

Ю. Г. Борисова (к.х.н., доц.)¹, Г. З. Раскильдина (д.х.н., проф.)¹, Н. С. Пицын (магистрант)²,
А. В. Сирик (к.х.н., доц.)², Е. М. Плисс (д.х.н., проф., зав.каф.)²

КИНЕТИКА И МЕХАНИЗМ ИНИЦИИРОВАННОГО ОКИСЛЕНИЯ 4,7-ДИГИДРО-1,3-ДИОКСЕПИНОВ

¹ Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра общей, аналитической и прикладной химии
450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: yulianna_borisova@mail.ru

² Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова,
кафедра общей и физической химии
150000, г. Ярославль, ул. Советская, 14; e-mail: walker_79@mail.ru

Y. G. Borisova¹, G. Z. Raskil'dina¹, N. S. Pitsyn², A. V. Sirik², E. M. Pliss²

KINETICS AND MECHANISM OF INITIATED OXIDATION 4,7-DIHYDRO-1,3-DIOXEPIN

¹ Ufa State Petroleum Technological University
1, Kosmonavtov Str., 450064, Ufa, Russia; e-mail: yulianna_borisova@mail.ru

² Yaroslavl State University P.G. Demidov
P.G. Demidov Yaroslavl' State University
14, Sovetskaya Str., 150003, Yaroslavl', Russia; e-mail: walker_79@mail.ru

Исследовано инициированное окисление 4,7-дигидро-1,3-диоксепина и 2-изопропил-4,7-дигидро-1,3-диоксепина молекулярным кислородом в жидкой фазе (323 К). Комбинацией методов микроволюмометрии, ИК-Фурье-спектроскопии, ¹Н ЯМР-спектроскопии, потенциометрии в сочетании с компьютерным моделированием и квантово-химическими расчетами установлено, что в процессе окисления продолжение цепей происходит за счет отрыва пероксильным радикалом атома водорода от ослабленной сопряжением СН-связи циклоолефина.

Ключевые слова: 1,3-диоксепин; окисление; пероксильный радикал.

Исследования выполнены при финансовой поддержке программы «Приоритет 2030».

Производные промышленно доступного 1,4-бутендиола, в частности, 1,3-диоксациклопентены, находят широкое применение в тонком органическом синтезе как полупродукты при получении биологически активных соединений^{1,2}. Этим определяется важность изучения устойчивости данных соединений к действию органических и неорганических окислителей и количественная оценка прочностей С–Н и С–С связей. В этой свя-

The initiated oxidation of 4,7-dihydro-1,3-dioxepine and 2-isopropyl-4,7-dihydro-1,3-dioxepine with molecular oxygen in the liquid phase (323 K) was studied. Using a combination of microvolumetry, IR-Fourier spectroscopy, ¹H NMR spectroscopy, potentiometry in combination with computer simulation and quantum chemical calculations, it was found that during the oxidation process, chain continuation occurs due to the abstraction of a hydrogen atom by the peroxy radical from the CH-bond of the cycloolefin, which is weakened by conjugation.

Key words: 1,3-dioxepin; oxidation; peroxy radical.

The research was carried out with financial support from the Priority 2030 program.

зи, изучение кинетики и механизма окисления 1,3-диоксациклопентенов является важной и актуальной задачей. Получение информации в этой области важно и для обсуждения фундаментальных и прикладных проблем физической химии и химической кинетики радикальных реакций окисления^{3–6}. Данная информация важна и для разработки методики тестирования биоантиоксидантов с учетом особенностей окисления в мицеллярных системах^{7–10}, что отмечено в «Прогнозе научно-технологического развития России: 2030»¹¹

Дата поступления 03.04.23

как перспективное направление создания методической базы исследований в области биотехнологий.

В связи с этим, целью настоящей работы является экспериментальное исследование и теоретический анализ механизма окисления 4,7-дигидро-1,3-диоксепина (1) и 2-изопропил-4,7-дигидро-1,3-диоксепина (2) для определения перспектив их дальнейшего использования.

Материалы и методы исследования

4,7-дигидро-1,3-диоксепин (1) и 2-изопропил-4,7-дигидро-1,3-диоксепин (2) были получены по методикам, описанным в работах ^{1, 2}. Чистота полученных соединений составляла $\geq 98\%$.

Иницированное окисление циклоолефинов (поглощение кислорода) контролировали с помощью автоматизированного микровольмометра с постоянным регулированием давления кислорода с компьютерной регистрацией кинетики процесса по методике, изложенной в ¹².

Инициатором служил трижды перекристаллизованный из этанола азодиизобутиронитрил (АИБН). Скорость иницирования рассчитывали по формуле: $W_i = 2ek_p$ с использованием скорости распада АИБН ($\lg k_p = 17.70 - 35/(4.575 T \cdot 10^{-3})$, $e = 0.5$), определенной в работе ⁴.

Традиционно эксперименты по изучению кинетики окисления кислородсодержащих органических соединений (простые и сложные эфиры, спирты и др.) проводятся в температурном интервале 313–333 К, поскольку скорость иницирования АИБН при более низких температурах недостаточна, при более высоких температурах образуются нестойкие гидропероксиды, способные разлагаться и реагировать с субстратом ^{3–7}.

Анализ продуктов окисления проводился методами ИК-спектроскопии (Фурье-спектрометр Spectrum 65, Perkin Elmer, USA), ¹H ЯМР-спектроскопии (Спектрометр BioSpin AVANCE III, (Bruker, 500 MHz, USA) и потенциометрии (Потенциостат-гальваностат Р-45Х, Россия).

Результаты и их обсуждение

Кинетика процесса

Типичные результаты приведены ниже. Кинетика поглощения кислорода имеет линейный характер (рис. 1). Скорость иницированного окисления (W_0) не зависит от давления в диапазоне 20–100 кПа: например, для 2 W_0 ($\text{М} \cdot \text{с}^{-1}$) = $2.1 \cdot 10^{-6}$ (20 кПа) и $2.0 \cdot 10^{-6}$ (100 кПа) соответственно. Величина W_0 прямо пропорциональна концентрации субстрата и корню квадратному из скорости иницирования (рис. 1, 2).

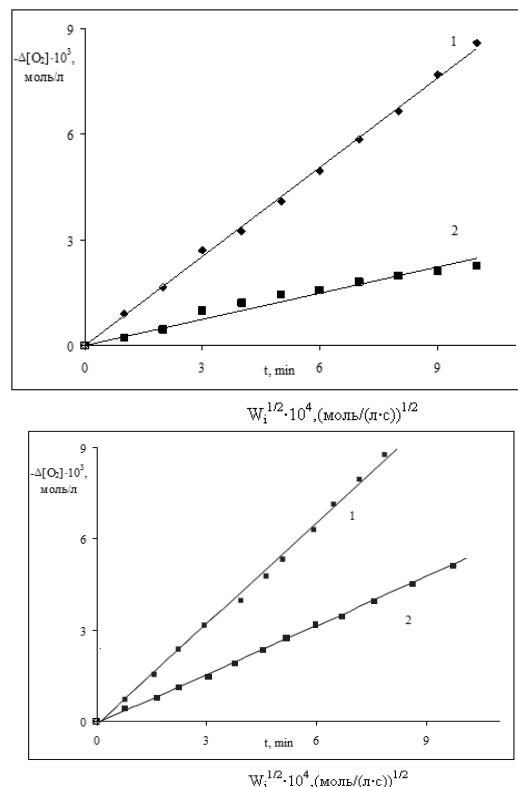


Рис 1. Кинетика поглощения кислорода олефинами 1 и 2: $W_i = 1.1 \cdot 10^{-7}$ (1), $W_i = 1.1 \cdot 10^{-8}$ моль/(л·с) (2); 323 К

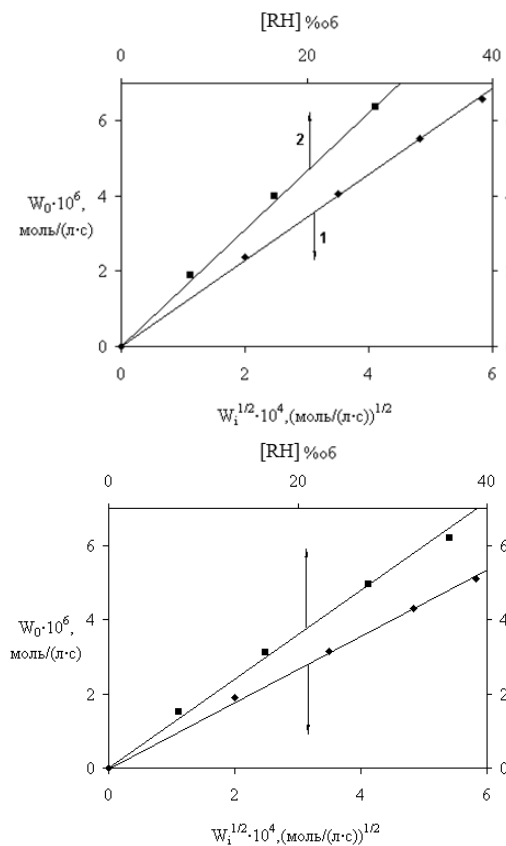


Рис. 2. Зависимость скорости окисления (W_0) олефинов 1 и 2 от $W_i^{1/2}$ (1) и его концентрации (2) в хлорбензоле: 323 К, $W_i = 3.3 \cdot 10^{-8}$ моль/л·с

Анализ продуктов окисления

В ИК-спектрах окисленных образцов изученных соединений регистрируется интенсивная полоса в области 3450 см^{-1} , характерная для гидропероксидных групп ¹³. В ^1H ЯМР-спектрах окисленных образцов четко выделяется сигнал, соответствующий гидропероксильной группе в области 9.5 м.д, что соответствует литературным данным ^{14–16}. В соответствии с ^{14–16}, при увеличении температуры с 293 до 323 К происходит сдвиг данного сигнала в область сильного поля за счет разрыва водородных связей и увеличения доли неассоциированных молекул. Химические сдвиги молекул гидропероксидов находятся в области 6.7–7.5 м.д. ^{14–16}. Важно, что на первой производной потенциометрической кривой оксидатов **1** и **2** наблюдается четкий пик в области 150 относительных единиц, что, в соответствии с ¹⁷, подтверждает наличие гидропероксидных групп.

В табл. 1 приведены результаты определения концентрации гидропероксидов в окисляющихся циклоолефинах **1**, **2** на неглубоких стадиях процесса (конверсия менее 10 %).

Таблица 1
Сравнение количества поглощенного кислорода и образовавшегося гидропероксида при окислении циклоолефинов ($T = 323\text{ К}$)

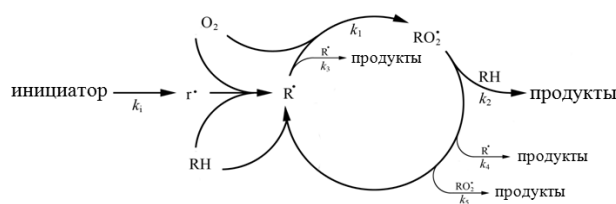
Цикло-олефин	$W_i \cdot 10^7, \text{ М} \cdot \text{с}^{-1}$	$[\text{O}_2] \cdot 10^3, \text{ М}$	$[\text{ROOH}] \cdot 10^3, \text{ М}$	$[\text{ROOR}]^*, \text{ М}$
1	2.8	11.1	10.8	10^{-3}
	5.1	14.2	13.9	10^{-3}
2	1.5	8.8	8.7	10^{-3}
	3.3	10.3	10.2	10^{-3}

*Предполагаемые продукты присоединения к π -связи

Как видно из табл. 1, в окисляющихся субстратах **1** и **2** накапливается гидропероксид ROOH в количестве ~100% соответственно от объема поглощенного кислорода. Существенно, что полученные значения сохраняются практически постоянными при различных величинах W_i .

Существенно, что концентрации гидропероксидов, определенные потенциометрически и иодометрически, практически совпадают. Так, для окисляющегося при 323 К циклоолефина **1** концентрация ROOH равна 11.1 μM (потенциометрия) и 10.9 μM (иодометрия) соответственно.

Механизм окисления. Полученные данные позволяют заключить, что на начальных стадиях окисления справедлив известный механизм процесса ⁴ (схема 1):



RH – олефины **1**, **2**

Схема 1

В условиях эксперимента $[\text{RO}_2\cdot] \gg [\text{R}\cdot]$ и реакциями (3) и (4) можно пренебречь, тогда в соответствии с ⁴:

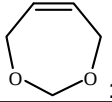
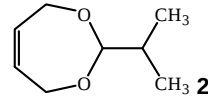
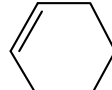
$$W_0 = k_2 \cdot 2k_5^{-0.5} \cdot [\text{RH}] \cdot W_i^{-0.5} \quad (2)$$

где $[\text{RH}]$ – концентрация олефина;

k_2 и k_5 – константы скорости роста и обрыва цепи соответственно;

W_i – скорость иницирования, что позволило определить значения параметра $k_2 \cdot 2k_5^{-0.5}$ (табл. 2).

Таблица 2
Значения $k_2 \cdot 2k_5^{-0.5}$ в окисляющихся циклоолефинах
 $W_i = 2.64 \cdot 10^{-7}, \text{ М}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}, 323\text{ К}$

RH	$10^2 \cdot k_2 \cdot 2k_5^{-0.5} \pm 5\%, (\text{М}^{-1} \cdot \text{с}^{-1})^{-0.5}$
 1	0.61
 2	0.91
	1.01

Отметим, что полученные данные (табл. 1) близки к известному для циклогексена значению ^{4,5}. Параметр $k_2 \cdot 2k_5^{-0.5}$ позволяет судить лишь об окисляемости циклоолефина, поскольку в каждом случае СН-связь атакуется собственным радикалом.

Для получения объективной характеристики реакционной способности СН-связей окисляющихся субстратов **1**, **2** константы скорости реакций отрыва атома водорода от RH одним и тем же пероксирадикалом (k_2') определяли методом Говарда-Ингольда для реакции с $\text{Bu}^t\text{OO}\cdot$ ³. Механизм иницированного окисления смеси RH и Bu^tOOH представлен на схеме 2.

- (i) АИБН (O_2, RH) $\rightarrow R^\bullet$ W_i
 (1) $R^\bullet + O_2 \rightarrow RO_2^\bullet$ k_1
 (2) $RO_2^\bullet + RH \rightarrow R^\bullet + ROOH$ k_2
 (обмен) $RO_2^\bullet + Bu^tOOH \rightarrow Bu^tOO^\bullet + Bu^tOOH$ k_e
 (2') $Bu^tO_2^\bullet + RH \rightarrow R^\bullet + ROOH$ k_2'
 (3') $Bu^tOO^\bullet + Bu^tOO^\bullet \rightarrow \text{продукты}$ $2k_5'$

Схема 2

В этом случае скорость реакции равна:

$$W_0 = k_2'(2k_5')^{-1} \cdot [RH] \cdot W_i^{-0.5}, \quad (2)$$

откуда находится соотношение $k_2'(2k_5')^{-0.5}$. Используя известное значение k_5' ⁴ рассчитывалась величина константы скорости k_2' отрыва пероксидными радикалами $Bu^tOO^\bullet$ атомов водорода от циклоолефинов **1, 2** при 323 К.

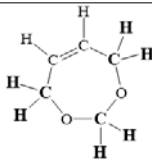
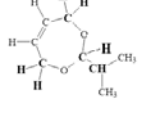
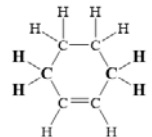
Полученные близкие значения величин для k_2' олефина **1** – 29.3 ± 0.3 л/(моль·с) и олефина **2** – 31.7 ± 0.4 л/(моль·с), свидетельствуют о совпадении прочностей атакуемых СН связей в этих соединениях.

Для проверки этого предположения был проведен квантово-химический расчет прочностей углерод-водородных связей (D_{CH} , кДж/М) в программе Orca, метод DFT, функционал B3LYP, базис def 2-TZVP, сольватационная модель SMD (растворитель – хлорбензол) ^{18, 19}. Полученные данные представлены в табл. 3.

Литература

- Раскильдина Г.З., Кузьмина У.Ш., Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Ишметова Д.В., Вахитова Ю.В., Злотский С.С. Синтез и цитотоксические свойства некоторых циклических ацеталей диолов и их дихлорциклопропановых производных // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2021. – №3. – С. 475-478.
- Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Злотский С.С. Синтез и реакции *цис*-2,3-дизамещенных *гем*-дихлорциклопропанов // Химия и технология органических веществ. – 2020. – №3 (15). – С.4-11.
- Denisov E., Afanas'ev I. Oxidation and Antioxidants in Organic Chemistry and Biology. – CRC Press, 2005. 992 p.
- Denisov E.T., Denisova T.G., Pokidova T.S. Handbook of radicals initiators. – New York: Wiley, 2003. – 175 p.
- Ingold K.U., Pratt D.A. Advances in Radical-Trapping Antioxidant Chemistry in the 21st Century: A Kinetics and Mechanisms Perspective // Chem Rev. – 2014. – V.114, №18. – Pp.9022-9046.
- Pisoschi A., Pop A. Pisoschi, A. M., Pop, A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – V.5. – Pp.55-74. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040.

Таблица 3
**Расчетные значения энергии DCH
 для циклоолефинов 1, 2**

Циклоолефин	D_{CH} , кДж/М	
	α положение к π связи	α положение к О-связи
	340.22	420.87
	337.39	418.85
	362.32	-

Как видно из табл. 3, самая слабую связь имеет α -положение к двойной С=С связи. Очевидно, что эта связь по прочности близка к аналогичной связи циклогексена, что отражает близкую реакционную способность субстратов **1, 2** в цепном окислении $Bu^tOO^\bullet$ ⁴.

Из полученных результатов следует, что 1,3-диоксепины **1, 2** окисляются по известному механизму с квадратичным обрывом цепи на пероксидных радикалах. Их реакционная способность (параметр $k_2 \cdot 2k_5^{-0.5}$) близка к таковой для циклогексена.

References

- Raskil'dina G.Z., Dzhumaev S.S., Borisova Y.G., Zlotskii S.S., Kuzmina U.S., Ishmetova D.V., Vakhitova Y.V. [Synthesis and cytotoxic properties of some cyclic acetals of diols and their dichlorocyclopropyl derivatives], *Russian Chemical Bulletin*, 2021, vol.70, no.3, pp.475-478.
- Dzhumaev Sh.Sh., Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z., Zlotskii S.S. *Sintez i reaktsii tsis-2,3-dizameshchennykh gem-dihlorsiklopropanov* [Synthesis and reactions of *as*-2,3-disubstituted-*gem*-dichlorocyclopropane] *Khimiya i tekhnologiya organicheskikh veshchestv* [Chemistry and technology of organic substances], 2020, vol.3, no.15, pp.4-11.
- Denisov E.T., Afanas'ev I.B. [Oxidation and Antioxidants in Organic Chemistry and Biology]. CRC Press, 2005, 992 p.
- Ingold K.U., Pratt D.A. [Advances in Radical-Trapping Antioxidant Chemistry in the 21st Century: A Kinetics and Mechanisms Perspective]. *Chem Rev.*, 2014, vol.114, no.18, pp.9022-9046.
- Pisoschi A., Pop A. Pisoschi, A. M., Pop, A. [The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, vol.5, pp.55-74.

7. Baschieri A., Jin Z., Amorati R. Hydroperoxyl Radical (HOO•) as a reducing agent: unexpected synergy with antioxidants. A review. // *Free Radical Research*. – 2023. – V.57. – Pp.115-129.
8. Самойлов А.В. Новое слово в отечественной индустрии пищевых ингредиентов // *Масла и жиры*. – 2016. – №3-4. – С.20-21.
9. Тринева О. В. Методы определения антиоксидантной активности объектов растительного и синтетического происхождения в фармации // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2017. – №4. – С.180-197.
10. Перевозкина М.Г. Тестирование антиоксидантной активности полифункциональных соединений кинетическими методами. – Новосибирск: Изд. СибАК, 2014. – 240 с.
11. Гребенюк А.Ю., Кирпичников М.П., Матич Л.Ю., Попов В.О., Раввин Н.В., Скрябин К.Г., Соколов А.В., Чулок А.А. Прогноз научно-технологического развития России: 2030. Биотехнологии. – М.: Высшая школа экономики, 2014. – 48 с.
12. Якупова Л. Р., Проскуряков С. Г., Зарипов Р. Н., Рамеев Ш. Р., Сафиуллин Р. Л. Измерение скорости реакций, протекающих с газопоглощением или газовыделением // *Бутлеровские сообщения*. – 2011. – Т.28, №19. – С.71-78.
13. Антоновский В.Л., Хурсан С.Л. Физическая химия органических пероксидов. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2003. – 391 с.
14. Stephenson N.A., Bell A.T. Quantitative analysis of hydrogen peroxide by ¹H NMR spectroscopy // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2005. – V.381. – Pp.1289-1293.
15. Turovskij N.A., Berestneva Yu.V., Raksha E.V., Zubritskij M.Yu., Grebenyuk S.A. NMR study of the complex formation between *tert*-butyl hydroperoxide and tetraalkylammonium bromides // *Monatsh Chem.* – 2014. – V.145, №9. – Pp.1443-1448.
16. Khatmullin R., Zhou D., Corrigan T., Mirzakulova E., Glusac K.D. Thermolysis and Photolysis of 2-ethyl-4-nitro-1(2H)-isoquinolinium hydroperoxide // *J. Phys. Org. Chem.* – 2013. – V.26, №5. – Pp.440-450.
17. Герасимова Н.С. Потенциометрические методы анализа. – М.: Издательство МГТУ им. Н. Э. Баумана, 2010. – 44 с.
18. Software update. The ORCA program system, version 4.0" Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science. 1327 p.
19. Liakos D., Guo Y., Neese F.J. Comprehensive benchmark results for the domain based local pair natural orbital coupled cluster method (dlpno-ccsd(t)) for closed- and open-shell systems // *Phys. Chem. A*. – 2020. – V.124. – Pp.90-100.
7. Baschieri A., Jin Z., Amorati R. [Hydroperoxyl Radical (HOO•) as a reducing agent: unexpected synergy with antioxidants. A review]. *Free Radical Research*, 2023, vol.57, pp.115-129.
8. Samojlov A.V. *Novoe slovo v otechestvennoy industrii pishchevykh ingredientov* [A new word in the domestic industry of food ingredients]. *Masla i zhiry* [Oils and fats], 2016, no.3-4, pp.20-21.
9. Trineeva O. V. *Metody opredeleniya antioksidantnoy aktivnosti ob'ektov rastitel'nogo i sinteticheskogo proiskhozhdeniya v farmatsii* [Methods for determining the antioxidant activity of objects of plant and synthetic origin in pharmac]. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* [Development and registration of medicines], 2017, no.4, pp.180-197.
10. Perevozkina M.G. *Testirovanie antioksidantnoy aktivnosti polifunktsional'nykh soedineniy kineticheskimi metodami* [Testing the antioxidant activity of polyfunctional compounds by kinetic methods]. Novosibirsk, Izdatel'stvo Sibirskoy Akademii nauk Publ., 2014, 240 p.
11. Grebenyuk A.Yu., Kirpichnikov M.P., Matich L.Yu., Popov V.O., Ravvin N.V., Skryabin K.G., Sokolov A. V., Chulok A.A. *Prognoz nauchno-tekhnologicheskogo razvitiya Rossii: 2030. Biotekhnologii* [Forecast of scientific and technological development of Russia: 2030. Biotechnologies]. Moscow, Vysshaya shkola Publ., 2014, 48 p.
12. Yakupova L. R., Proskuryakov S. G., Zaripov R. N., Rameev Sh. R., Safiullin R. L. *Izmerenie skorosti reaktsiy, protekayushchikh s gazopogloshcheniem ili gazovydeleniem* [Measurement of the rate of reactions occurring with gas absorption or gas evolution] *Butlerovskie soobshcheniya* [Butlerov Communications], 2011, vol.28, no.19, pp.71-78.
13. Antonovskiy B.L., Khursan S.L. *Fizicheskaya khimiya organicheskikh peroksidov* [Physical chemistry of organic peroxides]. Moscow, Akademkniga Publ., 2003, 391 p.
14. Stephenson N.A., Bell A.T. [Quantitative analysis of hydrogen peroxide by ¹H NMR spectroscopy]. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2005, vol.381, pp.1289.
15. Turovskij N.A., Berestneva Yu.V., Raksha E.V., Zubritskij M.Yu., Grebenyuk S.A. [NMR study of the complex formation between *tert*-butyl hydroperoxide and tetraalkylammonium bromides]. *Monatsh Chem.*, 2014, vol.145, no.9, pp.1443-1448.
16. Khatmullin R., Zhou D., Corrigan T., Mirzakulova E., Glusac K.D. [Thermolysis and Photolysis of 2-ethyl-4-nitro-1(2H)-isoquinolinium hydroperoxide]. *J. Phys. Org. Chem.*, 2013, vol.26, no.5, pp.440-450.
17. Gerasimova N.S. *Potentsiometricheskie metody analiza* [Potentiometric methods of analysis]. Moscow, MGTU im. N. E. Bauman Publ., 2010, 44 p.
18. Software update [The ORCA program system, version 4.0 Wiley Interdisciplinary Reviews]. Computational Molecular Science, 1327 p.
19. Liakos D., Guo Y., Neese F.J. [Comprehensive benchmark results for the domain based local pair natural orbital coupled cluster method (dlpno-ccsd(t)) for closed- and open-shell systems]. *Phys. Chem. A*, 2020, vol.124, pp.90-100.