

МЕТОД ФОТОХІМІЧНОЇ ГЕНЕРАЦІЇ РЕАКЦІЙНОЗДАТНИХ НІТРОКСИЛЬНИХ РАДИКАЛІВ – ІНТЕРМЕДІАТІВ ВІЛЬНО- РАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ

Качалова Н.М.^{1,2}, Ходько А.А.², Компанець М.О.¹

¹Інститут Фізико-Органічної Хімії і Вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України, Відділ хімії гетероциклічних сполук, м. Київ, Україна, e-mail: kachalova@nas.gov.ua

²Інститут Фізики НАН України, Відділ когерентної і квантової оптики, м. Київ, Україна, e-mail: khodkoalina@gmail.com

У статті розглядається розробка фотохімічного підходу для швидкої генерації нітроксильних радикалів з відповідних N-гідроксимідів. Підхід дозволяє за допомогою простого та комерційно доступного обладнання створити умови для формування концентрації нітроксильних радикалів, достатньої для початку вільно-радикального окиснення молекулярним киснем. Утворені радикали були охарактеризовані методом УФ спектроскопії. Для проведення цих досліджень розроблено портативну експериментальну установку на базі серії напівпровідникових джерел. Спектральний діапазон установки: ультрафіолетовий, видимий та інфрачервоний; ключові переваги – вибір довжини хвилі збудження у відповідності зі спектром поглинання досліджуваних речовин, а також можливість керуванням потужністю випромінювання. Запропонований фотохімічний підхід до генерації і реєстрації нітроксильних радикалів з відповідних діоксалатів дає змогу отримати радикальні частинки з максимумом поглинання на довжині хвилі $\lambda_{\max}=484$ нм, що відповідає характерній смузі поглинання радикалу.

Ключові слова: N-гідроксимід, нітроксильний радикал, фотоіндукована генерація реакційноздатних радикалів, оптична спектрофотометрія.

PHOTOINDUCED REACTIVE NITROXYL RADICAL GENERATION - INTERMEDIATES OF FREE RADICAL OXIDATION

Kachalova N.M.^{1,2}, Khodko A.A.², Kompanets M.A.¹

¹L.M.Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Department of Heterocyclic Compounds, Kyiv, Ukraine, e-mail: kachalova@nas.gov.ua

²Insitute of Physics of the NAS of Ukraine, Department of Coherent and Quantum Optics, Kyiv, Ukraine, e-mail: khodkoalina@gmail.com

The article deals with the development of a photochemical approach for the rapid generation of nitroxyl radicals from the corresponding N-hydroxyimides. The approach allows using simple and commercially available equipment to create conditions for the formation of the amount of nitroxyl radicals sufficient to start free radical oxidation by molecular oxygen. The generated radicals were characterized by UV spectroscopy. For conducting of investigations the portable experimental installation on the basis of a series of semiconductor sources is developed. Spectral range of the installation: ultraviolet, visible and infrared; The key benefits are the choice of wavelength of excitation in accordance with the absorption spectrum of the substances studied and the control of the power of radiation. The proposed photochemical approach to the registration of a photoinduced generation of reactive radicals N-oxybenztriazole radical from 1-hydroxybenzotriazole dioxalategenerates radical moiety with $\lambda_{\max}=484$ nm, corresponding to the characteristic wavelength of the radical.

Key words: N-hydroxybenztriazole, nitroxyl radical, photoinducednitroxyl radical generation, optical spectroscopy.

Каталітичні процеси відіграють важливу роль в тонкому органічному синтезі та синтезі інтермедіатів для виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів. На сьогоднішній день виробництво майже 60% хімічних сполук та 90% сучасних хімічних процесів оснований на застосуванні каталізу, зокрема, каталізу процесів окиснення [1]. Каталітичне окиснення має три основних переваги перед традиційним (некаталітичним процесом): проходить при невеликій температурі та тиску, значно зменшує число викидів та токсичних побічних продуктів та дозволяє регулювати селективність реакції. Оскільки вимоги регуляторних органів, що контролюють чистоту лікарських засобів, стають все більш ретельними щодо вмісту домішок, тому виникає необхідність створення «чистих» методів окиснення. Найбільш дешевим та екологічним окисником є кисень або повітря [2]. Саме розробка дешевого та ефективного методу селективного каталітичного окиснення різноманітних органічних субстратів в м'яких умовах являє собою виклик сьогодення сучасній промисловій органічній хімії.

Перспективним органічним каталізатором, що поєднує високу селективність за цільовою сполукою та м'які умови окиснення ($< 100^{\circ}\text{C}$, 1 атм O_2), є N-гідроксифталімід (NHPI), що зарекомендував себе ефективним каталізатором аеробного окиснення етилбензолу [3], кумолу [4] та інших алкілароматичних сполук [5] до відповідних гідропероксидів з виходами, що досягають 70-99%. Перевагами N-гідроксифталіміду є також простота проведення реакції, низька токсичність, а також можливість впливати на ефективність каталізу шляхом введення електронно-донорних або електронно-акцепторних замісників у вихідну структуру гідроксидіміду, висока каталітична активність якого добре відома та достатньо добре вивчена.

На основі дослідження окиснення толуолу в бензойну кислоту, каталізованого NHPI та ініційованого солями кобальту, групою Ішії [5] було запропоновано механізм окиснення толуолу за участю іону перехідного металу (рис.1).

Ключовою стадією в цьому механізмі є початкове утворення реакційно здатних нітросильних радикалів, що можуть бути отримані з N-гідроксифталіміду або 1-гідроксибензотриазолу. Згідно з оглядом Косері [6] можна виділити наступні основні методи генерації: електрохімічна генерація [7], генерація радикалу при взаємодії NHPI з сполуками металів змінної валентності (солі кобальту, марганцю, міді, ванадію, свинцю) [8], радикал може утворюватися в ході окислювально-відновної взаємодії з органічними сполуками [9]. Альтернативою органічним та неорганічним окисникам для утворення PINO є використання ферментних систем [10].

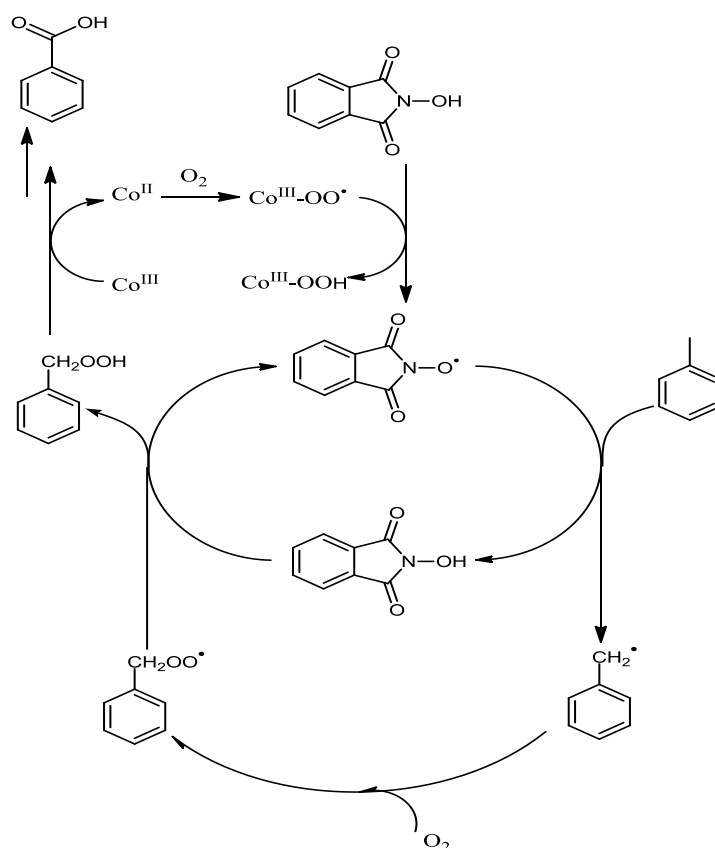


Рисунок 1. Каталітичний цикл NHOI при окисненні киснем толуолу в бензойну кислоту в присутності солей кобальту.

Всі вищенаведені хімічні методи генерації нітросильних радикалів пов'язані з одночасним утворенням побічних хімічних речовин, що можуть взаємодіяти з радикалом та впливати на процеси отримання та загибелі радикальних частинок. Лише фотохімічний розклад прекурсорів радикалу може дати фактично «чистий» радикал в розчині, що може бути використаний для проведення окиснення.

Метою даного дослідження є розробка фотохімічного підходу для спектральних досліджень фото-згенерованих реакційноздатних радикалів, в основі якого лежить використання одностотних напівпровідникових джерел випромінювання. Вирішення цієї задачі можливе шляхом реалізації швидкого фотолізу оксалатів гідроксиімідів з квантовим виходом близько 0,1 методами оптичної спектроскопії поглинання, пікосекундної лазерної спектроскопії та спектроскопії електронного парамагнітного резонансу.

Дослідження методом оптичної спектроскопії є ключовим проміжним етапом для подальших досліджень методами спектроскопії надкороткими лазерними імпульсами (фемто-, піко- та наносекундними) та методом спектроскопії електронного парамагнітного резонансу. В напрямку застосування піко- та фемтосекундних лазерних імпульсів для дослідження хімічних реакцій методами спектроскопії наведеного поглинання та фотолюмінесценції найбільш близькими по характеру досліджень є роботи Інституту спектроскопії РАН [11] та

Інституту хімічної фізики ім. М.М. Семенова РАН [12]. Відповідно, до результатів дослідження цих наукових груп попередні спектральні дослідження протікання фотоіндукованих хімічних реакції є необхідним етапом комплексного експерименту, що дозволяють визначити оптимальні оптичні параметри лазерного імпульсного випромінювання та орієнтовний часовий діапазон реакції, окрім того дані дослідження є більш інформативними з точки зору характеристики продуктів реакції.

На базі напівпровідникових діодів в Мюнхенському університеті Людвіга—Максиміліана було розроблено нову установку для прямого визначення квантового виходу в фотокаталітичних та фотохімічних процесах [13]. Сучасні напівпровідникові діоди з високою потужністю випромінювання вважаються зручними джерелами світла без необхідності спектральної фільтрації на відміну від ламп (ртутних, ксенонових, галогенових та ін.). Дослідження методом оптичної спектроскопії дозволять чітко визначити продукти фотоіндукованої хімічної реакції, охарактеризувати їх спектри поглинання та дослідити кінетику реакції: накопичення та розпад продуктів. При цьому серія експериментів з різними довжинами хвиль та потужністю випромінювання, дозволить визначити оптимальне джерело та відповідно підвищити ефективність фотоіндукованої генерації продукту реакції. Результати цих досліджень є передумовою наступних досліджень динаміки фотоіндукованої реакції в надкороткому часовому діапазоні (від нано- до фемто-) методом фемтосекундної лазерної спектроскопії наведеного поглинання.

Мета дослідження: розробка фотохімічного підходу для швидкої генерації нітросильних радикалів, дослідження реакційно-здатної частинки методом оптичної спектроскопії поглинання.

Матеріал і методи дослідження.

Для генерації радикалів нами було синтезовано фотохімічноактивний оксалат 1-гідроксибензтриазолу за реакцією між вихідним 1-гідроксибензтриазолом та оксалілхлоридом в тетрагідрофурані в присутності триетиламіну (схема 1).

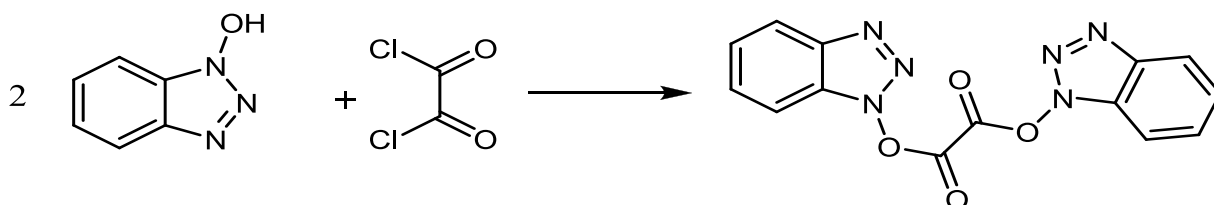


Схема 1. Синтез 1-гідроксибензтриазолу диоксалату.

Оскільки, в результаті виявилось, що відповідний оксалат N-гідроксифталіміду є нестабільним в умовах експерименту. Тому ми вирішили зосередитися на утворенні радикалів з термічно та гідролітично більш стабільного диоксалату 1-гідроксибензотриазолу.

В результаті проведеного аналізу сучасних фотохімічних підходів, було розроблено експериментальну установку для дослідження фотоіндукованої генерації реакційноздатних нітроксильних радикалів (рис. 2) з використанням напівпровідникових діодних джерел випромінювання.

В порівнянні з традиційними джерелами випромінювання напівпровідникові діоди мають більшу довговічність, високу енерго-віддачу і вузький спектр випромінювання. Також, ці джерела випромінювання є стабільними та безпечними для довкілля. За їх використання можливо варіювати як довжину хвилі випромінювання, так і прецизійно змінювати густину потужності випромінювання.

Для коректного та цілісного дослідження фото-індукованих хімічних процесів ключовими є можливість вибору довжини хвилі збудження відповідно до спектру поглинання досліджуваних речовин та керування потужністю випромінювання. Було розроблено фотохімічний підхід для спектральних досліджень фото-згенерованих реакційноздатних радикалів, в основі якого лежить використання серії напівпровідникових джерел в трьох спектральних діапазонах: ультрафіолетовому $\lambda=273 \div 385$ нм; видимому $\lambda=385 \div 660$ нм; інфрачервоному $\lambda=850 \div 940$ нм та проведено оцінку їх густини потужності випромінювання.

Саме можливість вибору довжини хвилі збудження в широкому спектральному діапазоні від УФ до ІЧ випромінювання відкриває широкі можливості для дослідження фотоіндукованих хімічних реакції відповідно до спектру поглинання досліджуваних речовин та їх продуктів, тим самим полегшує трактування та аналіз результатів фотохімічних досліджень. Для фотоіндукованої генерації нестабільних нітроксильних радикалів доцільно використовувати джерела випромінювання в діапазоні від 273÷340 нм. Для напівпровідникового діоду CUD4AF1B з піковою довжиною хвилі на 340 нм, діапазон потужності оптичного випромінювання складає до 7,6 мВт/см², що є в десятки разів більше потужності УФ випромінювання на довжині хвилі 365 нм ртутних ламп (ДРГС-12, ДРТ-125, ДРТ-220).

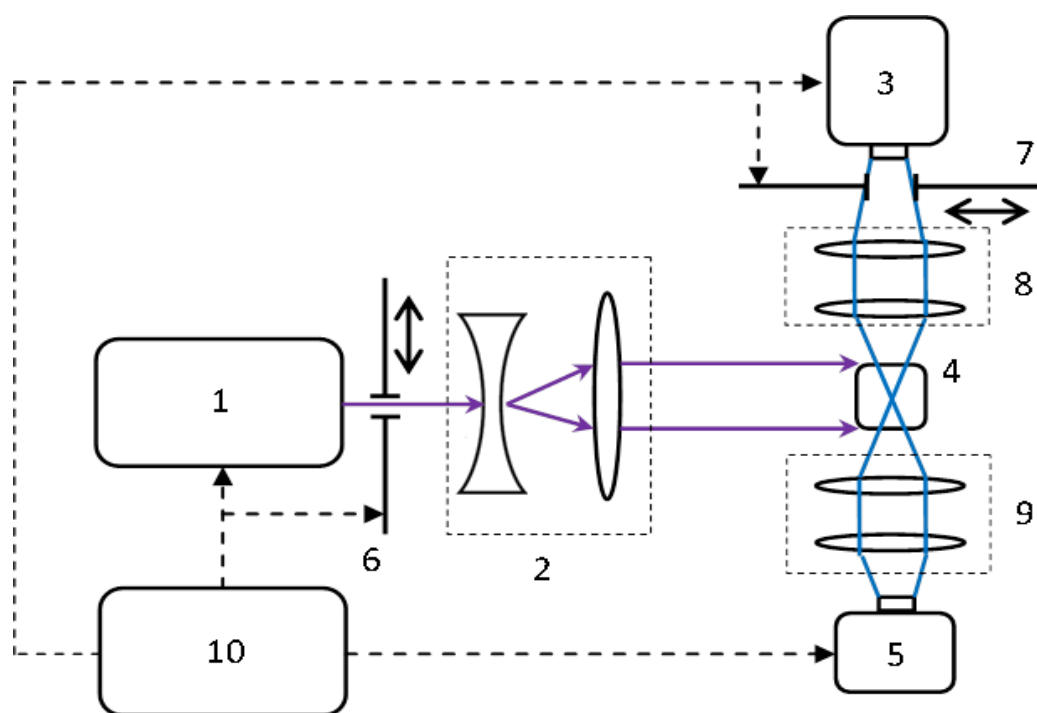


Рисунок 2. Блок-схема портативної установки на базі напівпровідникових джерел випромінювання (1) для дослідження процесів генерації реакційноздатних нітроксильних радикалів: (2) – кварцовий об’єктив (КВ, КУ-1), (3) – джерело «зондування» (галогенованова та дейтерієва лампи); (4) – кварцова кювета з магнітним перемішуванням розчину, (5) спектрофотометр (Shimadzu, Japan); 6, 7 – механічні затвори (англ. shutter) для послідовного відкриття (закриття) випромінювання накачки та зондуючого випромінювання; (8, 9) – оптичні системи вводу зондуючого променя в кювету та у спектрометр, відповідно; (10) – мікро-контролерний блок.

Створену експериментальну установку було укомплектовано спеціально розробленими оптичними кварцовими елементами, термічним радіатором з анодованого алюмінію та системами кріплення. Окрім того, завдяки запропонованій системі кріплення розроблене джерело є портативним, що дозволяє використовувати його як джерело УФ випромінювання при проведенні досліджень методом спектроскопії електронного парамагнітного резонансу. Слід зазначити, що завдяки коректній системі охолодження, а саме термічній платі та радіатору, тривалість роботи даного джерела на максимальних параметрах є безпечною та ефективною.

Результати дослідження.

Було проведено серію експериментальних досліджень з реєстрації фото індукованих реакційноздатних радикалів методом оптичної спектроскопії поглинання з використанням одночастотного напівпровідникового УФ джерела (на базі: CUD4AF1B($\lambda = 340$ нм)). Схема 2

ілюструє реакцію фотодисоціації диоксалату 1-гідроксибензтриазолу (НВТ-dioxalate) з утворенням N-оксибензтриазольного радикалу (NOBT) та збуджених молекул CO.

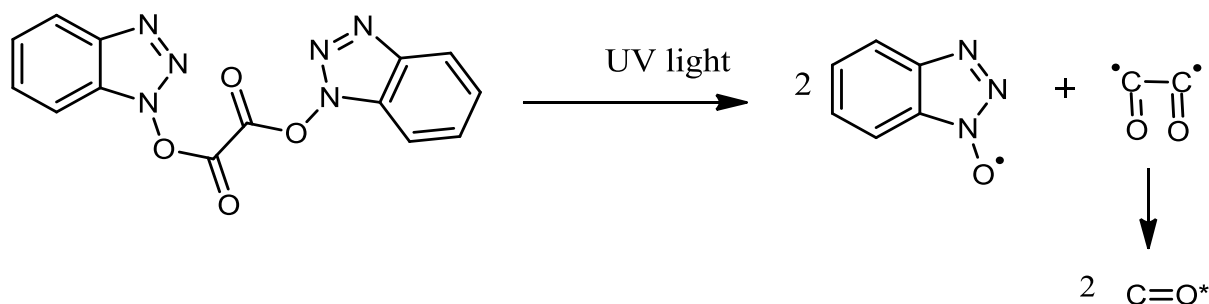
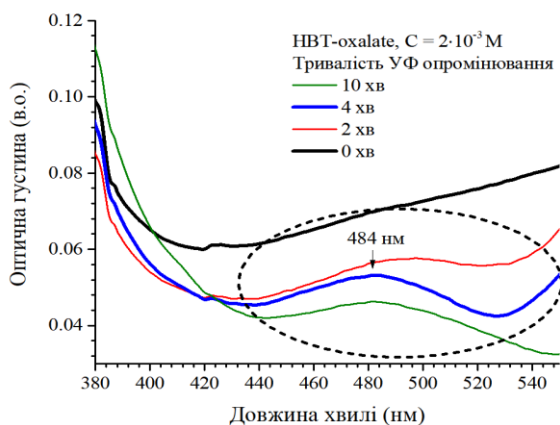


Схема 2. Реакція фотоіндукованої генерації N-оксибензтриазольного радикалу з 1-гідроксибензтриазолу диоксалату під дією одночастотного джерела випромінювання.

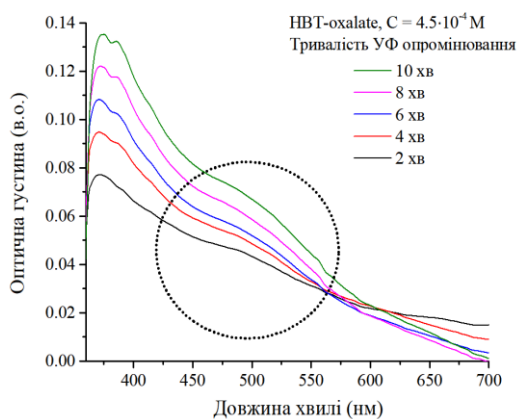
Часороздільні спектри поглинання процесу фотоіндукованої генерації нітроксильного радикалу NOBT за максимальної концентрації початкової сполуки ($[HBT-oxalate] = 2 \times 10^{-3} M$) наведено на рис. 3.

Через неповне розчинення вихідної сполуки, на спектрі поглинання спостерігалось плече в діапазоні 420÷540 нм (Рис. 3) внаслідок розсіяння на нерозчинених частинках початкової речовини. Під час опромінення на довжині хвилі 340 нм відбувалася генерація радикалу NOBT з одночасним розчиненням вихідного оксалату. Відповідно плече розсіяння зменшилося та сформувалася характерна смуга поглинання в діапазоні довжин хвиль 440÷520 нм з максимумом на 484 нм.

Відповідно до результатів попередніх експериментальних досліджень з реєстрації фотоіндукованих реакційноздатних радикалів було проведено серію вимірювань для розчину з різними концентраціями, в якості розчинника використовували ацетонітрил. Спектри поглинання під час фотоіндукованої генерації реакційно здатних нітроксильних радикалів наведено на Рис. 3 (б).



а



б

Рисунок 3. (а) Серія часороздільних спектрів поглинання фотоіндукованої генерації нітроксильного радикала NOBT при збудженні одночастотним УФ випромінюванням на базі напівпровідникового діоду CUD4AF1B ($\lambda=340 \text{ nm}$). (б) Різниця спектрів оптичної густини (поглинання) фотоіндукованих радикалів NOBT та початкової речовини НВТ-oxalate.

Таким чином, було визначено оптимальний діапазон концентрації диоксалату 1-гідроксибензтриазолу в межах $4,5 \cdot 10^{-4} \div 2 \cdot 10^{-3} \text{ M}$. Як видно з Рис. 3 за максимального значення концентрації, що відповідає $2 \cdot 10^{-3} \text{ M}$, спочатку спостерігається характерний осад, однак смуга поглинання цільової речовини є більш вираженою. За мінімального значення концентрації $C = 4,5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ спостерігається поступове зростання характерної смуги поглинання, однак зміна оптичної густини складає близько $0,02 \div 0,03 \text{ в.о.}$ Для подальших експериментів, метою яких є реєстрація фотозгенерованих реакційноздатних нітроксильних радикалів, необхідно досліджувати процес у наступному діапазоні концентрацій початкової речовини $4,5 \cdot 10^{-4} \div 2 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ в залежності від чутливості обраних експериментальних методів: оптична спектроскопія поглинання, піко- та фемтосекундна лазерна спектроскопія та спектроскопія електронного парамагнітного резонансу.

Висновки.

1. Для дослідження процесів фотоіндукованої генерації реакційноздатних нітроксильних радикалів створено портативну експериментальну установку на базі (серії) напівпровідникових джерел випромінювання. Спектральний діапазон установки: ультрафіолетовий, видимий та інфрачервоний; ключові переваги – вибір довжини хвилі збудження відповідно зі спектром поглинання досліджуваних речовин та можливість керуванням потужністю випромінювання.

2. Запропонований фотохімічний підхід до генерації і реєстрації нітроксильних радикалів з відповідних диоксалатів дає змогу отримати радикальні частинки з максимумом поглинання на довжині хвилі $\lambda_{\max}=484$ нм, що відповідає характерній смузі поглинання радикалу.

Список літератури.

1. Caron S. Large-scale oxidations in the pharmaceutical industry/S. Caron, R.W. Dugger, S.G. Ruggeri, J.A. Ragan, D.H.B. Ripin // *Chemical Reviews*. - 2006. – V.106. - P.2943-2989.
2. Gavriilidis A. Aerobic oxidations in flow: opportunities for the fine chemicals and pharmaceuticals industries. /A. Gavriilidis, C. Achilleas, K. Hellgardt, M.H. King Kuok, G.J. Hutchings, G.L. Brett, S. Kuhn, S.P. Marsden // *Reaction Chemistry & Engineering*. -2016. – V.1. – P.595-612.
3. Melone L. Selective catalytic aerobic oxidation of substituted ethylbenzenes under mild conditions / L. Melone, S. Prosperini, C. Gambarotti // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. – 2012. – V.355. – P. 155-160.
4. Melone L. Hydroperoxidation of tertiary alkylaromatics catalyzed by N-hydroxyphthalimide and aldehydes under mild conditions / L. Melone, C. Gambarotti, // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2011. – V.353. – P. 147-154.
5. Ishii Y. Catalytic Oxidation of Alkylbenzenes with molecular oxygen under normal pressure and temperature by N-hydroxyphthalimide combined with $\text{Co}(\text{OAc})_2$ / Y. Ishii, Y. Yoshino, Y. Hayashi // *Journal of Organic Chemistry*. – 1997. – Vol. 62. – P. 6810 - 6813.
6. Coseri S. Phthalimide-N-oxyl (PINO) radical, a powerful catalytic agent: its generation and versatility towards various organic substrates / S.Coseri // *Catalysis Reviews*.- 2009. - V.51. - P.218–292.
7. Masui M. Electrochemical oxidation of olefins using N-hydroxyphthalimide as a mediator /M. Masui, K. Rosomi, K. Tsuchida // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. - 1985. - V.3. - P.4798–4802.
8. Orlinska B. N-hydroxyphthalimide in combination with Cu(II), Co(II) or Mn (II) salts as catalytic systems for the oxidation of isopropyl-aromatic hydrocarbons with oxygen / B. Orlinska// *Tetrahedron Letters*. - 2010. - V.51. - P.4100–4102.
9. Sakaguchi S. Efficient Catalytic Alkane Nitration with NO_2 under Air Assisted by N-Hydroxyphthalimide / S. Sakaguchi // *Angewandte Chemie*. - 2001. - V.113. - P.228-230.

10. Annunziatini C. Aryl substituted N-hydroxyphthalimides as mediators in the laccase-catalysed oxidation of lignin model compounds and delignification of wood pulp / C. Annunziatini, P. Baiocco, M.F. Gerini // *J. Mol. Catal. B.* - 2005. - V.32. - P.89–96.
11. Чекалин С.В. Фемтосекундная спектроскопия перспективных материалов / С.В. Чекалин // *УФН.* - 2014. - Т.184. - С.672–680.
12. Саркисов О.М. Фемтохимия / О.М. Саркисов, С.Я. Уманский // *Успехи химии.* - 2001. - Т.50. -С.515–538.
13. Megerle U. Laboratory apparatus for the accurate, facile and rapid determination of visible light photoreaction quantum yields / U. Megerle, R. Lechner, B. König, E. Riedle// *Photochem. Photobiol. Sci.*– 2010. – V.9. – P.1400-1406.