годы возрастает интерес к неароматическим ингибиторам пероксильных радикалов, включающим гетероциклические и алифатические соединения, не содержащие фенольного ядра. К таким системам относятся производные пиримидин-4(3H)-она, гидроксифураноны и пиран-4-оны, а также пиразолоновые структуры [277; 278; 279; 280; 281; 282; 283]. Эти соединения рассматриваются как перспективные антиоксиданты вследствие потенциально более низкой токсичности, высокой биосовместимости и возможности тонкой настройки их реакционной способности за счёт изменения таутомерного равновесия и заместителей.

Однако современное состояние исследований неароматических ингибиторов характеризуется рядом существенных ограничений. Для большинства таких соединений отсутствуют систематические данные по кинетике взаимодействия с пероксильными радикалами в условиях контролируемого радикально-цепного окисления [271]. Оценка антиоксидантной активности часто основывается на результатах цветовых тестов (DPPH, ABTS), которые не

отражают способности соединений эффективно прерывать цепь автоокисления и могут приводить к некорректным выводам о механизме действия [284; 285]. Кроме того, для неароматических систем возможна реализация альтернативных путей ингибирования, включая таутомерные превращения, комплексообразование и превентивное ингибирование стадий инициации [272; 286].

Показательным примером являются гетероциклические соединения пиридинового и родственных рядов, для которых показано принципиальное расхождение между результатами модельных антиоксидантных тестов и реальной активностью в реакциях автоокисления [286; 287; 288]. В ряде случаев такие соединения практически не реагируют с пероксильными радикалами, однако эффективно подавляют металл-катализируемые стадии окисления за счёт хелатообразования, что подчёркивает необходимость строгого разграничения ингибирования цепных процессов и превентивных механизмов ингибирования стадий иницирования [271; 289].

В этой связи особую актуальность приобретает комплексный анализ взаимодействия пероксильных радикалов с неароматическими ингибиторами, основанный на сочетании экспериментальных методов кинетики радикально-цепного окисления и современных квантово-химических расчётов. Такой подход позволяет не только количественно определить параметры ингибирования (константы скорости ингибирования и его стехиометрический коэффициент), но и установить связь между реакционной способностью соединений и их энергетическими характеристиками: энергией разрыва X–H связи, барьерами переноса атома водорода и ролью сольватационных эффектов [273; 290].

В ряде работ, выполненных ранее, показано, что для производных урацила и родственных гетероциклов классические корреляции, разработанные для фенольных антиоксидантов, оказываются неприменимыми или требуют существенной модификации так как существенную роль начинают играть таутомерные равновесия, внутримолекулярные водородные связи и участие атомов азота в перераспределении электронной плотности, что приводит к изменению механизма взаимодействия с пероксильными радикалами [291; 292].

Цель настоящей главы заключается в систематическом исследовании кинетики и механизмов взаимодействия пероксильных радикалов с неароматическими ингибиторами различной природы и в выявлении структурно-энергетических факторов, определяющих реакционную способность. Для достижения этой цели в главе решаются следующие задачи:

- количественное определение констант скорости ингибирования и стехиометрические коэффициенты ингибирования для серий производных пиримидин-4(3*H*)-она, гидроксифуранонов, пиран-4-онов и пиазолоновых соединений;
- установление корреляций между экспериментальными кинетическими параметрами и вычисленными энергетическими характеристиками;

- анализ роли таутомерии, комплексообразования и побочных превращений в формировании наблюдаемой реакционной способности;
- формулировка принципов молекулярного дизайна эффективных неароматических ингибиторов.

2.1 Производные пиримидин-4(3H)-она

Нуклеозиды обладают широким спектром биологической активности. Их свойства и биологическая активность зависят от структуры пуриновых или пиримидиновых оснований, с одной стороны и 2-дезоксирибоза фрагментом с другой стороны. Антиоксидантные свойства обоих структурных фрагментов нуклеозидов представляют значительный интерес.

Производные урацила обладают разнообразной физиологической активностью [277; 278; 293; 294]. Так 5-иод-2'-дезоксинуридин и некоторые замещенные аналоги пиримидинов способны влиять на жизненный цикл вируса герпеса [295] и ветряной оспы [296]. Среди 5-замещенных урацилов много известных препаратов, таких как 5-фторурацил, 5-гидрокси-6-метилурацил. Исследование взаимосвязи структуры и активности 5-замещенных производных урацила является важным вкладом в более глубокое понимание их биологической активности.

В последние годы установлено, что 5-замещённые урацилы формируют перспективную группу нестероидных противовоспалительных соединений, для которых также характерна выраженная антиоксидантная активность [297]. Все чаще, упоминается о корреляции между антиоксидантной и фармакологической активностями [280; 284]. Впервые влияние антиоксидантных свойств сахарного остатка в нуклеозидах было изучено Spanou с сотрудниками [298; 299]. Установлено, что изменение углеводного остатка практически не влияет на ингибирующую активность, а нуклеинового основания, оказывает существенное влияние.

Наибольший вклад в повреждение ДНК вносят гидроксильные и перекисные радикалы. Взаимодействие гидроксильных радикалов с нуклеиновыми основаниями достаточно хорошо изучены [292; 300; 301]. В то время как, только несколько публикаций посвящено изучению продуктов и механизм реакции пиримидинов с перекисными радикалами [289; 302; 303].

В контексте изложенных выше аспектов, анализ кинетических особенностей взаимодействия производных пиримидин-2,4-дионов с пероксильными радикалами, включая идентификацию продуктов реакции и установление механизма процесса, представляет собой приоритетную научную проблему современной физической органической химии. Это обусловлено потенциальным применением таких соединений в разработке антиоксидантных систем, а также их ролью в биохимических процессах, связанных с окислительным стрессом.

Таблица 2.1 – Константы скорости пероксильных радикалов с производными урацила

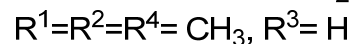
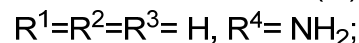
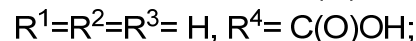
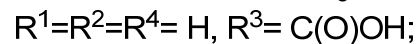
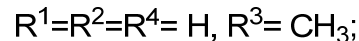
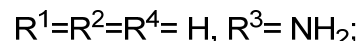
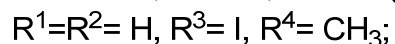
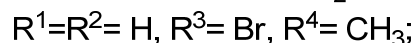
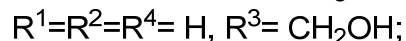
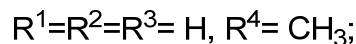
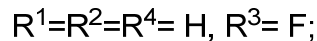
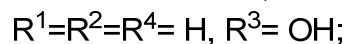
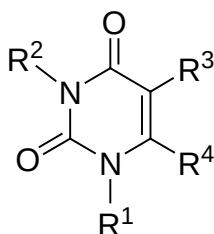
Соединение	$k_{inh} \cdot 10^{-4}$, л·моль ⁻¹ с ⁻¹	Растворитель	Литература
Урацил	3.03 ± 4.1	Ацетон	[304]
5-Аминоурацил	2.0 ± 0.6	Ph-Et	[305]
5-Бромурацил	1.3 ± 0.2	Ацетон	[306]
	1.07 ± 0.06	Ацетон	[307]
5-Гидроксиурацил	0.67 ± 0.08	Стирол/MeCN 50/50	[308]
5-Гидроксиоротовая кислота	< 0.1	Стирол/MeCN 50/50	[308]
5-Фторурацил	1.2 ± 2.0	Ацетон	[306]
Тимин	0.12 ± 0.02	Ацетон	[307]
6-Аминоурацил	1.8 ± 3.0	Ацетон	[306]
	13.0 ± 4.0	Ph-Et	[305]
6-Метилурацил	0.8 ± 0.1	Ацетон	[306]
	0.16 ± 0.02	Ацетон	[307]
	0.42 ± 0.06	Ацетон	[309]
5-Амино-6-метилурацил	2.1 ± 0.2	1,4-диоксан	[310]
5-Бromo-6-метилурацил	1.46 ± 0.16	1,4-диоксан	[310]
1,3,6-Триметилурацил	< 0.1	Ацетон	[306]
5-Нитро-6-метилурацил	0.50 ± 0.20	1,4-диоксан	[306; 309]
	1.20 ± 0.13	1,4-диоксан	[310]
5-Гидрокси-6-метилурацил	6.4 ± 0.8	Ацетон	[306]
	15.01 ± 0.02	Ацетон	[307]
	2.6 ± 0.8	Ph-Et	[305]
	1.5 ± 0.2	Стирол/MeCN 50/50	[308]
	1.70 ± 0.20	1,4-диоксан	[310]
	1.03 ± 0.07	Ацетон	[307]

В предшествующих работах кинетика взаимодействия цитозина, тимина и урацила с пероксильными радикалами, генерируемыми из 2,2'-азобис(2-метилпропионитрила) [311]. Все изученные пиримидины не расходовались в условиях эксперимента. Полученные авторами [311] результаты показывают, что взаимодействие $ROO^{\bullet}$ и $R^{\bullet}$ с карбонильными или гидроксильными группами в 2, 6 или 8 положениях пуриновых оснований не являются основными каналами

расходования радикалов в данных условиях. Так 5,6-диаминоурацилы по реакционной способности близки к производным витамина Е. При моно-алкилировании реакционная способность существенно не изменялась, в то время как 6-аминоурацилы и 5-нитрозо были полностью неактивны [312]. Константы скорости урацилов полученные методом перекисного окисления, известные на сегодняшний день, собраны в таблице 2.1. Они слабо зависят от строения урацила и не превышают $10^5 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$. Стехиометрический коэффициент ингибирования для 5-гидрокси-6-метилурацила, 5-нитро-6-метилурацила, 5-бromo-6-метилурацила и 5-амино-6-метилурацила по данным [310] равен 2.

2.1.1 Продукты окисления

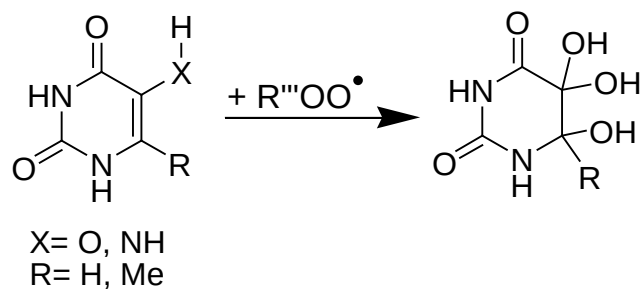
Для установления связи строения и реакционной способности был исследован ряд производных урацила:



Данные получены для модельной системы окисления этанола или/и 2-пропанола с использованием радикального инициатора в аэробных условиях. При этом наблюдается расходование 5-гидроксиурацила, 5-гидрокси-6-метилурацила, 5-гидроксиоротовой кислоты, 5-гидрокси-1,3,6-метилурацила, 5-аминоурацила. Одновременно происходит ингибирование окисления, причём скорость расходования исследуемых соединений равна скорости генерации радикалов. Для изооротовой кислоты наблюдается расходование, но полного ингибирования окисления спирта не происходит. Расходование остальных производных не зафиксировано.

Реакция производных урацила с пероксильными радикалами приводит преимущественно к образованию тригидроксилированных продуктов. Так, при окислении 5-гидрокси-6-метилурацила образуется дигидро-5,5,6-тригидрокси-6-метилпиримидин-2,4-дион с высоким выходом до 94.0% [53; 313]. Использование абсолютного растворителя изменяет состав

продуктов: образуется также 5,6-дигидро-5-оксо-6-гидрокси-6-метилурацила [313] и 5,5,6-тригидрокси производное [314] для 5-амино- и 5-гидроксиурацила, что указывает на отсутствие влияния воды на механизм радикального взаимодействия и селективность окисления. Данные процессы подчёркивают роль указанного соединения как эффективной ловушки пероксильных радикалов в системах, моделирующих окислительный стресс в биологических структурах, аналогично описанным в работах по радикальной химии нуклеиновых оснований.



Первичная оценка реакционной способности изучаемых производных пиримидинов была выполнена относительно известных антиоксидантов 2,6-дитретбутилтолуола и 3,3',4',5,7-пентагидроксифлавонон методом конкурирующих реакций.

Относительные константы скорости (Таблица 2.2) свидетельствуют, что исследованные 5-амино и 5-гидрокси производные урацила проявляют высокую реакционную способность в отношении пероксильных радикалов, а их константы скорости в органических растворителях находятся в интервале $10^6 - 10^4$ л·моль⁻¹ с⁻¹.

Таблица 2.2 – Относительные константы скорости взаимодействия производных урацила с пероксильными радикалами.

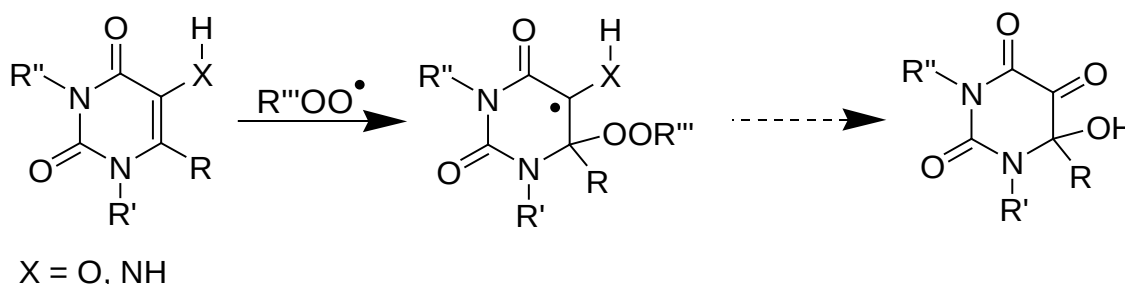
Субстрат	T, °C	Растворитель	Инициатор	Стандарт	k_{Ur}/k_{Stand}
5-Гидроксиурацил	70	EtOH	АИБН	Кверцетин	0.7 ± 0.1
5-Аминоурацил	70	EtOH	АИБН	Кверцетин	0.19 ± 0.02
	70	EtOH	АИБН	Ионол	3.6 ± 0.3
	50	H ₂ O	АМПА	Кверцетин	$(10 \pm 2) \cdot 10^{-3}$
5-Гидрокси-6-метил-урацил	75	Me ₂ CH(OH)	АИБН	Кверцетин	1 ± 0.1
	54	H ₂ O	АМПА	Кверцетин	0.20 ± 0.02
5-Гидроксиоротовая кислота	70	EtOH	АИБН	Кверцетин	0.7 ± 0.1
5-Гидрокси-1,3,6-три-метилурацил	70	EtOH	АИБН	Кверцетин	1.3 ± 0.2
Ионол	70	EtOH	АИБН	Кверцетин	26 ± 3

Полученные результаты несколько отличаются от таковых в условиях радикально-цепного окисления углеводородов (Таблица 2.1). Во-первых, ранее сообщалось что для сильных ингибиторов, например кверцетина, требуется учет дополнительных реакций, например реакции пероксильных радикалов инициатора с ингибитором [285; 315; 316; 317]. Во-вторых, 5-замещенные урацилы способны к элиминированию заместителя [291], образующиеся продукты, могут вступать в реакции с $\text{ROO}^\bullet$ радикалами, что будет приводить к искажению получаемых результатов.

2.1.2 Механизм реакции

Наиболее важным для интерпретации получаемых результатов является понимание механизма окисления производных урацила пероксильными радикалами и влияние на него растворителя. К сожалению, несмотря на сравнительно большое число работ в этом направлении, механизм взаимодействия пиримидинов с пероксильными радикалами до конца не ясен. Для этого был проведен критический анализ возможных механизмов.

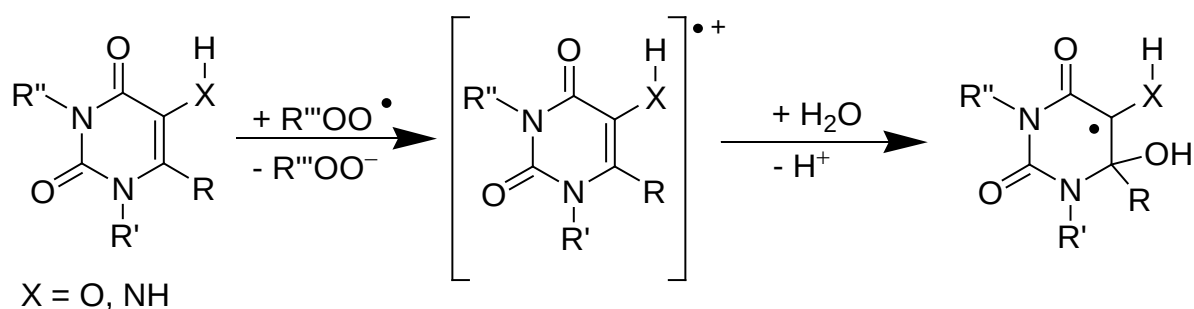
Присоединение $\text{ROO}^\bullet$ по кратной $\text{C}=\text{C}$ связи производного урацила [53; 313].



Этот механизм представляется вполне логичным с точки зрения образующихся продуктов, кроме того многие окислители взаимодействуют с пиримидинами по кратной связи [225; 235; 318].

Константа скорости 5-гидроксиурацила меньше, чем 5-гидрокси-6-метилурацила, что несколько необычно для подобного механизма. Также величина константы скорости $10^6 - 10^4 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \text{ с}^{-1}$ гораздо больше, чем для реакции пероксильных радикалов с $\text{C}=\text{C}$ связью. Для сравнения константа скорости присоединения $\text{ROO}^\bullet$ радикалов к стиролу равна $41 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \text{ с}^{-1}$ [268], в случае [60]-фуллерена содержащего 30 сопряженных двойных связей она равна $313 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \text{ с}^{-1}$ (парциальная константа скорости $\sim 10 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \text{ с}^{-1}$) [319]. По-видимому, в данном случае, реакция протекает по другому механизму.

Перенос электрона с производного урацила на пероксильный радикал, с образованием пероксианиона и катион-радикала урацила который может взаимодействовать с водой давая радикал и протон [314].



При таком протекании процесса реакционная способность субстратов должна коррелировать с окислительно-восстановительным потенциалом, к сожалению, таких данных либо нет, либо они измерены при высоких значениях pH и поэтому они не могут быть использованы для анализа.

Расчетные значения потенциалов [314] приведены в таблице 2.3. Окислительно-восстановительный потенциал производных урацила содержащих в пятом положении -ОН или -NH₂ группу на 0.7-0.2 В, ниже чем производные не содержащие эти группы.

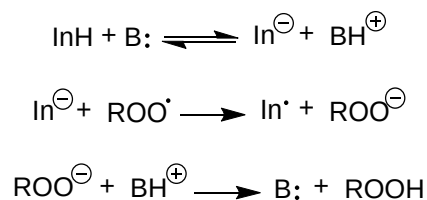
Таблица 2.3 – Энергии сольватации некоторых производных урацила ($\Delta G_{\text{Sol}}(U)$), и их катионрадикалов ($\Delta G_{\text{Sol}}(U^{\bullet+})$) и окислительно-восстановительный потенциал рассчитанный на уровне B3PW91/6-311+G(2df,2pd) (298 К, ΔG в ккал·моль⁻¹; E^0_{calc} в В).

Соединение	Раст-ель	$\Delta G_{\text{Sol}}(U)$	$\Delta G^0_{\text{gas}}(^{\delta})$	$\Delta G_{\text{Sol}}(U^{\bullet+})$	$\Delta G^0_{\text{R}}(^{\epsilon})$	$E^0_{\text{calc}}(^{\zeta})$
Урацил	EtOH	-19.19	212.16	-75.31	156.04	6.767
	H ₂ O	-17.75	212.16	-75.58	154.33	6.693
6-Метилурацил	EtOH	-19.18	203.87	-74.08	148.97	6.460
	H ₂ O	-17.38	203.87	-74.17	147.08	6.378
6-Аминоурацил	EtOH	-26.01	192.21	-83.56	134.66	5.840
	H ₂ O	-24.66	192.21	-84.18	132.69	5.754
5-Аминоурацил	EtOH	-21.23	176.98	-75.24	122.97	5.333
	H ₂ O	-19.66	176.98	-75.49	121.15	5.254
<i>MP2</i> ^(a)	H ₂ O	-22.45	181.00	-79.73	123.72	5.365
5-Гидрокси-6-метилурацил	EtOH	-18.55	186.12	-70.94	133.73	5.799
	H ₂ O	-16.79	186.12	-71.04	131.87	5.7186
<i>MP2</i> ^(a)	H ₂ O	-19.48	192.29	-74.60	137.17	5.9484

Примечание – (a) *MP2*/6-311+G(2d,p); (δ) $\Delta G^0_{\text{gas}} = G_{\text{gas}}(U^{\bullet+}) - G_{\text{gas}}(U)$; (ϵ) окисл.-восст. потенциала вычисляли используя цикл Борна-Габера $\Delta G^0_{\text{R}} = \Delta G^0_{\text{gas}} + \Delta G_{\text{Sol}}(U^{\bullet+}) - \Delta G_{\text{Sol}}(U)$; (ζ) одноэлектронный потенциал вычисляли используя уравнение Нернста $\Delta G^0_{\text{R}} = -FE^0_{\text{calc}}$.

Следует отметить, что 5-аминоурацил проявляет более низкую реакционную способность в процессах взаимодействия с пероксильными радикалами по сравнению с 5-гидрокси-6-метилурацилом. При этом его потенциал ионизации на 0.46 В ниже, чем соответствующее значение для 5-гидрокси производного. При этом реакционная способность 6-аминоурацила по отношению к пероксильным радикалам на два-три порядка ниже, чем у 5-гидрокси производного, тогда как значения их окислительно-восстановительных потенциалов оказываются близкими. Полученное несоответствие между термодинамической способностью к отдаче электрона и наблюдаемой кинетической активностью свидетельствует о том, что одноэлектронный перенос не выступает определяющим в механизме ингибирования цепного окисления исследуемыми производными урацила.

Диссоциация X-H (X= O, NR) с последующим переносом электрона [308]. Похожий механизм ранее был предложен для фенолов, в иностранной литературе имеет название SPLET механизм [272]:



Согласно этому механизму, реакция идет последовательно через депротонирование ингибитора (с помощью основания, B:) с последующим быстрым переносом электрона на ROO радикал, как описано выше в схеме. Действительно, добавление основания в реакционную массу приводит к росту константы скорости (Рисунок 2.1).

Систематическое исследование кинетики ингибирования радикально-цепного окисления показало, что реакционная способность 5-гидроксипроизводных пиримидин-4(3H)-она (5-гидроксиурацил, 5-гидрокси-6-метилурацил и их карбоксильное производное 5-гидроксиротовая кислота) существенно возрастает в присутствии слабых органических оснований. Добавление миллимолярных количеств пиридина к системе автокаталитического окисления (AIBN, MeCN, 30 °C) приводит к резкому увеличению наблюдаемой константы ингибирования.

Существование равновесия, ингибитор – основание, предшествующего реакции с образованием фактически реагирующей активной частицы подразумевает, что скорость потребления кислорода в течение ингибированного периода будет описываться следующим уравнением:

$$-\frac{d[\text{O}_2]}{dt} = \frac{k_p[\text{RH}]W_i}{2k_{inhA}\sqrt{k_{дис}[\text{B}][\text{Ингибитор}]}}$$

где k_p – константа скорости продолжения окисления субстрата, k_{inhA} – константа скорости реакции пероксильных радикалов с анионной формой, $k_{дис}$ – константа диссоциации ингибитора, $[B]$ – концентрация основания. Следовательно, она должна быть обратно пропорциональна квадратному корню из концентрации как ингибитора, так и основания, что и наблюдается (Рисунок 2.1 (B)).

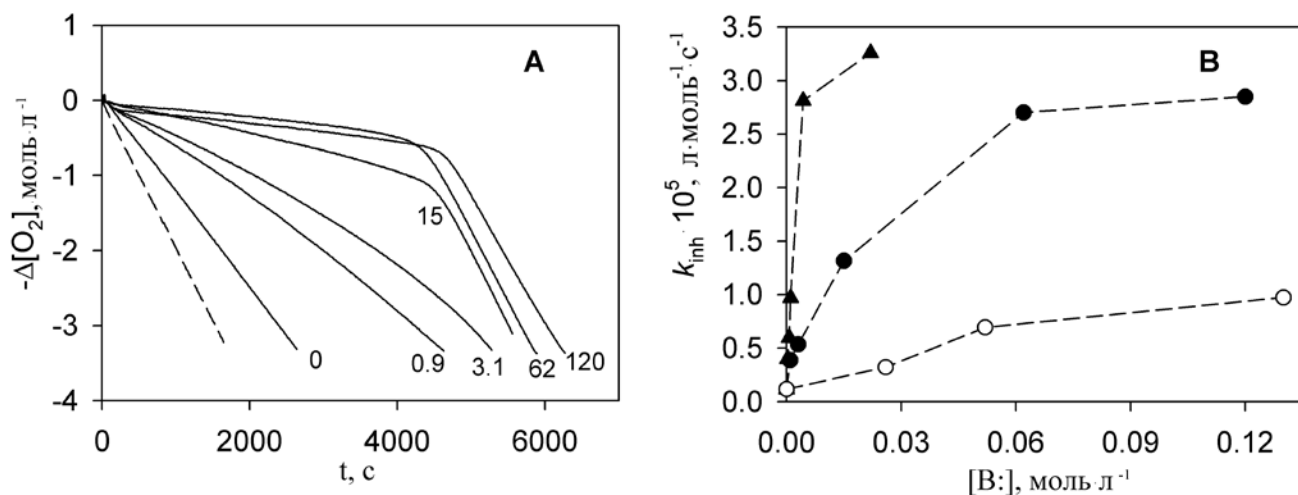


Рисунок 2.1 – (А) Кинетические кривые потребления кислорода в процессе иницированного автоокисления стирола (4.3 М) в ацетонитриле при 30 °С. Инициатор –АИБН, $5.0 \cdot 10^{-2}$ М. Пунктирная линия – окисление без добавок. Сплошные линии – окисление в присутствии 5-гидрокси-6-метилурацила в концентрации 15 μM и пиридина в концентрациях 0–25 mM (значения указаны на графике).

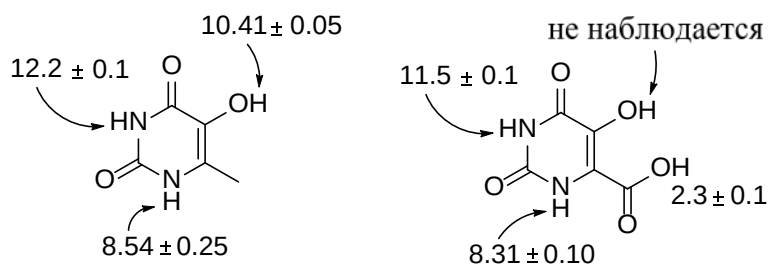
(В) – Зависимость эффективной константы скорости реакции ингибитора с пероксильными радикалами для 5-гидрокси-6-метилурацила от концентрации азотсодержащих оснований различной основности: 3-бромпиридин ($\circ$), пиридин ($\bullet$), 4-(диметиламино)пиридин ($\blacktriangle$).

Замена пиридина ($\text{pK}_a = 5.3$) на более слабое основание (3-бромпиридин, $\text{pK}_a = 2.8$) или более сильное (4-диметиламинопиридин, $\text{pK}_a = 9.7$) приводит к качественно аналогичному эффекту, однако величина наблюдаемой реакционной способности изменяется в соответствии с основностью добавки: при использовании более слабого основания константа ингибирования уменьшается, а при более сильного – возрастает. Такая зависимость указывает на кислотно-основное равновесие с образованием анионной формы ингибитора как действующего реакционного интермедиата.

В случае 5-гидроксиурацила известны значения $\text{pK}_a(1) = 8.11$ и $\text{pK}_a(2) = 11.48$ [320], что допускает частичную депротонизацию в присутствии основания и образование электронно-обогащённого моноаниона. Для соединения 2 в водной среде наблюдаются три ступени диссоциации, отнесённые к отщеплению протона от атома азота в положении 1, затем от гидроксильной группы в положении 5 и далее от атома азота в положении 3. Небольшой

электронодонорный эффект метильного заместителя в положении 6 слабо влияет на кислотность N–H в первом положении, однако может изменять распределение электронной плотности в анионной форме.

Однако для 5-гидрокси-6-метилурацила и 5-гидроксиротовой кислоты эта информация отсутствует, что могло бы помочь в объяснении причин их соответственно более высокой и гораздо более низкой реакционной способности. Кроме того, существует неопределенность в отношении предпочтительного места депротонирования для производных 5-гидроксиурацила (5-HU). Значения pK_a в воде были определены методом УФ-спектроскопии, анализируя изменения спектров в диапазоне pH от 1.8 до 14.0 [321]:



Квантово-химические расчёты (PCM-B3LYP/6-311+G(d,p)) позволили локализовать наиболее стабильные таутомерные формы нейтральных молекул, а также их моно- и дианионов, и установить предпочтительные центры депротонирования. Сопоставление рассчитанных электронных переходов с экспериментальными УФ-спектрами подтвердило корректность идентификации депротонированной формы по первому атому азота как доминирующей в водном растворе. Полученные данные свидетельствуют о существенной делокализации отрицательного заряда по системе сопряжения пиримидинового кольца, что создаёт предпосылки для эффективного взаимодействия с пероксильными радикалами.

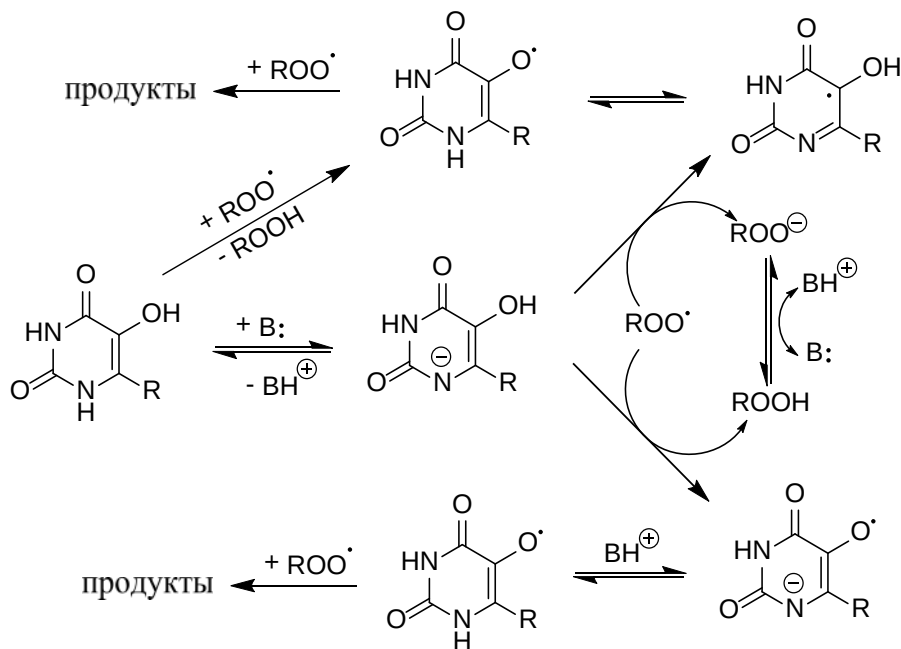
Наблюдаемая зависимость скорости поглощения кислорода от концентрации основания и ингибитора согласуется с механизмом, включающим стадию предварительного равновесия. Формально возможны два конкурирующих канала:

1. SPLET-механизм (Sequential Proton Loss Electron Transfer) – последовательная депротонизация с последующим переносом электрона от аниона к пероксильному радикалу.
2. HAT/PCET-механизм – перенос атома водорода (или согласованный перенос протона и электрона) от моноаниона.

Хотя зависимость реакционной способности от основности среды указывает на участие депротонированной формы, совокупность экспериментальных и расчётных данных позволяет заключить, что основным путём является перенос атома водорода от моноаниона (формальный HAT/PCET). Анионная форма структурно и электронно близка к аскорбат-аниону, для которого в апротонных средах также установлен механизм HAT/PCET. Образующиеся радикалы

пиримидин-4(3H)-она стабилизированы за счёт делокализации спиновой плотности по гетероциклической системе.

Отсутствие антирадикальной активности у карбоксильного производного 3 объясняется формированием прочной внутримолекулярной водородной связи между карбоксильной группой и гидроксильной в положении 5, что затрудняет перенос атома водорода и тем самым подавляет основной реакционный канал. При этом кислотность N–H в первом положении существенно не изменяется, что указывает на второстепенную роль чистого электронного переноса в наблюдаемой системе. Наблюдаемые явления можно описать следующей схемой превращений:



Таким образом, установлено, что реакционная способность 5-гидроксипроизводных пиримидин-4(3H)-она по отношению к пероксильным радикалам определяется их протонированным состоянием. В присутствии оснований образуется анионная форма, обладающая существенно более высокой антиоксидантной активностью. Основной вклад в ингибирование вносит перенос атома водорода (HAT/PCET) от депротонированной формы, при возможном сопутствующем участии SPLET-механизма. Учитывая, что при физиологическом pH 7.4 доля анионных форм может быть значительной, выявленные закономерности имеют важное значение для понимания биологической активности производных пиримидин-4(3H)-она и их роли в процессах окислительного стресса.

Выявленные особенности поведения системы могут быть также интерпретированы с учётом специфической сольватации в среде ацетонитрила. Аналогичный эффект описан в исследованиях антиоксидантной активности флавоноидов, где установлено, что повышение концентрации MeCN свыше 0.12 моль·л⁻¹ приводит к заметному снижению их реакционной способности [322]. Добавление пиридинов в наш случай, по-видимому, приводит к разрушению сольватов с MeCN, в пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что

константа скорости кверцетина с пероксильными радикалами измеренная в данной системе равна $5 \cdot 10^3 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \text{ с}^{-1}$. Это значение явно занижено в сравнении с данными полученными в других растворителях (10^7 - $10^5 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \text{ с}^{-1}$) [323].

Сравнительный анализ показал, что метилированный по пятому и шестому положению 5-гидрокси-6-метилурацил проявляет практически ту же высокую активность в реакциях с пероксильными радикалами в этаноле, что и 5-гидрокси-6-метилурацил, а также 3,3',4',5,7-пентагидроксифлавоны в идентичных условиях [323].

При этом в молекуле 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила позиции N1 и N3 блокированы метильными группами, что полностью исключает возможность образования кето-енольных таутомеров с сопряжённой системой, характерной для немодифицированных 5-гидрокси-6-метилурацилов. Следовательно, ранее обсуждавшийся механизм, связанный с делокализацией неспаренного электрона по ароматической/квазиароматической таутомерной форме после отрыва атома водорода от гидроксильной группы в положении 5, для данного соединения принципиально невозможен.

Полученное совпадение кинетических параметров при кардинально различающихся по электронной структуре ингибиторов убедительно свидетельствует о том, что указанный таутомерный путь не является доминирующим в общем механизме обрыва цепей окисления пероксильными радикалами производными 5-гидроксиурацила.

Отрыв протона от –ОН или –NH групп. В этом случае должна наблюдаться корреляция между реакционной способностью и энтальпией диссоциации связи (BDE). В связи с отсутствием экспериментальных данных для исследуемых урацилов были рассчитаны BDE. Для проведения расчётных исследований был применён метод CBS-QB3, обеспечивающий воспроизведение термодинамических параметров с точностью, сопоставимой с экспериментальными данными (Таблица 2.4).

Для пиримидин-2,4-дионов содержащих гидроксильную и аминогруппу, в 5-ом положении кольца, величины BDE близки к ароматическим аминам и фенолам. Тем не менее, несмотря на сравнительно высокие константы скорости, соединение 5-гидрокси-6-метилурацил демонстрирует величину BDE, превышающую значения, характерные для менее реакционноспособных 5-аминоурацила и ионола (Таблица 2.4). Вероятно, это связано с не учётом данной моделью энтропийного фактора, либо влияния сольватации.

При этом наблюдается парадоксальное несоответствие: 5-гидрокси-6-метилурацил, обладающий экспериментально установленной наибольшей скоростью реакции с пероксильными радикалами, имеет расчётную величину BDE (O–H) соизмеримую лишь выше, чем у значительно менее активных 5-аминоурацила и 2,6-ди-*трет*-бутил-1-гидрокситолуола.

Таблица 2.4 – Энтальпия диссоциации N-H и O-H связи в урациле и некоторых его производных, а также фенолах и ароматических аминах рассчитанная методом CBS-QB3 (BDE_{calc} , в ккал·моль⁻¹) и экспериментальные величины (BDE_{exp} , в ккал·моль⁻¹).

Соединение	Связь	BDE_{calc}	BDE_{exp}	Связь	BDE_{calc}	BDE_{exp}
Урацил	$>N^1H$	100.2		$=C^5H-$	120.0	
	$>N^3H$	127.3		$=C^6H-$	113.8	
6-Аминоурацил	$-NH_2$	89.7		$>N^3H$	121.8	
	$>N^1H$	93.1		$=C^5H-$	120.7	
5-Аминоурацил	$-NH_2$	85.5		$>N^1H$	83.6	
	$-NH_2^{(a)}$	91.2		$>N^3H$	103.3	
	$=C^6H-$	110.7				
5-Гидрокси-6-метилурацил	$-OH$	85.2		$>N^3H$	106.8	
	$>N^1H$	88.5		$-CH_3$	85.4	
Ионол	$-OH$		81.0 [324]			
Фенол	$-OH$	87.1 (+0.4) ^(б)	86.7 [273]			
Анилин	$-NH_2$	91.4 (+1.7) ^(б)	89.7 [325]			
$p-F_3C-C_6H_4-NH_2$	$-NH_2$	93.5 (+1.5) ^(б)	92.0 [326]			
$p-H_2N-C_6H_4-NH_2$	$-NH_2$	86.6 (+0.6) ^(б)	86.0 [326]			

Примечание – ^(a) BDE для протона участвующего в образовании водородной связи с $O=C$ группой в 4-ом положении кольца; ^(б) в скобках: ΔBDE – расчетное от экспериментального.

Подобное расхождение, по-видимому, обусловлено ограничениями используемой газофазной модели, которая не учитывает:

- энтропийный вклад в константу скорости;
- специфическую сольватацию полярных растворителей (этанол, ацетонитрил).

Таким образом, термодинамический параметр BDE в газовой фазе недостаточен для корректного прогнозирования кинетической активности в конденсированной среде для данного класса соединений.

Результаты квантово-химических расчетов энтальпии, энтропии и энергии Гиббса для переходного состояния реакции $\text{MeOO}^\bullet$ с производными урацила с учётом образования комплекса с водородной связью между реагентами приведены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Энтальпия, энтропия и энергия Гиббса для переходного состояния реакции отрыва протона $\text{MeOO}^\bullet$ радикалом от 5-аминоурацила, 5-гидрокси-6-метилурацила и ионола в газовой фазе и этаноле на уровне теории B3LYP/6-31+G(d,p) при 298 К (ΔH и ΔG в ккал·моль⁻¹; ΔS в кал·моль⁻¹·К⁻¹).

Реагент / Атакуемая связь		ПС	$\Delta H^\ddagger_{\text{calc}}$	$\Delta S^\ddagger_{\text{calc}}$	$\Delta G^\ddagger_{\text{calc}}$	$\Delta G^\ddagger_{\text{calc}}$ (EtOH)
5-Аминоурацил						
	-N ¹ H	TS1A	16.0	-9.3	18.7	12.2
	-NH ₂ ^(a)	TS2A	19.4	-9.6	22.3	13.7
	-NH ₂	TS3A	12.6	-12.9	16.4	14.2
5-гидрокси-6-метилурацил						
	-N ¹ H	TS1H	21.1	-11.9	24.6	20.8
	-OH	TS2H	16.2	-6.4	18.1	11.1
	-CH ₃	TS3H	23.1	-3.6	24.2	16.3
Ионол	-OH	TS-BHT	10.4	-8.32	12.9	13.2

Примечание – ^(a) для протона участвующего в образовании водородной связи с О=С группой в четверном положении урацильного кольца

Отрыв атома водорода от -NH₂ группы 5-аминоурацила требует меньшей затраты энергии, относительно других возможных путей, и незначительно компенсируется низкой энтропией активации. Для 5-гидрокси-6-метилурацила энергетически наиболее выгодным является атака –ОН группы, чем >NH или -CH₃ (Таблица 2.5). Однако, сравнение реакционной способности полученной экспериментально (АУ, ГМУ, ионол), и рассчитанной для газовой фазы сильно отличаются. Специфическая сольватация сильно влияет на свободную энергию Гиббса и как следствие на получаемые значения относительной реакционной способности. Рассчитанные с учетом неспецифической сольватации относительные константы скорости хорошо согласуются с экспериментальными данными (Рисунок 2.2).

На основании совокупности экспериментальных и расчётных данных 5-гидрокси-6-метилурацил и 5-аминоурацил следует классифицировать как эффективные ингибиторы радикально-цепного перекисного окисления углеводов.

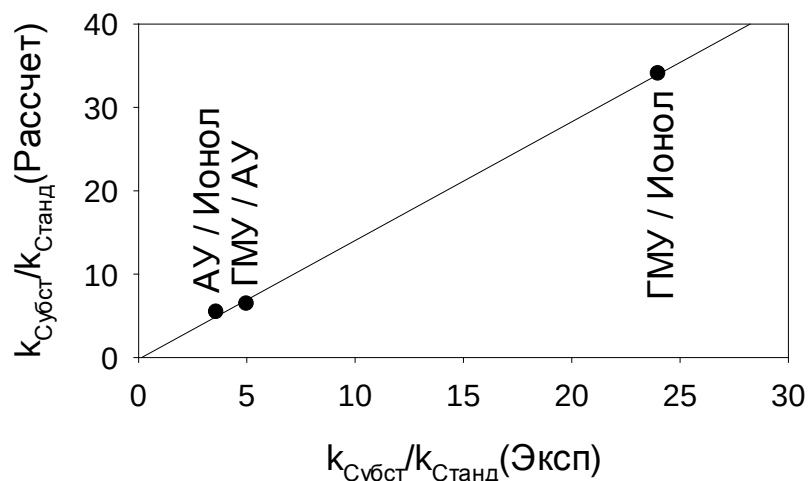


Рисунок 2.2 – Корреляция между относительными константами скорости, полученными экспериментально и рассчитанными методом BB1K/6-31+G(d,p) с учетом неспецифической сольватации.

В ряду исследованных производных урацила максимальные значения бимолекулярных констант скорости реакции с пероксильными радикалами демонстрируют именно соединения, несущие в положении 5 пиримидинового кольца гидроксильную или аминогруппу. Для этих структур характерны наименьшие в ряду энергии диссоциации соответствующих O–H и N–H связей. Доминирующим элементарным актом взаимодействия пероксильного радикала с указанными ингибиторами является формальный отрыв атома водорода.

Вместе с тем газофазная энтальпия диссоциации X–H-связи (X = O, N) может служить лишь ориентировочным критерием реакционной способности. Корректное ранжирование активности в полярных средах требует обязательного учёта сольватационных эффектов. Квантово-химические расчёты (уровень BB1K/6-31+G(d,p), модель PCM, растворитель – этанол) показывают, что переходное состояние реакции $\text{ROO}\cdot + 5\text{-гидрокси-6-метилурацил}$ характеризуется резким ростом дипольного момента ($\mu_{\text{ПС}} = 11.5$ Д против 5.5 Д у супрамолекулярного комплекса реагентов), тогда как для классического фенольного ингибитора ионола соответствующие значения составляют 4.9 Д и 4.5 Д соответственно. Высокая полярность переходного состояния обеспечивает его дополнительную стабилизацию полярным растворителем, что и объясняет аномально высокую экспериментальную активность 5-гидроксипроизводных урацила, несмотря на сравнительно высокие газофазные значения прочности связи.

Таким образом, решающим фактором, определяющим кинетическую активность 5-гидрокси- и 5-аминопроизводных урацила как ловушек пероксильных радикалов в конденсированной фазе, является не только термодинамическая слабость разрываемой X–H-

связи, но и значительная поляризация переходного состояния, приводящая к сильной положительной сольватации в протонных и апротонных полярных средах.

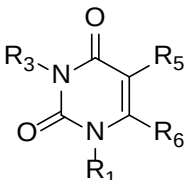
Для создания надёжного прогностического подхода к оценке антирадикальной активности 5-гидроксидных и 5-амино- производных урацила требуется систематический массив экспериментальных данных по соединениям с варьируемой структурой заместителей в положениях 5 и 6 пиримидинового кольца.

Низкая растворимость 5,6-дизамещённых урацилов со свободными NH-группами в неводных средах, используемых в модельных системах цепного окисления, ограничивает точность кинетических измерений и воспроизводимость результатов.

Введение метильных групп по атомам азота (N1 и/или N3) приводит к следующим ключевым преимуществам при сохранении основной реакционноспособной 5-гидроксильной функции:

- резкому возрастанию растворимости в апротонных и слабополярных растворителях на два три порядка;
- полной блокировке кето-енольной и лактим-лактаминной таутомерии, характерной для незамещённых аналогов и приводящей к многокомпонентности реакционной системы;
- фиксации единственной доминирующей таутомерной формы, что значительно упрощает интерпретацию как кинетических, так и квантово-химических данных.

В связи с этим был синтезирован ряд N-метилированных производных 5-гидроксиурацила с использованием ранее описанного подхода. Строение исследованных соединений представлено ниже:

	R ₁	R ₃	R ₅	R ₆
	CH ₃	CH ₃	H	H
	CH ₃	CH ₃	OH	H
	CH ₃	CH ₃	NH ₂	H
	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
	CH ₃	CH ₃	OH	CH ₃
	CH ₃	CH ₃	NH ₂	CH ₃
	CH ₃	CH ₃	H	Ph
	CH ₃	CH ₃	OH	Ph
	CH ₃	CH ₃	H	Et
	CH ₃	CH ₃	OH	Et
	CH ₃	CH ₃	NH ₂	Et
	CH ₃	CH ₃	H	i-Pr
	CH ₃	CH ₃	NH ₂	i-Pr

Приведенные выше соединения были протестированы на способность тормозить инициированную АИБН окислительную полимеризацию стирола (методика описана в экспериментальной части).

Рассчитанные константы скорости и стехиометрические коэффициенты ингибирования для исследованных производных пиримидинонов приведены в таблице 2.6.

Как обсуждалось выше, для оценки реакционной способности производных урацила по отношению к пероксильным радикалам можно использовать расчетные значения высоты реакционного барьера. В случае систем с большой долей многоконфигурационного характера волновой функции, таких как отрыв водорода от фенольных антиоксидантов, возникает проблема выбора адекватного метода квантово-химических расчетов [327; 328]. Поскольку производные урацила обладают некоторым ароматическим характером [329], это рассуждение справедливо и для них. Исследования Трулара и др. показали, что применение M05/MG3S дает результаты аналогичные MRMP2 [290]. Поэтому для квантово-химических исследований был выбран этот ДФТ-метод.

Таблица 2.6 – Константы скорости производных урацила с пероксильными радикалами при окислительной полимеризации стирола в хлорбензоле (37 °C).

Заместители				[Стирол] ₀ , моль·л ⁻¹	$R_i \times 10^8$, моль·л ⁻¹ с ⁻¹	f	$k_4 \times 10^{-4}$, моль ⁻¹ ·л·с ⁻¹
R ₅	R ₆	R ₁	R ₃				
ОН	H	Me	Me	1.7	1.24	1.0 ± 0.1	2.3 ± 0.1
ОН	Me	Me	Me	1.7	1.24	2.0 ± 0.1	6.1 ± 0.2
ОН	Ph	Me	Me	1.7	1.24	1.9 ± 0.1	4.3 ± 0.1
NH ₂	H	Me	Me	1.7	1.24	0.10 ± 0.02	1.2 ± 0.1
NH ₂	H	Me	Me	4.3	1.50	0.08 ± 0.02	1.3 ± 0.1
NH ₂	Me	Me	Me	1.7	1.24	0.70 ± 0.09	8.7 ± 0.2
NH ₂	Me	Me	Me	4.3	1.50	0.60 ± 0.09	8.8 ± 0.2
NH ₂	Me	H	Bu	6.4	1.50	0.36 ± 0.09	10 ± 1
NH ₂	Me	Me	Me	6.4	0.36	0.26 ± 0.09	8.5 ± 0.2
NH ₂	Et	Me	Me	1.7	1.24	0.50 ± 0.08	4.9 ± 0.2
NH ₂	iPr	Me	Me	1.7	1.24	0.40 ± 0.08	1.6 ± 0.2

Фактически, в системе происходит реакция с полимерным пероксидным радикалом. Самый простой объемный радикал - это *трет*-бутилпероксильный радикал, который был выбран для теоретического изучения реакции. Учитывая, что реакционная способность пероксильных радикалов не сильно зависит от строения заместителей (конечно, исключая случаи с сильными электроноакцепторными заместителями) [271; 276], используемая модель должна отражать

экспериментальные данные. Реакция пероксильного радикала с 5-гидрокси- и 5-аминопроизводными урацила протекает через стадию образования предреакционного водородно-связанного комплекса ($\text{ROO}\cdots\text{H}-\text{X}$, $\text{X} = \text{O}, \text{N}$), за которым следует синхронный перенос атома водорода в переходном состоянии.

Расчёты в газовой фазе (уровень M05-2X/MG3S) дают слабую корреляцию высот активационных барьеров $\Delta H^\ddagger$ с экспериментальными значениями $\ln k_7$ (коэффициент детерминации $R^2 \approx 0.4$), что может указывать на решающую роль растворителя.

Учитывая высокие дипольные моменты пиримидинового ядра ($\mu(\text{урацил}) \approx 4.8\text{--}5.2$ Д, $\mu(\text{тимин}) \approx 5.0$ Д [152]), а также значительную поляризацию переходного состояния ($\mu_{\text{ПС}}$ до 12–14 Д), дальнейшее моделирование проводили с использованием континуальной модели сольватации SMD в хлорбензоле ($\epsilon = 5.7$), как модельной среде малой полярности, близкой к условиям кинетических экспериментов.

Все стационарные точки на поверхности потенциальной энергии (реагенты, предреакционные комплексы, переходные состояния и продукты) были полностью оптимизированы на уровне SMD(хлорбензол)–M05/MG3S с последующим расчётом термодинамических поправок при 303 К. Полученные таким образом свободные энергии активации $\Delta H^\ddagger$ демонстрируют хорошую линейную корреляцию с экспериментальными константами скорости ($R^2 = 0.92$).

Типичная структура переходного состояния для реакции *трет*-бутилпероксильного радикала с 5-гидрокси- и 5-аминопроизводными урацила показана на рисунке 2.3.

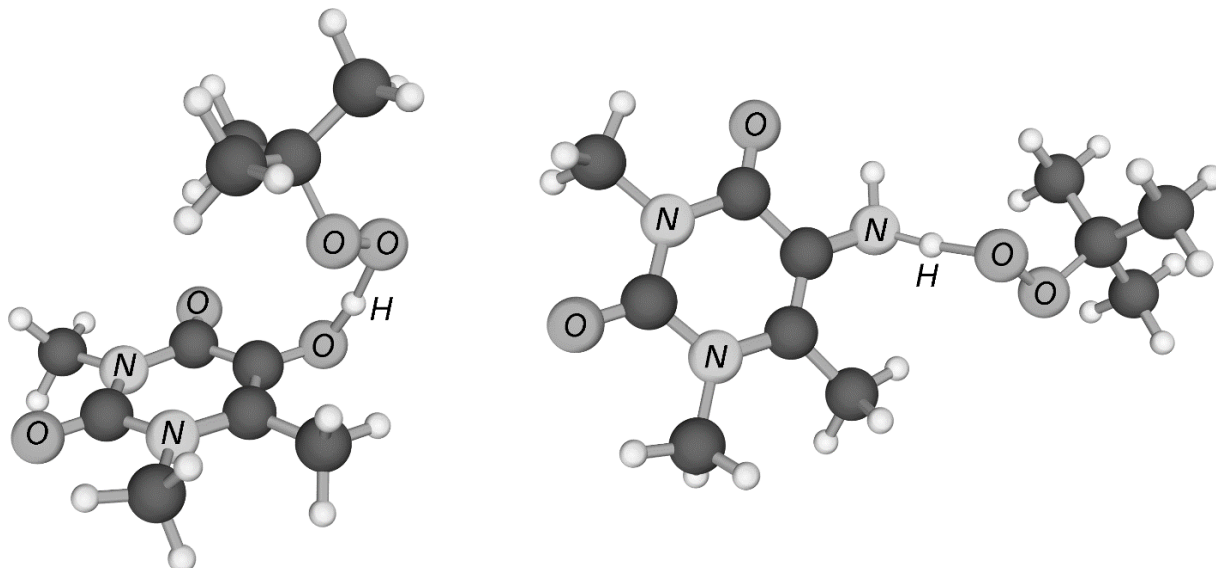


Рисунок 2.3 – Оптимизированные геометрии переходных состояний реакции отрыва атома водорода пероксильным радикалом от молекул 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила (а) и 5-амино-1,3,6-триметилурацила (б). Расчёт выполнен методом SMD(хлорбензол)–M05/MG3S. Длины связей указаны в ангстремах (Å), углы – в градусах.

Таблица 2.7 – Основные геометрические параметры переходных состояний, переходных состояний отрыва Н-атома *трет*-бутилпероксильным радикалом от гидроксильной и амино-групп выбранных производных урацила. Метод расчетов SMD(PhCl)-M05/MG3S.

R ₁	R ₂	r _{H-NU_T} или r _{H-OU_T} , Å	r _{H-OO} , Å	∠φ, град.
ОН	H	1.095	1.298	57.3
ОН	CH ₃	1.084	1.316	67.5
ОН	Ph	1.117	1.270	55.6
NH ₂	H	1.149	1.318	45.2
NH ₂	CH ₃	1.142	1.335	54.7
NH ₂	Et	1.141	1.336	54.9
NH ₂	<i>i</i> -Pr	1.140	1.339	56.2

Примечание – ∠φ - диэдральный угол C6 C5 O Н или C6 C5 N Н.

В таблице 2.7 представлены основные геометрические параметры в седловой точке реакции. Расчеты дают более короткое расстояние в седловой точке r_{H-OU_T} и более длинное r_{H-OO}, чем сообщалось в предыдущих исследованиях фенол-радикала MeOO• [35, 40-42]. Седловая точка реакции на поверхности потенциальной энергии (производное урацила)···ROO• характеризуется поворотом водорода гидроксильной группы относительно плоскости урацильного кольца. Двугранный угол (∠C6 C5 O Н или ∠C6 C5 N Н) больше (на 19°-31°), чем сообщалось для отрыва водорода от фенола на том же уровне теории [35].

Сравнение данных моделирования с использованием метода SMD-M05/MG3S с экспериментальных показало хорошее соответствие (Рисунок 2.4). Анализ сольватационных эффектов выявил выраженную асимметрию в изменении высоты энергетического барьера при переходе от газовой фазы к хлорбензолу. Для 5-гидроксипроизводных урацила учёт континуальной среды методом SMD приводит к снижению барьера на 1.4-2.1 ккал·моль⁻¹. Напротив, для 5-аминопроизводных наблюдается практически нулевое или даже слегка отрицательное изменение.

Такое различие обусловлено конформационной спецификой гидроксильной группы в положении 5. В газовой фазе минимум энергии соответствует внутривещной ориентации О–Н-связи (торсионный угол ≈ 0°), однако оптимальная геометрия переходного состояния требует поворота О–Н-группы на 50–70° относительно плоскости кольца. В газовой фазе этот поворот сопряжён со значительным вращательным барьером (Рисунок 2.5).

Эти значения сопоставимы с эффектами растворителя для реакционного барьера гидроксипроизводных. Двугранный угол ($\angle \text{C6C5N-H}$) существенно не изменяется при отщеплении от 5-аминопроизводных, и эффект растворителя в этих случаях незначителен.

Производные с метильной группой в 6-положении имеют более низкий активационный барьер и более низкие значения IP и BDE, чем незамещенные производные. Это может быть связано с увеличением заселенности разрыхляющих орбитали связей N-H и O-H в 6-метилпроизводных на 0.0016 и 0.0012 согласно NBO-анализу, соответственно.

Рассматривая механизм процесса окисления еще раз вернемся к прочностям связи в производных 5-аминоурацила полученные методом G4 и M06-2X/MG3S (Рисунок 2.6), которые хорошо согласуются между собой.

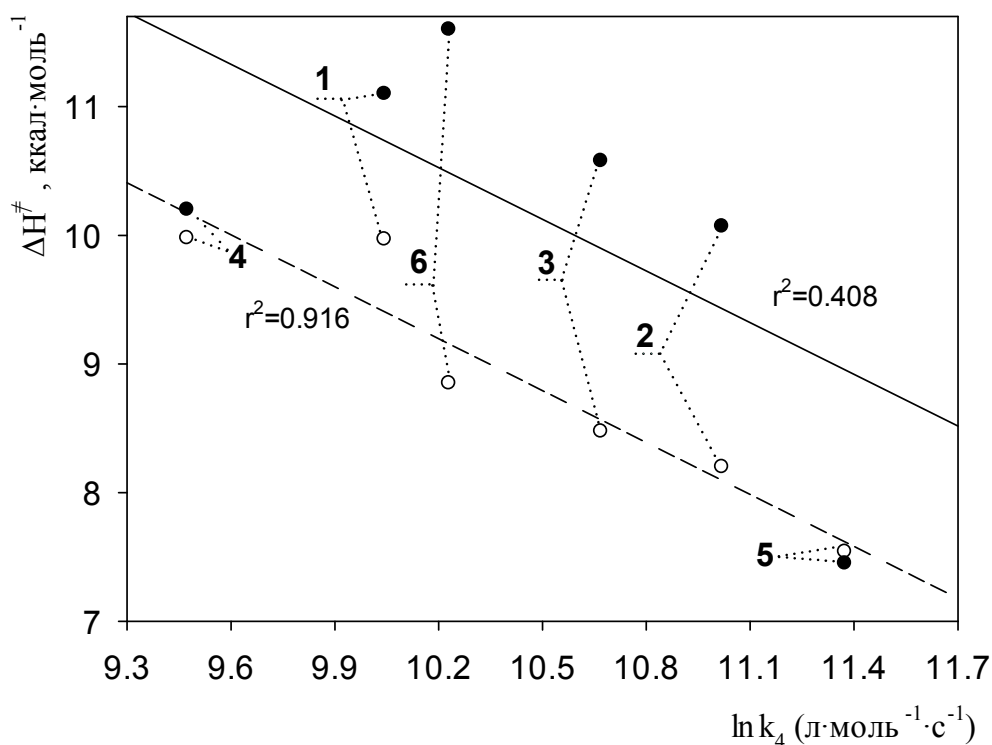


Рисунок 2.4 – Корреляция между экспериментальным значением $\ln k_4$ и расчетной величиной $\Delta H^\ddagger$ рассчитанной методом M05/MG3S для отрыва водорода от OH и NH группы *t*-BuOO• радикалом (● - в газовой фазе; ○ - в растворе хлорбензола с использованием модели SMD; 1 – 1,3-диметил-5-гидроксиурацил, 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).

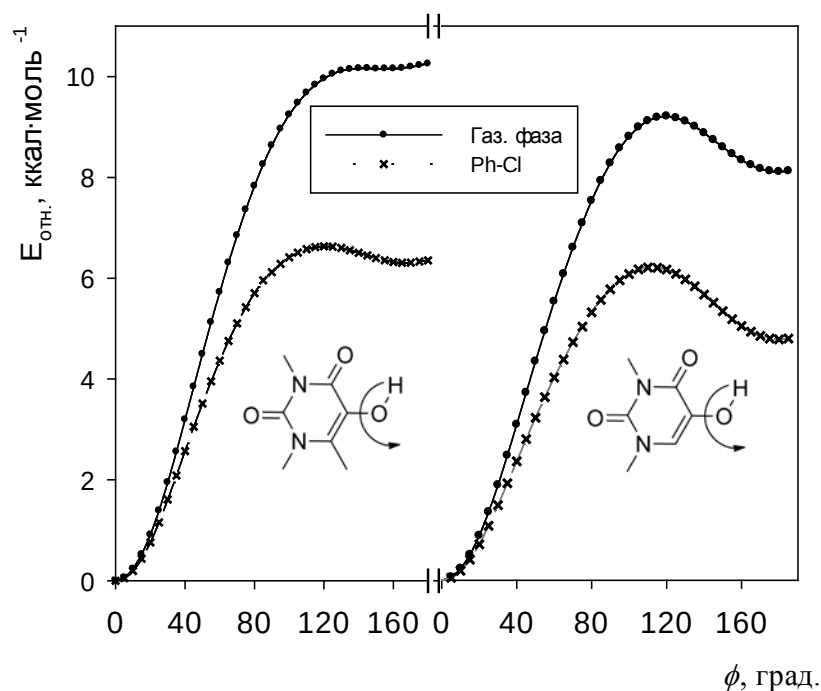


Рисунок 2.5 – Изменение энергии при вращении атома водорода О-Н группы в газовой фазе и в растворе PhCl, рассчитанных на уровне теории (SMD)-M05/MG3S.

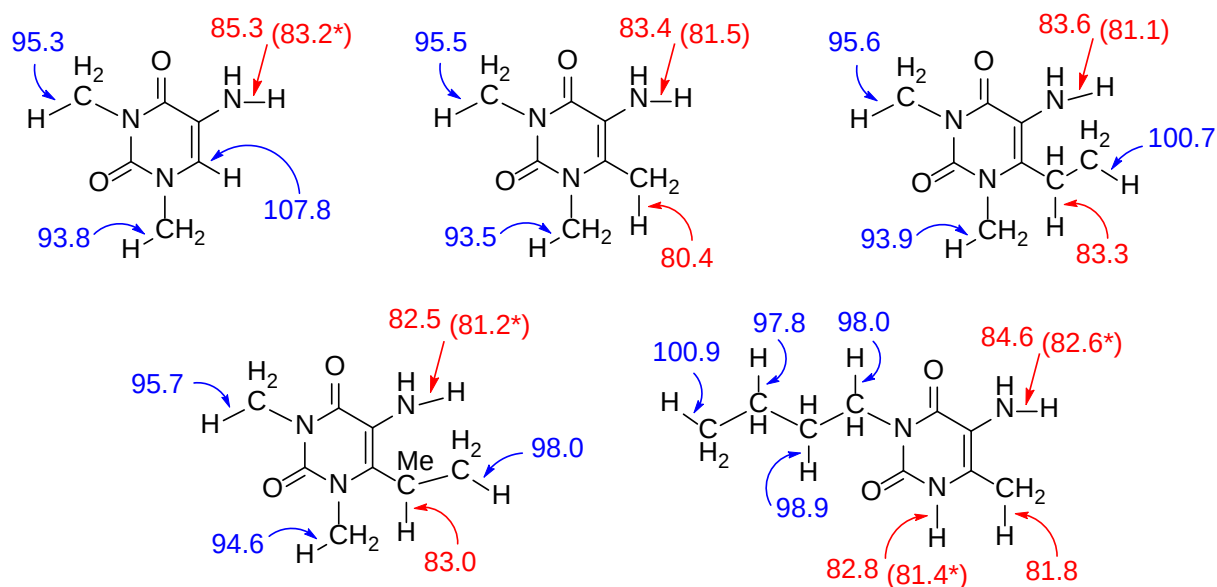


Рисунок 2.6 – Энергия разрыва связи в газовой фазе для некоторых производных 5-аминоурацила, рассчитанная на уровне теории M06-2X/MG3S и G4 (значения G4 приведены в скобках; * - рассчитано с использованием термохимической реакции на основе вычислений G4 и M06-2X, подробнее см. в [330]).

Замена атома водорода на метильную группу в положении 6 приводит к снижению прочности связи -N(H)-H на 1.7 ккал·моль⁻¹; увеличение размера алкильного заместителя в этом положении вызывает лишь незначительное уменьшение прочности связи – на 0.4 и ~0.0

ккал·моль⁻¹ в ряду Me, Et и *i*-Pr. Таким образом, можно ожидать увеличения реакционной способности в ряду.

Неоднозначная ситуация наблюдается для 5-амино-3-бутил-6-метилурацила, в котором отщепление атома водорода возможно, как от аминогруппы в положении 5, так и от группы в положении 1; при этом во втором случае энергия разрыва связи ниже на 1.2 ккал·моль⁻¹. Следует также учитывать связь С–Н алкильного заместителя в положении 6. Прочности этих связей для соединений представленных на рисунке 2.6 находятся в диапазоне 81.2–84.5 ккал·моль⁻¹ на уровне M06-2X/MG3S, что близко к значению для третичной С–Н связи в кумоле (84.4 ккал·моль⁻¹ [324]). Следует отметить, что модельной системе, окисления С–Н связей в 6-алкилпроизводных 5-аминоурацила при действии перекисных радикалов, не сопровождается образованием каких-либо продуктов. Предполагая протекание окислительного процесса преимущественно по С–Н-связи, эффект ингибирования радикальных цепей не должен проявляться в значительной мере.

Это обусловлено тем, что формирующиеся пероксильные радикалы (после присоединения молекулярного кислорода к алкильным радикалам, генерируемым из производных урацила) характеризуются повышенной активностью. При этом зависимость реакционной способности структур типа R–OO• от характера группы R в целом минимальна и проявляется слабо, за исключением ситуаций с мощными электроноакцепторными заместителями (например, трифторметильной или нитрогруппой) [35; 36; 266].

Экспериментальные данные показали, что введение метильной группы в положение С(6) приводит к увеличению константы скорости реакции (Таблица 2.6) практически на один порядок. Размер заместителя у атома азота N(3) не влияет на реакционную способность, тогда как при увеличении объёма алкильного заместителя в положении 6 наблюдается снижение константы скорости реакции.

Квантово-химическое исследование реакционной способности 5-амино-3-бутил-6-метилурацила показало, что элементарный акт взаимодействия с пероксильным радикалом протекает преимущественно с отрывом атома водорода от экзоциклической аминогруппы в положении 5 (Таблица 2.8). Это связано с тем, что в переходном состоянии для отщепления водорода от группы NH₂ расстояние r(N–H) короче на 0.02 Å, а r(H–OOR) длиннее на 0.014 Å по сравнению с аналогичными расстояниями для N–H группы в кольце.

Таблица 2.8 – Ключевые геометрические параметры и энтальпии переходных состояний для отрыва атома водорода от некоторых аминорадицлов *t*-BuOO• радикалом, рассчитанные на уровне теории M05/MG3S.

Соединение	Реак-ный центр	r(C–H), Å	r(N–H), Å	r(H–OO), Å	r(O–O), Å	∠(N–H–O)	∠(C–H–O)	ΔH [‡] , ккал·моль ^{–1}
5-амино-1,3-диметилурацил	NH ₂	-	1.171	1.278	1.349	168.4	-	10.20
5-амино-1,3,6-триметилурацил	NH ₂	-	1.155	1.309	1.350	174.0	-	7.45
1,3,6-триметил-5-аминоурацил	-CH ₃	1.271	-	1.313	1.357	-	166.4	13.79
5-амино-1,3,6-триметилурацил	-NH ₂	-	1.154	1.313	1.352	173.7	-	8.10
5-амино-1,3-диметил-6-этилурацил	-CH ₂ Me	1.279	-	1.291	1.360	-	170.8	15.23
5-амино-1,3-диметил-6-изопропилурацил	-NH ₂	-	1.154	1.309	1.352	169.3	-	8.85
5-амино-1,3-диметил-6-изопропилурацил	-CH(Me) ₂	1.292	-	1.283	1.358	-	171.0	21.04

Продолжение таблицы 2.8

Соединение	Реак-ный центр	r(C–H), Å	r(N–H), Å	r(H–OO), Å	r(O–O), Å	∠(N–H–O)	∠(C–H–O)	ΔH [‡] , ккал·моль ^{–1}
5-амино-3-бутил-6-метилурацил	-NH ₂	-	1.156	1.307	1.350	173.8	-	7.89
5-амино-3-бутил-6-метилурацил	-N(1)-H	-	1.176	1.293	1.346	166.7	-	13.60
5-амино-3-бутил-6-метилурацил	CH ₃	1.281	-	1.27869	1.34827	-	178.3	16.21

В литературе имеются данные, что донорные заместители в ароматическом фрагменте, имеющем реакционную X-H группу, ответственную за антиоксидантные свойства, могут приводить к увеличению ингибирующих свойств. Однако необходимо учитывать, что при этом, как правило, наблюдается снижение потенциала ионизации. А соединения с низким потенциалом ионизации могут реагировать с молекулярным кислородом. Для проверки, имеется ли данная зависимость и в случае пиримидинов проведено исследование 6-амино-5-гидрокси-2,3-диметилпиримидин-4(3H)-она и 5,6-диамино-1,3-диметилурацила в сравнении с известным ингибитором 2,2,5,7,8-пентаметил-6-хроманолом:

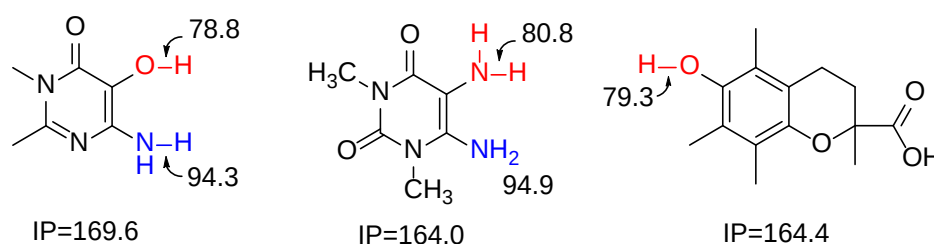


Рисунок 2.7 – Энергия диссоциации связей (BDE) и вертикальный потенциал ионизации (IP) для 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она и тролокса - аналога витамина Е, рассчитанные на уровне теории M06-2X/MG3S (в ккал·моль⁻¹).

Расчетные данные свидетельствуют, что эффективность 6-амино-5-гидрокси-2,3-диметилпиримидин-4(3H)-она, как ингибитора, должна быть сравнима с тролоксом, к тому же он имеет более высокий потенциал ионизации. Для производного урацила прочность связи также низкая, но потенциал ионизации тоже уменьшается, что может приводить к появлению нежелательных реакций, например, с кислородом.

В концентрациях 10^{-5} – 10^{-4} М 6-амино-5-гидрокси-2,3-диметилпиримидин-4(3H)-он уменьшает скорость расходования кислорода, 2,3-диметил-6-аминопиримидин-4(3H)-он не содержащий гидроксильную группу в пятом положении пиримидинового кольца, не оказывает влияния на скорость окисления стирола. Индукционный период, при ингибировании с его использованием, линейно возрастает с увеличением концентрации (Рисунок 2.8). После его завершения скорость поглощения кислорода в системе равна скорости окисления стирола без добавок ингибитора, т.е. продукты превращения ингибитора не влияют на процесс. Из полученных кинетических кривых с учетом скорости инициирования, измеренной в присутствии эталонного ингибитора α -токоферрола, рассчитана константа скорости реакции с пероксильными радикалами стирола $2.5 \pm 0.7 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, а коэффициент ингибирования равен 2.0 ± 0.1 , т.е. можно полагать, что механизм включает в себя реакции пероксильного радикала как с ингибитором, так и с его радикалом. Исследуемое соединение по своей эффективности, как

ингибитор свободно радикального окисления, соответствует витамину Е ($k_{in}=3.2 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ $f \approx 2$ [271; 276]).

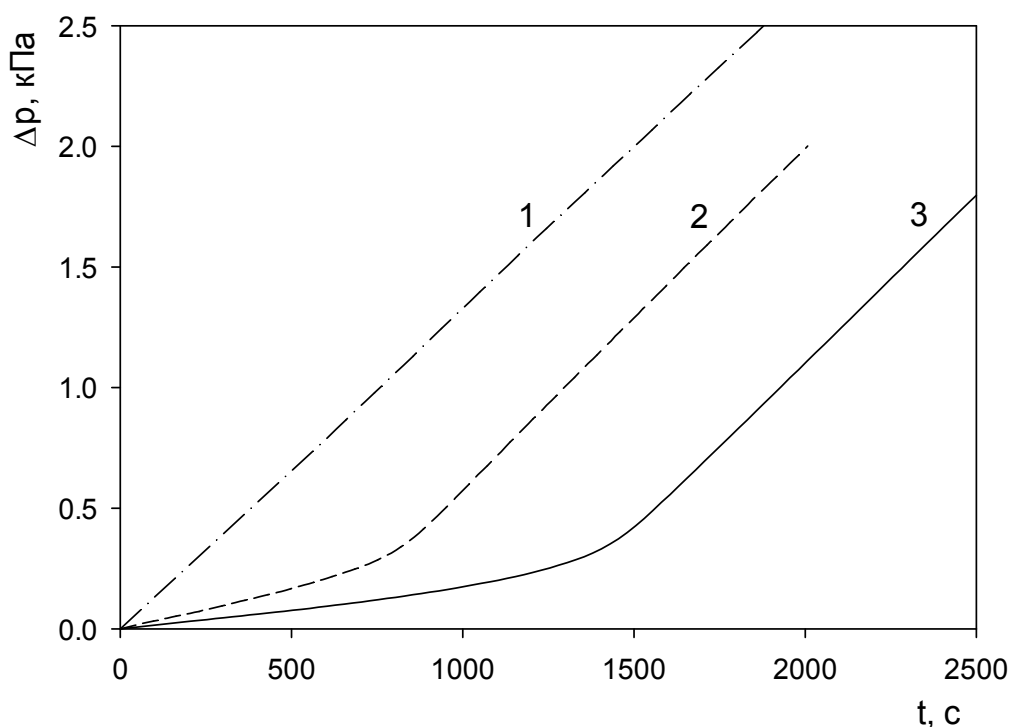


Рисунок 2.8 – Типичные кинетические кривые поглощения кислорода при инициированном АИБН (скорость инициирования $0.49 \cdot 10^{-8} \text{ M} \cdot \text{с}^{-1}$; $T=310 \text{ K}$) окислении стирола (кривая 1) и ингибированном 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3*H*)-оном $C_0=1.98 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ (кривая 2), $C_0=3.96 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ (кривая 3).

Исследования по ингибированию с использованием 1,3-диметил-5,6-диаминоурацила не проводились, поскольку данное соединение в растворе самопроизвольно расходуется с поглощением молекулярного кислорода без добавления инициатора. По-видимому, окислительно-восстановительный потенциал этого производного обеспечивает возможность его прямого взаимодействия с O_2 , что делает соединение непригодным для применения в качестве ингибитора вследствие нецелевого расходования в сопутствующих побочных процессах.

В дополнение к экспериментальному исследованию проведено теоретическое изучение реакционной способности соединения **1** по отношению к пероксильным радикалам путем расчета высоты реакционного барьера отрыва H-атома.

Расчеты были выполнены для газовой фазы, а также с учетом влияния растворителя (стирола) в приближении метода SMD с полной оптимизацией геометрии исходного комплекса радикала с соединением **1** и переходного состояния. Полученные параметры переходного состояния представлены на рисунке 2.9 и в таблице 2.9.

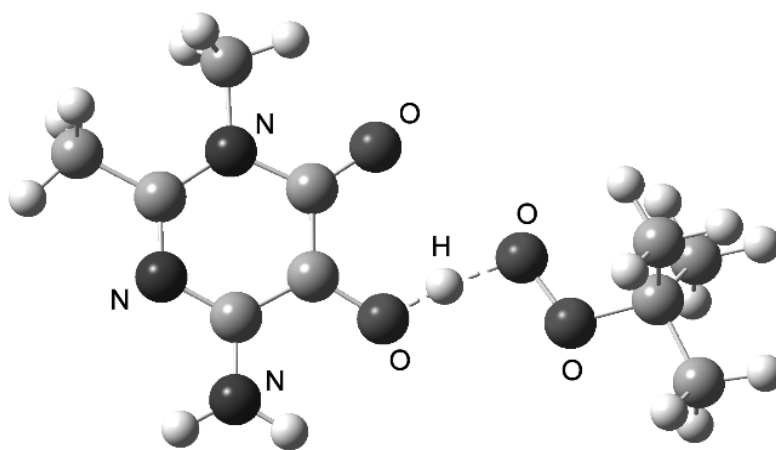


Рисунок 2.9 – Геометрия переходного состояния отрыва Н-атома от 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она *t*-BuOO• радикалом рассчитанная на уровне теории SMD(стирол)-M05/MG3S.

Геометрия, представленная на рисунке 2.9, отличается от полученных ранее для *N*-метилированных производных 5-гидроксиурацила [331] и фенола [290]. Угол отрываемого Н-атома относительно плоскости пиримидинового кольца незначителен (Таблица 2.9), даже с учетом влияния растворителя в отличии, например, от 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола, для переходных состояний которых он составляет 67.5° и 93.3° соответственно. Ранее было показано [331], что на изменение этого угла в переходном состоянии может затрачиваться около 2 ккал·моль⁻¹. Длина атакуемой О-Н связи в переходном состоянии относительно исходного реагента изменяется на 0.141 Å, что близко к параметрам для 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола 0.115 и 0.139 Å соответственно. В данном случае из-за меньшей прочности О-Н связи по сравнению с ранее изученными производными пиримидин-4-(3H)-она наблюдается раннее переходное состояние, в котором не происходит разрушение водородной связи между отрываемым атомом водорода и кетогруппой в 4-положении кольца.

Таблица 2.9 – Ключевые геометрические параметры отрыва Н-атома от 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-она *t*-BuOO• радикалом полученные на уровне теории SMD(стирол)-M05/MG3S. ($\angle\phi$ - двугранный угол C6 C5 O H)

	Газовая фаза	Стирол
$r_{\text{H-OH}}$, Å	1.137	1.108
$r_{\text{OO-H}}$, Å	1.260	1.306
r_{OO} , Å	1.338	1.338
$\angle\phi$, град.	0.1	8.9
$\Delta H^\ddagger$, ккал·моль ⁻¹	7.00	7.08

Энергетические барьеры в газовой фазе и в растворителе в рамках модели не специфического влияния растворителя практически не отличается (Таблица 2.9). По-видимому, рост энергетического барьера за счет увеличения угла ϕ в растворителе, компенсируется уменьшением длины разрываемой О–Н связи. Само значение $\Delta H^\ddagger$, как и следовало ожидать, ниже полученных ранее для производных пиримидин-4(3H)-она [331], что хорошо согласуется с полученным значением константы скорости реакции соединения **1** с пероксильными радикалами стирола.

Изученные производные урацила следует отнести к ингибиторам перекисного окисления средней реакционной способности. Введение метильного заместителя в позицию 6 проявляет дифференцированный эффект на соединения с 5-гидроксильной и 5-аминогруппой. Так, в случае 1,3-диметил-5-аминоурацила добавление метила в С(6)-положение усиливает прооксидантные свойства, способствуя генерации высокоактивных частиц, включая супероксид-анион/гидропероксил-радикал [331], в то время как для 5-гидрокси-аналога наблюдается повышение антиоксидантной эффективности, что подтверждается данными о снижении скорости цепных реакций окисления на 20.0–30.0% в модельных системах. Ранее для прогнозирования реакционной способности производных фенолов и ароматических аминов применялись термодинамические параметры, такие как энтальпия разрыва О–Н- или N–Н-связей и величина потенциала ионизации; тем не менее, установлено, что такой метод не гарантирует достаточной согласованности между расчётными значениями и эмпирическими результатами в случае производных пиримидин-4(3H)-она. Оптимальные показатели точности при моделировании энергетического барьера отрыва протона пероксильным радикалом в структурах на основе урацила получаются с использованием квантово-химического подхода SMD-M05/MG3S, где модель сольватации SMD интегрируется с мета-гибридным функционалом M05 и расширенным базисным набором MG3S, позволяя достигать погрешности в пределах 0.5-1.0 ккал·моль⁻¹ и лучше воспроизводить экспериментальные константы скорости в растворителях различной полярности.

2.2 Гидроксифураноны и пиран-4-оны

В последние два десятилетия природные антиоксиданты растительного происхождения стали объектом интенсивных междисциплинарных исследований в связи с их способностью эффективно подавлять окислительный стресс – один из универсальных патогенетических факторов хронических неинфекционных заболеваний. Избыточная продукция активных форм кислорода (АФК) и реакционноспособных азотсодержащих частиц инициирует цепные свободнорадикальные процессы, приводящие к повреждению основных классов биомолекул. Особо уязвимыми субстратами оказываются полиненасыщенные жирные кислоты фосфо- и

гликолипидов биомембран, а также липопротеины низкой плотности. Окислительная модификация этих структур сопровождается накоплением в кровотоке гидроперекисей липидов и их вторичных продуктов, в том числе эфиров окисленного холестерина, которые в настоящее время рассматриваются как надёжные биомаркеры раннего атерогенеза и дисфункции эндотелия сосудов [267]. Липидные субстраты особенно чувствительны к радикальному окислению: так, увеличение содержания эфиров холестерина в кровяной плазме [286] рассматривается как важный маркер атерогенных процессов и нарушений эндотелиальной регуляции [332].

В связи с этим особый интерес представляют ароматические и гетероциклические соединения природного происхождения, обладающие способностью прерывать цепи свободнорадикального окисления. Среди них важную роль играют производные фуран-3-она и пирановых структур. Ряд соединений этой группы, включая 4-гидрокси-5-метилфуран-3-он и его алкильные аналоги, демонстрируют выраженное ингибирующее действие в реакциях окисления липидов [281; 283]. Однако для многих представителей класса количественные кинетические характеристики их взаимодействия с пероксильными радикалами ранее оставались неизученными.

Сравнение антирадикальных свойств производных фуранона в модельных системах окисления линолеатов указывает на наличие у 4-гидрокси-5-метилфуран-3(2*H*)-она лишь умеренной активности. Его ингибирующий эффект существенно уступает действию аскорбиновой кислоты и её производных [282; 333], которые признаны эффективными протекторами липидов плазмы крови от окислительного стресса [334; 335]. Высказываются предположения, что количество гидроксильных групп в молекуле антиоксиданта является критическим фактором, который может определять его способность подавлять пероксидное окисление в биологически релевантных условиях.

Антиоксидантные свойства также характерны для некоторых пирановых систем [336]. Например, 3-гидрокси-2-метилпиран-4-он способен уменьшать накопление пероксидов в липидных матрицах в присутствии солей железа, тогда как замещение в 6-положении, напротив, не проявляет антиоксидантную активность [337]. Известно также, что экстракты женьшеня [338], богатые производными пиран-4-она [339], обладают антирадикальным действием в биологических моделях [340], что связывают преимущественно с присутствием 3-гидрокси-2-метилпиран-4-она [283].

Несмотря на накопленный разрозненный экспериментальный материал, сопоставимые количественные данные, позволяющие напрямую сравнивать кинетические параметры различных фуранонов и пиранов, были практически отсутствующими. В связи с этим была проведена серия исследований, направленных на установление их реакционной способности в условиях классических систем автоокисления углеводов.

В качестве модельного процесса использовано ингибированное окисление стирола, инициируемое 2,2'-азобисизобутиронитрилом в хлорбензоле и ацетонитриле. В рамках экспериментов изучены 2-гидрокси-3-метилциклопент-2-ен-1-он, два представителя гидроксифуран-3-онов различной структуры, а также 3-гидрокси-2-этилпиран-4-он. Установлено, что исследуемые соединения не расходятся в условиях отсутствия кислорода либо при его присутствии без инициатора, что позволяет считать, что их превращение связано именно с взаимодействием с $\text{ROO}^\bullet$ -радикалами.

Для количественного анализа использована манометрическая регистрация поглощения кислорода (Рисунок 2.11). На основании полученных данных определены стехиометрические коэффициенты ингибирования и рассчитаны константы скорости реакций захвата пероксильных радикалов (Таблица 2.10).

2.2.1 Энергия диссоциации О–Н связей в гидроксифуранонах и пиран-4-онах

Для первичной оценки [52; 271] возможности применения этих соединений в качестве ингибиторов свободнорадикального окисления органических соединений проведены расчёты прочности О–Н-связей в ряде гидроксифуранонов и пирановых производных с применением композитного метода G4 и функционала M06-2X/MG3S (Рисунок 2.10). Эти уровни теории обеспечивают высокую точность воспроизведения термодимических параметров [330; 341]

Композитный метод G4, обладающий точностью (<1 ккал·моль⁻¹), был использован для высокоточного определения газозависимых энергий диссоциации О–Н-связей в ряду биологически значимых фураноновых антиоксидантов.

Наименьшее значение BDE получено для аскорбиновой кислоты (Рисунок 2.10), что находится в превосходном согласии с наиболее надёжным экспериментальным значением 78.0 ккал·моль⁻¹ [342].

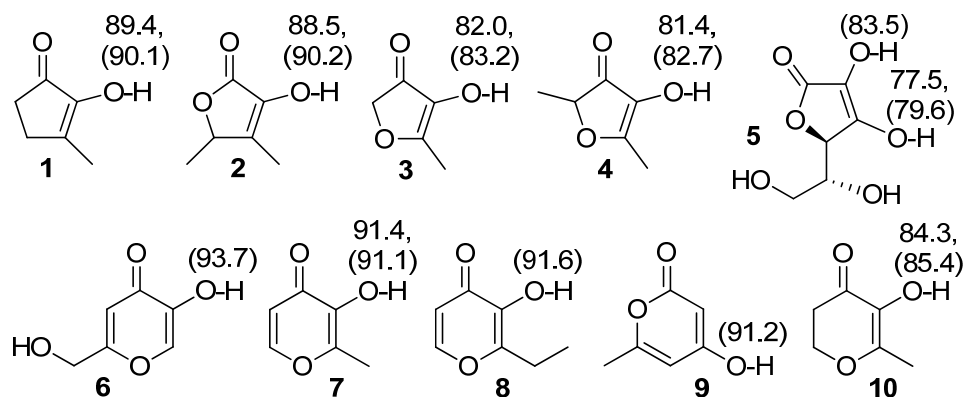


Рисунок 2.10 – Значения энтальпий разрыва О–Н-связей (298 К) для ряда производных фуранонов и пирановых соединений, полученные на основе расчётов методами G4 и M06-2X/MG3S. В скобках указаны результаты, определённые вторым методом.

Замена одной из гидроксильных групп на метильный заместитель (переход от аскорбиновой кислоты к сотолону) сопровождается увеличением BDE O–H связи примерно на 5 ккал·моль⁻¹. В то же время присутствие или отсутствие атома кислорода во втором кольца (сотолон vs. 4-гидрокси-5-метилфуран-3(2*H*)-он, кленовый лактон) практически не отражается на величине BDE и находится в пределах методической погрешности.

Полученные результаты подтверждают, что основным структурным фактором, определяющим термодинамическую лёгкость отрыва атома водорода в данном ряду, является наличие фрагмента C(O)-CR=CR-O-, обеспечивающее эффективную делокализацию неспаренного электрона в образующемся радикале.

Среди пятичленных гетероциклов наиболее близкие к аскорбиновой кислоте значения энергии разрыва O–H-связи выявлены у 4-гидрокси-5-метилфуран-3-она и клубничного фуранона. Для пионовых производных ситуация иная: лишь дигидромальтол демонстрирует относительно низкую прочность O–H-связи, тогда как для остальных представителей класса энергия разрыва превышает 88 ккал·моль⁻¹. Такие значения указывают на крайне ограниченную способность этих соединений тормозить радикально-цепные процессы [52; 271].

Следовательно, из данного набора соединений наиболее интересным с точки зрения оценки антиокислительного действия (если не учитывать аскорбиновую кислоту) является клубничный фуранон, демонстрирующий минимальную прочность O–H-связи. По величине энергии диссоциации он сопоставим с классическим фенольным ингибитором 2,6-дитретбутил-4-метилфенолом, для которого этот параметр равен 81.7 ккал·моль⁻¹ [342]. Однако следует учитывать, что показатель прочности связи является ориентировочным и не всегда корректно отражает реальную кинетику взаимодействия с пероксильными радикалами [271]. Несмотря на близкие показатели энергии разрыва O–H-связи у α -токоферола (78.5 ккал·моль⁻¹) и аскорбиновой кислоты (78.0 ккал·моль⁻¹) [342], кинетические параметры этих соединений в процессах взаимодействия с пероксильными радикалами отличается на порядок и более. В хлорбензоле значения соответствующих констант скорости достигают 3.2×10^6 и 1.4×10^5 М⁻¹·с⁻¹ [276; 287; 343], что отражает влияние механистических особенностей: преобладание атомарного переноса протона (HAT) в случае токоферола, обеспечивающего более низкий энергетический барьер, по сравнению с одноэлектронным переносом (SET) для аскорбата, где скорость реакции дополнительно модулируется сольватационными эффектами в неполярной среде. Такие расхождения подчёркивают необходимость комплексного учёта как термодинамических параметров (включая BDE), так и кинетических факторов при анализе реакционной способности.

Механизмы антиоксидантного действия соединений ряда аскорбиновой кислоты в неводных средах были детально изучены ранее. Установлено, что лимитирующей стадией процесса ингибирования в данных условиях выступает элементарный акт переноса водородного

атома при взаимодействии субстрата с пероксильными радикалами [287; 343]. Показано, что в PhCl и CH₃CN аскорбиновая кислота проявляет активность ингибитора среднего уровня, характеризуясь константами скорости 8.4×10^4 и $1.4 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$. Для клубничного фуранона можно предположить аналогичную либо несколько меньшую скорость реакции.

2.2.2 Кинетические параметры при ингибировании окисления

Для экспериментального определения соответствующих констант была выбрана классическая модель – автоокисление стирола, инициируемое АИБН, в PhCl и CH₃CN. Эта система позволяет измерять константы скорости с пероксильными радикалами в широком диапазоне ($3.1 \times 10^3 - 6.0 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$) [276]. Применение именно этих растворителей обусловлено тем, что для них накоплен значительный объём сравнимых данных по реакционной способности широкого круга ингибиторов [52; 271], что обеспечивает корректность сопоставления и подтверждается данными импульсного радиолиза [276; 344].

Введение 4-гидрокси-5-метил-2,3-дигидрофуран-3-она (клубничного фуранона) в инициированное автоокисление стирола (4.3 М, АИБН $5 \cdot 10^{-2}$ М, 50 °С, хлорбензол) уже при концентрациях $\geq 3 \cdot 10^{-5}$ М вызывает существенное замедление потребления кислорода и появление чётко выраженного индукционного периода.

В идентичных условиях три других структурно близких фуранона:

- 4-гидрокси-5-метилфуран-3(2H)-он (кленовый лактон),
- 2-этил-3-гидрокси-4H-пиран-4-он (этилмальтол),
- 4-гидрокси-2,3-диметил-2H-фуран-5-он

в интервале концентраций $3 \cdot 10^{-5} - 2 \cdot 10^{-4}$ М практически не влияют на кинетику поглощения кислорода (отклонение $\leq 5\%$ от контроля).

По истечении индукционного периода скорость окисления полностью восстанавливается до значения, характерного для системы без добавок (Рисунок 2.11). Данное обстоятельство свидетельствует о том, что продукты окисления клубничного фуранона не обладают сколько-нибудь заметной ингибирующей активностью.

Расчёт кинетических характеристик проводился на основе традиционной схемы радикально-цепного окисления (раздел 4.2.3).

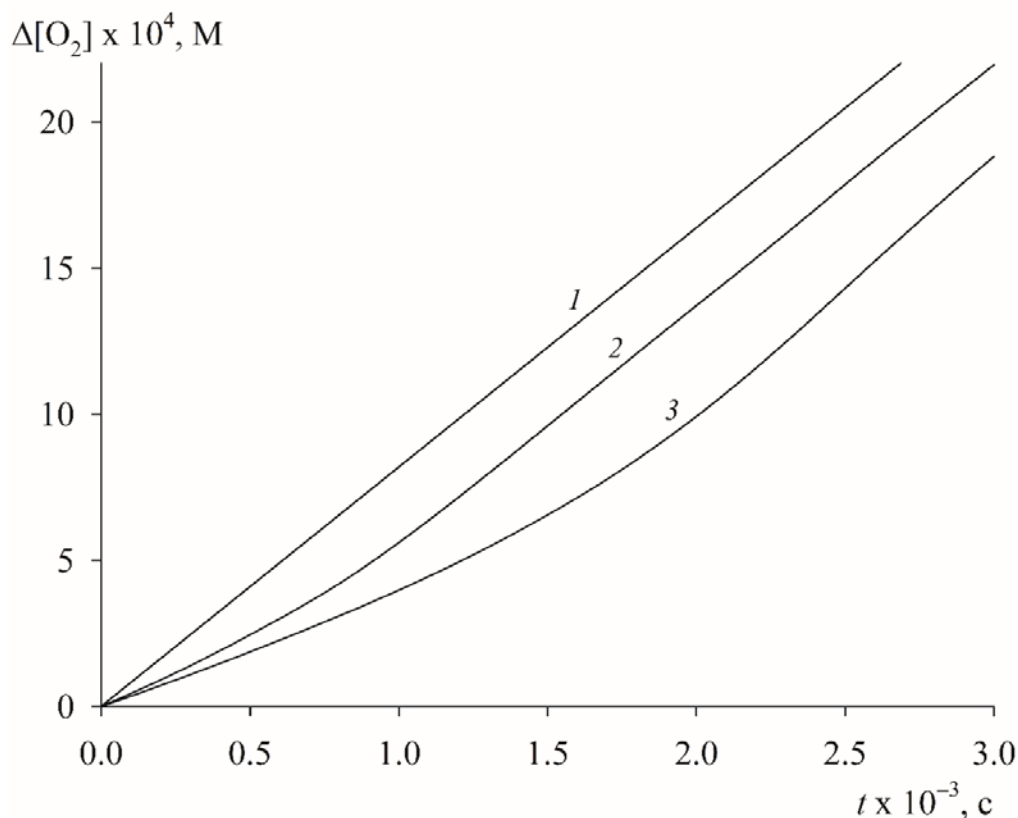


Рисунок 2.11 – Кинетические зависимости поглощения кислорода в ходе автоокисления стирола при добавлении клубничного фуранона. Условия эксперимента: растворитель – PhCl $[\text{Стирол}]_0 = 1.7 \text{ M}$, температура 310 K, $w_i = 1.22 \times 10^{-8} \text{ M s}^{-1}$: 1 - без ингибитора, 2 - $[\text{Клубничный фуранон}]_0 = 3.0 \times 10^{-5} \text{ M}$, 3 - $[\text{Клубничный фуранон}]_0 = 8.8 \times 10^{-5} \text{ M}$.

По экспериментальным кривым поглощения кислорода определяли начальную скорость процесса (w) и продолжительность индукционного периода (t_{ind}). В отсутствие ингибитора длина цепи, рассчитанная как $\nu = w/w_i$ (где w_i – скорость инициирования), составляла 67 в PhCl и 77 в CH_3CN . Добавление клубничного фуранона приводило к существенному укорочению цепей; при концентрации $1.7 \times 10^{-4} \text{ M}$ значение ν в обоих растворителях снижалось до 19. Таким образом, в исследованном интервале концентраций $(0.3 \div 1.7) \times 10^{-4} \text{ M}$ процесс сохраняет цепной характер.

На основании зарегистрированных кинетических кривых вычисляли степень торможения F как описано выше в предыдущих главах. Итоговые константы скорости взаимодействия с пероксильными радикалами и стехиометрические параметры приведены в таблице 2.10.

Экспериментально определённая бимолекулярная константа скорости реакции клубничного фуранона в системе радикально-цепного окисления стирола составляет $2.7 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (323 K). Указанная величина уступает аналогичным показателям для аскорбиновой кислоты и её структурных аналогов [287], для которой $k_{\text{инг}} = 1.4 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, но близка к ионолу, в аналогичных условиях [276]. Величины f демонстрируют сходство с параметрами для производных аскорбиновой кислоты (0.15 в PhCl и 1.0 в MeCN [287; 343]), что обусловлено

механизмом одноэлектронного переноса с последующей возможной регенерацией реакционноспособных интермедиатов, и существенно ниже, чем для ионола (2.0 [276]). Низкие величины f , вероятно, связаны с побочными процессами после отрыва водорода от ингибитора, подобные процессы обсуждаются и для других ингибиторов, например, аскорбиновой кислоты и её производных [271; 287; 343].

Таблица 2.10 – Кинетические характеристики взаимодействия 4-гидрокси-2,5-диметил-3(2H)-фуранона с пероксильными радикалами. Условия: $[\text{PhCHCH}_2]_0 = 1.7 \text{ M}$, $T = 310 \text{ K}$.

Растворитель	$k_7 \times 10^{-4}, \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$	f
Ph–Cl	2.7 ± 0.4	0.17 ± 0.05
CH ₃ –CN	2.1 ± 0.4	0.66 ± 0.05

2.2.3 Квантово-химическое моделирование

Помимо экспериментальных кинетических измерений выполнено квантово-химическое моделирование лимитирующей стадии ингибирования – переноса протона от гидроксильной группы в четвертом положении 4-гидрокси-5-метил-2,3-дигидрофуран-3-она к модельному пероксильному радикалу. Моделирование проводилось как в газовой фазе, так и в PhCl и CH₃CN. Для расчётов применяли метод (SMD)-M05/MG3S [290], как и в предыдущих главах. Полученные данные представлены в таблице 2.11 и на рисунке 2.12.

Таблица 2.11 – Основные геометрические параметры и энтальпия активации реакции отрыва атома водорода *трет*-бутил пероксильным радикалом от клубничного фуранона. Расчет (SMD)-M05/MG3S (углы даны в градусах).

Среда	$r(\text{O}-\text{H}), \text{ \AA}$	$r(\text{H}-\text{OO}), \text{ \AA}$	$r(\text{OO}), \text{ \AA}$	$\angle(\text{OHO})$	$\angle(\text{CCOH})$	$\Delta H^\ddagger_{298},$ ккал·моль ⁻¹
Газовая фаза	1.199	1.183	1.344	177.3	2.3	11.6
PhCl	1.120	1.255	1.333	169.9	62.3	8.8
MeCN	1.110	1.270	1.331	172.5	66.4	7.6 (8.5*)

Примечание – * - с прямым учетом сольватации

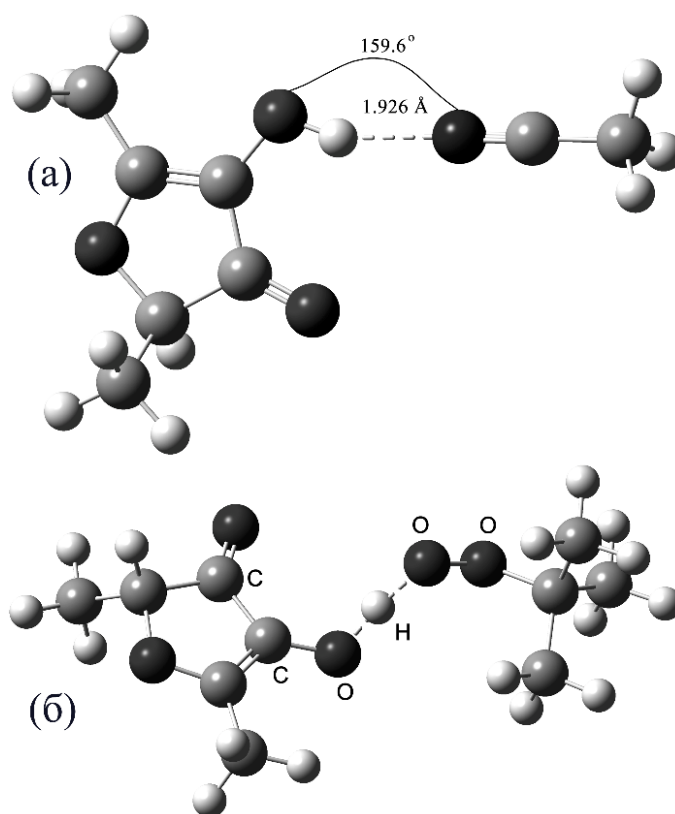


Рисунок 2.12 – а) Структура комплекса клубничного фуранона с ацетонитрилом, рассчитанная на уровне SMD(MeCN)–M05/MG3S.; б) Строение переходного состояния для реакции отрыва атома водорода радикалом *трет*-бутил пероксильным радикалом, полученное методом SMD(PhCl)–M05/MG3S.

Анализ структурных особенностей переходных состояний в газовой среде и в жидкой фазе демонстрирует, что основным отличием выступает трансформация диэдрального угла между гидроксильной группой и плоскостью кольца.

Оценка влияния сольватации на прочность внутримолекулярной связи между гидроксильной группой и карбонильным центром показала её чувствительность к природе растворителя. Если в вакууме энергия этой связи достигает 6.2 ккал·моль⁻¹, то в хлорбензоле она снижается до уровня 3.0 ккал·моль⁻¹ (моделирование SMD–M05/MG3S). Указанное снижение стабилизирующего эффекта в растворителе свидетельствует о конкуренции между внутри- и межмолекулярными взаимодействиями, что характерно для полярных органических соединений.

Отмеченные изменения соответствуют типичным закономерностям влияния растворителей на внутримолекулярные водородные связи, например, в енольных формах соединений: в средах с низкой полярностью, сопоставимых с хлорбензолом ($\epsilon = 5.6968$), происходит частичное экранирование взаимодействия диэлектрическим полем растворителя, что приводит к уменьшению прочности связи на 40–60 % по сравнению с газовой фазой. Аналогичные эффекты

продемонстрированы для родственных систем, включая малональдегид [345] и енольные формы β -дикетоннов [346; 347].

Подобные сольватационные влияния подчёркивают необходимость учёта межмолекулярных взаимодействий при прогнозировании реакционной способности антиоксидантов, поскольку ослабление внутримолекулярной Н-связи потенциально повышает доступность гидроксильной группы для взаимодействия с пероксильными радикалами в жидкофазных процессах.

Сходная динамика ранее фиксировалась в случае производных 5-гидроксиурацила [331]. Параметры энтальпии активации в хлорбензоле демонстрируют хорошую корреляцию с данными для 5-гидрокси- и 5-амино-1,3-диметилурацилов (Рисунок 2.9). Это может свидетельствовать в пользу отрыва Н-атома как лимитирующей стадии процесса.

При использовании только неспецифической модели сольватации получена заниженная величина энтальпии активации ($7.6 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$ в CH_3CN), что противоречит почти одинаковым константам скорости в $\text{CH}_3\text{—CN}$ и Ph—Cl . Однако включение в модель специфического взаимодействия О—Н-группы с молекулой $\text{CH}_3\text{—CN}$ приводит к значению, близкому к расчётному для Ph—Cl (Таблицы 2.10, 2.11). Специфическая сольватация гидроксильных групп в $\text{CH}_3\text{—CN}$ уже отмечалась в литературе как фактор, уменьшающий реакционную способность антиоксидантов в этом растворителе [322].

Сравнение вычисленных значений прочности О—Н-связей в серии фуран-3-онов и пиранов (Рисунок 2.10), установленных с применением подходов G4 и M06-2X/MG3S, указывает на то, что минимальные величины энтальпии диссоциации присущи структурам 4-гидроксифуран-3-онов. Определённая экспериментально бимолекулярная константа скорости взаимодействия пероксильных радикалов с наиболее кинетически активным представителем анализируемой группы соединений – 4-гидрокси-2,5-диметилфуран-3-оном, установленная в модельной системе инициированного окисления стирола, демонстрирует близкие значения к ионолу в аналогичных условиях. Стехиометрический коэффициент ингибирования для фуранового аналога существенно ниже (в 11.0 раза в PhCl и в 3.0 раза в CH_3CN), что отражает ограниченную способность к захвату пероксильных интермедиатов на одну молекулу по сравнению с фенольным соединением, где f обычно достигает 2.0 благодаря последовательному механизму с формированием стабильного хинонного продукта [276]. Выявленные закономерности акцентируют внимание на фундаментальных различиях в реализации антиоксидантного потенциала изученных соединений. Для ионола определяющим механизмом является энергетически доступный перенос атома водорода с последующей кросс-рекомбинацией с пероксильным радикалом. Напротив, 4-гидрокси-2,5-диметил-3(2H)-фуранон демонстрирует двойственную (амбивалентную) природу. В биологических системах он эффективно подавляет

перекисное окисление липидов и образование гидропероксидов эфиров холестерина, превосходя по ингибирующей способности аскорбиновую кислоту. Однако, как указывается в работах [282; 348], в присутствии ионов металлов переменной валентности или супероксид-анион-радикала ($O_2^{\bullet-}$) данный фуранон может проявлять прооксидантные свойства, что типично для многих антиоксидантов [271; 323].

Такие особенности подчёркивают различия в механизмах антиоксидантного действия: для ионола доминирует перенос водорода с низким энергетическим барьером и последующим присоединением пероксильного радикала [52; 271], в то время как 4-гидрокси-2,5-диметил-3(2*H*)-фуранон проявляет комбинированную про- и антиоксидантную активность, ингибируя пероксидацию липидов и образование гидропероксидов холестерилвых эфиров в плазме крови, превосходя по этому показателю аскорбиновую кислоту, но с потенциальным прооксидантным эффектом в присутствии переходных металлов или $O_2^{\bullet-}$, как установлено в исследованиях его роли в подавлении окислительного стресса в биологических системах [282; 348].

Кинетические характеристики позволяют заключить, что 4-гидрокси-2,5-диметилфуран-3-он не может быть использован для ингибирования свободно радикального окисления, в особенности в средах с низкой полярностью. В растворителях с большей полярностью его эффективность возрастает, но сохраняет ограниченный характер.

Расчётная величина энергии активации, полученная с применением методики SMD(PhCl)–M05/MG3S, согласуется с результатами моделирования для аналогов 5-гидрокси- и 5-аминоурацила, что косвенно подтверждает общность механизма взаимодействия указанных неароматических гетероциклов с пероксильными радикалами. В частности, данный подход обеспечивает точность оценки высоты барьера переноса атома водорода в пределах 0.5–1.5 ккал·моль⁻¹, как показано в исследованиях кинетики ингибирования для производных 1,3-диметилурацила, где атака $ROO^{\bullet}$ преимущественно направлена на N–H- или O–H-связи с энергией активации около 5.8–10.0 ккал·моль⁻¹, в зависимости от заместителя в позиции 5 кольца.

Анализ сопоставления значений энтальпии активации, вычисленных в рамках моделей неспецифической (континуумной) и специфической (с учётом дискретных молекул растворителя) сольватации, с логарифмом эмпирически определённой константы скорости реакции ингибитора с пероксильными радикалами, иллюстрирует необходимость использования методологии, интегрирующей конкретные межмолекулярные взаимодействия с растворителем для точного описания активности O–H-групп в структурах на основе 4-гидроксифуран-3-она в ацетонитриле. Это обусловлено тем, что в полярных средах, таких как CH_3CN ($\epsilon = 35.688$), специфическая сольватация, включая образование водородных связей между растворителем и O–H-фрагментом, приводит к изменению энергетического барьера по сравнению с газовой фазой или неспецифическими моделями, что лучше коррелирует с экспериментальными данными. К

похожим выводам пришли авторы работ изучавшие моделирование фенольных антиоксидантов с учётом кластеров растворителя (до 5 молекул) [349; 350].

2.3 Эдаравон (3-Метил-1-фенил-2-пиразолин-5-он, Радикава), синтез и реакционная способность его аминопроизводных

Пятичленные гетероциклические соединения, содержащие N–N фрагмент в кольце, представляют собой значительный класс органических молекул, известных своей выраженной биологической активностью [351], включая антиоксидантные свойства [352; 353]. Среди них 3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-он (эдаравон) выделяется как мощный антиоксидант и нейропротектор, используемый в лечении ишемического инсульта и бокового амиотрофического склероза [353; 354]. Антиоксидантная активность эдаравона приписывается его способности к захвату свободных радикалов [355], в основном через перенос атома водорода, что связано с прочностью соответствующей C–H связи, как отмечено в [356]. Производные эдаравона, в частности аминные аналоги, привлекают внимание из-за их потенциала к повышению антиоксидантной активности и снижению токсичности. Например, синтез 4-аминопиразол-5-олов, описанный в [357], продемонстрировал превосходную антиоксидантную активность по сравнению с эдаравоном в тестах ABTS, FRAP и ORAC, наряду с более низкой цитотоксичностью.

Тем не менее, величины энергии диссоциации связи и потенциала ионизации, несмотря на их значимость, выступают только в качестве начальных индикаторов при анализе реакционной способности ингибитора [52; 358]. Данный аспект подтвержден экспериментальными данными на модели радикально-цепного окисления ингибированного пиримидин-4(3*H*)-онами, содержащих 5-гидрокси- и 5-аминозаместители [330; 359].

В связи с этим данный раздел посвящен разработке синтеза и исследованию антиоксидантной активности эдаравона и его аминных аналогов, в частности 3-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-5-ола, 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-3-ола и его синтетического предшественника – 2-циано-*N'*-фенилацетогидразида. Был предложен новый синтез, позволяющий получать более высокий выход чем в литературе, определены константы скорости полученных соединений в реакциях с пероксильными радикалами тетрагидрофурана, а также стехиометрические коэффициенты ингибирования. Квантово-химические расчеты были использованы для объяснения наблюдаемых тенденций, предоставляя дополнительную информацию о таутомерных формах и механизме антиоксидантного действия.

2.3.1 Высокобарический путь в синтезе 5-амино-3-гидрокси-1-фенил-1*H*-пиразола

Пятичленные азотсодержащие гетероциклы представляют собой одну из ключевых платформ современной медицинской химии, органического синтеза и технологий создания функциональных материалов. Особое место среди них занимают производные пиразола, структурный фрагмент которого, входит в состав широкого спектра биологически активных соединений, фармацевтических субстанций, агрохимикатов, флуоресцентных меток, координационных комплексов, а также материалов для молекулярной электроники [351; 360; 361; 362]. Значительный исследовательский интерес к этим соединениям обусловлен сочетанием высокой химической доступности предшественников и выраженной биофармацевтической активности, включающей антибактериальные, противоопухолевые, антиоксидантные, противовирусные, противовоспалительные и нейропротекторные свойства [351; 362].

Среди функциональных производных пиразолов особенно востребованными являются молекулы, содержащие аминные и гидроксильные группы. Они служат ключевыми синтонами для дальнейших реакций конденсации, функционализации, образования бициклических систем, хелатирующих лигандов и фармакофорных структур [351; 362]. Одним из наиболее перспективных структурных фрагментов является 5-амино-3-гидрокси-1-фенил-1*H*-пиразол, который используется при создании:

- гибридных гетероциклов (пиранопиразолы, пиразолопиримидины, хроменопиразолы и др.);
- биологически активных соединений с комбинированным фармакофором;
- лигандов координационных комплексов металлов;
- сенситизаторов, флуорофоров и материалов для органической электроники.

Несмотря на высокую значимость указанных соединений, существующие методы их получения обладают существенными ограничениями. Классический подход к взаимодействию этилцианоацетата с фенилгидразином описан во многих работах [363; 364; 365; 366; 367], однако в подавляющем большинстве случаев приводит к образованию 3-амино-1-фенил-5-пиразолонa – продукта пути А (см. также [279; 368; 369; 370; 371; 372]). Даже в оптимизированных условиях, включая использование микроволнового излучения [369], выход целевого продукта не превышает 79% для пиразолонa и 39% для 5-амино-3-гидроксипиразола [370]. Альтернативный подход, основанный на использовании цианоацетилхлорида [372], характеризуется низким общим выходом (~18%) и требует применения агрессивных реагентов.

Таким образом, существующие методы синтеза 5-амино-3-гидрокси-1-фенил-1*H*-пиразола характеризуются низкими выходами, ограниченной селективностью, использованием кислотных хлоридов, жёстких условий и экологическими проблемами, что противоречит

современным тенденциям развития зелёной химии [360]. В связи с этим представляет особый интерес применение высокого давления в качестве фактора, оказывающего влияние на кинетику нуклеофильных реакций: оно способствует снижению энергии активации, подавлению побочных процессов и позволяет осуществлять реакции без использования растворителей и катализаторов. Высокобарические методы синтеза успешно используются в создании функциональных материалов и координационных соединений [373; 374], однако их применение в химии пиразолов изучено недостаточно.

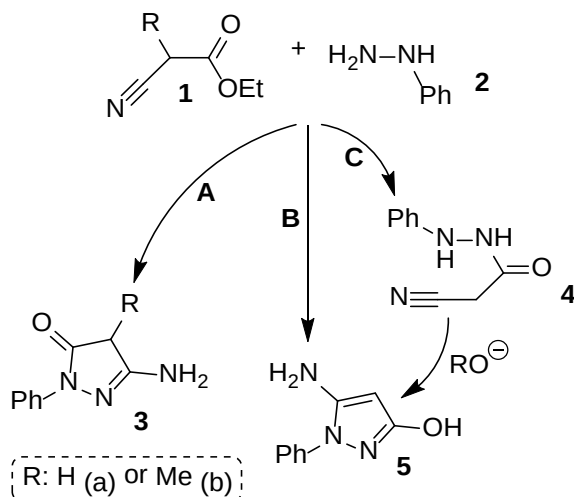


Рисунок 2.13 – Синтез производных 3-амино-1-фенил-5-пиразолона и 5-амино-3-гидрокси-1-фенил-1*H*-пиразола (см. также таблицу 2.12).

Таблица 2.12 – Литературные данные о выходе продуктов реакции этилцианоацетата с фенилгидразином (Рисунок 2.13).

№	Условия проведения реакции	Выход, % (Продукт)	Лит.
1	EtONa, EtOH, 78 °C, 7-16 ч.	43-71 (3a)	[279; 368; 369; 370; 371; 372]
3	AcOH, 117°C, 8 ч.	(3a) ^a	[368]
2	EtOH, MWI, 80 °C, 5 мин.	79 (3a)	[369]
4	CHCl ₃ , 61 °C, 6 ч.	71 (4a)	[279]
5	1,4-Диоксан, 110 °C, 17 ч.	39 (5b)	[370]
6	EtOH, NaHCO ₃ , 80 °C, 5 ч.	(4a) ^a	[371]

Примечание – (a - выход не приведен.

Цель настоящей главы – обосновать и продемонстрировать эффективность высокобарического подхода на примере двухстадийного синтеза 5-амино-3-гидрокси-1-фенил-1*H*-пиразола, включающего: высокоселективное образование 2-циано-*N'*-фенилацетогидразида при 7–10 кАтм, с последующей циклизацией в присутствии основания.

Реакции конденсации фенилгидразина с активированными производными β-дикарбонильных систем и цианокарбонильных соединений представляют собой один из фундаментальных подходов к синтезу пиразолов и их функциональных аналогов. Начиная с классических работ Conrad и Weissberger [365; 366], химическая природа этой трансформации изучается более века. Тем не менее, несмотря на развитие квантовой химии и методов селективного активирования реагентов, проблема направленного получения 3-гидрокси-5-аминопиразолов остаётся нерешённой.

Применение этилцианоацетата в качестве синтона обусловлено сочетанием двух ключевых элементов реакционной способности:

- наличием активированного метиленового центра $\text{CN}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OR}$;
- присутствием двух гетероакцепторных групп, обеспечивающих возможность конкурентных путей нуклеофильной атаки.

Фенилгидразин, в свою очередь, способен реагировать по двум атомам азота, что создаёт несколько альтернативных путей образования интермедиатов:

- атака по терминальному атому $\text{H}_2\text{N}-\text{NHPh}$,
- атака по внутреннему атому $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{Ph}$,
- образование амидных гидразидов с последующей циклизацией.

Согласно современным представлениям физической органической химии, внешнее давление способен существенным образом модифицировать реакционный профиль процесса, изменяя: энергию активации, объем активированного комплекса ($V^\ddagger$), относительную стабильность переходных состояний.

Высокое давление снижает объем переходного состояния и ускоряет реакции, сопровождающиеся отрицательными значениями $\Delta V^\ddagger$, что характерно для процессов нуклеофильного присоединения по карбонильным группам. Нуклеофильная атака фенилгидразина по карбонильной группе этилцианоацетата как раз относится к подобным реакциям.

Кроме того, высокое давление оказывает решающее влияние на конкурирующие пути, подавляя те, в которых образуются более высокоэнтропийные или объёмные переходные состояния. Эта особенность позволяет управлять селективностью без изменения химической природы реагентов и без введения катализаторов – что соответствует принципам зелёной химии.

Был исследован альтернативный метод с применением высокого давления до 10 катм при 35 °С с использованием различных растворителей без добавления катализаторов. Результаты этих экспериментов подробно представлены в таблице 2.13.

Таблица 2.13 – Выходы продуктов реакции между этиловым эфиром цианоуксусной кислоты и фенилгидразином при различных экспериментальных условиях при эквимольном соотношении реагентов.

№	Условия реакции	Выход, %
1	Без растворителя, 1 атм, 35°С, 8 ч.	0 (3a), 0 (4a), 0 (5a)
2	Без растворителя, 5 катм, 35°С, 8 ч.	19 (4a) ^(б)
3	Без растворителя, 7 катм, 35°С, 8 ч.	95 (4a) ^(в)
4	Без растворителя, 10 катм, 35°С, 5 ч.	96 (4a) ^(в)
5	Толуол/реагенты 9/1, ^(а) 7 катм, 35°С, 8 ч.	94 (4a) ^(в)
6	MeOH/реагенты 9/1, ^(а) 7 катм, 35°С, 8 ч.	95 (4a) ^(в)
7	EtOH/реагенты 9/1, ^(а) 7 катм, 35°С, 8 ч.	95 (4a) ^(в)
8	EtOH/реагенты 9/1, ^(а) EtONa, 1 атм, 78°С, 12 ч.	70 (3a) ^(в)
9	<i>t</i> -BuOMe/реагенты 9/1, ^(а) 7 катм, 35°С, 8 ч.	96 (4a) ^(в)
10	1,4-диоксан/реагенты 9/1, ^(а) 101°С, 1 атм, 17 ч.	35 (5a) ^(в)
11	1,4-диоксан/реагенты 9/1, ^(а) 7 катм, 35°С, 8 ч.	94 (4a) ^(в)

Примечание – (а - объёмное соотношение; (б - 20 % конверсия; (в - 99 % конверсия

При повышении давления в реакторе до 5 катм за счёт перемещения поршня, после выдержки реакционной смеси в течение 6 часов не было зарегистрировано заметного падения давления и образования продуктов (Таблица 2.13, запись 2). При дальнейшем увеличении давления до 7 катм с последующей фиксацией поршня наблюдалось постепенное снижение давления и образование продуктов реакции. Проведенные эксперименты показали, что при давлении 10 катм образуются те же продукты, что и при 7 катм, однако время реакции при этом уменьшается. Независимо от выбора растворителя, повышение давления способствует протеканию реакции конденсации между карбонильной группой этилового эфира цианоуксусной кислоты и терминальным атомом азота фенилгидразина, что приводит к образованию 2-циано-*N'*-фенилацетгидразида с высоким выходом, достигающим 96 %. В дальнейшем этот продукт может быть легко циклизован в 5-амино-3-гидрокси-1-фенил-1*H*-пиразол под действием основания, такого как этоксид натрия в этаноле.

2-Циано-*N'*-фенилацетгидрид заслуживает более детального обсуждения. На основе спектров ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁵N, а также с использованием двумерных корреляционных спектров

$\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ и $\{^1\text{H}, ^{15}\text{N}\}$ HSQC, HMBC, а также $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ COSY-DQF, с включением $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ LR-HSQMBC для оценки дальних протон-углеродных констант спин-спинового взаимодействия, установлено, что соединение **4a** (Рисунок 2.13) существует в виде *Z*- и *E*-изомеров относительно амидной связи (Рисунок 2.14). Возможность существования этих двух изомеров также подтверждается высоким барьером вращения вокруг этой связи, который, согласно расчётам, на уровне SMD-M06-2X/MG3S, составляет 19.3 ккал·моль⁻¹. Величины констант спин-спинового взаимодействия между протоном и углеродом $^3J_{\text{HC}}$, по данным LR-HSQMBC экспериментов, а также их атрибуция к *E*- либо *Z*-изомерам демонстрируют совпадение с теоретически оцененными на уровне B3LYP/6-311++G(d,p)u+1s. В минорном изомере экспериментальное значение $^3J_{\text{HC}}$ для связи между протоном амидной группы H-1' и углеродом метиленового фрагмента составляет 5.0 Гц, что, опираясь на вычисленные константы спин-спинового взаимодействия протон-углерод, подтверждает наличие *E*-формы. Для преобладающего изомера в спектрах LR-HSQMBC и HMBC отсутствует кросс-пик H-1'/C2, что согласуется с расчетными значениями указанными в скобках на рисунке 2.14 и предполагает приближение $^3J_{\text{HC}}$ к нулевому значению.

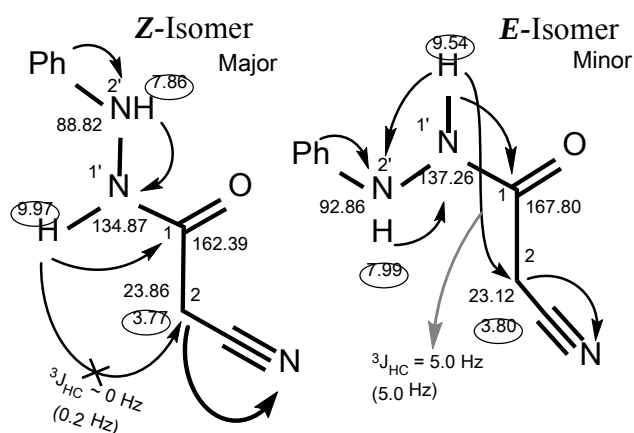


Рисунок 2.14 – Взаимодействия, наблюдаемые в двумерных корреляционных спектрах HSQC, HMBC и COSY-DQF *Z*- и *E*-изомеров 2-циано-*N'*-фенилацетгидразида.

Наблюдаемые различия в селективности, путь А (Рисунок 2.15) по сравнению с путями В или С, можно объяснить влиянием основания на механизм реакции. Чтобы ответить на этот вопрос, проведены квантово-химические расчёты энергетических барьеров для возможных направлений, первичной реакции между реагентами, представленных на рисунке 2.15.

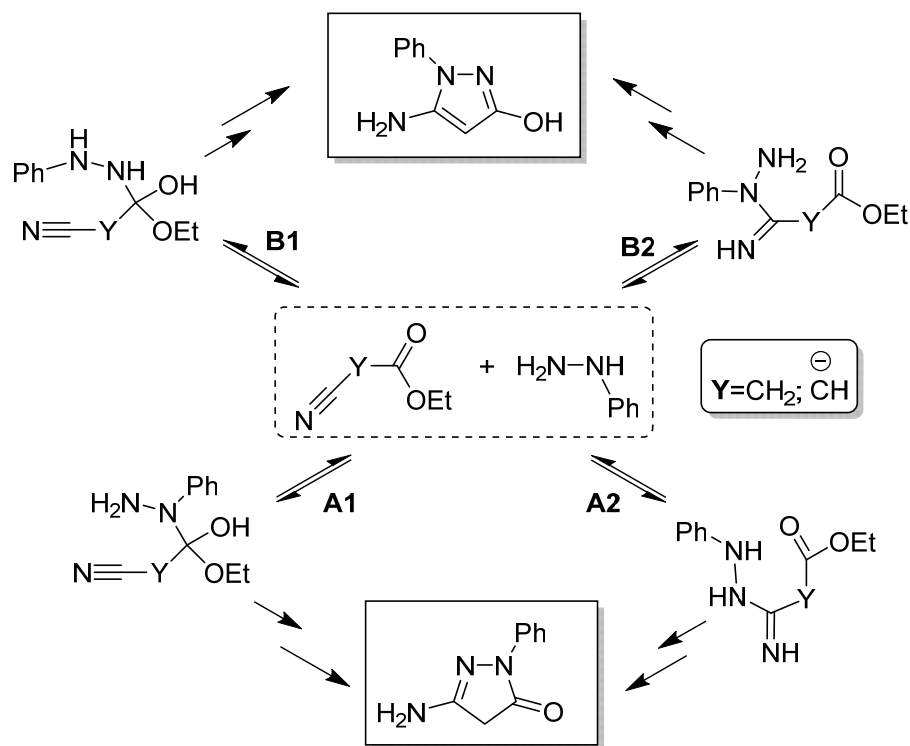
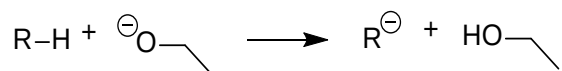


Рисунок 2.15 – Возможные направления реакции между фенилгидразином и этиловым эфиром цианоуксусной кислоты, определяющие селективность синтеза.

В условиях щелочного катализа (траектория А) отщепление протона приводит к росту электронной плотности на нуклеофиле, тем самым активируя его для последующего взаимодействия с электрофильным центром. Депротонированию могут подвергаться различные реакционные центры: как amino- или имино- группы фенилгидразина, так и метиленовый фрагмент этилцианоацетата. Высокая кислотность последнего обусловлена электроноакцепторным влиянием соседних нитрильной и сложноэфирной групп [375]. Тем не менее, квантово-химические расчеты (SMD–M06-2X/MG3S, этанол), направленные на оценку энтальпий образования анионов при их генерации под действием этоксид-иона,



показали, что наиболее благоприятным с энергетической точки зрения является путь, сопровождающийся образованием аниона 1-циано-2-этоксид-2-оксоэтан-1-ида со значением $\Delta H = -21.2$ ккал·моль⁻¹. Напротив, для фенилгидразина ΔH положительны для групп NH₂ и NH, и составляют 4.0 и 16.2 ккал·моль⁻¹ соответственно. Поэтому были рассмотрены варианты, включающие анион этилового эфира цианоуксусной кислоты, а также сценарии без образования анионных форм.

Таблица 2.14 – Относительная стабильность ($\delta\Delta H$) первичного продукта реакции и соответствующие энергетические барьеры (Рисунок 2.15).

Направление реакции	Y	$\delta\Delta H$, ккал·моль ⁻¹	$\Delta H^\ddagger$, ккал·моль ⁻¹	$\Delta G^\ddagger$, ккал·моль ⁻¹
A1	CH ₂	9.3	31.9	34.9
A2	CH ₂	0.0	38.8	41.8
B1	CH ₂	16.7	25.5	29.3
B2	CH ₂	22.5	36.0	39.2
A1	HC ⁻	22.5	40.9	44.3
A2	HC ⁻	0.0	56.9	59.4
B1	HC ⁻	18.4	56.7	58.7
B2	HC ⁻	3.8	56.6	61.8

Анализ данных таблицы 2.14 подтверждает превалирование кинетического фактора над термодинамическим. Основным маршрутам превращения соответствуют минимальные значения активационных барьеров. Так, при взаимодействии этилового эфира цианоуксусной кислоты с фенилгидразином (в отсутствие EtONa) доминирует путь B1 (Y = CH₂). Данный процесс, протекающий через атаку NH₂-группы по карбонильному центру эфира, характеризуется барьером 25.5 ккал·моль⁻¹, при этом термодинамическая стабильность возникающего продукта составляет 16.7 ккал·моль⁻¹. Альтернативные направления A1 и A2 (Рисунок 2.15), потенциально ведущие к иному изомерному составу, энергетически менее выгодны: их переходные состояния располагаются выше на 6.4 и 13.3 ккал·моль⁻¹ соответственно. Сходная картина наблюдается и для анионной формы (Y = HC⁻), где путь A1, обеспечивающий образование экспериментально регистрируемого продукта, является наиболее энергетически доступным. Таким образом, решающим фактором формирования продуктов выступает минимизация энергии активации, что прямо указывает на кинетическую природу контроля реакции.

Таким образом, в работе предложена новая оригинальная стратегия синтеза 5-амино-3-гидрокси-1-фенил-1*H*-пиразола, характеризующаяся повышенной эффективностью процесса. Реакцию осуществляли в условиях повышенного гидростатического давления до 10.0 кАтм как без растворителя, так и в присутствии ряда органических растворителей (метанол, этанол, толуол, трет-бутилметилэфир и 1,4-диоксан).

Применение высокого давления (7 катм) позволяет проводить синтез без растворителя и катализатора, обеспечивая выход 2-циано-*N'*-фенилацетгидразида до 96 %. Этот промежуточный продукт может быть превращен в 5-амино-3-гидрокси-1-фенил-1*H*-пиразол с выходами до 83 %

при использовании основного катализа. Разработанный метод обеспечивает синтез 5-амино-3-гидрокси-1-фенил-1*H*-пиразола с общим выходом до 80 %, что существенно превосходит существующие методы, дающие выходы не более 39 %.

Термодинамические характеристики, вычисленные методом SMD-M06-2X/MG3S, свидетельствуют о том, что реакция этилцианоацетата с фенилгидразином протекает преимущественно под кинетическим контролем, формируя продукты по путям с минимальными энергетическими барьерами. Отличия в селективности реакции (путь А по сравнению с путями В и С, см. рисунок 2.15) объясняются влиянием основания на механизм процесса.

2.3.2 Кинетика ингибирования свободно-радикального окисления тетрагидрофурана

Реакционная способность производных пиразолона и прекурсора (Рисунок 2.13) по отношению к пероксильным радикалам оценивалась с помощью ингибированного автоокисления тетрагидрофурана, инициированного АИБН при 37.0 °С. Ход реакции отслеживался по потреблению кислорода, типичные кинетические кривые, представленные на рисунке 2.16. Для количественной оценки активности ингибитора радикально-цепного окисления использовались два независимых параметра: константа скорости взаимодействия с пероксильными радикалами (k_7) и стехиометрический коэффициент ингибирования (f), отражающий число пероксильных радикалов, реагирующих с одной молекулой ингибитора. Эти параметры рассчитывались в соответствии с установленными протоколами [271; 344; 376]. Полученные значения параметров приведены в таблице 2.17.

Измеренные константы скорости взаимодействия тетрагидрофуран-2-ильного пероксильного радикала с изучаемыми соединениями показывают, что их антиоксидантная активность сопоставима с активностью 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола ($k_7 = 3.2 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$, $f = 1.9$ при 303 К в тетрагидрофуране). Наблюдаемое уменьшение стехиометрического коэффициента ингибирования (f) с увеличением концентрации соединения 1 (Рисунок 2.17) можно объяснить конкуренцией между двумя путями рекомбинацией радикала антиоксиданта и его кросс-рекомбинацией с пероксильным радикалом, как описано Тихоновым и соавт. [322]. При более высоких концентрациях эдаравона повышенный стационарный уровень радикалов ингибитора усиливает их взаимную терминацию, тем самым снижая видимое значение f . 3-Амино-1-фенил-5-пиразолон проявляет антиоксидантную активность примерно на порядок ниже чем остальные изученные соединения этого класса.

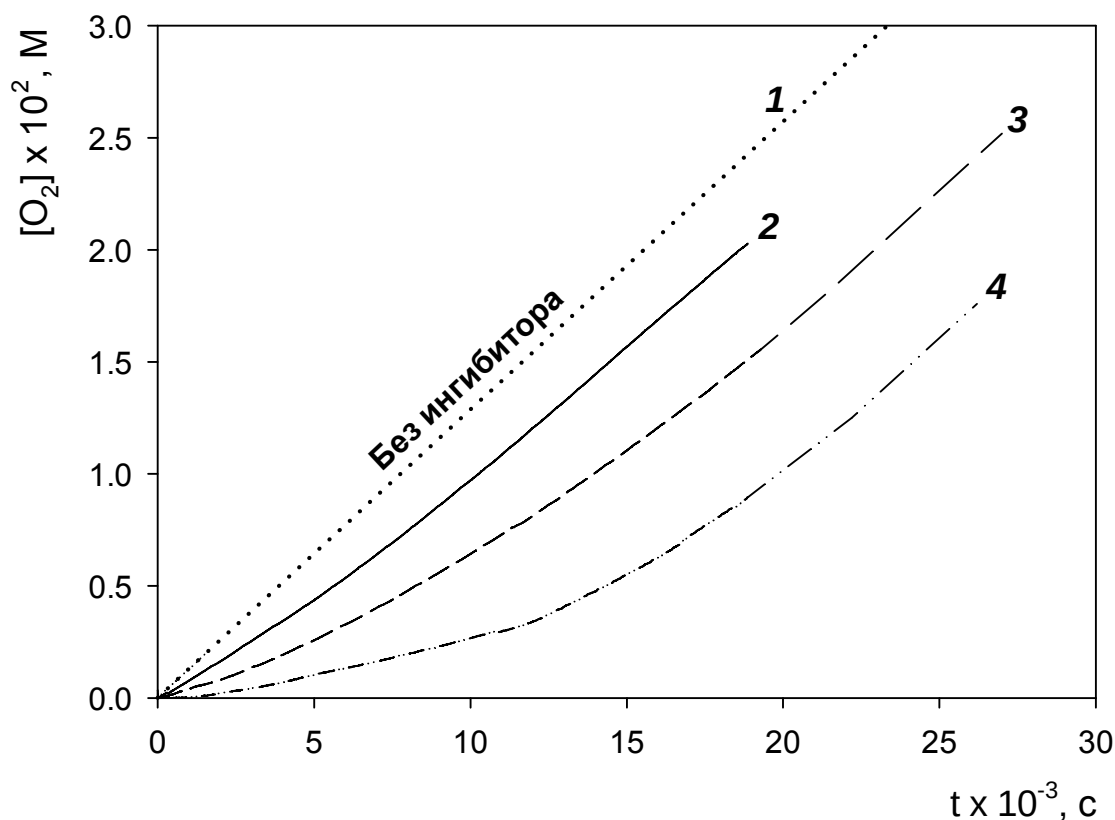
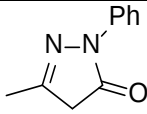
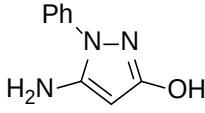
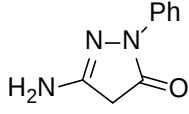
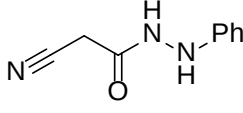


Рисунок 2.16 – Типичные кинетические кривые расходования кислорода при инициированном АИБН окислении тетрагидрофурана ($[\text{THF}]_0 = 12.35 \text{ M}$, $w_i = 2.3 \times 10^{-8} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, 309 K): (1) без ингибитора, (2) $[2\text{-Циано-}N'\text{-фенилацетгидразид}]_0 = 6.6 \times 10^{-5} \text{ M}$, (3) $[5\text{-амино-3-гидрокси-1-фенил-1H-пиразол}]_0 = 1.5 \times 10^{-4} \text{ M}$, (4) $[\text{Эдаравон}]_0 = 1.7 \times 10^{-4} \text{ M}$ (4).

Таблица 2.15 – Стехиометрические коэффициенты ингибирования и константы скорости реакции с пероксильными радикалами тетрагидрофурана при 309 K для производных пиразолона и прекурсора.

№.	Соединение	$fk_7, \text{M}^{-1} \text{c}^{-1}$	f
1		$(4.4 \pm 0.5) \times 10^4$	1.1-2.0*
2		$(2.7 \pm 0.5) \times 10^4$	1.1 ± 0.1
3		$(1.9 \pm 0.3) \times 10^3$	1.0 ± 0.3
4		$(2.4 \pm 0.3) \times 10^4$	1.1 ± 0.1

Примечание – * - зависит от концентрации соединения см. рисунок 2.17.

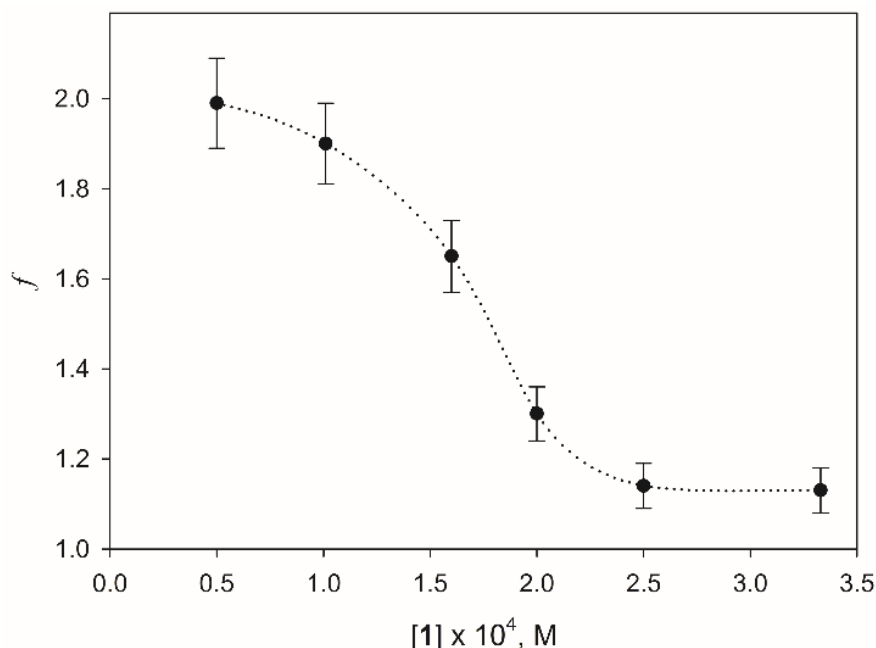


Рисунок 2.17 – Зависимость стехиометрического коэффициента ингибирования от концентрации эдаравона при АИБН-инициированном окислении тетрагидрофурана ($[\text{THF}]_0 = 12.35 \text{ M}$, $w_i = 2.3 \times 10^{-8} \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$, 309 K).

2.3.3 Механизм ингибирования окисления эдаравоном и его аминопроизводными

Механизм взаимодействия пероксильных радикалов эдаравоном ранее обсуждался в литературе, с предложением двух возможностей: перенос атома водорода (НАТ) и перенос электрона (SET). В случае НАТ должен наблюдаться значительный кинетический изотопный эффект. Чтобы проверить это, мы исследовали эффективность его ингибирования в смесях ТГФ–вода (5:1 по объему). Добавление H_2O вызвало лишь небольшое уменьшение константы скорости ингибирования до $(3.8 \pm 0.5) \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ с}^{-1}$, наиболее вероятно из-за усиленной сольватации ингибитора молекулами более полярного растворителя, этот феномен, ранее был описан для других антиоксидантов [271]. В противоположность этому, добавление D_2O привело к пятикратному уменьшению константы скорости ингибирования. Этот выраженный изотопный эффект поддерживает механизм на основе НАТ в этих условиях. Конечно, этот вывод зависит от системы: в водных растворах и особенно в присутствии оснований ожидается наличие анионных таутомерных форм. Они, вероятно, подвергаются окислению через путь SET, подобно поведению, известному для фенольных антиоксидантов [52; 271].

Производные пиразолона обычно существуют в различных таутомерных формах, относительная стабильность которых зависит от их структуры и среды растворителя [351; 352; 355]. Соответственно, исследуемые производные пиразола могут существовать в равновесии между несколькими таутомерными формами. Для идентификации преобладающих таутомеров

было проведено моделирование метода M06-2X/MG3S [377] в газовой фазе, тетрагидрофуране и воде, используя SMD модель [378]. Результаты расчетов потенциалов ионизации, энергии диссоциации самых слабых X–H связей ($X = C, O, N$) и относительной стабильности, представлены на рисунке 2.18.

Абсолютные энтальпии соединений и радикалов определялись с помощью уравнения:

$$H^{\circ}_{298} = E_{\text{total}} + \text{ZPE} + \text{TC},$$

где E_{total} – полная энергия молекулы, ZPE – энергия нулевых колебаний, TC – тепловая поправка к энтальпии от 0 до 298 К.

Энергии диссоциации связей X–H (D_{X-H}) в исследуемых соединениях рассчитывались с помощью уравнения:

$$D_{X-H} = \Delta H^{\circ}_r + D_{X-H}(\text{эталон}),$$

где $D_{X-H}(\text{эталон})$ представляет энергию диссоциации связи X–H эталонных соединений: $D_{N-H}(\text{PhNH}_2) = 91.5$ ккал моль^{–1} [274], $D_{O-H}(\text{PhOH}) = 86.7$ ккал моль^{–1} [273] и $D_{C-H}(\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2) = 111.2$ ккал моль^{–1} [379]. Энтальпия реакции (ΔH°_r) соответствует отрыву атома водорода от исследуемого соединения радикалом эталонного соединения с образованием эталонного соединения и соответствующего радикала исследуемого соединения.

Квантово-химические расчёты показывают, что эдаравон существует в трёх таутомерных формах 1a–1c (Рисунок 2.18), относительная стабильность которых зависит от растворителя. Таутомер 1a является наиболее стабильным во всех средах, хотя его доля уменьшается в ТГФ и воде, где таутомер 1b достигает 33%. Эти результаты согласуются с литературными данными [380], где наличие нескольких таутомеров было подтверждено спектроскопией ЯМР в растворе DMSO- D_6 .

Для экспериментальной проверки мы зарегистрировали спектры ЯМР соединения 1 в ТГФ- D_8 и D_2O . В ТГФ наблюдаются два набора сигналов. Первый соответствует таутомеру 1a, характеризующему резонансами группы CH_2 . Второй набор соответствует таутомерам 1b и 1c, которые находятся в быстром равновесии, приводящем к усреднённым сигналам или доминированию одной из этих форм. Молярное соотношение этих двух наборов составляет около 2:1, что выше ожидаемого от простой модели континуальной сольватации (Рисунок 2.18). Однако при учёте как континуальных, так и специфических эффектов сольватации рассчитанное соотношение (3:2, см. рисунок 2.18, значения $\Delta\Delta G$, помеченные звёздочкой) лучше согласуется с экспериментальными данными.

В D_2O также наблюдается смесь таутомеров. Можно выявить три сигнала CH_3 , но однозначное отнесение их индивидуальным таутомерам невозможно из-за близости сигналов и отсутствия резонансов протонов CH и CH_2 , которые подвергаются быстрому изотопному обмену с дейтерием растворителя в результате таутомерного равновесия.

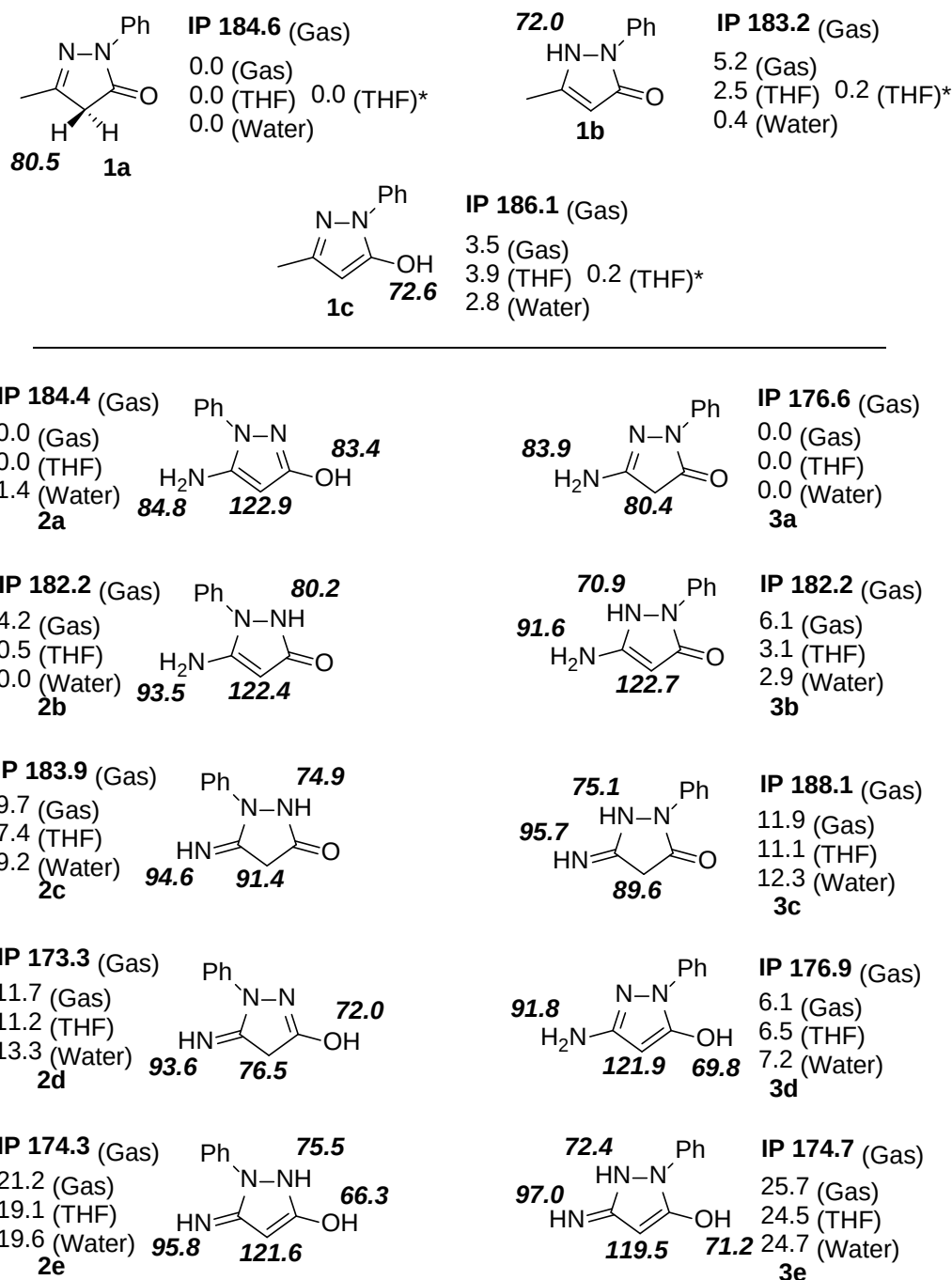


Рисунок 2.18 – Относительные свободные энергии Гиббса и потенциалы ионизации для таутомеров исследованных соединений в газовой фазе и растворе тетрагидрофурана при 25 °С, рассчитанные с использованием метода SMD-M06-2X/MG3S. Энергии диссоциации связей N–H, O–H и C–H, вычисленные на том же уровне теории в газовой фазе, показаны курсивом (все энергетические параметры приведены в ккал·моль⁻¹).

Каждый таутомер обладает слабыми связями X–H (X = C, N, O), которые могут способствовать его антиоксидантным свойствам по отношению к пероксильным радикалам. Потенциалы ионизации (IP) для всех таутомеров этих соединений, рассчитанные с

использованием метода SMD-M06-2X/MG3S, значительно выше, чем у витамина Е ($164.4 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$) [359], определённого на том же уровне теории. Учитывая высокие значения I_P и наблюдаемые константы скорости ингибирования в случае исследуемых соединений, механизм ингибирования, включающий перенос электрона в этих условиях маловероятен. Однако перенос электрона может происходить легче в анионных формах, которые демонстрируют I_P примерно на $85 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$ ниже. В противоположность этому, энтальпии диссоциации связей таутомеров эдаравона весьма благоприятны для механизма отрыва атома водорода. С целью углублённого изучения рассматриваемого механизма проведены расчёты термодинамических параметров переходных состояний, связанных с отрывом атома водорода от слабых связей $X-H$, для таутомерных форм (Таблица 2.16).

В газовой фазе соединения 2 и 3 преимущественно существуют в одной таутомерной форме: для 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-3-ола (соединение 2) это форма с группой $-NH_2$ в позиции 5 и группой $-OH$ в позиции 3 (таутомер 2a), в то время как для 3-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-5-она (соединение 3) это форма с группой $-NH_2$ в позиции 3 и кето-группой в позиции 5 (таутомер 3a). Однако для соединения 2, подобно эдаравону (соединению 1), наличие таутомера 2b, содержащего NH -группу в кольце, сильно зависит от растворителя. Расчёты показывают, что его доля увеличивается от 1.7% в газовой фазе до 91% в воде. Доли других таутомеров соединения 2 (например, 2c–2e) остаются ниже 0.1%. В противоположность этому, соединение 3 демонстрирует минимальную таутомерную взаимопревращаемость независимо от растворителя, с долей следующего наиболее стабильного таутомера (3b) не превышающей 0.7%. Хотя таутомеры 2c–2e и 3b–3e имеют низкие энергии диссоциации для связей $N-H$, $C-H$ и $O-H$, их высокие относительные свободные энергии Гиббса делают их существование в растворе пренебрежимо малым. С целью проведения дальнейшего теоретического анализа кинетики и реакционной способности методами квантовой химии, из всего набора возможных структурных изомеров были выделены наиболее термодинамически стабильные таутомерные формы. В частности, для субстрата 2 таковыми являются структуры 2a и 2b, в то время как для соединения 3 предпочтительной моделью послужила форма 3a. Аналогично эдаравону, указанные структуры характеризуются повышенными значениями потенциалов ионизации, что делает процессы электронного переноса с пероксильными радикалами маловероятными. В отношении этих таутомеров осуществлены расчеты молекулярных геометрий, а также энергетических параметров предреакционных ассоциатов с пероксильными радикалами тетрагидрофурана и переходных состояний, соответствующих отрыву атома водорода (Таблица 2.16).

Таблица 2.16 – Термодинамические и геометрические параметры ПС для таутомеров пиразола 1a–1c, 2a, 2b и 3a при атаке тетрагидрофуран-2-ильным пероксильным радикалом, рассчитанные с использованием метода SMD(THF)-M05/6-311+G(2df,2p) (энергии в ккал·моль⁻¹; длины связей в Å).

Таутомер	Связь	r _{X-H}	r _{H-OO}	$\Delta H^\ddagger_{298}$	$\Delta G^\ddagger_{298}$	ΔH_{298}	ΔG_{298}
1a	C ⁴ H ₂	1.3239	1.2336	18.2	21.7	0.7	1.0
1b	N-H	1.1590	1.3185	8.2	10.2	-7.2	-6.9
1c	O-H	1.1624	1.2141	9.1	10.9	-6.5	-6.3
2a	C ⁴ H	1.4800	1.1085	34.4	36.6	34.2	36.5
2a	O-H	1.1471	1.2425	11.8	11.1	-1.8	-4.2
2a	C ⁵ NH ₂	1.1678	1.2918	13.2	15.2	1.9	2.5
2b	N ² -H	1.1693	1.2951	10.7	11.4	-2.8	-3.7
3a	C ⁴ H ₂	1.3155	1.2484	19.2	23.4	0.1	1.3
3a	CNH ₂	1.1678	1.2979	13.1	15.2	1.7	1.8

Термодинамические параметры отрыва атома водорода от исследуемых таутомеров в целом отрицательны или слабо положительны, за исключением связи C⁴–H в таутомере 2a. Реакция, включающая отрыв водорода от связи C⁴–H (при наличии кратной связи) в таутомере 2a, характеризуется высоким активационным барьером для прямой реакции ($\Delta H^\ddagger_{298} = 34.4$ ккал·моль⁻¹) и низким барьером для обратной реакции, делая её неконкурентоспособной по сравнению с другими путями. Для таутомера 1a термодинамика реакции более благоприятна, но активационный барьер остаётся высоким ($\Delta H^\ddagger_{298} = 18.2$ ккал·моль⁻¹), делая этот путь менее конкурентоспособным по сравнению с направлениями для других таутомеров, несмотря на их более низкие концентрации. Авторы предыдущей работы [381] предполагали, что антиоксидантные свойства таких структур связаны с низкой энергии диссоциации связи C–H в метиленовой группе в четвёртом положении пиразольного кольца и высокой делокализации образующегося радикала. Действительно, энергия диссоциации связи C–H в этих структурах сравнима с таковыми для связей N–H и O–H в таутомерах 1a, 1b и 2a. Однако расчёты показывают, отрыв водорода от связи C⁴–H характеризуется более поздним переходным состоянием ($r_{C-H} = 1.3155$ Å) и энтальпией активации по крайней мере на 6 ккал·моль⁻¹ выше, чем для других реакционных путей.

Термодинамика и геометрия ПС атаки по аминогруппам в таутомерных формах 2а и 3а демонстрируют высокую степень сходства. Для таутомеров 1b и 2b атака по N–H связи цикла отличается пониженным значением $\Delta H^\ddagger$ и отрицательной величиной ΔG . Энтальпия активации этой реакции ниже, чем для отрыва от NH₂-группы в таутомере 2а, и на 1.1 ккал·моль⁻¹ ниже, чем для отрыва от OH-группы в таутомерах 1с и 2а. Учитывая существенно более низкий активационный барьер отрыва водорода от N–H-группы в таутомере 1b, а также его достаточную концентрацию в растворе (несмотря на то, что он не является преобладающим таутомером), именно этот таутомер, по-видимому, ответственен за ингибирующую активность соединения 1 в изученных условиях.

Для 5-амино-3-гидрокси-1-фенил-1*H*-пиразола, с учётом относительного содержания таутомеров 2а и 2b, а также рассчитанной реакционной способности их N–H- и OH-групп, оба таутомера, вероятно, вносят вклад в ингибирование цепного радикального окисления с участием пероксильных радикалов.

Соединение 3 преимущественно существует в виде одного таутомера (3а), и его антиоксидантная активность обусловлена слабой связью N–H в NH₂-группе.

Прекурсор синтеза 5-амино-3-гидрокси-1-фенил-1*H*-пиразола, характеризуется наличием двух устойчивых конформеров, что подтверждено данными спектроскопии ЯМР (Рисунок 2.14). Переход между этими конформационными формами ограничен вследствие значительной высоты энергетического барьера внутреннего вращения относительно связи C–N, что типично для амидоподобных структур в ацетогидразидах и обусловлено частичным двойным характером этой связи, приводящим к планарной sp^2 -гибридизации атома азота.

Расчётные значения энергии диссоциации N–H-связей, расположенных в α -положении к фенильному фрагменту, для обеих конформаций 2-циано-N'-фенилацетогидразида практически эквивалентны. Указанная близость параметров свидетельствует о минимальном влиянии конформационного полиморфизма на кинетические характеристики взаимодействия данного соединения с радикалами, поскольку термодинамические факторы, определяющие перенос H-атома, остаются стабильными независимо от ориентации групп в молекуле.

Ранее изученная серия гидразонов [382] характеризовалась энергиями диссоциации связи N–H в диапазоне 76.4–78.8 ккал·моль⁻¹ и константами скорости ингибирования $(1.0\text{--}2.5) \times 10^5 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$. Значения энергии диссоциации связи N–H и константы скорости реакции гидразида с пероксильными радикалами хорошо согласуются с соответствующими параметрами ранее исследованных гидразидов и находятся в том же диапазоне.

Таким образом, в данной главе с использованием комплексного подхода, сочетающего кинетические эксперименты и квантовохимическое моделирование, изучена антиоксидантная активность эдаравона и его аналогов. Основное внимание уделено скоростям их реакций с

пероксильными радикалами, что позволило оценить эффективность соединений в качестве антиоксидантов. Применение такого интегрального метода обеспечило высокую надёжность полученных результатов и продемонстрировало преимущества сочетания экспериментальных и теоретических подходов.

Установлено, что соединения эдаравон, 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-3-ол и 2-циано-*N'*-фенилацетогидразид проявляют антиоксидантную активность, сопоставимую с активностью известного эталонного антиоксиданта 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола. Константы скорости ингибирования составляют $(4.4 \pm 0.5) \times 10^4$, $(2.7 \pm 0.5) \times 10^4$ и $(2.4 \pm 0.3) \times 10^4$ М⁻¹·с⁻¹ соответственно. Значения стехиометрического коэффициента ингибирования варьируют от 1.1 до ~2.0, что отражает различия в эффективности данных соединений как ингибиторов.

Результаты квантовохимических расчётов (уровень SMD-M06-2X/MG3S) находятся в хорошем согласии с экспериментальными данными. Важным экспериментальным подтверждением механизма переноса атома водорода явился ярко выраженный кинетический изотопный эффект, наблюдавшийся при ингибировании в смесях ТГФ–D₂O. Дополнительные расчёты на уровне SMD-M05/6-311+G(2df,2p) показали, что основной путь ингибирования – отрыв атома водорода от связи N–H пиразольного кольца. Это подчёркивает ключевое значение учёта таутомерных форм, особенно содержащих NH-группу в цикле, поскольку именно они в значительной степени определяют реакционную способность подобных структур.

Полученные данные свидетельствуют, что 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-3-ол и 2-циано-*N'*-фенилацетогидразид обладают реакционной способностью, близкой к эдаравону, и в первую очередь выступают в качестве удобных модельных систем для выяснения структурных и механистических факторов антиоксидантной активности. Их главная ценность заключается в возможности использования накопленных знаний для целенаправленного дизайна новых соединений с улучшенным фармакологическим потенциалом.

2.4 Заключение по второй главе

В главе 2 диссертационной работы проведено комплексное исследование кинетики и механизмов взаимодействия пероксильных радикалов с рядом неароматических ингибиторов цепного окисления, относящихся к различным структурным классам. Основное внимание уделено производным пиримидин-4(3*H*)-она, гидроксифуранонам и пиран-4-онам, а также пиразолоновым соединениям (эдаравон и его аминокпроизводные), представляющим интерес как потенциальные ингибиторы радикально-цепных процессов.

Экспериментальная часть главы основана на методе ингибированного радикально-цепного окисления модельных субстратов с регистрацией поглощения кислорода методом дифференциальной манометрии, что позволило получить количественные данные о константах

скоростей взаимодействия ингибиторов с пероксильными радикалами и об их стехиометрических коэффициентах ингибирования. Выбор данной методики обеспечил высокую чувствительность к процессам обрыва цепей и воспроизводимость кинетических параметров, что особенно важно при сравнении соединений, не относящихся к классическим фенольным антиоксидантам.

В результате установлено, что исследованные неароматические соединения в целом способны эффективно взаимодействовать с пероксильными радикалами, однако их ингибирующая активность существенно зависит от особенностей молекулярного строения. Для ряда соединений выявлена умеренная или высокая реакционная способность по отношению к $\text{ROO}\cdot$, сопоставимая с активностью известных фенольных ингибиторов, тогда как другие представители демонстрируют низкую эффективность или склонность к прооксидантному поведению в определённых условиях. Это указывает на невозможность простого переноса эмпирических критериев, разработанных для ароматических антиоксидантов, на неароматические системы.

Существенное внимание в главе уделено анализу роли термодинамических факторов, прежде всего энтальпии разрыва связи X-H (O-H или N-H), как критерия способности соединений к обрыву радикальной цепи. Квантово-химические расчёты, выполненные с использованием высокоуровневых методов (G4 , M06-2X/MG3S), показали, что понижение прочности донорной связи в целом способствует увеличению скорости взаимодействия с пероксильными радикалами. Вместе с тем продемонстрировано, что для неароматических ингибиторов корреляция между BDE и экспериментальными константами скоростей нередко оказывается нарушенной. Это связано с таутомерией, внутримолекулярными водородными связями, участием атомов азота в перераспределении электронной плотности и изменением структуры переходного состояния реакции под действием растворителя.

Показано, что важную роль в формировании кинетических параметров играет сольватация реагирующих частиц и переходного состояния. Учёт специфических взаимодействий с молекулами растворителя, в том числе с использованием континуальных моделей сольватации и кластерного подхода, позволяет существенно улучшить согласие между расчётными и экспериментальными данными. Особенно заметным данный эффект является для полярных неароматических ингибиторов в апротонных растворителях, где водородные связи с растворителем могут как стабилизировать исходное состояние, так и изменять высоту энергетического барьера реакции переноса атома водорода.

Анализ отдельных классов соединений показал, что для производных пиримидин-4(3H)-она и пиразолонов механизм взаимодействия с пероксильными радикалами носит сложный характер и не всегда сводится к простому отрыву атома водорода. Таутомерное равновесие и

внутримолекулярные взаимодействия оказывают определяющее влияние на реакционную способность, а введение заместителей в ключевые положения молекулы может как повышать антиоксидантную активность, так и усиливать прооксидантные свойства. Для гидроксифуранонов и пиран-4-онов выявлена общая тенденция увеличения ингибирующей активности при ослаблении О–Н-связи, однако показано, что стерические факторы и особенности сольватации могут приводить к значительным отклонениям от данной зависимости. В случае пиразолоновых соединений и производных эдаравона установлено, что модификация структуры, в частности введение аминных заместителей, позволяет целенаправленно регулировать их антиоксидантные свойства, сохраняя механизм ингибирования.

Сопоставление полученных результатов с данными литературы показывает, что классические представления о механизмах действия радикальных ловушек, разработанные преимущественно для фенольных соединений, применимы к неароматическим ингибиторам лишь частично. Для последних характерно более сложное сочетание термодинамических, кинетических и сольватационных факторов, что требует учета большего количества факторов.

В целом результаты, представленные в главе 2, расширяют фундаментальные представления о взаимодействии пероксильных радикалов с неароматическими ингибиторами и формируют основу для рационального дизайна новых ингибиторов окисления.

ГЛАВА 3 Взаимодействие диоксида хлора с силанами и алканами

Процессы окислительной трансформации кремнийсодержащих веществ занимают важную позицию в современных направлениях органической химии [383; 384], а также получают обширное внедрение в разнообразных технологических циклах [385]. Повышенное внимание к указанной группе соединений обуславливается установленной биологической активностью отдельных ее представителей [386; 387]. Ведущими стратегиями синтеза силанолов выступают окисление соответствующих силанов и гидролитическая деструкция галогенсилановых производных.

В опубликованных работах описан широкий спектр методов окисления, направленных на получение силанолов, включая использование классических окислителей [388; 389; 390; 391; 392], а также каталитических систем на основе комплексов металлов переменной валентности (Ni, Cu, Cr, и др.), а также нанопористых материалов модифицированных серебром [393; 394; 395; 396; 397; 398; 399]. К современным подходам относятся фотоинициируемые процессы, в частности масштабируемый синтез функционализированных органосиланолов и силанедиолов в амбиентных условиях с генерацией $\text{Cl}^\bullet$ радикалов под действием света [400], фотоэлектрохимическое окисление органосиланов [401], а также фотоокисление молекулярным кислородом в присутствии фотокатализатора $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [402].

Ключевым ограничением при синтезе силанолов является их высокая склонность к самоконденсации с образованием силоксанов, особенно в кислых и щелочных средах [403], где, согласно энергетический барьер процесса снижается. В этой связи силанолы нередко получают посредством контролируемого гидролиза силилгалогенидов при строгом регулировании pH реакционной среды [404], что позволяет достигать выходов до 90.0 % при использовании фосфатных буферных систем.

Диоксид хлора выступает в роли ключевого окислительного агента в некоторых промышленных процессах [405] и в технологиях обеззараживания питьевой воды [406] где его высокая селективность обеспечивает минимальное образование хлорорганических побочных продуктов (менее 1.0 % по массе от общего содержания хлора). В отдельных странах ClO_2 также используют для санитарной обработки объектов инфраструктуры. Вместе с тем применение диоксида хлора в органическом синтезе остаётся ограниченным, а механизмы его окислительного действия на органические субстраты изучены фрагментарно [407; 408]; при этом доминирующим путём трансформаций считается перенос электрона.

Силаны представляют собой перспективные модельные объекты для анализа механистических аспектов процесса [383; 384; 409; 410]. В контексте данной диссертационной работы осуществлено комплексное изучение реакции ClO_2 с серией силанов, идентифицированы

продукты, а также с применением методов квантовой-химии выполнена оценка различных реакции в данной системе.

3.1 Продукты окисления силанов

Для соединений, структура которых представлена на рисунке 3.1, окисление протекает со снижением концентрации окислителя и образованием продуктов превращения субстрата.

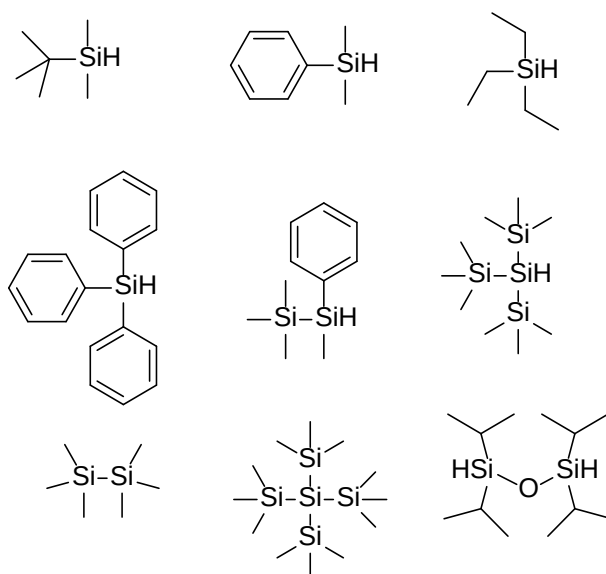


Рисунок 3.1 – Исследованные субстраты окисления

Основные продукты взаимодействия с диоксидом хлора с исследуемыми силанами представлены в таблице 3.1. Силоксаны формируются либо с участием хлорсиланов, либо по как упоминалось выше в следствии побочной реакции конденсации силанолов [383]. Пример с трифенилсиланом демонстрирующий отсутствие образования силоксанов также свидетельствует в пользу выше сказанного.

Накопление продуктов и расходование исходных реагентов на примере Et_3SiH хорошо иллюстрирует описанные выше процессы (Рисунок 3.2). Влияние кислоты на состав продуктов также доказывает правоту высказанных утверждений.

Реакция $(i\text{-Pr}_2\text{Si(H)})_2\text{O}$ характеризуется трансформацией обоих гидросилильных фрагментов (Таблица 3.1). Реакции с 1,1,1,2-тетраметил-2-фенилдисиланом и $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ протекают существенно быстрее; для последнего при $[\text{ClO}_2] > 0.6 \text{ M}$ наблюдается развитие взрывного режима, однако состав конечных продуктов остаётся неизменным. Помимо продуктов, характерных для триорганосиланов, для данных субстратов обнаружены силоксаны и силоксанолы (рисунках 3.3 и 3.4).

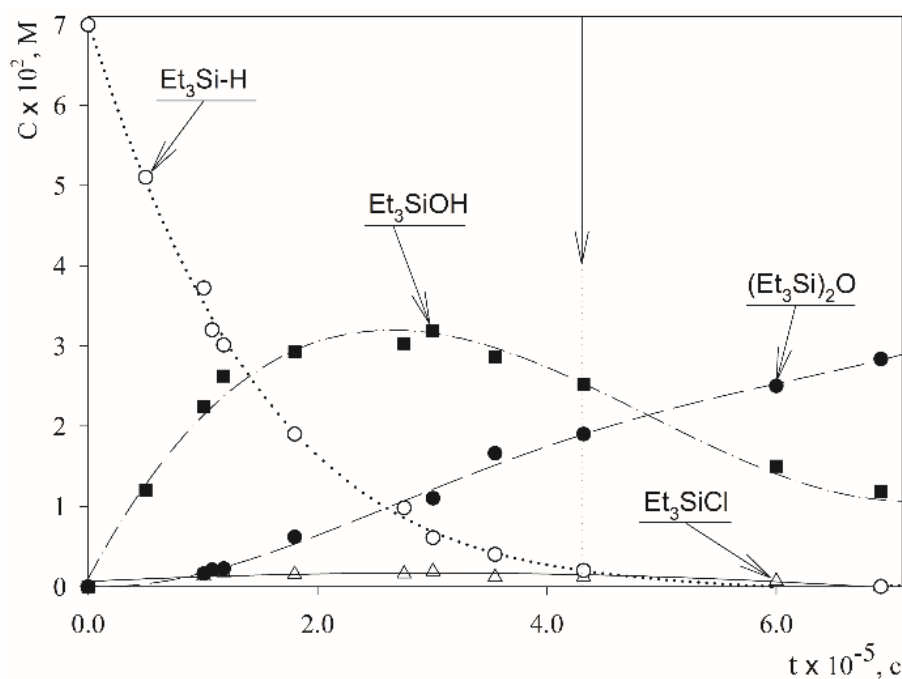


Рисунок 3.2 – Кинетические зависимости процесса окисления модельного силана диоксидом хлора и накопление продуктов при нормальных условиях ($[Et_3SiH]_0 = [ClO_2]_0$, стрелка соответствует $[ClO_2] = 3.5 \times 10^{-3} \text{ M}$).

Таблица 3.1 – Выход силанолов, силоксанов и силилхлоридов при окислении модельных соединений в нормальных условиях (эквимольное соотношение реагентов; $[окислитель]_0 = 0.4 \text{ M}$, MeCN).

Силан	Окислитель, условия	Время ч.	Конв., %	Выход продуктов, % ^a		
				$\equiv SiOH$	$\equiv SiOSi \equiv$	$\equiv SiCl$
Et_3SiH	ClO_2	300	60	19	81	–
Et_3SiH	$HOCl^b$	~ 0.003	95	87	3	8
$Me_2Si(t-Bu)H$	ClO_2	12	50	59	–	41
		24	67	50	–	50
		48	80	45	–	50
$Me_2Si(Ph)H$	ClO_2	200	60	15	75	–
$Me_2Si(Ph)H$	ClO_2, F_3CCOOH (1%)	125	92	–	94	–
Ph_3SiH	ClO_2	200	92	93	–	6
Ph_3SiH	$HOCl^b$	~ 0.003	98	91	–	4
$(i-Pr_2SiH)_2O$	ClO_2^B	330	43	79 (20) ^Г		

Примечание – ^a Выход приведен на израсходованный субстрат; ^b ацетонитрил/вода = 10/1 (об.);

^B 2 экв.; ^Г выход силоксанола и силоксандиол приведен в скобках.

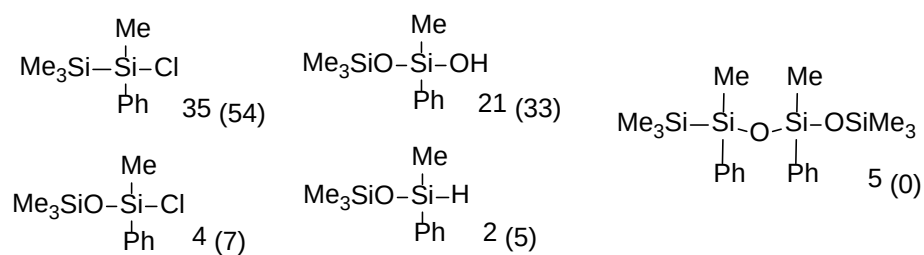


Рисунок 3.3 – Состав и выход продуктов окисления 1,1,1,2-тетраметил-2-фенилдисилана под действием ClO_2 (ацетонитрил, 25 °C). Примечание: значения выхода соответствуют конверсии субстрата 90% (без скобок) и 30% (в скобках) при мольном соотношении $[\text{ClO}_2]_0/[\text{субстрат}]_0=2$.

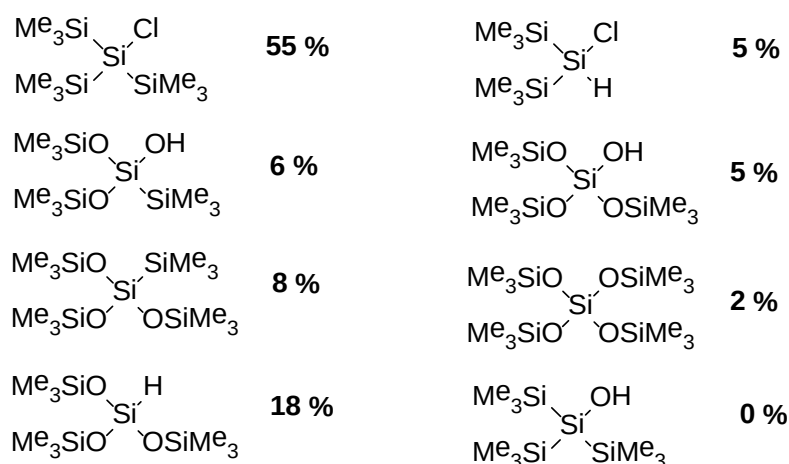


Рисунок 3.4 – Продукты окисления трис(триметилсилил)силана в растворе ацетонитрила при 25°C ($[\text{окислитель}]_0/[\text{субстрат}]_0 = 1.3/1$; $[\text{окислитель}]_0 = 0.4 \text{ M}$).

3.2 Механизм процесса окисления силанов

Продукты обнаруженные в реакции окисления силанов представленные на рисунках 3.3 и 3.4 указывают на участие радикальных процессов в изучаемой системе [410; 411; 412]. Возможные реакции отвечающие за начало процесса это атака диоксида хлора по Si-H связи, либо образование ион-радикальной пары (Рисунок 3.5) [408].

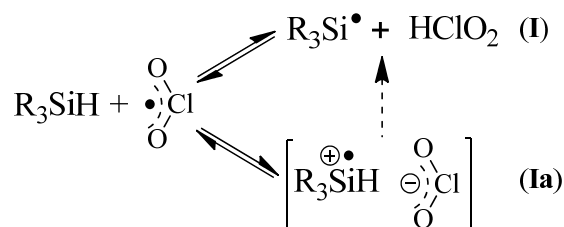


Рисунок 3.5 – Возможные направления реакции диоксида хлора.

Существующая база термодимических характеристик для процессов с участием диоксида хлора остается недостаточно полной, в связи с чем в настоящем исследовании задействованы подходы квантовой химии для их вычисления. Проведены расчёты с использованием

композиционных методов G4 [413] и G3 [414], обеспечивающих высокую точность термодимических величин, а также M05/MG3S [415] для газовой фазы и среды с учётом сольватации (SMD) [378]. Радикальная реакция Me_3SiH с диоксидом хлора характеризуется величиной $\Delta H^\ddagger$ равной $21.4 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ в MeCN (Таблица 3.2). Для ион-радикального направления, как и следовало ожидать растворитель оказывает значительное влияние $\Delta H_{\text{газ. фаз.}} = 170.5 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$, в MeCN – 58.4 , в воде – 45.8 , что согласуется с представлением о стабилизации в более полярных растворителях. Электронодонорные заместители снижают энергию образования катион-радикала, что может сделать путь Ia конкурентоспособным.

Обнаруженная геометрия переходного комплекса соответствует классической модели отрыва H-атома. Анализ геометрических характеристик (межатомных расстояний и валентных углов), которые смещены в область значений, более свойственных продуктам реакции, чем исходным соединениям, подтверждает поздний характер данного состояния (рисунки 3.6 и 3.7). Низкая интенсивность процесса окисления триалкилсиланов под действием ClO_2 (константы скорости $\sim 10^{-4} \text{ M}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ при 25.0°C) во многом детерминирована термодинамическим фактором. Энтальпия активации в $20.8 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ для прямого пути значительно (почти в 7 раз) превосходит барьер обратного превращения, что локализует равновесие в области реагентов. Структурный анализ пути реакции указывает на формирование «позднего» переходного комплекса, в котором дистанция Si–H увеличивается, а O–H сокращается на величину порядка $0.4\text{--}0.5 \text{ \AA}$, что типично для энергетически затрудненных актов отрыва атома водорода. В Такие особенности согласуются с общими тенденциями для окислительных процессов органокремниевых соединений, где стерические и электронные эффекты заместителей у кремния (например, алкильных групп) изменяя барьер активации на $2.0\text{--}5.0 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ [410].

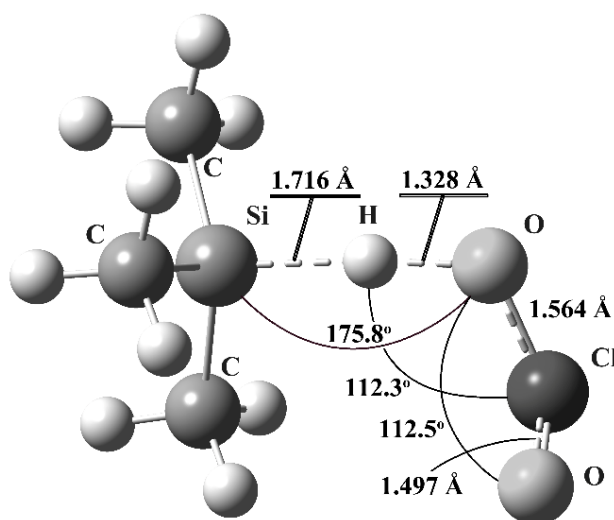
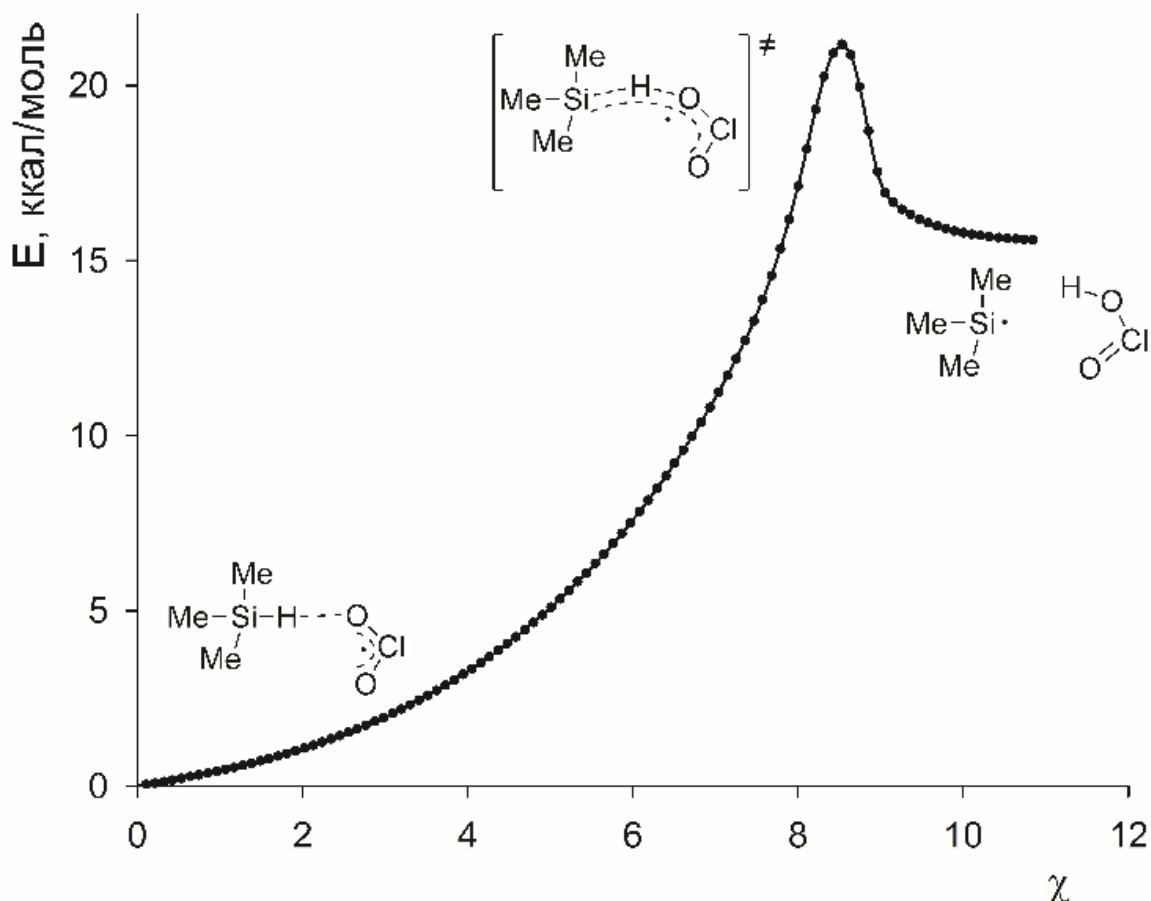


Рисунок 3.6 – Переходное состояния взаимодействия с триметилсиланом SMD(MeCN)-M05/MG3S.

Таблица 3.2 – Энтальпии реакций при окислении триорганосиланов диоксидом хлора.

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

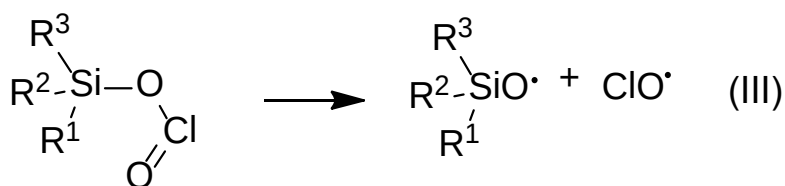
Образующийся $\equiv\text{Si}\cdot$ радикал далее вовлекается в последовательность радикальных превращений. С целью оценки вероятности реализации отдельных стадий в рамках предложенного радикального механизма целесообразно проанализировать термодинамические характеристики соответствующих процессов, в частности энтальпии реакций. Наиболее значимыми для обсуждения являются стадии, обозначенные как II, III и IV. С использованием квантово-химических методов G4, G3 и M05 были рассчитаны энтальпийные эффекты указанных превращений. Следует отметить, что значения, полученные различными теоретическими подходами, демонстрируют хорошую согласованность (Таблица 3.2), что подтверждает корректность выбранной методологии.



превышало концентрацию растворенного O_2 , а также принимая во внимание отсутствие значимых изменений в кинетике и составе продуктов при варьировании условий, роль побочного взаимодействия $\cdot SiR_3$ с O_2 представляется крайне незначительной. Таким образом, константа скорости *кросс*-рекомбинации радикалов $\cdot SiR_3$ и ClO_2 может быть оценена как соизмеримая с диффузионно-контролируемыми значениями для системы «силильный радикал + кислород» [410], составляя величину порядка порядка $10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$. Это значение согласуется с представлениями о диффузионно-контролируемых процессах в жидких средах, где скорости радикального присоединения $^3O_2$ для алкильных радикалов достигают $10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$, однако для силильных радикалов они снижаются вследствие стерических факторов и особенностей энергетического профиля реакции [410].

Таким образом, основным каналов дальнейшего превращения силильных радикалов является образование силильного эфира хлористой кислоты. Надёжные сведения о термической устойчивости подобных структур в научных источниках ограничены. По-видимому, дальнейшие превращения эфира связаны с деструкцией $SiO-ClO$ связи с образованием оксида хлора и силоксильного радикала. Расчетные значения энтальпии этой реакции (Таблица 3.2, реакция III) существенно ниже, чем энергия разрыва связи $O-O$ в типичных органических пероксидах. Например, для $(t-BuO)_2$ значение энтальпии гомолиза составляет $38.2 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$ [416]. Дополнительным фактором, способствующим распаду силильных эфиров хлористой кислоты, является положительная энтропия реакции. Для триметилсилильного эфира, согласно расчётам по методу G4, энтропия процесса образования двух радикалов достигает $37.9 \text{ кал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$.

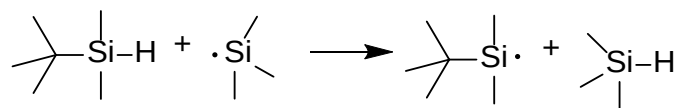
Таким образом, можно полагать, что образующийся эфир является одним из ключевых интермедиатов процесса. Его стабильность может быть фактором, определяющим общую скорость процесса.



В газовой фазе стабильность силильных эфиров (Таблица 3.2, реакция III) снижается при переходе от триалкилсиланов к дисиланам. В растворителе это эффект ещё более значителен на примере изученных соединений он достигает $15.2 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$.

Установленные теоретические характеристики позволяют интерпретировать эмпирически наблюдаемую дифференциацию в кинетических параметрах окисления триэтилсилана и диметил(*трет*-бутил)силана (Таблица 3.1), несмотря на близкие величины энергии диссоциации

Si–H-связи: 94.6 и 93.4 ккал·моль⁻¹ соответственно (G3). Прочность связи Si–H в *трет*-бутилдиметилсилане (D_{Si–H}(*t*-BuSi(H)Me)₂) определяли через энтальпию реакции (ΔH_r^o):



согласно выражению: D_{Si–H}(*t*-BuSi(H)Me)₂ = ΔH_r^o + D_{Si–H}(Me₃SiH),

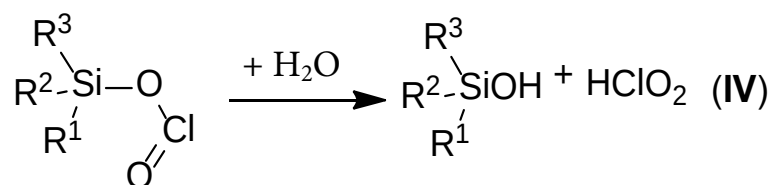
где энергию разрыва Si–H связи в триметилсилане принимали равной 93.5 ± 1.2 ккал·моль⁻¹ в соответствии с данными работы [174] остальные значения вычислялись с использованием композитного метода G3.

Наиболее медленные стадии цепного процесса, определяющие суммарную скорость окисления: взаимодействие ClO₂ с силаном, кинетика которого определяется энергией диссоциации связи Si–H, а также гомолитический распад RO–ClO (Таблица 3.2, реакция III).

В итоге, наблюдаемое ускорение кинетики окисления диметил(*трет*-бутил)силана объясняется сниженной термодинамической устойчивостью промежуточного хлорита, формирующегося в ходе реакции, в сравнении с триэтилсилильным аналогом.

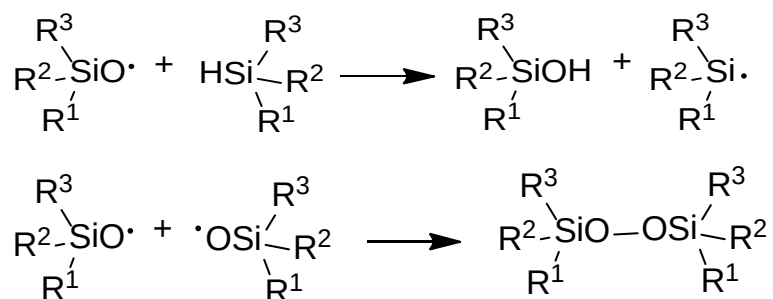
Наблюдаемое повышение реакционной способности субстратов при переходе к соединениям, содержащим одну или несколько триметилсилильных групп (таким как 1,1,1,2-тетраметил-2-фенилдисилан и трис(триметилсилил)силан), коррелирует с уменьшением термодинамической стабильности промежуточных хлоритовых интермедиатов. Согласно результатам квантово-химического моделирования, на уровне G3, с учётом эффектов сольватации, наличие SiMe₃-фрагментов приводит к снижению энергетического барьера диссоциации связи O–Cl на 5.0–10.0 ккал·моль⁻¹. Для трис(триметилсилил)силана, в структуре которого присутствуют три таких заместителя, энергия разрыва связи Si–H достигает своего минимума среди изученного ряда соединений и составляет 83.7 ± 1.0 ккал·моль⁻¹ [174]. Данный факт подтверждает значительную роль пространственной и электронной стабилизации образующегося силильного радикала за счёт эффектов гиперконъюгации Si–Si-связей [417]. Дополнительно стоит отметить, что соседство нескольких SiMe₃-групп способствует эффективному распределению электронной плотности в переходном комплексе, что повышает статистическую вероятность протекания процесса через ионные интермедиаты (Таблица 3.2), где образование силилкатион-радикалов (R₃Si⁺•) стабилизируется делокализацией заряда по σ-системе Si–Si, снижая ΔG[‡] в сравнении с моноалкилзамещёнными аналогами. Комплексное действие указанных факторов обуславливает ускоренное протекание процесса в вышеперечисленных случаях, зафиксированное экспериментально.

Образующийся ROCl=O эфир, как и другие представители данного класса, потенциально способен подвергаться гидролитическому расщеплению в присутствии воды.

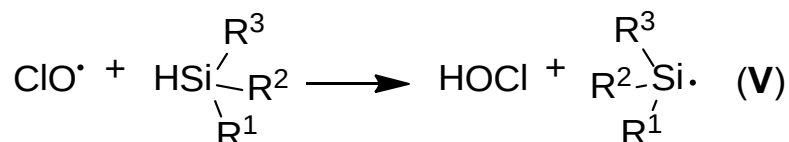


Согласно термодинамическим оценкам (Таблица 3.2, реакция IV), такой путь является энергетически допустимым. Тем не менее введение воды в количестве до 5% (на примере системы с триэтилсиланом) практически не влияет ни на скорость процесса, ни на состав конечных продуктов. По-видимому, скорость гидролитического распада значительно уступает скорости реакции по пути III.

Дальнейшая судьба силоксильного радикала не вызывает сомнений т.к. он по реакционной способности практически не отличается от оксильных и участвует в отрыве H-атома с высокими константами скорости [410]. Донором атома водорода, для этого процесса, выступает имеющийся в системе силан, приводя снова к силильному радикалу, который претерпевает описанные выше превращения снова. Обрыв цепей может происходить в реакциях *гомо*- и *кросс*-рекомбинации, однако продуктов таких процессов не обнаружено.



Монооксид хлора, генерируемый в результате фрагментации соответствующего силильного эфира, димеризуется давая нерадикальные продукты или превращается в хлорноватистую кислоту отрывая H-атом:



Для получения информации об этой реакции, в виду отсутствия экспериментальных данных проведено моделирование методами квантовой химии. Взаимодействие Me_3SiH с

оксидом хлора (Рисунок 3.8) показывает, что данная реакция характеризуется более ранним переходным состоянием по сравнению с аналогичным процессом, для ClO_2 .

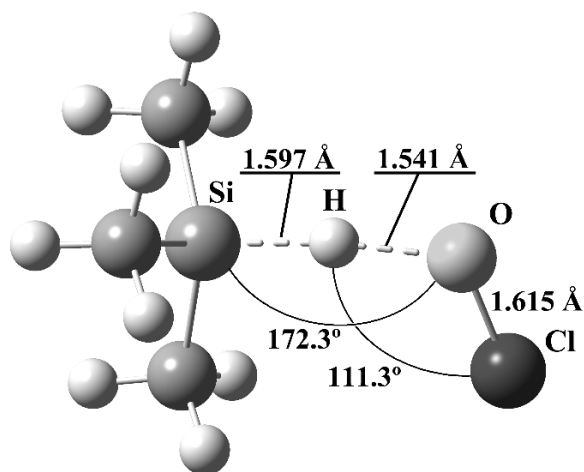


Рисунок 3.8 – ПС миграции H-атома между триметилсиланом и монооксидом хлора. SMD(ацетонитрил)-M05/MG3S.

С целью детального анализа механизма реакции (V) выполнено квантово-химическое моделирование этого процесса и проведено сравнение с метоксильным радикалом. Вычисления проводились на уровне SMD(ацетонитрил)-M05/MG3S. Выявлено, что оптимизированная конфигурация переходного комплекса для взаимодействия метоксильного радикала в значительной мере аналогична по своим структурным особенностям геометрии переходного состояния в случае реакции силана с монооксидом хлора, что проявляется в сходных межатомных расстояниях (Si-H и O-H) и валентных углах, указывая на поздний характер обоих переходных состояний с преобладанием черт продуктов реакции (рисунки 3.8 и 3.9).

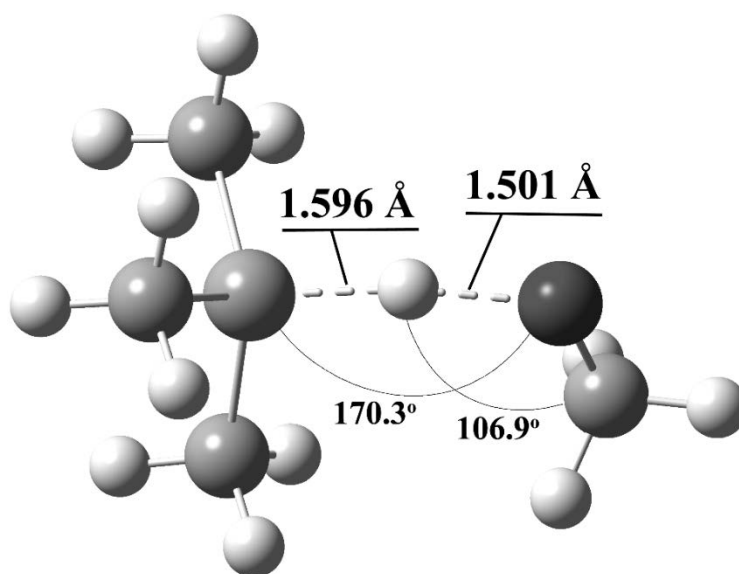


Рисунок 3.9 – ПС переноса H-атома между триметилсильным и метоксильным радикалом. Метод SMD(ацетонитрил)-M05/MG3S.

Изменении энергии вдоль координаты реакции для монооксида хлора и $\text{MeO}\cdot$, приведены на рисунках 3.10 и 3.11. Согласно расчётным данным, для реакции $\text{Me}_3\text{SiH} + \text{ClO}\cdot$ значения термодинамических параметров составляют:

$$\Delta H^\ddagger_{298} = 3.2 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}, \Delta G^\ddagger_{298} = 15.1 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}, \Delta H_{298} = -10.0 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}.$$

Для реакции $\text{Me}_3\text{SiH} + \text{MeO}\cdot$ получены следующие характеристики:

$$\Delta H^\ddagger_{298} = 1.2 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}, \Delta G^\ddagger_{298} = 10.8 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}, \Delta H_{298} = -13.2 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}.$$

Экспериментальные величины для взаимодействия триметилсилана с метоксильным радикалом составляют:

$$\Delta H^\ddagger_{298} = 2.0 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}, \Delta G^\ddagger_{298} = 8.2 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}, k_{298} = 6.1 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\cdot\text{с}^{-1} [418].$$

Для анализируемых путей превращения характерны крайне низкие активационные барьеры, значения которых не превышают энергию теплового движения при 298 К. Несмотря на то, что взаимодействие с метоксильным радикалом характеризуется более существенным экзотермическим эффектом по сравнению с реакцией с оксидом хлора, последняя также является термодинамически разрешенной. Малая величина энтальпии в случае оксида хлора допускает обратимость этой стадии, однако равновесное состояние системы остается сдвинутым в направлении продуктов – хлорноватистой кислоты и силильного радикала. Теоретический расчет констант скоростей прямой реакции дает значения, сопоставимые по порядку величины с аналогичными параметрами для системы «триметилсилан + $\text{CH}_3\text{O}\cdot$ ».

Таким образом, монооксид хлора должен преимущественно участвовать в реакциях продолжения цепи окисления силанов.

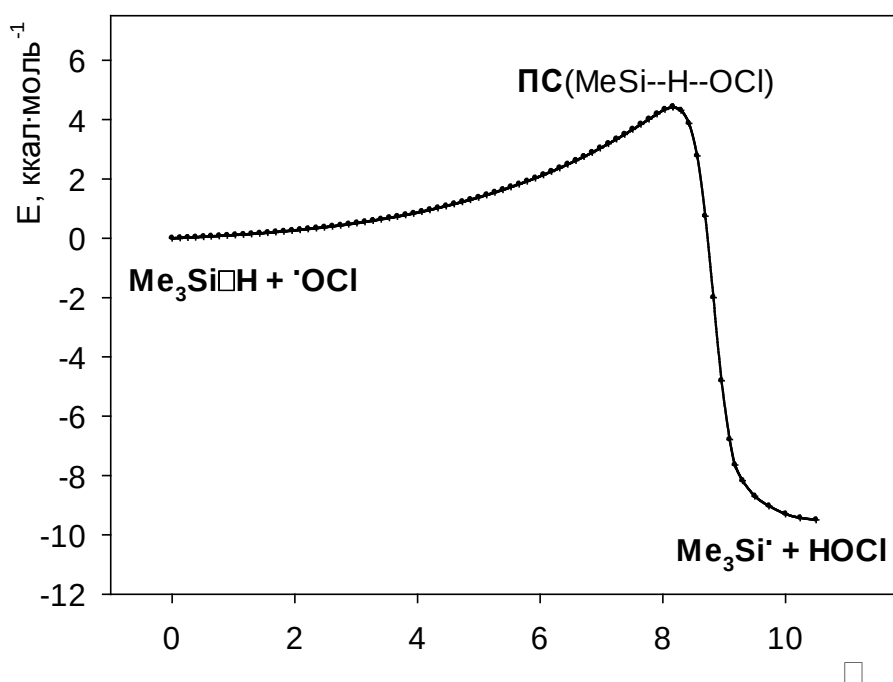


Рисунок 3.10 – Расчетная диаграмма изменения свободной энергии вдоль пути взаимодействия монооксида хлора с триметилсиланом рассчитанный методом SMD(MeCN)-M05/MG3S.

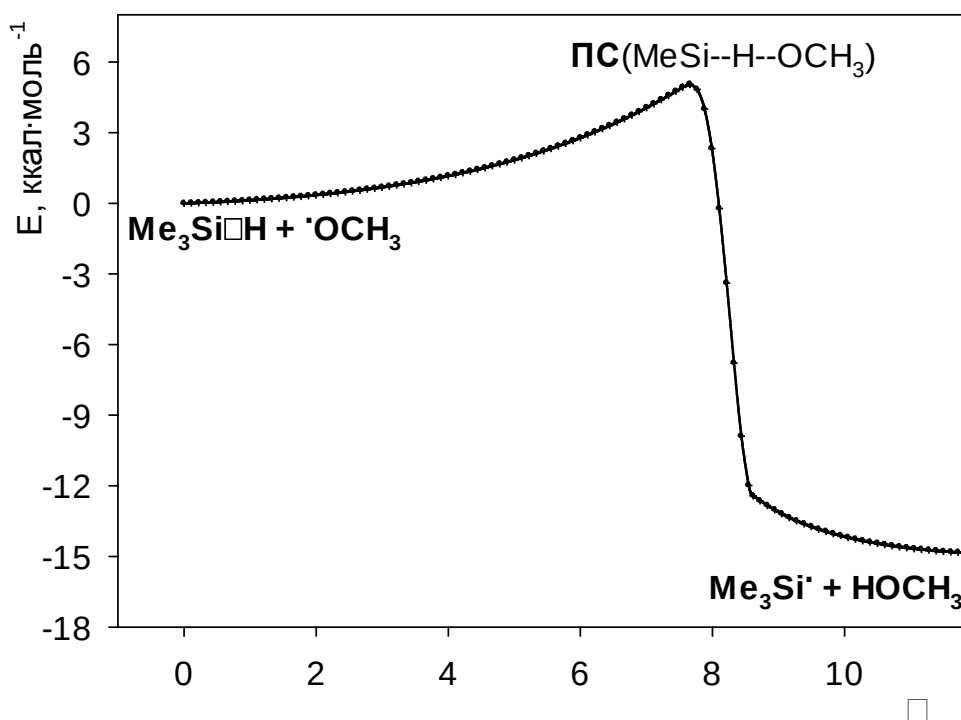


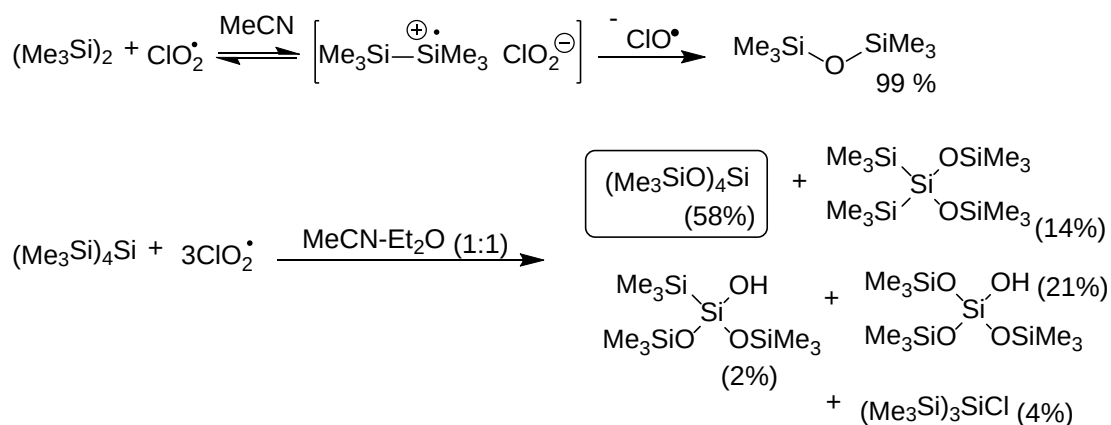
Рисунок 3.11 – Расчетная диаграмма изменения свободной энергии вдоль пути взаимодействия метоксильного радикала с триметилсиланом. SMD(MeCN)-M05/MG3S.

Для выявления роли хлорноватистой кислоты в процессах окисления были выполнены исследования взаимодействия триэтилсилана, трифенилсилана и трис(триметилсилил)силана с HOCl. Установлено, что при действии хлорноватистой кислоты основными продуктами трансформации указанных силанов являются соответствующие силанолы. Дополнительно фиксируются малые количества хлорсиланов, при этом в реакции трис(триметилсилил)силана образование R_3Si-Cl становится доминирующим направлением превращения.

При реализации окислительных трансформаций в присутствии гидрокарбоната натрия фиксируется значимое уменьшение выхода продуктов, содержащих хлор, что объясняется пониженной активностью гипохлорита натрия в сравнении с хлорноватистой кислотой. Согласно данным литературы, HOCl проявляет в 80.0–120.0 раз большую эффективность как окислитель и хлорирующий агент по отношению к органическим субстратам в водных средах, чем его диссоциированная форма OCl^- , за счёт преобладающего механизма прямого переноса хлора или электрона в нейтральной форме [419; 420]. Образование хлорсиланов в исследуемых системах протекает через стадию генерирования HOCl. Эффективность этого интермедиата в процессах хлорирования связи Si–H напрямую связана с его протонированием, увеличивающим реакционную способность. Подтверждением данного механизма служит существенное (более чем в 10 раз) увеличение значений констант скоростей для систем с хлорноватистой кислотой в сравнении с её натриевой солью.

Низкий выход силлилхлоридов может быть связан с их гидролизом в присутствии воды. Для триорганосиланов, вероятно, предпочтительным путем превращения является образование силанолов, тогда как для более объемных и электронодонорных кремнийорганических систем может реализовываться путь с формированием R_3Si-Cl . Для того чтобы ответить на все вопросы, связанные с данным процессом, указанные закономерности требуют дополнительного целевого изучения для установления факторов, определяющих селективность взаимодействия силанов с хлорноватистой кислотой.

Исследования взаимодействия диоксида хлора с $(Me_3Si)_2$ и $(Me_3Si)_4Si$, в структуре которых отсутствует связь кремний-водород, показали, что для данных кремнийорганических реакционных центров является связь $Si-Si$ которая трансформируется в более прочную структуру $Si-O-Si$:

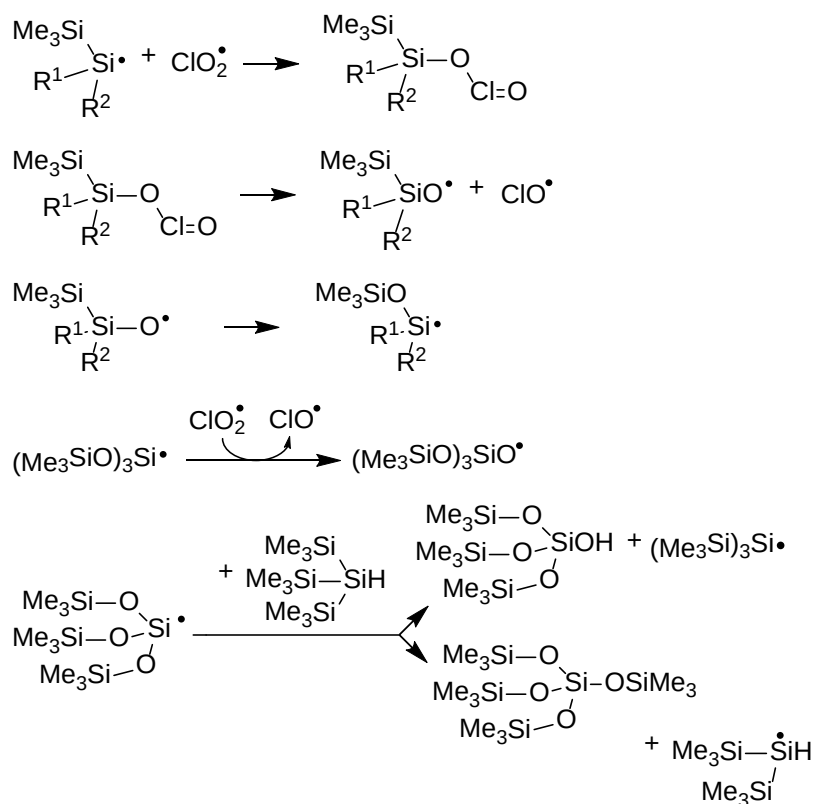


Такие превращения протекают с удовлетворительными выходами в течение 24 часов. Следует отметить, что время окисления тетра(триметилсилил)силана значительно превышает длительность реакции для трис(триметилсилил)силана при тех же экспериментальных условиях.

Эмпирические данные позволяют выдвинуть гипотезу о реализации механизма одноэлектронного переноса, приводящего к образованию ионной пары, последующая эволюция которой в силоксан и монооксид хлора протекает практически без энергетического барьера активации. Образующийся интермедиат, по-видимому, быстро элиминируется посредством гомолитической рекомбинации. Оценка термодинамических характеристик системы «гексаметилдисилан – ClO_2 » в растворе ацетонитрила (расчет SMD-M05/MG3S) указывает на то, что возникновение ионных пар требует затрат энтальпии на уровне $23.0 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$ и согласуется с наблюдаемыми кинетическими параметрами процесса, допуская протекание реакции при 298 К с константами скорости $<10^{-4} \text{ М}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$.

Вместе с тем экстраполяция предложенного механизма на системы, включающие 1,1,1,2-тетраметил-2-фенилдисилан и трис(триметилсилил)силан, представляется маловероятной. В отличие от соединений с $Si-Si$ -связью, окисление указанных субстратов протекает с существенно большей скоростью (Рисунок 3.3, 3.4; Таблица 3.1), что исключает вариант прямого внедрения

атома кислорода. Образование силоксанов связано с радикальным механизмом данного процесса [410], включающим изомеризация, что является характерным для окислительного расщепления Si–Si-связей в полисиланах [411; 421]:



Обобщая полученные данные по окислению силанов диоксидом хлора, следует заключить, что формирование ключевых продуктов – дисилоксанов, представляет собой многостадийный процесс, реализуемый через конкурирующие реакционные пути. Первичным и доминирующим является радикально-цепной механизм, что подтверждается согласованностью экспериментальных кинетических параметров с термодимическими оценками ключевых стадий.

В системах, содержащих связи Si–H, основным маршрутом выступает стадия отрыва атома водорода и в некоторых случаях с последующей перегруппировкой силоксильных радикалов. Для дисиланов, наряду с радикальным путем, существенную роль играет внедрение атома кислорода по ион-радикальному механизму. Особого внимания заслуживает влияние электронных эффектов заместителей: введение электронодонорных групп (в частности, фрагмента $\text{Me}_3\text{Si}-$) облегчает протекание актов одноэлектронного переноса. Это позволяет предположить участие ион-радикальных интермедиатов в качестве «триггерных» частиц на отдельных этапах зарождения или/и развития радикальной цепи.

Таким образом, если образование дисилоксанов через вторичные процессы (димеризация силанолов или их конденсация с силилхлоридами) носит сопутствующий характер, то прямой

путь трансформации связи Si–H (или Si–Si) детерминирован именно радикальной природой взаимодействия с ClO₂.

3.3 Теоретическое изучение окисления насыщенных углеводородов диоксидом хлора

В настоящее время прилагаются существенные усилия к созданию технологий 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. Согласно данным, опубликованным в [422], диоксид хлора не реагирует с насыщенными углеводородами, однако имеются сведения о его взаимодействии с углеводородами [423]. В недавней работе [424] показано, что ClO₂ может эффективно действовать как окислитель при аэробной оксифункционализации метана с образованием метанола и муравьиной кислоты под действием фотоинициирования. Также имеются данные о том, что алкилароматические углеводороды взаимодействуют с ClO₂ с образованием продуктов окисления алкильного фрагмента [425]. Использование диоксида хлора в процессах окисления углеводородов представляет особый интерес в связи с его доступностью, так как он производится и применяется в промышленных масштабах. Тем не менее, механизм окисления углеводородов диоксидом хлора остаётся мало изученным.

В данной главе основное внимание уделено теоретической оценке возможности проведения окислительных процессов и изучению механизма взаимодействия диоксида хлора с насыщенными третичными углеводородами с использованием методов G4, G3, M05-2X и SMD–M05-2X.

В литературе обсуждается несколько направлений взаимодействия диоксида хлора с C–H связью углеводородов [408]. Реакция может протекать, как по радикальному, так и по ионно-радикальному механизму, приводя в конечном итоге к радикальной паре (Рисунок 3.12):

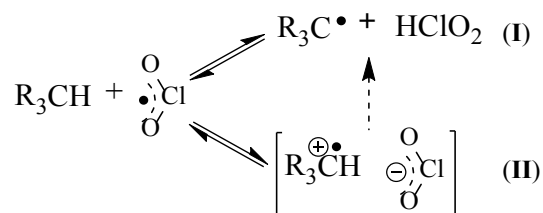


Рисунок 3.12 – Возможные направления реакции диоксида хлора с алканами.

Ранее в литературе эта реакция обсуждалась для окисления силанов, и было установлено, что электронодонорные заместители могут способствовать протеканию реакции (II), но реакция (I) для большинства изученных соединений является основным направлением. Для ряда углеводородов были выполнены расчеты энтальпии реакции, результаты приведены в таблице

3.3. Полученные разными методами результаты хорошо согласуются между собой. Результаты расчетов свидетельствуют, что наиболее предпочтительным направлением является отрыв H-атома. Направление с переносом электрона маловероятно ввиду высокой эндотермичности. Первый путь на примере 2-(триметилсилил)пропана больше выгоден 17.8 ккал·моль⁻¹ даже в полярном растворителе, таком как ацетонитрил.

Таблица 3.3 – Энтальпии взаимодействия диоксида хлора с некоторыми алканами рассчитанные на различных уровнях теории.

Реакция	R ¹	R ²	R ³	ΔH_{298} , ккал·моль ⁻¹			
				G4	G3	M05-2X	SMD(MeCN)- M05-2X *
I	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 ₃ C	Me	Me		24.8	22.7	18.8 (-3.9)
	c-Pr	Me	Me		25.3	23.4	19.5 (-3.9)
	Me ₃ Si	Me	Me		21.0	20.2	16.3 (-4.0)
	Ph	Me	Me		16.5	12.8	8.6 (-4.2)
II	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 ₃ C	Me	Me		166.9	158.6	49.0 (-109.6)
	Me ₃ Si	Me	Me		149.6	141.4	34.1 (-107.3)
	Ph	Me	Me		151.4	146.7	41.9 (-104.8)

* - в скобках приведена энтальпия сольватации.

В случае остальных соединений разница в энтальпии протекания реакций I и II еще больше. Для кумола энтальпия реакции I самая низкая из полученных и составляет 8.6 ккал·моль⁻¹, что согласуется с экспериментальными результатами [426], алкилароматические соединения окисляются диоксидом хлора без использования дополнительного инициирования.

Для стадии отрыва водородного атома молекулой диоксида хлора величина энтальпии активации составляет 19.3 ккал·моль⁻¹, тогда как для обратного процесса этот показатель существенно ниже - 5.7 ккал·моль⁻¹ (Рисунок 3.13). Возникающий в ходе реакции интермедиат, представляющий собой комплекс алкильного радикала с хлористой кислотой, характеризуется

низкой стабильностью в полярных средах. Его быстрая деструкция обусловлена энергетической выгодностью взаимодействия HClO_2 с растворителем: энтальпия связывания хлористой кислоты с ацетонитрилом достигает -6.2 ккал/моль, что способствует эффективному распаду первичного комплекса. Несмотря на более высокое значение активационного барьера прямой реакции, она может протекать при комнатной температуре с небольшой скоростью, генерируя радикалы для инициирования радикально-цепного окисления углеводорода диоксидом хлора.

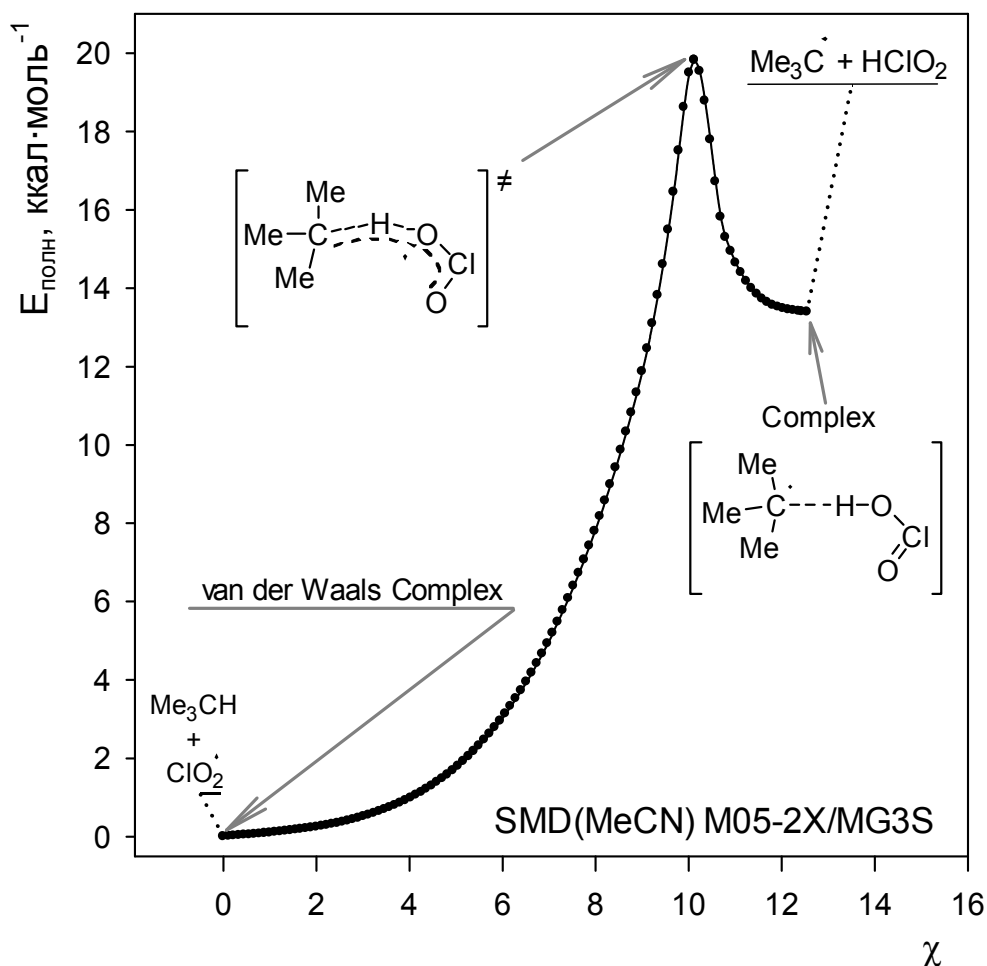


Рисунок 3.13 – Изменение энергии по координате реакции диоксида хлора с изобутаном в ацетонитриле.

Дальнейшая судьба генерируемых радикальных частиц (Рисунок 3.12) определяется конкуренцией между двумя основными реакционными каналами (Рисунок 3.14, реакции III и IV). Первый путь предполагает акт *кросс*-рекомбинации интермедиатов с молекулами диоксида хлора, тогда как второй обусловлен наличием в реакционной среде растворенного молекулярного кислорода, инициирующего альтернативные превращения.

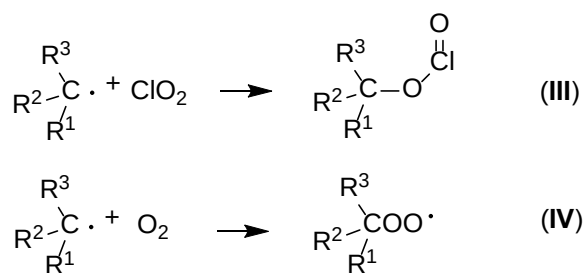
Рисунок 3.14 – Реакции алкильных радикалов в системе ClO₂/O₂

Таблица 3.4 – Энтальпии реакций некоторых алкильных радикалов с диоксидом хлора и кислородом рассчитанные на разных уровнях теории в газовой фазе и ацетонитриле.

Реакция	R ¹	R ²	R ³	ΔH_{298} , ккал·моль ⁻¹			
				G4	G3	M05-2X	SMD(MeCN)- M05-2X *
III	H	H	H	-51.7	-52.2	-54.7	-57.8 (-3.1)
	H	H	Me	-53.5	-55.1	-55.6	-57.9 (-2.3)
	H	Me	Me	-54.6	-57.2	-56.4	-58.5 (-2.1)
	Me	Me	Me	-56.3	-59.4	-57.9	-59.6 (-1.7)
	Me ₃ C	Me	Me		-58.2	-56.5	-57.9 (-1.4)
	c-Pr	Me	Me		-58.7		-57.8
	Me ₃ Si	Me	Me		-54.4	-53.4	-55.4 (-2.0)
	Ph	Me	Me		-47.9	-44.3	-44.4 (-0.1)
IV	H	H	H	-32.3	-32.2	-32.1	-36.1 (-4.0)
	H	H	Me	-34.8	-35.5	-33.9	-36.7 (-2.8)
	H	Me	Me	-37.1	-37.7	-35.0	-37.6 (-2.6)
	Me	Me	Me	-38.5	-39.9	-36.5	-38.3 (-1.8)
	Me ₃ C	Me	Me		-38.5	-35.3	-36.5 (-1.2)
	c-Pr	Me	Me		-39.0		-36.2
	Me ₃ Si	Me	Me		-33.4	-30.5	-32.5 (-2.0)
	Ph	Me	Me		-28.5	-23.3	-23.3 (0.0)

* - в скобках приведена энтальпия сольватации.

Изученные заместители не оказывают существенного влияния на энтальпию реакции рекомбинации C-центрированного радикала, как с O₂, так и ClO₂ (Таблица 3.4). В обоих случаях реакция экзотермическая, но в случае диоксида хлора рекомбинация энергетически более выгодна, чем в случае с кислородом на ~ 20 ккал·моль⁻¹, как в газовой фазе, так и в растворе

MeCN. При соизмеримых концентрациях, по-видимому, будет протекать процесс с участием обоих окислителей.

Инициированное окисление углеводородов с участием кислорода хорошо изучено [427], поэтому далее будет обсуждаться механизм с участием диоксида хлора. Дальнейшие превращения в системе с диоксидом хлора могут быть описаны схемой, представляющей цепь радикальных превращений, представленную на рисунке 3.15. Как следует из данных, систематизированных в таблицах 3.3-3.5, расчетные энтальпии для ключевых стадий радикального процесса демонстрируют воспроизводимость результатов при использовании различных вычислительных схем. Использование этих термодинамических параметров является обоснованным подходом для оценки теоретической возможности протекания соответствующих химических превращений.

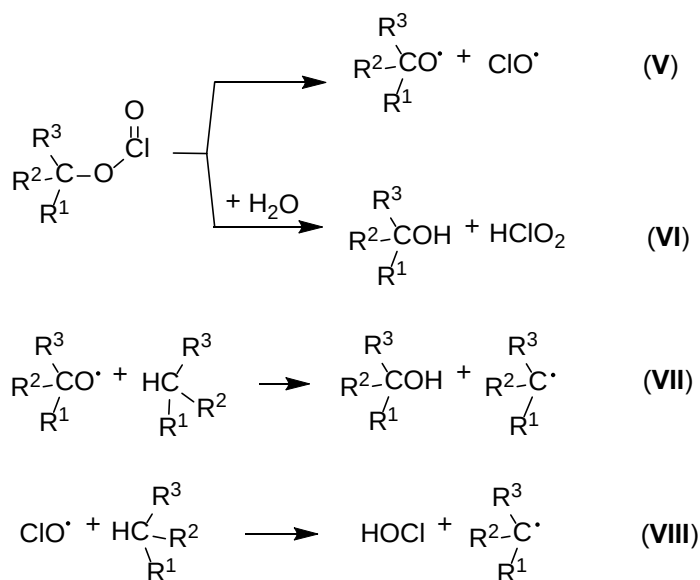


Рисунок 3.15 – Распад алкилхлорита и реакции продолжения цепи.

Образовавшийся эфир хлористой кислоты может распадаться с образованием радикальной пары (Рисунок 3.15, реакция V). Ключевым дестабилизирующим фактором здесь выступает связь $\text{R}_3\text{CO}-\text{ClO}$, обладающая минимальной энергией диссоциации. Проведенные на уровне G4 расчеты показывают, что для соединения $\text{Me}_3\text{CO}-\text{ClO}$ этот показатель составляет $23.3 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$, что свидетельствует о более высокой лабильности (на $7.5 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$) в сравнении с кремнийорганическим производным $\text{Me}_3\text{SiO}-\text{ClO}$. Термодинамическая вероятность данного процесса дополнительно подтверждается положительным изменением энтропии при переходе от одной молекулы к двум активным частицам.

Расчёты, выполненные для газовой фазы и с учётом неспецифического влияния растворителя, показали отсутствие существенного влияния замещения атома углерода на прочность связи $\text{CO}-\text{ClO}$ (Таблица 3.5, реакция V), в отличие от кремниевого аналога. Как и в

случае окисления силанов, прочность связи CO–ClO лишь слабо изменяется при учёте растворителя.

Согласно расчётам, реакция гидролиза эфиров хлористой кислоты представляется вполне вероятной (Таблица 3.5). Однако, учитывая общую картину, включая данные по силанам, для которых существуют экспериментальные результаты, а также тот факт, что гидролиз силильных эфиров должен протекать значительно легче, но при этом не наблюдается экспериментально, можно предположить, что данный путь для алкильных производных также маловероятен.

Таблица 3.5 – Энтальпии реакции распада алкилхлорита на радикалы и гидролиза (Рисунок 3.15) рассчитанные на разных уровнях теории в газовой фазе и растворе.

Реакция	R ¹	R ²	R ³	ΔH_{298} , ккал·моль ⁻¹			
				G4	G3	M05-2X	SMD(MeCN)- M05-2X *
V	H	H	H	22.0	22.1	16.7	17.2 (0.5)
	H	H	Me	20.9	22.3	16.2	16.7 (0.5)
	H	Me	Me	22.3	23.6	17.2	18.0 (0.8)
	Me	Me	Me	23.3	23.7	18.1	19.1 (1.0)
	Me ₃ C	Me	Me		22.9	16.6	17.5 (0.9)
	c-Pr	Me	Me		23.0		16.7
	Me ₃ Si	Me	Me		-(a)	6.5	6.7 (0.2)
	Ph	Me	Me		22.8	15.7	16.3 (0.2)
VI	H	H	H	7.0	7.1	6.6	6.6 (0.0)
	H	H	Me	6.4	7.1	6.1	6.3 (0.2)
	H	Me	Me	6.4	7.0	5.8	6.1 (0.3)
	Me	Me	Me	7.3	7.8	6.3	6.5 (0.2)
	Me ₃ C	Me	Me		7.5	6.0	6.3 (0.3)
	c-Pr	Me	Me		7.1		5.3
	Me ₃ Si	Me	Me		9.7	7.8	9.0 (1.2)
	Ph	Me	Me		6.5	4.4	3.9 (-0.5)

* - в скобках приведена энтальпия сольватации. (a – оксильный радикал изомеризуется в силильный.

В условиях жидкой фазы взаимодействие оксильного интермедиата, генерируемого на стадии V, с молекулами алканов должна характеризоваться значительными константами скорости [36]. Данный акт ведет к формированию алкильных радикальных центров, дальнейшая

трансформация которых протекает по двум конкурирующим направлениям: вовлечение в цепной процесс согласно описанной выше схеме или гибель, вследствие актов рекомбинации. Монооксид хлора, выступающий продуктом деструкции алкилхлорита, представляет собой высокоактивную частицу, детальный анализ свойств которой был представлен в предыдущем разделе. Высокая реакционная способность данного интермедиата обуславливает быструю кинетику радикальных превращений с его участием. Структурные параметры активированного комплекса (переходного состояния) для процессов взаимодействия изобутана с радикалами $\text{ClO}\cdot$ и $\text{MeO}\cdot$ наглядно продемонстрированы на рисунке 3.16

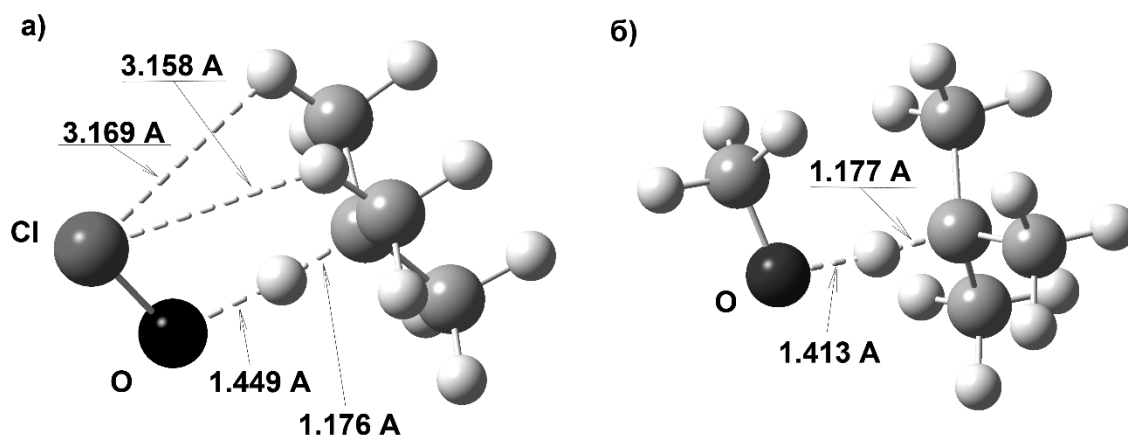


Рисунок 3.16 – Геометрия ПС взаимодействия изобутана с монооксидом хлора (а) и метоксильным радикалом (б) (Метод: SMD(MeCN)-M05/MG3S).

Профили реакций отрыва атома водорода от изобутана $\text{ClO}\cdot$ и $\text{MeO}\cdot$ радикалами представлен на рисунке 3.17 и 3.18 соответственно.

Для реакций Me_3CH с $\text{ClO}\cdot$ и $\text{MeO}\cdot$ радикалами энергия образования предреакционного комплекса соизмерима активационным барьером реакции. Для обратной реакции ситуация похожая с той лишь разницей, что в случае $\text{MeO}\cdot$ радикала барьер обратной реакции на 8.4 ккал·моль⁻¹ выше чем энергия образования предреакционного комплекса. Энергия необходимая для протекания этих реакций незначительна. Величина энтальпии процесса с участием метоксильного радикала характеризуется более отрицательным значением по сравнению с реакцией, включающей монооксид хлора, что предполагает установление равновесия между $\text{ClO}\cdot$ и алкильным радикалом; при этом константы скорости прямого и реверсивного направлений должны быть близки по порядку к аналогичным параметрам для взаимодействия метоксильного радикала с изобутаном. В условиях повышенных концентраций алифатических углеводородов и значительной константы скорости взаимодействия алкильного радикала с диоксидом хлора равновесие будет смещаться в сторону формирования продуктов, а отрыв протона, по всей видимости, выступает в данном случае доминирующим каналом.

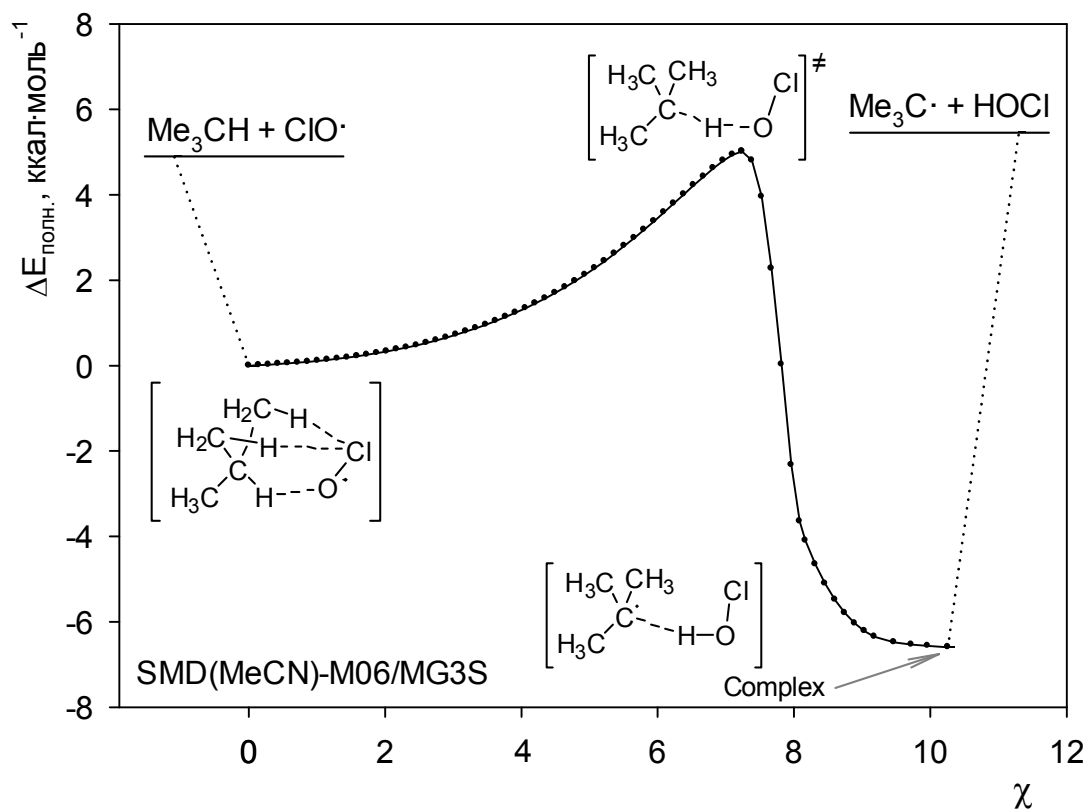


Рисунок 3.17 – Изменение энергии по координате реакции монооксида хлора с изобутаном в ацетонитриле.

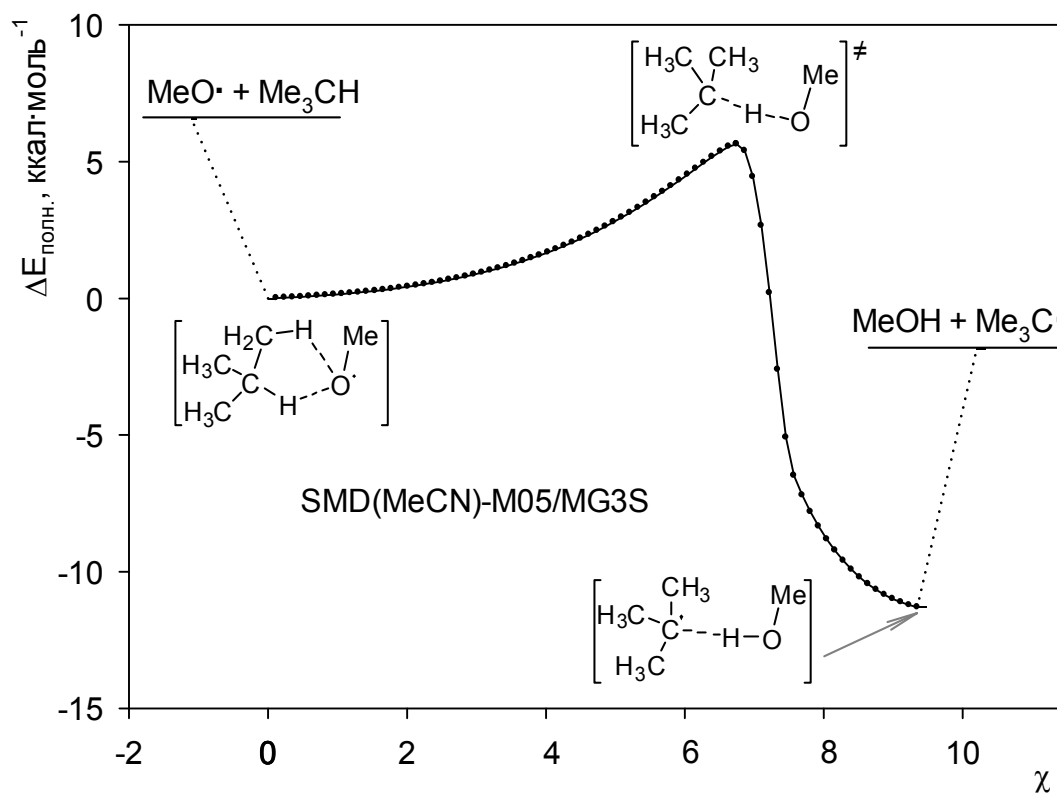


Рисунок 3.18 – Изменение энергии по координате реакции метоксильного радикала с изобутаном в ацетонитриле.

На основе проведенного теоретического исследования процесса окисления насыщенных углеводородов диоксидом хлора можно сформулировать следующие основные выводы и заключение по данной главе:

- На стадии инициирования сопоставлены два ключевых направления: отрыв атома водорода (радикальный путь) и перенос электрона (ионно-радикальный путь). Расчеты показали, что для всей серии изученных алифатических углеводородов отрыв H-атома является энергетически предпочтительным направлением. Путь с переносом электрона характеризуется высокой эндотермичностью, что делает его маловероятным даже в полярных средах. Так, для кумола энтальпия отрыва H-атома составила всего 8.6 ккал·моль⁻¹, что объясняет возможность его спонтанного окисления диоксидом хлора без дополнительного инициирования.
- Анализ превращений алкилхлоритов ($R_3CO-ClO$) показал, что наиболее вероятным путем их трансформации является гомолитический распад по наиболее слабой связи O–Cl с образованием алкоксильного радикала и монооксида хлора. Энтальпия этой связи для *трет*-бутилхлорита составляет около 23.3 ккал·моль⁻¹ (G4). Несмотря на то, что расчеты допускают возможность гидролиза этих эфиров до спиртов, сопоставление с экспериментальными данными по кремниевым аналогам позволяет рассматривать этот путь как маловероятный для алкильных производных.
- Теоретически обосновано, что $ClO\cdot$ является высокореакционноспособным радикалом, способным эффективно продолжать цепь путем отрыва атома водорода от новых молекул углеводорода. Энергетический профиль этой реакции соизмерим с реакциями метоксильных радикалов, при этом активационные барьеры минимальны, что способствует высокой скорости продолжения радикально-цепного процесса.
- Окисление насыщенных углеводородов диоксидом хлора протекает по радикальному механизму и приводит к преимущественному образованию соответствующих спиртов. Доминирующим каналом в условиях избытка субстрата выступает отрыв атома водорода, определяющий общую кинетику и состав продуктов процесса.

Таким образом, результаты теоретического моделирования не только объясняют экспериментальные наблюдения, но и создают фундамент для прогнозирования реакционной способности различных классов углеводородов в процессах оксифункционализации под действием доступного промышленного окислителя диоксида хлора.

3.4 Заключение по третьей главе

В третьей главе диссертационной работы проведено комплексное экспериментально-теоретическое исследование закономерностей взаимодействия диоксида хлора с

кремнийорганическими соединениями и насыщенными углеводородами. Полученные результаты позволили установить характер протекающих превращений, определить основные тренды реакционной способности исследуемых субстратов и обосновать механизм окислительного процесса объясняющий наблюдаемые продукты и кинетические закономерности.

В разделе 3.1 на основании анализа состава продуктов реакционных смесей, полученных в разных условиях показано, что окисление гидридсиланов диоксидом хлора в апротонной среде сопровождается образованием силанолов, силоксанов и, в ряде случаев, силилхлоридов. Соотношение указанных продуктов определяется строением исходного силана, стерическими и электронными характеристиками заместителей при атоме кремния, а также концентрацией окислителя и составом среды. Установлено, что для соединений с менее выраженными стерическими затруднениями характерно последовательное превращение первично образующегося силанола в соответствующий силоксан, что указывает на протекание конденсационных процессов в реакционной системе. Для объемно экранированных субстратов образование дисилоксанов существенно подавлено, что свидетельствует о влиянии пространственных факторов на стадию димеризации.

Отдельно рассмотрены реакции дисиланов, содержащих связь Si–Si. Показано, что в присутствии диоксида хлора возможно окислительное расщепление данной связи с образованием кислородсодержащих производных кремния. Полученные данные свидетельствуют о том, что природа заместителей при атомах кремния оказывает решающее влияние на направление трансформации и стабильность промежуточных частиц. Совокупность экспериментальных результатов указывает на многостадийный характер процесса, включающий первичное образование активных интермедиатов с последующей их перегруппировкой или взаимодействием между собой.

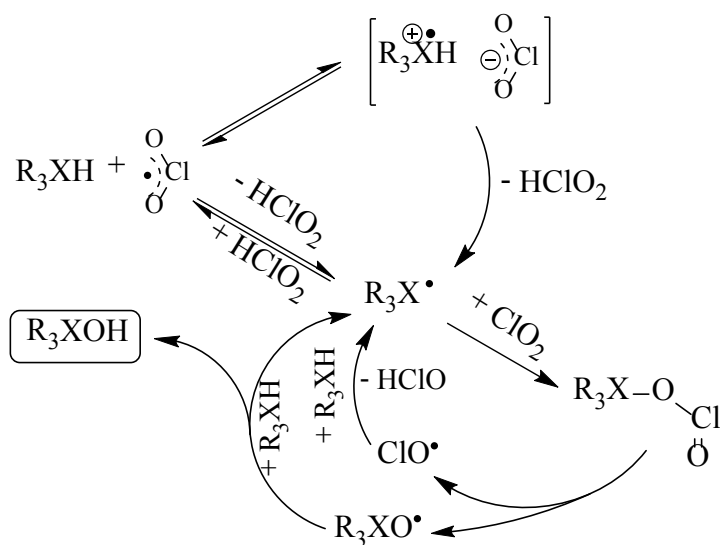
В разделе 3.2 предложен и обоснован механизм окисления силанов диоксидом хлора. На основании совмещения кинетических наблюдений, анализа состава продуктов и сопоставления с литературными данными показано, что ключевым элементарным актом является перенос атома водорода от связи Si–H к молекуле ClO_2 с образованием силильного радикала. Дальнейшее превращение этого интермедиата протекает по радикально-цепному механизму с участием дополнительных молекул окислителя. Формирование связей Si–O и Si–Cl объясняется реакциями силильных радикалов с оксохлорными фрагментами и последующим распадом промежуточных аддуктов.

Обсуждается также возможность ионно-радикального пути, предполагающего перенос электрона от субстрата к диоксиду хлора с образованием катион-радикала силана. Однако сопоставление экспериментальных данных с расчётными энергетическими параметрами показывает, что данный маршрут реализуется лишь для электронно-обогащённых субстратов и

не является доминирующим для большинства исследованных соединений. Таким образом, совокупность полученных фактов подтверждает преимущественно радикальный характер процесса, в котором иницирующей стадией выступает гомолитическое отщепление атома водорода.

В разделе 3.3 проведено квантово-химическое моделирование реакций диоксида хлора с насыщенными углеводородами. Расчёты энергетических профилей показали, что барьеры активации для стадии отрыва атома водорода находятся в диапазоне, согласующемся с возможностью протекания реакции в мягких условиях. Вычисленные значения термодинамических параметров подтверждают экзотермический характер образования гидроксильных и алкоксильных производных в случае алканов.

Теоретический анализ также показал, что в газовой фазе путь, связанный с переносом электрона, характеризуется существенно более высокой энергией активации по сравнению с гомолитическим разрывом связи Si–H или C–H. В полярной среде относительная стабилизация заряженных частиц приводит к снижению энергетических затрат, однако даже в этом случае радикальный механизм остаётся более вероятным. Полученные расчётные данные находятся в хорошем согласии с экспериментальными наблюдениями и дополняют их, формируя целостную картину протекающих превращений, которые могут быть представлены следующей схемой:



Сопоставление результатов, изложенных в разделах 3.1–3.3, позволяет сделать следующие обобщения:

1. Взаимодействие диоксида хлора с силанами и алканами протекает преимущественно по радикальному механизму, инициируемому переносом атома водорода от субстрата к молекуле окислителя.
2. Образование силанолов обусловлены последовательным протеканием реакций радикального типа с участием промежуточных кислородсодержащих интермедиатов. Дальнейшие превращения силанолов связаны с реакцией конденсации.

3. Электронные и стерические свойства заместителей при атоме кремния существенно влияют на распределение продуктов и относительную скорость отдельных стадий процесса.
4. Квантово-химические расчёты подтверждают реализуемость предложенного механизма и демонстрируют преимущество гомолитического пути по сравнению с ионно-радикальным сценарием для большинства субстратов окисления.
5. Для насыщенных углеводородов установлена аналогичная тенденция к протеканию реакции через стадию образования алкильных радикалов с последующим образованием спиртов.

Таким образом, в главе 3 впервые проведено систематическое исследование реакционной способности диоксида хлора по отношению к ряду кремнийорганических соединений и насыщенных углеводородов с привлечением как экспериментальных, так и теоретических методов. Полученные результаты расширяют представления о механизмах окисления слабополярных σ -связей высокоактивными оксохлорными реагентами и создают основу для дальнейшего направленного использования диоксида хлора в органическом и кремнийорганическом синтезе.

ГЛАВА 4 Экспериментальная часть

4.1 Окисление с использованием диоксиранов

Синтез диоксиранов

Растворы **метил(трифторметил)диоксирана** концентрацией 0.9–1.1 М в 1,1,1-трифторпропаноне и **диметилдиоксирана** концентрацией 0.08–1.4 М в ацетоне получали в соответствии со стандартной методикой, описанной в литературе [7; 31; 64]. Экстракцию ДМД и ТФД из раствора исходного кетона в тетрахлорметан осуществляли по стандартной методике [428].

Циклогексилидендиоксиран синтезировали из циклогексанона по известной методике [42].

4.1.1 Окисление карбоциклических соединений

Кинетические закономерности изучали по расходованию диоксиранов спектрофотометрически на Specord M40 (Carl Zeiss Jena) в кварцевой кювете ($l = 0.5$ см или 1.0 см) по уменьшению оптической плотности при длине волны $\lambda = 335$ нм [92].

Спиро{циклопропан-1',7-2-метилбицикло[2.2.1]гептан-(Z)-2-ол} (**1a**).

Окисление ДМД. Спиро{циклопропан-1',7-2-метилбицикло[2.2.1]гептан} (**1**) (136 мг, 1.0 ммоль) растворяли в CCl_4 (1 мл) и при 20 °С прибавляли 0.5 экв. раствора ДМД (4.2 мл, 0.12 М в CCl_4 , 0.5 ммоль). Ход реакции контролировали методом ГЖХ. Образовавшийся спирт выделяли хроматографией на SiO_2 . В результате получали спирт **1a** (66 мг, 0.43 ммоль, выход 87 %) в виде бесцветного масла, а также неизрасходованное исходное соединение **1** (67 мг, 0.49 ммоль).

Окисление ТФД. Циклоалкан **1** (136 мг, 1.0 ммоль) растворяли в CCl_4 (1 мл) и при 0 °С добавляли 1 экв. раствора диоксирана (1.7 мл, 0.6 М в TFP, 1.0 ммоль). Протекание реакции контролировали методом ГЖХ. Через 15 мин растворитель удаляли в вакууме, после чего продукт очищали колоночной хроматографией. Полученный соответствующий спирт обладал высокой степенью чистоты (≥ 99 % по данным ГЖХ) в виде бесцветного масла (149 мг, выход 98 %).

^1H ЯМР (300 МГц CDCl_3 , 25 °С) δ : 2.20 (уш. с., 1H, OH), 1.84 (ддд, $J = 13.1, 4.8, 2.6$ Hz, 1H, 3- $\text{H}_{\text{экзо}}$), 1.77–1.58 (м, 2H, 5- $\text{H}_{\text{экзо}}$, 6- $\text{H}_{\text{экзо}}$), 1.53–1.41 (м, 3H, 4- H , 6- $\text{H}_{\text{эндо}}$, 1- H), 1.37–1.32 (м, 1H, 3- $\text{H}_{\text{эндо}}$), 1.28 (с., 3H, CH_3), 1.19–1.11 (м, 1H, 5- $\text{H}_{\text{эндо}}$), 0.81–0.74 и 0.71–0.63 (м, 2H, 2'- H), 0.40–0.28 (м, 2H, 3'- H) м.д.; ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 3.06 (C-3'), 6.50 (C-2'), 23.85 (C-6), 24.61 (CH_3), 27.68 (C-5), 34.57 (C-7), 42.77 (C-4), 49.99 (C-3), 53.14 (C-1), 79.48 (C-2); ГЖХ/МС (EI, 70 эВ) m/z (I_{rel} , %) 152 (M^+ , 7.3), 137 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 7.0), 134 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 8.3), 123 ($\text{M}^+ - \text{CHO}$, 9.3), 119 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$, 14.2), 109 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$, 30.9), 94 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, 80.4), 79 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_7$, 100), 67 (27.0), 43 (79.6); ИК (NaCl) ν 3432 (OH), 3072, 2952, 2872, 1740, 1444, 1424, 1380, 1344, 1312, 1268, 1220,

1192, 1176, 1152, 1124, 1100, 1072, 1008, 952, 939, 916, 880, 844, 800 cm^{-1} [429]; элементный анализ для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$: вычислено, % С 78.90, Н 10.59; найдено, % С 77.20, Н 10.70.

Трицикло[3.2.2.0^{2,4}]нонан-1-ол (2а).

Трицикло[3.2.2.0^{2,4}]нонан (2) (122 мг, 1.0 ммоль) растворяли в CCl_4 (1 мл) и при 20 °С прибавляли 0.5 экв. ДМД (4.6 мл, 0.11 М в CCl_4 , 0.5 ммоль); ход реакции контролировали методом ГЖХ. Выделяли аналогично **1а**. Выход **2а** 68 % (47 мг, 0.34 ммоль). Окисление ТФД: трицикло[3.2.2.0^{2,4}]нонан (122 мг, 1.0 ммоль) растворяли в CCl_4 (1 мл) и при 0 °С добавляли 1 экв. диоксирана (1.7 мл, 0.6 М в CCl_4 или исходном кетоне, 1.0 ммоль); реакцию контролировали методом ГЖХ. Через 15 мин. растворитель удаляли в вакууме, продукт очищали колоночной хроматографией, получая спирт **2а** высокой степени чистоты (≥ 99 % по ГЖХ) (135 мг, выход 98 %) в виде белого твёрдого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , 25 °С) δ : 2.36 (уш. с., 1H, OH), 1.88–1.60 (м, 4H), 1.58–1.45 (м, 1H, 5-H), 1.42–1.30 (м, 4H), 1.18–1.02 (м, 1H, 2-H), 1.00–0.88 (м, 1H, 4-H), 0.65–0.56 (м, 1H, 3-H), 0.40–0.30 (м, 1H, 3-H) м.д.; ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 3.02 (C-3), 15.88 (C-4), 19.26 (C-2), 23.42 (C-6), 24.41 (C-5), 29.93 (C-8), 32.75 (C-7), 34.04 (C-9), 70.64 (C-1); МС (70 эВ) m/z (I_{rel} , %) 138 (M^+ , 36), 131 (25), 123 (23), 119 (26), 110 (24), 109 (100), 105 (16), 97 (17), 96 (34), 95 (89), 94 (21), 93 (26), 92 (20), 91 (44), 83 (40), 82 (19), 81 (35), 80 (21), 79 (79), 77 (32), 70 (24), 69 (72), 67 (42), 65 (16); HRMS: вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$ 138.1045, найдено 138.1044; ИК (KBr) ν 3268 (OH), 1732, 1462, 1378, 1348, 1294, 1108, 1030, 1018, 946, 922, 904, 814, 724 cm^{-1} [429].

Экзо-эндо-эндо-гептацикло[9.3.1.0^{2,10}.0^{3,8}.0^{4,6}.0^{5,9}.0^{12,14}]пентадекан-2-ол (3а).

Экзо-эндо-эндо-гептацикло[9.3.1.0^{2,10}.0^{3,8}.0^{4,6}.0^{5,9}.0^{12,14}]пентадекан (3) (198 мг, 1.0 ммоль) растворяли в CCl_4 (2 мл) и при 20 °С прибавляли 0.5 экв. DMD (4.6 мл, 0.11 М в CCl_4 , 0.5 ммоль); ход реакции контролировали методом ГЖХ. Выделяли аналогично **1а**. Выход **3а** 98 %. При окислении ТФД циклоалкан **3** (198 мг, 1.0 ммоль) в CCl_4 (2 мл) при 0 °С обрабатывали 1 экв. диоксирана (1.7 мл, 0.6 М в 1,1,1-трифторпропаноне или CCl_4 , 1.0 ммоль); через 5 мин растворитель удаляли в вакууме, продукт очищали колоночной хроматографией, получая спирт **3а** (210 мг, выход 98 %, чистота ≥ 99 % по ГЖХ) в виде белого твёрдого вещества; т.пл. 77.5–78.5 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 0.09 и 0.66 (оба дт, $^2J_{\text{syn,anti}} = 5.4$ Гц, $J_{13,14}$ или $12;\text{cis} = 7.0$ Гц, $J_{13,14}$ или $12;\text{trans} = 3.0$ Гц, 2H, 13-H), 1.10 (уш. дт, $J_{5,9} = 2.1$ Гц, $J = 5.5$ Гц, 1H, 5-H), 1.14 (уш. дт, $J_{4,3} = 2.1$ Гц, $J_{4,5} = 5.5$ Гц, $J_{4,6} = 5.5$ Гц, 1H, 4-H), 1.18 (м, 1H, 14-H), 1.19 (м, 1H, 6-H), 1.22 (м, 1H, 12-H), 1.26 и 1.30 (оба дт, $^2J_{\text{gem}} = 10.8$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 2H, 7-H), 1.20 (м, 1H, 15-H_{anti}), 1.36 (дк, $^2J_{\text{gem}} = 10.9$ Гц, $J = 1.2$ Гц, 1H, 15-H_{syn}), 1.67 (уш. с., 1H, OH), 1.99 (уш. т, $J = 2.1$ Гц, 1H, 3-H), 2.02 (уш. т, $J \approx 4.0$ Гц, 1H, 10-H), 2.08 (дт, $J_{9,10} \approx 4.0$ Гц, $J \approx 2.1$ Гц, 1H, 9-H), 2.27 (дт, $J_{1,11} = 1.5$ Гц, $J_{1,15} = 1.2$ Гц, 1H, 1-H), 2.39 (м, $J_{10,11} \approx 3.8$ Гц, $J \approx 1.2$ –1.5 Гц, 1H, 11-H), 2.44 (м, 1H, 8-H); ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3)

δ : 4.39 (C-13), 13.66 (C-14), 13.67 (C-5), 13.84 (C-12), 14.07 (C-4), 16.64 (C-6), 27.34 (C-7), 29.98 (C-15), 39.46 (C-11), 45.45 (C-9), 47.34 (C-1), 48.06 (C-8), 53.32 (C-3), 61.44 (C-10), 89.04 (C-2); HRMS: вычислено для $C_{15}H_{18}O$ 214.136, найдено 214.135; ГЖХ/МС (70 эВ) m/z (I_{rel} , %): 214 (M^+ , 6.8), 199 ($M^+ - Me$, 2), 196 ($M^+ - H_2O$, 5.5), 160 (3), 155 (4), 147 (5), 134 ($M^+ - C_6H_8$, 100), 129 (7), 119 (11), 116 (53), 105 (12), 91 (22), 81 (11), 79 (13), 77 (11), 69 (9), 65 (4), 55 (3); ИК (KBr) ν 3344 (ОН), 1496, 1464, 1376, 1352, 1304, 1264, 1248, 1224, 1208, 1168, 1124, 1096, 1040, 1008, 984, 968, 920, 872, 836, 816, 784, 752, 728, 600, 520 cm^{-1} [429]; элементный анализ для $C_{15}H_{18}O$: вычислено, % С 84.07, Н 8.47; найдено, % С 84.5, Н 8.65.

Экзо-экзо-экзо-гептацикло[9.3.1.0^{2,10}.0^{3,8}.0^{4,6}.0^{5,9}.0^{12,14}]пентадекан-2-ол (4a).

Экзо-экзо-экзо-гептацикло[9.3.1.0^{2,10}.0^{3,8}.0^{4,6}.0^{5,9}.0^{12,14}]пентадекан (**4**) (198 мг, 1.0 ммоль) растворяли в CCl_4 (2 мл) и при 20 °С прибавляли 0.5 экв. ДМД (4.6 мл, 0.11 М в CCl_4 , 0.5 ммоль); Выделяли аналогично **1a**. Выход **4a** 93%. При окислении ТФД циклоалкан **4** (198 мг, 1.0 ммоль) в CCl_4 (2 мл) при 0 °С обрабатывали 1 экв. диоксирана (1.7 мл, 0.6 М в 1,1,1-трифторпропаноне или CCl_4 , 1.0 ммоль); через 15 мин растворитель удаляли в вакууме, продукт очищали колоночной хроматографией, получая спирт **4a** (211 мг, выход 98 %, чистота ≥ 99 % по ГХ) в виде белого твёрдого вещества; т.пл. 78.0–79.5 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 0.23 (дт, $J_{syn,anti} = 5.8$ Гц, $J_{13,14}$ или $12_{cis} = 7.0$ Гц, 1H, 13- H_{anti}), 0.71 (ддд, $J_{gem} = 11.8$ Гц, $J = 2.2$ Гц, $J = 1.7$ Гц, 1H, 15-H), 0.79 (дт, $J_{syn,anti} = 5.8$ Гц, $J_{13,14}$ или $12_{trans} = 3.3$ Гц, 1H, 13- H_{syn}), 0.81 (т, $J = 4.3$ Гц, 1H, 12-H), 0.82 (т, $J = 5.3$ Гц, 1H, 5-H), 0.90 (дт, $J_{4,3} = 2.0$ Гц, $J_{4,5} = 5.1$ Гц, 1H, 4-H), 1.26 (м, 1H, 14-H), 1.36 и 1.35 (обе т, $J = 1.5$ Гц, 2H, 7-H), 1.45 (тк, $J = 4.8$ Гц, $J = 1.2$ Гц, 1H, 6-H), 1.54 (дд, $J = 4.6$ Гц, $J = 2.4$ Гц, 1H, 10-H), 1.87 (уш. с., 1H, ОН), 1.98 (т, $J = 2.2$ Гц, 1H, 3-H), 2.06 (дт, $J = 4.6$ Гц, $J = 2.2$ Гц, 1H, 9-H), 2.13 (м, $J = 1.5$ Гц, 1H, 15-H), 2.16 (дк, $J = 11.8$ Гц, $J = 1.4$ Гц, 1H, 11-H), 2.24 (м, $J = 1.5$ Гц, 2H, 8-H и 1-H); ^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) δ : 4.68 (C-13), 11.84 (C-14), 12.96 (C-5), 14.29 (C-4), 16.77 (C-12), 20.04 (C-6), 22.76 (C-15), 27.94 (C-7), 37.89 (C-11), 41.64 (C-1), 42.94 (C-8), 46.18 (C-9), 53.88 (C-3), 59.24 (C-10), 90.60 (C-2); HRMS: вычислено для $C_{15}H_{18}O$ 214.136, найдено 214.137; ГЖХ/МС (70 эВ) m/z (I_{rel} , %): 214 (M^+ , 9.8), 199 ($M^+ - Me$, 2), 196 ($M^+ - H_2O$, 1.8), 160 (3), 155 (3), 147 (5), 134 ($M^+ - C_6H_8$, 100), 129 (6), 119 (9), 116 (49), 105 (10), 91 (19), 81 (10), 79 (11), 77 (10), 69 (3), 65 (3), 55 (3); ИК (KBr) ν 3346 (ОН), 1462, 1378, 1288, 1258, 1234, 1156, 1114, 1036, 1006, 976, 814, 712 cm^{-1} [429].

4.1.2 Методика проведения квантово-химических расчетов

Оптимизацию геометрии проводили с использованием трёхпараметрического функционала Бекке с корреляционными функционалами LYP и PW91 – гибридных функционалов плотности B3LYP [430] и B3PW91 [104], в сочетании с базисными наборами 6-311+G(d,p), 6-31+G(d) и 6-31G(d) [431] в программном пакете Gaussian 03 and 16 [432]. Все

исследованные структуры, включая переходные состояния (TS), оптимизировали без наложения ограничений [429]. Колебательные частоты и нулевые колебательные энергии ($\Delta ZPVE$) рассчитывали на том же уровне теории; для метода B3LYP/6-31G(d) применяли масштабный коэффициент 0.9806 [433], в остальных случаях масштабирование не использовали.

Изотропные химические сдвиги ^{13}C ЯМР соединений и продуктов, приведенных в таблице 1.8 и тетраметилсилана (TMS) в качестве стандарта, рассчитывали во внутренних координатах с использованием алгоритма градиентной оптимизации Шлегеля (аналитическое вычисление производных энергии) [434]. Изотропные константы магнитного экранирования атомов углерода каркасных углеводородов и соответствующих спиртов $\sigma(^{13}\text{C})$ вычисляли методом однократного расчёта (single-point) с применением метода MPW1PW91 [435], базиса 6-311+G(2d,p) и методологии непрерывного набора калибровочных преобразований (CSGT) [436]. Химические сдвиги $\delta(^{13}\text{C})$ нормировали относительно TMS по уравнению: $\delta(^{13}\text{C}) = \sigma(^{13}\text{C})_{\text{TMS}} - \sigma(^{13}\text{C})_{\text{соединения}}$, где изотропная константа экранирования атомов углерода в TMS принята равной $\sigma(^{13}\text{C})_{\text{TMS}} = 182.60$ м.д. [429]. Корреляция между экспериментальными и теоретически рассчитанными химическими сдвигами ^{13}C приведена на рисунке 4.1.

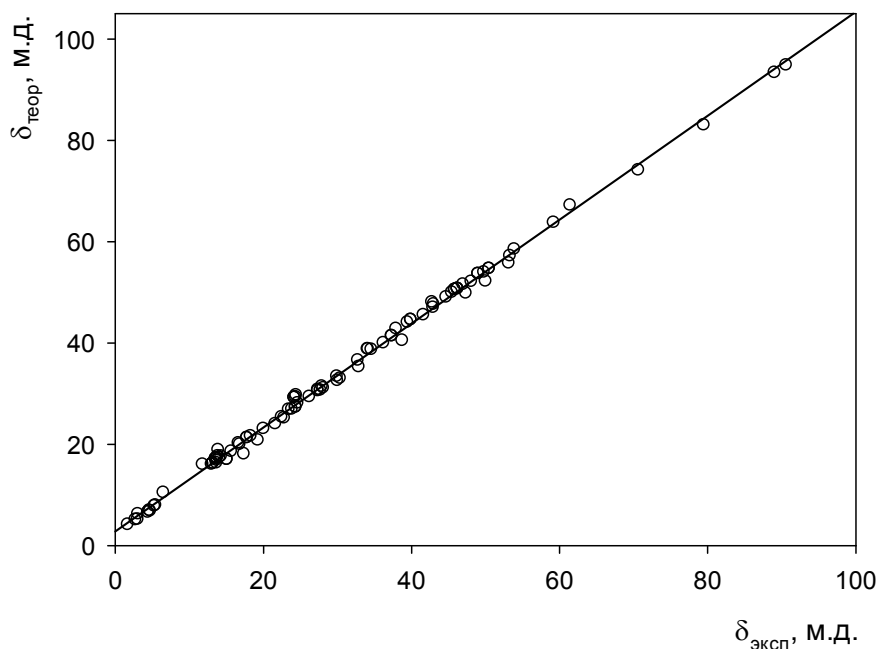


Рисунок 4.1 – Корреляция между экспериментальными ($\delta_{\text{эксп}}$) и рассчитанными ($\delta_{\text{теор}}$) химическими сдвигами ЯМР ^{13}C для различных атомов углерода каркасных углеводородов и соответствующих им спиртов, приведенных в таблице 1.8. (NMR(CSGT)-MPW1PW91/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-31G(d,p); $\delta_{\text{эксп}} = -2.667 + 0.973\delta_{\text{теор}}$; $r^2=0.998$).

Кинетические изотопные эффекты (КИЭ) рассчитывали на уровне теории B3PW91/6-311+G(d,p) по уравнению: $\text{КИЭ} = \frac{k_H}{k_D} = \exp\left(\frac{-\delta\Delta G^\ddagger}{RT}\right)$, где $\delta\Delta G^\ddagger = \Delta G^\ddagger_{\text{H}} - \Delta G^\ddagger_{\text{D}}$, а $\Delta G^\ddagger_{\text{H}}$ и $\Delta G^\ddagger_{\text{D}}$ – свободные энергии активации протонированной и дейтерированной форм соответственно [437].

4.1.3 Окисление спиртов

Кинетические закономерности изучали по расходу диоксиранов спектрофотометрически на Specord M40 (Carl Zeiss Jena) в кварцевой кювете ($l = 0.5$ см или 1.0 см) по уменьшению оптической плотности при длине волны $\lambda = 335$ нм [92].

Продукты окисления были идентифицированы методами хроматографии, хромато-масс спектрометрии и методом ЯМР спектральные характеристики соответствовали полученным ранее: пропанон [438], бутанон-2 [439], 2-метилпропаналь [440], 2-хлорэтаналь [441], хлороуксусная кислота [442], 1,2-дихлорпропанон [443], 2-оксоуксусная кислота [444], щавелевая кислота [445], бензальдегид [446], 4-гидроксибутанон-2 [447], адамантанон [448], бицикло[2.2.1]гептанон-2 [449].

4.1.4 Окисление кетонов

Продукты окисления были идентифицированы методами хроматографии, хромато-масс спектрометрии и методом ЯМР спектральные характеристики соответствовали полученным ранее: ацетол [450], 2-оксипропилацетат [451], 3-гидроксибутанон-2 [452], 2-гидроксициклопентанон [453], 2-гидроксициклогексанон [454], 2-оксоциклогексилацетат [455], 2-гидрокси-2-метилциклопентанон [453], 2-гидрокси-2-метилциклогексанон [456], 2-оксо-1-метилциклогексилацетат [455], 5-гидрокситрицикло[3.3.1.1^{3,7}]деканон-2 [457].

4.1.4 Окисление олефинов

Кинетику изучали аналогично описанному в главе 4.1.1. по расходу диоксиранов спектрофотометрически на Specord M40 (Carl Zeiss Jena) в кварцевой кювете ($l = 0.5$ см или 1.0 см) по уменьшению оптической плотности при длине волны $\lambda = 335$ нм [92].

Адамантилиденадамантан эпоксид, бел. кристал. ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 27.22 (CH), 27.25 (CH), 31.73 (CH), 35.16 (CH₂), 36.85 (CH₂), 36.85 (CH₂), 37.42 (CH₂), 73.63 (C-O). HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ вычислено для C₂₀H₂₈O 285.2213; найдено 285.2227.

Спектральные характеристики остальных продуктов окисления совпадали и литературными: 2-гексилоксиран [458], (1*R*,2*S*,4*S*)-3,3-диметилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,2'-оксиран] [459; 460], (1*R*,2*R*,4*S*)-3,3-диметилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,2'-оксиран] [459; 460], *транс*-2,3-дифенилоксиран [461], *транс*-3,4-эпоксикарен [462], метиловый эфир 2,3-эпокси-2-метилакриловой кислоты [463].

4.1.5 Эпоксидирование ненасыщенных соединений

Эпоксидирование метилового эфира линолевой кислоты. Получение метиловых эфиров *цис*-9,10-эпокси-*цис*-12-октадеценовой (5) и *цис*-12,13-эпокси-*цис*-9-октадеценовой (6) кислот. К раствору ДМД в CCl_4 (0.15 M, 2.2 мл, 0.34 ммоль) при 0 °C прибавляли раствор метилового эфира линолевой кислоты (100 мг, 0.34 ммоль) в CCl_4 (200 мл). Ход реакции контролировали спектрофотометрически при 335 нм и методом ТСХ (диэтиловый эфир/*n*-гексан 1:4; R_f исходного соединения 0.75; (5) R_f 0.49; (6) R_f 0.44; *бис*-эпоксид R_f 0.15). Через несколько минут реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaCl и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединённые органические фазы сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (25 % диэтилового эфира в *n*-гексане), получая исходный метиловый эфир (51 мг, 0.17 ммоль, 50 % возврата), а также эпоксиды **5** (24 мг, 0.077 ммоль, 22 %) и **6** (24 мг, 0.077 ммоль, 22 %), спектральные характеристики которых соответствовали литературным данным [166].

Получение *syn*- и *anti*-9,10:12,13-бис(эпокси)октадекановой кислоты метиловых эфиров (7) и (8). К раствору ДМД в CCl_4 (0.15 M, 0.07 ммоль) при 0 °C прибавляли раствор метилового эфира линолевой кислоты (10 мг, 0.034 ммоль) в CCl_4 (2 мл). Реакцию проводили аналогично описанной выше. После завершения растворитель удаляли в вакууме, получая смесь **7** и **8** (11 мг, 0.034 ммоль, 99 %). Разделение диастереомеров осуществляли по литературной методике [167]. Соединения идентифицированы как метил (9R*,10S*,12R*,13S*)-9,10:12,13-бис(эпокси)октадеканоат (**7**) и метил (9S*,10R*,12R*,13S*)-9,10:12,13-бис(эпокси)октадеканоат (**8**); их спектральные данные соответствовали опубликованным ранее [161; 167].

Эпоксидирование метилового эфира арахидоновой кислоты. Получение моноэпоксидов. К раствору ДМД в CCl_4 (0.15 M, 1 мл, 0.16 ммоль) при 0 °C прибавляли раствор метилового эфира арахидоновой кислоты (100 мг, 0.31 ммоль) в CCl_4 (20 мл). Реакцию контролировали спектрофотометрически при 335 нм и методом ТСХ (*n*-гексан/диэтиловый эфир 4:1). Образование соответствующих моноэпоксидов (ЭЭАК) происходило практически мгновенно; растворитель удаляли в вакууме. Хроматографическое разделение позволило выделить фракцию моноэпоксидов (42 мг, 0.12 ммоль, 40 %), фракцию диэпоксидов (4 мг, 0.011 ммоль, 4 %) и вернуть исходное соединение (54 мг, 0.17 ммоль, 55 %). По данным ^{13}C ЯМР соотношение изомерных 5,6-ЭЭАК : 8,9-ЭЭАК : 11,12-ЭЭАК : 14,15-ЭЭАК составляло 1.6 : 1.6 : 2.6 : 1; спектральные характеристики соответствовали литературным данным [162; 171; 172].

Получение метилового эфира 5,6:8,9:11,12:14,15-тетраэпоксиэйкозановой кислоты (полностью эпоксидированного метилархидоната). В ледяной бане к МЭАК (10 мг, 0.033 ммоль) в CCl_4 прибавили ДМД (0.13 ммоль). Контроль осуществляли методом ТСХ (Et_2O ; R_f

продукта 0.43). Выход тетраэпоксида 95 % (12 мг, 0.031 ммоль). По данным ГЖХ обнаружено восемь диастереомеров, три из которых являлись основными (суммарно около 60 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.888 (т, 3H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.28–1.91 (м, 18H, CH_2), 2.31–2.47 (м, 2H, $\text{MeOC}(\text{O})\text{CH}_2$), 2.93–3.02 (м, 2H), 3.06–3.23 (м, 6H), 3.661 (с., 3H, OCH_3); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.94, 21.83, 21.93, 22.53, 22.12, 22.21, 26.97–27.46, 27.78, 27.83, 31.60, 31.63, 33.47, 51.55, 53.80–54.25, 56.09, 56.39, 56.69, 56.97, 173.55; МС (ESI) m/z 405.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ИК (плёнка) ν : 2957, 2931, 2860, 1738, 1456, 1438, 1390, 1250, 1199, 1172, 1011, 847, 827 cm^{-1} ; элементный анализ для $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_6$ ($M = 382.24$): вычислено, % С 65.49, Н 8.96, О 25.10; найдено, % С 65.47, Н 8.95, О 25.08.

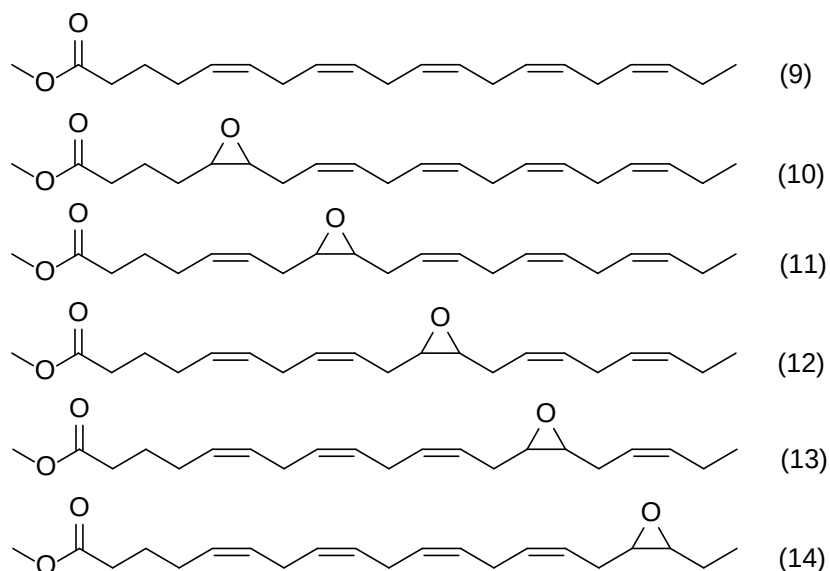
Эпоксидование линолевой кислоты в мицеллярной системе. Линолеовую кислоту (29 мг, 0.01 ммоль) суспендировали в 100 мл водной среды (0.9 М КОН и 1.12 М NaHCO_3 , pH 9.5). Добавляли раствор ацетона в воде (2.7 М, 1.8 мл, 0.005 ммоль), смесь интенсивно перемешивали до образования суспензии. При 0 °С при перемешивании порциями в течение 3 ч добавляли оксон® (31 мг, 0.005 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. Обработку проводили добавлением 1 М HCl (pH 4) с последующей экстракцией ($3 \times \text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 3:1). Органическую фазу сушили над MgSO_4 и концентрировали. Полученный остаток переводили в метиловый эфир действием диазометана в эфире для анализа методом ГЖХ. Состав смеси: исходная кислота/моноэпоксиды = 85:15; по данным ГЖХ (после этерификации диазометаном) соотношение 9,10- и 12,13-региоизомеров составляло 1.8:1.

Эпоксидование арахидоновой кислоты в мицеллярной системе. Получение 5,6-ЭЭАК. Реакцию проводили *in situ* аналогично описанной для линолевой кислоты, варьируя количество оксона® и ацетона (0.8 и 1.9 экв.). В опыте с 1.9 экв. арахидоновую кислоту (190 мг, 0.63 ммоль) суспендировали в стандартной щелочной среде (0.9 М КОН, 1.12 М NaHCO_3 , pH 9.5), добавляли раствор ацетона (2.7 М, 0.3 мл, 0.8 ммоль). При 0 °С в течение 5 ч порциями добавляли оксон® (500 мг, 0.8 ммоль). Контроль осуществляли методом ТСХ (н-гексан/диэтиловый эфир/уксусная кислота 1:3:0.1). После обработки получали масло; после метилирования диазометаном и анализа методом ГЖХ состав составлял: исходная кислота 27 %, моноэпоксиды 46 %, диэпоксиды 27 %. По данным ^{13}C ЯМР соотношение 5,6-ЭЭАК /8,9-ЭЭАК /11,12-ЭЭАК /14,15-ЭЭАК равно 3:3:1:0.7. Хроматографическое разделение позволило выделить арахидоновую кислоту (R_f 0.70; 51 мг, 0.17 ммоль), 14,15-ЭЭАК (R_f 0.62; 7 мг, 0.021 ммоль), смесь 11,12- и 8,9-ЭЭАК (R_f 0.58; 38 мг, 0.12 ммоль) и 5,6-ЭЭАК (R_f 0.50; 29 мг, 0.094 ммоль; выход 15 %). Аналогичный эксперимент с 0.8 экв. оксона® дал результаты, приведённые в таблице 1.27.

Эпоксидование арахидоновой кислоты в CCl_4 . К раствору арахидоновой кислоты (100 мг, 0.33 ммоль; 0.035 М) в CCl_4 (6.6 мл) прибавляли ДМД (0.8 экв., 0.15 М раствор в CCl_4 , 2.75 мл). Через 10 мин растворитель удаляли в вакууме. После метилирования и анализа методом ГЖХ

установлено: исходное соединение 23 %, моноэпоксиды 47 %, диэпоксиды 19 %; соотношение 14,15-/11,12-/8,9-/5,6-ЭЭАК составляло 4.5:3.3:1:1. При использовании 1.9 экв. ДМД (0.627 ммоль, 4.2 мл 0.15 М раствора) получали моноэпоксиды (23 %), диэпоксиды (44 %) и триэпоксиды (24 %); возврат исходного соединения составлял 2 %. По данным ГЖХ соотношение 14,15-/11,12-/8,9-ЭЭАК составляло 3:3:1.

Эпоксидирование метилового эфира (Z)-5,8,11,14,17-эйкозапентаеновой кислоты (9). К раствору метилового эфира эйкозапентаеновой кислоты (100 мг; 0.316 ммоль) в ацетоне (2 мл) при 0 °С прибавляли раствор ДМД в ацетоне (0.054 М; 2.6 мл, 0.142 ммоль). Ход реакции контролировали спектрофотометрически по уменьшению оптической плотности при 335 нм (расходование диоксирана), а также методом ТСХ. Элюент: диэтиловый эфир/н-гексан 1:2; R_f исходного соединения **9** – 0.74; смесь эпоксидов (**12** и **13**) – 0.54; смесь эпоксидов (**11** и **14**) – 0.48; индивидуальный эпоксид **10** – 0.39; смесь *бис*-эпоксидов – ≤ 0.26 .



Оптимальным временем реакции являлось 10 мин, что обеспечивало преимущественное образование моноэпоксидов при минимальном содержании диэпоксидов. После этого реакцию прекращали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ (элюент диэтиловый эфир/н-гексан 1:2), получая соединение **10** (бесцветное масло; 6.6 мг; 0.02 ммоль; выход 6.3 %), неразделяемую смесь изомеров **11** и **14** (бесцветное масло; 17.7 мг; 0.053 ммоль; выход 17 %), а также неразделяемую смесь изомеров **12** и **13** (бесцветное масло; 14.1 мг; 0.043 ммоль; выход 13 %). Исходный метиловый эфир **9** также был выделен повторно (52 мг; 0.18 ммоль; 52 % возврата).

Метил (Z)-5,6-эпокси-(Z)-8,11,14,17-эйкозатетраеноат (10) Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР совпадали с опубликованными литературными данными [197].

Моноэпоксиды 11 и 14 в полученных смесях идентифицировали на основании анализа спектров ЯМР с сопоставлением с литературными данными [197].

Метил (Z)-8,9-эпокси-(Z)-5,11,14,17-эйкозатетраеноат и метил (Z)-17,18-эпокси-(Z)-5,8,14,17-эйкозатетраеноат (неразделяемая смесь 11 и 14) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.97 (т, $J = 7.4$ Гц), 1.05 (т, $J = 7.6$ Гц), 1.47–1.76 (м), 2.01–2.12 (м), 2.18–2.29 (м), 2.31 (т, $J = 7.6$ Гц), 2.32 (т, $J = 7.4$ Гц), 2.34–2.48 (м), 2.77–2.99 (м), 5.26–5.55 (м). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 10.60, 14.23, 20.54, 21.05, 24.66, 24.76, 25.53, 25.59, 25.62, 25.79, 26.16, 26.21, 26.54, 26.71, 33.36, 33.42, 51.46, 56.33, 56.36, 56.49, 58.30, 124.24, 124.51, 125.00, 126.87, 127.50, 127.82, 127.97, 128.31, 128.39, 128.77, 128.82, 128.97, 130.37, 130.65, 131.36, 132.10, 174.02 [464].

Метил (Z)-11,12-эпокси-(Z)-5,8,11,17-эйкозатетраеноат и метил (Z)-14,15-эпокси-all-(Z)-5,8,11,14-эйкозатетраеноат (неразделяемая смесь 12 и 13) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.97 (т, $J = 7.6$ Гц), 0.98 (т, $J = 7.6$ Гц), 1.70 (тт, $J = 7.2$ Гц, $J = 7.2$ Гц), 2.02–2.14 (м), 2.18–2.32 (м), 2.32 (т, $J = 7.4$ Гц), 2.36–2.49 (м), 2.77–2.87 (м), 2.93–2.99 (м), 5.26–5.57 (м). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.16, 14.22, 20.56, 20.74, 24.73, 24.75, 25.61, 25.70, 25.77, 25.79, 26.06, 26.18, 26.20, 26.54, 33.42, 51.46, 56.34, 56.50, 123.09, 124.01, 124.27, 124.40, 126.59, 127.72, 128.43, 128.49, 128.70, 129.02, 129.21, 130.52, 130.63, 130.97, 132.29, 134.42, 173.99, 174.02 [464].

4.1.6 Синтез моно-транс изомеров 5,8,11,14,17-эйкозапентаеновой кислоты

Превращение моноэпоксидов в моно-транс изомеры 5,8,11,14,17-эйкозапентаеновой кислоты. Стадия I. Бромирование эпоксида. В ледяной бане при перемешивании к $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{Br}_2$ (16 мг; 0.04 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мкл) в инертной атмосфере добавили эпоксид **10** (6.6 мг; 0.02 ммоль) и пиридин (2 мкл; 0.025 ммоль). Смесь перемешивали 12 ч., затем добавляли соляную кислоту (1 М, 0.5 мл) и трижды экстрагировали $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ (4:1). Очистку проводили флэш-хроматографией (*n*-гексан/диэтиловый эфир 1:3), получая метил эритро-5,6-дибромо-(8Z,11Z,14Z,17Z)-эйкозатетраеноат (6.4 мг; 0.013 ммоль; выход 68 %).

Аналогично обрабатывали смеси **11** и **14** (выход дибромпроизводных 82 %; 20.8 мг; 0.044 ммоль) и смеси **12** и **13** (выход 75 %; 15.1 мг; 0.032 ммоль). Полученные промежуточные продукты использовали без дополнительной очистки.

Стадия II. Элиминирование. К охлаждённой во льду суспензии активированного цинка (10 мг; 0.15 ммоль), уксусной кислоты (2 мкл) в *N,N*-диметилформамиде (150 мкл) прибавляли раствор метил эритро-5,6-дибромо-(8Z,11Z,14Z,17Z)-эйкозатетраеноата (6.4 мг; 0.013 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (100 мкл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 ч. Затем добавляли 1 М раствор HCl (1 мл), осадок отфильтровывали, фильтрат экстрагировали хлороформом/этанолам (3:1). Органические фазы сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Очистку проводили флэш-хроматографией (*n*-гексан/диэтиловый эфир 1:3).

Получали метиловый эфир 5E,8Z,11Z,14Z,17Z-эйкозапентаеновой кислоты в виде бесцветного масла (3.4 мг; 0.0107 ммоль; выход 80 %; чистота >80 % по данным ГЖХ). ^1H ЯМР

(400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 0.98 (т, 3H, J = 7.6 Гц), 1.69 (тт, 2H, J = 7.6 Гц), 2.00–2.06 (м, 2H), 2.08 (дт, 2H, J = 7.6 Гц), 2.30 (т, 2H, J = 7.6 Гц), 2.74–2.78 (м, 2H), 2.78–2.88 (м, 6H), 3.68 (с., 3H), 5.27–5.44 (м, 10H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14.25, 20.55, 24.62, 25.55, 25.61, 30.31, 30.38, 31.85, 33.39, 51.45, 127.02, 127.91, 127.95, 128.16, 128.36, 128.53, 129.25, 129.53, 132.03, 174.14 [464].

Аналогичным образом из соответствующих дибромидов получали смеси (8E)-9/(17E)-9 (10.9 мг; 0.0344 ммоль; выход 79 %; чистота >78 % по данным ГХ) и (11E)-9/(14E)-9 (6.3 мг; 0.0199 ммоль; выход 63 %; чистота >83 % по данным ГХ). Спектры ЯМР соединений (11E)-9 и (17E)-9 соответствовали литературным данным [189; 191].

Метилловые эфиры 5Z,8E,11Z,14Z,17Z- и 5Z,8Z,11Z,14Z,17E-эйкозапентаеновой кислоты в виде смеси. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 0.96 (т, J = 7.4 Гц), 0.97 (т, J = 7.4 Гц), 1.71 (тт, 2H, J = 7.6 Гц, J = 7.6 Гц), 1.96–2.15 (м), 2.32 (т, J = 7.6 Гц), 2.70–2.89 (м), 5.27–5.53 (м). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 13.79, 14.24, 20.53, 24.76, 25.52, 25.55, 25.59, 25.60, 26.43, 26.54, 30.31, 30.34, 30.38, 33.42, 51.45, 126.95, 127.04, 127.86, 127.95, 128.02, 128.11, 128.14, 128.17, 128.25, 128.30, 128.39, 128.44, 128.61, 128.68, 128.84, 128.92, 129.06, 131.98, 132.55, 174.03 [464].

Метилловые эфиры 5Z,8Z,11E,14Z,17Z- и 5Z,8Z,11Z,14E,17Z эйкозапентаеновой кислоты в виде смеси. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 0.96 (т, J = 7.6 Гц), 0.97 (т, J = 7.6 Гц), 1.70 (тт, 2H, J = 7.6 Гц, J = 7.6 Гц), 1.71 (тт, 2H, J = 7.6 Гц, J = 7.6 Гц), 1.98–2.14 (м), 2.32 (т, J = 7.6 Гц), 2.70–2.86 (м), 5.26–5.45 (м). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14.25, 20.43, 20.52, 24.76, 25.44, 25.54, 25.58, 26.54, 30.24, 30.30, 30.34, 30.36, 33.43, 51.46, 126.83, 127.09, 127.65, 127.89, 128.02, 128.11, 128.19, 128.26, 128.37, 128.59, 128.71, 128.82, 128.88, 128.93, 129.06, 131.94, 132.23, 174.05 [464].

Масс-спектрометрия метиловых эфиров моно-транс-эйкозапентаеновой кислоты. ГЖХ/МС-анализ показал общий характер фрагментации для всех моно-транс изомеров: m/z 316 (M⁺), 315, 278, 266, 253, 247, 220, 201, 180, 175, 161, 156, 147, 133, 119, 105, 91, 79 (базовый пик), 67, 55, 41 [464]. Для изомера 11E наблюдалось увеличение интенсивности пика m/z 91, который становился базовым.

Синтез метиловых эфиров моно-транс изомеров 5,8,11,14,17-эйкозапентаеновой кислоты фотолизом. Раствор эфира **9** (15 mM; 20 мг; 0.063 ммоль) в 2-пропаноле (4.2 мл) помещали в кварцевый фотохимический реактор. Добавляли раствор 2-меркаптоэтанола (7 mM) в 2-пропаноле. Смесь продували аргоном в течение 20 мин для удаления кислорода и облучали УФ-светом (ртутная лампа низкого давления 5.5 Вт) при (22 ± 2) °C в течение 5 мин. Ход реакции контролировали методом Ag/ТСХ (Рисунок 4.2).

После удаления растворителя остаток растворяли в *n*-гексане (1 мл) и наносили на препаративную пластинку Ag/ТСХ. После элюирования смесью *n*-гексана и диэтилового эфира (3:5) соответствующую зону сорбента соскабливали с пластины. Силикагель промывали

этанолом (3×5 мл). Растворитель удаляли, получая комплекс Ag–жирная кислота, нерастворимый в *n*-гексане. Его растворяли в 5 % водном растворе NH_4OH и интенсивно перемешивали (600 об/мин, 15 мин). Водную фазу экстрагировали *n*-гексаном (3×5 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали, получая смесь моно-*транс* изомеров метилового эфира 5,8,11,14,17-эйкозапентаеновой кислоты в виде бесцветного масла (5.4 мг; 0.017 ммоль; выход 27 %).

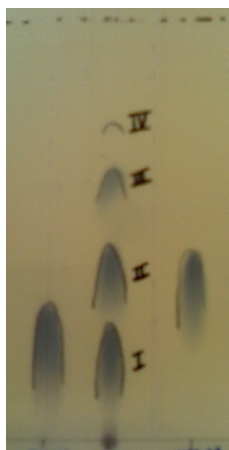


Рисунок 4.2 – Типичный вид ТСХ (Ag 1%) после 5 минут изомеризации в условиях фотолиза в присутствии 2-меркаптоэтанола. Слева: стандарт полностью *цис*-метилового эфира **9** (I). В центре: реакционная смесь. Справа: стандарт моно-*транс*-изомеров метилового эфира **9** (II). Также видны ди-*транс* (III) и три-*транс* (IV) изомеры метилового эфира **9**.

4.1.7 Окисление производных урацила диметилдиоксираном в воде

Окисление производных урацила ДМД проводили в водно-ацетоновом растворе при температуре 25 °С. Продукты выделяли и анализировали методом ЯМР и массспектрометрии.

Дигидро-5,6-дигидроксиурацил [465] бел крист., ПМР спектр соответствовал приведенному в работе [465] ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 69.82 (C5), 75.04 (C6), 153.89 (C2), 172.81 (C4). Элементный анализ для $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4$: вычислено, % С 32.88, Н 4.14, N 19.17; найдено, % С 33.02, Н 4.18, N 19.01.

Дигидро-5,5,6-тригидроксиурацил [466] бел. крист., ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 4.402 (дд, 1H, $J = 4.6$ Гц, $J_{\text{H,NH}} = 4.4$ Гц, C6H), 5.959 (с, 1H, OH), 6.501 (с, 1H, OH), 6.806 (с, 1H, OH), 8.180 (д, 1H, $J_{\text{H,NH}} = 4.4$ Гц, N1H), 10.114 (с, 1H, N3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 78.28 (C6), 89.49 (C5), 152.42 (C2), 170.33 (C4). Элементный анализ для $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_5$: вычислено, % С 29.64, Н 3.73, N 17.28; найдено, % С 29.92, Н 3.86, N 17.10.

Дигидро-5,6-дигидрокси-6-метилурацил бел. крист., ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 1.394 (с, 3H, CH_3), 4.044 (д, 1H, $J=6.4$ Гц, C5H), 5.417 (д, 1H, $J=6.4$ Гц, C5OH), 5.708 (с, 1H,

C6OH), 8.140 (с, 1H, NH), 10.097 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д.): 25.53 (CH_3), 73.66 (C5), 81.44 (C6), 153.66 (C2), 173.22 (C4). Элементный анализ для $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$: вычислено, % С 37.50, Н 5.04, N 17.49; найдено, % С 37.38, Н 5.11, N 17.63.

Дигидро-5,5,6-тригидрокси-6-метилурацил [313] бел. крист., ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д.): 1.330 (с, 3H, CH_3), 5.585 (с, 1H, OH), 6.185 (с, 1H, OH), 6.642 (с, 1H, OH), 7.989 (с, 1H, NH), 10.067 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д.): 20.66 (CH_3), 83.02 (C6), 90.73 (C5), 153.26 (C2), 172.73 (C4). Масс-спектр ИЭР (m/z , ион, I(%)): 176.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 100, 198.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 81, 158.9 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 70, 141.0 $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 58, 115.9 $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}-(\text{CH}_3\text{CO}/\text{NHCO})]^+$ 12; 98.9 $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}-\text{NCO}]^+$. Элементный анализ для $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5$: вычислено, % С 34.10, Н 4.58, N 15.91; найдено, % С 33.92, Н 4.61, N 15.73.

(5S,6R)-5,6-Дигидрокси-1,3,6-триметилдигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион бел. крист., ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д.): 1.354 (с, 3H, C6- CH_3), 2.925 (с, 3H, N- CH_3), 3.038 (с, 3H, N- CH_3), 3.884 (д, 1H, $J_{\text{H,OH}}=6.0$ Hz, C5-H), 6.288 (д, 1H, $J_{\text{H,OH}}=6.0$ Hz, C5-OH), 6.353 (с, 1H, C6-OH). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д.): 22.03 (C6- CH_3), 28.34 (N- CH_3), 28.87 (N- CH_3), 74.11 (C5), 84.52 (C6), 153.30 (C2), 171.02 (C4). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ 189.0870; найдено 189.0837.

(5R,6R)-5,6-Дигидрокси-1,3,6-триметилдигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион бел. крист., ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д.): 1.519 (с, 3H, C6- CH_3), 2.970 (с, 3H, N- CH_3), 3.052 (с, 3H, N- CH_3), 4.133 (д, 1H, $J_{\text{H,OH}}=6.4$ Hz, C5-H), 5.712 (д, 1H, $J_{\text{H,OH}}=6.4$ Hz, C5-OH), 6.057 (с, 1H, C6-OH). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д.): 23.76 (C6- CH_3), 28.47 (N- CH_3), 29.44 (N- CH_3), 73.29 (C5), 84.83 (C6), 154.14 (C2), 171.69 (C4). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ 189.0870; найдено 189.0901.

5,5,6-Тригидрокси-1,3,6-триметилдигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион бел. крист., ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д.): 1.522 (с, 3H, C6- CH_3), 3.060 (с, 3H, N- CH_3), 3.224 (с, 3H, N- CH_3), 4.312 (с, 1H, OH), 4.723 (с, 1H, OH), 5.064 (с, 1H, OH). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д.): 19.497 (C6- CH_3), 25.377 (N- CH_3), 28.655 (N- CH_3), 85.220 (C6), 89.233 (C5), 156.210 (C2), 169.347 (C4). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5$ 205.0819; найдено 205.0837.

6-Гидрокси-1,3,6-триметилдигидропиримидин-2,4,5(3H)-трион бел. крист., ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.228 (с, 3H, C6- CH_3), 2.809 (с, 3H, N- CH_3), 3.117 (с, 3H, N- CH_3), 5.089 (с, 1H, OH). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 23.226 (C6- CH_3), 24.722 (N- CH_3), 25.377 (N- CH_3), 87.847 (C6), 156.210 (C2), 168.692 (C4), 199.579 (C5). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ 187.0713; найдено 187.0752.

Дигидро-5,6-дигидрокси-6-карбоксиурацил бел. крист., ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 , δ , м.д.): 4.450 (с, 1H, OH), 5.900 (ушир. с., 2H, OH), 8.582 (с, 1H, NH), 10.264 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР

(100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 71.847 (C5), 83.104 (C6), 153.801 (C2), 171.036, 172.133. HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ вычислено для $C_5H_7N_2O_6$ 191.0299; найдено 191.0314.

Дигидро-5-имино-6-оксиурацил обнаружен только методом HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ вычислено для $C_4H_4N_3O_3$ 142.0247; Found 142.0258. При стоянии и попытке выделить превращается в 5,5-дигидроксибарбитуровую кислоту [467].

Спектральные характеристики остальных продуктов окисления совпадали и литературными: дигидро-5,6-дигидрокси-5-метилурацил [468], 5-нитроурацил [469], дигидро-6-гидрокси-5,5-дибромурацил [470], дигидро-6-гидрокси-5,5-дибром-6-метилурацил [471].

4.1.8 Окисление силанов

Окисление силанов и силанолов ДМД проводили по методике описанной в работе [391]. Спектральные характеристики полученных соединений соответствовали описанным в литературе [391; 472; 473; 474; 475; 476].

4.2 Синтез производных 5-гидроксиурацила

Общая методика дегидратации производных (5R,6S)-дигидро-5,6-дигидроксиурацила. Соответствующий диол (3.1 ммоль) и ЭДТА (10 мг, 0.03 ммоль) растворяли при перемешивании в водном растворе H_2SO_4 (4 мл, 0.4 М). Реакционную смесь нагревали на водяной бане при 80–90 °С в течение 1.5 ч в инертной атмосфере. После завершения реакции смесь охлаждали в ледяной бане и образовавшийся осадок отфильтровывали. Осадок промывали холодной водой (3×1.5 мл) и высушивали до постоянной массы. Выход продукта составлял 2.9–3.0 ммоль (80–98%).

1,3-Диметил-5-гидроксиурацил [331] Выход 85%, т.пл. 149–150 °С; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 3.184 (с, 3H, N(3)CH₃), 3.225 (с, 3H, N(1)CH₃), 7.224 (с, 1H, C6H), 8.611 (с, 1H, C5OH); ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 27.84 (N(3)CH₃), 36.08 (N(1)CH₃), 124.44 (C6), 131.16 (C5), 149.78 (C2), 160.43 (C4); ИК (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 3293 (ОН), 2920, 1699 (C=O), 1676 (C5=C6), 1624 (C4=O), 1500, 1464, 1400, 1337, 1299, 1236, 1193, 1088; Анал. расч. для $C_6H_8N_2O_3$: С 46.15; Н 5.16; N 17.94. Найдено: С 46.14; Н 5.18; N 17.96.

1,3,6-Триметил-5-гидроксиурацил [331] Выход 95%; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 2.271 (с, 3H, C6–CH₃), 3.393 и 3.402 (д, $J = 0.8$ Гц, 3H, N–CH₃), 5.840 (уш. с., 1H, OH); ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 12.51 (C6–CH₃), 28.75 и 31.71 (N–CH₃), 129.11 (C6), 130.01 (C4), 150.31 (C5), 159.97 (C4); УФ-Вид (EtOH), $\lambda_{max} = 286$ нм ($\epsilon = 10860$ М⁻¹·см⁻¹); Анал. расч. для $C_7H_{10}N_2O_3$: С 49.41; Н 5.92; N 16.46. Найдено: С 49.38; Н 5.94; N 16.45.

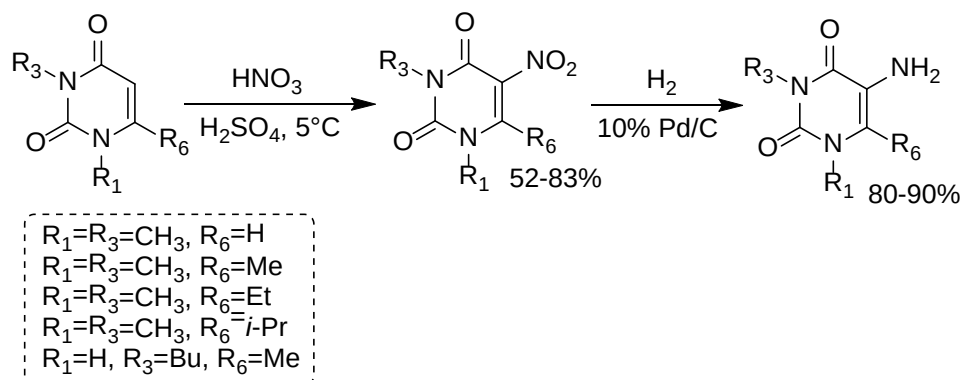
1,3-Диметил-6-фенилурацил [331] Получен из 6-фенилурацила [477] (1.5 г, 8.0 ммоль) и диметилсульфата по методике [478] с последующей перекристаллизацией из этанола. Выход

81%, т.пл. 119–120 °С (лит. 121–122 °С [479]); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 3.217 (с, 3H, N(1)CH₃), 3.402 (с, 3H, N(3)CH₃), 5.697 (с, 1H, C(6)H), 7.30–7.35 (м, 2H, Ph), 7.45–7.51 (м, 3H, Ph); ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 28.01 (N(3)CH₃), 34.57 (N(1)CH₃), 102.47 (C5), 127.72 (C2-Ph), 128.95 (C3-Ph), 130.15 (C4-Ph), 133.32 (C1-Ph), 152.64 (C2), 154.55 (C6), 162.42 (C4); ^{15}N ЯМР (50.58 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 35.5 (NH₂), 119.2 (N1), 149.3 (N3); ИК (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 2930, 2850, 1694 (C=O), 1649 (C=O, C=C), 1464, 1449, 1436, 1374, 839, 777, 763, 710; Анал. расч. для C₁₂H₁₂N₂O₂: С 66.65; Н 5.59; N 12.96. Найдено: С 66.63; Н 5.60; N 12.94.

1,3-Диметил-5-гидрокси-6-фенилурацил [331] Выход 80%, т.пл. 164–165 °С; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.161 (с, 3H, N(1)CH₃), 3.466 (с, 3H, N(3)CH₃), 5.655 (уш. с., 1H, C(5)OH), 7.32–7.38 (м, 2H, Ph), 7.47–7.55 (м, 3H, Ph); ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 28.96 (N(1)CH₃), 34.35 (N(3)CH₃), 129.00 и 129.07 (C3-Ph и C4-Ph), 129.35 и 129.16 (C1-Ph и C5), 129.87 (C2-Ph), 132.20 (C6), 150.35 (C2), 160.65 (C4); ИК (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 3316 (O–H), 2920, 1707 (C2=O), 1655 (C=C), 1622 (C4=O), 1453, 1377, 1298, 1266, 1244, 1080; УФ-Вид (MeCN), λ_{max} = 296 нм (ϵ = 9120 М⁻¹·см⁻¹); Анал. расч. для C₁₂H₁₂N₂O₃: С 62.06; Н 5.21; N 12.06. Найдено: С 62.08; Н 5.23; N 12.04.

4.3 Синтез производных 5-аминоурацила

Производные 5-аминоурацила получали восстановлением соответствующих нитропроизводных на 10% Pd/C в этилацетате с последующей перекристаллизацией из этанола [331]. Необходимые производные 5-нитроурацила синтезировали аналогично методике [480].



1,3-Диметил-5-аминоурацил [331]. Выход 91%, т.пл. 136–137 °С (лит. 136–137 °С [481]); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 3.200 (с, 3H, N(3)CH₃), 3.235 (с, 3H, N(1)CH₃), 4.160 (с, 2H, NH₂), 6.849 (с, 1H, CH); ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 27.66 (N(3)CH₃), 35.92 (N(1)CH₃), 119.79 (C6), 121.67 (C5), 149.40 (C2), 160.33 (C4); ^{15}N ЯМР (50 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 35.3 (NH₂), 112.2 (N1), 151.8 (N3); Анал. расч. для C₆H₉N₃O₂: С 46.45; Н 5.84; N 27.08. Найдено: С 46.45; Н 5.88; N 27.06.

1,3,6-Триметил-5-аминоурацил [331]. Выход 92%, т.пл. 155–157 °С; УФ-Вид (ацетонитрил), $\lambda_{\max} = 298$ нм ($\epsilon = 7460 \text{ М}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.163 (с, 3H, C6CH₃), 3.199 (с, 3H, N(3)CH₃), 3.305 (с, 3H, N(1)CH₃), 3.934 (с, 2H, C5NH₂); ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 13.72 (C6CH₃), 27.93 (N3CH₃), 31.44 (N1CH₃), 118.52 (C5), 128.63 (C6), 149.76 (C2), 159.33 (C4); Анал. расч. для C₇H₁₁N₃O₂: С 49.70; Н 6.55; N 24.84. Найдено: С 49.68; Н 6.57; N 24.80.

1,3-Диметил-6-этил-5-нитроурацил [330]. Выход 75%. Жёлтые кристаллы, т.пл. 119 °С (119–120 °С, лит. [482]); ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 1.380 (т, J = 7.55 Гц, 3H, CH₂CH₃), 2.696 (к, J = 7.55 Гц, 2H, CH₂), 3.383 (с, 3H, N(3)CH₃), 3.545 (с, 3H, N(1)CH₃); ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 12.09 (CH₂CH₃), 23.02 (CH₂), 28.85 (N(3)CH₃), 32.14 (N(1)CH₃), 129.42 (C5), 150.50 (C2), 153.46 (C6), 155.20 (C4). Анал. расч. для C₈H₁₁N₃O₄, %: С 45.07; Н 5.20; N 19.71. Найдено, %: С 45.10; Н 5.17; N 19.85.

1,3-Диметил-6-этил-5-аминоурацил [330]. Выход 92%. Белые кристаллы; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 1.080 (т, J = 7.5 Гц, 3H, CH₂CH₃), 2.594 (к, J = 7.5 Гц, 2H, CH₂), 3.193 (с, 3H, N(3)CH₃), 3.325 (с, 3H, N(1)CH₃), 3.953 (с, 2H, NH₂); ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.14 (CH₂CH₃), 20.05 (CH₂), 28.07 (N(3)CH₃), 31.13 (N(1)CH₃), 118.18 (C5), 133.00 (C6), 149.98 (C2), 159.66 (C4). Анал. расч. для C₈H₁₃N₃O₂, %: С 52.45; Н 7.15; N 22.94. Найдено, %: С 52.39; Н 5.11; N 22.98.

1,3-Диметил-6-изопропил-5-нитроурацил [330]. Выход 63%. Жёлтые кристаллы, т.пл. 177 °С; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 1.470 (д, J = 7.1 Гц, 6H, CH(CH₃)₂), 3.263 (септ, J = 7.1 Гц, 1H, CHMe₂), 3.451 (с, 3H, N(3)CH₃), 3.622 (с, 3H, N(1)CH₃); ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 18.85 (CH(CH₃)₂), 28.87 (N(3)CH₃), 30.03 (CHMe₂), 32.65 (N(1)CH₃), 129.81 (C5), 150.63 (C2), 154.22 (C6), 155.59 (C4). Анал. расч. для C₉H₁₃N₃O₄, %: С 47.57; Н 5.77; N 18.49. Найдено, %: С 47.53; Н 5.74; N 18.51.

1,3-Диметил-6-изопропил-5-аминоурацил [330]. Выход 90%. Белые кристаллы; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.286 (д, J = 7.2 Гц, 6H, CH(CH₃)₂), 3.196 (с, 3H, N(3)CH₃), 3.316 (септ, J = 7.2 Гц, 1H, CHMe₂), 3.352 (с, 3H, N(1)CH₃), 3.883 (с, 2H, NH₂); ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 18.51 (CH(CH₃)₂), 27.25 (CHMe₂), 28.21 (N(3)CH₃), 32.50 (N(1)CH₃), 118.32 (C5), 136.04 (C6), 150.10 (C2), 160.20 (C4); ^{15}N ЯМР (50 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 35.6 (NH₂), 117.5 (N1), 149.0 (N3). Анал. расч. для C₉H₁₅N₃O₂, %: С 54.81; Н 7.67; N 21.30. Найдено, %: С 54.88; Н 7.69; N 21.27.

3-Бутил-5-нитро-6-метилурацил [330]. Выход 47%. Жёлтые кристаллы; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.894 (т, J = 7.4 Гц, 3H, CH₂CH₃), 1.286 (секст, J = 7.4 Гц, 2H, CH₂CH₃), 1.507 (квинт, J = 7.4 Гц, 2H, N(3)CH₂CH₂), 2.300 (с, 3H, C(6)CH₃), 3.766 (т, J = 7.4 Гц, 2H, N(3)CH₂), 12.106 (с, 1H, HN(1)); ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 13.54 (CH₂CH₃), 16.30 (C(6)CH₃),

19.51 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 28.93 ($\text{N(3)CH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 40.13 (N(3)CH_2), 126.99 (C5), 149.00 (C2), 152.02 (C6), 155.50 (C4). Анал. расч. для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$, %: C 47.57; H 5.77; N 18.49. Найдено, %: C 47.55; H 5.79; N 18.45.

3-Бутил-5-амино-6-метилурацил [330]. Выход 94%. Белые кристаллы; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 0.887 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 1.263 (секст, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.484 (квинт, $J = 7.4$ Гц, 2H, $\text{N(3)CH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 1.978 (с, 3H, C(6)CH_3), 3.777 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, N(3)CH_2), 3.792 (с, 2H, NH_2); ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 13.62 ($\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 13.78 (C(6)CH_3), 19.57 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 29.35 ($\text{N(3)CH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 39.55 (N(3)CH_2), 117.36 (C5), 126.40 (C6), 149.17 (C2), 160.22 (C4); ^{15}N ЯМР (50 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 32.5 (NH_2), 126.5 (N1), 160.3 (N3). Анал. расч. для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$, %: C 54.81; H 7.67; N 21.30. Найдено, %: C 54.85; H 7.63; N 21.33.

4.4 Синтез эдаравона и его аминопроизводных

Установка высокого давления позволяла проводить реакции при давлениях до 12 МПа. Она включала гидравлический пресс с усилием 120 кН и мультипликатор-цилиндр с двумя поршнями. Для поддержания заданного температурного режима использовали систему термостатирования. Химическую инертность среды обеспечивали помещением исследуемого вещества во фторопластовый контейнер из материала Teflon 7.

Оптимизацию геометрии при расчёте барьеров активации проводили методом M06-2X [377] с базисным набором MG3S [483]. Все структуры, включая переходные состояния, оптимизировали без ограничений, колебательные частоты и нулевые колебательные энергии рассчитывали на том же уровне теории; масштабный коэффициент для метода M06-2X/MG3S составлял 0.981 [484]. Энергетические барьеры определяли относительно предреакционных комплексов [485].

Оптимизацию геометрических параметров и расчёт колебательных частот для Z-/E-изомеров 2-циано-*N'*-фенилацетогидразида в газовой фазе проводили с жёсткими критериями сходимости с использованием функционала B3LYP [430] и базисного набора 6-311G(d,p) [431]. Расчёт магнитного экранирования выполняли методом GIAO [486] в приближении WP04/aug-cc-pVDZ [487]. Вклад контактного взаимодействия Ферми в константы спин-спинового взаимодействия ^1H – ^{13}C рассчитывали на уровне B3LYP/6-311++G(dp)+1s [488].

Общая методика проведения реакции Реакцию проводили в различных растворителях при давлении 5–10 катм. В реактор помещали 1.5 мл раствора, содержащего фенилгидразин (88 мг; 0.8 ммоль) и этилцианоацетат (91 мг; 0.8 ммоль) или этилацетоацетат (104 мг, 0.8 ммоль), а также 1.5 мл растворителя. Смесь выдерживали под давлением при 40 °С в течение 8 ч. После этого растворитель удаляли; при необходимости продукт очищали колонночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан : этилацетат : этанол = 1:1:0.5) [485].

3-Амино-1-фенил-5-пиразолон. Получен стандартным методом в этаноле из фенилгидразина и этилцианоацетата в присутствии этилата натрия [367]. Выход 70 %. Т_{пл.} 209 °С (207–213 °С, лит. [372]). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 3.588 (с., 2Н, CH₂), 6.432 (с., 2Н, NH₂), 7.055 (т, J = 7.2 Гц, 1Н, H_{para}), 7.338 (дд, J = 7.2, 7.9 Гц, 2Н, H_{meta}), 7.845 (д, J = 7.9 Гц, 2Н, H_{ortho}). ¹³С ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 38.65 (CH₂), 117.47 (C_{ortho}), 123.07 (C_{para}), 128.49 (C_{meta}), 138.83 (N–C_q), 157.03 (C–NH₂), 167.93 (C=O). ¹⁵N{¹H} ЯМР (50 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 66.9 (NH₂), 179.7 (N–Ph), 249.6 (N=C). Элементный анализ для C₉H₉N₃O: вычислено, % С 61.70; Н 5.18; N 23.99. Найдено, % С 61.69; Н 5.19; N 23.98.

2-Циано-N'-фенилацетогидразид. В тефлоновый реактор помещали 1.5 мл раствора, полученного смешением фенилгидразина (0.79 мл; 8 ммоль) и этилцианоацетата (0.85 мл; 8 ммоль). Реактор устанавливали в гидравлический пресс и выдерживали при 7 катм и 35 °С в течение 8 ч. Полученный твёрдый продукт перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.16 г (95 %). Т_{пл.} 106 °С (105–106 °С, лит. [372]). Элементный анализ для C₉H₉N₃O: вычислено, % С 61.70; Н 5.18; N 23.99. Найдено, % С 61.73; Н 5.20; N 23.97.

Z-изомер. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 3.77 (с., 2Н, CH₂), 6.73 (д, 2Н, J = 7.6 Гц, H_{ortho}), 6.74 (т, 1Н, J = 7.6 Гц, H_{para}), 7.16 (д, 2Н, J = 7.6 Гц, H_{meta}), 7.86 (д, 1Н, J = 2.4 Гц, PhNH), 9.97 (д, 1Н, J = 2.4 Гц, HN–C=O). ¹³С ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 23.86 (CH₂), 112.15 (C_{ortho}), 115.85 (CN), 118.86 (C_{para}), 128.74 (C_{meta}), 148.59 (C_q), 162.39 (C=O). {¹H, ¹⁵N} HMBC (DMSO-d₆, δ, м.д.): 88.81 (N–Ph), 134.87 (N–C=O), 250.87 (CN).

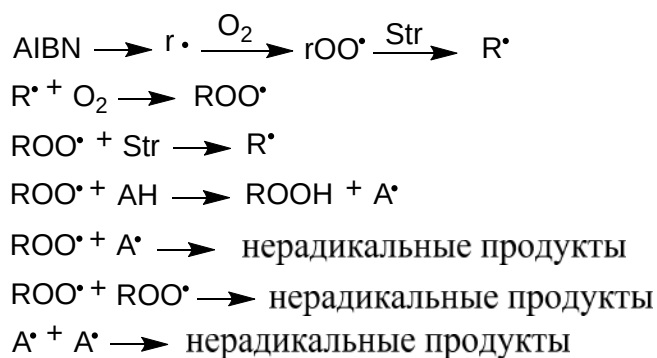
E-изомер. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 3.80 (с., 2Н, CH₂), 6.75 (д, 2Н, J = 7.6 Гц, H_{ortho}), 6.82 (т, 1Н, J = 7.6 Гц, H_{para}), 7.22 (д, 2Н, J = 7.6 Гц, H_{meta}), 7.99 (с., 1Н, PhNH), 9.54 (с., 1Н, HN–C=O). ¹³С ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 23.12 (CH₂), 112.54 (C_{ortho}), 116.06 (CN), 119.87 (C_{para}), 129.03 (C_{meta}), 147.97 (C_q), 167.80 (C=O). {¹H, ¹⁵N} HMBC (DMSO-d₆, δ, м.д.): 92.86 (N–Ph), 137.26 (N–C=O), 251.78 (CN).

5-Амино-3-гидрокси-1-фенил-1H-пиразол. В атмосфере инертного газа в круглодонную колбу (25 мл) с обратным холодильником и магнитной мешалкой помещали 2-циано-N'-фенилацетогидразид (1.0 г; 5.7 ммоль). При перемешивании добавляли раствор этилата натрия (4 мл, 2.8 М), приготовленный растворением 1 г натрия в 8.2 мл этанола. Смесь кипятили с обратным холодильником в масляной бане 1 ч. После охлаждения добавляли 15 %-ный раствор HCl до нейтральной реакции среды. Пиразол 5 перекристаллизовывали из водно-этанольной смеси в присутствии 0.5 % ЭДТА. Получали белые кристаллы (0.83 г; выход 83 %) [485]. Т_{пл.} 143 °С (142–143 °С, лит. [372]). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 4.853 (с., 1Н, CH), 5.494 (с., 2Н, NH₂), 7.216 (т, J = 7.3 Гц, 1Н, H_{para}), 7.420 (дд, J = 7.3, 8.0 Гц, 2Н, H_{meta}), 7.516 (д, J = 8.0 Гц, 2Н, H_{ortho}), 10.010 (уш. с., 1Н, OH). ¹³С ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 76.89 (CH), 122.18 (C_{ortho}), 125.18 (C_{para}), 129.14 (C_{meta}), 139.62 (N–C_q), 149.88 (C–NH₂), 163.35 (C–OH). ¹⁵N{¹H} ЯМР

(50 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 49.4 (NH₂), 163.3 (N–Ph), 226.4 (N=COH). Элементный анализ для C₉H₉N₃O: вычислено, % С 61.70; Н 5.18; N 23.99. Найдено, % С 61.68; Н 5.17; N 24.02.

4.5 Метод исследования ингибирующей активности соединений

Кинетические параметры ингибирования (стехиометрический коэффициент ингибирования и константа скорости с ROO• радикалами) соединений исследовалась в модельных системах окисления субстратов (стирола и тетрагидрофурана) при иницировании радикально-цепного окисления АИБН и температуре 37.0±0.1 °С [331]. За ходом реакции наблюдали волюмометрически по скорости поглощения кислорода с использованием дифференциальной волюмометрической установки совмещенной с ЭВМ [343]. Процесс окисления схематично может быть описана следующими реакциями [276; 344; 489]:



Кинетические параметры ингибиторов были рассчитаны с использованием известных уравнений [276; 344; 489]:

индукционный период $\tau = \int_0^{\infty} (1 - (R(t)/R_0)^2) dt,$

стехиометрический коэффициент ингибирования $f = \frac{R_i \cdot \tau}{[AH]},$

константу скорости реакции с RO₂ радикалами $F = \frac{R_0}{R} - \frac{R}{R_0}, F = \frac{fk_4}{\sqrt{2k_t \cdot R_i}} [AH].$

4.6 Окисление диоксидом хлора

Диоксид хлора синтезировали по известной методике [490] и очищали от хлора согласно [472].

Окисление силанов и анализ продуктов проводили по методике описанной в работе [472]. Продукты окисления были идентифицированы по их спектральным характеристикам, которые соответствовали описанным ранее [391; 472; 473; 474; 475; 476].

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 (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-H связи ($\text{X} = \text{C}, \text{Si}$), 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 аминокпроизводные) с их антиоксидантной активностью. Установлено, что эффективность ингибирования определяется, прежде всего, энергией разрыва связей X–H ($\text{X} = \text{O}, \text{N}$) 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 (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_N2-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 эпоксидирования.
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(3*H*)-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 эпоксидирования полиненасыщенных жирных кислот с последующей трансформацией в индивидуальные моно-*транс*-изомеры; (в) высокобарического (7–10 катм) синтеза производных 2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-онов, обеспечивающего суммарные выходы 80–96 %. Предложенные методические подходы характеризуются высокой воспроизводимостью, регио- и стереоселективностью, что определяет их технологическую перспективность.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АИБН – 2,2'-азобисизобутиронитрил

АМПА – 2,2'-азобис(2-метилпропионамидин) дихлорид

АУ – 5-аминоурацил

АК – арахидоновая кислота

МЭАК – метиловый эфир арахидоновой кислоты

ГМУ – 5-гидрокси-6-метилурацил

ДБД – ди(2,4,6-триметилбензил)диоксиран

ДМД – диметилдиоксиран

Ионол – 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метил-фенол

МЭД – метил-этил-диоксиран

МЭК – бутанон-2

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ППЭ – профиль поверхности потенциальной энергии

ПС – переходное состояние (активированный комплекс)

ТФД – метил(трифторметил)диоксиран

ТФП (DFT) – теория функционала плотности (density functional theory)

ЦГД – 1,2-диокса-спиро[2.5]октан

ЦГК – циклогексанон

ЭПК – эйкозопентаеновая кислота

ЭЭАК – моно-эпоксид метилового эфира арахидоновой кислоты

НХФ (UHF) – неограниченный метод Хартри-Фока (the unrestricted Hartree-Fock method)

ОХФ (RHF) – ограниченный метод Хартри-Фока (the restricted Hartree-Fock method)

ССSD(T) – метод расчетов использующий систему связанных кластеров с учетом однократных, двукратных и частично трехкратных электронных возбуждений

TMS – тетраметилсилан

$\langle S^2 \rangle$ – оператор квадрата полного спина системы

ΔG – изменение энергии Гиббса

$\Delta G^\ddagger$ – изменение энергии Гиббса при образовании переходного состояния

ΔH – изменение энтальпии

$\Delta H^\ddagger$ – изменение энтальпии при образовании переходного состояния

ΔS – изменение энтропии

$\Delta S^\ddagger$ – изменение энтропии при образовании переходного состояния

BSSE – ошибка суперпозиции базисного набора (Basis Set Superposition Error)

BDE – энтальпия диссоциации связи

w_i – скорость инициирования

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baboul A. G., Schlegel H. B., Glukhovtsev M. N., Bach R. D. Computational study on nature of transition structure for oxygen transfer from dioxirane and carbonyl oxide // *J. Comput. Chem.* – 1998. – Т. 19. – № 12. – С. 1353-1369. – DOI: 10.1002/(SICI)1096-987X(199809)19:12%3C1353::AID-JCC4%3E3.0.CO;2-H.
2. Deubel D. V. J. Peroxyformic Acid and Dioxirane Electrophilic or Nucleophilic Oxidants. // *J. Org. Chem.* – 2001. – Т. 66. – № 11. – С. 3790-3796. – DOI: 10.1021/jo010127m.
3. Curci R., Dinoi A., Rubino M. F. Dioxirane Oxidations - Taming the Reactivity-Selectivity Principle // *Pure Appl. Chem.* – 1995. – Т. 67. – № 5. – С. 811-822. – DOI: 10.1351/pac199567050811.
4. Murray R. W. Chemistry of Dioxiranes. 12. Dioxiranes // *Chem. Rev.* – 1989. – Т. 89. – № 5. – С. 1187-1201. – DOI: 10.1021/cr00095a013
5. Adam W., Curci R., Edwards J. O. Dioxiranes: A New Class of Powerful Oxidants // *Acc. Chem. Res.* – 1989. – Т. 22. – № 6. – С. 205-211. – DOI: 10.1021/ar00162a002.
6. Murray R. W., Jeyaraman R., Mohan L. Chemistry of Dioxiranes. 4. Oxygen Atom Insertion Into Carbon-Hydrogen Bonds By Dimethyldioxirane // *J. Am. Chem. Soc.* – 1986. – Т. 108. – № 9. – С. 2470-2472. – DOI: 10.1021/ja00269a069.
7. Murray R. W., Jeyaraman R. Dioxiranes: Synthesis and Reactions of Methyldioxiranes // *J. Org. Chem.* – 1985. – Т. 50. – № 16. – С. 2847-2853. – DOI: 10.1021/jo00216a007.
8. Mello R., Fiorentino M., Sciacovelli O., Curci R. On the Isolation and Characterization of Methyl(Trifluoromethyl)Dioxirane // *J. Org. Chem.* – 1988. – Т. 53. – № 16. – С. 3890-3891. – DOI: 10.1021/jo00251a053.
9. Simakov P. A., Choi S. Y., Newcomb M. Dimethyldioxirane hydroxylation of a hypersensitive radical probe: Supporting evidence for an oxene insertion pathway // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Т. 39. – № 45. – С. 8187-8190. – DOI: 10.1016/S0040-4039(98)01871-1.
10. Bravo A., Fontana F., Fronza G., Minisci F., Zhao L. H. Molecule-induced homolysis versus "concerted oxenoid oxygen insertion" in the oxidation of organic compounds by dimethyldioxirane // *J. Org. Chem.* – 1998. – Т. 63. – № 2. – С. 254-263. – DOI: 10.1021/jo971226w.
11. Adam W., Curci R., Daccolti L., Dinoi A., Fusco C., Gasparrini F., Kluge R., Paredes R., Schulz M., Smerz A. K., Veloza L. A., Weinkotz S., Winde R. Epoxidation and oxygen insertion into alkane CH bonds by dioxirane do not involve detectable radical pathways // *Chem.-Eur. J.* – 1997. – Т. 3. – № 1. – С. 105-109. – DOI: 10.1002/chem.19970030117.
12. Voigt B., Porzel A., Golsch D., Adam W., Adam G. Regioselective oxyfunctionalization of brassinosteroids by methyl(trifluoromethyl)dioxirane: Synthesis of 25-hydroxy-brassinolide and 25-hydroxy-24-epibrassinolide by direct C-H insertion // *Tetrahedron.* – 1996. – Т. 52. – № 32. – С. 10653-10658. – DOI: 10.1016/0040-4020(96)00587-X.

13. Bravo A., Bjorsvik H. R., Fontana F., Minisci F., Serri A. Radical versus “Oxenoid” Oxygen Insertion Mechanism for the Oxidation of Alkanes and Alcohols by Aromatic Peracids. // *J. Org. Chem.* – 1996. – T. 61. – № 26. – C. 9409-9416. – DOI: 10.1021/jo961366q.
14. Adam W., Asensio G., Curci R., Gonzalez-Núñez M. E., Mello R. Oxygen Atom Insertion Into the Benzylic Carbon Hydrogen-Bond of (R)-(-)-2-Phenylbutane By Methyl(Trifluoromethyl)Dioxirane - an Efficient and Mild Regioselective and Stereoselective Synthesis of (S)-(-)-2-Phenyl-2-Butanol // *J. Org. Chem.* – 1992. – T. 57. – № 3. – C. 953-955. – DOI: 10.1021/jo00029a030.
15. Glukhovtsev M.N., Canepa C., R.D. B. The nature of the transition structure for the oxidation of alkanes with dioxiranes // *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – T. 120. – № 40. – C. 10528-10533. – DOI: 10.1021/ja9813156.
16. Freccero M., Gandolfi R., Sarzi-Amadè M., Rastelli A. Novel pathways for oxygen insertion into unactivated C-H bonds by dioxiranes. Transition structures for stepwise routes via radical pairs and comparison with the concerted pathway. // *J. Org. Chem.* – 2003. – T. 68. – № 3. – C. 811-823. – DOI: 10.1021/jo0266184.
17. Freccero M., Gandolfi R., Sarzi-Amadè M., Rastelli A. Transition structures for the stepwise insertion of oxygen into alkane tertiary C-H bonds by dimethyldioxirane // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – T. 42. – № 14. – C. 2739-2742. – DOI: 10.1016/S0040-4039(01)00276-3.
18. Baumstark A. L., Kovac F., Vasquez P. C. Oxidation of secondary alcohols and ethers by dimethyldioxirane // *Can. J. Chem.-Rev. Can. Chim.* – 1999. – T. 77. – № 3. – C. 308-312. – DOI: 10.1139/v99-011.
19. Cunningham M. A., Vásquez P. C., Franklin P. J., Baumstark A. L. Oxidation of secondary aliphatic alcohols by dimethyldioxirane: Kinetics and selectivity // *Heterocycl. Commun.* – 1998. – T. 4. – № 3. – C. 201-204. – DOI: 10.1515/HC.1998.4.3.201.
20. Baumstark A. L., Beeson M., Vasquez P. C. Dimethyldioxirane - Mechanism of Benzaldehyde Oxidation // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – T. 30. – № 41. – C. 5567-5570. – DOI: 10.1016/S0040-4039(01)93801-8.
21. Zou L., Paton R. S., Eschenmoser A., Newhouse T. R., Baran P. S., Houk K. N. Enhanced Reactivity in Dioxirane C-H Oxidations via Strain Release: A Computational and Experimental Study. // *J. Org. Chem.* – 2013. – T. 78. – № 8. – C. 4037–4048. – DOI: 10.1021/jo400350v.
22. Chen M. S., White M. C. Combined Effects on Selectivity in Fe-Catalyzed Methylene Oxidation // *Science.* – 2010. – T. 327. – № 5965. – C. 566-571. – DOI: 10.1126/science.1183602.
23. Bach R. D., Dmitrenko O. Effect of Geminal Substitution on the Strain Energy of Dioxiranes. Origin of the Low Ring Strain of Dimethyldioxirane. // *J. Org. Chem.* – 2002. – T. 67. – № 11. – C. 3884–3896. – DOI: 10.1021/jo025743c.

24. Harding L. B., Goddard W. A. Mechanisms of Gas-Phase and Liquid-Phase Ozonolysis. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1978. – Т. 100. – № 23. – С. 7180-7180. – DOI: 10.1021/ja00491a010.
25. Bach R. D., Andres J. L., Owensby A. L., Schlegel H. B., McDouall J. J. W. Electronic Structure and Reactivity of Dioxirane and Carbonyl Oxide. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1992. – Т. 114. – № 18. – С. 7207–7117. – DOI: 10.1021/ja00044a037.
26. Cremer D., Kraka E., Szalay P. G. Decomposition modes of dioxirane, methyldioxirane and dimethyldioxirane – a CCSD(T), MR-AQCC and DFT investigation // *Chem. Phys. Lett.* – 1998. – Т. 292. – № 1-2. – С. 97-109. – DOI: 10.1016/S0009-2614(98)00678-2.
27. Cremer, D. General and Theoretical Aspects of the Cyclopropyl Group / D. Cremer, E. Kraka // в кн. *Molecular Structure and Energetics. Vol. 7: Structure and Reactivity* / ред. J. F. Liebman, A. Greenberg. – Deerfield Beach, FL : VCH Publishers, 1989. – P. 65.
28. Cremer D., Kraka E., Szabo K. J. The Chemistry of Functional Groups. // в кн.: *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*. – New York: Wiley, 1995: Т. 2 – С. 43.
29. Cremer D., Larsson J. A., Kraka E. Theoretical and computational chemistry. // в кн.: *Theoretical Organic Chemistry*. – Amsterdam: Elsevier, 1998: Т. 5 – С. 259.
30. Хурсан С. Л., Грабовский С. А., Кабальнова Н. Н., Галкин Е. Г., Шерешовец В. В. Кинетические закономерности, продукты и механизм термического разложения диметилдиоксирана. Соотношение молекулярного и радикального каналов реакции. // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2000. – № 8. – С. 1344-1354.
31. Singh M., Murray R. W. Chemistry of Dioxiranes .21. Thermal-Reactions of Dioxiranes // *J. Org. Chem.* – 1992. – Т. 57. – № 15. – С. 4263-4270. – DOI: 10.1021/jo00041a036.
32. Денисов Е. Т., Мицкевич Н. И., Агабеков В. Е. Механизм жидкофазного окисления кислородсодержащих соединений. / Минск: Наука и техника, 1975. – 336 с.
33. Adam W., Hadjiarapoglou L. Dioxiranes - Oxidation Chemistry Made Easy // *Top. Curr. Chem.* – 1993. – Т. 164. – С. 45-62. – DOI: 10.1007/3-540-56252-4_24.
34. Bravo A., Fontana F., Fronza G., Mele A., Minisci F. Induced Homolysis of Dimethyldioxirane By Alkanes and Alkyl Radicals in Oxidation Processes - the Dramatic Role of Molecular-Oxygen and Radical Inhibitors // *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* – 1995. – № 15. – С. 1573-1574. – DOI: 10.1039/C39950001573.
35. Денисов Е. Т., Саркисов О. М., Лихтенштейн Г. И. Химическая кинетика / Москва: "Химия", 2000. – 568 с.
36. Денисов Е. Т. Кинетика гомогенных химических реакций / Москва: Высшая школа, 1978. – 367 с.

37. Martinez R. I., Huie R. E., Herron J. T. Mass spectrometric detection of dioxirane, H_2COO , and its decomposition products, H_2 and CO , from the reaction of ozone with ethylene. // *Chem. Phys. Lett.* – 1977. – T. 51. – № 3. – С. 457-459.
38. Suenram R. D., Lovas F. J. Dioxirane - Its Synthesis, Microwave-Spectrum, Structure, and Dipole-Moment // *J. Am. Chem. Soc.* – 1978. – T. 100. – № 16. – С. 5117-5122. – DOI: 10.1021/ja00484a034.
39. Adam W., Curci R., Nunez M. E. G., Mello R. Thermally and Photochemically Initiated Radical Chain Decomposition of Ketone-Free Methyl(Trifluoromethyl)Dioxirane // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – T. 113. – № 20. – С. 7654-7658. – DOI: 10.1021/ja00020a029.
40. Sander W. W., Schroeder K., Muthusamy S., Kirschfeld A., Kappert W., Boese R., Kraka E., Sosa C., Cremer D. Dimesityldioxirane // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – T. 119. – № 31. – С. 7265-7270. – DOI: 10.1021/ja964280n.
41. Kirschfeld A., Muthusamy S., Sander W. Dimesityldioxiran – ein in Substanz stabiles Dioxiran // *Angew. Chem.* – 1994. – T. 106. – № 21. – С. 2261-2263. – DOI: 10.1002/ange.19941062108.
42. Murray R. W., Singh M., Jeyaraman R. Dioxiranes. 20. Preparation and Properties of Some New Dioxiranes // *J. Am. Chem. Soc.* – 1992. – T. 114. – № 4. – С. 1346-1351. – DOI: 10.1021/ja00030a032.
43. Freccero M., Gandolfi R., Sarzi-Amadè M., Rastelli A. Novel Pathways for Oxygen Insertion into Unactivated C–H Bonds by Dioxiranes. Transition Structures for Stepwise Routes via Radical Pairs and Comparison with the Concerted Pathway. // *J. Org. Chem.* – 2003. – T. 68. – № 3. – С. 811-823. – DOI: 10.1021/jo0266184.
44. Shustov G. V., Rauk A. Mechanism of dioxirane oxidation of CH bonds: Application to homo- and heterosubstituted alkanes as a model of the oxidation of peptides // *J. Org. Chem.* – 1998. – T. 63. – № 16. – С. 5413-5422. – DOI: 10.1021/jo9802877.
45. Pryor W. A. Oxy-Radicals and Related Species: Their Formation, Lifetimes, and Reactions // *Ann. Rev. Physiol.* – 1986. – T. 48. – С. 657-667. – DOI: 10.1146/annurev.ph.48.030186.003301.
46. Gilbert B. C., Norman R. O. C., Placucci G., Sealy R. C. Electron spin resonance studies. Part XLV. Reactions of the methyl radical with some aliphatic compounds in aqueous solution. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1975. – № 9. – С. 885-891. – DOI: 10.1039/P29750000885.
47. Minisci F., Zhao L. H., Fontana F., Bravo A. Free-Radicals in the Oxidation and Halogenation of Alkanes By Dimethyldioxirane - an Oxygen Rebound Mechanism // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – T. 36. – № 10. – С. 1697-1700. – DOI: 10.1016/0040-4039(95)00048-H.
48. Казаков Д. В., Кабальнова Н. Н., Хурсан С. Л., Шерешовец В. В. Кинетические закономерности взаимодействия диметилдиоксирана с кумолом. // *Изв. АН. Сер. Хим.* – 1997. – № 4. – С. 694-702.
49. Adam W., Hadjirapoglou L. P., Curci R., Mello R. Dioxiranes, three-membered ring cyclic peroxides. // в кн.: *Organic Peroxides.* – Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 1992 – P. 195-219.

50. Neta P., Huie R. E., Ross A. B. Rate Constants For Reactions of Peroxyl Radicals in Fluid Solutions // *J. Phys. Chem. Ref. Data*. – 1990. – Т. 19. – № 2. – С. 413-513. – DOI: 10.1063/1.555854.
51. Denisov E. T., Denisova T. G. Handbook of antioxidants bond dissociation energies, rate constants, activation energies, and enthalpies of reactions / Boca Raton: CRC Press., 1999. – 312 p.
52. Denisov E. T., Khudyakov I. V. Mechanisms of action and reactivities of the free radicals of inhibitors // *Chem. Rev.* – 1987. – Т. 87. – № 6. – С. 1313-1357. – DOI: 10.1021/cr00082a003.
53. Grabovskiy S. A., Abdrakhmanova A. R., Murinov Y. I., Kabal'nova N. N. 5-Hydroxy-6-methyluracil, an efficient scavenger of peroxyl radical in water. // *Curr. Org. Chem.* – 2009. – Т. 13. – № 17. – С. 1733-1736. – DOI: 10.2174/138527209789578081.
54. Разумовский С. Д. Кислород – элементарные формы и свойства. / Москва: Химия, 1979. – 304 с.
55. Антоновский В. Л., Хурсан С. Л. Физическая химия органических пероксидов / Москва: Академкнига, 2003. – 391 с.
56. Денисов Е. Т. Константы скорости гомолитических жидкофазных реакций / Москва: Наука, 1971. – 712 с.
57. Денисов Е. Т., Саркисов О. М., Лихтенштейн Г. И. Химическая кинетика / Москва: Химия, 2000. – 194 с.
58. Qiu Z., Neumann C. N. Influence of Cage Effects in Directing the Outcome of C–X Bond Forming Reactions // *ACS Org. Inorg. Au.* – 2024. – Т. 4. – № 1. – С. 1-25. – DOI: 10.1021/acsorginorgau.3c00044.
59. Бучаченко А. Л. Динамика элементарных процессов в жидкости // *Успехи химии*. – 1979. – Т. 48. – № 10. – С. 1713-1746. – DOI: 10.1070/RC1979v048n10ABEH002420.
60. Labbauf A., Rossini F. D. Heats of combustion, foration, and hydrogenation of 14 selected cyclomonoolefin hydrocarbons. // *J. Phys. Chem.* – 1961. – Т. 65. – № 3. – С. 476–480. – DOI: 10.1021/j100821a022.
61. Shahid S., Faisal M., Saeed A., Ghumro S. A., El-Seedi H. R., Rasheed S., Abbas N., Larik F. A., Channar P. A., Fattah T. A., Ashraf Z., Solangi Z. A. A review on the scope of TFDO-mediated oxidation in organic synthesis-reactivity and selectivity // *Curr. Org. Synt.* – 2018. – Т. 15. – № 8. – С. 1091-1108. – DOI: 10.2174/1570179415666180831104324.
62. Curci R., D'Accolti L., Fusco C. A novel approach to the efficient oxygenation of hydrocarbons under mild conditions. Superior oxo transfer selectivity using dioxiranes // *Acc. Chem. Res.* – 2006. – Т. 39. – № 1. – С. 1-9. – DOI: 10.1021/ar050163y.
63. Hussain H., Green I. R., Ahmed I. Journey describing applications of oxone in synthetic chemistry // *Chem. Rev.* – 2013. – Т. 113. – № 5. – С. 3329-3371. – DOI: 10.1021/cr3004373.

64. Mello R., Cassidei L., Fiorentino M., Fusco C., Curci R. Oxidations By Methyl(Trifluoromethyl)Dioxirane .2. Selective Polyoxoxygenation of Adamantane // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – T. 31. – № 21. – C. 3067-3070. – DOI: 10.1016/S0040-4039(00)89027-9.
65. Mello R., Cassidei L., Fiorentino M., Fusco C., Hummer W., Jager V., Curci R. Oxidations By Methyl(Trifluoromethyl)Dioxirane .5. Conversion of Alcohols Into Carbonyl-Compounds // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – T. 113. – № 6. – C. 2205-2208. – DOI: 10.1021/ja00006a044.
66. Mello R., Ciminale F., Fiorentino M., Fusco C., Prencipe T., Curci R. Oxidations By Methyl(Trifluoromethyl)Dioxirane .4. Oxyfunctionalization of Aromatic-Hydrocarbons // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – T. 31. – № 42. – C. 6097-6100. – DOI: 10.1016/S0040-4039(00)98039-0.
67. Mello R., Fiorentino M., Fusco C., Curci R. Oxidations By Methyl(Trifluoromethyl)Dioxirane .2. Oxyfunctionalization of Saturated-Hydrocarbons // *J. Am. Chem. Soc.* – 1989. – T. 111. – № 17. – C. 6749-6757. – DOI: 10.1021/ja00199a039.
68. Adam W., Saha-Möller C. R., Ganeshpure P. A. Synthetic applications of nonmetal catalysts for homogeneous oxidations // *Chem. Rev.* – 2001. – T. 101. – № 11. – C. 3499-3548. – DOI: 10.1021/cr000019k.
69. Annese C., D'Accolti L., Dinoi A., Fusco C., Gandolfi R., Curci R. Concerning the reactivity of dioxiranes. Observations from experiments and theory // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – T. 130. – № 4. – C. 1197-1204. – DOI: 10.1021/ja075068u.
70. Groves J. T., Bonchio M., Carofiglio T., Shalyaev K. Rapid catalytic oxygenation of hydrocarbons by ruthenium pentafluorophenylporphyrin complexes: Evidence for the involvement of a Ru(III) intermediate // *J. Am. Chem. Soc.* – 1996. – T. 118. – № 13. – C. 8961-8962. – DOI: 10.1021/ja9542092.
71. Jiang J., Luo R., Zhou X., Wang F., Ji H. Metalloporphyrin-mediated aerobic oxidation of hydrocarbons in cumene: Co-substrate specificity and mechanistic consideration // *Mol. Catal.* – 2017. – T. 440. – C. 36-42. – DOI: 10.1016/j.mcat.2017.07.007.
72. Mizuno N., Kamata K. Catalytic oxidation of hydrocarbons with hydrogen peroxide by vanadium-based polyoxometalates // *Coord. Chem. Rev.* – 2011. – T. 255. – № 19-20. – C. 2358-2370. – DOI: 10.1016/j.ccr.2011.01.041.
73. D'Accolti L., Annese C., De Riccardis A., De Giglio E., Cafagna D., Fanelli F., Fusco C. Dioxirane-mediated heterogeneous epoxidations with potassium carboxylate: A solid catalyst bearing anchored ketone moieties // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – № 24. – C. 4616-4621. – DOI: 10.1002/ejoc.201200198.
74. Кабальнова Н. Н., Грабовский С. А., Шишлов Н. М., Шерешовец В. В., Володарский Л. Б., Толстиков Г. А. Образование нитроксильных радикалов при взаимодействии диметилдиоксирана с производными 2,2,6,6-тетраметилпиперидина и 2,2,5,5-тетраметил-3-имидозолин-3-оксида. // *Изв. АН. Сер. Хим.* – 1998. – № 12. – С. 2501-2503.

75. Triandafillidi I., Kokotos C. G. Green organocatalytic synthesis of isoxazolines via a one-pot oxidation of allyloximes // *Org. Lett.* – 2017. – Т. 19. – № 1. – С. 106-109. – DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03380.
76. Bulman Page P. C., Parker P., Rassias G. A., Buckley B. R., Bethell D. Iminium salt-catalysed asymmetric epoxidation using hydrogen peroxide as stoichiometric oxidant // *Adv. Synth. Catal.* – 2008. – Т. 350. – № 11-12. – С. 1867-1874. – DOI: 10.1002/adsc.200800303.
77. Грабовский С. А., Кабальнова Н. Н. Диоксираны в органическом синтезе. // в кн.: Современный органический синтез. – Москва: Химия, 2003 – С. 252-267.
78. Strained Hydrocarbons: Beyond the van't Hoff and Le Bel Hypothesis. / ред. Dodziuk H. / Weinheim: WILEY-VCH, 2009. – 471 p.
79. Burdette G. W., Lander H. R., McCoy J. R. High-Energy Fuels for Cruise Missiles. // *J. Energy.* – 1978. – Т. 2. – № 5. – С. 289-292.
80. Osmont A., Gökalp I., Catoire L. Evaluating Missile Fuels. // *Propellants, Explos., Pyrotech.* – 2006. – Т. 31. – № 5. – С. 343-354. – DOI: 10.1002/prop.200800013.
81. Fokin A. A., Schreiner P. R. Selective alkane transformations via radicals and radical cations: insights into the activation step from experiment and theory. // *Chem. Rev.* – 2002. – Т. 102. – № 5. – С. 1551-1594. – DOI: 10.1021/cr000453m.
82. Klunder A. J. H., Zwanenburg B. Strained bridgehead cage alcohols and derivatives. // *Chem. Rev.* – 1989. – Т. 89. – № 5. – С. 1035-1050. – DOI: 10.1021/cr00095a005.
83. Curci R., D'Accolti L., Fusco C. A novel approach to the efficient oxygenation of hydrocarbons under mild conditions. Superior oxo transfer selectivity using dioxiranes. // *Acc. Chem. Res.* – 2006. – Т. 39. – № 1. – С. 1-9. – DOI: 10.1021/ar050163y.
84. Curci R., D'Accolti L., Fusco C. On the hydroxylation of bicyclo[2.1.0]pentane using dioxiranes. // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Т. 42. – № 40. – С. 7087-7090.
85. Curci R., D'Accolti L., Fusco C. On the Hydroxylation of Bicyclo[2.1.0]pentane using Dioxiranes. // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Т. 42. – № 40. – С. 7087-7090. – DOI: 10.1016/S0040-4039(01)01434-4.
86. Vanni R., Garden S. J., Banks J. T., Ingold K. U. Mechanism of Hydroxylation of Alkanes By Dimethyldioxirane - a Radical-Clock Study // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Т. 36. – № 44. – С. 7999-8002. – DOI: 10.1016/0040-4039(95)01666-6.
87. Dehmloew E. V., Heiligenstädt N. Dimethyldioxirane oxidations of some cyclopropanes // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Т. 37. – № 30. – С. 5363-5364. – DOI: 10.1016/0040-4039(96)01107-0.
88. D'Accolti L., Dinoi A., Fusco C., Russo A., Curci R. Oxyfunctionalization of non-natural targets by dioxiranes. 5. Selective oxidation of hydrocarbons bearing cyclopropyl moieties. // *J. Org. Chem.* – 2003. – Т. 68. – № 20. – С. 7806-7810. – DOI: 10.1021/jo034768o.

89. Pramoud K., Eaton P. E., Gilardi R., Flippen-Anderson J. L. Regiospecific oxidation of binor-S and acid-catalyzed rearrangement of the product to the first example of a pentacyclo[6.6.0.0^{5,14}.0^{7,12}.0^{9,13}]tetradecane. // *J. Org. Chem.* – 1990. – Т. 55. – № 25. – С. 6105-6107.
90. D'Accolti L., Fusco C., Lucchini V., Carpenter G. B., Curci R. Oxyfunctionalization of non-natural targets by dioxiranes. 4. Efficient oxidation of binor-S using methyl(trifluoromethyl)dioxirane. // *J. Org. Chem.* – 2001. – Т. 66. – № 26. – С. 9063-9066. – DOI: 10.1021/jo0109671.
91. Mello R., Fiorentino M., Fusco C., Curci R. Oxidations By Methyl(Trifluoromethyl)Dioxirane. 2. Oxyfunctionalization of Saturated-Hydrocarbons // *J. Am. Chem. Soc.* – 1989. – Т. 111. – № 17. – С. 6749-6757.
92. Грабовский С. А., Суворкина Е. С., Кабальнова Н. Н., Хурсан С. Л., Шерешовец В. В. Окисление спиртов диметилдиоксираном. // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2000. – № 8. – С. 1138-1343.
93. Grabovskii S. A., Kabal'nova N. N., Shereshovets V. V., Chatgililoglu C. Kinetic and product studies of the reaction of triorganosilanes with dimethyldioxirane. // *Organometallics*. – 2002. – Т. 21. – № 17. – С. 3506-3510. – DOI: 10.1021/om0200095.
94. Asensio G., Mello R., GonzalezNunez M. E., Boix C., Royo J. The oxidation of alkanes with dimethyldioxirane; A new mechanistic insight // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Т. 38. – № 13. – С. 2373-2376. – DOI: 10.1016/S0040-4039(97)00353-5.
95. Fokin A. A., Tkachenko B. A., Korshunov O. I., Gunchenko P. A., Schreiner P. R. Molecule-Induced Alkane Homolysis with Dioxiranes. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – Т. 123. – № 45. – С. 11248-11252. – DOI: 10.1021/ja0158096.
96. Anglada J. M., Bofill J. M., Olivella S., Sol'e A. Theoretical investigation of the low-lying electronic states of dioxirane: ring opening to dioxymethane and dissociation into CO₂ and H₂. // *J. Phys. Chem. A*. – 1998. – Т. 102. – № 19. – С. 3398-3406. – DOI: 10.1021/jp980501v.
97. Eyring H. The Activated Complex in Chemical Reactions // *J. Chem. Phys.* – 1935. – Т. 3. – № 2. – С. 107-115. – DOI: 10.1063/1.1749604.
98. Bennett J. E. Kinetic electron paramagnetic resonance study of the reactions of *t*-butylperoxyl radicals in aqueous solution // *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* – 1990. – Т. 86. – № 19. – С. 3247-3252 – DOI: 10.1039/FT9908603247.
99. Niki E., Kamia J., Ohta N. The cooxidation of hydrocarbons in the liquid phase. V. Determination of the reactivity ratios // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1969. – Т. 42. – № 2. – С. 512-520. – DOI: 10.1246/bcsj.42.512.
100. Wodrich M. D., Corminboeuf C., Schleyer P. v. R. Systematic errors in computed alkane energies using B3LYP and other popular DFT functionals // *Org. Lett.* – 2006. – Т. 8. – № 17. – С. 3631-3634. – DOI: 10.1021/ol061016i.

101. Schreiner P. R., Fokin A. A., Pascal R. A., de Meijere A. Many density functional theory approaches fail to give reliable large hydrocarbon isomer energy differences // *Org. Lett.* – 2006. – T. 8. – № 17. – C. 3635-3638. – DOI: 10.1021/ol0610486.
102. Becke A. D. Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior. // *Phys. Rev. A.* – 1988. – T. 38. – № 6. – C. 3098-3100. – DOI: 10.1103/PhysRevA.38.3098.
103. Becke A. D. Density-Functional Thermochemistry. 3. The Role of Exact Exchange. // *J. Chem. Phys.* – 1993. – T. 98. – № 7. – C. 5648–5652. – DOI: 10.1063/1.464913.
104. Perdew J. P., Chevary J. A., Vosko S. H., Jackson K. A., Pederson M. R., Singh D. J., Fiolhais C. Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation // *Phys. Rev. B, Condens. Matter.* – 1992. – T. 46. – № 11. – C. 6671-6687. – DOI: 10.1103/PhysRevB.46.6671.
105. Glukhovtsev M. N., Canepa C., Bach R. D. The nature of the transition structure for the oxidation of alkanes with dioxiranes // *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – T. 120. – № 40. – C. 10528-10533. – DOI: 10.1021/ja9813156.
106. Shustov G. V., Rauk A. Dioxirane oxidation of nitrosoamines. An ab initio study // *Can. J. Chem.* – 1999. – T. 77. – № 1. – C. 74-85. – DOI: 10.1139/v98-217.
107. Du X. H., Houk K. N. Transition states for alkane oxidations by dioxiranes // *J. Org. Chem.* – 1998. – T. 63. – № 19. – C. 6480-6483. – DOI: 10.1021/jo9801519.
108. Crehuet R., Anglada J. M., Cremer D., Bofill J. M. Reaction modes of carbonyl oxide, dioxirane, and methylenebis(oxy) with ethylene: a new reaction mechanism // *J. Phys. Chem. A.* – 2002. – T. 106. – № 15. – C. 3917–3929. – DOI: 10.1021/jp0142031.
109. Koch W., Holthausen M. C. A chemist's guide to density functional theory / New York: John Wiley and Sons, 2001. – 313 c.
110. Shaik S., Filatov M., Schröder D., Schwarz H. Electronic structure makes a difference: Cytochrome P-450 mediated hydroxylations of hydrocarbons as a two-state reactivity paradigm // *Chem. Eur. J.* – 1998. – T. 4. – № 2. – C. 193-199. – DOI: 10.1002/(SICI)1521-3765(19980210)4:2<193::AID-CHEM193>3.0.CO;2-Q.
111. Du X., Houk K. N. Transition States for Alkane Oxidations by Dioxiranes // *J. Org. Chem.* – 1998. – T. 63. – № 19. – C. 6480-6483. – DOI: 10.1021/jo9801519.
112. Anglada J. M., Bofill J. M., Olivella S., Solé A. Theoretical investigation of the low-lying electronic states of dioxirane: Ring opening to dioxymethane and dissociation into CO₂ and H₂ // *J. Phys. Chem. A.* – 1998. – T. 102. – № 19. – C. 3398-3406. – DOI: 10.1021/jp980501v.
113. Kazakov D. V., Barzilova A. B., Kazakov V. P. A novel chemiluminescence from the reaction of dioxiranes with alkanes. Proposed mechanism of oxygen-transfer chemiluminescence // *Chem. Comm.* – 2001. – № 2. – C. 191-192. – DOI: 10.1039/b008315l.

114. Fokin A. A., Tkachenko B. A., Korshunoy O. I., Gunchenko P. A., Schreiner P. R. Molecule-Induced Alkane Homolysis with Dioxiranes. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – Т. 123. – № 45. – С. 11248-11252. – DOI: 10.1021/ja0158096.
115. Грабовский С. А., Антипин А. В., Кабальнова Н. Н. О роли свободных радикалов в реакции диметилдоксирана с адамантаном // *Кинетика и катализ.* – 2004. – Т. 45. – № 6. – С. 859-862.
116. Adam W., Asensio G., Curci R., Gonzalez-Nunez M. E., Mello R. Oxygen atom insertion into the benzylic carbon-hydrogen bond of (R)-(-)-2-phenylbutane by methyl(trifluoromethyl)dioxirane: an efficient and mild regio- and stereoselective synthesis of (S)-(-)-2-phenyl-2-butanol // *J. Org. Chem.* – 1992. – Т. 57. – № 3. – С. 953-955. – DOI: 10.1021/jo00029a030.
117. Dehmlow E. V., Heiligenstadt N. Dimethyldioxirane oxidations of some cyclopropanes. // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Т. 37. – № 30. – С. 5363-5364. – DOI: 10.1016/0040-4039(96)01107-0.
118. Bovicelli P., Lupattelli P., Sanetti A., Mincione E. Selective Oxidation of Diols By H₂O₂/Ts-1 System and By DMSO // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – Т. 35. – № 45. – С. 8477-8480. – DOI: 10.1016/S0040-4039(00)74437-6.
119. Kovac F., Baumstark A. L. Oxidation of Alpha-Methylbenzyl Alcohols By Dimethyldioxirane // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – Т. 35. – № 47. – С. 8751-8754. – DOI: 10.1016/S0040-4039(00)78488-7.
120. Dragan A. I., Read C. M., Crane-Robinson C. Enthalpy–entropy compensation: the role of solvation // *Eur. Biophys. J.* – 2017. – Т. 46. – № 4. – С. 301-308. – DOI: 10.1007/s00249-016-1182-6.
121. Liu L., Guo Q.-X. Isokinetic relationship, isoequilibrium relationship, and enthalpy-entropy compensation. // *Chem. Rev.* – 2001. – Т. 101. – № 3. – С. 673-695. – DOI: 10.1021/cr990416z.
122. Коган В. Б., Фридман В. М., Кафаров В. В. Справочник по растворимости / Москва: изд. АН СССР, 1961. – Т. 1. – 1170 с.
123. Жданов Ю. А., Минкин В. И. Корреляционный анализ в органической химии / Ростов: Издательство Ростовского Университета, 1966. – 470 с.
124. Джексон Р. А. Введение в изучение механизма химических реакций / ред. З. Н. Парнес / М.: "Химия", 1978. – 192 с.
125. Schwager F., Marand E., Davis R. M. Determination of Self-Association Equilibrium Constants of Etanol by FTIR Spectroscopy // *J. Phys. Chem.* – 1996. – Т. 100. – № 50. – С. 19268-19272. – DOI: 10.1021/jp9613448.
126. Эмануэль Н. М., Заиков Г. Е., Майзус З. К. Роль среды в радикально-цепных реакциях окисления органических соединений / М.: Наука, 1973. – 279 с.
127. Ахадов Я. Ю. Диэлектрические свойства бинарных растворов / М.: Наука, 1977. – 400 с.
128. Афанасьев И. Б. Применение двухпараметрового уравнения Тафта к радикальным реакциям. // *Ж. орг. химии.* – 1975. – Т. XI. – № 6. – С. 1145-1155.

129. Afanas'ev I. B. Use of Two-Parameter Correlations for Studying the Radical Reactivity of Aromatic Compounds // *Int. J. Chem. Kin.* – 1981. – Т. XIII. – № 2. – С. 173-186. – DOI: 10.1002/kin.550130207.
130. Grinberg D. A., Wu H., Ranasinghe D. S., Pickard F. C., Wood G. P. F., Zelesky T., Sluggett G. W., Mustakis J., Green W. H. Kinetic Modeling of API Oxidation: (1) the AIBN/H₂O/CH₃OH Radical "soup" // *Mol. Pharm.* – 2021. – Т. 18. – № 8. – С. 3037-3049. – DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00261.
131. Khursan S. L. Organic tetroxides and mechanism of peroxy radical recombination. // в кн.: Saul Patai and The Chemistry of Functional Groups. Peroxides. – Chichester: Wiley, 2014 – С. 1-34.
132. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. Quantum mechanical continuum solvation models // *Chem. Rev.* – 2005. – Т. 105. – № 8. – С. 2999-3093. – DOI: 10.1021/cr9904009.
133. Грабовский С. А., Кабальнова Н. Н., Хурсан С. Л., Шерешовец В. В. Отношение констант скорости отрыва Н-атома и β-распада для бис-оксиизопропилиденового бирадикала // *Изв. АН, Сер. хим.* – 1998. – № 7. – С. 1321-1323.
134. Грабовский С. А., Марков Е. А., Рыжков А. Б., Кабальнова Н. Н. Продукты, кинетические закономерности и механизм термического разложения метилэтилдиоксирана. // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2006. – № 10. – С. 1716-1723.
135. Dorigo A. E., McCarrick M. A., Loncharich R. J., Houk K. N. Transition Structures for Hydrogen Atom Transfers to Oxygen. Comparisons of Intermolecular and Intramolecular Processes and Open- and Closed-Shell Systems // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – Т. 112. – № 21. – С. 7508-7514. – DOI: 10.1021/ja00177a009.
136. Ensing B., Buda F., Gribnau M. C. M., Baerends E. J. Methane-to-Methanol Oxidation by the Hydrated Iron(IV) Oxo Species in Aqueous Solution: A Combined DFT and Car-Parrinello Molecular Dynamics Study. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – Т. 126. – № 13. – С. 4355-4365. – DOI: 10.1021/ja038865a.
137. Kumar D., de Visser S. P., Shaik S. How Does Product Isotope Effect Prove the Operation of a Two-State "Rebound" Mechanism in C-H Hydroxylation by Cytochrome P450? // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Т. 125. – № 43. – С. 13024-13025. – DOI: 10.1021/ja036906x.
138. Bach R. D., Dmitrenko O. Transient Inverted Metastable Iron Hydroperoxides in Fenton Chemistry. A Nonenzymatic Model for Cytochrome P450 Hydroxylation. // *J. Org. Chem.* – 2010. – Т. 75. – № 11. – С. 3705-3714. – DOI: 10.1021/jo1004668.
139. Bach R. D., Dmitrenko O. Electronic Requirements for Oxygen Atom Transfer from Alkyl Hydroperoxides. Model Studies on Multisubstrate Flavin-Containing Monooxygenases. // *J. Phys. Chem. B.* – 2003. – Т. 107. – № 46. – С. 12851-12861. – DOI: 10.1021/jp035289w.
140. Bach R. D. Role of the Somersault Rearrangement in the Oxidation Step for Flavin Monooxygenases (FMO). A Comparison between FMO and Conventional Xenobiotic Oxidation with

- Hydroperoxides. // *J. Phys. Chem. A*. – 2011. – T. 115. – № 40. – C. 11087-11100. – DOI: 10.1021/jp208087u.
141. Bach R. D. The Rate-Limiting Step in P450 Hydroxylation of Hydrocarbons. A Direct Comparison of the “Somersault” versus the “Consensus” Mechanism Involving Compound I. // *J. Phys. Chem. A*. – 2010. – T. 114. – № 34. – C. 9319-9332. – DOI: 10.1021/jp1045518.
142. Ahmat Y. M., Madadi S., Charbonneau L., Kaliaguine S. Epoxidation of terpenes // *Catalysts*. – 2021. – T. 11. – № 7. – C. 847-858. – DOI: 10.3390/catal11070847.
143. Diez D., Núñez M. G., Antón A. B., García P., Moro R. F., Garrido N. M., Marcos I. S., Basabe P., Urones J. G. Asymmetric epoxidation of electron-deficient olefins // *Curr. Org. Synth.* – 2008. – T. 5. – № 3. – C. 186-216. – DOI: 10.2174/157017908785133429.
144. Gao Y.-J., Ma J.-J., Wang C., Zhang Y.-Q., Cui P.-L., Zang X.-H., Zhou Y.-X., Tang R.-X., Li Y.-M. Epoxidation of olefins with dioxiranes // *Chin. J. Org. Chem.* – 2005. – T. 25. – № 7. – C. 745-750.
145. Seki M. A practical synthesis of a key chiral drug intermediate via asymmetric organocatalysis // *Synlett*. – 2008. – № 2. – C. 164-176. – DOI: 10.1055/s-2007-1000883.
146. Bach R. D., Wolber G. J. Mechanism of Oxygen Transfer from Oxaziridine to Ethylene: The Consequences of HOMO-HOMO Interactions on Frontier Orbital Narrowing. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1984. – T. 106. – № 5. – C. 1410-1415. – DOI: 10.1021/ja00317a036.
147. Koerner T., Slebocka-Tilk H., Brown R. S. Experimental investigation of the primary and secondary deuterium kinetic isotope effects for epoxidation of alkenes and ethylene with m-chloroperoxybenzoic acid // *J. Org. Chem.* – 1999. – T. 64. – № 1. – C. 196-201. – DOI: 10.1021/jo981652x.
148. Freccero M., Gandolfi R., Sarzi-Amadè M., Rastelli A. Planar transition structures in the epoxidation of alkenes. A DFT study on the reaction of peroxyformic acid with norbornene derivatives // *J. Org. Chem.* – 2002. – T. 67. – № 24. – C. 8519-8527. – DOI: 10.1021/jo026141w.
149. Singleton D. A., Merrigan S. R., Liu J., Houk K. N. Experimental geometry of the epoxidation transition state // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – T. 119. – № 14. – C. 3385-3386. – DOI: 10.1021/ja963656u.
150. Yamabe S., Kondou C., Minato T. A Theoretical Study of the Epoxidation of Olefins by Peracids // *J. Org. Chem.* – 1996. – T. 61. – № 2. – C. 616-620. – DOI: 10.1021/jo941544k.
151. Okovytyy S., Gorb L., Leszczynski J. A reinvestigation of the mechanism of epoxidation of alkenes by peroxy acids. A CASSCF and UQCISD study // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – T. 43. – № 23. – C. 4215-4219. – DOI: 10.1016/S0040-4039(02)00747-5.
152. Bach R. D., Dmitrenko O. Spiro versus Planar Transition Structures in the Epoxidation of Simple Alkenes. A Reassessment of the Level of Theory Required // *J. Phys. Chem. A*. – 2003. – T. 107. – № 21. – C. 4300-4306. – DOI: 10.1021/jp034391q.

153. Dmitrenko O., Bach R. D. Reassessment of the Level of Theory Required for the Epoxidation of Ethylene with Dioxiranes. // *J. Phys. Chem. A*. – 2004. – T. 108. – № 33. – C. 6886-6892. – DOI: 10.1021/jp048264l.
154. Smith C. R., Jr., Bagby M. O., Lohmar R. L., Glass C. A., Wolff I. A. The Epoxy Acids of *Chrysanthemum coronarium* and *Clarkia elegans* Seed Oils // *J. Org. Chem.* – 1960. – T. 25. – № 2. – C. 218-222. – DOI: 10.1021/jo01072a019.
155. Smith W. L., Murphy R. C. The eicosanoids: cyclooxygenase, lipoxygenase, and epoxygenase pathways. // В КН.: *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes (Fifth Edition)*. – Amsterdam: Elsevier, 2008 – C. 331-362.
156. Draper A. J., Hammock B. D. Identification of CYP2C9 as a human liver microsomal linoleic acid epoxygenase // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2000. – T. 376. – № 1. – C. 199-205. – DOI: 10.1006/abbi.2000.1705.
157. Spector A. A., Fang X., Snyder G. D., Weintraub N. L. Epoxyeicosatrienoic acids (EETs): Metabolism and biochemical function // *Prog. Lipid Res.* – 2004. – T. 43. – № 1. – C. 55-90. – DOI: 10.1016/S0163-7827(03)00049-3.
158. Kosaka K., Suzuki K., Hayakawa M., Sugiyama S., Ozawa T. Leukotoxin, a linoleate epoxide: Its implication in the late death of patients with extensive burns // *Mol. Cell. Biochem.* – 1994. – T. 139. – № 2. – C. 141-148. – DOI: 10.1007/BF01081737.
159. Lu T., Hoshi T., Weintraub N. L., Spector A. A., Lee H.-C. Activation of ATP-sensitive K⁺ channels by epoxyeicosatrienoic acids in rat cardiac ventricular myocytes // *J. Physiol.* – 2001. – T. 537. – № 3. – C. 811-827. – DOI: 10.1113/jphysiol.2001.012896.
160. Chen J., Capdevila J. H., Zeldin D. C., Rosenberg R. L. Inhibition of cardiac L-type calcium channels by epoxyeicosatrienoic acids // *J. Biol. Chem.* – 1999. – T. 55. – № 2. – C. 288-295. – DOI: 10.1124/mol.55.2.288.
161. Capon R. J., Barrow R. A. Acid-mediated conversion of methylene-interrupted bisepoxides to tetrahydrofurans: A biomimetic transformation // *J. Org. Chem.* – 1998. – T. 63. – № 1. – C. 75-83. – DOI: 10.1021/jo971147k.
162. Corey E. J., Niwa H., Falck J. R. Selective Epoxidation of Eicosa-cis-5, 8, 11, 14-tetraenoic (Arachidonic) Acid and Eicosacis-8, 11, 14-trienoic Acid // *J. Am. Chem. Soc.* – 1979. – T. 101. – № 6. – C. 1586-1587. – DOI: 10.1021/ja00500a035.
163. Lie Ken Jie M. S. F., Lam C. N. W., Ho J. C. M., L. L. M. M. Epoxidation of a conjugated linoleic acid isomer // *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* – 2003. – T. 105. – № 8. – C. 391-396. – DOI: 10.1002/ejlt.200300817.
164. Budilarto E. S., Kamal-Eldin A. The supramolecular chemistry of lipid oxidation and antioxidation in bulk oils. – 2015. – T. 117. – № 8. – C. 1095-1137. – DOI: 10.1002/ejlt.201400200.

165. Narayan S., Muldoon J., Finn M. G., Fokin V. V., Kolb H. C., Sharpless K. B. "On water": Unique reactivity of organic compounds in aqueous suspension // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2005. – T. 44. – № 21. – C. 3275-3279. – DOI: 10.1002/anie.200462883.
166. Ferrari M., Ghisalberti E. L., Pagnoni U. M., F. P. Monoepoxidation of methyl linoleate: (±)-methyl vernolate and (±)-methyl coronarate // *J. Am. Oil Chem. Soc.* – 1968. – T. 45. – № 10. – C. 649-651. – DOI: 10.1007/BF02541248.
167. Capon R. J., Barrow R. A., Rochfort S., Jobling M., Skene C., Lacey E., Gill J. H., Friedel T., Wadsworth D. Marine nematocides : Tetrahydrofurans from a Southern Australian brown alga, *Notheia anomala* // *Tetrahedron*. – 1998. – T. 54. – № 10. – C. 2227-2242. – DOI: 10.1016/S0040-4020(97)10432-X.
168. Nguyen S. D., Sok D.-E. Beneficial effect of oleoylated lipids on paraoxonase 1: Protection against oxidative inactivation and stabilization // *Biochem. J.* – 2003. – T. 375. – № 2. – C. 275-285. – DOI: 10.1042/BJ20030663.
169. Gallopo A. R., Edwards J. O. Kinetics and Mechanism of the Oxidation of Pyridine by Caro's Acid Catalyzed by Ketones. // *J. Org. Chem.* – 1981. – T. 46. – № 8. – C. 1684-1688. – DOI: 10.1021/jo00321a032.
170. Luisi P. L., Giomini M., Pileni M. P., Robinson B. H. Reverse micelles as hosts for proteins and small molecules // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1988. – T. 947. – № 1. – C. 209-246. – DOI: 10.1016/0304-4157(88)90025-1.
171. Falck J. R., Yadagiri P., Capdevila J. Synthesis of epoxyeicosatrienoic acids and heteroatom analogs // *Methods Enzymol.* – 1990. – T. 187. – № C. – C. 357-364. – DOI: 10.1016/0076-6879(90)87042-2.
172. Falck J. R., Manna S., Jacobson H. R., Estabrook R. W., Chacos N., Capdevila J. Absolute Configuration of Epoxyeicosatrienoic Acids (EETs) Formed during Catalytic Oxygenation of Arachidonic Acid by Purified Rat Liver Microsomal Cytochrome P-450 // *J. Am. Chem. Soc.* – 1984. – T. 106. – № 11. – C. 3334-3336. – DOI: 10.1021/ja00323a046.
173. Ollmann M., Galla H.-J., Schwarzmann G., Sandhoff K. Pyrene-Labeled Gangliosides: Micelle Formation in Aqueous Solution, Lateral Diffusion, and Thermotropic Behavior in Phosphatidylcholine Bilayers // *Biochemistry*. – 1987. – T. 26. – № 18. – C. 5943-5952. – DOI: 10.1021/bi00392a055.
174. Fox B. G., Lyle K. S., E. R. C. Reactions of the diiron enzyme stearyl-acyl carrier protein desaturase // *Acc. Chem. Res.* – 2004. – T. 37. – № 7. – C. 421 - 429. – DOI: 10.1021/ar030186h.
175. Destailats F., Sébédio J. L., Christie W. W. Trans Fatty Acids in Human Nutrition. / Dundee: The Oily Press, 2012. – 418 c.
176. Chatgililoglu C., Ferreri C. Trans lipids: The free radical path // *Acc. Chem. Res.* – 2005. – T. 38. – № 6. – C. 441-448. – DOI: 10.1021/ar0400847.

177. Ferreri C., Kratzsch S., Landi L., Brede O. Thiyl radicals in biosystems: Effects on lipid structures and metabolisms // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2005. – T. 62. – № 7-8. – C. 834-847. – DOI: 10.1007/s00018-005-4475-y.
178. Ferreri C., Costantino C., Perrotta L., Landi L., Mulazzani Q. G., Chatgililoglu C. Cis-trans isomerization of polyunsaturated fatty acid residues in phospholipids catalyzed by thiyl radicals // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – T. 123. – № 19. – C. 4459-4468. – DOI: 10.1021/ja0040969.
179. Moss J. Labeling of trans fatty acid content in food, regulations and limits-The FDA view // *Atheroscler. Suppl.* – 2006. – T. 7. – № 2. – C. 57-59. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.04.012.
180. Ferreri C., Faraone Mennella M. R., Formisano C., Landi L., Chatgililoglu C. Arachidonate geometrical isomers generated by thiyl radicals: The relationship with trans lipids detected in biological samples // *Free Radic. Biol. Med.* – 2002. – T. 33. – № 11. – C. 1516-1526. – DOI: 10.1016/S0891-5849(02)01083-3.
181. Ferreri C., Samadi A., Sassatelli F., Landi L., Chatgililoglu C. Regioselective Cis-Trans Isomerization of Arachidonic Double Bonds by Thiyl Radicals: The Influence of Phospholipid Supramolecular Organization // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – T. 126. – № 4. – C. 1063-1072. – DOI: 10.1021/ja038072o.
182. Ferreri C., Kratzsch S., Brede O., Marciniak B., Chatgililoglu C. Trans lipid formation induced by thiols in human monocytic leukemia cells // *Free Radic. Biol. Med.* – 2005. – T. 38. – № 9. – C. 1180-1187. – DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.12.026.
183. Morris M. C., Evans D. A., Bienias J. L., Tangney C. C., Bennett D. A., Wilson R. S., Aggarwal N., Schneider J. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease // *Arch. Neurol.* – 2003. – T. 60. – № 7. – C. 940-946. – DOI: 10.1001/archneur.60.7.940.
184. Grundt H., Nilsen D. W. T. n-3 fatty acids and cardiovascular disease // *Haematologica.* – 2008. – T. 93. – № 6. – C. 807-812. – DOI: 10.3324/haematol.13191.
185. Al M. D. M., Van Houwelingen A. C., Hornstra G. Long-chain polyunsaturated fatty acids, pregnancy, and pregnancy outcome // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – T. 71. – № 1S. – C. 285S-291S. – DOI: 10.1093/ajcn/71.1.285s.
186. Fournier V., Destailats F., Hug B., Golay P.-A., Joffre F., Juanéda P., Sémon E., Dionisi F., Lambelet P., Sébédio J.-L., Berdeaux O. Quantification of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid geometrical isomers formed during fish oil deodorization by gas-liquid chromatography // *J. Chromatogr. A.* – 2007. – T. 1154. – № 1-2. – C. 353-359. – DOI: 10.1016/j.chroma.2007.03.099.
187. Fournier V., Juanéda P., Destailats F., Dionisi F., Lambelet P., Sébédio J.-L., Berdeaux O. Analysis of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid geometrical isomers formed during fish oil deodorization // *J. Chromatogr. A.* – 2006. – T. 1129. – № 1. – C. 21-28. – DOI: 10.1016/j.chroma.2006.06.089.

188. Mjøs S. A., Solvang M. Geometrical isomerisation of eicosapentaenoic and docosaheptaenoic acid at high temperatures // *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* – 2006. – T. 108. – № 7. – C. 589-597. – DOI: 10.1002/ejlt.200600055.
189. Vatèle J.-M., Doan H. D., Chardigny J.-M., Sébédio J.-L., Grandgirard A. Synthesis of methyl (5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17E)-eicosapentaenoate and methyl (4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19E)-docosaheptaenoate // *Chem. Phys. Lipids.* – 1994. – T. 74. – № 2. – C. 185-193. – DOI: 10.1016/0009-3084(94)90059-0.
190. Eynard T., Poullain D., Vatèle J.-M., Noël J.-P., Chardigny J.-M., Sébédio J.-L. Synthesis of methyl (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-and (5Z,8Z,11Z,14Z,17E)- [18- 14C] eicosapentaenoate // *J. Label. Compd. Radiopharm.* – 1998. – T. 41. – № 5. – C. 411-421. – DOI: 10.1002/(SICI)1099-1344(199805)41:5<411::AID-JLCR94>3.0.CO;2-7.
191. Vatèle J.-M., Doan H. D., Fenet B., Chardigny J.-M., Sébédio J.-L. Synthesis of methyl (5Z, 8Z, 11E, 14Z, 17Z)- and (5Z, 8Z, 11E, 14Z, 17E)-eicosapentaenoate (EPA Δ 11t and Δ 11t, 17t) // *Chem. Phys. Lipids.* – 1995. – T. 78. – № 1. – C. 65-70. – DOI: 10.1016/0009-3084(95)02485-2.
192. Grandgirard A., Piconneaux A., Sebedio J. L., O'Keefe S. F., Semon E., Le Quère J. L. Occurrence of geometrical isomers of eicosapentaenoic and docosaheptaenoic acids in liver lipids of rats fed heated linseed oil // *Lipids.* – 1989. – T. 24. – № 9. – C. 799-804. – DOI: 10.1007/BF02544587.
193. Grandgirard A., Piconneaux A., Sebedio J.-L., Julliard F. Trans isomers of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in tissue lipid classes of rats fed with heated linseed oil // *Reprod. Nutr. Dev.* – 1998. – T. 38. – № 1. – C. 17-29. – DOI: 10.1051/rnd:19980102.
194. Chardigny J.-M., Sébédio J.-L., Grandgirard A., Martine L., Berdeaux O., Vatèl J.-M. Identification of novel trans isomers of 20:5n-3 in liver lipids of rats fed a heated oil // *Lipids.* – 1996. – T. 31. – № 2. – C. 165-168. – DOI: 10.1007/BF02522616.
195. Loï C., Chardigny J. M., Cordelet C., Leclere L., Genty M., Ginies C., Noel J. P., Sébédio J. L. Incorporation and metabolism of trans 20:5 in endothelial cells. Effect on prostacylin synthesis // *Lipids.* – 2000. – T. 35. – № 8. – C. 911-918. – DOI: 10.1007/S11745-000-0600-4.
196. Chardigny J.-M., Bonhomme B., Sébédio J.-L., Juanéda P., Vatèle J.-M., Doly M., Grandgirard A. Effects of dietary trans N-3 polyunsaturated fatty acids on the rat electroretinogram // *Nutr. Res.* – 1998. – T. 18. – № 10. – C. 1711-1721. – DOI: 10.1016/S0271-5317(98)00145-6.
197. Cui P. H., Zhang W. V., Hook J., Tattam B. N., Duke C. C., Murray M. Synthesis and NMR characterization of the methyl esters of eicosapentaenoic acid monoepoxides // *Chem. Phys. Lipids.* – 2009. – T. 159. – № 1. – C. 30-37. – DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2009.02.005.
198. Williams C. M., Mander L. N. Chromatography with silver nitrate // *Tetrahedron.* – 2001. – T. 57. – № 3. – C. 425-447. – DOI: 10.1016/S0040-4020(00)00927-3.

199. Samadi A., Andreu I., Ferreri C., Dellonte S., Chatgililoglu C. Thiyl radical-catalyzed isomerization of oils: An entry to the trans lipid library // *J. Am. Oil Chem. Soc.* – 2004. – T. 81. – № 8. – C. 753-758. – DOI: 10.1007/s11746-004-0974-8.
200. Brandt M. B., LeGault L. A. What's new on nutrition labeling at the United States Food and Drug Administration? // *J. Food Comp. Anal.* – 2003. – T. 16. – № 3. – C. 383-393. – DOI: 10.1016/S0889-1575(03)00044-9.
201. Spener F., Lagarde M., Gélœn A., Record M. What is lipidomics? // *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* – 2003. – T. 105. – № 9. – C. 481. – DOI: 10.1002/ejlt.200390101.
202. Seppänen-Laakso T., Laakso I., Hiltunen R. Analysis of fatty acids by gas chromatography, and its relevance to research on health and nutrition // *Anal. Chim. Acta.* – 2002. – T. 465. – № 1-2. – C. 39-62. – DOI: 10.1016/S0003-2670(02)00397-5.
203. Wilson R., Sargent J. R. Chain separation of monounsaturated fatty acid methyl esters by argentation thin-layer chromatography // *J. Chromatogr., A.* – 2001. – T. 905. – № 1-2. – C. 251-257. – DOI: 10.1016/S0021-9673(00)01006-2.
204. Dobson G., Christie W. W., Nikolova-Damyanova B. Silver ion chromatography of lipids and fatty acids // *J. Chromatogr., B.* – 1995. – T. 671. – № 1-2. – C. 197-222. – DOI: 10.1016/0378-4347(95)00157-E.
205. Christie W. W. Silver ion chromatography using solid-phase extraction columns packed with a bonded-sulfonic acid phase // *J. Lipid Res.* – 1989. – T. 30. – № 9. – C. 1471-1473. – DOI: 10.1016/S0022-2275(20)38267-5.
206. Ramamurthy V., Lakshminarasimhan P., Grey C. P., Johnston L. J. Energy transfer, proton transfer and electron transfer reactions within zeolites // *Chem. Commun.* – 1998. – № 22. – C. 2411-2424. – DOI: 10.1039/a803871f.
207. Grabovskii S. A., Akchurin T. I., Dokichev V. A. Heterogeneous palladium catalysts in the hydrogenation of the carbon-carbon double bond // *Curr. Org. Chem.* – 2021. – T. 25. – № 2. – C. 315-329. – DOI: 10.2174/1385272824999201202084812.
208. Sen S. E., Smith S. M., Sullivan K. A. Organic transformations using zeolites and zeotype materials // *Tetrahedron.* – 1999. – T. 55. – № 44. – C. 12657-12698. – DOI: 10.1016/S0040-4020(99)00747-4.
209. Turro N. J. From boiling stones to smart crystals: Supramolecular and magnetic isotope control of radical-radical reactions in zeolites // *Acc. Chem. Res.* – 2000. – T. 33. – № 9. – C. 637-646. – DOI: 10.1021/ar980103a.
210. Dyer A. An Introduction to Zeolite Molecular Sieves / Chichester: Wiley, 1988. – 149 c.
211. Takahashi A., Yang R. T., Munson C. L., Chinn D. Influence of Ag content and H₂S exposure on 1,3-butadiene/1-butene adsorption by Ag ion-exchanged Y-zeolites (Ag - Y) // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 2001. – T. 40. – № 18. – C. 3979-3988. – DOI: 10.1021/ie0102100.

212. Jacobs P. A., Maes P. J. A., Paulussen S. J., Tielen M., Van Steenkiste D. F. E., Van Looveren L. K. Elimination of *trans*-unsaturated fatty acid compounds by selective adsorption with zeolites. // Пат. US № 6229032:МПК C07C67/56, C11B3/10, – 2001.
213. Raptis C., Lykakis I. N., Tsangarakis C., Stratakis M. Acid-catalyzed cyclization of terpenes under homogeneous and heterogeneous conditions as probed through stereoisotopic studies: A concerted process with competing preorganized chair and boat transition states // *Chem. Eur. J.* – 2009. – Т. 15. – № 44. – С. 11918-11927. – DOI: 10.1002/chem.200901563.
214. Damyanova B., Momtchilova S., Bakalova S., Kaneti J., Zuilhof H., Christie W. W. Computational probes into the conceptual basis of silver ion chromatography: I. Silver(I) ion complexes of unsaturated fatty acids and esters // *J. Mol. Struct.* – 2002. – Т. 589-590. – № 1. – С. 239-249. – DOI: 10.1016/S0166-1280(02)00281-6.
215. Pogozelski W. K., Tullius T. D. Oxidative strand scission of nucleic acids: Routes initiated by hydrogen abstraction from the sugar moiety // *Chem. Rev.* – 1998. – Т. 98. – № 3. – С. 1089-1107. – DOI: 10.1021/cr960437i.
216. Look G. C., Fotsch C. H., Wong C.-H. Enzyme-Catalyzed Organic Synthesis: Practical Routes to Aza Sugars and Their Analogs for Use as Glycoprocessing Inhibitors // *Acc. Chem. Res.* – 1993. – Т. 26. – № 4. – С. 182-190. – DOI: 10.1021/ar00028a008.
217. Burrows C. J., Muller J. G. Oxidative nucleobase modifications leading to strand scission // *Chem. Rev.* – 1998. – Т. 98. – № 3. – С. 1109-1151. – DOI: 10.1021/cr960421s.
218. Meijler M. M., Zelenko O., Sigman D. S. Chemical mechanism of DNA scission by (1,10-phenanthroline)copper. Carbonyl oxygen of 5-methylenefuranone is derived from water // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – Т. 119. – № 5. – С. 1135-1136. – DOI: 10.1021/ja962409n.
219. Zeng X., Xi Z., Kappen L. S., Tan W., Goldberg I. H. Double-Stranded Damage of DNA* *RNA Hybrids by Neocarzinostatin Chromophore: Selective C-1' Chemistry on the RNA Strand // *Biochemistry.* – 1995. – Т. 34. – № 38. – С. 12435-12444. – DOI: 10.1021/bi00038a042.
220. Ryang H.-S., Wang S. Y. α -Diketone Sensitized Photooxidation of Pyrimidines // *J. Am. Chem. Soc.* – 1978. – Т. 100. – № 4. – С. 1302-1303. – DOI: 10.1021/ja00472a051.
221. Pratviel G., Bernadou J., Meunier B. Carbon-Hydrogen Bonds of DNA Sugar Units as Targets for Chemical Nucleases and Drugs // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1995. – Т. 34. – № 7. – С. 746-769. – DOI: 10.1002/anie.199507461.
222. Saladino R., Mincione E., Crestini C., Mezzetti M. Transformations of thiopyrimidine and thiopurine nucleosides following oxidation with dimethyldioxirane // *Tetrahedron.* – 1996. – Т. 52. – № 19. – С. 6759-6780. – DOI: 10.1016/0040-4020(96)00289-X.
223. Lupattelli P., Saladino R., Mincione E. Oxidation of uracil derivatives and pyrimidine nucleosides by dimethyldioxirane: A new and mild synthesis of 5,6-oxiranyl-5,6-dihydro and 5,6-dihydroxy-5,6-

- dihydro-derivatives. // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – T. 34. – № 39. – C. 6313-6316. – DOI: 10.1016/S0040-4039(00)73740-3.
224. Saladino R., Bernini R., Mincione E., Tagliatesta P., Boschi T. Dimethyldioxirane-Mn(C116)TDMPPCl porphyrin as efficient and chemoselective epoxidizing reagent of uracil derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – T. 37. – № 15. – C. 2647-2650. – DOI: 10.1016/0040-4039(96)00351-6.
225. Saladino R., Bernini R., Crestini C., Mincione E., Bergamini A., Marini S., Palamara A. T. Studies on the chemistry of pyrimidine derivatives with dimethyldioxirane: Synthesis, cytotoxic effect and antiviral activity of new 5,6-oxiranyl-5,6-dihydro and 5-hydroxy-5,6-dihydro-6-substituted uracil derivatives and pyrimidine nucleosides // *Tetrahedron.* – 1995. – T. 51. – № 27. – C. 7561-7578. – DOI: 10.1016/0040-4020(95)00380-Q.
226. Tanaka H., Hayakawa H., Sakamaki T., Miyasaka T., Baba M., Shigeta S., Ubasawa M., Takashima H., Sekiya K., Nitta I., Walker R. T., Balzarini J., De Clercq E. A New Class of HIV-1-Specific 6-Substituted Acyclovir Derivatives: Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of 5- or 6-Substituted Analogues of 1-[(2-Hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thymine (HEPT) // *J. Med. Chem.* – 1991. – T. 34. – № 1. – C. 349-357. – DOI: 10.1021/jm00105a055.
227. De Clercq E. HIV1 specific RT inhibitors: Highly selective inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 that are specifically targeted at the viral reverse transcriptase // *Med. Res. Rev.* – 1993. – T. 13. – № 3. – C. 229-258. – DOI: 10.1002/med.2610130303.
228. Tagliatesta P., Bernini R., Crestini C., Monti D., Boschi T., Mincione E., Saladino R. Manganese tetraphenylporphyrin-catalyzed stereoselective epoxidation of thymidine nucleosides // *J. Org. Chem.* – 1999. – T. 64. – № 15. – C. 5361-5365. – DOI: 10.1021/jo980940q.
229. Bovicelli P., Mincione E., Antonioletti R., Bernini R., Colombari M. Selective Halogenation of Aromatics by Dimethyldioxirane and Halogen Ions. // *Synth. Commun.* – 2001. – T. 31. – № 19. – C. 2955-2963. – DOI: 10.1081/SCC-100105667.
230. Кривоногов В. П., Толстиков Г. А., Муринов Ю. И., Зарудий Ф. С., Лазарева Д. Н., Исмагилова А. Ф., Волкова С. С., Сахаутдинова Г. М., Афзалетдинова Г. М., Хисамутдинов Р. А., Спирихин Л. В., Кривоногова И. И. Синтез и иммуотропная активность производных пиримидина. // *Хим. Фарм. Ж.* – 1993. – Т. 27. – № 11. – С. 41-44.
231. Behrman R., Grünwald R. Ueber die Oxydation des Methyluracils // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1902. – T. 323. – № 2. – C. 178-204. – DOI: 10.1002/jlac.19023230204.
232. Henze H. R., Kahlenberg E. N. Utilization of α,γ -Dialkoxyacetoacetates in the Synthesis of Certain 2-Thiouracils and Uracils // *J. Am. Chem. Soc.* – 1958. – T. 80. – № 7. – C. 1664-1666. – DOI: 10.1021/ja01540a039.
233. Hurst D. T. Application of the elbs persulfate oxidation to the preparation of 5-hydroxypyrimidines // *Aust. J. Chem.* – 1983. – T. 36. – № 6. – C. 1285-1289. – DOI: 10.1071/CH9831285.

234. Itahara T., Yoshitake T., Koga S., Nishino A. Oxidation of nucleic acid related compounds by the peroxodisulfate ion // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1994. – T. 67. – № 8. – C. 2257-2264. – DOI: 10.1246/bcsj.67.2257.
235. Tremblay S., Wagner J. R. Dehydration, deamination and enzymatic repair of cytosine glycols from oxidized poly(dG-dC) and poly(dI-dC) // *Nucleic Acids Res.* – 2008. – T. 36. – № 1. – C. 284-293. – DOI: 10.1093/nar/gkm1013.
236. Adkins H., Hartung W. H. Allyl alcohol // *Org. Synth.* – 1926. – T. 1. – № 15-20. – C. 15. – DOI: 10.15227/orgsyn.001.0015.
237. Lakshmi S., Renganathan R. Kinetics of oxidation of certain pyrimidines by Ce(IV). // *Int. J. Chem. Kinet.* – 1996. – T. 28. – № 10. – C. 713-720. – DOI: 10.1002/(SICI)1097-4601(1996)28:10<713::AID-KIN1>3.0.CO;2-Q.
238. Saladino R., Carlucci P., Danti M. C., Crestini C., Mincione E. Selective oxidation of uracil and adenine derivatives by the catalytic system $\text{MeReO}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ and $\text{MeReO}_3/\text{urea}$ hydrogen peroxide. // *Tetrahedron.* – 2000. – T. 56. – № 51. – C. 10031-10037. – DOI: 10.1016/S0040-4020(00)00974-1.
239. Ley J. B., Vernon C. A. Reactions related to the pinacol-pinacone rearrangement. Part I. The acid-catalysed rearrangement of 2-methylpropane-1:2-diol and its ethers // *J. Chem. Soc.* – 1957. – C. 2987-2993. – DOI: 10.1039/JR9570002987.
240. Collins C. J., Raxney W. T., Smith W. B., Kaye I. A. Molecular Rearrangements. XIV. The Hydrogen-Deuterium Isotope Effect in the Pinacol Rearrangement of Triarylethylene Glycols // *J. Am. Chem. Soc.* – 1959. – T. 81. – № 2. – C. 460-466. – DOI: 10.1021/ja01511a051.
241. Smith W. B., Bowman R. E., Kmet T. J. The Role of Hydrogen in the Pinacol Rearrangement of 2-Methyl-2,3-butanediol // *J. Am. Chem. Soc.* – 1959. – T. 81. – № 4. – C. 997-1003. – DOI: 10.1021/ja01513a060.
242. Nakamura K., Osamura Y. MO study of the possibility of a concerted mechanism in the pinacol rearrangement // *J. Phys. Org. Chem.* – 1990. – T. 3. – № 11. – C. 737-745. – DOI: 10.1002/poc.610031107.
243. Smith W. B. Ethylene glycol to acetaldehyde-dehydration or a concerted mechanism // *Tetrahedron.* – 2002. – T. 58. – № 11. – C. 2091-2094. – DOI: 10.1016/S0040-4020(02)00103-5.
244. Lynch B. J., Fast P. L., Harris M., Truhlar D. G. Adiabatic connection for kinetics // *J. Phys. Chem. A.* – 2000. – T. 104. – № 21. – C. 4813-4815. – DOI: 10.1021/jp000497z.
245. Lynch B. J., Truhlar D. G. How well can hybrid density functional methods predict transition state geometries and barrier heights? // *J. Phys. Chem. A.* – 2001. – T. 105. – № 13. – C. 2936-2941. – DOI: 10.1021/jp004262z.

246. Zhao Y., Lynch B. J., Truhlar D. G. Development and Assessment of a New Hybrid Density Functional Model for Thermochemical Kinetics // *J. Phys. Chem. A.* – 2004. – T. 108. – № 14. – C. 2715-2719. – DOI: 10.1021/jp049908s.
247. Miertsch S., Tomasi J. Approximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solution processes // *Chem. Phys.* – 1982. – T. 65. – № 2. – C. 239-245. – DOI: 10.1016/0301-0104(82)85072-6.
248. The Chemistry of Organic Silicon Compounds. / ред. Rappoport Z., Apeloig Y. / New York: Wiley, 1998. – 1668 p. – DOI: 10.1002/0470025107
249. Lickiss P. D. The Synthesis and Structures of Organosilanols. // *Adv. Inorg. Chem.* – 1995. – T. 42. – C. 147-262. – DOI: 10.1016/S0898-8838(08)60053-7
250. Adam W., Mello R., Curci R. O-Atom Insertion into Si-H Bonds by Dioxiranes: A Stereospecific and Direct Conversion of Silanes into Silanols. // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* – 1990. – T. 29. – № 8. – C. 890-891. – DOI: 10.1002/ange.19901020812
251. Cavicchioli M., Montanari V., Resnati G. Oxyfunctionalization reactions by perfluoro cis-2,3-dialkyloxaziridines. Enantioselective conversion of silanes into silanols. // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – T. 35. – № 34. – C. 6329-6330. – DOI: 10.1016/S0040-4039(00)73424-1
252. Schubert U., Lorenz C. Conversion of Hydrosilanes to Silanols and Silyl Esters Catalyzed by $[\text{Ph}_3\text{PCuH}]_6$. // *Inorg. Chem.* – 1997. – T. 36. – № 6. – C. 1258-1259.
253. Adam W., Mitchell C. M., Saha-Möller C. R., Weichold O. Host-Guest Chemistry in a Urea Matrix: Catalytic and Selective Oxidation of Triorganosilanes to the Corresponding Silanols by Methyltrioxorhenium and the Urea/Hydrogen Peroxide Adduct. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – T. 121. – № 10. – C. 2097-2103.
254. Adam W., Saha-Möller C. R., Weichold O. NaY Zeolite as Host for the Selective Heterogeneous Oxidation of Silanes and Olefins with Hydrogen Peroxide Catalyzed by Methyltrioxorhenium // *J. Org. Chem.* – 2000. – T. 65. – № 10. – C. 2897-2899. – DOI: 10.1021/jo991908e.
255. Lee M., Ko S., Chang S. Highly Selective and Practical Hydrolytic Oxidation of Organosilanes to Silanols Catalyzed by a Ruthenium Complex. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – T. 122. – № 48. – C. 12011-12012. – DOI: 10.1021/ja003079g.
256. Coupar P. I., Jaffrès P.-A., Morris R. E. Synthesis and characterisation of silanol-functionalised dendrimers. // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 1999. – № 13. – C. 2183-2188. – DOI: 10.1039/A901962F.
257. Capellos C., Bielski B. H. J. Kinetic systems: mathematical description of chemical kinetics in solution. / New York: Wiley-Interscience, 1972. – 138 c.
258. Chatgililoglu C., Newcomb M. Hydrogen Donor Abilities of the Group 14 Hydrides. // *Adv. Organomet. Chem.* – 1999. – T. 44. – C. 67-112. – DOI: 10.1016/S0065-3055(08)60620-6.

259. Free radicals in synthesis and biology. / ред. Ed. Minisci F. – Dordrecht: Kluwer, 1988. – 482 с. (NATO ASI Series. Series C: Mathematical and Physical Sciences·Vol. 260).
260. Fischer H., Radom L. Factors Controlling the Addition of Carbon-Centered Radicals to Alkenes - An Experimental and Theoretical Perspective // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* – 2001. – Т. 40. – № 8. – С. 1340-1371. – DOI: 10.1002/1521-3773(20010417)40:8.
261. Lambert J. B., Zhao Y., Wu H., Tse H. W., Kuhlmann B. The Allyl Leaving Group Approach to Tricoordinate Silyl, Germyl, and Stannyl Cations. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – Т. 121. – № 21. – С. 5001-5008. – DOI: 10.1021/ja990389u.
262. Chatgililoglu C. Structural and chemical properties of silyl radicals // *Chem. Rev.* – 1995. – Т. 95. – № 5. – С. 1229-1251. – DOI: 10.1021/cr00037a005
263. Avida D. V., Brown C. E., Ingold K. U., Luszytk J. Solvent effects on the competitive β -scission and hydrogen atom abstraction reactions of the cumyloxyl radical. Resolution of a long-standing problem. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. – Т. 115. – № 2. – С. 466-470. – DOI: 10.1021/ja00055a015.
264. Zytowski T., Fischer H. Absolute Rate Constants and Arrhenius Parameters for the Addition of the Methyl Radical to Unsaturated Compounds: The Methyl Affinities Revisited. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – Т. 119. – № 52. – С. 12869-12878. – DOI: 10.1021/ja973128y.
265. Chatgililoglu C., Griller D., Lesage M. Research Article Rate constants for the reactions of tris(trimethylsilyl)silyl radicals with organic halides. // *J. Org. Chem.* – 1989. – Т. 54. – № 10. – С. 2492-2494. – DOI: 10.1021/jo00271a058.
266. Денисов Е. Т., Азатян В. В. Ингибирование цепных реакций. / Черноголовка: Изд. ИХФЧ РАН, 1997. – 268 с.
267. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. Free Radicals in Biology and Medicine / New York: Oxford University Press, 2015. – 944 с.
268. Howard J. A. Homogeneous Liquid-Phase Autoxidations. // в кн.: Free Radicals. – New York: Wiley-Interscience, 1975. – Т. 2 – С. 23-62.
269. Ingold K. U., Howard J. A. Absolute rate constants for hydrocarbon autoxidation. // *Can. J. Chem.* – 1963. – Т. 41. – № 3. – С. 280–288.
270. Bolland J. L., Gee G. Kinetic studies in the chemistry of rubber and related materials. II. The kinetics of oxidation of unconjugated olefins // *Trans. Faraday Soc.* – 1946. – Т. 42. – № 3. – С. 236-243. – DOI: 10.1039/TF9464200236.
271. Ingold K. U., Pratt D. A. Advances in radical-trapping antioxidant chemistry in the 21st century: A kinetics and mechanisms perspective // *Chem. Rev.* – 2014. – Т. 114. – № 18. – С. 9022-9046. – DOI: 10.1021/cr500226n.
272. Litwinienko G., Ingold K. U. Solvent effects on the rates and mechanisms of reaction of phenols with free radicals. // *Acc. Chem. Res.* – 2007. – Т. 40. – № 3. – С. 222-230. – DOI: 10.1021/ar0682029

273. Mulder P., Korth H.-G., Pratt D. A., DiLabio G. A., Valgimigli L., Pedulli G. F., Ingold K. U. Critical re-evaluation of the O-H bond dissociation enthalpy in phenol. // *J. Phys. Chem. A*. – 2005. – Т. 109. – № 11. – С. 2647-2655.
274. Pratt D. A., DiLabio G. A., Valgimigli L., Pedulli G. F., Ingold K. U. Substituent effects on the bond dissociation energies of phenoxy and anilino N-H bonds: correlation with the corresponding Hammett parameters. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Т. 124. – № 37. – С. 11085–11092. – DOI: 10.1021/ja026289x.
275. Денисов Е. Т. Новые эмпирические модели реакций радикального отрыва // *Успехи химии*. – 1997. – Т. 66. – № 10. – С. 953–971. – DOI: 10.1070/RC1997v066n10ABEH000364.
276. Burton G. W., Doba T., Gabe E. J., Hughes L., Lee F. L., Prasad L., Ingold K. U. Autoxidation of biological molecules. 4. Maximizing the antioxidant activity of phenols. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1985. – Т. 107. – № 24. – С. 7053-7065.
277. Boncel S., Gondela A., Walczak K. Uracil as a target for nucleophilic and electrophilic reagents // *Curr. Org. Synt.* – 2008. – Т. 5. – № 4. – С. 365-396.
278. Brulikova L., Hlavac J. Synthesis, reactivity and biological activity of 5-alkoxymethyluracil analogues. // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2011. – Т. 7. – С. 678-698.
279. Deshmukh M. B., Deshmukh S. A., Jagtap S. S., Suryavanshi A. W., Jadhav S. D., Anbhule P. V. Synthesis of some new pyrazolone derivatives as potential antimicrobial agents // *J. Indian Chem. Soc.* – 2009. – Т. 86. – № 6. – С. 613-616.
280. Goto Y., Watanabe N., Kogawa N., Tsuchiya M., Takahashi O., Uchi H., Furue M., Yayashi H. CX-659S: a novel diaminouracil derivative that has antioxidative and acute anti-inflammatory activities. // *Eur. J. Pharmacol.* – 2002. – Т. 438. – № 3. – С. 189-196.
281. Slaughter J. C. The naturally occurring furanones: formation and function from pheromone to food // *Biol. Rev.* – 1999. – Т. 74. – № 3. – С. 259-276. – DOI: 10.1111/j.1469-185X.1999.tb00187.x.
282. Koga T., Moro K., T. M. Antioxidative Behaviors of 4-Hydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furanone and 4-Hydroxy-2(or 5)-ethyl-5(or 2)-methyl-3(2H)-furanone against Lipid Peroxidation // *J. Agric. Food Chem.* – 1998. – Т. 46. – № 3. – С. 946-951. – DOI: 10.1021/jf9709109.
283. Yoon H. S., Kwon J. H., Choi J. C. Antioxidant Activity of Maltol, Kojic Acid, Levulinic Acid, Furfural, 5- Hydroxymethyl Furfural, and Pyrazine // *Korean J. Food Sci. Technol.* – 1982. – Т. 14. – № 3. – С. 265-270.
284. Zhou B., Liu Z.-L. Bioantioxidans: From chemistry to biology. // *Pure Appl. Chem.* – 2005. – Т. 77. – № 11. – С. 1887-1903.
285. Belyakov V. A., Roginsky V. A., Bors W. Rate constants for the reaction of peroxy free radical with flavonoids and related compounds as determined by the kinetic chemiluminescence method. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*. – 1995. – № 12. – С. 2319-2326.

286. Retsky K. L., Freeman M. W., Frei B. Ascorbic acid oxidation product(s) protect human low density lipoprotein against atherogenic modification. Anti- rather than prooxidant activity of vitamin C in the presence of transition metal ions. // *J. Biol. Chem.* – 1993. – T. 268. – № 2. – C. 1304-1309.
287. Amorati R., Pedulli G. F., Valgimigli L. Kinetic and thermodynamic aspects of the chain-breaking antioxidant activity of ascorbic acid derivatives in non-aqueous media // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – T. 9. – № 3. – C. 3792-3800. – DOI: 10.1039/C1OB05334E.
288. Ramsaywack S., Vogels C. M., Ricker S. L., Westcott S. A., Barclay L. R. C. Pyridinones Are Not Antioxidants As Shown by Kinetics of Free Radical Autoxidation, but They Prevent Radical Oxidations Catalyzed by Toxic Heavy Metals // *Chem. Res. Toxicol.* – 2013. – T. 26. – № 3. – C. 399-409. – DOI: 10.1021/tx300486r.
289. Martini M., Termini J. Peroxy radical oxidation of thymidine. // *Chem. Res. Toxicol.* – 1997. – T. 10. – № 2. – C. 234-241. – DOI: 10.1021/tx960154l.
290. Tishchenko O., Truhlar D. G. Benchmark Ab initio calculations of the barrier height and transition-state geometry for hydrogen abstraction from a phenolic antioxidant by a peroxy radical and its use to assess the performance of density functionals // *J. Phys. Chem. Lett.* – 2012. – T. 3. – № 19. – C. 2834-2839. – DOI: 10.1021/jz3011817.
291. Mori M., Teshima S., Yoshimoto H., Fujita S., Taniguchi R., Hatta H., Nishimoto S. OH Radical reaction of 5-substituted uracils: pulse radiolysis and product studies of a common redox-ambivalent radical produced by elimination of the 5-substituents // *J. Phys. Chem. B.* – 2001. – T. 105. – № 10. – C. 2070-2078.
292. Jovanovic S. V., Simic M. G. Mechanism of OH radical reactions with thymine and uracil derivatives // *J. Am. Chem. Soc.* – 1986. – T. 108. – № 19. – C. 5968-5972.
293. Jovanovic B., Assalen F. H., Marinkovic A. D. Kinetics of the reaction of 5-substituted orotic acids with diazodiphenylmethane. // *J. Serb. Chem. Soc.* – 2004. – T. 69. – № 11. – C. 949-953.
294. Smirnov L. D., Suskova V. S. Modulation of the immune response by antioxidants // *Pharm. Chem. J.* – 1989. – T. 23. – № 7. – C. 527-537.
295. Mohamed S. F., Elnaggar D. H., Abd-Elghaffar H. S., Elsayed M. F., Amr A. E.-G. E., Abou-Amra E. S., Abd-elshafy D. N. Synthesis, antiviral screening, and in silico investigations of new pyrimidine and pyridopyrimidine derivatives: Finding new therapeutic prospects to combat the herpes simplex virus (HSV-1) // *J. Mol. Struct.* – 2025. – T. 1322. – № 1. – C. 140246. – DOI: 10.1016/j.molstruc.2024.140246.
296. Migliore M. FV-100: the most potent and selective anti-varicella zoster virus agent reported to date // *Antivir. Chem. Chemother.* – 2010. – T. 20. – № 3. – C. 107-115. – DOI: 10.3851/IMP1472.
297. Zielenkiewicz W., Szterner P. Molar heat capacities of aminouracils by differential scanning calorimetry. // *J. Chem. Eng. Data.* – 2007. – T. 52. – № 2. – C. 624-626.

298. Spanou C., Manta S., Komiotis D., Dervishi A., Kouretas D. Antioxidant Activity of a Series of Fluorinated Pyrano-nucleoside Analogues of N4-benzoyl Cytosine and N6-benzoyl Adenine. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2007. – Т. 8. – № 7. – С. 695-704.
299. Spanou C., Tzioumaki N., Manta S., Margaritis P., Kouretas D., Komiotis D., Liadaki K. Unsaturated Keto and Exomethylene Pyranonucleoside Analogues of Thymine and Uracil Exhibit Potent Antioxidant Properties. // *Pharmacology & Pharmacy.* – 2011. – Т. 2. – № 3. – С. 122-126. – DOI: 10.4236/pp.2011.23016.
300. Steenken S. Purine bases, nucleosides, and nucleotides: Aqueous solution redox chemistry and transformation reactions of their radical cations and e- and OH adducts. // *Chem. Rev.* – 1989. – Т. 89. – № 3. – С. 503-520. – DOI:
301. von Sonntag C. Pulse radiolysis of nucleic acids and their base constituents: An updating review // *Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part C. Radiat. Phys. Chem.* – 1987. – Т. 30. – № 5-6. – С. 313-330. – DOI: 10.1016/1359-0197(87)90101-9
302. Simandan T., Sun J., Dix T. A. Oxidation of DNA bases, deoxyribonucleosides and homopolymers by peroxy radicals. // *Biochem. J.* – 1998. – Т. 335. – № 2. – С. 233-240. – DOI: 10.1042/bj3350233.
303. Lim P., Wuenschell G. E., Holland V., Lee D. H., Pfeifer G. P., Rodriguez H., Termini J. Peroxyl radical mediated oxidative DNA base damage: implications for lipid peroxidation induced mutagenesis. // *Biochemistry.* – 2004. – Т. 43. – № 49. – С. 15339-15348. – DOI: 10.1021/bi048276x
304. Maraoka S., Miura T. Inhibition by uric acid of free radicals that damage biological molecules. // *Pharmacol. Toxicol.* – 2003. – Т. 93. – № 6. – С. 284-289. – DOI: 10.1111/j.1600-0773.2003.pto930606.x
305. Fraisse L., Verlhac J.-B., Roche B., Rascle V. C., Rabion A., Seris J. L. Long-chain-substituted Uric acid and 5,6-diaminouracil derivatives as novel agents against free radical processes: synthesis and in vitro activity. // *J. Med. Chem.* – 1993. – Т. 36. – № 10. – С. 1465-1473. – DOI: 10.1021/jm00062a020
306. Akhatova G. R., Safarova I. V., Gerchikov A. Y. Antioxidant activity of uracil derivatives. // *Kinet. Catal.* – 2011. – Т. 52. – № 1. – С. 1-5. – DOI: 10.1134/S0023158411010010
307. Сафарова И. В. Урацилы как ингибиторы радикально-цепного окисления изопропилового спирта: дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.04 / Сафарова Иирина Владимировна – Уфа, 2007. – 98 с.
308. Tolstikov G. A., Myshkin V. A., Baltina L. A., Murinov Y. I., Srubilin D. V., Vakaritsa A. F., Alekhin E. K. Antidotal and antiradical activity of complexes of β -glycyrrhizic acid with pyrimidine derivatives. // *Pharm. Chem. J.* – 1996. – Т. 30. – № 5. – С. 320-322. – DOI: 10.1007/BF02333971
309. Dautova I. F., Akhatova G. R., Safarova I. V., Cerchikov A. Y., Khursan S. L. Reaction of peroxy radicals with uracils in event of inhibition of Isopropyl alcohol oxidation. // *Dokl. Phys. Chem.* – 2010. – Т. 431. – № 2. – С. 99-101. – DOI: 10.1134/S0012500810040014

310. Gerchikov A. Y., Garifullina G. G., Safarova I. V., Abdrakhmanov I. B., Mustafin A. G., Krivonogov V. P. Anamalous effect of hydrogen peroxide on 2-propanol oxidation inhibited by uracil additives. // *Dokl. Phys. Chem.* – 2004. – Т. 394. – № 1. – С. 9-11. – DOI: 10.1023/B:DOPC.0000014757.66561.ec
311. Amorati R., Valgimigli L., Pedulli G. F., Grabovskiy S. A., Kabal'nova N. N., Chatgililoglu C. Base- promoted reaction of 5-hydroxyuracil derivatives with peroxy radicals. // *Org. Lett.* – 2010. – Т. 12. – № 18. – С. 4130-4133. – DOI: 10.1021/ol1017245
312. Chernyshenko Y. N., Mustafin A. G., Gimadieva A. R., Abdrakhmanov I. B., Gerchikov A. Y., Safarova I. V. Synthesis and antioxidant activity of aminomethylated 6-methyluracil derivatives. // *Pharm. Chem. J.* – 2010. – Т. 44. – № 3. – С. 123-125. – DOI: 10.1007/s11094-010-0412-y
313. Кабальнова Н. Н., Грабовский С. А., Нугуманов Т. Р., Иванов С. П., Муринов Ю. И. 5-Гидрокси-6-метилурацил – эффективная ловушка пероксильных радикалов. // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2008. – № 11. – С. 2223-2227.
314. Grabovskiy S. A., Konkina I. G., Murinov Y. I., Kabal'nova N. N. 5-Aminouracil as effective inhibitor of peroxy radicals. Experimental and theoretical studies. // *Curr. Org. Chem.* – 2012. – Т. 16. – № 11. – С. 1447-1452. – DOI: 10.2174/138527212800672619
315. Roche M., Dufour C., Mora N., Dangles O. Antioxidant activity of olive phenols: mechanistic investigation and characterization of oxidation products by mass spectrometry. // *Org. Biomol. Chem.* – 2005. – Т. 3. – № 3. – С. 423-430. – DOI: 10.1039/B416101G
316. Chen Z.-H., Zhou B., Yang L., Wu L.-M., Liu Z.-L. Antioxidant activity of green tea polyphenols against lipid peroxidation initiated by lipid-soluble radicals in micelles // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 2001. – № 9. – С. 1835-1839. – DOI: 10.1039/B101713F
317. Dangles O., Dufour C., Fargeix G. Inhibition of lipid peroxidation by quercetin and quercetin derivatives: antioxidant and prooxidant effects // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.2.* – 2000. – № 6. – С. 1215-1222. – DOI: 10.1039/A910183G
318. Luxford C., Dean R. T., Davies M. J. Radicals derived from histone hydroperoxides damage nucleobases in RNA and DNA // *Chem. Res. Toxicol.* – 2000. – Т. 13. – № 7. – С. 665-672. – DOI: 10.1021/tx000053u
319. Enes R. F., Tome' A. C., Cavaleiro J. A. S., Amorati R., Fumo M. G., Pedulli G. F., Valgimigli L. Synthesis and Antioxidant Activity of [60]Fullerene–BHT Conjugates // *Chem.-Eur. J.* – 2006. – Т. 12. – № 17. – С. 4646-4653. – DOI: 10.1002/chem.200501495
320. Albert A., Phillips J. N. Ionization constants of heterocyclic substances. Part II. Hydroxy-derivatives of nitrogenous six-membered ring-compounds. // *J. Chem. Soc.* – 1956. – Т. 1956. – № 8. – С. 1294-1304. – DOI: 10.1039/JR9560001294.

321. Nara S. J., Valgimigli L., Pedulli G. F., Pratt D. A. Tyrosine Analogues for Probing Proton-Coupled Electron Transfer Processes in Peptides and Proteins // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – T. 132. – № 2. – C. 863-872. – DOI: 10.1021/ja907921w.
322. Tikhonov I., Roginsky V., Pliss E. The chain-breaking antioxidant activity of phenolic compounds with different numbers of O-H groups as determined during the oxidation of styrene. // *Int. J. Chem. Kinet.* – 2009. – T. 41. – № 2. – C. 92-100. – DOI: 10.1002/kin.20377.
323. Grabovskiy S. A., Murinov Y. I., Kabal'nova N. N. 5-Substituted uracil derivatives as scavengers of peroxy radicals // *Curr. Org. Chem.* – 2012. – T. 16. – № 20. – C. 2389-2393. – DOI: 10.2174/138527212803520056
324. Luo Y.-R. Handbook of bond dissociation energies in organic compounds. / New York: CRC Press LLC, 2003. – 380 c.
325. MacFaul P. A., Wayner D. D. M., Ingold K. U. Measurement of N-H bond strengths in aromatic amines by photoacoustic calorimetry. // *J. Org. Chem.* – 1997. – T. 62. – № 10. – C. 3413-3414. – DOI: 10.1021/jo962195s.
326. Jonsson M., Lind J., Eriksen T. E., Merényi G. Redox and acidity properties of 4-substituted aniline radical cations in water. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – T. 116. – № 4. – C. 1423-1427. – DOI: 10.1021/ja00083a030
327. Gräfenstein J., Cremer D. Can density functional theory describe multi-reference systems? Investigation of carbenes and organic biradicals // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2000. – T. 2. – № 10. – C. 2091-2103. – DOI: 10.1039/a909905k.
328. Cremer D., Filatov M., Polo V., Kraka E., Shaik S. Implicit and explicit coverage of multi-reference effects by densityfunctional theory // *Int. J. Mol. Sci.* – 2002. – T. 3. – № 6. – C. 604-638. – DOI: 10.3390/i3060604.
329. Galvão T. L. P., Rocha I. M., Ribeiro Da Silva M. D. M. C., Ribeiro Da Silva M. A. V. Is uracil aromatic? the enthalpies of hydrogenation in the gaseous and crystalline phases, and in aqueous solution, as tools to obtain an answer // *J. Phys. Chem. A.* – 2013. – T. 117. – № 28. – C. 5826-5836. – DOI: 10.1021/jp404938u.
330. Grabovskii S. A., Andriyashina N. M., Grabovskaya Y. S., Antipin A. V., Kabal'nova N. N. Reactivity of 5-aminouracil derivatives towards peroxy radicals // *J. Phys. Org. Chem.* – 2020. – T. 33. – № 8. – C. e4065. – DOI: 10.1002/poc.4065.
331. Grabovskiy S. A., Antipin A. V., Grabovskaya Y. S., Andriayshina N. M., Akchurina O. V., Kabal'nova N. N. Effect of the 6-methyl group on peroxy radical trapping by 5-hydroxyand 5-amino-derivatives of 1,3-dimethyluracil // *Lett. Org. Chem.* – 2017. – T. 14. – № 1. – C. 24-32. – DOI: 10.2174/1570178614666161121123024.

332. Schmidt A. M., Hori O., Brett J., Yan D. D., Wauitier J. L., D. S. Cellular receptors for advanced glycation end products. Implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions. // *Arterioscler. Thrombosis*. – 1994. – T. 14. – № 10. – C. 1521-1528. – DOI: 10.1161/01.ATV.14.10.1521.
333. Liégeois C., Lermusieau G., Collin S. Measuring Antioxidant Efficiency of Wort, Malt, and Hops against the 2,2'-Azobis(2-amidinopropane) Dihydrochloride-Induced Oxidation of an Aqueous Dispersion of Linoleic Acid // *J. Agric. Food Chem.* – 2000. – T. 48. – № 4. – C. 1129-1134. – DOI: 10.1021/jf9911242.
334. Miyake T., Shibamoto T. Inhibition of Malonaldehyde and Acetaldehyde Formation from Blood Plasma Oxidation by Naturally Occurring Antioxidants. // *J. Agric. Food Chem.* – 1998. – T. 46. – № 9. – C. 3694-3697. – DOI: 10.1021/jf980318z.
335. Mi H., Hiramoto T., Kujirai K., Ando K., Ikarashi Y., Kikugawa K. Effect of Food Reductones, 2,5-Dimethyl-4-hydroxy-3(2H)-furanone (DMHF) and Hydroxyhydroquinone (HHQ), on Lipid Peroxidation and Type IV and I Allergy Responses of Mouse. // *J. Agric. Food Chem.* – 2001. – T. 49. – № 10. – C. 4950-4955. – DOI: 10.1021/jf010556l.
336. Kim A. R., Zou Y., Kim H. S., Choi J. S., Chang G. Y., Kim Y. J., Chung H. Y. Selective peroxynitrite scavenging activity of 3-methyl-1,2-cyclopentanedione from coffee extract. // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2002. – T. 54. – № 10. – C. 1385-1392. – DOI: 10.1211/002235702760345473.
337. Murakami K., Ito M., Tanemura Y., Yoshino M. Maltol as an antioxidant: inhibition of lipid peroxidation and protection of NADP-isocitrate dehydrogenase from the iron-mediated inactivation // *Biomed. Res.* – 2001. – T. 22. – № 4. – C. 183-186. – DOI: 10.2220/biomedres.22.183
338. Lee D., Ghafoor K., Moon S., Kim S. H., Kim S., Chun H., Park J. Phenolic compounds and antioxidant properties of high hydrostatic pressure and conventionally treated ginseng (*Panax ginseng*) products. // *Qual. Assur. Saf. Crop.* – 2015. – T. 7. – № 4. – C. 493-500. – DOI: 10.3920/QAS2014.0416
339. Hwang S. J., Cho S. H., Yon D. R. An experimental study on the effect of maltol against oxygen toxicity. // *Korean J. Prev. Med.* – 1993. – T. 26. – № 4. – C. 551-564.
340. Gupta A. K., Gover M. D., Nouri K., Taylor S. The treatment of melasma: A review of clinical trials. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2006. – T. 55. – № 6. – C. 1048-1065.
341. Somers K. P., Simmie J. M. Benchmarking Compound Methods (CBS-QB3, CBS-APNO, G3, G4, W1BD) against the Active Thermochemical Tables: Formation Enthalpies of Radicals. // *J. Phys. Chem. A*. – 2015. – T. 119. – № 33. – C. 8922-8933. – DOI: 10.1021/acs.jpca.5b05448.
342. Warren J. J., Tronic T. A., Mayer J. M. Thermochemistry of Proton-Coupled Electron Transfer Reagents and its Implications. // *Chem. Rev.* – 2010. – T. 110. – № 12. – C. 6961-7001. – DOI: 10.1021/cr100085k.

343. Грабовский С. А., Грабовская Ю. С., Антипин А. В., Кабальнова Н. Н. Антиоксидантные свойства 6-о-пальмитоил-л-аскорбиновой кислоты // *Вестник Башкирск. Ун-та.* – 2019. – Т. 24. – № 4. – С. 830-834. – DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2019.4.11.
344. Loshadkin D., Roginsky V., Pliss E. Substituted p-hydroquinones as a chain-breaking antioxidant during the oxidation of styrene // *Int. J. Chem. Kinet.* – 2002. – Т. 34. – № 3. – С. 162-171. – DOI: 10.1002/kin.10041.
345. Xu X., Zheng J., Truhlar D. G. Ultraviolet Absorption Spectrum of Malonaldehyde in Water Is Dominated by Resonance-Stabilized Configurations // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015. – Т. 137. – № 25. – С. 8026–8029. – DOI: 10.1021/jacs.5b04845.
346. Rakhshanipour M., Jalali H., Darugar V., Eshghi H., Vakili M. Synthesis, structure, tautomerism, intramolecular hydrogen bond, and vibrational assignment of 3-nitroso-2,4-pentanedione: A theoretical and experimental approach // *Vib. Spectrosc.* – 2020. – Т. 107. – № 1. – С. 103036-103033. – DOI: 10.1016/j.vibspec.2020.103036.
347. Spencer J. N., Holmboe E. S., Kirshenbaum M. R., Firth D. W., Pinto P. B. Solvent effects on the tautomeric equilibrium of 2,4-pentanedione // *Can. J. Chem.* – 1982. – Т. 60. – № 10. – С. 1178–1182. – DOI: 10.1139/v82-174.
348. Grimm M. O. W., Regner L., Mett J., Stahlmann C. P., Schorr P., Nelke C., Streidenberger O., Stoetzel H., Winkler J., Zaidan S. R., Thiel A., Endres K., Grimm H. S., Volmer D. A., Hartmann T. Tocotrienol Affects Oxidative Stress, Cholesterol Homeostasis and the Amyloidogenic Pathway in Neuroblastoma Cells: Consequences for Alzheimer's Disease // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Т. 17. – № 11. – С. 1809-1818. – DOI: 10.1021/jf00057a005.
349. He L., Tomaník L., Malerz S., Trinter F., Trippel S., Belina M., Slaviček P., Winter B., Küpper J. Specific versus Nonspecific Solvent Interactions of a Biomolecule in Water // *J. Phys. Chem. Lett.* – 2023. – Т. 14. – № 46. – С. 10499–10508. – DOI: 10.1021/acs.jpcclett.3c01763.
350. Bakalbassis E. G., Lithoxoidou A. T., Vafiadis A. P. Theoretical Calculation of Accurate Absolute and Relative Gas- and Liquid-Phase O–H Bond Dissociation Enthalpies of 2-Mono- and 2,6-Disubstituted Phenols, Using DFT/B3LYP // *J. Phys. Chem. A*. – 2003. – Т. 107. – № 41. – С. 8594–8606. – DOI: 10.1021/jp034400v.
351. Ebenezer O., Shapi M., Tuszyński J. A. A Review of the Recent Development in the Synthesis and Biological Evaluations of Pyrazole Derivatives. // *Biomedicines*. – 2022. – Т. 10. – № 5. – С. 1124-1157. – DOI: 10.3390/biomedicines10051124.
352. Orabi E. A., Orabi M. A. A., Mahross M. H., Abdel-Hakim M. Computational investigation of the structure and antioxidant activity of some pyrazole and pyrazolone derivatives. // *J. Saudi. Chem. Soc.* – 2018. – Т. 22. – № 6. – С. 705-714. – DOI: 10.1016/j.jscs.2017.12.003.

353. Watanabe T., Tahara M., Watanabe K., Takamatsu Y., Tobe A. Research and Development of the Free Radical Scavenger Edaravone as a Neuroprotectant. // *Yakugaku Zasshi*. – 2004. – T. 124. – № 3. – C. 99-111. – DOI: 10.1248/yakushi.124.99.
354. Abe K., Yuki S., Kogure K. Strong attenuation of ischemic and postischemic brain edema in rats by a novel free radical scavenger. // *Stroke*. – 1988. – T. 19. – № 1. – C. 480–485. – DOI: 10.1161/01.str.19.4.480.
355. Yamamoto Y., Kuwahara T., Watanabe K., Watanabe K. Antioxidant activity of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one. // *Redox Rep.* – 1996. – T. 2. – № 1. – C. 333-338. – DOI: 10.1080/13510002.1996.11747069.
356. Minnelli C., Laudadio E., Galeazzi R., Rusciano D., Armeni T., Stipa P., Cantarini M., Mobbili G. Synthesis, characterization and antioxidant properties of a new lipophilic derivative of edaravone. // *Antioxidants*. – 2019. – T. 8. – № 8. – C. 258. – DOI: 10.3390/antiox8080258.
357. Burgart Y. V., Makhaeva G. F., Krasnykh O. P., Borisevich S. S., Agafonova N. A., Kovaleva N. V., Boltneva N. P., Rudakova E. V., Shchegolkov E. V., Triandafilova G. A., Gazizov D. A., Serebryakova O. G., Ulitko M. V., Khursan S. L., Saloutin V. I., Richardson R. J. Synthesis of 4-Aminopyrazol-5-ols as Edaravone Analogs and Their Antioxidant Activity. // *Molecules*. – 2022. – T. 27. – № 22. – C. 7722. – DOI: 10.3390/molecules27227722.
358. Zavitsas A. A., Chatgililoglu C. Energies of Activation. The Paradigm of Hydrogen Abstractions by Radicals. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – T. 117. – № 42. – C. 10645-10650. – DOI: 10.1021/ja00148a006.
359. Grabovskiy S. A., Grabovskaya Y. S., Antipin A. V., Kabal'nova N. N. 6-Amino-5-hydroxy-2,3-dimethylpyrimidin-4(3H)-one as an efficient inhibitor of free radical oxidation. // *Mendeleev Commun.* – 2019. – T. 29. – № 4. – C. 414-416. – DOI: 10.1016/j.mencom.2019.07.019.
360. Fustero S., Sánchez-Roselló M., Barrio P., Simón-Fuentes A. From 2000 to Mid-2010: A Fruitful Decade for the Synthesis of Pyrazoles. // *Chem. Rev.* – 2011. – T. 111. – № 11. – C. 6984-7034. – DOI: 10.1021/cr2000459.
361. Parshad M., Kumar D., Verma V. An Introductory Overview on Applications of Pyrazoles as Transition Metal Chemosensors // *J. Fluoresc.* – 2024. – T. 34. – № 9. – C. 1955–1964. – DOI: 10.1007/s10895-023-03402-0.
362. Lusardi M., Spallarossa A., Brullo C. Amino-Pyrazoles in Medicinal Chemistry: A Review. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – T. 24. – № 9. – C. 7834-7825. – DOI: 10.3390/ijms24097834.
363. Frigola J., Colombo A., Pares J., Martinez L., Sagarra R., Roser R. Synthesis, structure and inhibitory effects on cyclooxygenase, lipoxygenase, thromboxane synthetase and platelet aggregation of 3-amino-4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives. // *Eur. J. Med. Chem.* – 1989. – T. 24. – № 4. – C. 435-445. – DOI: 10.1016/0223-5234(89)90089-5.

364. Joshi K. C., Pathak V. N., Garg U. Possible Psychopharmacological Agents. Part XII-Synthesis and CNS Activity of Some Fluorine Containing 2-Oxo-1-phenylpyrazolo[1,5-a]Pyrimidines. // *J. Indian Chem. Soc.* – 1981. – T. 58. – № 12. – C. 1180-1181. – DOI: 10.5281/zenodo.6384736.
365. Conrad M., Zart A. Über o-Amidophenole und über die Bildung von Anhydroverbindungen aus o-amidophenol-äthern // *Chem. Ber.* – 1906. – T. 39. – № 2. – C. 2288-2306.
366. Weissberger A., Porter H. D. The Preparation of 3-Nitrophthalic Anhydride and Derivatives // *J. Am. Chem. Soc.* – 1942. – T. 64. – № 9. – C. 2133-2136. – DOI: 10.1021/ja01250a052.
367. Kim C. K., Zielinski P. A., Maggiulli C. A. A convenient synthesis of 2-(alkylamino)pyridines // *J. Org. Chem.* – 1984. – T. 49. – № 26. – C. 5247-5250. – DOI: 10.1021/jo00205a056.
368. Sayed G. H., Azab M. E., Anwer K. E., Raouf M. A., Negm N. A. Synthesis, surface and thermodynamic properties of novel amphiphilic calix[4]arene-based cationic surfactants. // *J. Mol. Liq.* – 2018. – T. 252. – № 1. – C. 329-338. – DOI: 10.1016/j.molliq.2017.12.112.
369. Krishnasamy S. K., Namasivayam V., Mathew S., Eakambaram R. S., Ibrahim I. A., Natarajan A., Palaniappan S. Synthesis, characterization, anti-inflammatory and in vitro antimicrobial activity of some novel alkyl/aryl substituted tertiary quinazolin-4-one-2-thiol. // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2016. – T. 349. – № 1. – C. 383-397. – DOI: 10.1002/ardp.201500353.
370. Allen S., Blake J. F., Brandhuber B. J., Jiang Y., Kolakowski G. R., Xu R., Winski S. L. N-Bicyclic aryl,N'-pyrazolyl urea, thiourea, guanidine and cyanoguanidine compounds as TrkA kinase inhibitors. // Пат. W.O. № WO2014/078328:МПК A61K31/415, – 2014.
371. Bayne C. D., Johnson A. T., Lu S.-P., Mohan R., Griffith R. C. Modulators of LXR (Liver X receptor modulators). // Пат. WO № WO2003/059884:МПК A61K31/437, – 2003.
372. Porter H. D., Weissberger A. Iminopyrazolones and process of preparing them. // Пат. US № US2367523:МПК G03C7/384, – 1942.
373. Yang L., Okuda F., Kobayashi K., Nozaki K., Tanabe Y., Ishii Y., Haga M. Reversible Photochromic Complexes Based on the Diarylethene Photochromic Core Unit and Multinuclear Rh–Rh and Rh–Ir Systems // *Inorg. Chem.* – 2008. – T. 47. – № 16. – C. 7154-7165. – DOI: 10.1021/ic800352t.
374. Ye C., Gard G. L., Winter R. W., Syvret R. G., Twamley B., Shreeve J. M. Highly Selective Trifluoroacetic Anhydride Promoted Synthesis of 1,1-Difluoro-2-alkenes // *Org. Lett.* – 2007. – T. 9. – № 19. – C. 3841-3844. – DOI: 10.1021/ol701659s.
375. Bordwell F. G. Equilibrium acidities in dimethyl sulfoxide solution // *Acc. Chem. Res.* – 1988. – T. 21. – № 12. – C. 456–463. – DOI: 10.1021/ar00156a004.
376. Amorati R., Baschieri A., Morroni G., Gambino R., Valgimigli L. Peroxyl Radical Reactions in Water Solution: A Gym for Proton-Coupled Electron-Transfer Theories // *Chem. Eur J.* – 2016. – T. 22. – № 23. – C. 7924–7934. – DOI: 10.1002/chem.201504492.

377. Zhao Y., Truhlar D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. // *Theor. Chem. Acc.* – 2008. – T. 120. – № 1-3. – C. 215–241. – DOI: 10.1007/s00214-007-0310-x.
378. Marenich A. V., Cramer C. J., Truhlar D. G. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions // *J. Phys. Chem. B.* – 2009. – T. 113. – № 18. – C. 6378-6396. – DOI: 10.1021/jp810292n.
379. Berkowitz J., Ellison G. B., Gutman D. Thermochemistry of gas-phase species: a critical evaluation of the heats of formation of small neutral, radical, and ionic molecules // *J. Phys. Chem.* – 1994. – T. 98. – № 11. – C. 2744–2765. – DOI: 10.1021/j100062a009.
380. Fakhraian H., Nafari Y. Preparative, mechanistic and tautomeric investigation of 1-phenyl and 1-methyl derivative of 3-methyl-5-pyrazolone. // *J. Chem. Sci.* – 2021. – T. 133. – № 1. – C. 40-45. – DOI: 10.1007/s12039-021-01902-9.
381. Borges R. S., Queiroz A. N., Mendes A. P., Mendes A. P. S., Araújo S. C., França L. C. S., Franco E. C. S., Leal W. G., Da Silva A. B. F. Density functional theory (DFT) study of edaravone derivatives as antioxidants. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – T. 13. – № 6. – C. 7594-7606. – DOI: 10.3390/ijms13067594.
382. Grabovskii S. A., Odin I. S., Golovanov A. A., Antipin A. V., Safiullin R. L. Aromatic Cross-Conjugated Hydrazones as Inhibitors of the Radical Chain Oxidation of Styrene. // *Kinet. Catal.* – 2024. – T. 65. – № 5. – C. 451–457. – DOI: 10.1134/S0023158424601852.
383. The Chemistry of Organic Silicon Compounds. / ред. S. Rappoport, Y. Apeloig / New York: Wiley, 1998. – 2758 p.
384. Colvin E. W. Silicon Reagents in Organic Synthesis. / London: Academic Press, 1988. – 147 c.
385. Lickiss P. D. The Synthesis and Structure of Organosilanols // *Adv. Inorg. Chem.* – 1995. – T. 42. – № 1. – C. 147-262. – DOI: 10.1016/S0898-8838(08)60053-7.
386. Fessenden R. J., Fessenden J. S. Trends in Organosilicon Biological Research // *Adv. Organomet. Chem.* – 1980. – T. 18. – № 1C. – C. 275-299. – DOI: 10.1016/S0065-3055(08)60310-X.
387. Tacke R., Linoh H., Ernst L., Moser U., Lambrecht G., Mutschler E., Sarge S., Cammenga H. K. Sila-Pharmaka. 37. Darstellung und Eigenschaften der Enantiomere der Antimuskarinika Sila-Procyclidin und Sila-Tricyclamol-iodid: Optisch aktive Silanole mit Silicium als Chiralitätszentrum. // *Chem. Ber.* – 1987. – T. 120. – № 7. – C. 1229-1237. – DOI: 10.1002/cber.19871200719.
388. Spialter L., Pazdernik L., Bernstein S., Swansiger W. A., Buell G. R., Freeburger M. E. On the Mechanism of the Reaction of Ozone with the Silicon-Hydrogen Bond // *J. Am. Chem. Soc.* – 1971. – T. 93. – № 22. – C. 5682-5686. – DOI: 10.1021/ja00751a018.

389. Lickiss P. D., Lucas R. Oxidation of sterically hindered organosilicon hydrides using potassium permanganate // *J. Organomet. Chem.* – 1996. – T. 521. – № 1-2. – C. 229-234. – DOI: 10.1016/0022-328X(95)06068-8.
390. Sommer L. H., Ulland L. A., Parker G. A. Stereochemistry of Asymmetric Silicon. XX. Hydroxylation and Carbene Insertion Reactions of R_3Si-H // *J. Am. Chem. Soc.* – 1972. – T. 94. – № 10. – C. 3469-3471. – DOI: 10.1021/ja00765a036.
391. Grabovskii S. A., Kabal'nova N. N., Shereshovets V. V., Chatgililoglu C. Kinetic and product studies of the reaction of triorganosilanes with dimethyldioxirane // *Organometallics*. – 2002. – T. 21. – № 17. – C. 3506-3510. – DOI: 10.1021/om0200095.
392. Cavicchioli M., Montanari V., Resnati G. Oxyfunctionalization reactions by perfluoro cis-2,3-dialkyloxaziridines. Enantioselective conversion of silanes into silanols // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – T. 35. – № 34. – C. 6329-6330. – DOI: 10.1016/S0040-4039(00)73424-1.
393. Adam W., Mitchell C. M., Sana-Möller C. R., Weichold O. Host-guest chemistry in a urea matrix: Catalytic and selective oxidation of triorganosilanes to the corresponding silanols by methyltrioxorhenium and the urea/hydrogen peroxide adduct // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – T. 121. – № 10. – C. 2097-2103. – DOI: 10.1021/ja9826542.
394. Sommer L. H., Lyons J. E. Stereochemistry of Asymmetric Silicon. XVI. Transition Metal Catalyzed Substitution Reactions of Optically Active Organosilicon Hydrides // *J. Am. Chem. Soc.* – 1969. – T. 91. – № 25. – C. 7061-7067. – DOI: 10.1021/ja01053a028.
395. Matarasso-Tchiroukhine E. AreneCr(CO) $_2$ (η^2 -HSiHPh $_2$) complexes as catalysts for the Si-H bond activation. Hydrolysis of the Si-H bond and dehydrogenative coupling between diphenylsilane and nucleophiles // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1990. – № 9. – C. 681-682. – DOI: 10.1039/C39900000681.
396. Egger C., Schubert U. Metal Complexes in Inorganic Matrices, Catalytic Silane Oxidation at a Heterogenized Rhodium Complex. // *Z. Naturforsch.* – 1991. – T. 46. – № 6. – C. 783-788. – DOI: 10.1515/znb-1991-0614.
397. Schubert U., Lorenz C. Conversion of Hydrosilanes to Silanols and Silyl Esters Catalyzed by $[Ph_3PCuH]_6$ // *Inorg. Chem.* – 1997. – T. 36. – № 6. – C. 1258-1259. – DOI: 10.1021/ic961134+.
398. Li Z., Zhang C., Tian J., Zhang Z., Zhang X., Ding Y. Highly selective oxidation of organosilanes with a reusable nanoporous silver catalyst // *Catal. Commun.* – 2014. – T. 53. – № 1. – C. 53-56. – DOI: 10.1016/j.catcom.2014.04.009.
399. Limnios D., Kokotos C. G. Organocatalytic oxidation of organosilanes to silanols // *ACS Catal.* – 2013. – T. 3. – № 10. – C. 2239-2243. – DOI: 10.1021/cs400515w.

400. Saha A., Ali W., Werz D. B., Maiti D. Highly scalable photoinduced synthesis of silanols via untraversed pathway for chlorine radical ($\text{Cl}^\bullet$) generation // *Nat. Commun.* – 2023. – Т. 12. – № 14. – С. 8173-8111. – DOI: 10.1038/s41467-023-43286-z.
401. Qiao K., Li H., Chen Z., Zhu Y., Jiang W., Li F., Shi L. Photoelectrochemical oxidation of organosilanes to silanols with high selectivity // *J. Catal.* – 2025. – Т. 447. – № 7. – С. 116133. – DOI: 10.1016/j.jcat.2025.116133.
402. Li J., Xu D., Shi G., Liu X., Zhang J., Fan B. Oxidation of Silanes to Silanols with Oxygen via Photoredox Catalysis // *ChemistrySelect.* – 2021. – Т. 6. – № 32. – С. 8345-8348. – DOI: 10.1002/slct.202101241.
403. Riedel E., Janiak C. *Anorganische Chemie.* / Berlin: de Gruyter, 2011. – 963 с.
404. Harris G. I. A study of hydrogen bonding in poly(diorganosiloxane)- $\alpha\omega$ -diols // *J. Chem. Soc.* – 1963. – Т. 1963. – № 6. – С. 5978-7982. – DOI: 10.1039/JR9630005978.
405. Sales Monteiro M. K., Sales Monteiro M. M., de Melo Henrique A. M., Llanos J., Saez C., Dos Santos E. V., Rodrigo M. A. A review on the electrochemical production of chlorine dioxide from chlorates and hydrogen peroxide // *Curr. Opin. Electrochem.* – 2021. – Т. 27. – С. 100685. – DOI: 10.1016/j.coelec.2020.100685.
406. Granderson C. W., Pifer A. D., Fairey J. L. An improved chloroform surrogate for chlorine dioxide and alum-treated waters // *J. Am. Water Works Ass.* – 2013. – Т. 105. – № 3. – С. 45-46. – DOI: 10.5942/jawwa.2013.105.0016.
407. Кучин А. В., Рубцова С. А., Судариков Д. В., Демакова М. Я. Диоксид хлора в реакциях хемо- и стереоселективного окисления сульфидов // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2013. – № 1. – С. 1-5. – DOI: 10.1007/s11172-013-0001-9.
408. Kabalnova N. N., Grabovskiy S. A. Interaction of Chlorine Dioxide with Some Organic Compounds. // в кн.: *Chlorine: Properties, Applications and Health Effects.* – New York: Nova Science Publishers, 2011 – С. 125-160.
409. Семёнов В. В. Алканы и силаны: аналогии и различия // *Вестн. РАН.* – 2016. – Т. 86. – № 11. – С. 998-1004. – DOI: 10.1134/S1019331616060071.
410. Chatgililoglu C. *Organosilanes in radical chemistry.* / Chichester: John Wiley & Sons, 2004. – 227 с.
411. Zaborovskiy A. B., Lutsyk D. S., Prystansky R. E., Kopylets V. I., Timokhin V. I., Chatgililoglu C. A mechanistic investigation of $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ oxidation // *J. Organomet. Chem.* – 2004. – Т. 689. – № 18. – С. 2912-2919. – DOI: 10.1016/j.jorganchem.2004.06.030.
412. Chatgililoglu C., Guarini A., Guerrini A., Seconi G. Autoxidation of Tris(trimethylsilyl)silane // *J. Org. Chem.* – 1992. – Т. 57. – № 8. – С. 2207-2208. – DOI: 10.1021/jo00034a001.

413. Curtiss L. A., Redfern P. C., Raghavachari K. Gaussian-4 theory // *J. Chem. Phys.* – 2007. – T. 126. – № 8. – C. 084108. – DOI: 10.1063/1.2436888.
414. Curtiss L. A., Raghavachari K., Redfern P. C., Rassolov V., Pople J. A. Gaussian-3 (G3) theory for molecules containing first and second-row atoms // *J. Chem. Phys.* – 1998. – T. 109. – № 18. – C. 7764-7776. – DOI: 10.1063/1.477422.
415. Zhao Y., Schultz N. E., Truhlar D. G. Exchange-correlation functional with broad accuracy for metallic and nonmetallic compounds, kinetics, and noncovalent interactions // *J. Chem. Phys.* – 2005. – T. 123. – № 16. – C. 161103. – DOI: 10.1063/1.2126975.
416. Sahetchian K. A., Rigny R., Tardieu de Maleissye J., Batt L., Anwar Khan M., Mathews S. The pyrolysis of organic hydroperoxides (ROOH) // *Symp. Int. Combust. Proc.* – 1992. – T. 24. – № 1. – C. 637-643. – DOI: 10.1016/S0082-0784(06)80078-0.
417. Ballestri M., Chatgililoglu C., Guerra M., Guerrini A., Lucarini M., Seconi G. Organosilanes as radical-based reducing agents with low hydrogen donating abilities // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1993. – T. 1993. – № 3. – C. 421-425. – DOI: 10.1039/P29930000421.
418. Lee Y. E., Choo K. Y. Gas phase kinetic study of the thermal reactions of *t*-butoxy radicals with germane, phosphine, and trimethylsilane // *Int. J. Chem. Kinet.* – 1986. – T. 18. – № 2. – C. 267-279. – DOI: 10.1002/kin.550180211.
419. Mehendale F. V., Clayton G., Homyer K. M., Reynolds D. M. HOCl vs OCl⁻: clarification on chlorine-based disinfectants used within clinical settings. // *J. Glob. Health Rep.* – 2023. – T. 7. – № 1. – C. e2023040. – DOI: 10.29392/001c.84488.
420. Choi Y., Byun S.-H., Jang H.-J., Kim S.-E., Choi Y.-J. Comparison of disinfectants for drinking water: chlorine gas vs. on-site generated chlorine // *Environ. Eng. Res.* – 2022. – T. 27. – № 1. – C. 200543-200510. – DOI: 0.4491/eer.2020.543.
421. Lalevée J., Blanchard N., Graff B., Allonas X., Fouassier J. P. Tris(trimethylsilyl)silyl versus tris(trimethylsilyl)germyl: Radical reactivity and oxidation ability // *J. Organomet. Chem.* – 2008. – T. 693. – № 24. – C. 3643-3649. – DOI: 10.1016/j.jorganchem.2008.08.039.
422. Chemical oxidation: Technology for the nineties. / Lancaster: Technomic Publishing, 1993. – 441 c.
423. Woodward E. R. Oxidation of petroleum hydrocarbons. // Пат. US № 2573751:МПК C07C51/215, – 1951.
424. Ohkubo K., Hirose K. Light-Driven C–H Oxygenation of Methane into Methanol and Formic Acid by Molecular Oxygen Using a Perfluorinated Solvent // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – T. 57. – № 8. – C. 2126-2129. – DOI: 10.1002/anie.201710945.
425. Rav-Acha C., Choshen E. Aqueous reactions of chlorine dioxide with hydrocarbons // *Environ. Sci. Technol.* – 1987. – T. 21. – № 11. – C. 1069-1074. – DOI: 10.1021/es00164a004.

426. Duffaut N., Calas R., Macé J.-C. The oxidation of trialkyl and triaryl silanes by oxygen containing silver compounds. // *Bull. Soc. Chim. France.* – 1959. – T. 1959. – № 6. – C. 1971-1975.
427. Wang Z., Ehn M., Rissanen M. P., Garmash O., Quéléver L., Xing L., Monge-Palacios M., Rantala P., Donahue N. M., Berndt T., Sarathy S. M. Efficient alkane oxidation under combustion engine and atmospheric condition // *Communications Chemistry.* – 2021. – T. 4. – № 2. – C. 18. – DOI: 10.1038/s42004-020-00445-3.
428. Gibert M., Ferrer M., SanchezBaeza F., Messeguer A. Availability and reactivity of concentrated dimethyldioxirane solutions in solvents other than acetone // *Tetrahedron.* – 1997. – T. 53. – № 25. – C. 8643-8650. – DOI: 10.1016/S0040-4020(97)00533-4.
429. Grabovskiy S. A., Antipin A. V., Ivanova N. A., Dokichev V. A., Tomilov Y. V., Kabal'nova N. N. 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 // *Org. Biomol. Chem.* – 2007. – T. 5. – № 6. – C. 2302-2310. – DOI: 10.1039/b707753j.
430. Stephens P. J., Devlin F. J., Chabalowski C. F., Frisch M. J. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields // *J. Phys. Chem.* – 1994. – T. 98. – № 45. – C. 11623-11627. – DOI: 10.1021/j100096a001.
431. Francel M. M., Pietro W. J., Hehre W. J., Binkley J. S., Gordon M. S., DeFrees D. J., A. P. J. Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements // *J. Chem. Phys.* – 1982. – T. 77. – № 7. – C. 3654–3665. – DOI: 10.1063/1.444267.
432. Gaussian / Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Petersson G. A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A. V., Bloino J., Janesko B. G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H. P., Ortiz J. V., Izmaylov A. F., Sonnenberg J. L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V. G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery J. A., Jr. Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M. J., Heyd J. J., Brothers E. N., Kudin K. N., Staroverov V. N., Keith T. A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A. P., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Millam J. M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J. B., Fox D. J. 2019 Wallingford CT.
433. Scott A. P., Radom L. Harmonic Vibrational Frequencies: An Evaluation of Hartree–Fock, Møller–Plesset, Quadratic Configuration Interaction, Density Functional Theory, and Semiempirical Scale Factors // *J. Phys. Chem.* – 1996. – T. 100. – № 41. – C. 16502–16513. – DOI: 10.1021/jp960976r.
434. Schlegel H. B. Optimization of equilibrium geometries and transition structures // *J. Comput. Chem.* – 1982. – T. 3. – № 2. – C. 214–218. – DOI: 10.1002/jcc.540030212.

435. Adamo C., Barone V. Exchange-correlation families with improved thermodynamic properties // *J. Chem. Phys.* – 1998. – T. 108. – № 2. – C. 664–675. – DOI: 10.1063/1.475428.
436. Keith T. A., Bader R. F. W. A continuous set of gauge transformations for magnetic-property calculations // *Chem. Phys. Lett.* – 1993. – T. 210. – № 1-3. – C. 223–231. – DOI: 10.1016/0009-2614(93)89127-W.
437. Biegeleisen J., Wolfsberg M. Theoretical and Experimental Aspects of Isotope Effects in Chemical Kinetics // *Adv. Chem. Phys.* – 1958. – T. 1. – № 1. – C. 15–76. – DOI: 10.1002/9780470143476.ch2.
438. Groenewold G. S., Cossel K. C., Gresham G. L., Gianotto A. K., Appelhans A. D., Olson J. E., Van Stipdonk M. J., Chien W. Binding of Molecular O₂ to Di- and Triligated [UO₂]⁺ // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – T. 128. – № 9. – C. 3075–3084. – DOI: 10.1021/ja0573209.
439. Custer T. G., Kato S., Bierbaum V. M., Howard C. J., Morrison G. C. Gas-Phase Kinetics and Mechanism of the Reactions of Protonated Hydrazine with Carbonyl Compounds. Gas-Phase Hydrazone Formation: Kinetics and Mechanism // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – T. 126. – № 9. – C. 2744–2754. – DOI: 10.1021/ja0350886.
440. Beranek J., Muggli D. A., Kubatova A. Detection limits of electron and electron capture negative ionization-mass spectrometry for aldehydes derivatized with o-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl)-hydroxylamine hydrochloride // *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.* – 2010. – T. 21. – № 4. – C. 592–602. – DOI: 10.1016/j.jasms.2009.12.009.
441. Hodgson D. M., Kloesges J., Evans B. Terminal aziridines by addition of Grignard reagents or organoceriums to an (α -chloro)sulfinylimine // *Synthesis*. – 2009. – T. 2009. – № 11. – C. 1923-1932. – DOI: 10.1055/s-0029-1216799.
442. Tian J., Yin Y., Sun H., Luo X. Magnesium chloride: an efficient ¹³C NMR relaxation agent for amino acids and some carboxylic acids // *J. Mag. Res.* – 2002. – T. 159. – № 2. – C. 137-144. – DOI: 10.1016/s1090-7807(02)00016-2.
443. Lukowska E., Plenkiewicz J. Asymmetric reduction of α -thiocyanatoketones by *Saccharomyces cerevisiae* and *Mortierella isabellina*—a new route to optically active thiiranes // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2007. – T. 18. – № 10. – C. 1202-1209. – DOI: 10.1016/j.tetasy.2007.04.023.
444. Chen K. X., Njoroge F. G., Arasappan A., Venkatraman S., Vibulbhan B., Yang W., Parekh T. N., Pichardo J., Prongay A., Cheng K.-C., Butkiewicz N., Yao N., Madison V., Girjavallabhan V. Novel Potent Hepatitis C Virus NS3 Serine Protease Inhibitors Derived from Proline-Based Macrocycles // *J. Med. Chem.* – 2006. – T. 49. – № 3. – C. 995–1005. – DOI: 10.1021/jm050820s.
445. Thakur P., Pathak P. N., Gedris T., Choppin G. R. Complexation of Eu(III), Am(III) and Cm(III) with Dicarboxylates: Thermodynamics and Structural Aspects of the Binary and Ternary Complexes // *J. Solut. Chem.* – 2009. – T. 38. – № 1. – C. 265–287. – DOI: 10.1007/s10953-009-9373-8.

446. Mouselmani R., Hachem A., Alaaeddine A., Metay E., Lemaire M. Reduction of aromatic nitriles into aldehydes using calcium hypophosphite and a nickel precursor // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – T. 16. – № 16. – C. 6600-6605. – DOI: 10.1039/c8ob01751d.
447. Mozina S., Iskra J. Aerobic Oxidation of Secondary Alcohols with Nitric Acid and Iron(III) Chloride as Catalysts in Fluorinated Alcohol // *J. Org. Chem.* – 2019. – T. 84. – № 22. – C. 14579–14586. – DOI: 10.1021/acs.joc.9b02109.
448. Steves J. E., Stahl S. S. Copper(I)/ABNO-Catalyzed Aerobic Alcohol Oxidation: Alleviating Steric and Electronic Constraints of Cu/TEMPO Catalyst Systems // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – T. 135. – № 42. – C. 15742–15745. – DOI: 10.1021/ja409241h.
449. Plettner E., Mohle A., Mwangi M. T., Griscti J., Patrick B. O., Nair R., Batchelor R. J., Einstein F. 2-Chlorobicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamide and 2-chlorobicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxamide as precursors of bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-one and bicyclo[2.2.1]heptan-2-one: resolution, absolute configuration and hydrogen-bonding properties // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2005. – T. 16. – № 16. – C. 2754-2763. – DOI: 10.1016/j.tetasy.2005.07.016.
450. Gogoi P., Sarmah G. K., Konwar D. DMSO/N₂H₄·H₂O/I₂/H₂O/CH₃CN: A New System for Selective Oxidation of Alcohols in Hydrated Media // *J. Org. Chem.* – 2004. – T. 69. – № 15. – C. 5153–5154. – DOI: 10.1021/jo0494984.
451. Li F., Wang N., Lu L., Zhu G. Regioselective Hydration of Terminal Alkynes Catalyzed by a Neutral Gold(I) Complex [(IPr)AuCl] and One-Pot Synthesis of Optically Active Secondary Alcohols from Terminal Alkynes by the Combination of [(IPr)AuCl] and Cp*RhCl[(R,R)-TsDPEN] // *J. Org. Chem.* – 2015. – T. 80. – № 7. – C. 3538–3546. – DOI: 10.1021/acs.joc.5b00164.
452. Rose C. A., Gundala S., Cannon S. J., Zeitler K. Chemoselective Crossed Acyloin Condensations: Catalyst and Substrate Control // *Synthesis*. – 2011. – T. 2011. – № 2. – C. 190-198. – DOI: 10.1055/s-0030-1258363.
453. Novikov V. L., Shestak O. P. Reactions of hydrogen peroxide with acetylacetone and 2-acetylcyclopentanone // *Russ. Chem. Bull.* – 2013. – T. 62. – № 7. – C. 2171–2190. – DOI: 10.1007/s11172-013-0316-6.
454. Plietker B. The RuO₄-Catalyzed Ketohydroxylation. Part 1. Development, Scope, and Limitation // *J. Org. Chem.* – 2004. – T. 69. – № 24. – C. 8287–8296. – DOI: 10.1021/jo048822s.
455. Zhou X., Ma H., Cao J., Liu X., Huang G. Novel and efficient transformation of enamides into α -acyloxy ketones via an acyl intramolecular migration process // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – T. 14. – № 42. – C. 10070-10073. – DOI: 10.1039/c6ob02002j.
456. Senda Y., Kikuchi N., Inui A., Itoh H. Directive effect of the 2- and 3-axial hydroxy groups that appeared in the complex metal hydride reduction of cyclohexanones // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2000. – T. 73. – № 1. – C. 237-242. – DOI: 10.1246/bcsj.73.237.

457. Clemente-Tejeda D., Lopez-Moreno A., Bermejo F. A. Non-heme iron catalysis in C=C, C-H, and CH₂ oxidation reactions. Oxidative transformations on terpenoids catalyzed by Fe(bpmen)(OTf)₂ // *Tetrahedron*. – 2013. – Т. 69. – № 14. – С. 2977-2986. – DOI: 10.1016/j.tet.2013.02.013.
458. Murphy A., Pace A., Stack T. D. P. Ligand and pH Influence on Manganese-Mediated Peracetic Acid Epoxidation of Terminal Olefins // *Org. Lett.* – 2004. – Т. 6. – № 18. – С. 3119-3122. – DOI: 10.1021/ol048846l.
459. Elgengy E. M., Khayyat S. A. Реакции окисления природных монотерпенов: цитраля, пулегона и камфена. // *Журн. орг. химии*. – 2008. – Т. 44. – № 6. – С. 825-833.
460. Яровая О. И., Корчагина Д. В., Гатилов Ю. В., А. Б. В. Кислотно-катализируемые реакции эпоксидов камфена и α-фенхена // *Журн. орг. химии*. – 2002. – Т. 38. – № 6. – С. 852-860.
461. Adolfsson H., Coperet C., Chiang J. P., Yudin A. K. Efficient Epoxidation of Alkenes with Aqueous Hydrogen Peroxide Catalyzed by Methyltrioxorhenium and 3-Cyanopyridine // *J. Org. Chem.* – 2000. – Т. 65. – № 25. – С. 8651-8658. – DOI: 10.1021/jo005623+.
462. Saladino R., Andreoni A., Neri V., Crestini C. A novel and efficient catalytic epoxidation of olefins and monoterpenes with microencapsulated Lewis base adducts of methyltrioxorhenium // *Tetrahedron*. – 2005. – Т. 61. – № 5. – С. 1069-1075. – DOI: 10.1016/j.tet.2004.11.065.
463. Hubbell A. K., La Pointe A. M., Lamb J. R., Coates G. W. Regioselective Carbonylation of 2,2-Disubstituted Epoxides: An Alternative Route to Ketone-Based Aldol Products // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – Т. 141. – № 6. – С. 2474-2480. – DOI: 10.1021/jacs.8b12286.
464. Ferreri C., Grabovskiy S. A., Aoun M., Melchiorre M., Kabal'nova N., Feillet-Coudray C., Fouret G., Coudray C., Chatgililoglu C. Trans Fatty Acids: Chemical Synthesis of Eicosapentaenoic Acid Isomers and Detection in Rats Fed a Deodorized Fish Oil Diet // *Chem. Res. Toxicol.* – 2012. – Т. 25. – № 3. – С. 687–694. – DOI: 10.1021/tx200467c.
465. Bonchio M., Carraro M., Conte V., Scorrano G. Aerobic photooxidation in water by polyoxotungstates: The case of uracil // *Eur. J. Org. Chem.* – 2005. – Т. 2005. – № 22. – С. 4897-4903. – DOI: 10.1002/ejoc.200500418.
466. Schuchmann M. N., Von Sonntag C. The radiolysis of uracil in oxygenated aqueous solutions. A study by product analysis and pulse radiolysis // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. – 1983. – Т. 1983. – № 8. – С. 1525-1531. – DOI: 10.1039/P29830001525.
467. Bityukov O. V., Vil' V. A., Sazonov G. K., Kirillov A. S., Lukashin N. V., Nikishin G. I., Terent'ev A. O. Kharasch reaction: Cu-catalyzed and non-Kharasch metal-free peroxidation of barbituric acids // *Tetrahedron Lett.* – 2019. – Т. 60. – № 13. – С. 920-924. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.02.042.
468. Saladino R., Ciambecchini U., Crestini C., Costanzo G., Negri R., Di Mauro E. One-pot TiO₂-catalyzed synthesis of nucleic bases and acyclonucleosides from formamide: Implications for the origin of life // *ChemBioChem*. – 2003. – Т. 4. – № 6. – С. 514-521. – DOI: 10.1002/cbic.200300567.

469. Munoz L., Kavanagh M. E., Phoa A. F., Heng B., Dzamko N., Chen E.-J., Doddareddy M. R., Guillemain G. J., Kassiou M. Optimisation of LRRK2 inhibitors and assessment of functional efficacy in cell-based models of neuroinflammation // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – T. 95. – № 5. – С. 29-34. – DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.03.003.
470. Miyashita O., Matsumura K., Shimadzu H., Hashimoto N. Studies on fluorinated pyrimidines. I. A new method of synthesizing 5-fluorouracil and its derivatives // *Chem. Pharm. Bull.* – 1981. – T. 29. – № 11. – С. 3181-3190. – DOI: 10.1248/cpb.29.3181.
471. Kasradze V. G., Ignatyeva I. B., Khusnutdinov R. A., Suponitskii K. Y., Antipin M. Y., Yunusov M. S. Oxidative halogenation of 6-methyluracil // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2012. – T. 48. – № 7. – С. 1018–1027. – DOI: 10.1007/s10593-012-1094-z.
472. Грабовский С. А., Кабальнова Н. Н. Окисление триорганосиланов и родственных соединений диоксидом хлора // *Журн. общ. химии.* – 2021. – Т. 91. – № 12. – С. 1874-1886. – DOI: 10.31857/S0044460X21120064.
473. Hell S. M., Meyer C. F., Laudadio G., Misale A., Willis M. C., Noel T., Trabanco A. A., Gouverneur V. Silyl Radical-Mediated Activation of Sulfamoyl Chlorides Enables Direct Access to Aliphatic Sulfonamides from Alkenes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2020. – T. 142. – № 2. – С. 720-725. – DOI: 10.1021/jacs.9b13071.
474. Kucinski K., Hreczycho G. O-Metalation of silanols and POSS silanols over Amberlyst-15 catalyst: A facile route to unsymmetrical siloxanes, borasiloxanes and germasiloxanes // *Inorg. Chem. Acta* – 2019. – T. 490. – № 1-2. – С. 261-266. – DOI: 10.1016/j.ica.2019.03.025.
475. Qing G., Cui C. Controlled synthesis of cyclosiloxanes by NHC-catalyzed hydrolytic oxidation of dihydrosilanes // *Dalton Trans.* – 2017. – T. 46. – № 27. – С. 8746-8750. – DOI: 10.1039/c6dt04882j.
476. Tan H., Yoshikawa A., Gordon M. S., Espenson J. H. Experimental and Theoretical Study of Oxygen Insertion into Trialkylsilanes by Methyltrioxorhenium Catalyst // *Organometallics.* – 1999. – T. 18. – № 23. – С. 4753-4757. – DOI: 10.1021/om990579d.
477. Clark J., Munawar Z. Heterocyclic Studies. Part XIX. Some 6-(Substituted phenyl)uracil and -thiouracil Derivatives // *J. Chem. Soc. C.* – 1971. – T. 1971. – № 10. – С. 1945-1948. – DOI: 10.1039/J39710001945.
478. Bram G., Decodts G., Bensaïd Y., Farnoux C. C., Galons H., Miocque M. N-Alkylation of Pyrimidine and Purine Derivatives (Uracils, Xanthines, Adenine) Using Solid/Liquid Phase-Transfer Catalysis without Solvent // *Synthesis.* – 1985. – T. 1985. – № 5. – С. 543–545. – DOI: 10.1055/s-1985-31258.
479. Burckhalter J. H., Scarborough H. C. Symmetry in the Uracil Series. II. The Synthesis of Uracils as Anticonvulsants // *J. Am. Pharm. Assoc.* – 1955. – T. 44. – № 9. – С. 545–550. – DOI: 10.1002/jps.3030440909.

480. Minoru Y., Mayumi M., Tamaki H., Yukinori I. Method for producing 1,3-disubstituted-6-methyl-5-nitrouracil derivative. // Пат. JP № JP2013006813:МПК CO7D239/54, – 2013.
481. Thurber T. C., Townsend L. B. The synthesis and properties of certain N-methylated 5-diazouracils // *J. Heterocycl. Chem.* – 1975. – Т. 12. – № 4. – С. 711-716. – DOI: 10.1002/jhet.5570120420.
482. Pałasz A., Cieślak D. In search of golden bridge between traditional and modern medicine: Chimeric artemisinin derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Т. 97. – № 6. – С. 124-141. – DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.04.051.
483. Lynch B. J., Zhao Y., Truhlar D. G. Effectiveness of Diffuse Basis Functions for Calculating Relative Energies by Density Functional Theory // *J. Phys. Chem. A.* – 2003. – Т. 109. – № 9. – С. 1384–1388. – DOI: 10.1021/jp021590l.
484. Alecu I. M., Zheng J., Zhao Y., Truhlar D. G. Computational Thermochemistry: Scale Factor Databases and Scale Factors for Vibrational Frequencies Obtained from Electronic Model Chemistries // *J. Chem. Theory Comput.* – 2010. – Т. 6. – № 9. – С. 2872–2887. – DOI: 10.1021/ct100326h.
485. Grabovskii S. A., Andriyashina N. M., Lobov A. N., Safiullin R. L. High-Pressure Pathway in the Two-Stage Synthesis of 5-Amino-3-Hydroxy-1-Phenyl-1H-Pyrazole // *Lett. Org. Chem.* – 2025. – Т. 22. – № 5. – С. 372-378. – DOI: 10.2174/0115701786331865241120043030.
486. Wolinski K., Hinton J. F., Pulay P. Efficient implementation of the gauge-including atomic orbital method for NMR chemical shift calculations // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – Т. 112. – № 23. – С. 8251–8260. – DOI: 10.1021/ja00179a005.
487. Wiitala K. W., Hoyer T. R., Cramer C. J. Hybrid Density Functional Methods Empirically Optimized for the Computation of ^{13}C and ^1H Chemical Shifts in Chloroform Solution // *J. Chem. Theory Comput.* – 2006. – Т. 2. – № 4. – С. 1085–1092. – DOI: 10.1021/ct6001016.
488. Bally T., R. R. P. Quantum-Chemical Simulation of ^1H NMR Spectra. 2. Comparison of DFT-Based Procedures for Computing Proton–Proton Coupling Constants in Organic Molecules // *J. Org. Chem.* – 2011. – Т. 76. – № 12. – С. 4818–4830. – DOI: 10.1021/jo200513q.
489. Amorati R., Ferroni F., Pedulli G. F., Valgimigli L. Modeling the Co-Antioxidant Behavior of Monofunctional Phenols. Applications to Some Relevant Compounds // *J. Org. Chem.* – 2003. – Т. 68. – № 25. – С. 9654-9658. – DOI: 10.1021/jo0351825.
490. Jeanes A., S. I. H. Chemical reactions of the chlorites with carbohydrates // *J. Res. Natl. Bur. Stand.* – 1941. – Т. 27. – № 2. – С. 125-142. – DOI: 10.6028/jres.027.004.