

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

На правах рукописи

ВОТКИНА ДАРЬЯ ЕВГЕНЬЕВНА

**Фундаментальные аспекты гомолитического разрыва слабых
ковалентных связей в прекурсорах радикалов под действием света**

Специальность: 1.4.4 – Физическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук
Петунин Павел Васильевич

Томск – 2023

Оглавление

Общая характеристика работы.....	4
Глава I. Литературный обзор.....	10
Методы инициации гомолитического разрыва связи C-ON в алкоксиаминах.....	10
1.1. Физическая активация.....	11
1.1.1. Термическое воздействие.....	11
1.1.2. Электрическая активация.....	22
1.1.2.1. Электростатическая активация.....	22
1.1.2.2. Электрохимическая активация.....	23
1.1.3. Фото-иницирование.....	24
1.1.3.1. Ультрафиолетовое излучение.....	24
1.1.3.2. Энергия плазмонного резонанса.....	28
1.2. Химическая активация.....	29
1.2.1. Протонирование/депротонирование.....	30
1.2.2. Активация дополнительной химической модификацией.....	30
1.2.3. Нековалентные взаимодействия.....	32
1.2.4. Активация одноэлектронным переносом.....	33
1.3. Биологическая активация.....	34
Глава 2. Гомолитический разрыв слабых ковалентных связей в реакциях образования нитроксидных, алкильных и вердазильных радикалов.....	37
2.1. 2,4,5,6-замещенные-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразинан-3(2H)-оны как источник вердазильных и углерод-центрированных радикалов.....	37
Синтез алкилированных вердазильных радикалов (AlkVz).....	38
Термо-иницируемый гомолиз C-N связи в алкилвердазилах.....	40
Вердазил-опосредованная радикальная полимеризация стирола (VMP).....	45
Фото-иницируемый гомолиз C-N связи в алкилвердазилах.....	51
Алкилированные вердазильные радикалы как новые агенты фотодинамической терапии.....	59
2.2. Плазмонный резонанс как новый эффективный метод инициирования гомолиза....	63
Глава 3. Экспериментальная часть.....	83
3.1. Синтез 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-онов (AlkVz) 2.184	
3.2. Исследование вердазил-опосредованной полимеризации стирола.....	91
3.3. Исследование 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-онов в качестве агентов фотодинамической терапии.....	92
3.4. Синтез алкоксиаминов.....	94
3.5. Синтез AuNPs-C ₆ H ₄ -C ₄ H ₉ и исследование их поверхности.....	97

3.6. Кинетические исследования	97
Выводы	99
Список сокращений.....	100
Список литературы.....	102
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Термо-иницируемый гомолиз 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2Н)-онов 2.1а-в	120
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Фото-иницируемый гомолиз 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2Н)-онов 2.1а-в	121
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Фото-иницируемая деградация 6-оксовердазильных радикалов 2.5а-в	122
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Циклические вольтамперограммы алкоксиаминов	123
ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Плотности состояний после гибридизации алкоксиаминов с уровнем Ферми золотых наночастиц.....	124

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Контролируемое образование радикалов вследствие гомолитического разрыва ковалентных связей лежит в основе многих областей применения соответствующих молекул-прекурсоров: от создания новых функциональных полимерных материалов до терапии онкологических и инвазионных заболеваний. Структура таких молекул условно разделяется на два фрагмента: стабильный органический и высоко реакционноспособный углерод-центрированный радикалы, которые связаны между собой слабой ковалентной связью (100 – 130 кДж/моль). При этом, тонкие изменения структуры и электронных свойств каждого из фрагментов приводят к кардинальным изменениям в скоростях высвобождения радикалов. Однако для получения конкретной молекулы, обладающей потенциальной применимостью в той или иной области, важно на этапе планирования синтеза установить тип функциональных групп, а также порядок их сборки для активации или ингибирования гомолиза. Более того, на скорость образования радикалов оказывают влияние полярные, стабилизационные, стерические эффекты, наличие межмолекулярных связей и сольватационные взаимодействия.

На сегодняшний день всесторонне изучен термо- и фото-иницируемый гомолиз связи C-ON в алкоксиаминах ($R_1R_2NOR_3$) – производных нитроксильных радикалов, – что делает их востребованными инициаторами для контролируемой радикальной полимеризации и потенциальными тераностическими агентами. Однако реакционная способность других аналогичных соединений изучена лишь эпизодически. Данный пробел в знаниях побуждает к разработкам методов синтеза, глубокому фундаментальному изучению процессов и структурных особенностей новых прекурсоров радикалов, а также установлению взаимосвязи структура-скорость гомолиза.

Не менее важным аспектом реакции гомолиза является метод инициирования, определяющий механизм процесса. Целенаправленный поиск новых подходов открывает перспективы использования радикальных прекурсоров для различных областей с учетом требований концепции устойчивого развития, ресурсо- и энергосбережения. Для новых подходов к гомолизу прекурсоров радикальных молекул критическим вопросом является механизм процесса, связывающий воедино как свойства молекул, так и фундаментальные основы метода инициирования. Таким образом, дизайн новых соединений с лабильными связями, их синтез, исследование свойств и разработка новых методов гомолитического разрыва связей является открытой и многообещающей областью химической науки.

Степень разработанности темы. На начало 2019 года в литературе единственным классом соединений, позволяющий генерировать стабильные радикалы посредством гомолиза

слабой ковалентной связи, кинетика которого изучена всеобъемлюще, являются алкоксиамины. Они находят широкое применение в качестве инициаторов для нитроксид-опосредованной полимеризации и в качестве тераностических агентов. Тем не менее, существуют и другие классы соединений, способных к аналогичным превращениям, но их гомолиз представлен единичными несистематичными примерами. Среди методов инициации реакции гомолиза на сегодняшний день самыми распространенным является нагрев, на втором месте располагается воздействие света ультрафиолетовой области, и оба этих способа не лишены недостатков, что открывает перспективы для поиска новых методов гомолиза лабильных связей.

Цель работы заключается в проведении детальных кинетических исследований, направленных на установление механизмов гомолиза лабильных связей C-N и C-ON в 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразинан-3(2H)-онах и алкоксиаминах под действием света для создания новых методов контролируемой генерации активных радикалов.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Разработать методы синтеза 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразинан-3(2H)-онов (алкилвердазилов) и получить серию соединений для исследования кинетических закономерностей их гомолитического расщепления.
2. Провести всестороннее исследование кинетических закономерностей гомолиза связи C-N в 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразинан-3(2H)-онах (алкилвердазилах) под действием облучения и нагревания и определить основные кинетические параметры данных превращений.
3. Провести исследование контролируемой генерации радикалов из 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразинан-3(2H)-онов при воздействии узкополосных источников видимого излучения для применения в фотодинамической терапии.
4. С использованием экспериментальных и теоретических методов изучить процессы активации плазмон-иницируемого гомолиза связи C-ON на примере алкоксиаминов и предложить механизм процесса.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 20-73-00236, мегагранта № 075-15-2021-585 и стипендии французского правительства им. М.В. Остроградского.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы использовался широкий спектр передовых методов органического синтеза и физической химии. Для выделения и очистки исследуемых соединений использовались методы экстракции, хроматографии и кристаллизации. В работе использовались следующие физико-химические методы установления структуры, чистоты и свойств химических соединений:

спектроскопии ядерного магнитного и электронного парамагнитного резонансов (ЯМР и ЭПР), циклическая вольтамперометрия, масс-спектрометрия высокого разрешения, инфракрасная спектроскопия и элементный анализ. Анализ молекулярных масс полимеров проводился с помощью гель-проникающей хроматографии. Для характеристики наночастиц золота применяли просвечивающую электронную микроскопию, УФ-спектроскопию, спектроскопию комбинационного рассеяния. Величины энергий гибридных орбиталей молекул с поверхностью металла определялись посредством квантово-химических расчетов. Кинетические параметры гомолиза соединений устанавливались с помощью уравнений Аррениуса и аппроксимацией экспериментальных данных соответствующими функциями.

Научная новизна.

1. Анализ зависимостей скоростей реакций гомолиза 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразинан-3(2H)-онов выявил доминирующее влияние стабилизационных эффектов заместителей в структуре 6-оксовердазильных радикалов на активационный барьер реакции.
2. Впервые показана принципиальная возможность протекания реакции гомолитического разрыва связи C-N в 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразинан-3(2H)-онах при облучении широкополосными источниками видимого излучения и определена кинетическая схема реакции и константы скоростей.
3. Впервые показано, что реакция гомолиза 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразинан-3(2H)-онов приводит к высвобождению активных радикальных частиц, обладающих ярко выраженным цитотоксическим эффектом в отношении клеток рака молочной железы MCF-7.
4. С использованием теоретических и экспериментальных методов установлен механизм инициирования гомолитического расщепления алкоксиаминов под действием плазмона, возбуждаемого на поверхности сферических наночастиц золота, заключающийся во внутримолекулярном возбуждении алкоксиамина, гибридного с поверхностью золота.

Практическая значимость.

1. Разработан метод термически-индуцируемой вердазил-опосредованной полимеризации стирола с использованием 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразинан-3(2H)-онов.
2. Разработаны методологические основы фотодинамической терапии кислород-дефицитных опухолей за счет высвобождения радикальных частиц из 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразинан-3(2H)-онов под действием LED-излучения.

3. Разработаны методы генерирования активных радикальных частиц при комнатной температуре при использовании видимого излучения на поверхности плазмон-активных материалов.

Положения, выносимые на защиту.

1. Кинетические параметры термоиницируемой реакции гомолиза связи C-N в 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразинан-3(2H)-онах и их использование в вердазил-опосредованной полимеризации стирола.
2. Кинетические схемы и константы скоростей реакции гомолиза связи C-N в 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразинан-3(2H)-онах под действием видимого излучения, и применение данного метода в терапии злокачественных образований на примере клеток MCF-7.
3. Механизм плазмонного инициирования процессов гомолиза алкоксиаминов в присутствии сферических наночастиц золота.

Соответствие паспорту специальности 1.4.4 «Физическая химия»: Диссертационная работа соответствует пунктам 1. Экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их спектральных характеристик. 5. Изучение физико-химических свойств изолированных молекул и молекулярных соединений при воздействии на них внешних электромагнитных полей, потока заряженных частиц, а также экстремально высоких/низких температурах и давлениях. 7. Макрокинетика, механизмы сложных химических процессов, физикохимическая гидродинамика, растворение и кристаллизация. 9. Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями протекания химической реакции. 11. Получение методами квантовой химии и компьютерного моделирования данных об электронной структуре, поверхностях потенциальной и свободной энергии, реакционной способности и динамике превращений химических соединений, находящихся в различном окружении, в том числе в кластерах, клатратах, твердых и жидкокристаллических матрицах, в полостях конденсированных среды и белковом окружении.

Личный вклад автора. Представленные в работе результаты получены автором при его непосредственном участии. Автором был проведен анализ литературных данных по тематике исследования, внесен вклад в формирование общего направления работы и постановку конкретных задач. Лично автором осуществлена большая часть химических экспериментов, включая синтез исследуемых соединений и плазмон-активных субстратов, структурную идентификацию продуктов с использованием спектральных данных, проведение кинетических исследований термо-, фото-, плазмон-иницируемого гомолиза,

обработка данных, проведение математической обработки экспериментальных данных, формулирование основных выводов на основании совокупности полученных данных. Квантово-химические расчеты были проведены коллегами Junais Habeeb Mokka (Quantum Nanophotonics Simulations Lab, Department of Physics, Kuwait College of Science and Technology, Kuwait City, Kuwait) и Joel Henzie (National Institute for Materials Science (NIMS), Tsukuba, Ibaraki, Japan). Соискателем внесен доминирующий вклад в подготовку научных публикаций по теме исследования, также автор представлял доклады о результатах на научных конференциях.

Апробация работы. Отдельные части работы докладывались и обсуждались на Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Москва, 2020), на международной конференции молодых ученых «Менделеев-2021» (Санкт-Петербург, 2021), а также на VI Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2022), 6-ом Северо-Кавказском симпозиуме по органической химии (Ставрополь, 2022) и на Всероссийской конференции "Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты" (Москва, 2022).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 публикации в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и 5 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Объем и структура работы. Работа изложена на 125 страницах машинописного текста, содержит 46 рисунков, 18 схем и 13 таблиц. Диссертационная работа состоит из трех глав: литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и списка цитируемой литературы (176 наименований). Приложения включают в себя кинетические кривые термо- и фото-иницируемого гомолиза, расчетные данные плотности состояний алкоксиаминов, гибридных с поверхностью металла, и циклические вольтамперограммы алкоксиаминов.

Благодарности. Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю к.х.н. Петунину П.В. (ИШХБМТ ТПУ) за наставления, помощь, плодотворные дискуссии и всестороннюю поддержку, а также соучастнику д.х.н. Постникову П.С. (ИШХБМТ ТПУ) и д.х.н. Трусовой М.Е. (ИШХБМТ ТПУ) за плодотворное обсуждение результатов исследований и всестороннюю помощь в работе и, в частности, подготовке диссертации. Также автор благодарен профессору Sylvain Marque (Университет Экс-Марсель) за плодотворное сотрудничество и конструктивные дискуссии, посвященные аспектам физической химии. Автор благодарен Гусельниковой О.А. (ИШХБМТ ТПУ) за

всестороннюю помощь и поддержку в выполнении работ, посвященным плазмон-инициируемым реакциям и Плотникову Е.В. (ИШХБМТ ТПУ) за помощь в исследованиях цитотоксичности исследуемых соединений. Автор сердечно благодарит всех соавторов работ, вошедших в диссертацию; а также коллектив научной группы Постникова П.С. за поддержку и мотивацию.

Глава I. Литературный обзор

Методы инициации гомолитического разрыва связи C-ON в алкоксиаминах

Алкоксиамины **1.1** ($R_1R_2NOR_3$) известны с начала XX века, [1] тем не менее, долгое время, данные соединения вызывали лишь фундаментальный интерес. Однако с открытия в 1986 году нитроксид-опосредованной полимеризации (NMP) группой Rizzardo et.al. [2–4] этот класс соединений вновь оказался в фокусе внимания исследователей. Основная ценность алкоксиаминов в качестве инициаторов контролируемой полимеризации заключается в их особенности обратимо гомолизироваться по связи C-ON при воздействии внешних стимулов, в результате чего образуется нитроксид **1.2** и углерод-центрированный радикал **1.3** (схема 1.1).

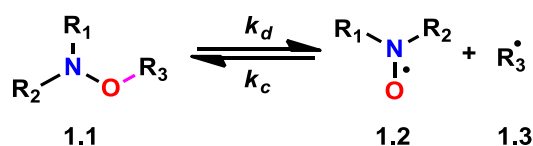


Схема 1.1. Гомолиз связи C-ON в алкоксиаминах

Возможность контролировать константы скорости реакций гомолиза (k_d) и рекомбинации (k_c) посредством изменения химической структуры нитроксильных и алкильных фрагментов привела к существенному росту числа работ, посвященных разработке методов синтеза алкоксиаминов [5, 7, 9] и анализу параметров, влияющих на кинетику гомолиза [13, 15, 50, 53] и полимеризации. [17, 19, 21, 23] Найденные закономерности и свойства позволили разработать новые виды NMP, [6] использовать алкоксиамины в борьбе с онкологическими [8,10] и инвазионными заболеваниями [11], в качестве тераностических агентов [12,14], применить их для самоорганизации микро- и наночастиц различного типа [16], а также для создания кодирующих полимеров [18,20].

Стоит отметить, что расширение спектра применения алкоксиаминов как источников нитроксильных и алкильных радикалов обусловлено не только варьированием структуры молекулы, но и поиском новых методов инициации. Так, гомолиз может быть активирован различными химическими, физическими и биологическими методами. Настоящий обзор посвящен анализу способов инициации гомолитического разрыва связи C-ON в алкоксиаминах, где будут рассматриваться механизмы воздействия внешнего стимула на молекулу, а также основные факторы, влияющие на скорость образования радикалов.

1.1. Физическая активация

1.1.1. Термическое воздействие

Активация алкоксиаминов путем нагревания, открытая Kovtun и др. [22] в 1974 году, представляет собой самый доступный и простой способ, ставший своего рода эталоном при исследовании этого класса соединений. При нагревании алкоксиамины подвергаются гомолизу связи C-ON с образованием соответствующего нитроксида и углерод-центрированного радикала. Именно эта способность легла в основу применения алкоксиаминов в качестве инициаторов для нитроксид-опосредованной полимеризации (схема 1.2). [4]

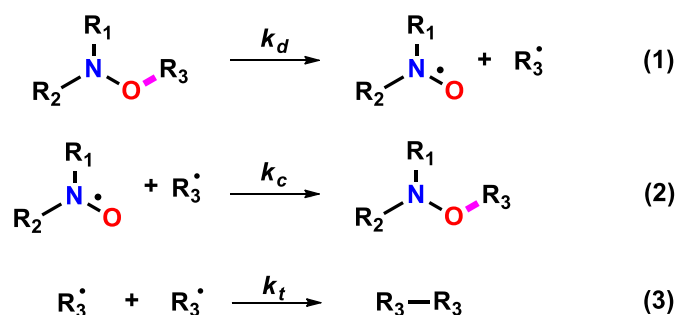


Схема 1.2. Процессы, протекающие при гомолизе алкоксиаминов

Механизм гомолиза включает три стадии (схема 1.2): обратимая диссоциация алкоксиамина (процессы (1) и (2)) и реакция обрыва цепи (3), протекание которой ограничивается так называемым эффектом стабильного радикала [24,25]. Так, в ходе первой стадии образуются стабильные нитроксидные радикалы и реакционноспособные алкильные радикалы. При отсутствии мономера или спиновой ловушки вновь образуется исходный алкоксиамин (2). Кроме того, неизбежно необратимое взаимодействие двух углерод-центрированных радикалов (3), приводящее к снижению концентрации алкильных радикалов. В результате этого происходит накопление стабильного радикала, а, следовательно, увеличивается скорость процесса (2), и далее протекание этой реакции преобладает над реакцией обрыва цепи. С течением времени вновь устанавливается квазиравновесие обратимых стадий диссоциации (реакции 1 и 2), что весьма необычно, поскольку имеется большой избыток стабильных нитроксилов.

Важно отметить, что значения константы скорости гомолиза связи C-ON алкоксиамина k_d возможно получить только при подавлении процесса (2), что достигается присутствием либо спиновой ловушки для алкильного радикала, либо восстановителя для нитроксида [26,27]. В роли радикальных ловушек часто используют нитроксида, гальвиноксил, кислород, хинон и H-доноры (тиофенолы, фенилгидразины). [22,28].

Для определения значений k_d , первоначально важно установить величину энергии связи C–ON (bond dissociation energy, BDE). Существует два подхода к анализу этого параметра: один основан на прямом измерении BDE (C–ON) с помощью фотоакустической калориметрии или пиролиза при низком давлении [29], а второй – на термодинамической зависимости, приведенной в уравнении (1.1), что, в свою очередь, требует определения энергий активации для реакции сочетания ($E_{a,c}$) и гомолиза ($E_{a,d}$) (рисунок 1.1). Часто значения $E_{a,c}$ достаточно малы (менее 10 кДж/моль), что позволяет принять, что значения $E_{a,d}$ эквивалентны BDE.

$$BDE(C-ON) = \Delta H_r = E_{a,d} - E_{a,c} \quad (1.1)$$

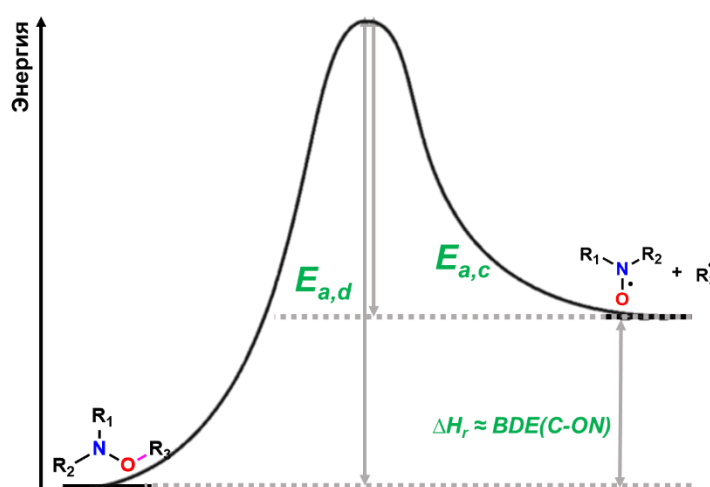


Рисунок 1.1. Энергетический профиль реакции гомолиза алкоксиамина.

Согласно теории переходного состояния (ур. 1.2), частотный фактор A_d в уравнении Аррениуса (ур. 1.3)) зависит от энтропии активации ΔS^\ddagger . [30]

$$k = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot \exp\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right) \cdot \exp\left(\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}\right) \quad (1.2)$$

$$k = A_d \exp\left(\frac{-E_{a,d}}{RT}\right) \quad (1.3)$$

Принято считать, что фрагментация молекулы подразумевает увеличение степени свободы движения, вследствие чего увеличивается A_d от 10^{13} c^{-1} (при $\Delta S^\ddagger = 0$) до 10^{15} c^{-1} для малых молекул и до 10^{18} c^{-1} для больших молекул. [30] Таким образом, для гомолиза алкоксиаминов ожидаются $\Delta S^\ddagger > 0$ и $A_d > 10^{13} \text{ c}^{-1}$. В противном случае, при $A_d < 10^{13} \text{ c}^{-1}$ подразумеваются отрицательные значения ΔS^\ddagger , что ставит под сомнение надежность этих значений. Экспериментально было найдено, что частотный фактор алкоксиаминов настолько незначительно отличается для различных структур, что для данного класса соединений используют среднее значение в $2.4 \cdot 10^{14} \text{ c}^{-1}$, что существенно упрощает исследование впервые полученных структур. [31]

Далее рассмотрим каким образом можно контролировать и прогнозировать величины энергии связи C-ON в алкоксиаминах. В основном влияние на скорость гомолиза (или прочность связи) оказывают стерические [32–36] и стереоэлектронные эффекты [37,38], а также стабилизация и полярность [33, 39–44] исходных веществ и продуктов реакции.

Оценка скорости гомолиза алкоксиаминов с помощью анализа BDE. Как показано на рисунке 1.2, стабилизация образующихся алкильных и нитроксидных радикалов играет главную роль в величине активационного барьера $E_{a,d}$. Так, чтоб исследовать эффекты стабилизации алкильного радикала предлагается построить график зависимости BDE (C-ON) или E_a алкоксиамина от BDE (C-H) алкана, соответствующего высвобожденному углерод-центрированному радикалу, что объяснит стабилизацию его неспаренного электрона. Впервые эта работа была проведена группой Mulder et.al. [29], где на примере серии алкоксиаминов на основе ТЕМПО было показано, что для более стабилизированных алкильных радикалов наблюдались низкие значения BDE(C-ON) и, соответственно, более высокие значения k_d . (рисунок 1.2А). Позже Marque et.al. [26,44] расширили ряд алкоксиаминов, представили график зависимости E_a от BDE (C-H) и соответствующие $\lg(k_d)$ от BDE (C-H) и подтвердили вышеупомянутые выводы.

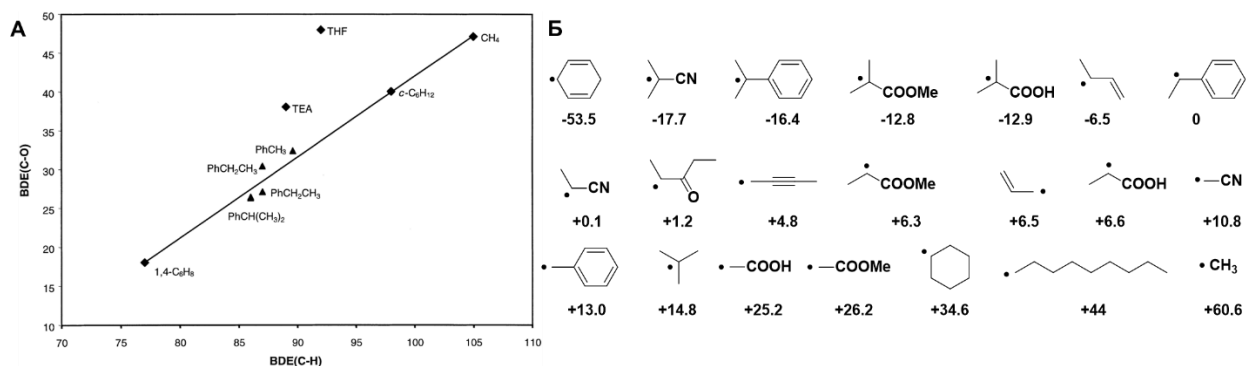


Рисунок 1.2. А – Зависимость между BDE (C-ON) в алкоксиаминах и BDE (C-H) в соответствующих углерод-центрированному радикалу алканах (THF – тетрагидрофуран, TEA - триэтиламин) Перепечатано из [29] с разрешения American Chemical Society, Copyright 1999. Б – Инкрементальная шкала для различных алкильных фрагментов, ккал/моль.

Позднее, были получены алкоксиамины на основе SG1 [37], на основе кинетики гомолиза которых была предложена шкала заместителей (рисунок 1.2Б) для приблизительной оценки k_d . Следует отметить, что эта шкала была построена путем суммирования всех данных, доступных для каждого алкильного радикала, независимо от нитроксильного фрагмента [37]. Следовательно, могут возникнуть сильные расхождения между прогнозируемыми и измеренными данными, когда возникают синергетические или

антагонистические эффекты между нитроксильными и алкильными фрагментами, поэтому в настоящее время применяется другой подход к прогнозированию реакционной способности.

Если для построения корреляций BDE (C-ON) или E_a алкоксиамина от BDE (C-H) алкана в литературе известен широкий ряд энергий связи C-H, то поиск взаимосвязи BDE (C-ON) от BDE (NO-H) не увенчался успехом вследствие весьма ограниченных данных о значениях BDE (NO-H). [45] Поэтому отсутствие данных об энергии связи для всех возможных структур алкоксиаминов и невозможность оценки взаимного влияния каждого фрагмента друг на друга необходимо было разработать более универсальный метод оценки параметров, который бы в идеале выполнял бы задачу прогнозирования констант скоростей. Так был разработан мультипараметрический анализ каждого из фрагментов алкоксиамина, который описан в следующем разделе.

С помощью уравнения BDE (ур. 1.5) можно проанализировать электронные эффекты заместителей. [39] Данное уравнение ввел L. Pauling в 1931 году, где энергия разрыва связи между двумя гетероатомами A-B определяется как сумма энтальпийного члена, относящегося к прочности связи соответствующих гомоатомных связей A-A и B-B, и полярного члена, эквивалентного квадрату разности электроотрицательностей χ атомов в связи A-B. [46] В нашем случае рассматривается связь между атомами O и C.

$$BDE(O-C) = \frac{1}{2}(BDE(O-O) + BDE(C-C)) + \alpha \cdot (\chi_O - \chi_C)^2 \quad (1.5)$$

Таким образом, повышение электроотрицательности на атоме углерода связи C-ON при введении электроноакцепторных групп (EWG) в структуру алкоксиамина обеспечивает уменьшение значения $\chi_O - \chi_C$, что, в свою очередь, приводит к уменьшению BDE, энергии активации, а, следовательно, и к увеличению константы скорости реакции. [26,44] Далее, при рассмотрении рисунка 1.1 видно, что стабилизация радикалов обеспечивает стабильность переходного состояния, что уменьшает $E_{a,d}$ и приводит к увеличению k_d . С другой стороны, отсутствие зарядов у переходного состояния означает, что полярный эффект дестабилизирует алкоксиамин, изменяя электроотрицательность связи C-ON, вызывая уменьшение $E_{a,d}$ и увеличение скорости реакции.

Переход алкоксиамина в переходное состояние TS предполагает удлинение связи C-ON, что приводит к снижению стерической нагруженности. Следовательно, алкоксиамин дестабилизируется объемными группами, находящимися в нитроксильном фрагменте. Что касается стабилизации и полярности, то до сих пор остается открытым вопрос о дифференциации этих эффектов, так как они описываются одной и той же константой σ_f . Так, введение EWG в нитроксильную часть приводит к дестабилизации соответствующего

нитроксида, что, в свою очередь, увеличивает энергию TS, сопровождающееся увеличением энергии активации гомолиза алкоксиамина. [47–50]

Все выше описанные экспериментально найденные закономерности хорошо согласуются с проведенными расчетами. Так, теоретические модели позволяют анализировать процессы, происходящие с молекулярными орбиталями в ходе гомолиза алкоксиаминов [51,52].

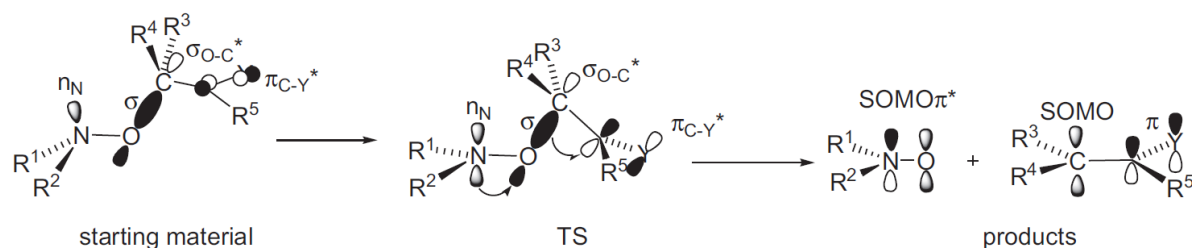


Рисунок 1.3. Взаимодействия орбиталей в алкоксиамине, соответствующем переходному состоянию, алкильном радикале и нитроксиде. Перепечатано из [53] с разрешения Royal Society of Chemistry, Copyright 2015.

Поскольку гомолиз связи C-ON является эндотермическим процессом, то структура переходного состояния (TS) является «поздней», то есть структура активированного комплекса похожа на структуру продуктов (рисунок 1.3). Таким образом, орбитальные взаимодействия в алкоксиамине не играют особой роли, однако, необходимо выполнения нескольких условий для протекания целевого превращения [37,38].

- 1) Атом азота в алкоксиамине из состояния sp^3 -гибридизации должен трансформироваться в sp^2 при переходе в TS, тем самым способствуя взаимодействию между неподеленной парой электронов атома азота и разрыхляющей орбиталью ($n_N \rightarrow \sigma_{O-C}^*$), что в конечном итоге приведет к образованию π^* -орбитали, содержащей три электрона.
- 2) Также атом углерода в связи C-ON должен изменить тип гибридизации с sp^3 на sp^2 при переходе в TS для дальнейшей трансформации в алкильный радикал.
- 3) Вращение C-C связи необходимо для осуществления взаимодействия связывающей орбитали σ C-ON связи и π^* разрыхляющей орбитали ненасыщенного фрагмента, связанного с C-ON связью

Таким образом, ожидается, что стерическое напряжение в алкильном и нитроксильном фрагментах будет благоприятствовать пунктам (1) и (2), поскольку гибридизация снимает это напряжение и, таким образом, увеличивает k_d . С другой стороны, она может препятствовать вращению связи C-C, что обеспечит возникновению взаимодействий, приводящих к затратам энтропии активации ΔS^\ddagger , и, таким образом, к

уменьшению k_d . На рисунке 1.4 схематично отображены все вышеописанные эффекты и каким образом они определяют скорость гомолиза.

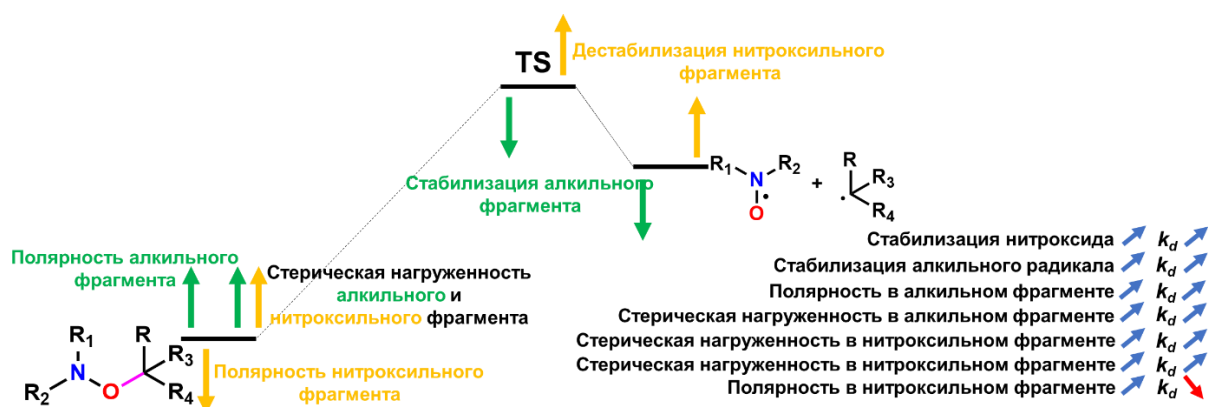
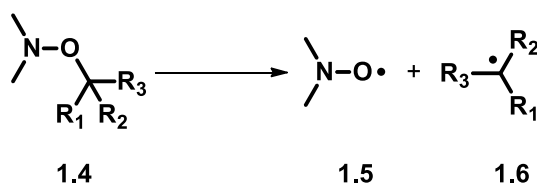


Рисунок 1.4. Энергетический профиль гомолиза алкоксиаминов и факторы, влияющие на его скорость

Хотя использование уравнения BDE как метода предсказания реакционной способности алкоксиаминов позволяет ответить на принципиальный вопрос каким образом изменится скорость реакции, он не предоставляет возможности количественно измерить изменения в скорости при модификации структуры. Более того, из-за отсутствия данных по значениям некоторых энергий существенно ограничивается применение этого подхода. Поэтому важной задачей перед исследователями стояло создание подхода к количественной оценке совокупности эффектов как в алкильной, так и нитроксильной части алкоксиамина на скорость гомолиза.

Мультипараметрический анализ структурных эффектов алкильного фрагмента. Чтобы обойти недостатки вышеописанных методов, на основе гомолиза алкоксиамина **4** было предложено уравнение всестороннего анализа (ур. 1.4),



$$\lg(k_d/s^{-1}) = \lg k_{d,0} + \rho_{RS} \cdot \sigma_{RS} + \delta \cdot \vartheta + \rho_I \cdot \sigma_I \quad (1.4)$$

где $\lg k_{d,0}$ - смещение графика по оси $\lg k_d$, σ_{RS} - константа, характеризующая стабилизацию радикала, σ_I - константа Гаммета, описывающая влияние индуктивного эффекта в алкильном фрагменте, ϑ - дескриптор стерических эффектов, $\rho_{RS}, \delta, \rho_I$ - коэффициенты, подбирающиеся эмпирическим способом [31].

Константы Гаммета для алкильных заместителей CR₁R₂R₃ (первичных, вторичных и третичных) рассчитываются согласно уравнениям **1.5-1.7**, но в основном их значения для большинства фрагментов уже известны и сведены в таблицы [54].

$$\sigma_{I,R_1CH_2} = 0.416 \cdot \sigma_{I,R_1} - 0.0103 \quad (1.5)$$

$$\sigma_{I,R_1R_2CH} = 0.297 \cdot \sum \sigma_{I,R} + 0.00482 \quad (1.6)$$

$$\sigma_{I,R_1R_2R_3C} = 0.248 \cdot \sum \sigma_{I,R} + 0.00398 \quad (1.7)$$

Для учета стерических эффектов предпочтительнее использование константы Чартона ϑ [55], а не Тафта, [56,57] поскольку она охватывает большее количество групп, и не включает влияние индуктивных эффектов. Что касается константы, характеризующую стабилизацию образующегося радикала, σ_{RS} , то ее определение основывается на эффекте стабилизации алкильного радикала (RSE), шкалу которого разработали в научной группе Rüchardt [58, 59]. Так, значения σ_{RS} вычисляются с помощью уравнения 1.8

$$\sigma_{RS} = \frac{RSE}{\Delta H_f(CH_3)} \quad (1.8)$$

То есть увеличение значений σ_{RS} обеспечивается увеличением стабилизации углерод-центрированного радикала. Важно, что этот параметр не зависит ни от индуктивных, ни от стерических эффектов.

Для вывода целевого мультипараметрического уравнения изначально строятся графики зависимости констант скорости гомолиза от каждой из констант конкретного эффекта. Низкие значения R² (0.1-0.5) побуждали рассматривать комбинации уже двух эффектов, то есть зависимость lg(k_d) от $\sigma_{RS} + \vartheta$, $\sigma_{RS} + \sigma_I$ и $\vartheta + \sigma_I$. В этих случаях R² был значительно выше (0.6-0.8), однако для уравнения, обладающего предсказательной силой, необходимо добиться значений R² ≈ 1, что было достигнуто при рассмотрении тенденции изменения скорости гомолиза от комбинации всех трех эффектов. При этом важно отметить, что уточнение констант ρ_{RS} , δ , ρ_I в уравнении происходит методом подбора до тех пор, пока среднеквадратичное отклонение не будет максимально возможным. Таким образом были получены уравнения для алкоксиаминов на основе ТЕМПО $\lg(k_d/s^{-1}) = \lg k_{d,0} + 13,9 \cdot \sigma_{RS} + 6,6 \cdot \vartheta + 13,6 \cdot \sigma_I$ и на основе SG1 $\lg(k_d/s^{-1}) = \lg k_{d,0} + 15,3 \cdot \sigma_{RS} + 7,0 \cdot \vartheta + 19,5 \cdot \sigma_I$.

Важным преимуществом мультипараметрического подхода является не только прогнозируемость, но и возможность оценить вклад для каждого конкретного эффекта, для чего используется уравнение 1.9, где X_i,- значение параметра X для i-го данного, \bar{X} - среднее арифметическое параметра X, n – количество данных, ν – степень свободы, α_X - весовой коэффициент и C_X - коэффициент параметра X в уравнении.

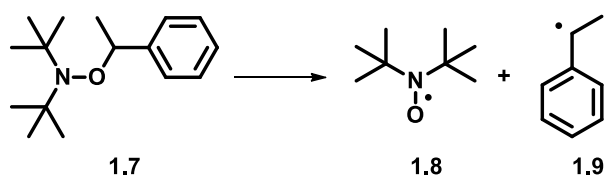
$$\alpha_X = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{v}} \quad \text{и} \quad X = 100 \times \frac{\alpha_X C_X}{\sum_i \alpha_{X_i} C_{X_i}}, \% \quad (1.9)$$

С использованием этих уравнений было выведено, что вклад каждого эффекта алкильного фрагмента алкоксиамина на основе ТЕМПО составляет $\omega_{\sigma I} = 16\%$, $\omega_{\sigma RS} = 44\%$, $\omega_{\vartheta} = 40\%$, в то время как для алкоксиамина на основе SG1 вклад всех эффектов почти равнозначен: $\omega_{\sigma I} = 35\%$, $\omega_{\sigma RS} = 34\%$, $\omega_{\vartheta} = 31\%$. [31]

Мультипараметрический анализ Тафта – Ингольда структурных эффектов нитроксильного фрагмента. Для всестороннего подхода для оценки факторов, влияющих на нитроксильный фрагмент в алкоксиамине используют уравнение 1.10. Так, стабилизация нитроксида и электронный эффект, обеспечиваемый EWG, введенной в структуру нитроксида, описывается с помощью константы σ_I , а стерические эффекты – константой Тафта E_s . [50]

$$\lg(k_d/M^{-1}s^{-1}) = \lg k_{d,0} + \delta' \cdot E_s + \rho'_I \cdot \sigma_I \quad (1.10)$$

Важно упомянуть, что пионерная работа [48] по выводу мультипараметрического уравнения для оценки факторов, влияющих на нитроксильный фрагмент, была выполнена до анализа алкильного фрагмента, поэтому на тот момент в качестве дескриптора стерических эффектов использовали константу Тафта, несмотря на то, что выше описанный параметр ϑ охватывает большее количество заместителей. В данном случае константа Тафта представляет собой сумму стерических эффектов заместителей R1 и R2 в нитроксиде, оказываемых на атомы углерода, непосредственно связанных с фрагментом N-O. Значения констант сведены в таблицы. [60,61]



Мультипараметрический подход к анализу констант скоростей применяли для алкоксиаминов, в которых в качестве алкильного фрагмента выступал стирил **1.9**. [48,49] Так, для вывода общего уравнения для начала строили зависимость констант скоростей гомолиза от каждого из дескрипторов и определяли угол наклона графика (δ' и ρ'_I), в дальнейшем, это значение служило коэффициентом перед параметром. Так, например, зависимость констант скоростей от E_s выражается линейной функцией с наклоном $\delta' = -0.91$, а для зависимости от индуктивного эффекта - $\rho'_I = -3.6$. В качестве $\lg k_{d,0}$ была использована k_d алкоксиамина **5**. В результате чего было получено уравнение (ур. 1.11)

$$\lg\left(\frac{k_d}{s}\right) = -3.6(\pm 0.28) \cdot \sigma_I - 0.91(\pm 0.04) \cdot E_S - 5.92(\pm 0.16) \quad (1.11)$$

Отрицательные значения коэффициентов в ур. 1.7 означают увеличение k_d при росте стерической нагруженности и уменьшение k_d при увеличении электроноакцепторных свойств заместителей, введенных в нитроксильный фрагмент. Кроме того, был оценен вклад каждого из эффектов: полярный – 35%, стерический – 65%.

Немаловажным оказалось исследование влияния растворителя на скорость гомолиза алкоксиаминов. Так, при первых попытках установить взаимосвязь между скоростью гомолиза и свойствами растворителя, было обнаружено, что при замене трет-бутилбензола на хлорбензол в качестве растворителя для гомолиза соединений **1.10** и **1.11** (рисунок 1.5) наблюдалось лишь незначительное увеличение констант скоростей. [62]

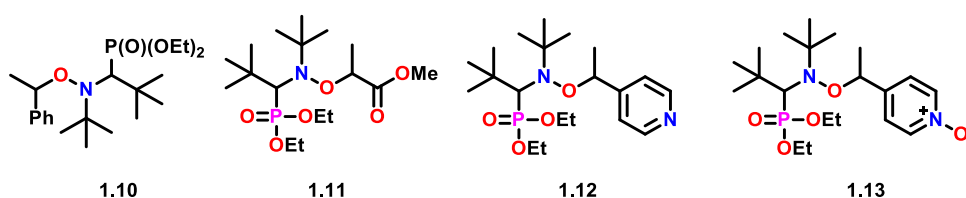


Рисунок 1.5. Алкоксиамины для исследования влияния растворителей на скорость гомолиза

Однако, при исследовании гомолиза связи C–ON химически активированных алкоксиаминов выяснилось, что скорость процесса подвержена влиянию растворителя в большей степени, чем было показано ранее [63]. Так, при изучении воздействия растворителя на гомолиз неактивированного алкоксиамина **1.12** и его производного **1.13** использовали растворители с различными параметрами: дипольными моментами μ , диэлектрическими постоянными ε , межмолекулярным давлением s , константами полярности растворителя Райхардта E_T , вязкости η , константами донора и акцептора водородной связи и константами сверхтонкого взаимодействия a_N . В ряду растворителей н-октан – н-дибутиловый эфир – TEG (триэтиленгликоль) – t-BuPh (трет-бутилбензол)– t-BuOH (трет-бутиловый спирт) – NMF (метилформамид)– DMF (диметилформамид) – EtOH (этанол) – DMSO (диметилсульфоксид) – H₂O/MeOH (смесь вода/метанол) – TFE (трифторэтанол) – H₂O (вода) наблюдались слабые эффекты растворителя как для соединения **1.12** (изменение k_d в 4–5 раз от н-октана до TFE), так и для алкоксиамина **1.13** (в 2 раза от н-октана до воды), хотя k_d для соединения **1.12** больше в 27 раз в н-октане и в 19 раз в TFE, чем для алкоксиамина **1.13**. Также важно отметить, что константа скорости гомолиза увеличивается со значениями a_N , что означает, что стабилизация нитроксида посредством сольватации является ключевым фактором. [64,65] Особое внимание заслуживает создание таких же мультипараметрических уравнений для предсказания

констант скоростей гомолиза в конкретном растворителе. Уравнения выводятся по тем же принципам, что и описаны ранее, а в качестве переменных используются дипольный момент, диэлектрическая постоянная, константа полярности растворителя Райхардта, вязкость, константа донора и акцептора водородной связи и константы сверхтонкого взаимодействия a_N . [64]

Анализ основных эффектов, оказывающих влияние на скорость гомолиза связи C-ON алкоксиаминов, показал, что это тонко контролируемый процесс. Необходимо не только подбирать условия реакции и структуры алкоксиаминов, чтоб достичь целевых скоростей, но и учитывать побочные процессы, которые могут кардинально изменить применимость того или иного алкоксиамина.

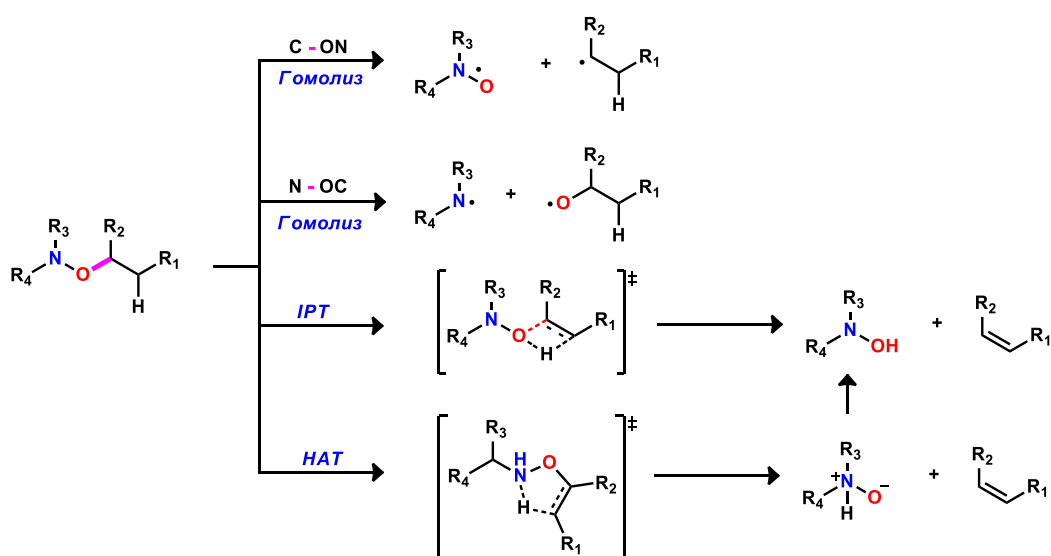


Рисунок 1.6. Возможные пути протекания реакции при воздействии нагрева на алкоксиамины

На рисунке 1.6 изображены основные побочные процессы, которые могут протекать параллельно или вместо целевого гомолиза связи C-ON [66]. Так, одним из возможных путей реакции является гомолиз связи CO-N, который реализуется при $E_{a,d}(C-ON) > 140$ кДж/моль [67]. Однако, известны примеры, когда гомолитический разрыв связи CO-N случался и при $E_{a,d}(C-ON) < 130$ кДж/моль. [68] В основном, этому процессу посвящены теоретические работы, где исследовались эффекты, регулирующие конкуренцию между гомолизом связи C-ON и CO-N. [69] Было обнаружено, что свободные энергии гомолиза NO-C и N-OC не коррелируют друг с другом, при этом гомолиз NO-C больше зависит от свойств алкильного фрагмента, а гомолиз N-OC – от структуры нитроксильного. Фактически, гомолиз связи CO-N конкурирует с гомолизом связи C-ON только тогда, когда высвобожденный алкильный радикал не стабилизирован, а

высвобожденный аминный радикал (гомолиз связи CO–N) сильно стабилизирован, (например, для производных индолина).

Кроме того, целевой гомолиз может сопровождаться реакциями меж- (НАТ) и внутримолекулярного переноса протона (ИРТ), которые долгое время не различались, поскольку в результате образуются идентичные продукты (рисунок 1.6). Однако они протекают по разным механизмам: НАТ представляет собой межмолекулярный радикальный процесс, а ИРТ - внутримолекулярный ионный.

Впервые ИРТ обнаружили Scaiano et.al. [70], а далее было показано, что ее протекание строго определяется структурой алкоксиамина.[52] Для дополнительного анализа факторов, влияющих на ИРТ, были проведены расчеты DFT, и оказалось, что ни термокинетические, ни геометрические параметры переходного состояния для ИРТ не определяются строением исходного алкоксиамина.[71]

НАТ преимущественно обсуждается в контексте нитроксид-опосредованной полимеризации, поскольку является в большей степени побочной реакцией стадии сочетания, а не гомолиза. В основном структура нитроксильного фрагмента определяет наличие и скорость НАТ, а в частности, его стерическая нагруженность [52,72]

Для уменьшения вероятности протекания побочных реакций можно контролировать не только структуру алкоксиамина, но и условия его инициации. На сегодняшний день в качестве нетрадиционных термических методов инициации предложены микроволновое излучение (рисунок 1.7А), которое позволяет ускорять реакции в 430 раз, [73,74] и воздействие переменного магнитного поля, подразумевающее использование наночастиц оксида железа, ковалентно связанных с алкоксиамином [75] (рисунок 1.7Б).

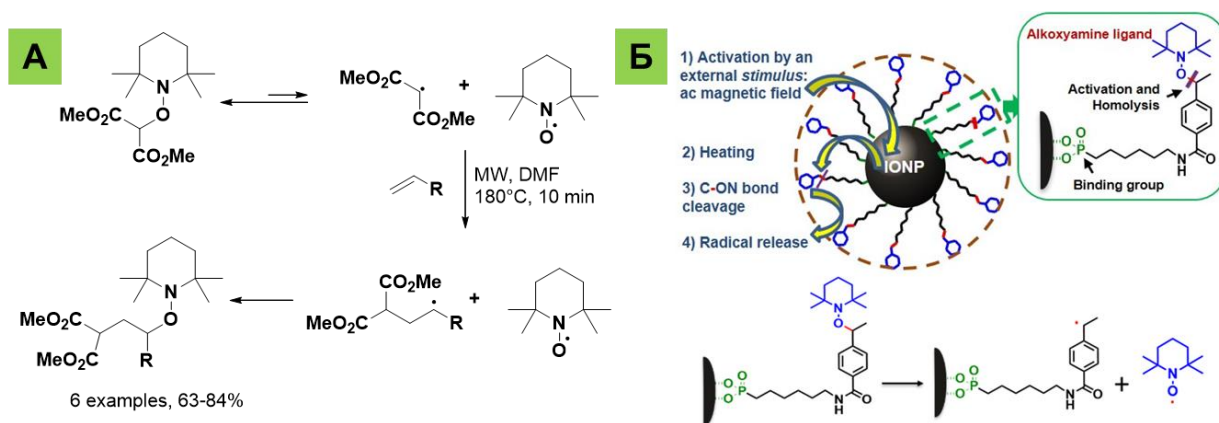


Рисунок 1.7. А – Гомолиз алкоксиамина, инициированный микроволновым излучением. Б - Схематическое изображение наночастиц Fe₃O₄ с привитым алкоксиамином и гомолиз под действием переменного магнитного поля. Перепечатано из [75] с разрешения Royal Society of Chemistry, Copyright 2023.

1.1.2. Электрическая активация

Электрическую активацию алкоксиаминов можно условно разделить на электрохимическую активацию, которая относится к использованию электрического тока для переноса электронов к субстрату или от него, и электростатическую активацию, при которой ориентированное электрическое поле ускоряет реакцию без переноса электронов.

1.1.2.1. Электростатическая активация

Связь N–O• нитроксида стабилизируется резонансом между его ковалентной и ионной формами (рисунок 1.8А), что приводит к образованию диполя. Если обеспечить воздействие внешнего электрического поля, ориентированным против этого диполя, то происходит стабилизация нитроксида, что, следовательно, будет способствовать гомолизу [76,77].

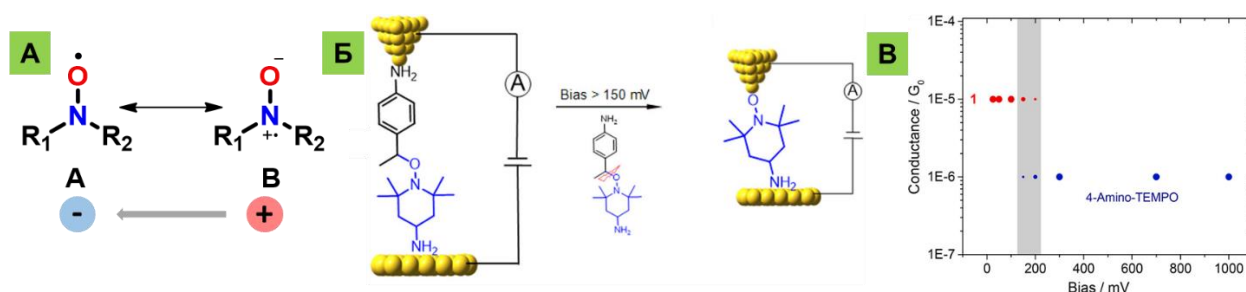


Рисунок 1.8. А – Полярность нитроксида и ориентация поля, необходимые для стабилизации радикала. Б – Схематическое изображение установки STM-BJ для эксперимента для исследования влияния внешнего электрического поля на разрыв связи C–ON. Перепечатано из [78] с разрешения American Chemical Society, Copyright 2017. В – Средние значения проводимости, отражающие образование как алкоксиамина (красный), так и соответствующего нитроксида (синий). Перепечатано из [78] с разрешения American Chemical Society, Copyright 2017

В работах Ganna Gryn'ova и Michelle L. Coote [76,77] показано, что электрическое поле можно создать введением кислотного или основного заместителя в нитроксильный фрагмент алкоксиамина. Так, например, введение карбоксилатного заместителя в ТЕМПО, способствует стабилизации радикала, тем самым ускоряя гомолиз. [79] Вышеописанные эффекты демонстрируются как экспериментами, проведенными в газовой фазе [76], так и в растворе [79–83]

Способность возникающих внутримолекулярных электрических полей инициировать гомолиз алкоксиаминов вдохновила Ciampi et al. [78] исследовать наложение внешних электрических полей как метода активации. Так, с помощью сканирующего туннельного микроскопа (STM-BJ) исследовали гомолиз 1-(1-(4-аминофенил)этокси)-2,2,6,6-тетрамethylпиперидин-4-амина (рисунок 1.8Б), который содержит аминогруппы в алкильном и нитроксильном фрагменте. При работе в полуконтактном режиме

алкоксиамин находится между наконечником STM-BJ и поверхностью золота, подвергаясь воздействию электрического поля известного направления и силы (рисунок 1.8Б). Было показано, что гомолиз происходит при напряжениях выше 150 мВ, но только тогда, когда поле направлено таким образом, чтобы электростатически стабилизировать нитроксильный радикал (рисунок 1.8В).

1.1.2.2. Электрохимическая активация

В той же работе Ciampi et.al. [78] показали, что электрохимическое окисление 2,2,6,6-тетраметил-1-(1-фенилэтокси)пиперидина приводит к мезолитическому расщеплению окисленного алкоксиамина с высвобождением радикала ТЕМПО и 1-фенилэтилкарбокатиона. Окислительное расщепление обусловлено удалением электрона со связывающей орбитали связи NO или CO алкоксиамина. Так, этот процесс может протекать по нескольким возможным путям (схема 1.3) с образованием либо: (I) нитоксида и карбокатиона; (II) алкильного радикала и оксоаммония; (III) алкоксильного радикала и нитрения или (IV) аминильного радикала и оксониевого катиона.

На основе электрохимических исследований и теоретических расчетов Michelle L. Coote et.al. [84,85] показали, что мезолиз связи C-ON (т. е. пути (I) и (II)) обычно предпочтительнее, при этом алкильные фрагменты, функционализированные электронодонорными заместителями, способствуют протеканию пути (I), а фрагменты с электроноакцепторными заместителями – протеканию пути (II). Также было показано, что замена нитроксильного фрагмента вердазильным и триазинильным радикалами увеличивает вероятность образования углерод-центрированных радикалов по пути (II) [84, 86, 87]. Некоторые алкоксиамины, как правило, содержащие плохо уходящие группы, например n-алкильные группы, устойчивы к гомолизу, [78,84], однако в этих случаях наблюдаются обратимые реакции окисления.

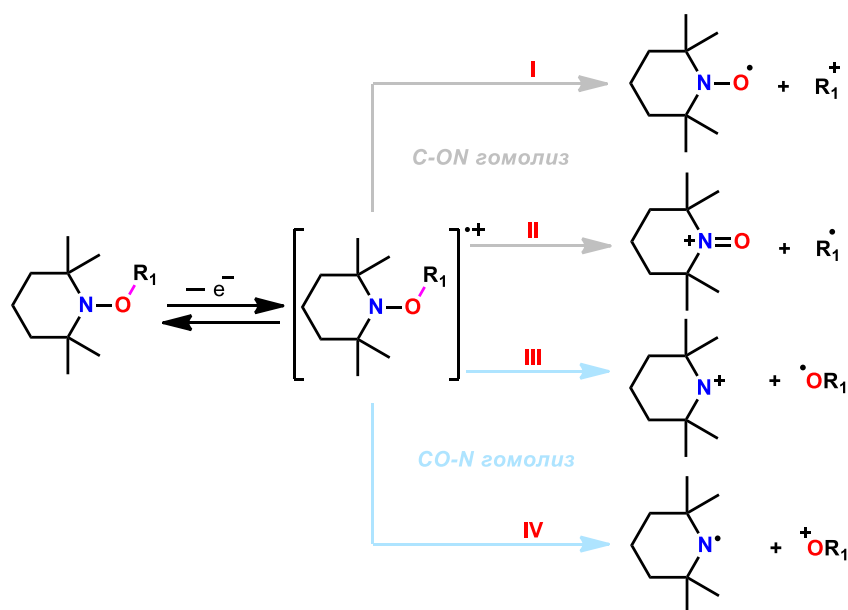


Схема 1.3. Возможные пути мезолиза алкоксиаминов под действием внешнего электрического поля

Стоит отметить, что взаимосвязь «структура – реакционная активность» в реакциях окислительного расщепления аналогична зависимостям, наблюдаемых при гомолизе. Например, окислительное расщепление особенно предпочтительно для тех алкоксиаминов, в алкильном фрагменте которого присутствует EDG, стабилизирующая образующийся карбокатион [78].

1.1.3. Фото-иницирование

1.1.3.1. Ультрафиолетовое излучение

Впервые фото-иницируемый гомолиз алкоксиаминов упоминается в работе Scaiano et.al. [88], где использовали смесь алкоксиамина и фотосенсибилизатора, который выступал в роли «посредника» для передачи энергии. Впоследствии, ученые сосредоточили свое внимание на использовании алкоксиаминов, в которых хромофор введен непосредственно в структуру (рисунок 1.9А). [89–94]

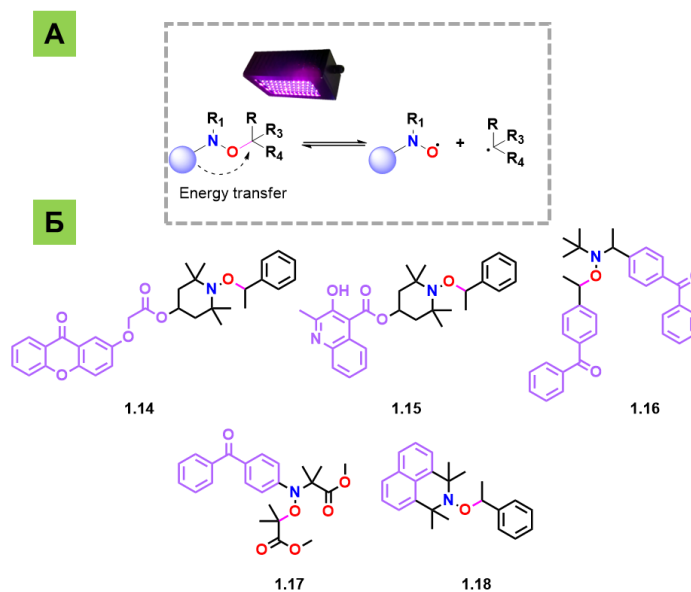


Рисунок 1.9. А – Принципиальная схема фото-инициируемого гомолиза. Б – Структуры алкоксиаминов, исследуемые в фото-инициируемом гомолизе.

Так, был изучен широкий спектр хромофор-содержащих алкоксиаминов (рисунок 1.9Б): каждое из представленных соединений подвергается реакции фото-гомолиза связи CO-N [89,90,93,94], однако, в случае алкоксиаминов **1.16** и **1.17** также наблюдается конкурентная реакция гомолиза связи N-OC. [92,95]

Особое внимание уделяется теоретическим исследованиям процесса фотоинициации гомолиза алкоксиаминов. В работе Miquel Huix-Rotllant и Nicolas Ferré [96] показано, что фото-инициируемый гомолиз включает три основных этапа (рисунок 1.10): (i) поглощение света и последующий переход хромофора из синглетного состояния в триплетное; (ii) перенос энергии в триплетном состоянии, при котором энергия возбуждения делокализуется на фрагменте алкоксиамина (диссоциативное состояние); и (iii) гомолиз связи алкоксиамина NO–C. Делокализация возбужденного состояния на алкоксиамине (а не хромофоре) является наиболее важным этапом, поскольку это необходимо для образования преддиссоциативного интермедиата. Такое превращение возможно за счет создания частичного положительного заряда на атоме азота, который, в свою очередь, вызывает планаризацию алкоксиаминной части. При этом связь N–O укорачивается, а связи O–C и C–N удлиняются.

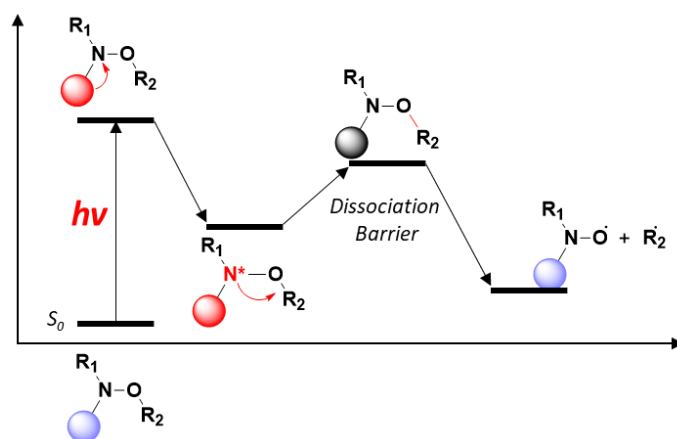


Рисунок 1.10. Энергетический профиль фото-иницируемого гомолиза алкоксиаминов

Как сказано выше, при воздействии ультрафиолетового света происходит переход молекулы в возбужденное состояние, что в дальнейшем приведет либо к гомолитическому разрыву связи C—ON с образованием нитроксида и углерод-центрированного радикала, либо к мезолизу связи [C—ON]⁺⁺ с образованием либо карбокатиона, либо углерод-центрированного радикала (схема 1.4).

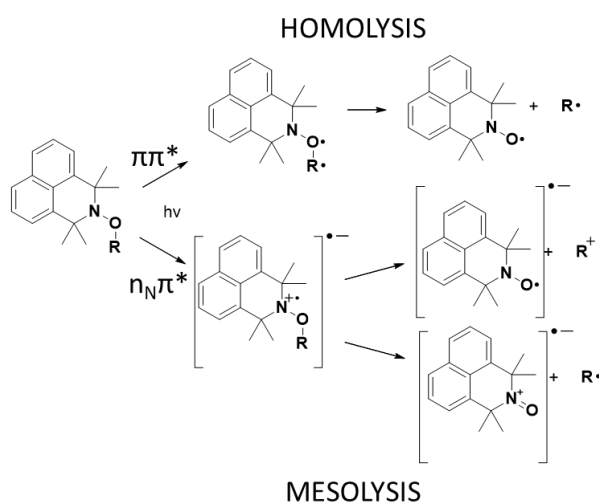


Схема 1.4. Альтернативные пути фото-иницируемого гомолиза алкоксиамина 1.18

Также важно отметить, что положение хромофора определяет не только скорость реакции, но и ее путь протекания. [97] Целевой гомолиз подразумевает стадию безызлучательного синглет-триплетного перехода (рисунок 1.11А), который происходит только в том случае, если хромофор конъюгирован со связью C—ON, как в случае соединения 1.17.

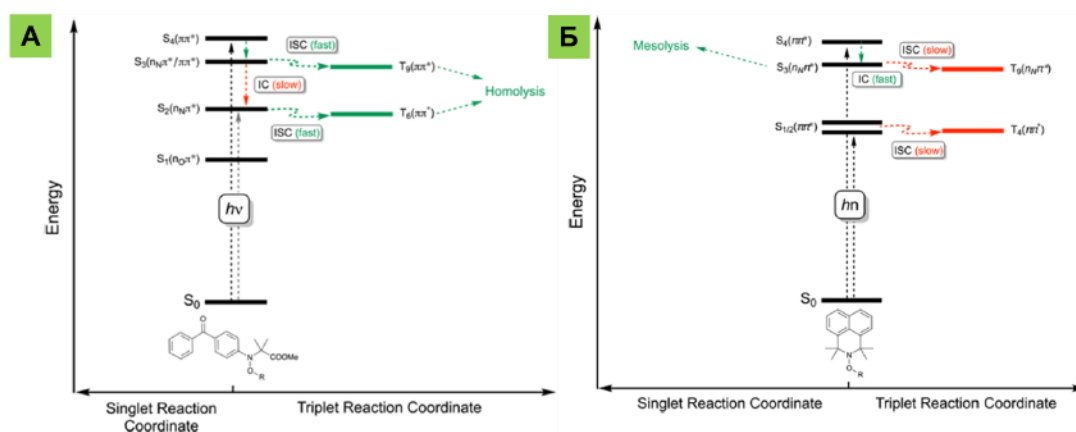


Рисунок 1.11. Упрощенная расчетная диаграмма Яблонского для А – алкоксиамина **1.17** Б – алкоксиамина **1.18**. Перепечатано из [97] с разрешения American Chemical Society, Copyright 2020

Если же хромофор не сопряжен с С-ОН связью, например, как в алкоксиамине **1.18**, то конверсия между синглетным и триплетным состояниями не происходит (рисунок 1.11Б), и реакционное состояние $\pi\pi^*$ становится недоступным. Поэтому возбужденным состоянием становится $n\pi^*$, которое способствует протеканию мезолиза. Когда углерод-центрированные радикалы образуются по любому из механизмов в присутствии мономера, то происходит инициация контролируемой радикальной полимеризации. Однако в случае генерации карбокатионов реализуется катионная полимеризация, которая приводит к образованию низкомолекулярных побочных продуктов. [97]

Интересные результаты были получены научной группой Lalevée [98]. Ими было продемонстрировано, что алкоксиамины способны гомолизироваться под действием излучения инфракрасного лазера CO_2 (рисунок 1.12). Если при УФ-облучении происходит переход между электронными уровнями, то при ИК-излучении (облучение CO_2 -лазером) – между двумя колебательными уровнями. В отличие от ультрафиолетового света, воздействие которого имеет фотохимическую природу, применение CO_2 -лазера представляет собой фототермическое облучение, при котором инфракрасное излучение вызывает локальный нагрев и приводит к классическому термоллизу алкоксиаминов.

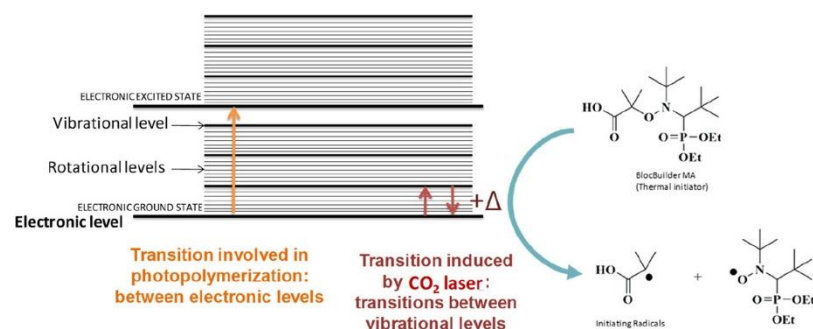


Рисунок 1.12. Инициация гомолиза алкоксиаминов воздействием инфракрасного излучения. Перепечатано из [98] с разрешения American Chemical Society, Copyright 2020

1.1.3.2. Энергия плазмонного резонанса

Одним из перспективных подходов к созданию новых материалов, модифицированных полимерами, является поверхностно-иницированная контролируемая радикальная полимеризация. [99] В данном случае, инициатор иммобилизуется на поверхность некоторого объекта (например, пластины, нано- или микрочастицы), а полимеризация осуществляется непосредственно воздействием температуры или света. Однако особое внимание привлекают такие поверхности, которые были бы способны самостоятельно инициировать гомолиз под действием внешних стимулов. Одним из вариантов такого подхода к активации является возбуждение плазмона (локализованного или плазмон-поляритона) на поверхности наноматериалов, изготовленных из благородных металлов. [100] Так, энергию плазмонного резонанса можно успешно применять для радикальной полимеризации на поверхности плазмон-активных субстратов. [101–103]

Первая попытка реализовать плазмон-иницируемую NMP (PI-NMP) подразумевала использование золотой решетки с ковалентно присоединенными алкоксиаминами (рисунок 1.13А). [104] Этот метод позволил провести полимеризацию в мягких условиях с использованием инфракрасного лазера при комнатной температуре.

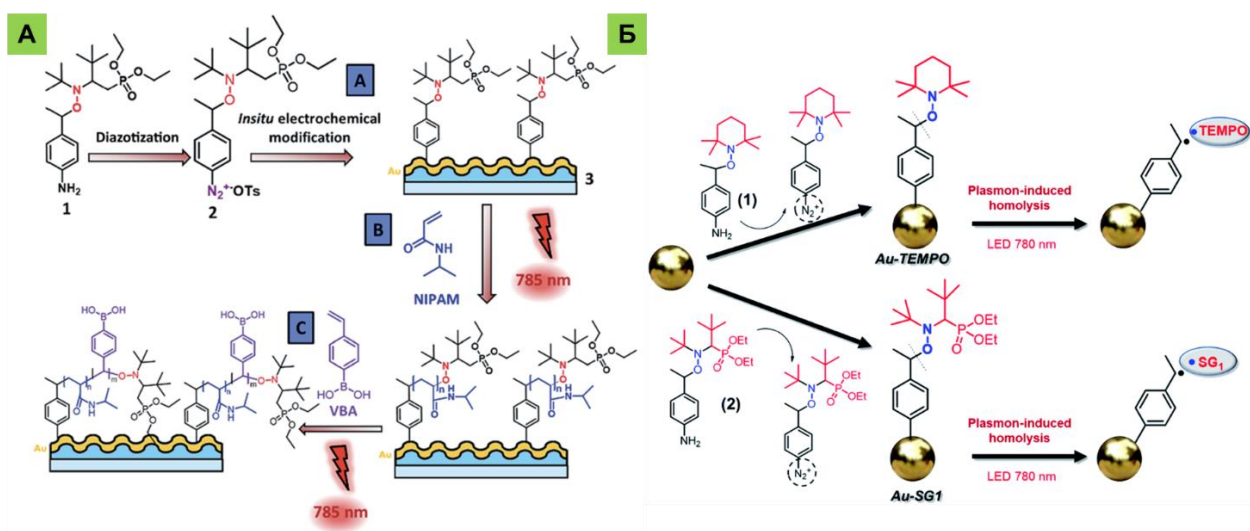


Рисунок 1.13. А – Получение блок-сополимера *pVBA-pNIPAM* с помощью *PI-NMP*. Перепечатано из [104] с разрешения *Royal Society of Chemistry, Copyright 2019*. Б – Подход к исследованию плазмон-иницируемого гомолиза. Перепечатано из [105] с разрешения *Royal Society of Chemistry, Copyright 2021*

Положительные результаты *PI-NMP* послужили основой для подробного исследования кинетических параметров плазмон-иницируемого гомолиза привитых на поверхность алкоксиаминов посредством образования ковалентной связи углерод – золото (рисунок 1.13Б). [105] Когда поверхность *Au* подвергается световому облучению с длиной волны, соответствующей плазмонному резонансу, происходит возбуждение плазмона, что приводит к гомолизу связи $C-O-N$ с высвобождением алкильного радикала и нитроксида (рисунок 1.13Б). Следует отметить, что кинетические особенности гомолиза алкоксиамина дают возможность оценить тепловые и нетепловые эффекты плазмона. В приведенных экспериментах использовались два типа алкоксиамина: на основе радикала *TEMPO* и *SG1*, анализ кинетических параметров гомолиза которых позволил сделать вывод о нетепловых эффектах плазмона. Так, скорость реакции плазмон-иницируемого гомолиза, проводимого при комнатной температуре, эквивалентна скорости термического гомолиза при $96\text{ }^{\circ}\text{C}$ для алкоксиаминов на основе *SG1* и $118\text{ }^{\circ}\text{C}$ для *TEMPO*-алкоксиаминов (рисунок 1.13Б). Такая разница температур для молекул, прикрепленных к одной и той же наночастице, не может быть описана только плазмонным тепловым эффектом.

1.2. Химическая активация

Химическая активация тесно связана с классическим термолизом, поскольку ее основная цель – уменьшение энергии активации гомолиза посредством химических трансформаций. Так, реакционная способность алкоксиаминов значительно изменяется при протонировании/депротонировании, окислении, комплексообразовании, образовании водородных связей и множестве других химических реакций.

1.2.1. Протонирование/депротонирование

Выше уже упоминалось (раздел 1.1.2.1), что протонирование/депротонирование кислотных/основных функциональных групп в структуре алкоксиамина может генерировать внутренние электрические поля, влияющие на относительную стабильность алкоксиамина и продуктов его расщепления, тем самым открывая возможность использования изменения рН для активации гомолитических реакций.

Влияние протонирования/депротонирования как на алкильный [82], так и на нитроксильный [83] фрагменты впервые обнаружили в своих работах Багрянская Е.Г. и S.R.A. Marque в 2011 году. Очевидно, что найденный способ активации/деактивации гомолиза объясняется изменением электроноакцепторных свойств заместителей, находящихся в определенной части алкоксиамина. Если рассматривать нитроксильный фрагмент, то при протонировании происходит увеличение электроноакцепторных свойств, что приводит к повышению электроотрицательности атома кислорода χ_O , а это, в свою очередь, способствует увеличению значения BDE, тем самым замедляя скорость реакции. Кроме того, происходит дестабилизация образующегося нитроксида, что увеличивает энергию TS [46,47,49], что также подтверждается теоретическими расчетами [76,106].

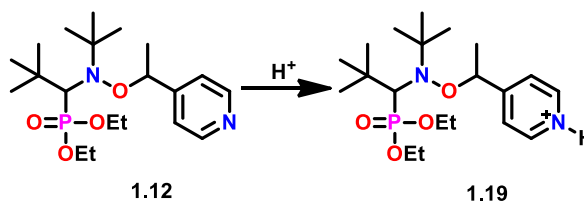


Схема 1.5. Протонирование алкоксиамина

Протонирование алкильного фрагмента, напротив, увеличивает скорость гомолиза вследствие того, что на атоме углерода в *ипсо*-положении делокализуется положительный заряд, который образуется на атоме азота (схема 1.5). Это приводит к повышению значения электроотрицательности χ_C на атоме углерода связи C-ON, тем самым ослабляя эту связь, что в последствии ускоряет реакцию. [39,63,107]

1.2.2. Активация дополнительной химической модификацией

Структуру алкоксиамина можно модифицировать также *in situ* путем химической трансформации одного из его заместителей с последующим гомолизом. К таким активирующим превращениям можно отнести: окисление, кватернизацию, комплексообразование. [108] Однако все обсуждения влияния этих реакций сводится к объяснению эффектов стабилизации, поляризации и стерической напряженности как алкоксиамина, так и образующихся радикалов. На рисунке 1.14 представлены структуры

алкоксиаминов с различными заместителями в алкильных фрагментах, а также относительные константы скорости гомолиза (k_d для алкоксиамина **1.12** приняты за 1).

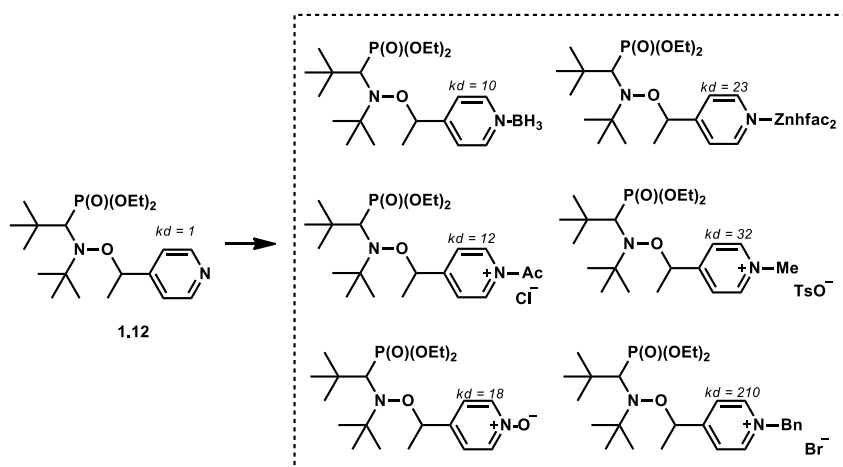


Рисунок 1.14. Трансформации алкоксиамина, приводящие к увеличению скорости гомолиза

Нитроксильный фрагмент можно активировать превращениями, направленными на увеличение электронодонорных свойств заместителя (рисунок 1.15). Так, например, при переходе от сложноэфирной группы к карбоксилатной происходит увеличение k_d , а формальное восстановление $-\text{COOMe}$ до спирта позволит увеличить k_d в 16 раз. [41]

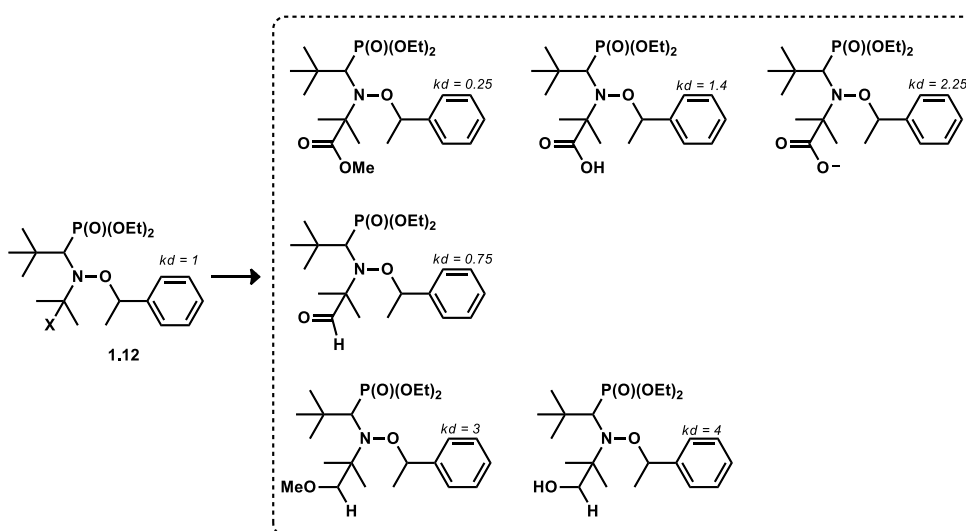


Рисунок 1.15. Трансформации нитроксильного фрагмента, приводящие к изменению скорости гомолиза

Также известен подход, подразумевающий проведение реакции 1,3-диполярного присоединения алкенов, превращающий нитроалкоксиамин в бициклическое производное (рисунок 1.16А). [109,110] Действительно, превращение высокополярного нитроалкоксиамина **1.20** в крайне стабильные циклические бис-алкоксиамины **1.21** приводит к резкому уменьшению полярности нитроксильного фрагмента, и, как следствие, к резкому увеличению k_d .

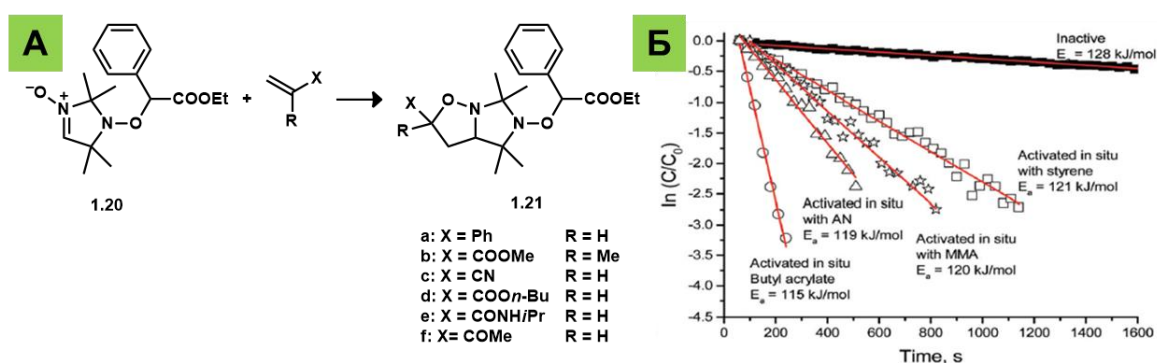


Рисунок 1.16. А – Реакция 1,3-диполярного присоединения алкенов к **1.20**. Б – Кинетические данные гомолиза бициклических алкоксиаминов. Перепечатано из [109] с разрешения Royal Society of Chemistry, Copyright 2019

Представленные варианты модификации иллюстрируют концепцию создания новых алкоксиаминов как безопасных инициаторов, не требующих особых условий для хранения. Так, например, реакция 1,3-диполярного присоединения способствует переходу *in situ* от стабильного алкоксиамина ($t_{1/2} = 40$ мин при 100°C для соединения **1.21a** на рисунке 1.16Б) к потенциальному инициатору NMP ($t_{1/2} = 37$ с при 100°C для **1.21d**).

1.2.3. Нековалентные взаимодействия

О влиянии внутримолекулярных водородных связей (ИВ) на скорость гомолиза алкоксиамина впервые сообщили Matyjaszewski et al.. [111]

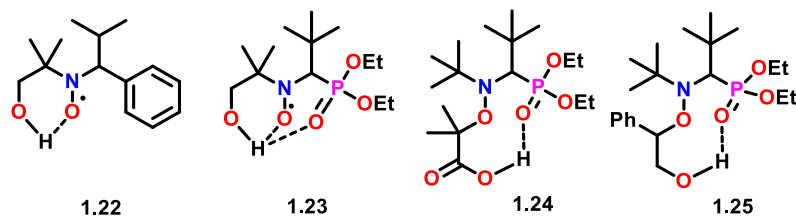


Рисунок 1.17. Структуры алкоксиаминов, в которых присутствуют внутримолекулярные водородные связи

ИВ могут быть реализованы в алкоксиаминах двумя способами (рисунок 1.17): стабилизация нитроксида посредством взаимодействия гидроксильной [44,112] или фосфорной [113] группы и фрагмента N-O (структуры **1.22** и **1.23**); или же между алкильным фрагментом и нитроксильным (структура **1.24** и **1.25**). [114] Если первый способ способствует протеканию гомолиза, поскольку происходит стабилизация нитроксида [112,113], то второй – значительно замедляет процесс, так как происходит стабилизация исходного алкоксиамина, кроме того, в данном случае гомолиз подразумевает участие связи C-ON и $\text{CON}\cdots\text{O}=\text{P}$. [114]

Когда присутствуют ИВ, изменение полярности растворителя активирует/ингибирует гомолиз за счет усиления или разрушения водородных связей.

Например, в неполярном растворителе соединения **1.25** ИВ уменьшают скорость гомолиза, но в случае использования полярного растворителя происходит 7-кратное увеличение k_d , поскольку ИВ разрушаются. [114] Однако в основном влияние растворителя на гомолиз нейтральных алкоксиаминов, как правило, очень мало (около 5 кДж/моль). [115]

1.2.4. Активация одноэлектронным переносом

По аналогии с электрохимическим окислением, (см. раздел 1.1.2.2) окислительное расщепление алкоксиаминов может осуществляться в присутствии окислителей. В 2016 году Knowles et.al. [116] использовали фоторедокс-катализатор на основе иридия для окисления ряда алкоксиаминов и показали, что в ходе этого процесса происходит мезолиз с образованием нитроксида и карбокатиона, которые могут быть перехвачены нуклеофилами (рисунок 1.18).

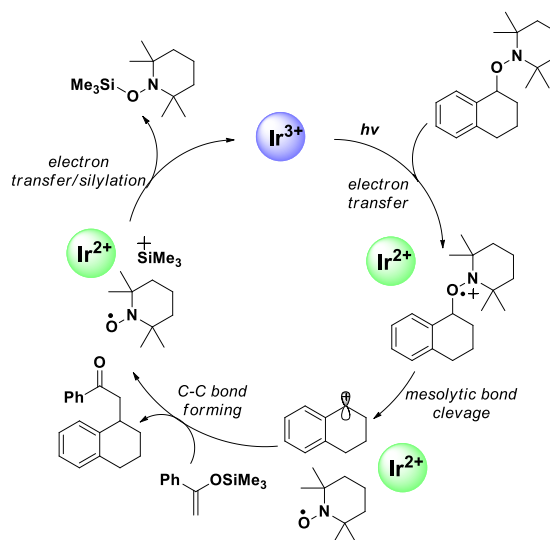


Рисунок 1.18. Каталитический цикл, описывающий процессы одноэлектронного восстановления/окисления в сочетании с мезолизом алкоксиамина

Кроме нового подхода к инициации гомолиза, Knowles et.al. продемонстрировали применимость этого процесса в химическом синтезе, предоставив примеры образования связей C-C, C-N и C-O.

В 2021 году Audran et.al. [117] продемонстрировали, что окисление алкоксиамина можно также осуществлять в отсутствие света и/или электричества, используя вместо этого оксид свинца (IV). Так, в присутствии PbO_2 конверсия алкоксиамина в соответствующий нитроксид достигает 95% за 20 с. Таким образом, возможны три пути фрагментации (схема 1.6): (A) мезолиз с образованием оксаммония и соответствующего бензильного радикала; (B) мезолиз с образованием SG1 и карбокатиона; и (C) β -фрагментация феноксильного радикала вследствие отщепления протона из промежуточных катион-

радикалов с образованием SG1 и семихинона. Только пути (B) и (C) могут объяснить высокий уровень превращения исходного алкоксиамина в SG1.

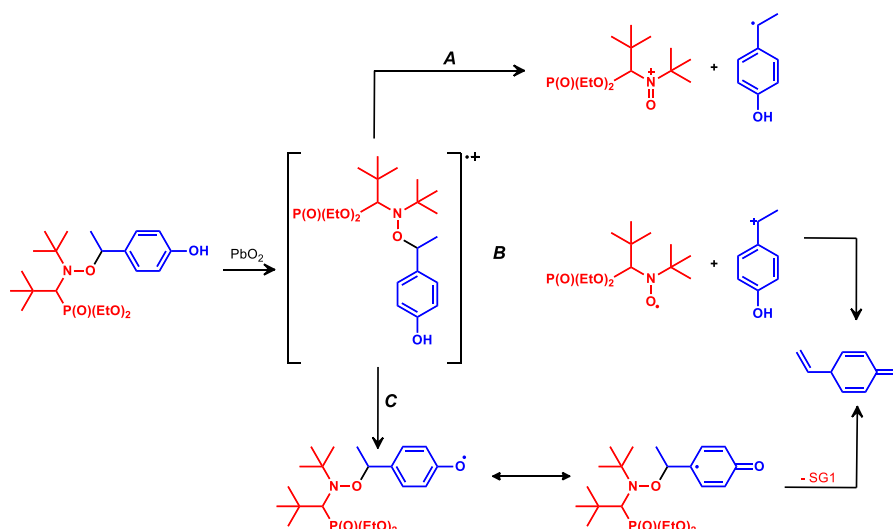


Схема 1.6. Возможные пути распада алкоксиамина в присутствии диоксида свинца (IV)

1.3. Биологическая активация

Алкоксиамины также зарекомендовали себя как возможные агенты для ФДТ и тераностики [8,12,118], и помимо воздействия света их гомолиз может быть инициирован непосредственно *in vitro/in vivo*. Биологические процессы, происходящие в клетке, сопровождаются переносом электронов, гликолизом, липолизом, протеолизом и т.д., которые могут активировать/дезактивировать гомолиз алкоксиамина. Так, в данном случае подразумевается использование алкоксиаминов, функционализированных определенным пептидом, который подвергается протеолизу конкретной аминокислотной последовательности. Протеолиз будет инициировать гомолиз только в том случае, если он будет происходить в звене определенной аминокислотной последовательности P₄, которая непосредственно связана с алкоксиамином, (схема 1.7) и независимо от последующих групп P₂ и P₃ в пептидной последовательности.

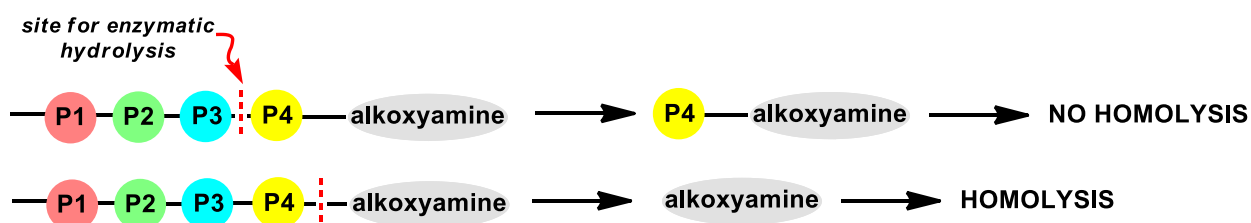


Схема 1.7. Принципиальный подход к биологической активации алкоксиамина

После протеолиза происходит химическая трансформация алкоксиамина, которая активирует спонтанный целевой гомолиз.

Активация, связанная с протеолизом – протонированием, происходит в три ключевых этапа: [119] 1) гидролиз исходного пептида, 2) протонирование алкоксиамина и 3) гомолиз с образованием нитроксида и алкильного радикала. Например, исходный субстрат **1.26**, представленный на схеме 1.8, содержит в структуре пептидную последовательность, которая гидролизуется ферментами химотрипсином или субтилизином А с получением активированного алкоксиамина **1.27**. Находясь в протонированной форме, алкоксиамин легко подвергается гомолизу связи C-ON.

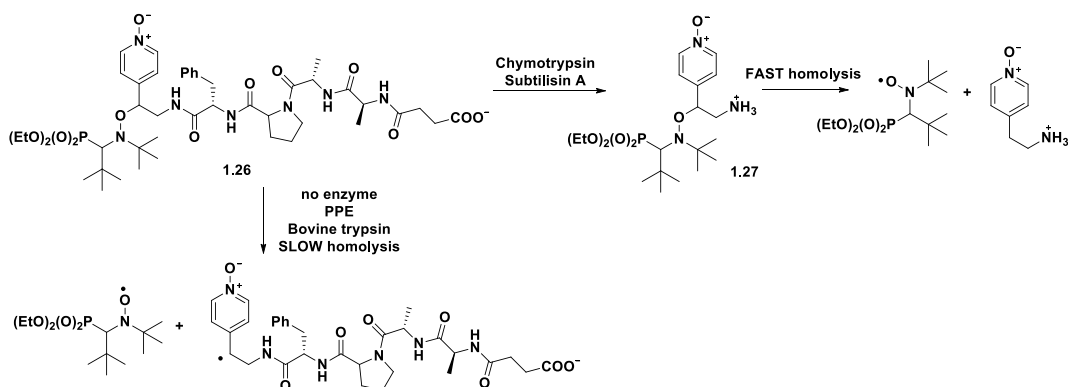


Схема 1.8. Активация гомолиза протеолизом в присутствии химотрипсина и субтилизина А.

Весьма интересным оказался результат гомолиза алкоксиамина **1.26** в присутствии ферментов трипсина или свиной панкреатической эластазы. Эти энзимы не способствуют гидролизу пептидной последовательности в соединении **1.26** (схема 1.8), а вместо этого инициируют гомолиз исходного алкоксиамина **1.26**.

Более эффективным подходом к энзимной активации гомолиза оказался протеолиз с последующим гидролизом [120] (схема 1.9). Данный метод подразумевает гидролиз ацетатной группы в алкоксиамине **1.28** в присутствии субтилизина А с образованием соответствующего ацетала **1.29**, который далее спонтанно вновь гидролизуется в альдегид **1.30**, что инициирует гомолиз. Стоит отметить, что скорость гомолиза настолько высока, что позволяет превратить половину алкоксиамина в соответствующие нитроксид и алкильный радикал менее чем за 500 секунд. [120]

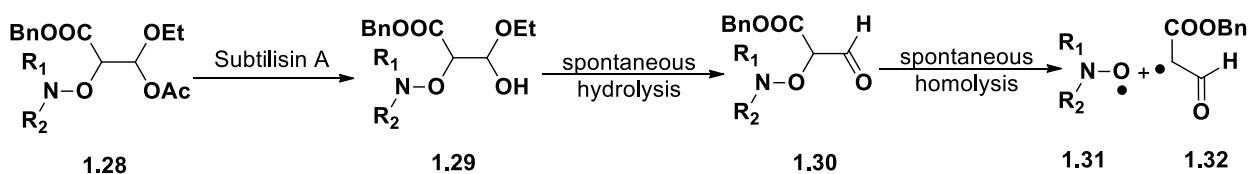


Схема 1.9. Предполагаемый путь активации гомолиза, инициированного субтилизином А.

Таким образом, рассмотренный выше литературный обзор демонстрирует возможности контроля скорости образования стабильных органических радикалов, в частности, нитроксидов, а также углерод-центрированных радикалов посредством

гомолиза связи C-ON. Управлять кинетикой реакции можно не только варьируя структуру алкоксиамина, но и подбирая источник активации реакции. Всеобъемлющий анализ факторов, определяющих константу скорости гомолиза алкоксиаминов, теоретически, может быть применим для всех производных стабильных органических радикалов, однако отсутствие подобной информации открывает безграничные возможности для исследования подобных соединений и поиска их потенциального применения как альтернативу алкоксиаминам.

Глава 2. Гомолитический разрыв слабых ковалентных связей в реакциях образования нитроксидных, алкильных и вердазильных радикалов

Как было показано в литературном обзоре, использование гомолиза слабых ковалентных связей не ограничивается лишь только органическим синтезом, [121] он находит широкое применение в самых различных областях науки и техники. Так, с его помощью можно решить проблему создания новых «умных» полимерных материалов [122] или же расширить арсенал инструментов, направленных на борьбу с онкологическими заболеваниями. [8,123] Контролируемое образование радикалов посредством гомолиза слабых ковалентных связей требует всестороннего анализа не только факторов, определяющих его кинетические параметры, но и поиска новых соединений, способных генерировать радикальные центры, а также немаловажной задачей является поиск новых эффективных, универсальных, экологичных и селективных методов инициации гомолиза, на что и направлено настоящее исследование. По этой причине, данное исследование сконцентрировано как на поиске новых прекурсоров для генерирования радикальных частиц, так и на поиске методов их иницирования.

2.1. 2,4,5,6-замещенные-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразинан-3(2H)-оны как источник вердазильных и углерод-центрированных радикалов

Как следует из литературного обзора, исследование кинетических параметров гомолиза алкоксиаминов и факторов, оказывающих существенное влияние на скорость процесса, позволяет расширить спектр применения как самих алкоксиаминов, так и в принципе реакций гомолиза лабильных связей. Однако, несмотря на почти всеобъемлющий анализ параметров, которыми можно контролировать скорость гомолиза через структуру алкоксиамина, остается открытым вопрос о применимости полученных закономерностей для других соединений. К таким можно отнести N-алкилированные производные 6-оксовердазильных радикалов – 2,4,6-три(гет)арил-5-(1-(гет)арилэтил)-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-оны (алкилвердазины или **AlkVz**). Вышеприведенные соединения являются родственными с алкоксиаминами с той лишь разницей, что вместо нитроксидного радикала в структуре соединений находится вердазил. Гомолиз связи C-N в алкилвердазилах позволяет получать стабильный вердазильный и углерод-центрированный радикалы [124], что по аналогии с алкоксиаминами может быть использовано в контролируемой радикальной полимеризации [125–127]. Так как кинетика гомолиза этих соединений систематически ранее не изучалась, а единственным примером исследования гомолиза **AlkVz** является работа, демонстрирующая возможность управления энергией активации

посредством комплексообразования, [124] применение N-алкилвердазилов представляется весьма ограниченным.

Из литературного обзора нами было выяснено, что на реакционную способность алкоксиаминов оказывают влияние как функциональные группы (FG) в нитроксидной части, так и заместители в алкильном фрагменте (схема 2.1А). Аналогично, структуру алкилвердазила условно можно разбить на две составляющие, причем можно заключить, что закономерности, найденные для алкильной части алкоксиаминов можно напрямую перенести на рассматриваемые нами субстраты. В свою очередь, природа стабилизации вердазильных радикалов существенно отличается от нитроксидов [128], поэтому предсказание реакционной способности алкилвердазилов становится невозможным на основании уже найденных закономерностей. С целью сравнительного анализа влияния структуры радикала на энергию активации и частотный фактор гомолиза алкилвердазилов мы сфокусировались на реакции, приведенной на схеме 2.1Б.

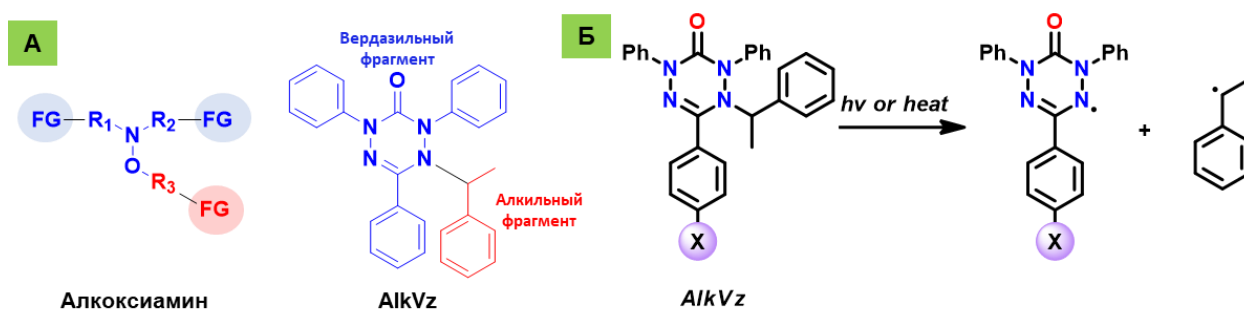


Схема 2.1.А – Структура алкоксиамина и AlkVz. Б – Схема гомолиза алкилвердазилов AlkVz

В представленном исследовании мы изучали ряд алкилвердазилов, функционализированных различными по электронным эффектам заместителями в структуре вердазильной части. Полученные соединения позволят нам оценить влияние эффектов стабилизации и делокализации электронной плотности на прочность связи C-N. Стоит отметить, что варьирование заместителей будет осуществляться только в *para*-положении C3-фенильного кольца, поскольку синтез *ortho*-изомеров синтетически осложнен, а влияние заместителя в *meta*-положении глобально не отличается от *para*-изомера. [128]

Синтез алкилированных вердазильных радикалов (AlkVz)

Первой задачей на пути поиска закономерностей, определяющих скорость гомолиза, являлась разработка методов получения целевых алкилированных вердазильных радикалов **1**. Поскольку в центре внимания оказались только полярные и стабилизационные

эффекты, поэтому мы ограничились только теми заместителями, которые проявляют различные электронные эффекты: $-\text{OCH}_3$ выступает в роли электронодонорной группы, а $-\text{NO}_2$ – электроноакцепторной.

Так, в качестве исходного соединения для получения AlkVz **2.1** были выбраны гидразоны **2.2**, которые вовлекались в реакцию с фосгеном, генерируемого *in situ* из гексахлордиметилкарбоната, с образованием соответствующих α -хлоркарбонилон **2.2**. Далее, соединение **2.2** вступало в реакцию циклизации с участием фенилгидразина, в результате чего были получены тетразиан-3-оны **2.4**. 6-Оксовердазильные радикалы (**Vz**) **2.5** были синтезированы посредством реакции окисления гексацианоферратом (III) калия в двухфазной системе вода-хлористый метилен. Стоит отметить, что разработанная схема синтеза позволяет получать как целевые, так и промежуточные продукты с высокими выходами (Таблица 2.1).

Таблица 2.1. Выходы синтезированных AlkVz **2.1** и их полупродуктов

a: X=OCH₃; б: X=H; в: X=NO₂

	Выход 2.3 , %	Выход 2.4 , %	Выход 2.5 , %	Выход 2.1 , %
а: X = -OCH₃	85	87	73	90
б: X = -H	93	93	94	91
в: X = -NO₂	91	89	94	80

Особое внимание уделялось последней стадии, которая реализовывалась с помощью реакции радикального присоединения с переносом атомов (АТРА). В литературе существует пример участия 1,3,5-триарил-6-оксовердазильных радикалов в данном типе превращений [129], однако попытка синтеза нитро-содержащего AlkVz с использованием опубликованного метода не увенчалась успехом, поэтому перед нами встала задача поиска релевантной синтетической процедуры для получения целевых соединений.

Изначально, нами была апробирована каталитическая система, которая широко применяется для алкилирования стабильных радикалов [129,130], подразумевающая использование трифторметансульфоната меди (II) и 4,4'-дитрет-бутил-2,2'-дипиридила в качестве лиганда. Однако, в таких условиях целевые соединения образовывались лишь в следовых количествах в смеси с большим количеством побочных продуктов. Далее, нами использовалась другая «классическая» система для реакции АТРА (медь/ бромид меди (I)/

пентаметилдиэтилентриамин (PMDTA)), которая позволила получить алкилированные вердазины **2.1** с практически количественными выходами. Структура всех полученных соединений была подтверждена комплексом физико-химических методов исследований: УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопий, масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный анализ. Для соединений с неспаренным электроном вместо метода ЯМР был применен метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР).

Термо-иницируемый гомолиз C-N связи в алкилвердазилах

Уравнение Аррениуса описывает поведение субстратов при различных температурах в зависимости от частотного фактора реакции и энергии активации реакции, поэтому для оценки кинетических параметров гомолиза связи C-N в AlkVz **2.1**, а также влияния полярных и стабилизационных эффектов, нами был исследован термолиз при различных температурах. Реакцию проводили в ампуле, помещенной непосредственно в резонатор спектрометра электронного парамагнитного резонанса, снабженного термопарой для контроля температуры. Исследуемый алкилвердазил растворяли в трет-бутилбензоле, таким образом, чтобы конечная концентрация раствора составляла 10^{-2} М. Выбор величины концентрации определялся комбинацией растворимости AlkVz **2.1** и чувствительности прибора. Важно отметить, что гомолиз является обратимой реакцией при условии отсутствия спиновых ловушек, поэтому в нашем случае реакция происходила в присутствии кислорода для перехвата образующегося углерод-центрированного радикала, что способствовало, тем самым, смещению равновесия системы в сторону образования радикалов и позволяло отслеживать концентрацию радикальных центров исключительно по интенсивности сигнала, соответствующего вердазильному радикалу **2.5**.

Диапазон исследуемых температур составлял 90-130 °С, поскольку ниже 90 °С скорость процесса была настолько низкой, что наблюдалось только следовое количество радикала, а выше 130 °С – образующийся вердазил **2.5** подвергался деградации. Так, на примере самого активного вердазила **2.5в** было показано снижение концентрации радикальных центров на 4 % при воздействии температуры 135 °С в течение 3 часов. Более того, при повышении температуры наблюдается незначительное испарение растворителя, что также искажает действительную концентрацию радикала.

Вследствие того, что скорость гомолиза алкилированных вердазильных радикалов многократно меньше, чем алкоксиаминов, то целесообразным оказался подход к определению константы скорости по начальному наклону графика зависимости концентрации от времени. Так, гомолиз проводился в течение 60 минут, регистрация

спектров ЭПР проводилась каждые 90 секунд (рисунок 2.1А). Мольная концентрация вердазилов в ампуле определялась через отношение интегральных интенсивностей сигнала исследуемого образца и образца сравнения с точно известной концентрацией радикальных центров. Константы скоростей определяли по уравнению 2.1, использующееся для метода «начального наклона» [4,53], а частотный фактор реакций и энергии активации вычисляется с использованием уравнения Аррениуса, линейризация которого позволяет графически определить необходимые параметры (уравнение 2.2).

$$\frac{c[Vz]_t}{c[Vz]_\infty} = k_d \cdot t \quad (2.1)$$

$$k_d = \ln A - \frac{E_a}{RT} \quad (2.2)$$

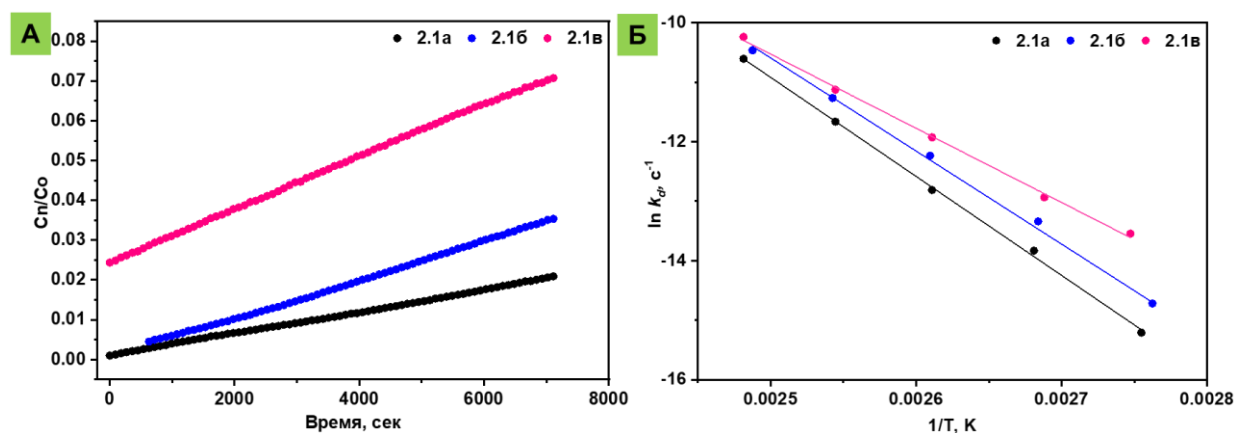


Рисунок 2.1. А – Кинетика гомолиза связи C-N в AlkVz **2.1a-в** при 110°C в трет-бутилбензоле. Б – Кривые Аррениуса для AlkVz **2.1a-в**.

Все вычисленные значения представлены в таблице 2.2. Важным наблюдением оказалось значительное снижение активационного барьера гомолиза в случае нитро-замещенного алкилвердазила **2.1в** относительно незамещенного **2.1б**, напротив, при введении электронодонорного заместителя наблюдалось замедление реакции.

Таблица 2.2. Параметры активации и константы скоростей гомолиза C-N связи для соединений **2.1a-в** в диапазоне температур 90-130°C.

AlkVz	T, °C ^a	k _d (10 ⁻⁷ с ⁻¹) ^б	A (с ⁻¹) ^в	E _a (кДж/моль) ^в
2.1a	90	2.5	2.0 · 10 ¹³ ± 2.3 · 10 ³	138.3 ± 2.6
	100	9.8		
	110	27.0		
	120	86.0		
	130	250.0		
2.1б	90	4.2	2.0 · 10 ¹² ± 2.8 · 10 ³	130.0 ± 3.2
	100	16.0		
	110	49.0		
	120	130.0		
	130	290.0		

Продолжение таблицы 2.2

AlkVz	T, °C ^a	k_d (10^{-7} c^{-1}) ^b	A (c^{-1}) ^b	E_a (кДж/моль) ^b
2.1в	90	13.0	$9.0 \cdot 10^8 \pm 2.3 \cdot 10^3$	103.6 ± 2.6
	100	24.0		
	110	66.0		
	120	150.0		
	130	360.0		

^a Погрешность в определении температуры ± 1 °C. ^b Вычислены с помощью ур 2.1.

^b Вычислены с помощью ур 2.2.

Если сравнивать полученные результаты для соединения **2.1в** при 120 °C с единственным известным в литературе примером гомолиза алкилированного вердазила **2.6** и его активированным производным **2.6-Ru(hfac)₂** (рисунок 2.2) [124], то наиболее активный из синтезированного нами ряда AlkVz **2.1в** гомолизуется медленнее в 30 раз по сравнению с **2.6-Ru(hfac)₂** и в 1.5 раза быстрее относительно алкилвердазила **2.6**. При сравнении с k_d наиболее распространенного и изученного алкоксиамина **2.7**, [131] оказалось, что k_d AlkVz **2.1в** в 35 раз меньше.

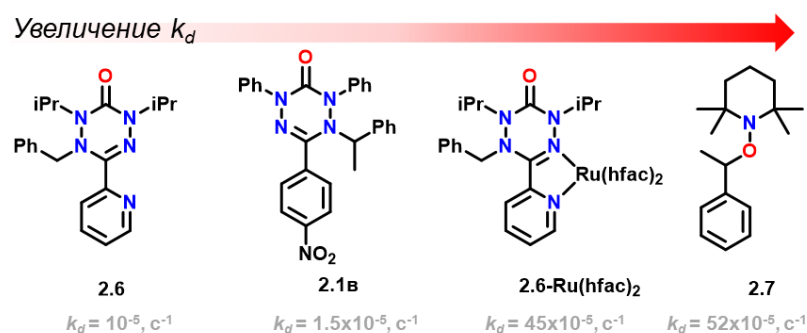


Рисунок 2.2. Сравнение констант скоростей гомолиза при 120 °C алкилвердазила **1в** с известными аналогами

Как и в случае гомолиза алкоксиаминов, [31] предполагается, что на скорость гомолиза связи C–N AlkVz оказывают влияние три основных эффекта: стабилизация образующихся радикалов, электронный эффект заместителя (наличие электронодонорных или акцепторных групп) и стерическая деформация в обоих фрагментах. Поскольку структуры **2.1а–в** отличаются только заместителем в *para*-положении C3-фенильного кольца в вердазильном фрагменте и эти заместители не оказывают различное стерическое напряжение, то в нашем случае рассматриваются только эффекты делокализации электронной плотности и стабилизации.

В литературном обзоре нами было показано, что влияние электронных эффектов на прочность связи C–N может описываться уравнением 2.3, предложенным L. Pauling, [46]

$$\text{BDE}(\text{N} - \text{C}) = \frac{1}{2}(\text{BDE}_{\text{N}-\text{N}} + \text{BDE}_{\text{C}-\text{C}}) + \alpha(\chi_{\text{N}} - \chi_{\text{C}})^2 \quad (2.3)$$

где энергия разрыва связи C-N представлена суммой членов, характеризующих энтальпийный и полярный эффекты. Последний выражается квадратом разности электроотрицательностей χ атомов азота и углерода. Так, введение электроноакцепторного заместителя в фрагмент вердазильного радикала приведет к увеличению электроотрицательности атома азота (т.е. к увеличению χ_N). При условии, что $\chi_N > \chi_C$, то произойдет увеличение квадрата разности электроотрицательностей. Следовательно, значение BDE (энергия диссоциации связи) также возрастает. Поскольку считается [4], что значения BDE можно принять равными значениям энергии активации, то введение электроноакцепторных групп в **Vz** фрагмент увеличит E_a , а значит уменьшит константу скорости k_d .

С другой стороны, влияние полярных эффектов можно описать с помощью констант Гаммета. Для этого используются следующие обозначения, а их значения представлены в таблице 2.3:

- $\sigma_{L,X}$ – индуктивный эффект заместителя;
- $\sigma_{L,p-XAryl}$ – суммарный индуктивный эффект фенильного кольца и заместителя;
- $\sigma_{R,X}$ – мезомерный эффект заместителя;
- σ_p – мезомерный эффект заместителя, находящегося в *para*-положении фенильного кольца;
- $\sigma_{R,p-XAryl}$ – мезомерный эффект фенильного кольца;
- ΔD_X – стабилизация неспаренного электрона заместителем, находящимся в *para*-положении фенильного кольца (не относится к константам Гаммета)

Таблица 2.3. Значения констант Гаммета

	$k_d^{rel.a}$	$\sigma_{L,p-XAryl}^b$	$\sigma_{L,X}^b$	$\sigma_{R,p-XAryl}^b$	$\sigma_{R,X}^b$	σ_p^b	$\sigma_{jj,X}^b$	ΔD_X^b
2.1a	1	0.11	0.29	-0.19	-0.58	-0.27	0.23	-0.04
2.1б	1.7	0.12	0	-0.11	0	0	0	0
2.1в	5.2	0.23	0.67	0.03	0.10	0.77	0.36	0.90

^a Относительные константы скорости гомолиза при 90 °С, рассчитанные по формуле $k_d^{rel.} = k_d[AlkVz] / k_d[AlkVz \mathbf{2.1a}] \cdot ^b$ См. ссылку [40]

Далее, опираясь на тенденции изменения значений констант Гаммета и ΔD_X , составим схемы ожидаемого характера изменения констант скоростей для **AlkVz 2.1a-в** (таблица 2.4). Так, в случае индуктивных и мезомерных эффектов, значение констант которых возрастает в ряду EDG – H – EWG, константы скорости гомолиза должны увеличиваться при введении метокси-группы в вердазильный фрагмент, что кардинально не совпадает с экспериментальными данными. Существует два варианта объяснения этих

противоречий. Первый заключается в том, что уравнение 2.3 неприменимо к алкилвердазилам, а второй, что доминирующее влияние оказывает стабилизационный параметр ΔD_X , который нивелирует вклад остальных факторов на скорость реакции гомолиза.

Таблица 2.4. Ожидаемые тенденции изменения k_d в зависимости от констант Гаммета

	Константы Гаммета	$k_d^{rel.}$ ожидаемая	$k_d^{rel.}$ наблюдаемая
$\sigma_{L,X}$	H < OMe < NO ₂	OMe \approx H > NO ₂	
$\sigma_{L,p-XArYl}$	OMe \approx H < NO ₂	OMe \approx H > NO ₂	OMe \leq H < NO ₂
$\sigma_{R,X}/\sigma_{p}/\sigma_{R,p-XArYl}$	OMe < H < NO ₂	OMe > H > NO ₂	
ΔD_X	OMe \approx H < NO ₂	OMe \approx H < NO ₂	

Если рассмотреть значения константы ΔD_X , отвечающей за стабилизацию неспаренного электрона, то наблюдается совпадение ожидаемого изменения констант скорости и полученных при измерении. Таким образом, можно действительно заключить, что ключевым фактором, определяющим скорость гомолиза AlkVz, является стабильность образующегося вердазильного радикала. Логично предположить, что стабилизация образующегося вердазильного радикала определяет и активационный барьер гомолиза AlkVz за счет уменьшения энергии продуктов реакции. Так, вследствие наибольшей стабилизации вердазила **2.1в** происходит снижение и энергии переходного состояния на 35 кДж/моль относительно самого малоактивного AlkVz **2.1а**.

Кроме констант скоростей гомолиза AlkVz и величин активационного барьера, стоит уделить внимание полученным значениям частотного фактора A (таблица 2.2). Принято считать, что значения A для гомолиза находятся в диапазоне $10^{13} - 10^{15} \text{ с}^{-1}$, поскольку высвобождение двух радикалов всегда увеличивает число степеней свободы и снижает стерическое напряжение, приводя к увеличению энтропии активации, то есть $\Delta S^\ddagger > 0 \text{ Дж/К}\cdot\text{моль}$. [30] Так, в случае гомолиза алкоксиаминов, величины A для огромного ряда соединений мало отличаются, и его принимают равным $2.4 \cdot 10^{14} \text{ с}^{-1}$. [40] Для единственного известного примера гомолиза алкилированного вердазила **2.6** и **2.6-Ru(hfac)₂** значения частотного фактора равны $33 \cdot 10^{14} \text{ с}^{-1}$ и $8.2 \cdot 10^{14} \text{ с}^{-1}$ соответственно. В нашем же случае величины A находятся вне общепринятого диапазона и варьируются от 10^8 до 10^{13} с^{-1} . Полученные результаты заставили нас обратить внимание на особенности орбитальных взаимодействий в исследуемых AlkVz.

Согласно постулату Хэммонда, поскольку гомолиз связи C—N является эндотермической реакцией, то структура переходного состояния (TS) в большей степени похожа на продукты реакции, а именно на плоский π -алкильный радикал (sp^2 -гибридизация

атома углерода, на котором локализуется спин) и плоский вердазильный радикал **Vz** (схема 2.2).

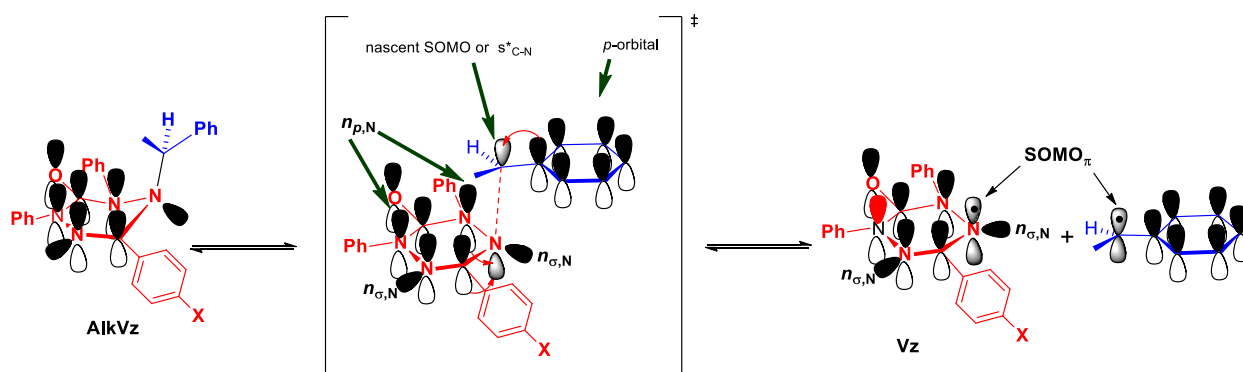


Схема 2.2. Орбитальные взаимодействия в алкилированных вердазильных радикалах, TS и образующихся углерод-центрированном и вердазильном радикалах

Следовательно, при переходе от исходных AlkVz к TS требуется изменение гибридизации атомов углерода и азота в связи C—N с sp^3 на sp^2 . Вследствие sp^2 -гибридизации атомов, в TS наблюдаются сильные отталкивающие взаимодействия между атомами, обусловленные возникающим валентным углом в 90° . Следовательно, поскольку такие отталкивающие взаимодействия препятствуют уплощению, это подразумевает высокий энтропийный вклад, то есть низкое значение энтропии активации ΔS^\ddagger . Стоит отметить, что частотный фактор падает в ряду **2.1a** – **2.1б** – **2.1в** до аномально-малого значения порядка 10^9 , что идет в разрез с данными, полученными для соединения **2.6**, для которого порядок частотного фактора был 10^{14} . Одним из возможных объяснений является наличие ароматических колец в соединениях **2.1a–в** в положениях 2 и 4 вместо изопропильных фрагментов, находящихся в соединении **2.6**. Также интересным наблюдением является наличие конформеров, что видно на спектрах ^1H ЯМР. Их присутствие подразумевает вращение связи, которое может играть важную роль при переходе из AlkVz в TS и тем самым препятствовать уплощению структуры.

Несмотря на отмеченные аномалии в кинетических параметрах исследованной реакции, термолит алкилвердазилов **2.1a–в** протекает достаточно быстро, что говорит о том, что с их помощью можно осуществить контролируруемую радикальную полимеризацию с участием вердазилов как медиаторов процесса (VMP). Исследование VMP кроме практической значимости может открыть новые фундаментальные отличия между алкоксиаминами и алкилированными вердазилами.

Вердазил-опосредованная радикальная полимеризация стирола (VMP)

Как было отмечено в литературном обзоре, интерес к изучению гомолиза связи C—ON в алкоксиаминах начал интенсивно расти после открытия нитроксид-опосредованной

полимеризации, и многие факторы, определяющие скорость гомолиза и реакции обратной рекомбинации, рассматривались в контексте кинетики полимеризации. Так и в нашем случае, контролируемая вердазилами радикальная полимеризация определяется закономерностями, лежащими в основе гомолиза C-N связи. Настоящий раздел посвящен не столько изучению AlkVz в качестве инициаторов, сколько расширению знаний о факторах, влияющих на гомолиз.

Важно отметить, что некоторые производные вердазильных радикалов **2.8** – **2.10** (рисунок 2.3) уже были исследованы в качестве инициаторов радикальной полимеризации [125,126,132,133]. Однако, при использовании данных соединений, наблюдался средний уровень контроля полимеризации, который, в общем-то, объяснен не был.

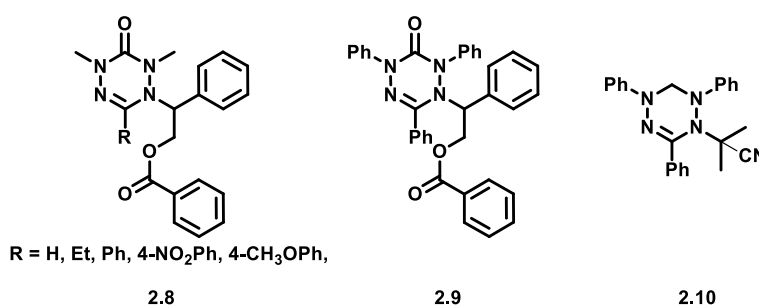


Рисунок 2.3. Структуры производных вердазильных радикалов, исследованные в роли инициаторов [125,126,132,133]

Более того, синтез инициаторов **2.8-2.9** является сложным и накладывает некоторые ограничения на введение определенных функциональных групп, а “Kuhn”-вердазил, образующийся в результате гомолиза инициатора **2.10**, проявляет более низкую стабильность относительно 6-оксовердазильных радикалов.

Основываясь на обнаруженных нами закономерностях, можно сделать предположение, что наибольшей скорости реакции полимеризации также удастся добиться при использовании медиатора **2.1в**, содержащего нитро-группу. С другой стороны, имеющиеся данные по полимеризации с участием алкоксиаминов указывают, что наибольших скоростей протекания реакции удастся добиться при введении электроно-донорных заместителей. [132] Для проверки нашей гипотезы были проведены эксперименты по контролируемой вердазилами радикальной полимеризации стирола при температурах 100 °C и 120 °C (схема 2.3).

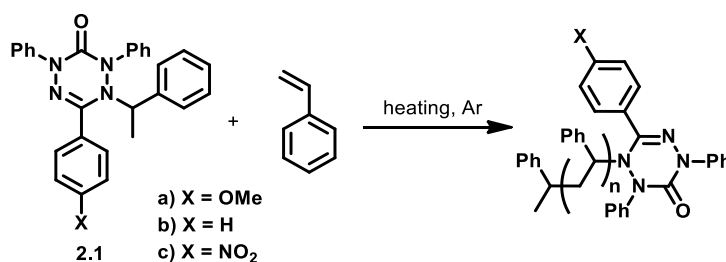


Схема 2.3 Вердазил-опосредованная термическая полимеризация стирола

Для обсуждения наибольший интерес представляет блок экспериментов при 100 °С, так как при этой температуре конверсия стирола в отсутствие инициатора составила всего 1% за 7 часов, а в присутствии инициаторов **2.1a-в** достигала 31%, 3% и 14%, соответственно. При 120 °С уже за 6 часов конверсия стирола в результате самоиницируемой полимеризации оказалась на уровне 23%. За аналогичный промежуток времени конверсия мономера в присутствии медиаторов **2.1a-в** составила 57%, 28% и 44%, соответственно. При этом прирост конверсии фактически обусловлен процессами самополимеризации, а не увеличением активности инициаторов.

Основываясь только на степени конверсии мономера, уже можно сделать вывод, что скорость реакции полимеризации не зависит от электроноакцепторных свойств заместителя, что не согласуется с результатами, опубликованными ранее. [132] Кроме того, эти данные не согласуются со скоростями гомолиза, найденными в предыдущем разделе, что требует дальнейшего углубленного изучения. Нами были построены кинетические кривые (рисунок 2.4) зависимости конверсии от времени для двух рассматриваемых нами температур, приведенные к линейному виду для реакции первого порядка.

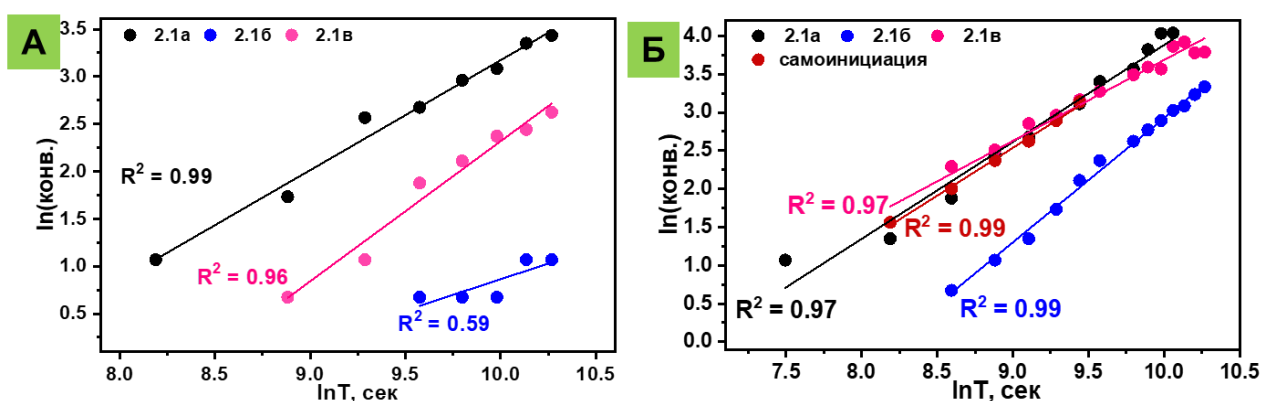


Рисунок 2.4. Кинетика вердазил-опосредованной полимеризации стирола: А – при 100 °С, Б – при 120 °С

Исходя из рисунка 2.4 можно заключить, что активность инициаторов действительно растет в ряду **2.1a>2.1в>>2.1б** (против ожидаемой зависимости **2.1a>2.1б>2.1в**). Численные значения констант скоростей полимеризации приведены в таблице 2.5.

Таблица 2.5. Константы скоростей k_p (c^{-1}) полимеризации стирола в присутствии соответствующего инициатора

Температура	Инициатор			
	2.1a	2.1б	2.1в	-
100 °C	1.37E-5	1.36E-6	6.02E-6	~1E-7
120 °C	3.67E-5	1.21E-5	2.45E-5	2.24E-5

Неожиданным оказался и результат проведенного анализа динамики роста среднечисловой молекулярной массы (M_n) полимера и характера его молекулярно-массового распределения (PDI) (рисунок 2.5). Так, для всех инициаторов удалось добиться больших молекулярных масс при температуре 100 °C в сравнении с экспериментами при 120 °C (рисунок 2.5А, Б). Так, например, для соединения **2.1a** за 4 часа при 100 °C M_n оказалось на уровне 76 кДа, в то время как при 120 °C за аналогичный период достигались лишь вдвое меньшие значения молекулярной массы.

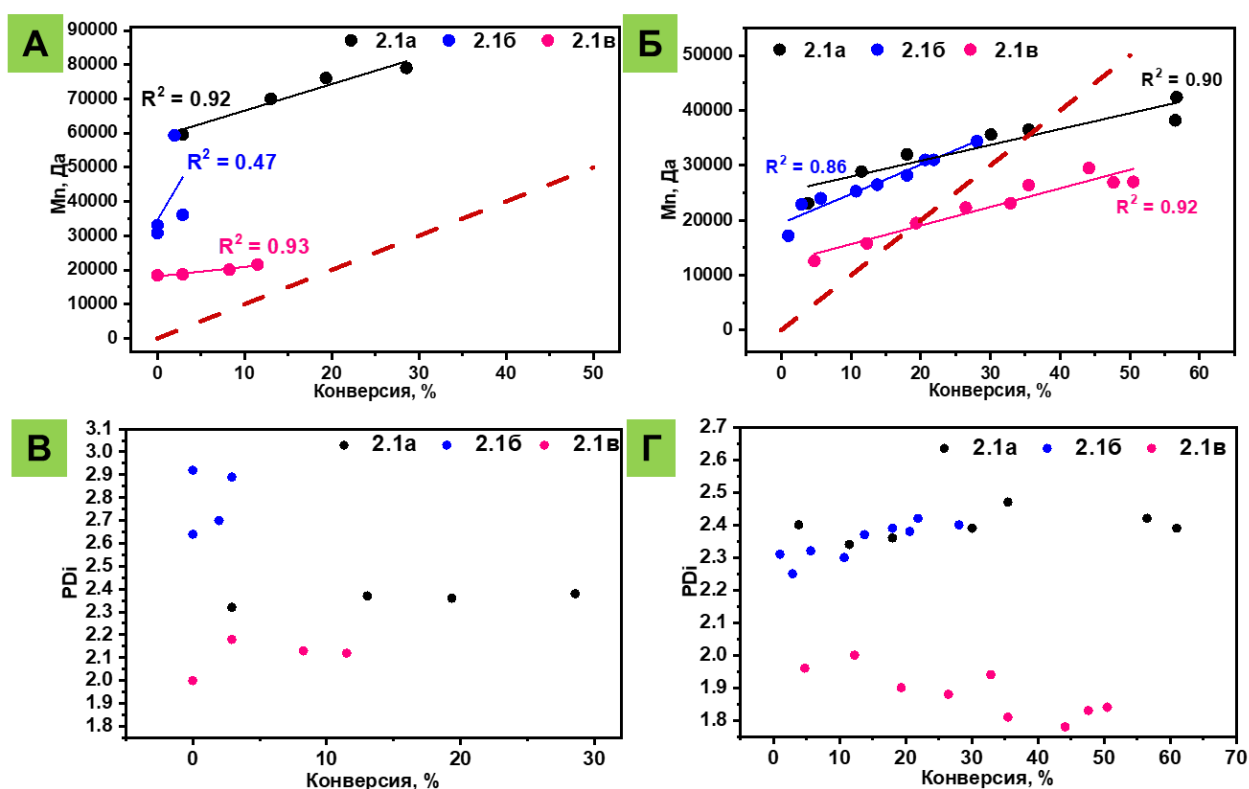


Рисунок 2.5. **А** – Зависимость среднечисловой молекулярной массы от конверсии при вердазил-опосредованной полимеризации стирола при 100 °C, (---) – целевое M_n . **Б** – Зависимость среднечисловой молекулярной массы от конверсии при вердазил-опосредованной полимеризации стирола при 120 °C, (---) – целевое M_n . **В** – изменение PDI в течение полимеризации стирола при 100 °C. **Г** – изменение PDI в течение полимеризации стирола при 120 °C.

Найденные нами тенденции протекания реакции полимеризации подтолкнули нас к необходимости анализа влияющих факторов. С одной стороны, можно утверждать, что наличие акцепторных заместителей существенно ускоряет процесс разрыва связи C-N

между алкильной частью и самим вердазилем в инициаторах **2.1**, что должно промотировать реакцию полимеризации. С другой стороны, как и наше исследование, так и имеющиеся литературные данные [132] свидетельствуют о том, что, наоборот, электронодонорные заместители обеспечивают наибольшие скорости реакции полимеризации. Это означает, что для успешного протекания полимеризации предпочтительнее умеренные скорости отрыва медиатора от растущей цепи. Но это не объясняет, почему не имеющий заместителей инициатор **2.1б** показал наименьшие скорости реакции, хотя он должен занимать промежуточное положение между донорным **2.1а** и акцепторными производными **2.1в**.

Мы предположили, что в данном случае влияние оказывает еще и фактор термической стабильности самого вердазильного радикала. Для проверки этой гипотезы нами было проведено измерение скоростей термического разложения соответствующих Vz **2.5а-в** в обескислороженном трет-бутилбензоле при 120 °С.

Вопреки нашим ожиданиям оказалось, что в течение 5 часов концентрация радикалов **2.5** оставалась неизменной, что с одной стороны демонстрирует высокую стабильность вердазилов в условиях повышенных температур, с другой стороны не способствует подтверждению нашей гипотезы. Стоит отметить, что трет-бутилбензол является достаточно инертным растворителем, поэтому мы проверили поведение вердазильных радикалов в стироле при 100 °С и 120 °С. Результаты оценки термической стабильности приведены на рисунке 2.6 и в таблице 2.6.

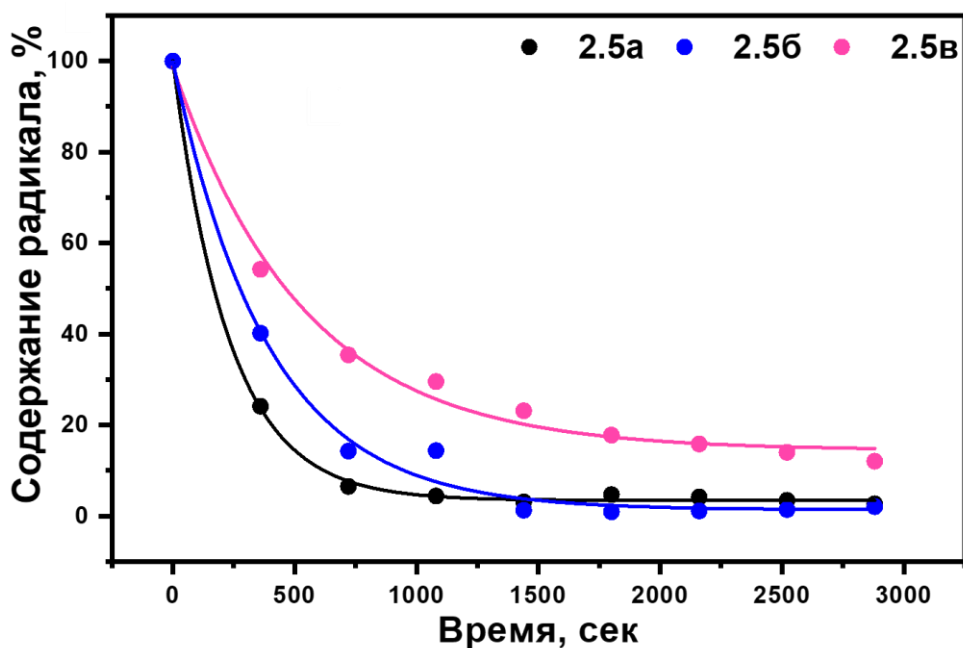


Рисунок 2.6. Кинетика взаимодействия Vz 2.5 со стиролом при 120°C

Таблица 2.6. Константы скоростей k_{deg} (c^{-1}) деградации вердазильных радикалов **2.5** в 1 мМ растворах в стироле при нагревании.

Температура	Радикал		
	2.5a	2.5б	2.5в
100 °C	6.3E-4	7.1E-4	4.6E-4
120 °C	9.8E-4	1.0E-3	6.7E-4

Полученные нами данные четко демонстрируют высокую реакционную способность вердазильных радикалов **2.5** по отношению к стиролу, которая предсказуемо возрастает при переходе от 100 °C к 120 °C. Интересным оказался тот факт, что скорость уменьшения концентрации 1,3,5-трифенил-6-оксовердазила **2.5б** оказалась самой высокой, и в течение 90 минут конверсия радикала достигала 95%. Аналогичное поведение было зафиксировано и для 1,5-дифенил-3-(4-метоксифенил)-6-оксовердазила **2.5a**, в то время как 1,5-дифенил-3-(4-нитрофенил)-6-оксовердазил **2.5в** сохранял 20% спинов относительно изначальной концентрации (рисунок 2.6). При этом для радикала **2.5в** наблюдалось плато, указывающее на то, что происходят обратимые реакции присоединения стирола и гомолиза, протекающие с сопоставимыми скоростями при больших степенях конверсии радикала.

Если учесть полученные данные по взаимодействию вердазильных радикалов **2.5** со стиролом, то предполагаемые химические процессы, происходящие в ходе полимеризации можно представить в виде схемы 2.4: отщепляющийся от макромолекулярной цепочки радикал **2.5** атакует стирол, тем самым переводя реакцию из категории контролируемой в свободнорадикальную полимеризацию.

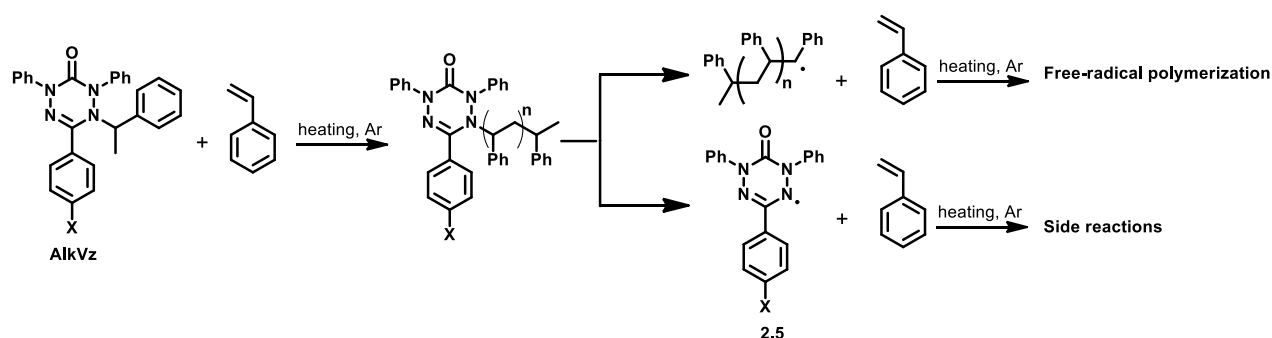


Схема 2.4. Побочные процессы, протекающие в ходе реакции контролируемой вердазилами реакции полимеризации стирола

Выдвинутая гипотеза хорошо согласуется с данными о молекулярно-массовом распределении (рисунок 2.5B и Г). Для AlkVz **2.1в** величина PDI была наименьшей, а, следовательно, степень контроля была наибольшей, что связано с самыми малыми скоростями побочных реакций вердазильного радикала с молекулами стирола. По аналогии для инициатора **2.1б** были зафиксированы самые большие значения PDI, что связано с тем, что соответствующий радикал **2.5б** имел самую большую скорость реакции со стиролом.

Остается невыясненным вопрос, касающийся причин таких свойств радикалов. На наш взгляд, ответ может заключаться в характере делокализации электронной плотности с участием нитро-группы.

Несмотря на то, что в большинстве экспериментов по полимеризации нам не удалось достичь больших молекулярных масс полистирола, в случае использования инициатора AlkVz **2.1a** при 100 °С неожиданно удалось получить огромный прирост длины цепи уже в первый час процесса (~60 кДа), а через 6 часов была достигнута масса в (~80 кДа). Таких результатов не удавалось достичь ранее для производных вердазильных радикалов, [125,126,132,133] что показывает потенциал для дальнейшего исследования молекул данного ряда с целью поиска перспективных структур и оптимальных условий для их применения.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что алкилированные производные вердазильных радикалов обладают высоким потенциалом для применения в контролируемой радикальной полимеризации. Мы продемонстрировали, что использование алкилированных вердазилов позволяет добиться высоких молекулярных масс в течение короткого промежутка времени при умеренных температурах. Более того, полученные результаты позволили внести еще один аргумент в пользу того, что стабилизационные эффекты образующихся вердазильных радикалов как при полимеризации, так и в ходе индивидуального гомолиза являются преобладающими над полярными.

Фото-иницируемый гомолиз C-N связи в алкилвердазилах

Несмотря на доступность и простоту применения нагрева как метода иницирования гомолиза, актуальной задачей является снижение энергоемкости процесса. Так, весьма эффективным методом активации является использование света видимой области, который позволял бы конвертировать низкоэнергетичные фотоны в энергию, достаточную для реализации химического процесса. Более того, данный метод открывает возможности для применения гомолиза алкилированных вердазильных радикалов в области медицины и молекулярной биологии. Важным преимуществом AlkVz является интенсивное поглощение в ультрафиолетовой области с переходом в видимую часть спектра, поэтому крайне интересным представляется исследование их гомолиза под действием света. Аналогично термическим экспериментам, реакцию проводили в ампуле, помещенной непосредственно в резонатор, облучаемый ртутной газоразрядной лампой (рисунок 2.7А).

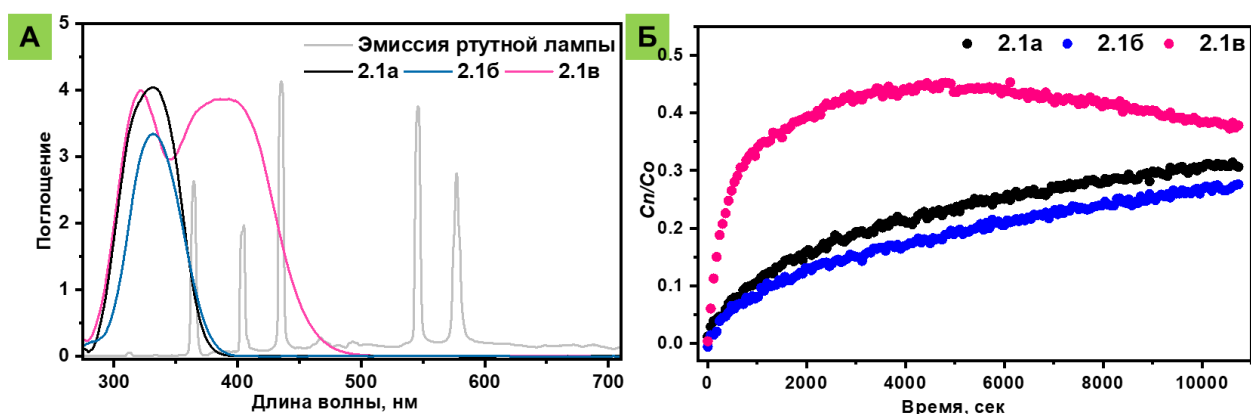


Рисунок 2.7. А – Спектр поглощения AlkVz 2.1 и эмиссии газоразрядной ртутной лампы. Б – Кинетика гомолиза AlkVz 2.1 под воздействием широкополосного света

Образцы облучали в течение 3 часов при комнатной температуре при потребляемой мощности источника излучения 300 Вт (рисунок 2.7Б). Во время гомолиза алкилированных вердазильных радикалов **2.1а** и **2.1б** наблюдается рост концентрации образующихся вердазилов, с достижением конверсии 35% к моменту окончания эксперимента. Интересным оказалось поведение кинетической кривой в случае гомолиза алкилвердазила **2.1в**: до 4500 с наблюдалось накопление соответствующего вердазила **2.5в**, а затем происходило снижение концентрации радикальных центров в ампуле. Данная аномалия заставила нас провести дополнительный контрольный эксперимент, направленный на изучение стабильности вердазилов **2.5** при облучении ртутной газоразрядной лампой (источника широкополосного света).

Контроль проводили при тех же условиях (23 °С, мощность излучения 300 Вт), и, согласно полученным результатам (рисунок 2.8А), при трехчасовом облучении происходит снижение концентрации парамагнитных центров в образце на 15%. Кроме того, нами были проведены эксперименты при воздействии света различной мощности, находящейся в диапазоне 150 – 500 Вт. Полученные зависимости конверсии от времени были аппроксимированы линейной функцией, и по начальному наклону графика (уравнение 2.4) был произведен расчёт констант скоростей деградации радикалов k_2 (таблица 2.7).

$$\frac{C[Vz]_t}{C[Vz]_0} = -k_2 \cdot t \quad (2.4)$$

Таблица 2.7. Константы скорости деградации вердазильного радикала под действием широкополосного источника света

	Мощность, Вт	k_2, c^{-1}
2.1a	150	$0.21 \cdot 10^{-5}$
	300	$1.2 \cdot 10^{-5}$
	400	$1.4 \cdot 10^{-5}$
	500	$2.0 \cdot 10^{-5}$
2.1б	150	$0.65 \cdot 10^{-5}$
	300	$0.79 \cdot 10^{-5}$
	400	$1.4 \cdot 10^{-5}$
	500	$2.7 \cdot 10^{-5}$
2.1в	150	$0.27 \cdot 10^{-5}$
	300	$1.2 \cdot 10^{-5}$
	400	$2.1 \cdot 10^{-5}$
	500	$2.6 \cdot 10^{-5}$

Оказалось, что стабильность радикала прямо пропорционально зависит от мощности прилагаемого освещения, однако скорость деградации не определяется электронным эффектом заместителя, что демонстрируется отсутствием существенной разницы в наклонах аппроксимирующих прямых экспериментальных данных на рисунке 2.8Б.

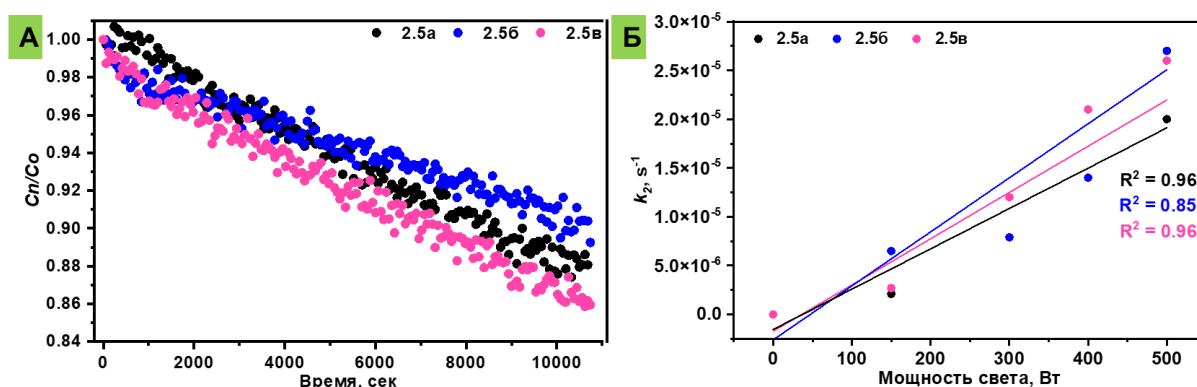


Рисунок 2.8. А – Деградация Vz 2.5 при воздействии света. Б – Зависимость скорости деградации вердазильного радикала от мощности источника излучения света.

Далее, мы провели гомолиз связи C-N алкилвердазилов **2.1** во всем исследуемом диапазоне мощностей. Для количественной оценки влияния как мощности излучения, так и природы заместителя на фото-иницируемый гомолиз необходимо было рассчитать константу скорости процесса. В данном случае задача оказалось нетривиальной, поскольку в результате реакции образуется вердазильный радикал, который далее подвержен деградации. Так как в данном случае происходит каскад последовательных реакций, то для вычисления константы скорости гомолиза AlkVz необходимо учитывать и константы скорости деградации радикала.

Для определения константы скоростей мы рассмотрели несколько кинетических схем (таблица 2.8) на примере гомолиза **2.1б** при 300 Вт, причем, важно отметить, что значения констант деградации вердазильных радикалов были зафиксированы. Наиболее простой вариант представляет собой две последовательные реакции нулевого порядка (попытка 1, таблица 2.8). Однако аппроксимация такой кинетической схемы оказалась невозможной, как и различные сочетания последовательных реакций нулевого и первого порядков, а также две реакции первого порядка (попытки 1-4, таблица 2.8).

Далее, мы предположили наличие побочной реакции, протекающей параллельно гомолизу алкилированного вердазила (попытки 5-7, таблица 2.8). Кроме того, существуют варианты, когда деградация радикала представляет собой две независимые параллельные реакции (попытки 8-12, таблица 2.8). При решении кинетических уравнений 5-7 только схема 5 (таблица 2.8) показала свою состоятельность ($R^2 = 0.99$). Проведя аппроксимацию экспериментальных данных функциями, описывающими схемы, подразумевающие конкурентную реакцию деградации **Vz** (попытки 8-12), мы обнаружили, что можно применить четыре уравнения (попытки 9-12, таблица 2.8).

Таблица 2.8. Подбор кинетического уравнения, описывающего полученные результаты

№	Схема ^[a,б]	Результат	Уравнение ^[в]
1	A $\xrightarrow{0}$ B $\xrightarrow{0}$ C	-	$[B] = (k_1 - k_2) \cdot t$
2	A $\xrightarrow{1}$ B $\xrightarrow{0}$ C	-	$[B] = [A_0] \cdot (1 - e^{-k_1 \cdot t}) - k_2 \cdot t$
3	A $\xrightarrow{0}$ B $\xrightarrow{1}$ C	-	$[B] = \frac{k_1}{k_2} \cdot (1 - e^{-k_2 \cdot t})$
4	A $\xrightarrow{1}$ B $\xrightarrow{1}$ C	-	$[B] = [A_0] \cdot \frac{k_1}{k_2 - k_1} (e^{-k_1 \cdot t} - e^{-k_2 \cdot t})$
5	A $\begin{matrix} \xrightarrow{1} \\ \xrightarrow{0} \end{matrix}$ B $\begin{matrix} \xrightarrow{1} \\ \xrightarrow{1} \end{matrix}$ C	$R^2 = 0,99$	$[B] = \frac{k_1}{k_2} \cdot [A_0] \cdot (1 - e^{-k_2 \cdot t}) - \frac{k_3}{k_2} \cdot (1 - e^{-k_2 \cdot t}) + \frac{k_3}{k_2(k_2 - k_1)} \cdot (e^{-k_1 \cdot t} - e^{-k_2 \cdot t})$
6	A $\begin{matrix} \xrightarrow{1} \\ \xrightarrow{1} \end{matrix}$ B $\begin{matrix} \xrightarrow{1} \\ \xrightarrow{1} \end{matrix}$ C	-	$[B] = [A_0] \cdot \frac{k_1}{k_2 - k_1} (e^{-k_1 \cdot t} - e^{-k_2 \cdot t})$
7	A $\begin{matrix} \xrightarrow{0} \\ \xrightarrow{1} \end{matrix}$ B $\begin{matrix} \xrightarrow{1} \\ \xrightarrow{1} \end{matrix}$ C	-	$[B] = \frac{k_1}{k_2} \cdot (1 - e^{-k_2 \cdot t})$
8	A $\xrightarrow{1}$ B $\begin{matrix} \xrightarrow{1} \\ \xrightarrow{1} \end{matrix}$ C	-	$[B] = \frac{k_1}{k_3 + k_2 - k_1} [A]_0 (e^{-k_1 t} - e^{-(k_2 + k_3)t})$
9	A $\xrightarrow{0}$ B $\begin{matrix} \xrightarrow{0} \\ \xrightarrow{1} \end{matrix}$ C	Не подходит для гомолиза 2.1в при 500 Вт	$[B] = \frac{k_1 - k_2}{k_3} (1 - e^{-k_3 t})$
10	A $\xrightarrow{1}$ B $\begin{matrix} \xrightarrow{0} \\ \xrightarrow{1} \end{matrix}$ C	Не подходит для гомолиза 2.1в при 500 Вт	$[B] = \frac{k_1}{k_3 - k_1} [A]_0 (e^{-k_1 t} - e^{-k_3 t}) - \frac{k_2}{k_3} (1 - e^{-k_3 t})$

Продолжение таблицы 2.8

№	Схема ^[a,б]	Результат	Уравнение ^[в]
11	$A \xrightarrow{0} B \begin{cases} \xrightarrow{1} C \\ \xrightarrow{1} D \end{cases}$	Не подходит для гомолиза 2.1в при 500 Вт	$[B] = \frac{k_1}{k_3 + k_2} (1 - e^{-(k_2+k_3)t})$
12	$A \xrightarrow{1} B \begin{cases} \xrightarrow{0} C \\ \xrightarrow{0} D \end{cases}$	Не подходит для гомолиза 2.1в при 500 Вт	$[B] = k_1[A]_0(1 - e^{-k_1t}) - (k_2 + k_3)t$

^[a] А-алкилированный вердазильный радикал **2.1**, В-вердазильный радикал **2.5**, С- продукт деградации вердазила, D-продукт побочной реакции гомолиза AlkVz **2.1** или деградации Vz **2.5**.
^[б] “0” – нулевой порядок реакции, “1” – первый порядок реакции.
^[в] k_1 – константа скорости гомолиза, k_2 – константа скорости деградации вердазила, k_3 – константа скорости побочной реакции разложения алкилвердазила

Таким образом, существует пять уравнений, которыми успешно описывается кинетика гомолиза AlkVz **2.1б** при мощности излучения 300 Вт: уравнения 5 и 9-12. Более того, оказалось, что эти уравнения применимы и для остального диапазона мощностей (150, 400, 500 Вт), в каждом случае $R^2 > 0.96$. Анализ данных, полученных для соединения **2.1а**, показывает возможность описания побочных реакций с использованием всех четырех уравнений 5, 9 – 12 ($R^2 > 0.95$), однако при попытке описать выбранными функциями кинетические кривые гомолиза соединений **2.1в** обнаружилась существенная разница: в случае 500 Вт успешно применяется только уравнение 5. На примере уравнений 5 и 9 (рисунок 2.9А) показано сравнение аппроксимаций кинетических кривых в случае 500 Вт излучения для соединений **2.1а-в**. Важно отметить, что уравнение 5 позволяет добиться $R^2 = 0.6$, в то время как уравнение 9 имеет только $R^2 = 0.16$, что делает его не применимыми для адекватной оценки скоростей (рисунок 2.9Б). Аналогичные результаты были получены и для уравнений 10-12: $R^2 < 0.2$.

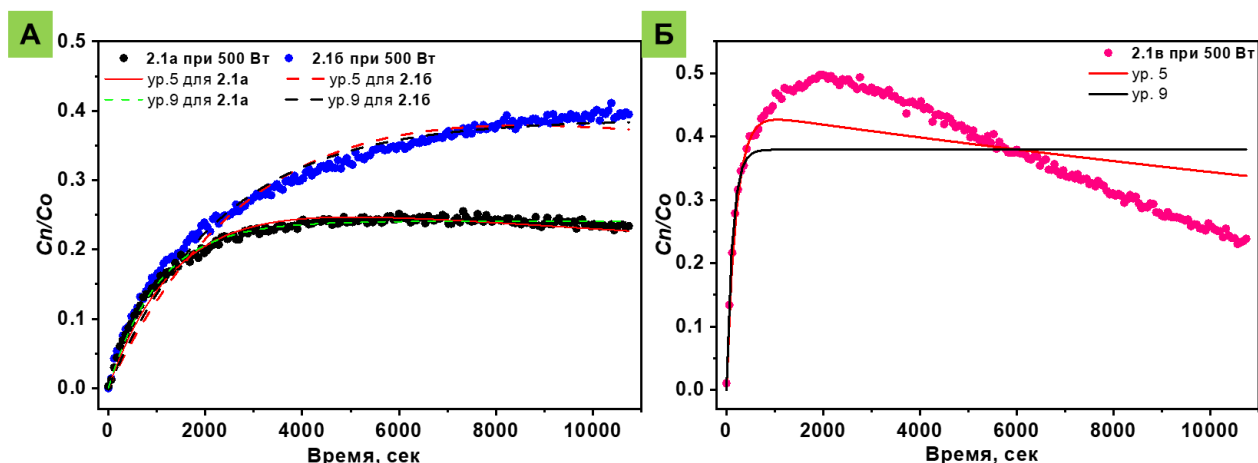


Рисунок 2.9. Аппроксимация кинетических данных для фото-иницируемого гомолиза для А – AlkVz **2.1a** и **2.1б** при 500 Вт, Б – AlkVz **2.1в**

Таким образом, для описания экспериментальных результатов фото-иницируемого гомолиза алкилированных вердазилов **2.1a-в** при различных мощностях излучения используется уравнение 5, которое подразумевает гомолиз (первого порядка) с последующей деградацией образующегося вердазильного радикала (первого порядка) с учетом конкурирующей гомолизу реакции (нулевого порядка). Отметим, что еще одним аргументом в пользу уравнения 5 является тот факт, что по аналогии с результатами термолиза, целевая реакция гомолиза имеет первый порядок. С использованием этого уравнения были получены соответствующие константы скоростей (таблица 2.9).

Таблица 2.9. Константы скорости фото-иницируемого гомолиза связи C-N в AlkVz

	Мощность, Вт	$k_1, \text{с}^{-1, \text{a}}$	$k_2, \text{с}^{-1, \text{б}}$	$k_3, \text{моль/л} \cdot \text{с}^{-1, \text{в}}$	$R^2, \text{г}$
2.1a	150	$7.3 \cdot 10^{-5}$	$0.21 \cdot 10^{-5}$	$3.1 \cdot 10^{-11}$	0.9712
	300	$29 \cdot 10^{-5}$	$1.2 \cdot 10^{-5}$	$110 \cdot 10^{-11}$	0.9648
	400	$18 \cdot 10^{-5}$	$1.4 \cdot 10^{-5}$	$96 \cdot 10^{-11}$	0.9788
	500	$74 \cdot 10^{-5}$	$2.0 \cdot 10^{-5}$	$400 \cdot 10^{-11}$	0.9808
2.1б	150	$5.4 \cdot 10^{-5}$	$0.65 \cdot 10^{-5}$	$14 \cdot 10^{-11}$	0.9852
	300	$24 \cdot 10^{-5}$	$0.79 \cdot 10^{-5}$	$76 \cdot 10^{-11}$	0.9888
	400	$38 \cdot 10^{-5}$	$1.4 \cdot 10^{-5}$	$210 \cdot 10^{-11}$	0.9819
	500	$31 \cdot 10^{-5}$	$2.7 \cdot 10^{-5}$	$410 \cdot 10^{-11}$	0.9612
2.1в	150	$74 \cdot 10^{-5}$	$0.27 \cdot 10^{-5}$	$100 \cdot 10^{-11}$	0.9713
	300	$150 \cdot 10^{-5}$	$1.2 \cdot 10^{-5}$	$800 \cdot 10^{-11}$	0.9277
	400	$280 \cdot 10^{-5}$	$2.1 \cdot 10^{-5}$	$2900 \cdot 10^{-11}$	0.9200
	500	$510 \cdot 10^{-5}$	$2.6 \cdot 10^{-5}$	$5700 \cdot 10^{-11}$	0.6025

^a Константа скорости гомолиза AlkVz. ^б Константа скорости деградации Vz. ^в Константа скорости побочной реакции. ^г Коэффициент достоверности аппроксимации.

В случае гомолиза AlkVz **2.1a** при мощностях излучения 150, 300 и 400 Вт наблюдается типичная для данного типа реакции зависимость конверсии от времени,

причем к моменту окончания эксперимента кривые не выходят на плато, а продолжают расти. Кроме того, высвобождение Vz **2.5a** ускоряется с повышением мощности, за исключением выбивающегося из общей тенденции случая 400 Вт. Также стоит отметить, что при использовании максимальной мощности 500 Вт, кривая достигает максимума за 4000 с облучения с конверсией 23%, а далее наблюдается плато, что вызвано деградацией соответствующего радикала.

Для гомолиза алкилированного вердазила **2.1б** при изменении мощностей с 150 Вт до 500 Вт происходит увеличение скорости реакции, причем через 3 часа после начала облучения концентрации образующихся радикалов по-прежнему растут, кривые не выходят на плато. Кроме того, важно отметить, что, судя по полученным кинетическим кривым для экспериментов 400 Вт и 500 Вт, скорость реакции перестает зависеть от мощности излучения. Однако, в нашем случае, дальнейшее увеличение мощности невозможно вследствие технических особенностей прибора.

Что касается гомолиза AlkVz **2.1в**, то только в случае использования минимальной мощности излучения удастся избежать деградации соответствующего вердазила **2.5в**. Интересно, что во всех случаях достигается почти одинаковое значение конверсии алкилвердазила – 47-50%. Однако в случае 150 Вт кривая выходит на плато, а при 300, 400, 500 Вт происходит линейное уменьшение концентрации детектируемых радикальных центров. Несмотря на увеличение скорости деградации вердазила с увеличением мощности излучения, по-прежнему наблюдается и ускорение целевой реакции гомолиза.

Такое различие в константах скорости фото-иницируемого гомолиза в данном случае не объяснить электронными эффектами заместителя, поскольку тенденции изменения констант скорости для фото- и термо-иницируемого гомолиза не совпадают. Ответ был найден в коэффициентах молярной экстинкции рассматриваемых соединений (таблица 2.10), вычисленный из электронных спектров. Вероятным объяснением является то, что почти большие значения $\epsilon(-\text{OCH}_3)$ в сравнении с $\epsilon(-\text{H})$ позволяют нивелировать разницу в энергетическом барьере за счет увеличенных шансов на переход в возбужденное состояние для AlkVz **2.1а**.

Таблица 2.10. Значения коэффициентов молярной экстинкции для AlkVz.

	2.1а	2.1б	2.1в
ϵ , л/моль · см	4038	3340	4051

При сравнении скоростей фотолиза алкилвердазила **2.1в** с двумя другими производными можно заметить 10тикратное отличие в константах скоростей, что с одной стороны логично объясняется меньшим энергетическим барьером реакции, вычисленным

при термоллизе, с другой стороны возникает синергетический эффект с высоким коэффициентом экстинкции и наличием дополнительной полосы поглощения в области 350-450 нм, перекрывающейся с полосами эмиссии ртутной лампы в представленной области спектра, что дополнительно увеличивает шансы на переход в возбужденное состояние. Согласно полученным результатам, алкилвердазил **2.1в** является наиболее активным в реакциях термо- и фото-инициируемого гомолиза в ряду соединений **2.1а-2.1б-2.1в**.

Таким образом, нам удалось провести фото-инициируемый гомолиз алкилированных вердазильных радикалов. Было обнаружено, что образующиеся вердазильные радикалы подвержены деградации при действии широкополосного источника света, однако этот процесс протекает в 10 раз медленнее, чем целевой гомолиз. Более того, происходит побочная реакция деградации алкилированного вердазила со скоростью в 10^5 раз меньше, чем основная реакция поэтому можно предположить, что образующиеся побочные продукты не оказывают особого влияния ни на конверсию, ни на вердазильные и алкильные радикалы. Из литературного обзора известно, что основным конкурирующим процессом для фото-инициируемого гомолиза алкоксиаминов является мезолиз. [97] Мы предполагаем, что в нашем случае не исключен этот путь побочной реакции (схема 2.5), однако доказательство его реализации требует проведения квантово-химических расчетов, что выходит за рамки представленного исследования.

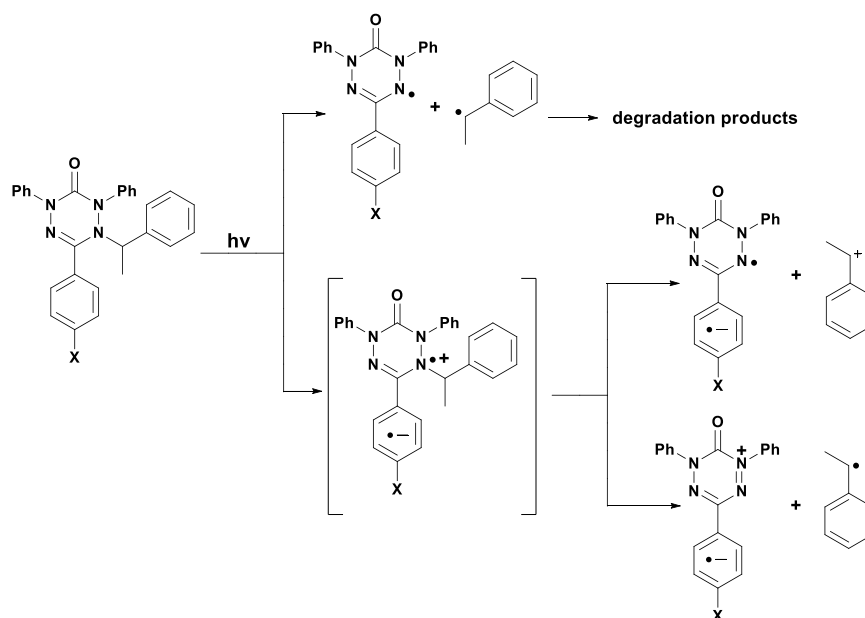


Схема 2.5. Альтернативный путь протекания реакции гомолиза C-N связи в AlkVz

Алкилированные вердазильные радикалы как новые агенты фотодинамической терапии

Ранее мы показали принципиальную возможность алкилированных вердазильных радикалов гомолизироваться под действием широкополосного света, однако существенным недостатком этого метода является побочная реакция деградации образующегося вердазила. Нами было сделано предположение, что при использовании монохроматического излучения удастся минимизировать вероятность протекания побочных реакций. Для проверки этой гипотезы мы использовали AlkVz **2.1в**, который зарекомендовал себя как наиболее реакционноспособный в ряду **2.1а-2.1б-2.1в**. Согласно электронному спектру соединения **2.1в** наиболее оптимальной длиной волны для инициации гомолиза является 390-410 нм (рисунок 2.10А). Поэтому нами был проведен гомолиз связи С-Н в алкилвердазиле **2.1в** при воздействии LED с максимумом эмиссии при 405 нм (10 мВт/см²). Оказалось, что воздействие монохроматического источника также позволяет добиться только 65 % выхода радикалов, что, вероятно, обусловлено протеканием побочных процессов, однако скорость процесса ($k_d = 1.04 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$) оказалась достаточно высокой даже по сравнению с применением мощной ртутной лампы, использованной в предыдущем разделе (рисунок 2.10Б). Далее, мы решили изменить положение хромофора и провели гомолиз алкилвердазила **2.1г** при воздействии 405 нм LED, так как известно, что электроноакцепторный заместитель в данном положении способствует гомолизу. [40]

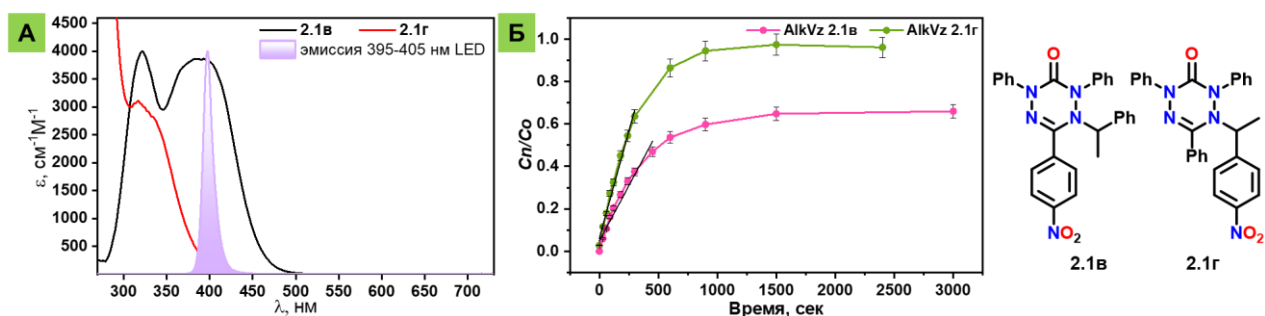


Рисунок 2.10. А – Спектры поглощения AlkVz **2.1в** и **2.1г** в хлористом метиле. Б – Кинетика гомолиза AlkVz **2.1в** и **2.1г** в трет-бутилбензоле при действии 405 нм светодиода.

Согласно полученным результатам, алкилвердазил **2.1г** гомолизуется с полной конверсией в два раза быстрее, чем AlkVz **2.1в**. За 30 минут облучения в присутствии кислорода **2.1г** полностью распадается на соответствующий вердазил и углерод-центрированный радикал, который является весьма реакционноспособным. Все вышеперечисленные факты вдохновили нас исследовать AlkVz **2.1г** в качестве агента для фотодинамической терапии (ФДТ).

ФДТ стала новой парадигмой лечения раковых заболеваний [123,134]. Однако, существенным ограничением этого метода является обязательное наличие кислорода в клетках опухоли, что случается достаточно редко из-за гипоксии, которая характерна для новообразований. [135,136] Однако недавно было предложено решение этой серьезной проблемы. [137] Brown, J. M. и Wilson, W. R. предложили использовать молекулы с лабильными связями, из которых спонтанно [8,138] или под действием внешних факторов [118,139,140] генерируются высокорекреационноспособные радикалы. Данный подход успешно реализуется на примере алкоксиаминов, однако их применение существенно ограничивается отсутствием поглощения в области видимого света. [118,141,142] Важно отметить, что непосредственное воздействие УФ-облучения создает очевидные трудности в клинической практике и может быть опасным для пациентов. Этот существенный недостаток алкоксиаминов открывает возможности для использования алкилированных вердазильных радикалов в качестве агентов ФДТ.

Нами была протестирована цитотоксичность AlkVz **2.1г** *in vitro* на клетках рака молочной железы MCF-7 в среде DMEM-F12 в 96-луночных планшетах. Так как соединение **2.1г** не растворимо в водных средах, то изначально исследуемое вещество растворяли в DMSO, а затем раствор выливали в клеточную среду, в результате чего получалась серия дисперсий вещества в культуральной среде с различными концентрациями. Приготовленные среды сразу добавляли в культуру клеток и затем облучали светодиодной матрицей с длиной волны 395-410 нм.

Результаты цитотоксического теста AlkVz **2.1г** представлены на рисунке 2.11, где визуализируется значительная эффективность алкилвердазила **2.1г** в по отношению к клеткам рака молочной железы MCF-7 при концентрации 105 μ M. Показательно, что без облучения (рисунок 2.11, светло-желтые столбцы) реакция гомолиза не протекает, а жизнеспособность клеток сохраняется, что указывает на селективный характер действия этого агента, что снижает потенциальную общесистемную токсичность.

Мы также провели подбор времени облучения и обнаружили, что 20 минут (рисунок 2.11, красные столбцы) является оптимальным значением по сравнению с 10 и 40 минутами. При 10-минутном облучении (рисунок 2.11, розовые столбцы) большая часть клеток оставалась живой, в то время как длительное воздействие (рисунок 2.11, синие столбцы) приводило лишь к незначительному увеличению гибели клеток по сравнению с 20 минутами.

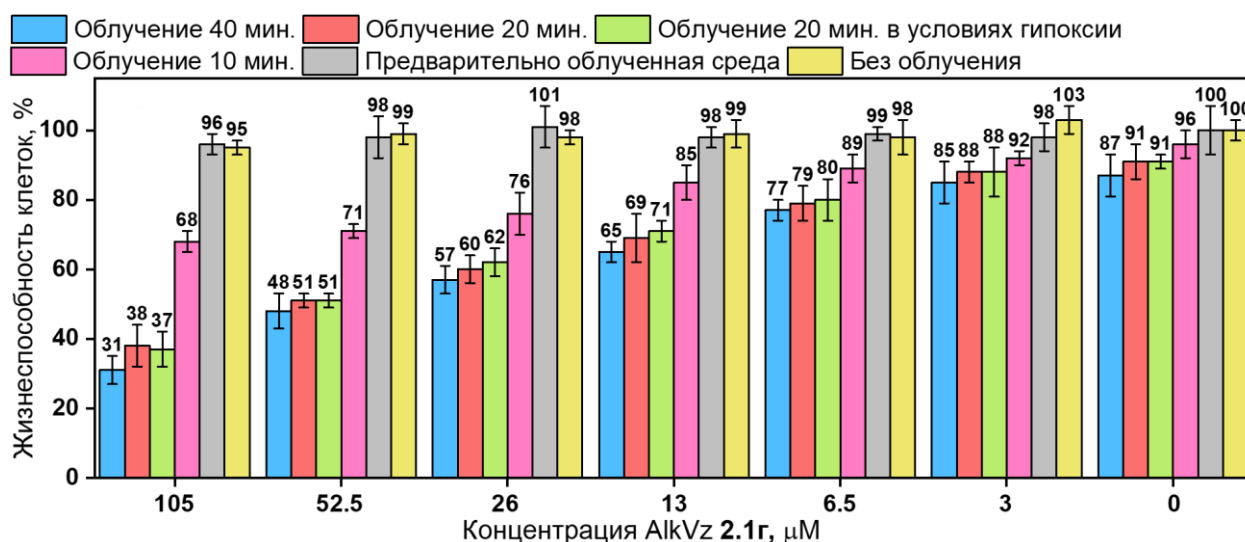


Рисунок 2.11. Зависимость жизнеспособности клеток MCF-7 от концентрации AlkVz 1g. Синие, красные и розовые столбцы – облучение светодиодной матрицей с длиной волны 395–410 нм в условиях нормоксии в течение 40, 20 и 10 минут соответственно; зеленые столбики – облучение светодиодной матрицей с длиной волны 395 – 410 нм в условиях гипоксии в течение 20 минут; серые столбики – при предварительном облучении (в течение 40 минут) сред, содержащих AlkVz 2.1g светодиодной матрицей 395 – 410 нм в условиях нормоксии; светло-желтые столбики – оставлены без облучения.

Важно подчеркнуть, что наблюдаемые положительные эффекты терапии могут быть достигнуты вследствие нескольких причин: 1) образование цитотоксичных производных, формируемых из образующихся при гомолизе радикалов, в результате взаимодействия с биомолекулами; 2) воздействие активных форм кислорода, генерируемых в результате взаимодействия алкильных радикалов с растворенным в среде кислородом (ROO•); и 3) непосредственное воздействие углерод-центрированных радикалов, обладающих цитотоксичностью. [139143,144]

Таким образом, для исследования цитотоксичности побочных продуктов, образующихся при гомолизе алкилвердазила **2.1g** (путь 1), мы провели контрольный эксперимент. Среду DMEM, содержащую AlkVz **2.1g** в концентрации 105 µM, облучали в течение 40 минут, а затем добавляли в лунки серийным разведением в том же диапазоне концентраций (105 ÷ 3 µM). Подразумевается, что при предварительном облучении в среде образуются целевые углерод-центрированные радикалы, которые далее легко трансформируются в побочные продукты (схема 2.6).

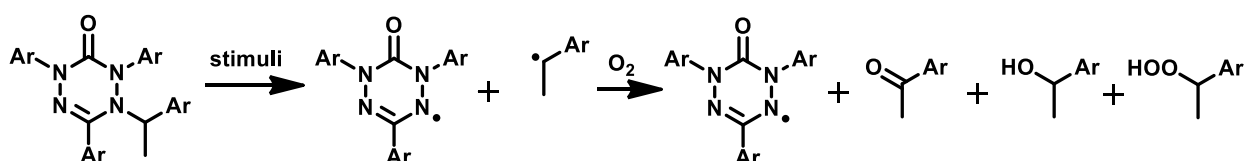


Схема 2.6. Основные побочные продукты, образующиеся в результате гомолиза AlkVz

Применение такой смеси должно привести к гибели клеток за счет цитотоксичности побочных продуктов. Однако, после культивирования клеток линии MCF-7 в присутствии предварительно облученного **2.1г** (серые столбцы на рисунке 2.11) клетки проявляли аналогичную жизнеспособность по сравнению с необлученным планшетом (светло-желтые столбцы на рисунке 2.11), что исключает объяснение положительных результатов действием побочных продуктов гомолиза.

Для оценки роли активных форм кислорода в данном процессе (путь 2), мы сравнили активность AlkVz в условиях нормоксии (красные столбцы на рисунке 2.11) и гипоксии (зеленые столбцы на рисунке 2.11). Условия гипоксии создавали в кислород-регулируемом CO₂-инкубаторе, где содержание O₂ не превышало 5%. Как мы и ожидали, активность **2.1г** в отношении раковых клеток не зависела от концентрации кислорода в среде. Таким образом, сходная цитотоксичность в условиях нормоксии и гипоксии позволила исключить влияние АФК на цитотоксичность (путь 2) и доказала ключевую роль алкильных радикалов в гибели клеток (путь 3).

Таким образом, мы продемонстрировали потенциальную применимость алкилированного вердазила **2.1г** в фото-иницированной гибели клеток рака молочной железы MCF-7. AlkVz могут высвобождать активные алкильные радикалы под контролем света и иметь возможность для введения, по крайней мере, четырех функциональных групп для точной настройки поглощения и улучшения растворимости. В общем и целом, алкилвердазины являются удобной платформой для разработки новых противоопухолевых препаратов для ФДТ.

2.2. Плазмонный резонанс как новый эффективный метод инициирования гомолиза

Одним из ключевых аспектов применения соединений с лабильными связями является метод инициации. На сегодняшний день весьма актуальной задачей является создание более эффективного метода активации реакций с использованием низкоэнергетичных источников. Так, например, классический нагрев зачастую подразумевает использование высоких температур, что экономически затратно, а также приводит к протеканию побочных реакций. В то время как фото-инициация требует присутствия либо фото-активных катализаторов или хромофорных групп, либо применение источников ультрафиолетовой области излучения, что также экономически затратно и может уменьшать селективность целевой реакции.

Однако в последние годы появилось новое междисциплинарное направление исследований, связанное с активацией химических реакций на поверхности наночастиц металлов (в первую очередь золота, серебра, меди и алюминия) за счет возбуждения локализованного плазмонного резонанса (ЛПР) или поверхностного плазмон-поляритона (ППП). [100,145] Плазмонный резонанс в данных системах возбуждается при использовании видимого света, причем, зачастую, близкого к инфракрасному, что позволяет проводить ряд химических процессов в исключительно мягких условиях [105], повышая селективность [146,147] и скорость реакции. [148,105] Более того, на сегодняшний день плазмонный резонанс уже зарекомендовал себя как эффективный метод инициации реакций образования связей C-C и C-N, полимеризации и окисления спиртов, аминов и ненасыщенных соединений. [149]

Таким образом, плазмон-иницируемый гомолиз является весьма интересным и перспективным подходом к контролируемому образованию органических радикалов. Однако, для дальнейшего эффективного применения этого метода активации гомолиза необходимо исследовать не только принципиальную возможность образования радикалов, но и выяснить механизм действия плазмона на субстрат. В настоящее время существуют три основных гипотезы (рисунок 2.12), касающиеся взаимодействия молекул с плазмоном и самого механизма реакции, и за признание каждой происходят настоящие дебаты [150–154]: (1) реакция ускоряется за счет классического нагрева за счет распада плазмона; (2) происходит перенос высокоэнергетичных электронов на низшую свободную молекулярную орбиталь (НСМО) органических молекул с последующим образованием высокорекреационных частиц и (3) реализация внутримолекулярного возбуждения электрона с высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) на низшую свободную молекулярную

орбиталь (НСМО) посредством распада оптически возбужденного поверхностного плазмона. [155,156]

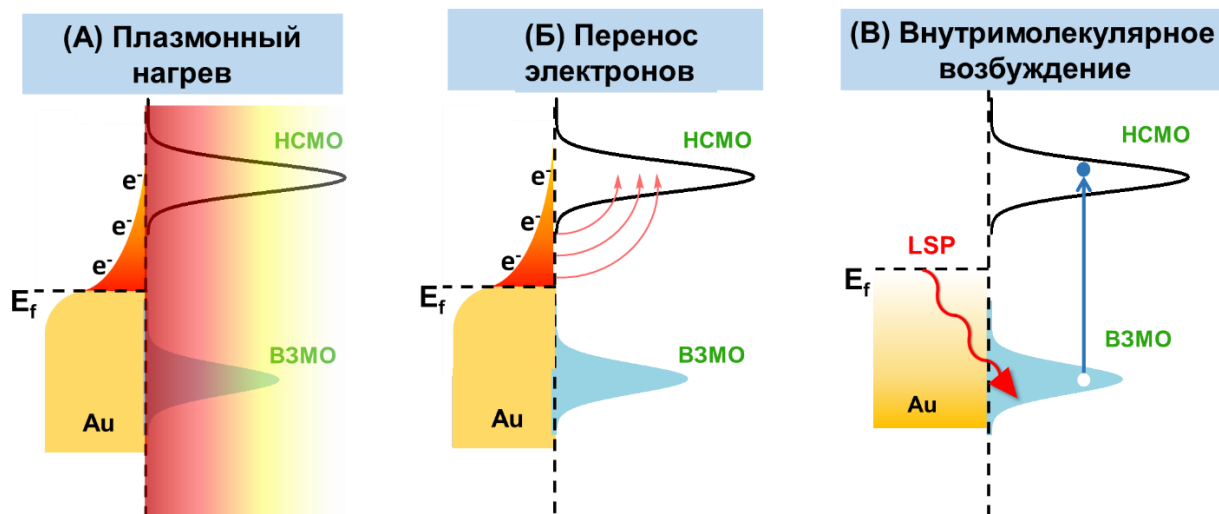


Рисунок 2.12. Предполагаемые механизмы плазмон-иницируемых реакций

В качестве субстратов, на которых в дальнейшем будет проводиться обработка метода гомолитического разрыва связей и установление механизма протекания данного процесса, нами были выбраны алкоксиамины (АА). Это обусловлено тем, что несмотря на перспективность исследования алкилированных вердазильных радикалов, кинетика гомолиза которых еще оставляет некоторые вопросы, лучшими кандидатами на роль зондов для изучения закономерностей механизма плазмон-иницируемой реакции являются именно алкоксиамины, поскольку их активность в реакциях как термо-, так и фото-иницируемого гомолиза настолько всесторонне изучена. Разработанность тематики в данном случае облегчит интерпретацию экспериментальных фактов и позволит объяснить их реакционную способность в плазмон-иницируемой реакции. Таким образом, в фокусе настоящей задачи находится исследование плазмон-иницируемого гомолиза связи C-ON в алкоксиаминах различной структуры в присутствии золотых сферических наночастиц при комнатной температуре.

Изначально, нами были получены алкоксиамины с различной структурой (рисунок 2.13). Выбор алкоксиаминов обусловлен варьированием типа нитроксида и положением азот-содержащего заместителя (амино- и пиридиновые фрагменты), наличие которого способствует взаимодействию с поверхностью плазмон-активного субстрата. [157,158] Так, соединения **TEMPO-St-NH₂ (2.11)**, [105] **SG1-St-NH₂ (2.12)** [40] и **TEMPO-Pyr (2.15)** [159] являются известными соединениями и были получены согласно ранее опубликованным методикам.

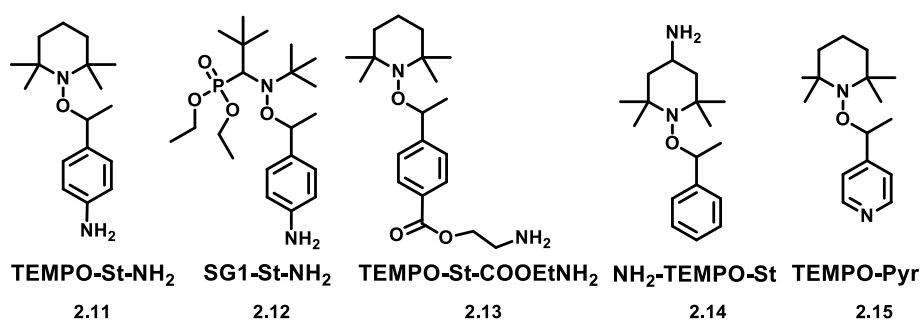


Рисунок 2.13 Структуры ААs для изучения механизма плазмон-иницируемого гомолиза

Синтез алкоксиамина **NH₂-TEMPO-St (2.14)** (схема 2.7) начинали с 4-амино-ТЕМПО **2.16** в качестве субстрата. Первоначально была осуществлена защита амино-группы с помощью бензилхлоркарбоната (Cbz), после чего продукт **2.17** был асимметрически эпоксицирован с использованием комплекса марганца в качестве катализатора, что привело к получению полупродукта **2.18** [160], который на последней стадии трансформировался в целевой алкоксиамин путем снятия защитной группы.

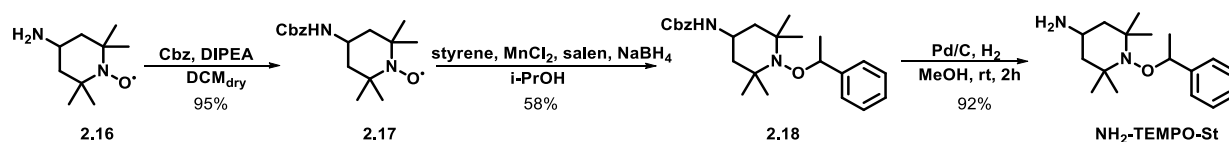


Схема 2.7. Синтез **NH₂-TEMPO-St (2.14)**

Получение **TEMPO-St-COOEtNH₂ (13)** (схема 2.8) представляло собой две стадии, где в качестве исходного соединения используется известный в литературе алкоксиамин **2.19** [44], который вовлекается в реакцию этерификации с первичным спиртом **2.20** с последующим снятием защитной Fmoc группы (9-флуоренилметилоксикарбонильная группа).

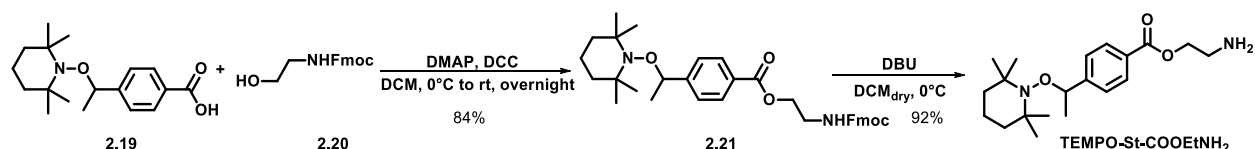


Схема 2.8. Синтез **TEMPO-St-COOEtNH₂**

Для дальнейшего анализа зависимости скорости плазмон-иницируемого гомолиза от химической структуры молекулы в качестве дескриптора молекулярного строения будут использоваться энергии ВЗМО, НСМО и энергетической щели, полученные экспериментально. Данный выбор обусловлен вовлеченностью молекулярных орбиталей в определенный механизм действия плазмона. Кроме того, Frontiera et al. изучали механизмы взаимодействия органических молекул и наночастиц с использованием сверхбыстрой антистоксовой и стоксовой поверхностно-усиленной рамановской спектроскопии на

примере ароматических тиолов, и было установлено, что энергии ВЗМО и НСМО молекулы играют важную роль в эффективности передачи колебательной энергии от плазмон-активного субстрата. [161] Предполагают, что этот процесс управляется возможностью переноса энергии ЛПР, эквивалентной или превышающей значение энергетической щели между ВЗМО и НСМО молекулы, а перенос энергии обеспечивает внутримолекулярный трансфер электрона с ВЗМО на НСМО органической молекулы [156,162].

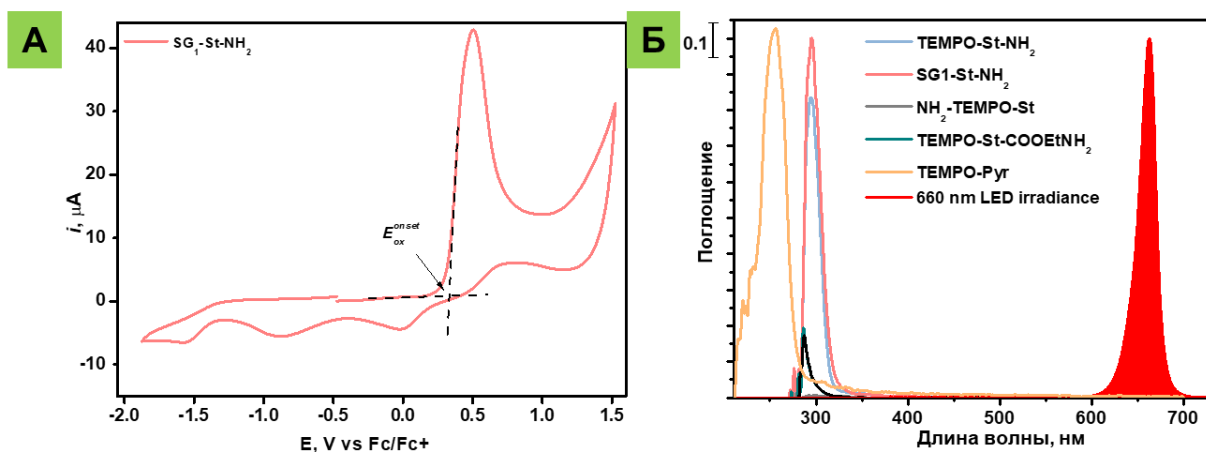


Рисунок 2.14. А – Циклическая вольтамперограмма АА на примере *SG1-St-NH₂*(2.12). Б – сравнение УФ-спектров поглощения ААs и эмиссионного спектра свето-диодного источника 660 нм.

Энергию ВЗМО ($E_{\text{ВЗМО}}$) алкоксиаминов определяли с помощью значений потенциала начала окислительного процесса $E_{\text{ox}}^{\text{onset}}$ на циклических вольтамперограммах, используя уравнение (рисунок 2.14А) 2.5.[163] Для вычисления значений энергетической щели E_g использовали величины максимумов поглощений алкоксиаминов (рисунок 2.14Б) (уравнение 2.6), которые далее использовались для определения энергии НСМО ($E_{\text{НСМО}}$) (уравнение 2.7).[163] Все полученные значения представлены в таблице 2.11.

$$E_{\text{ВЗМО}} = -(1.16 \cdot E_{\text{ox}}^{\text{onset}} + 4.8), \text{ эВ} \quad (2.5)$$

$$E_g = 1.37 \cdot \frac{1238.7}{\lambda_{\text{max}}}, \text{ эВ} \quad (2.6)$$

$$E_{\text{НСМО}} = E_g + E_{\text{ВЗМО}}, \text{ эВ} \quad (2.7)$$

Таблица 2.11. Экспериментальные значения $E_{\text{ВЗМО}}^{\text{ЭКСП.}}$, $E_{\text{НСМО}}^{\text{ЭКСП.}}$ и $E_g^{\text{ЭКСП.}}$ алкоксиаминов

AA	$E_{\text{ox}}^{\text{onset}}$, В	$E_{\text{ВЗМО}}^{\text{ЭКСП.}}$, эВ	λ_{max} , нм	$E_g^{\text{ЭКСП.}}$, эВ	$E_{\text{НСМО}}^{\text{ЭКСП.}}$, эВ
TEMPO-Pyr (2.15)	0.79	-5.72	256	4.84	-0.88
NH ₂ -TEMPO-St (2.14)	0.39	-5.25	292	4.24	-1.01
TEMPO-COOEtNH ₂ (2.13)	0.50	-5.38	286	4.33	-1.05
SG1-St-NH ₂ (2.12)	0.33	-5.18	295	4.20	-0.98
TEMPO-St-NH ₂ (2.11)	0.22	-5.05	294	4.21	-0.84

В представленном исследовании в качестве плазмон-активного субстрата использовали сферические наночастицы золота диаметром 14.3 ± 2 нм (AuNPs), модифицированные липофильным органическим слоем (AuNPs-C₆H₄-C₄H₉), необходимым для стабилизации наночастиц в толуоле, который используется для ЭПР-исследований. Модификацию проводили с использованием 4-бутилбензолдиазоний тозилата (рисунок 2.15А), применение которого позволяет образовывать прочные ковалентные связи С-Au. Как показано на изображениях просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ), (рисунок 2.15Б) наночастицы Au имеют средний размер 14.3 ± 2 нм, и после модификации размер не изменяется. Отметим, что функционализация привела к образованию полифениленового слоя толщиной ~ 1.8 нм. Однако из-за древовидной структуры молекул липофильного слоя поверхность AuNP частично осталась доступной для дальнейшего взаимодействия с органическими молекулами, что подтверждается контрольными экспериментами. [164]

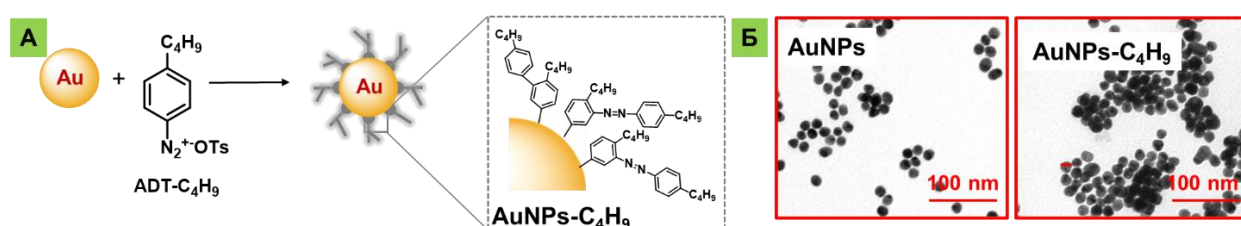


Рисунок 2.15. А – Модификация AuNPs с помощью арендиазоний тозилатов. Б – Изображения AuNPs и AuNPs-C₆H₄-C₄H₉, полученные с помощью просвечивающей электронной микроскопии

Так, модифицированные наночастицы AuNPs-C₆H₄-C₄H₉ в толуоле смешивали с 10 мМ раствором 4-нитротиофенола (PNTP) в толуоле и перемешивали в течение 15 часов при комнатной температуре (рисунок 2.16А). Взаимодействие наночастиц с PNTP было доказано с помощью спектров поверхностно-усиленного комбинационного рассеяния (SERS) (рисунок 2.16Б). Так, были обнаружены новые сигналы, характерные для PNTP: 1567 см^{-1} (C-S_{аром.}, валентные), 1386 см^{-1} (NO₂, валентные симм.) и 1082 см^{-1} (C-H, деформ).

В то время как сигналы от групп $4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4$ сохраняют свои положения: 1596 см^{-1} ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром.}}$), 1326 см^{-1} (CH_3 , деформ.) и 788 см^{-1} ($\text{C}-\text{C}$, скелетные колебания). Таким образом, мы делаем вывод, что поверхность золота $\text{AuNPs-C}_6\text{H}_4\text{-C}_4\text{H}_9$ остается доступной для взаимодействия с другими молекулами.

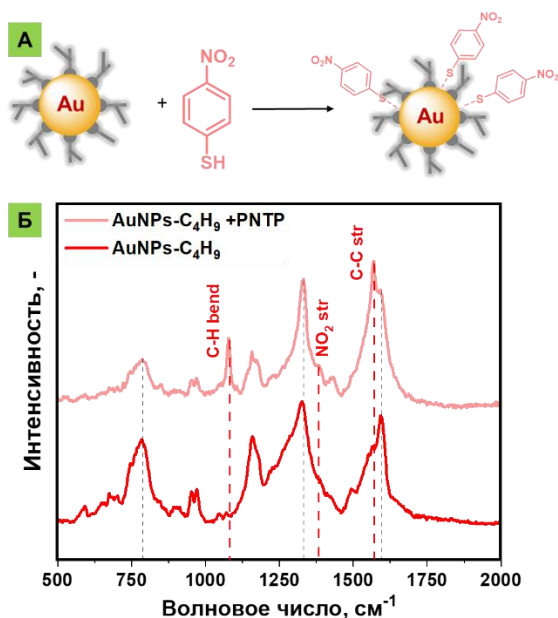


Рисунок 2.16. **А** – Схема контрольного эксперимента. **Б** – Спектр комбинационного рассеяния $\text{AuNPs-C}_6\text{H}_4\text{-C}_4\text{H}_9$ до и после взаимодействия с **PNTP**.

Важно отметить, что для установления механизма необходимо получить надежные кинетические данные, а наиболее чувствительным методом детектирования стабильных радикалов даже в следовых количествах является ЭПР. Применение спектроскопии ЭПР требует использовать преимущественно неполярные растворители (например, бензол, толуол, трет-бутилбензол) для обеспечения согласования резонатора и волновода, среди представленных растворителей наиболее удачным выбором оказался толуол, так как он обеспечивает растворение субстратов в достаточных концентрациях, необходимых для проведения экспериментов.

На следующем этапе мы приступили к изучению кинетических параметров плазмон-иницируемого гомолиза алкоксиаминов. Так, АА с различной структурой (**TEMPO-St-NH₂**, **SG1-St-NH₂**, **TEMPO-St-COOEtNH₂**, **NH₂-TEMPO-St**, **TEMPO-Pyr**) (рисунок 2.13) смешивались с раствором $\text{AuNPs-C}_6\text{H}_4\text{-C}_4\text{H}_9$ в толуоле в ЯМР-ампуле. После чего, образец облучался 660 нм светодиодным источником, что соответствует максимуму плазмонного резонанса наночастиц в толуоле.

Однако изначально с целью получить наиболее надежные данные необходимо было на примере алкоксиамина **TEMPO-St-NH₂** (2.11) подобрать оптимальную систему, обеспечивающую максимально возможную конверсию, варьируя соотношение

концентраций AuNPs-C₆H₄-C₄H₉ и AA ($C(\text{AuNPs-C}_6\text{H}_4\text{-C}_4\text{H}_9)/C(\text{AA})$) от 0.05 до 41 (рисунок 2.17).

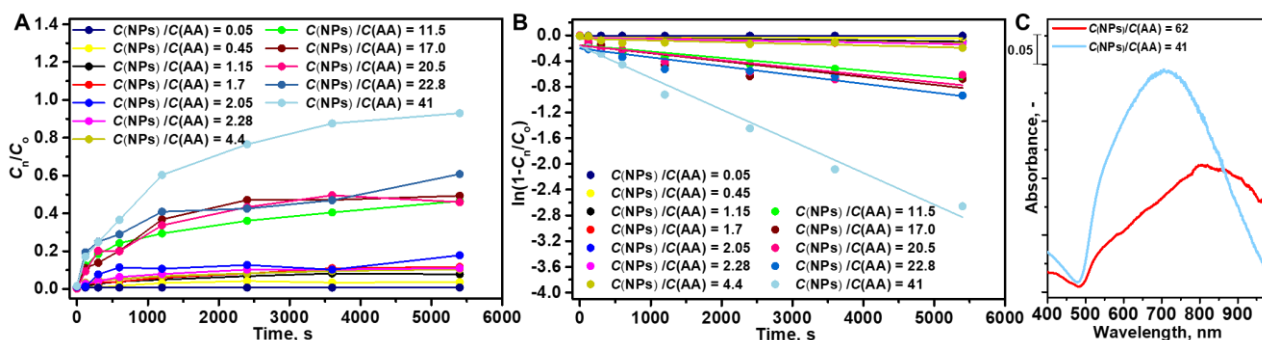


Рисунок 2.17. А – Оптимизация соотношений концентраций наночастиц и аскорбиамин. В – линеаризация кинетических данных, полученных при поиске оптимального соотношения. В – УФ-спектры при $C(\text{AuNPs-C}_6\text{H}_4\text{-C}_4\text{H}_9)/C(\text{AA}) = 41$ и 62

При малых соотношениях $C(\text{AuNPs-C}_4\text{H}_9)/C(\text{AA}) = 0 - 2.05$ наблюдалась низкая скорость гомолиза, что обуславливается, вероятно, низкими скоростями диффузии (рисунок 2.17А). Далее, с увеличением соотношения повышалась и конверсия аскорбиамин. Оказалось, что соотношение $C(\text{AuNPs-C}_6\text{H}_4\text{-C}_4\text{H}_9)/C(\text{AA}) = 41$ является оптимальным, поскольку обеспечивает почти 100% трансформацию аскорбиамин в соответствующий нитроксид (рисунок 2.17А, Б). Дальнейшее увеличение отношения $C(\text{AuNPs-C}_6\text{H}_4\text{-C}_4\text{H}_9)/C(\text{AA})$ приводило к чрезмерной агрегации AuNPs-C₆H₄-C₄H₉, что ухудшает оптические свойства и гомогенность системы (рисунок 2.17В).

Далее, используя найденное оптимальное соотношение $C(\text{AuNPs-C}_6\text{H}_4\text{-C}_4\text{H}_9)/C(\text{AA}) = 41$, был проведен плазмон-иницируемый гомолиз аскорбиаминов **TEMPO-St-NH₂**, **SG1-St-NH₂**, **TEMPO-St-COOEtNH₂**, **NH₂-TEMPO-St**, и **TEMPO-Pyr** в присутствии AuNPs-C₆H₄-C₄H₉ при комнатной температуре в течение двух часов, в результате чего были получены кинетические кривые, изображенные на рисунке 2.18.

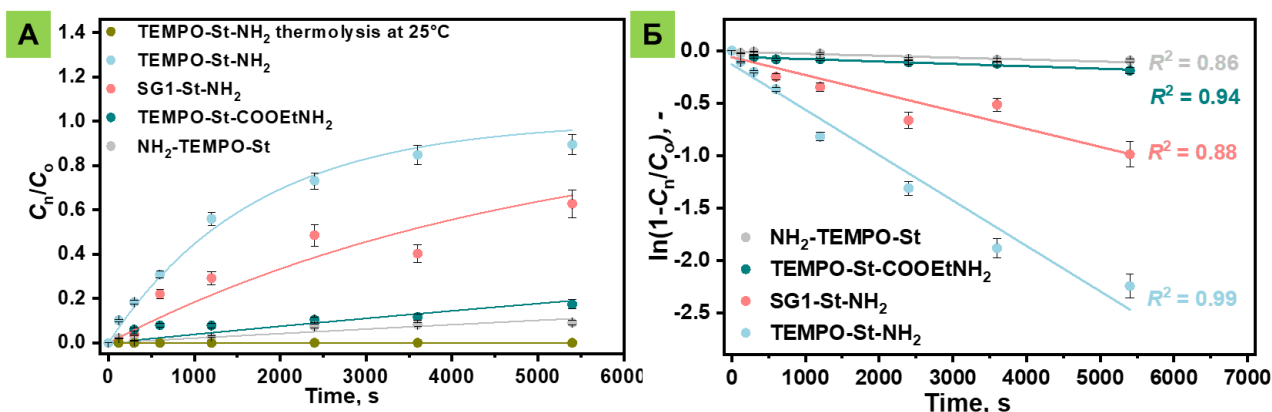


Рисунок 2.18. А – Кинетика плазмон-иницируемого гомолиза аскорбиаминов. Б – Линеаризация экспериментальных данных плазмон-иницируемого гомолиза аскорбиаминов

Полученные кинетические кривые были успешно аппроксимированы экспоненциальной функцией (уравнение 2.8), что соответствует первому порядку реакции (рисунок 2.18А). Более того, линеаризация полученных данных показала высокую степень надежности аппроксимирующей функции $R^2 = 0.86\div 0.99$ (рисунок 2.18Б) и не превышающие 10% значения стандартной ошибки (таблица 2.12).

$$\frac{[\text{нитроксид}]_t}{[\text{нитроксид}]_\infty} = 1 - \exp(-k_d \times t) \quad (2.8)$$

Таблица 2.12. Константы скорости гомолиза алкоксиаминов

Соединение	Плазменная инициация ^{а,б}		$k_d^{\text{терм.}}_{25^\circ\text{C}}, \text{c}^{-1}$ ^в	$k_d^{\text{терм.}}_{100^\circ\text{C}}, \text{c}^{-1}$ ^г	E_a , кДж/моль	T_p , °C ^г
	$k_d^{\text{плазмон}}_{25^\circ\text{C}}, \text{c}^{-1}$	Станд. ошибка				
TEMPO-Pyr (2.15)	$3.5 \cdot 10^{-90}$	-	$3.5 \cdot 10^{-9}$	$1.3 \cdot 10^{-4}$	130.3 ^е	-
NH ₂ -TEMPO-St (2.14)	$2.1 \cdot 10^{-5}$	$2.0 \cdot 10^{-6}$	$8.8 \cdot 10^{-10}$	$4.5 \cdot 10^{-5}$	133.7 ^к	94
TEMPO-COOEtNH ₂ (2.13)	$3.9 \cdot 10^{-5}$	$3.1 \cdot 10^{-6}$	$3.2 \cdot 10^{-9}$	$1.3 \cdot 10^{-4}$	130.5 ^к	90
SG1-St-NH ₂ (2.12)	$2.0 \cdot 10^{-4}$	$2.4 \cdot 10^{-5}$	$3.6 \cdot 10^{-8}$	$8.9 \cdot 10^{-4}$	124.5 ^ж	87
TEMPO-St-NH ₂ (2.11)	$5.2 \cdot 10^{-4}$	$2.6 \cdot 10^{-5}$	$1.2 \cdot 10^{-8}$	$3.5 \cdot 10^{-4}$	127.3 ^и	105

^а Плазмон-иницируемый гомолиз был проведен при комнатной температуре с использованием соотношения $C(\text{AuNPs-C}_6\text{H}_4\text{-C}_4\text{H}_9) / C(\text{AA}) = 41$. ^б Константы были получены с помощью ур. 2.8. ^в Значения k_d' и k_d'' были определены с помощью ур. 2.9. ^г T_p рассчитана с использованием ур. 2.10. ^д Константа скорости при комнатной температуре. ^е См. ссылку [159]. ^ж См. ссылку [40]. ^и См. ссылку [105]. ^к Энергия активации была рассчитана с помощью уравнения 2.11.

$$k_d' \text{ или } k_d'' = 2.4 \times 10^{14} \exp\left(\frac{-E_a}{R \cdot T}\right) \quad (2.9)$$

$$T_p = \frac{E_a}{R \cdot \ln \frac{2.4 \cdot 10^{14}}{k_d(\text{плазмон})}} \quad (2.10)$$

$$E_a = 8.314 \cdot T \cdot \ln \frac{2 \cdot 10^{14}}{k_d} \quad (2.11)$$

В ходе плазмон-иницируемого гомолиза алкоксиаминов выявлено, что наиболее активными являются TEMPO-St-NH₂ (2.11) и SG1-St-NH₂ (2.12) (таблица 2.12), в то время как гомолиз TEMPO-St-COOEtNH₂ (2.13) и NH₂-TEMPO-St (2.14) протекает на порядок медленнее (таблица 2.12). Важно также отметить, что полученные данные не согласуются с результатами классического термолиза при 100 °C, где, например, SG1-St-NH₂ (2.12) гомолизуется в три раза активнее, чем алкоксиамин TEMPO-St-NH₂ (2.11) (таблица 2.12). Достойным внимания оказался результат эксперимента с использованием TEMPO-Pyr (2.15), который после 5000 секунд облучения 660 нм не позволил обнаружить даже

следовые количества соответствующего нитроксида, поэтому константу скорости его распада приняли равной при термолизе при 25°C. (рисунок 2.18А и таблица 2.12).

Прежде чем рассматривать различные варианты механизма реакции с участием плазмона, необходимо подтвердить, что данная реакция носит именно «плазмонный» характер инициации. Так, был проведен контрольный эксперимент по изучению гомолиза алкоксиамина **ТЕМРО-St-NH₂ (2.11)** в присутствии AuNPs-C₆H₄-C₄H₉ без облучения, в результате чего было доказано, что наночастицы сами по себе не иницируют реакцию и реализуется термолиз при комнатной температуре с $k_d \leq 10^{-8} \text{ c}^{-1}$. Еще одним контрольным экспериментом стал фотолиз **ТЕМРО-St-NH₂ (2.11)** под воздействием LED 660 нм без присутствия наночастиц, который показал, что данная реакция не протекает со сколь-нибудь заметной скоростью ($k_d \leq 10^{-8} \text{ c}^{-1}$).

Наконец, нам удалось продемонстрировать прямую зависимость между плазмонным резонансом и гомолизом алкоксиамина при облучении светодиодами с длиной волны 530, 780 и 1050 нм (рисунок 2.19). Так, при использовании 1050 нм LED гомолиз не наблюдался, так как взаимодействие наночастиц с данным участком электромагнитного спектра отсутствует согласно данным УФ-спектроскопии, в то время как для длин волн 530 и 780 нм были получены k_d , значения которых меньше, чем при 660 нм, что обусловлено их перекрыванием с пиком плазмонного резонанса лишь на середине высоты (рисунок 2.19). Самое высокое наблюдаемое значение k_d было получено при использовании света с длиной волны 660 нм, который максимально соответствует максимуму плазмонного резонанса для полученных нами плазмон-активных материалов (рисунок 2.19). Принимая во внимание эти контрольные эксперименты, все ранее наблюдаемые кинетические зависимости были приписаны плазмонным эффектам, возникающим при светодиодном освещении.

Для дальнейшего обсуждения особенностей механизмов важно отметить, что при смешивании плазмон-активного субстрата и органической молекулы происходит гибридизация/взаимодействие молекулярных орбиталей органической молекулы с поверхностью металла. Согласно результатам работ Y. Kim, et. al [156,165] молекулярная структура адсорбата может быть значительно изменена за счет образования конъюгата наночастица+органическая(ие) молекула(ы), в частности, гибридизация орбиталей алкоксиамина и AuNPs может способствовать уменьшению энергетической щели.

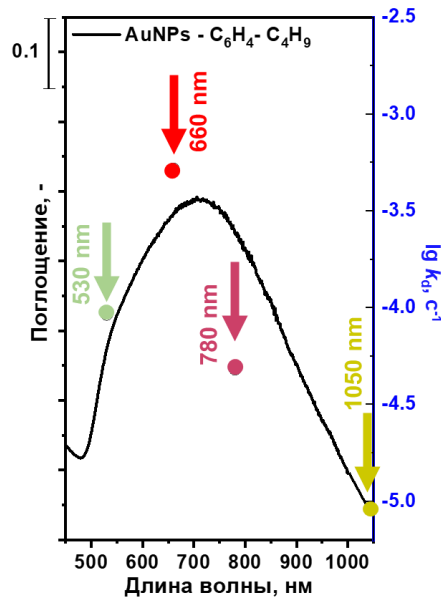


Рисунок 2.19. УФ-спектр раствора $\text{AuNPs-C}_6\text{H}_4\text{-C}_4\text{H}_9$ в толуоле и k_d (с^{-1}), соответствующие для плазмон-инициируемого гомолиза TEMPO-St-NH_2 (2.11) при облучении 530, 660, 780, и 1050 нм светодиодными источниками.

Поэтому мы изучили возможность гибридизации полученных нами плазмонных наночастиц и органических молекул с помощью рамановской спектроскопии. Спектры комбинационного рассеяния смеси $\text{AuNPs-C}_6\text{H}_4\text{-C}_4\text{H}_9 + \text{AA}$ (рисунок 2.20) продемонстрировали появление новых пиков в области, характерной для ароматических соединений ($\text{C}=\text{N}$ в плоскости деформационных колебаний) $\approx 1000 \text{ см}^{-1}$, в области «отпечатков пальца» наблюдался пик связи N-O при $1300 - 1430 \text{ см}^{-1}$. Почти все новые пики сдвинуты на $10 - 12 \text{ см}^{-1}$ по сравнению со спектрами комбинационного рассеяния индивидуальных алкоксиаминов, что указывает на взаимодействие AA с поверхностью $\text{AuNPs-C}_6\text{H}_4\text{-C}_4\text{H}_9$.

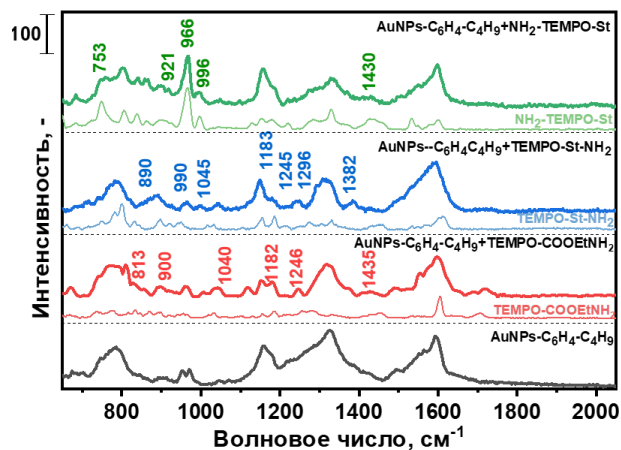


Рисунок 2.20. Характеризация взаимодействия $\text{AuNPs-C}_6\text{H}_4\text{-C}_4\text{H}_9$ и AAs с помощью спектров комбинационного рассеяния.

С целью дополнить данные, полученные с помощью спектров комбинационного рассеяния, мы выполнили¹ DFT-расчеты с использованием программного обеспечения QuantumWise Atomistix ToolKit (QuantumATK) [166] с дополнительными волновыми псевдопотенциалами. [167] Полученные данные помогут рассмотреть возможность и характер взаимодействия между азотсодержащими группами алкоксаминов и поверхностью золота. [157,158] Для оптимизации использовали молекулы АА, расположенные на высоте 2.0 Å в различных местах пластинчатой структуры Au(111).

В соответствии с оптимизированной геометрией, алкоксаминны действительно взаимодействуют с поверхностью наночастицы с помощью амино- или пиридиновой группы (рисунок 2.21).

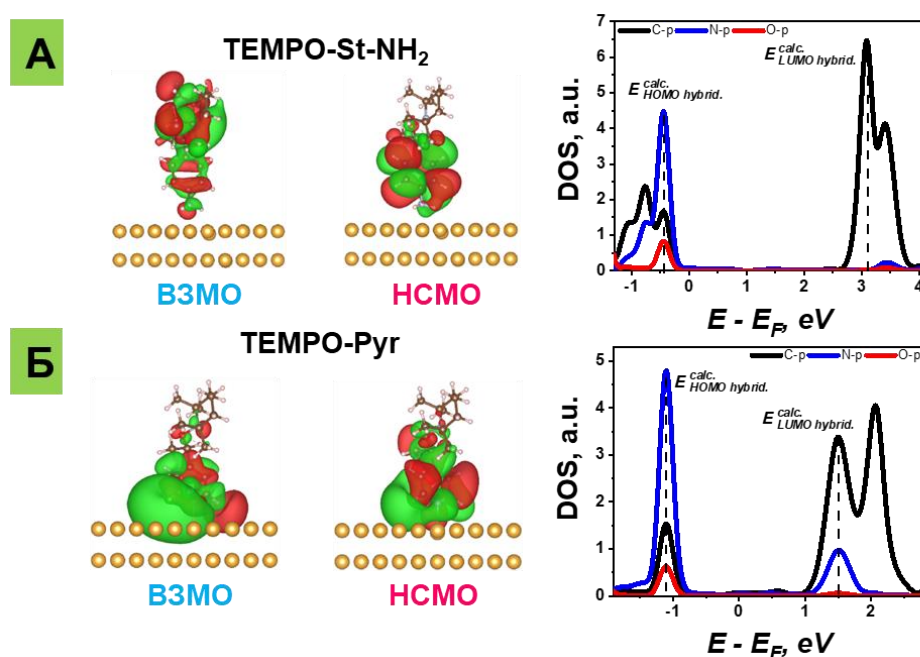


Рисунок 2.21. Электронные структуры и вычисленное распределение молекулярных орбиталей для А - **TEMPO-St-NH₂** (2.11) и Б - **TEMPO-Pyr** (2.15) на Au (111).

Для дальнейшей оценки влияния электронной структуры мы проанализировали локальную плотность состояний (LDOS) адсорбированных молекул алкоксаминов. Графики проецируемой плотности состояний (LDOS) для атомов C, N, O и P показаны на рисунке 2.21А и Б. Основные пики соответствуют состояниям орбиталей алкоксаминов, обозначающие ВЗМО и НСМО после гибридизации с AuNPs. Значения энергий определяли как максимум крайних полос относительно нулевого уровня на графиках зависимости DOS и энергии. Важно отметить, что положения и ВЗМО, и НСМО были смещены в сторону

¹ Работа выполнена совместно с Junais Habeeb Mokkath, Quantum Nanophotonics Simulations Lab, Department of Physics, Kuwait College of Science and Technology

более высоких энергий, что привело к уменьшению энергетической щели для всех АА (таблица 2.13).

Таблица 2.13. Сравнение значений энергий молекулярных орбиталей алкоксиаминов, полученных экспериментально, и энергий гибридованных молекулярных орбиталей ААs и уровнем Ферми AuNPs.

Энергия молекулярных орбиталей, эВ	TEMPO-Рур (2.15)	NH ₂ -TEMPO-St (2.14)	TEMPO-St-COOEtNH ₂ (2.13)	SG1-St-NH ₂ (2.12)	TEMPO-St-NH ₂ (2.11)
$E_{\text{ВЗМО}}^{\text{эксп. } a}$	-5.72	-5.25	-5.38	-5.18	-5.05
$E_{\text{НСМО}}^{\text{эксп. } a}$	-0.88	-1.01	-1.05	-0.98	-0.84
$E_g^{\text{эксп. } a}$	4.84	4.24	4.33	4.20	4.21
$E_{\text{ВЗМО гибрид.}}^{\text{расч. } b}$	-1.1	-0.73	-0.63	-0.62	-0.46
$E_{\text{НСМО гибрид.}}^{\text{расч. } b}$	1.49	3.10	1.80	3.23	3.09
$E_g^{\text{расч. } b}$	2.60	3.82	2.44	3.86	3.56

^a Экспериментальные данные. ^b Вычисленные значения из графиков PDOS

Еще одним аргументом в пользу плазмонного характера реакции служит сравнение величин энергетических щелей как индивидуальных алкоксиаминов, так и их конъюгатов с наночастицами. Так, в случае использования 660 нм LED энергия фотона составляет 1.87 эВ, и его поглощение органическим субстратом не приведет к гомолизу, поскольку величины $E_g^{\text{эксп. AA}}$ превышают энергию фотона. Данный факт подтверждается и результатами контрольного эксперимента, когда при облучении 660 нм раствора алкоксиамина не наблюдается образование соответствующего нитроксида. Однако, несмотря на то, что гибридизация молекулярных орбиталей алкоксиаминов с уровнем Ферми AuNP значительно снижает $E_g^{\text{расч. гибрид.}}$, их величина по-прежнему превышает значение энергии фотона. Данный факт предполагает наличие дополнительного эффекта, способствующего именно плазмонной активации, а не классического фотолиза. Также важным наблюдением является отсутствие корреляций между величинами $E_g^{\text{эксп.}}$ и $k_{d_{25^\circ\text{C}}}^{\text{плазмон}}$, а также $E_g^{\text{расч. гибрид.}}$ и $k_{d_{25^\circ\text{C}}}^{\text{плазмон}}$ (рисунок 2.22).

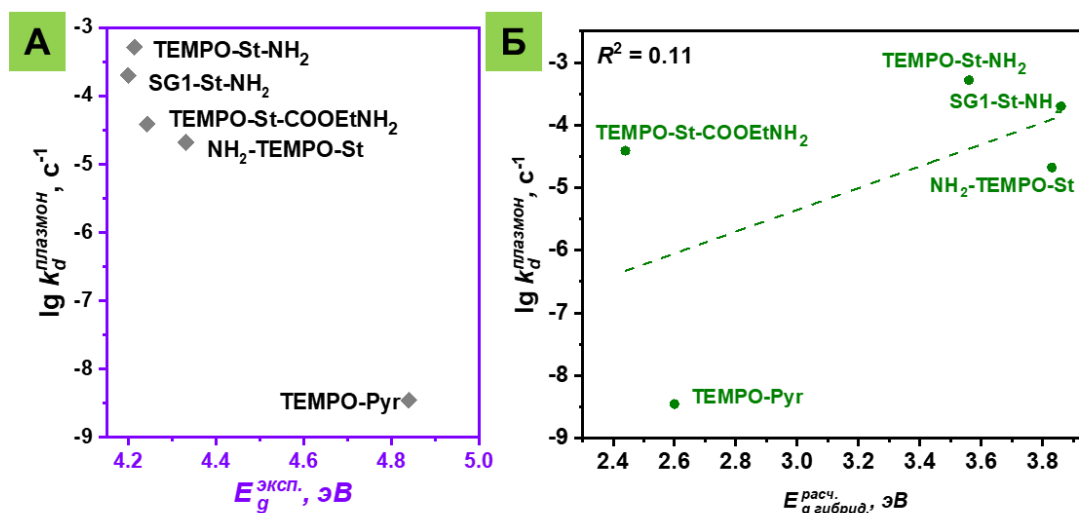


Рисунок 2.22. Корреляция $k_{d_{25^{\circ}\text{C}}}^{\text{плазмон}}$ и А) $E_g^{\text{эксп.}}$, Б) $E_g^{\text{расч.}}$ гибрида.

Механизм плазмон-иницируемого гомолиза связи С-ОН в алкоксиаминах.

Зная константы скоростей плазмон-иницируемого гомолиза и величины энергий молекулярных орбиталей до и после гибридизации алкоксиаминов с уровнем Ферми наночастиц, мы приступили к попытке объяснить механизм действия плазмона на органические молекулы. Для этого сначала рассмотрим «плазмонный нагрев» в качестве возможного механизма, который является одним из наиболее распространенных объяснений наблюдаемой реакционной способности в различных плазмон-индуцированных реакциях. [150,168]

Для начала мы сравнили значения констант скоростей $k_{d_{25^{\circ}\text{C}}}^{\text{плазмон}}$ и $k_{d_{100^{\circ}\text{C}}}^{\text{терм.}}$ для всех АА, полученные в результате плазмонного и термического гомолиза, соответственно (рисунок 2.23А,Б). Мы предположили, что, если плазмонный нагрев играет главную роль, как предполагается в случае других реакций [169,170], то тренд активности АА в плазмон- и термо-иницируемом гомолизе должен совпадать.

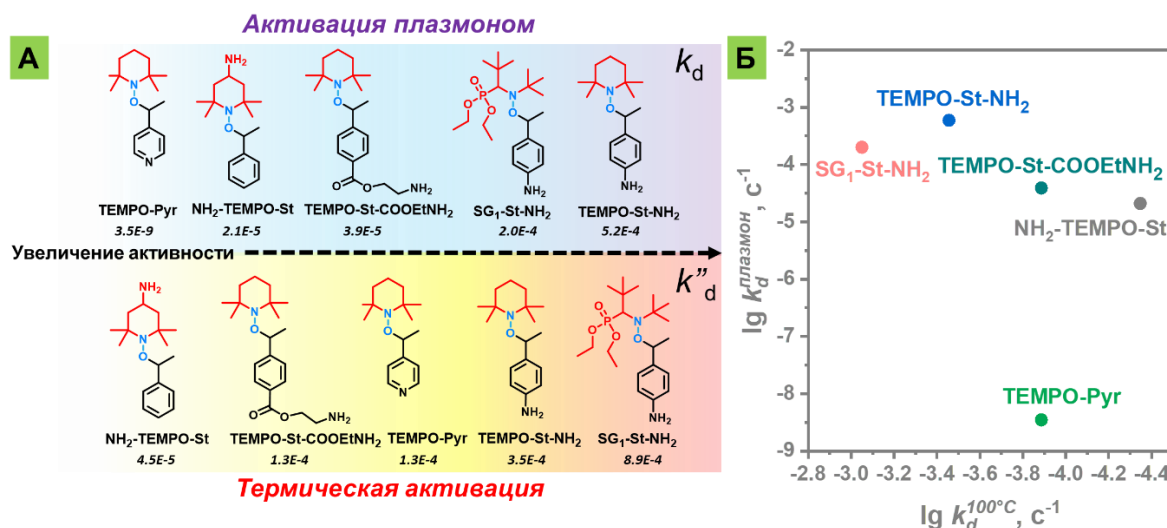


Рисунок 2.23. А – Сравнение реакционной активности алкоксиаминов при термоллизе и инициации плазмой. Б – Корреляция между $\lg k_d$ (плазма) и $\lg k''_d$ (при 100 °C).

Согласно построенной корреляции между $k_{d_{25^{\circ}\text{C}}}^{\text{плазма}}$ и $k_{d_{100^{\circ}\text{C}}}^{\text{терм.}}$ (рисунок 2.23Б) сходимость линий тренда реакционной способности АА при термической и плазменной активации не наблюдается, что может свидетельствует о том, что нагрев при плазменном гомолизе алкоксиаминов не является доминирующим процессом.

В качестве еще одного дескриптора, выступающим в роли наглядного примера термических эффектов, мы предлагаем ввести такой параметр, как кажущаяся температура (T_p), которая является мерой величины локального нагрева, обеспечиваемого плазмой (уравнение 2.10 и таблица 2.12). Значения T_p , варьирующиеся от 87 °C до 105 °C, для всех алкоксиаминов не коррелируют ни с величинами $k_{d_{25^{\circ}\text{C}}}^{\text{плазма}}$, ни с $k_{d_{100^{\circ}\text{C}}}^{\text{терм.}}$.

Далее для точной оценки величины локального нагрева наночастиц мы провели² теоретические расчеты. Чтобы оценить максимально возможный локальный нагрев, мы рассчитали поперечное сечение поглощения одной сферической наночастицы и различных небольших кластеров в среде, эквивалентной толуолу. Согласно уравнению 2.12, локальное повышение температуры для отдельной частицы составило $\Delta T = 0.0004$ °C. Далее это выражение будет использоваться для оценки тепловых эффектов кластеров AuNP:

$$\Delta T_{max}(N) = \frac{N^{\alpha} P}{4\pi k R} \quad (2.12)$$

где $P = \sigma_{\text{abs}} I$ — скорость тепловыделения для одной золотой наночастицы с сечением поглощения σ_{abs} , k — теплопроводность среды, R — радиус частицы, α — коэффициент, описывающий масштабирование температуры в зависимости от числа частиц.

² Работа выполнена совместно с Joel Henzie (National Institute for Materials Science (NIMS), Tsukuba, Ibaraki, Japan)

Если рассмотреть кластеры, содержащие 1000 AuNPs, то увеличение температуры составит всего $\Delta T \approx 0.038^\circ\text{C}$, чего недостаточно для протекания реакции.

Кроме теоретических расчетов, мы оценили нагрев реакционной системы экспериментально. Так, изменение температуры реакционной массы регистрировалось с помощью тепловизионной камеры (рисунок 2.24А) и классическим погружением термодатчика в центр реакционной массы (рисунок 2.24Б). Результаты обоих измерений демонстрируют повышение температуры в ходе реакции на 6°C , чего, очевидно, недостаточно для протекания гомолиза с константами скоростей, сопоставимых по величине с гомолизом при 100°C .

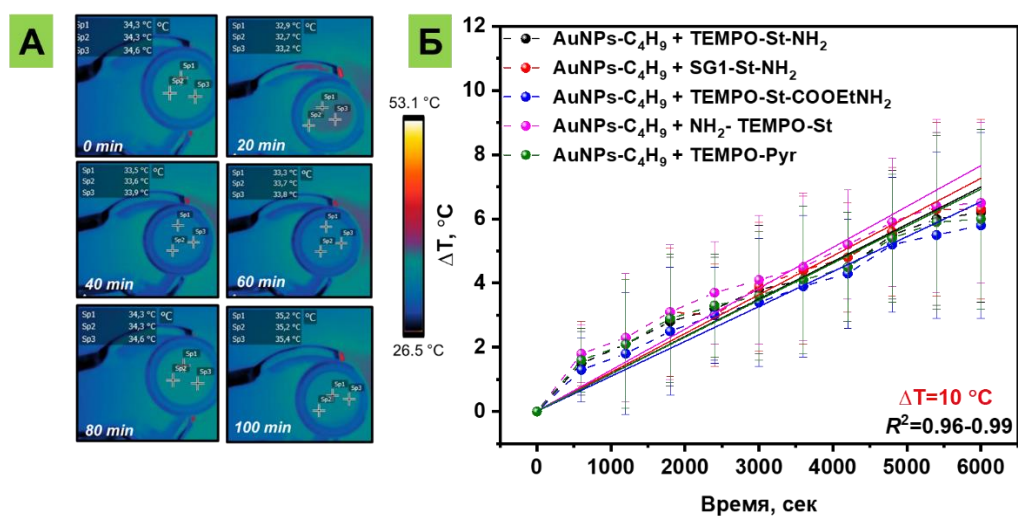


Рисунок 2.24. А – Снимок реакционной массы при плазмон-инициируемом гомолизе алкоксиаминов в термокамере. Б – Повышение температуры реакционной массы, измеренное термодатчиком.

Учитывая несоответствие трендов активности алкоксиаминов при термической и плазмонной активации гомолиза, теоретических расчетов и контрольных экспериментов, мы установили, что плазмонный нагрев не является подходящим механизмом для плазмон-индуцированного гомолиза АА, поэтому перейдем к обсуждению механизма переноса электронов.

Механизм трансфера высокоэнергетических электронов подразумевает возбуждение электронов с определенной энергией, находящихся выше уровня Ферми металла, на энергию плазмона, далее они переходят на НСМО молекулы адсорбата, в результате чего образуются анион-радикальные частицы. [155] Можно утверждать, что переход электрона от металла к молекуле маловероятен из-за полифениленового слоя на поверхности золотых наночастиц. Однако с помощью спектроскопической оценки (Рамановская спектроскопия) мы выше показали, что поверхность Au по-прежнему доступна для органических молекул

на примере тиолов, а также самих АА. Поэтому механизм переноса электронов изначально исключать нельзя.

С учетом того, что в реализации данного механизма непосредственное участие принимает НСМО, мы построили корреляции констант скорости плазмон-иницируемого гомолиза со значениями $E_{\text{НСМО}}^{\text{эксп.}}$ и $E_{\text{НСМО}}^{\text{расч. гибрид.}}$ (рисунок 2.25). Тренд изменения k_d , которые увеличиваются в ряду АА 2.11 – 2.15, не наблюдался ни для $E_{\text{НСМО}}^{\text{эксп.}}$ индивидуальных алкоксиаминов (рисунок 2.25А), ни для их конъюгатов $E_{\text{НСМО}}^{\text{расч. гибрид.}}$ (рисунок 2.25Б)

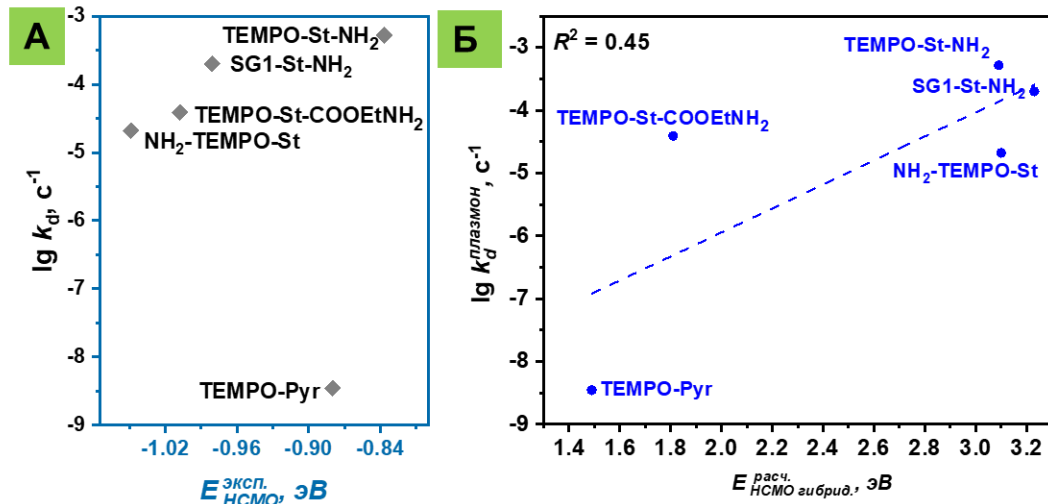


Рисунок 2.25. Зависимость $\lg k_d^{\text{плазмон}}$ от А) $E_{\text{НСМО}}^{\text{эксп.}}$, Б) $E_{\text{НСМО}}^{\text{расч. гибрид.}}$.

Таким образом, этот сценарий менее вероятен для плазмон-иницированного гомолиза алкоксиаминов, поскольку перенос происходит между уровнями Au и НСМО, а k_d не зависит от $E_{\text{НСМО}}^{\text{эксп.}}$. Кроме того, при трансфере электрона ожидается образование анион-радикала алкоксиамина, который подвергается мезолизу (рисунок 2.26).

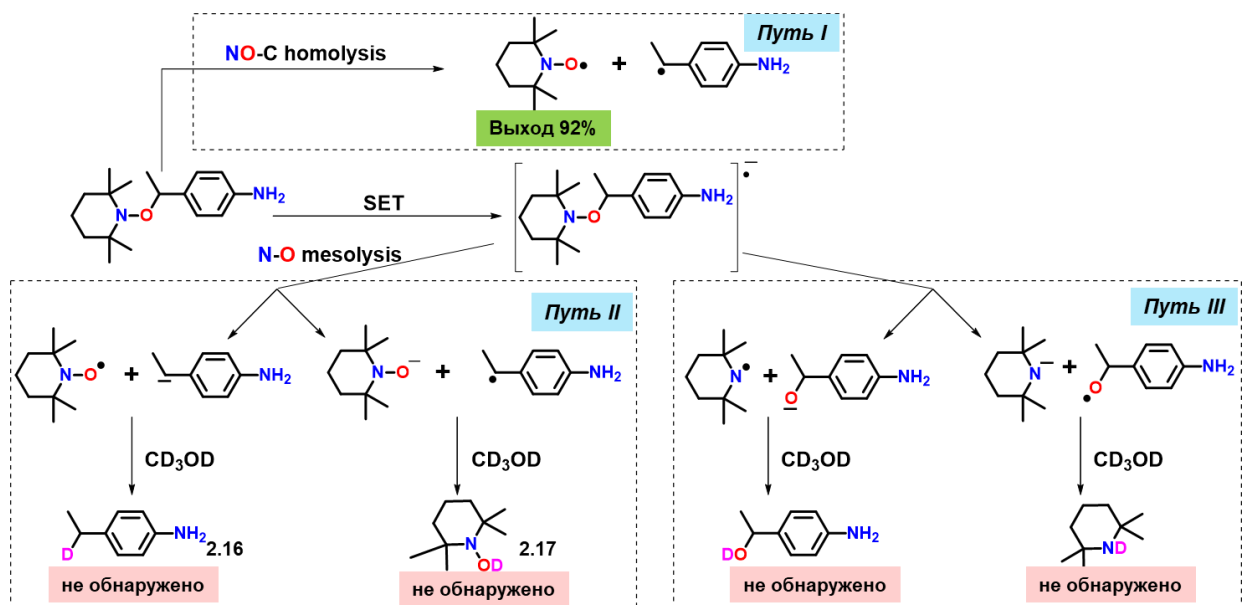


Рисунок 2.26. Возможные пути реакции в случае реализации механизма, подразумевающего перенос электрона

Так как мы наблюдали почти количественный выход (92%) ТЕМПО или SG1 в результате гомолиза связи C-ON, что четко фиксировалось на ЭПР спектрах, то мы уверенно можем исключить путь III. Возможность протекания реакции по пути II изучали посредством анализа продуктов гомолиза в присутствии недегазированного метанола-d₄ в качестве поглотителя анион-радикалов с помощью ГХ-МС. В результате чего образование 4-(этил-1-d)анилина **2.16** и/или 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ола-d **2.17** не наблюдалось даже в следовых количествах, что подчеркивает отсутствие анионных частиц и исключает этот путь мезолиза. Полученные результаты являются еще одним аргументом против механизма, подразумевающего перенос электронов высокой энергии в плазмон-инициируемом гомолизе алкоксиаминов.

Последним возможным механизмом плазмон-инициируемого гомолиза алкоксиаминов является внутримолекулярное возбуждение. Ранее, мы оценили корреляции констант скоростей гомолиза и значений энергий щели и НСМО как для алкоксиамина, так и его конъюгата, теперь же сравним тенденции изменения скорости и энергии ВЗМО. (рисунок 2.27)

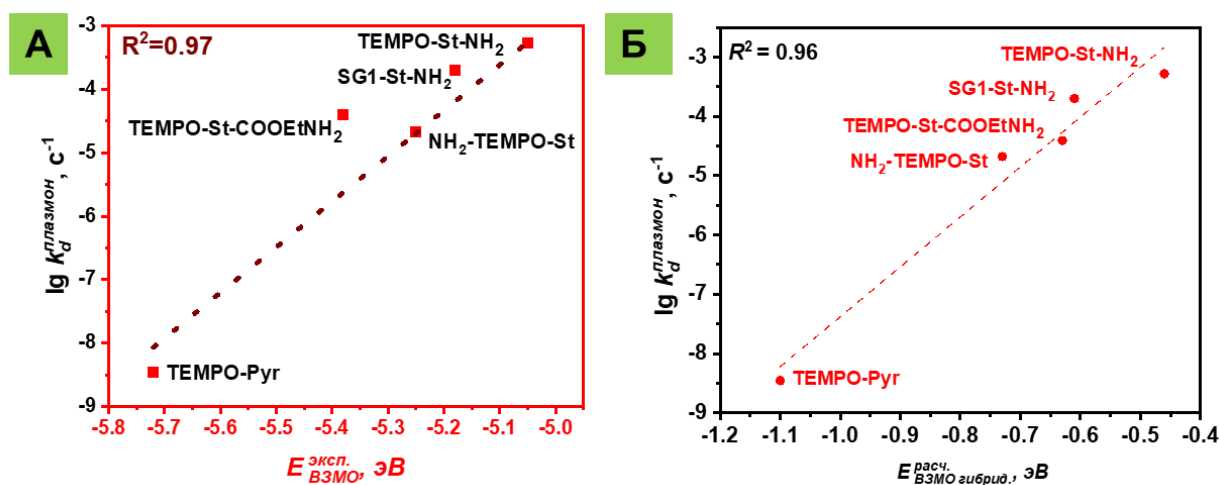


Рисунок 2.27. Зависимость $\lg k_{d_{25^\circ\text{C}}}^{\text{плазмон}}$ от А) $E_{\text{ВЗМО}}^{\text{эксп.}}$, Б) $E_{\text{ВЗМО}}^{\text{расч. гибрид.}}$.

На рисунке 2.27 видна высокая линейная зависимость как для $E_{\text{ВЗМО}}^{\text{эксп.}}$ ($R^2 = 0.97$), так и для $E_{\text{ВЗМО}}^{\text{расч. гибрид.}}$ ($R^2 = 0.97$), что указывает на ключевую роль ВЗМО в гибридизации орбиталей алкоксиамина и уровня Ферми.

Данные DFT подтверждают, что гибридизация AuNP с молекулярными орбиталями АА приводит к снижению энергии, необходимой для перехода алкоксиамина в возбужденное состояние, подчеркивая важную роль ВЗМО в гибридизации. Экспериментальные и теоретические исследования позволили предположить возможный механизм, объясняющий роль ВЗМО в плазмон-инициируемом гомолизе алкоксиаминов.

Гипотетически, особое влияние локализации ВЗМО связано с процессом гибридизации, где близость образующихся гибридных ВЗМО к уровню Ферми золота имеет критическое значение. Согласно нашим результатам, самая низкая k_d наблюдалась для **TEMPO-Pyr (2.15)**, а самая высокая для **TEMPO-St-NH₂ (2.11)**, что обуславливается максимальной близостью гибридного уровня ВЗМО к энергии Ферми для **TEMPO-St-NH₂ (2.11)** (рисунок 2.21).

DFT-расчеты плотности состояний демонстрируют, что сопряжение между алкоксиамином и уровнем Ферми AuNP-C₆H₄-C₄H₉ должно уменьшить оптическую энергетическую щель AA. Самый быстрый гомолиз наблюдается для **TEMPO-St-NH₂ (2.11)**, энергия ВЗМО которого ближе к значению энергии Ферми золота, что, в свою очередь, приводит к активной гибридизации. Важно упомянуть, что аналогичный процесс наблюдался и другими исследователями [161, 171–174], однако исключительное влияние энергии ВЗМО на механизм внутримолекулярного возбуждения до этого момента не обсуждалось совсем.

Таким образом, суммируем выше сказанное. При воздействии энергии плазмонного резонанса, происходит гомолиз связи C-ON алкоксиаминов, в результате чего образуются углерод-центрированный радикал и соответствующий нитроксид, концентрация которого регистрируется методом ЭПР в режиме реального времени. Детальное кинетическое исследование в оптимальных экспериментальных условиях не выявило корреляций между константами скоростей плазмон-иницируемого гомолиза $k_{d_{25^{\circ}C}}^{\text{плазмон.}}$ и $k_{d_{100^{\circ}C}}^{\text{терм.}}$, а также T_p разных алкоксиаминов, что исключает объяснение результатов с помощью энергии активации (рисунок 2.28А). Более того, теоретические расчеты локального нагрева и экспериментальное измерение температуры реакционной массы исключают механизм плазмонного нагрева как возможного способа инициации реакции гомолиза.

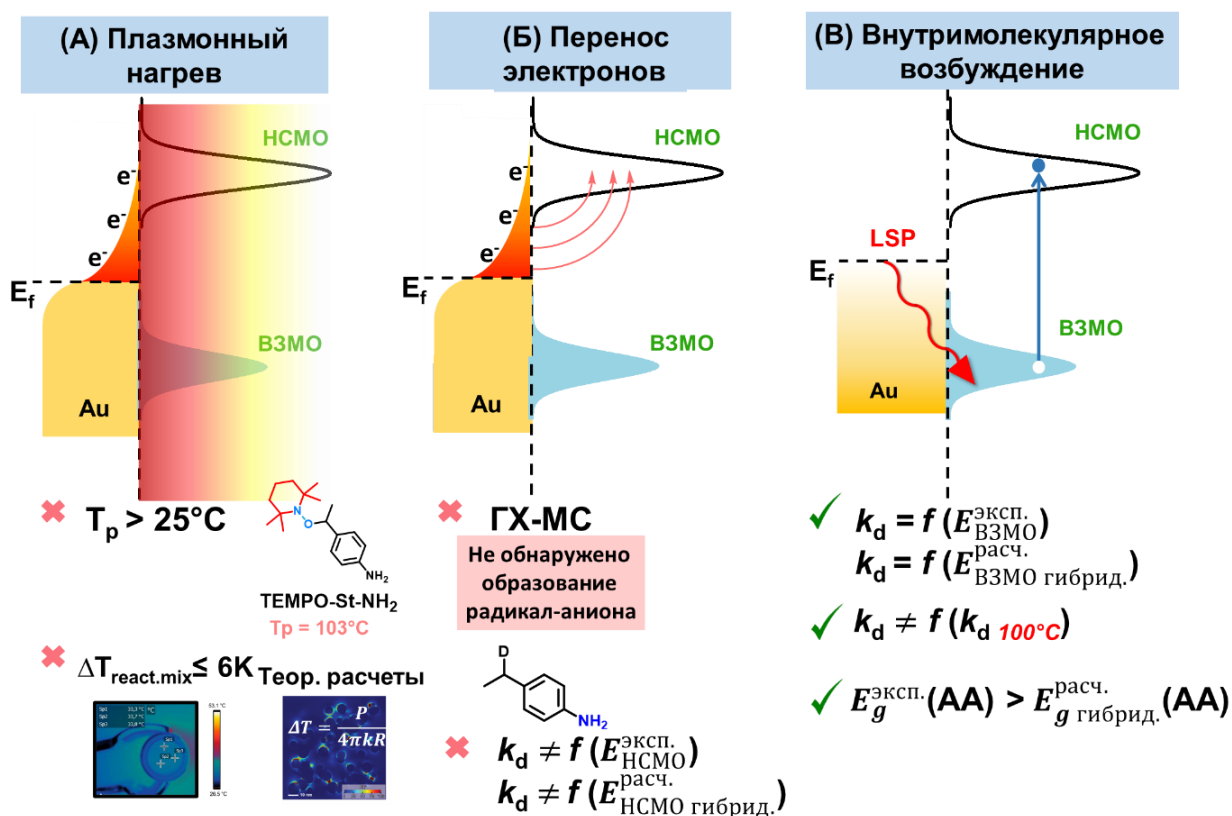


Рисунок 2.28. Обобщение аргументов, поддерживающих или опровергающих, конкретные механизмы плазмон-иницируемого гомолиза.

Механизм, подразумевающий перенос высокоэнергетичных электронов (рисунок 2.28Б), был исключен из-за отсутствия продуктов анион-радикального распада и корреляции константы скорости и энергии НСМО алкоксиамина и его конъюгата с наночастицей золота, на которую предполагается перенос электрона.

В то время как, линейная зависимость $k_{d25^\circ\text{C}}^{\text{плазмон.}}$ от энергии ВЗМО до и после гибридизации подтверждает механизм внутримолекулярного возбуждения. (рисунок 2.28В) Гибридизация молекулярных орбиталей алкоксиамина и AuNP была подтверждена комплексом физико-химических исследований: спектроскопией комбинационного рассеяния, а также DFT-расчётами. Рассчитанные методом DFT плотности состояний после гибридизации демонстрируют сдвиг энергий ВЗМО и НСМО, приводящий к уменьшению энергетических щелей.

Кроме того, важно отметить, что помимо исследования механизма инициации реакций энергией плазмонного резонанса, была показана принципиальная возможность генерации стабильных нитроксидов и углерод-центрированных радикалов посредством гомолиза лабильной связи C-ON, активированного энергией плазмонного резонанса. Представленный метод инициации зарекомендовал себя как эффективный метод активации гомолиза, позволяющий проводить реакцию при комнатной температуре, но с высокими

скоростями реакции. Полученные результаты могут послужить основой для разработки плазмон-иницированной нитроксид-опосредованной полимеризации, что не только позволит избежать жестких условий для получения целевого полимера, но и значительно расширит спектр используемых мономеров, обеспечивая реакционную систему энергиями, достаточными для гомолиза прочных связей.

Глава 3. Экспериментальная часть

Все органические реагенты и растворители приобретались у коммерческих поставщиков (Sigma-Aldrich, TCI и др.) и использовались в готовом виде без дополнительной очистки. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker Advance III HD (400 МГц), внутренний стандарт – ТМС (0 м.д.), растворитель указан в тексте. Спектры поглощения регистрировались на спектрофотометре Agilent Technologies Cary 60 UV-Vis. Температуры плавления определялись на приборе Mettler Toledo Melting point system MP50. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Agilent 6550 Q-TOF LC-MS с ионизацией электрораспылением (ESI). Элементный анализ выполняли на приборе Euro EA 3000 (EuroVector). Спектры ИК-Фурье измеряли на спектрометре Agilent Technologies Cary 630 с приставкой НПВО. Спектры комбинационного рассеяния света были записаны на приборе Thermo Scientific iXR. Концентрацию золота определяли с помощью атомно-абсорбционного спектрометра (Agilent 280FS AA) с погрешностью измерения в диапазоне 0–10 %. Хроматограммы веществ были получены с помощью газового хроматографа Agilent 7890A с масс-селективным детектором Agilent MSD 5975C. Изображения наночастиц были записаны на просвечивающем электронном микроскопе Philips CM 12. Интенсивность светодиодного излучения измерялась с помощью интегрирующих сферических фотодиодных датчиков мощности (Gentec). Измерения динамического светорассеяния для каждого образца были выполнены с помощью системы DLC+EDL Malvern Zetasizer Ultra, в общей сложности 15 сканирований, каждое продолжительностью 20 с. Запись спектров ЭПР проводилась с использованием прибора X-диапазона Bruker EMX, резонатор которого оснащен термоконтроллером и оптическим кабелем BVT-2000.

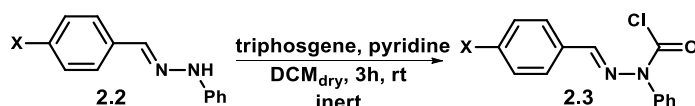
Циклические вольтамперметрические измерения проводили в безводном дезоксигенированном растворе CH_2Cl_2 с помощью потенциостата PalmSens4 (PalmSens, Нидерланды) в сочетании с трехэлектродной ячейкой (Gamry, США) и 0.1 М гексафторфосфата тетрабутиламмония в роли электролита. В качестве рабочего электрода, противоэлектрода и электрода сравнения использовали соответственно платиновый дисковый электрод, Pt-проволоку и Ag/AgCl. Электрод сравнения калибровали, измеряя окислительно-восстановительные потенциалы ферроцена.

Для вычисления локального нагрева были выполнены расчеты в рамках обобщенной теории Ми, реализованные в программном обеспечении ru_gmm.[175] Вычисление энергий молекулярных орбиталей алкоксиаминов после гибридизации с уровнем Ферми наночастиц проводили с помощью периодических расчетов DFT с использованием

программного обеспечения Quantumbese Atomistix Toolkit (Quantumatk) [166] с псевдопотенциальными проекторами Actomed Wave (энергия отсечения = 500 эВ). [167] Была создана модель структуры Au (111) в виде плоского слоя 6×6 и перпендикулярно поверхности Au добавили 20 Å вакуума. Молекулы алкоксиамина помещали на высоте 2.0 Å на различных участках слоя Au. Во время ионных релаксаций атомам адсорбированной молекулы и атомов верхних четырех слоев Au позволили измениться до минимальной энергетической конфигурации, в то время как атомы в двух нижних слоях Au были фиксированными.

3.1. Синтез 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-онов (AlkVz) 2.1

Типовая методика синтеза α -хлоркарбониллов 2.3. Гидразон **2.2** (5 ммоль) растворяли в сухом обескислороженном хлористом метиле (50 мл). К реакционной массе добавляли безводный пиридин (495 μ л, 6.1 ммоль) и раствор трифосгена (1.484 г, 5 ммоль) в сухом хлористом метиле (15 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере аргона. По окончании реакции добавляли 1 М раствор соляной кислоты (20 мл), и продукт выделяли экстракцией хлористым метиленом (3×35 мл) и промывали рассолом и водой (3×40 мл), затем осушали органическую фазу $MgSO_4$. α -хлоркарбонилы **2.3а-в** были выделены в индивидуальном виде после флеш-хроматографии (элюент хлористый метилен).



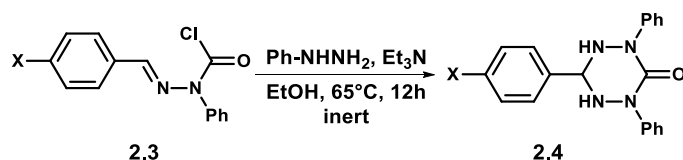
2-(4-метоксифенил)- α -хлорформил-4-фенилгидразон 2.3а. В соответствии с общим протоколом синтеза α -хлоркарбониллов, для получения целевого **2.3а** использовали 1-(4-метоксибензальдегид)-2-фенилгидразин **2.2а** (1.131 г, 5 ммоль). Вещество **2.3а** представляет собой светло-желтый порошок (1.227 г, 85% выход), **mp** = 97.8 – 99.0°C. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 3.76 (с, 3H), 6.70 (т, 1H, $J = 7.2$ Гц), 6.95 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц), 7.05 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц), 7.16 – 7.21 (м, 2H), 7.57 (д, 2H, $J = 7.0$ Гц), 7.85 (с, 1H) м.д.. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 101 МГц): 55.23, 111.85, 114.22, 118.32, 127.06, 127.57, 128.60, 129.09, 136.57, 145.67, 159.33 м.д.. ИК (НПВО): $\bar{\nu} = 3052, 3002, 2928, 1730, 1597, 1516, 1492, 1457, 1370, 1316, 1302, 1260, 1187, 1162, 1018, 865$ cm^{-1} . Вычислено для $C_{15}H_{13}ClN_2O_2$: C, 62.40; H, 4.54; N, 9.70. Найдено: C, 62.42; H, 4.58; N, 9.79.

2-фенил- α -хлорформил-4-фенилгидразон 2.3б. В соответствии с общим протоколом синтеза α -хлоркарбониллов, для получения целевого **2.3б** использовали 1-бензилиден-2-фенилгидразин **2.2б** (980 мг, 5 ммоль). Вещество **2.3б** представляет собой желтый порошок

(1.203 г, 93% выход), **mp** = 98.5 °С. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 6.73 (т, 1H, J = 7.2 Гц), 7.08 (д, 2H, J = 7.9 Гц), 7.21 (т, 2H, J = 7.8 Гц), 7.27 (т, 1H, J = 7.3 Гц), 7.37 (т, 2H, J = 7.5 Гц), 7.63 (д, 2H, J = 7.5 Гц), 7.88 (с, 1H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 101 МГц): 112.03, 118.75, 124.27, 125.65, 127.94, 128.72, 129.16, 135.94, 136.39, 145.39 м.д.. ИК (НПВО): $\bar{\nu}$ = 1722, 1489, 1392, 1323, 1280, 1230, 1184, 959, 878, 814, 755, 719, 689 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$: С, 65.00; Н, 4.29; N, 10.83. Найдено: С, 64.96; Н, 4.33; N, 10.84.

2-(4-нитрофенил)- α -хлорформил-4-фенилгидразон 2.3в. В соответствии с общим протоколом синтеза α -хлоркарбониллов, для получения целевого **2.3в** использовали 1-(4-нитробензальдегид)-2-фенилгидразин **2.2в** (1.206 мг, 5 ммоль). Вещество **2.3в** представляет собой желтый порошок (1.382 г, 91% выход), **mp** = 134.5 °С. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 6.82 (т, 1H, J = 7.2 Гц), 7.16 (д, 2H, J = 8.5 Гц), 7.21 – 7.29 (м, 2H), 7.86 (д, 2H, J = 8.9 Гц), 7.97 (с, 1H), 8.21 (д, 2H, J = 8.9 Гц), м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 101 МГц): 112.62, 119.94, 124.13, 124.20, 126.02, 129.27, 133.56, 142.74, 144.55, 146.01 м.д.. ИК (НПВО): $\bar{\nu}$ = 1734, 1587, 1511, 1490, 1336, 1319, 1250, 1163, 1105, 944, 848, 733, 709 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_3$: С, 55.37; Н, 3.32; N, 13.84. Найдено: С, 55.40; Н, 3.29; N, 13.89.

Типовая методика синтеза 2,4,6-замещенных-1,2,4,5-тетразиан-3-онов 2.4а–в. α -хлоркарбонил **2.3** (4 ммоль) растворяли в обескислороженном этиловом спирте (40 мл), добавляли Et_3N (608 μl , 4.4 ммоль) и фенилгидразин (472 μl , 4.4 ммоль). Реакционную массу нагревали до 65° и перемешивали в течение 8 часов в атмосфере аргона. Далее смесь выливали на лед и образовавшийся осадок отфильтровывали, промывая холодным этанолом (10 мл), после чего сушили на воздухе, а затем в вакууме до постоянной массы.



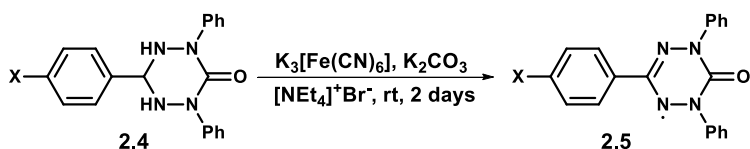
6-(4-метоксифенил)-2,4-бифенил-1,2,4,5-тетразиан-3-он 2.4а. В соответствии с общим протоколом синтеза 2,4,6-замещенных-1,2,4,5-тетразиан-3-онов, для получения целевого **2.4а** использовали 2-(4-метоксифенил)- α -хлорформил-4-фенилгидразон **2.3а** (1.155 мг, 4 ммоль). Вещество **2.4а** представляет собой белый порошок (1.254 г, 87% выход), **mp** = 216.7-217.4 °С. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 3.72 (с, 3H), 5.31 (т, 1H, J = 9.1 Гц), 6.32 (д, 2H, J = 9.1 Гц), 6.90 (д, 2H, J = 87 Гц), 7.06 (т, 2H, J = 7.3 Гц), 7.32 (т, 4H, J = 7.9 Гц), 7.44 (д, 2H, J = 8.6 Гц), 7.59 (д, 4H, J = 7.7 Гц), м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 101 МГц): δ 55.12, 72.49, 113.66, 121.20, 123.26, 128.01, 128.20, 129.76, 142.84, 156.88, 159.12 м.д.. ИК (НПВО): $\bar{\nu}$ = 3240, 3224, 1669, 1635, 1613, 1593, 1490, 1398, 1295, 1245, 1170, 1027, 946,

693 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 69.98; H, 5.59; N, 15.55. Найдено: C, 69.96; H, 5.62; N, 15.56.

2.В соответствии с общим протоколом синтеза 2,4,6-замещенных-1,2,4,5-тетразинан-3-онов, для получения целевого **2.4б** использовали 2-фенил- α -хлорформил-4-фенилгидразон **2.3б** (1.035 мг, 4 ммоль). Вещество **2.4б** представляет собой белый порошок (1.229 г, 93% выход), $\text{mp} = 213.9\text{-}215$ °C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 5.36 (т, 1H, $J = 9.0$ Гц), 6.37 (д, 2H, $J = 9.1$ Гц), 7.04 (т, 2H, $J = 7.3$ Гц), 7.26 – 7.37 (м, 7H), 7.52 (д, 2H, $J = 7.7$ Гц), 7.58 (д, 4H, $J = 7.7$ Гц) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 101 МГц): δ 72.93, 121.16, 123.30, 127.00, 128.05, 128.19, 128.34, 137.79, 142.80, 157.11 м.д.. ИК (НПВО): $\bar{\nu} = 3227, 3212, 3062, 3039, 1617, 1595, 1490, 1447, 1376, 1307, 1226, 1027, 909, 743, 690$ cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$: C, 72.71; H, 5.49; N, 16.96. Найдено: C, 72.69; H, 5.46; N, 16.95.

6-(4-нитрофенил)-2,4-дифенил-1,2,4,5-тетразинан-3-он 2.4в. В соответствии с общим протоколом синтеза 2,4,6-замещенных-1,2,4,5-тетразинан-3-онов, для получения целевого **2.4в** использовали 2-(4-нитрофенил)- α -хлорформил-4-фенилгидразон **2.3в** (1.215 г, 4 ммоль). Вещество **2.4в** представляет собой белый порошок (1.336 г, 89% выход), $\text{mp} = 206.7\text{-}208$ °C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 5.58 (т, 1H, $J = 8.3$ Гц), 6.61 (д, 2H, $J = 8.4$ Гц), 7.08 (т, 2H, $J = 7.2$ Гц), 7.31 – 7.36 (м, 4H), 7.60 (д, 4H, $J = 7.4$ Гц), 7.80 (д, 2H, $J = 8.4$ Гц), 8.23 (д, 2H, $J = 8.5$ Гц) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 101 МГц): δ 72.22, 121.11, 123.54, 128.17, 128.53, 130.12, 142.57, 145.23, 147.43, 157.26 м.д.. ИК (НПВО): $\bar{\nu} = 3220, 1647, 1595, 1582, 1521, 1490, 1477, 1371, 1338, 1308, 1107, 923, 911, 853, 745, 691$ cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$: C, 63.99; H, 4.56; N, 18.66. Найдено: C, 64.01; H, 4.60; N, 18.61.

Типовая методика синтеза 1,3,5-замещенных-6-оксовердазильных радикалов 2.5а–в. К растворенным в хлористом метиле (100 мл) тетразинан-3-ону **2.4а–в** (4 ммоль) и Et_4NBr (84 мг, 0.4 ммоль) добавили водный раствор (40 мл) K_2CO_3 (5.52 г, 40 ммоль) and $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (5.926 г, 18 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Далее, радикалы **2.5** экстрагировали хлористым метиленом (2×60 мл), промывали рассолом и водой и сушили над MgSO_4 . Радикалы были выделены в чистом виде с помощью флеш-хроматографии (элюент гексан : хлористый метилен = 2 : 1).



1,5-дифенил-3-(4-метоксифенил)-6-оксовердазильный радикал 2.5а. В соответствии с общим протоколом окисления 6-(4-метоксифенил)-2,4-дифенил-1,2,4,5-тетразинан-3-она **2.4а** (1.442 г, 4 ммоль), был получен радикал **2.5а** в виде темно-фиолетового

кристаллического вещества (1.043 г, 73% выход), $m_p = 155.3-156.7$ °C. **УФ-спектр** (CH_2Cl_2): $\lambda_{\max} (\log \epsilon) = 421 (3.02), 573 (3.22)$ нм. **ИК** (НПВО): $\bar{\nu} = 3063, 2967, 2840, 1690, 1609, 1489, 1408, 1357, 1301, 1249, 1166, 1123, 1027, 834, 766, 691$ cm^{-1} . **ЭПР** (толуол, 9.5 ГГц): нонет, $a_N = 6.45$ Гс (N2, N4), $a_N = 4.45$ Гс (N1, N5). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$: С, 70.58; Н, 4.79; N, 15.68. Найдено: С, 70.56; Н, 4.77; N, 15.73.

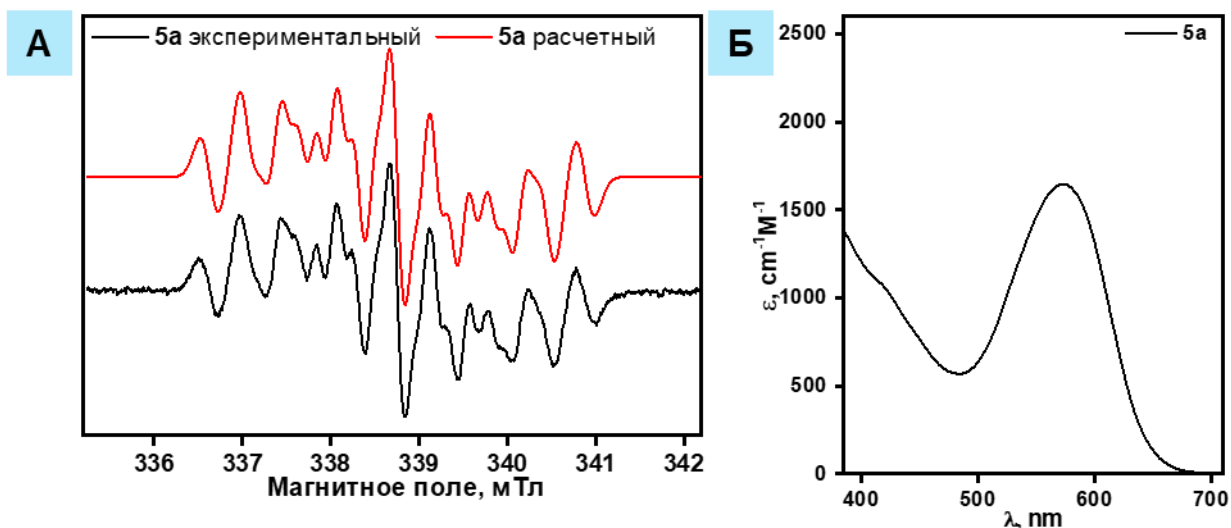


Рисунок 3.1. А – ЭПР спектр вердазила **2.5a** в обескислороженном толуоле. Б – Спектр поглощения вердазила **2.5a**

1,3,5-трифенил-6-оксовердазильный радикал 2.5б. В соответствии с общим протоколом окисления 2,4,6-трифенил-1,2,4,5-тетразинан-3-она **2.4б** (1.322 г, 4 ммоль) был получен радикал **2.5б** в виде бордового кристаллического вещества (1.231 г, 94% выход), $m_p = 209.6-210$ °C. **УФ-спектр** (CH_2Cl_2): $\lambda_{\max} (\log \epsilon) = 415 (3.03), 530 (3.29), 560 (3.30)$ нм. **ИК** (НПВО): $\bar{\nu} = 3063, 3023, 1692, 1587, 1483, 1401, 1364, 1308, 1237, 1170, 1025, 752, 685$ cm^{-1} . **ЭПР** (толуол, 9.5 ГГц): нонет, $a_N = 6.42$ Гс (N2, N4), $a_N = 4.48$ Гс (N1, N5). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$: С, 73.38; Н, 4.62; N, 17.11. Найдено: С, 73.31; Н, 4.61; N, 17.06.

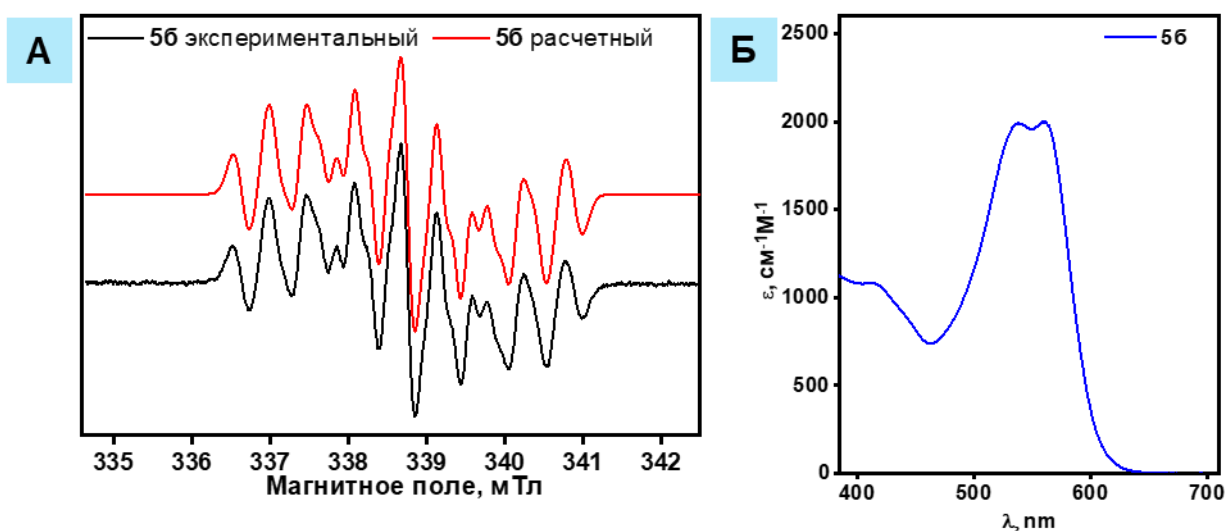


Рисунок 3.2. А – ЭПР спектр вердазила **2.5б** в обескислороженном толуоле. Б – Спектр поглощения вердазила **2.5б**

1,5-дифенил-3-(4-нитрофенил)-6-оксовердазильный радикал 2.5в. В соответствии с общим протоколом окисления 6-(4-нитрофенил)-2,4-дифенил-1,2,4,5-тетразинан-3-она **2.4в** (1.501 г, 4 ммоль) был получен радикал **2.5в** в виде коричнево-красного кристаллического вещества (1.400 г, 94% выход), $m_p = 259-260.1$ °С. **УФ-спектр** (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 453 (3.25), 543 (3.16)$ нм. **ИК** (НПВО): $\bar{\nu} = 3070, 3037, 1696, 1601, 1519, 1487, 1457, 1346, 1312, 1241, 1102, 1014, 854, 743, 673$ cm^{-1} . **ЭПР** (толуол, 9.5 ГГц): нонет, $a_N = 6.33$ Гс (N2, N4), $a_N = 4.58$ Гс (N1, N5). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_3$: С, 64.51; Н, 3.79; N, 18.81. Найдено: С, 64.52; Н, 3.81; N, 18.77.

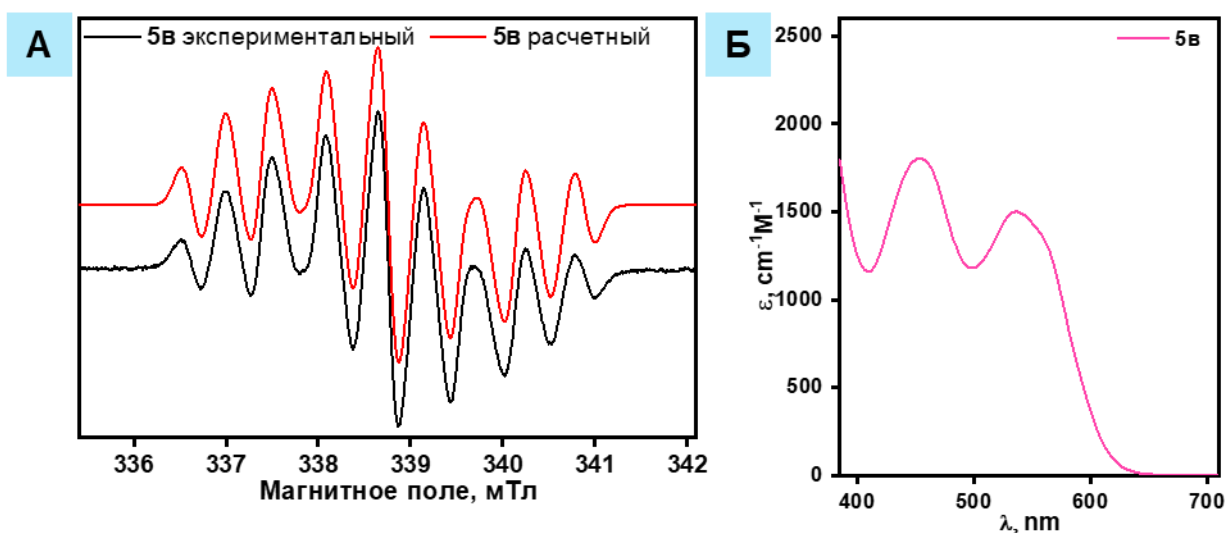
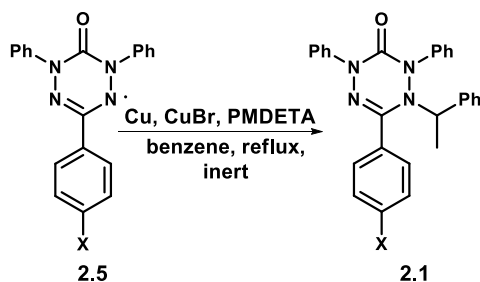


Рисунок 3.3. А – ЭПР спектр вердазила **2.5в** в обескислороженном толуоле. Б – Спектр поглощения вердазила **2.5в**

Типовая методика синтеза 2,4,6-замещенных-5-(1-фенилэтил)-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-онов 2.1а-в. К обескислороженному раствору Cu (153 мг, 2.4 ммоль), CuBr (172 мг, 1.2 ммоль), PMDETA (N,N,N',N'',N''-пентаметилдиэтилен триамин) (251 μl ,

1.2 ммоль) в бензоле (15 мл), добавили раствор вердазильного радикала **2.5** (2 ммоль) и 1-бромэтилбензола (328 μ л, 2.4 ммоль) в обескислороженном бензоле (15 мл). Реакционную массу перемешивали при кипячении в атмосфере аргона до полной конверсии вердазила **2.5** (контроль ТСХ). Далее, смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. После выпаривания бензола, целевой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент гексан : EtOAc = 10 : 1).



6-(4-метоксифенил)-2,4-дифенил-5-(1-фенилэтил)-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-он 2.1a. В соответствии с общим протоколом реакции радикального присоединения 1-бромэтилбензола к 1,5-дифенил-3-(4-метоксифенил)-6-оксовердазилу **2.5a** (715 мг, 2 ммоль), продуктом реакции является соединение **2.1a** в виде светло-желтого порошка (832 мг, 90% выход, **mp** = 119.3-120.8 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): присутствуют два ротамера (84% и 16%), δ 1.53 (д, 3H, $J = 7.2$ Гц, основной), 1.61 (д, 3H, $J = 7.1$ Гц, минорный), 3.92 (с, 3H, минорный), 3.95 (с, 3H, основной), 4.66 (кв, 1H, $J = 7.1$ Гц, основной), 4.93 (кв, 1H, $J = 6.5$ Гц, минорный), 6.99 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц, основной), 7.03 (д, 1H, $J = 8.7$ Гц, минорный), 7.08 – 7.30 (м, 6H), 7.31 – 7.48 (м, 7H), 7.67 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, минорный), 7.91 (д, 2H, $J = 7.9$ Гц, основной), 7.98 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, минорный), 8.05 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц, основной) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 101 МГц): δ 18.26, 55.62, 63.31, 114.72, 121.40, 123.37, 123.63, 124.85, 125.71, 127.80, 128.04, 128.69, 128.81, 129.33, 129.83, 138.81, 140.17, 144.83, 150.13, 153.09, 162.09 м.д.. ИК (НПВО): $\bar{\nu} = 2978, 2929, 1740, 1684, 1591, 1493, 1454, 1330, 1248, 1166, 1032, 834, 752, 693$ cm^{-1} . УФ-спектры (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 329 (3.59) нм. HRMS (ESI): $m/z = 463.2129$ вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено: 463.2121. Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 75.30; H, 5.67; N, 12.11. Найдено: C, 75.31; H, 5.69; N, 12.09.

2,4,6-трифенил-5-(1-фенилэтил)-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-он 2.1b. В соответствии с общим протоколом реакции радикального присоединения 1-бромэтилбензола к 1,5,3-трифенил-6-оксовердазилу **2.5b** (655 мг, 2 ммоль), продуктом реакции является соединение **2.1b** в виде белого порошка (787 мг, 91% выход), **mp** = 145.4 - 147.1 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): присутствуют два ротамера (84% и 16%), δ 1.51 (д, 3H, $J = 7.2$ Гц, основной), 1.57 (д, 3H, $J = 7.1$ Гц, минорный), 4.61 (кв, 1H, $J = 7.1$ Гц), 6.95 – 7.10 (м, 2H), 7.11 – 7.25 (м, 4H), 7.29 – 7.42 (м, 7H), 7.45 – 7.58 (м, 3H),

7.67 (д, 2H, $J = 7.9$ Гц, минорный), 7.89 (д, 2H, $J = 7.8$ Гц, основной), 8.00 – 8.09 (м, 2H) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 101 МГц): δ 18.14, 63.40, 121.52, 123.70, 124.97, 125.86, 127.70, 127.81, 128.09, 128.73, 128.78, 128.85, 129.31, 131.15, 131.19, 138.74, 140.11, 144.75, 149.90, 152.97 м.д.. ИК (НПВО): $\bar{\nu} = 3063, 3037, 2929, 1692, 1591, 1483, 1454, 1330, 1300, 1166, 1129, 1095, 1028, 758, 736, 691$ cm^{-1} . УФ-спектр (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 331 (3.51)$ нм. HRMS (ESI): $m/z = 433.2023$ вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено: 433.2016. Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$: С, 77.75; Н, 5.59; N, 12.95. Найдено: С, 77.72; Н, 5.58; N, 12.93.

6-(4-нитрофенил)-2,4-дифенил-5-(1-фенилэтил)-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-он 2.1в. В соответствии с общим протоколом реакции радикального присоединения 1-бромэтилбензола к 1,5-дифенил-3-(4-нитрофенил)-6-оксовердазилу **2.5в** (744 мг, 2 ммоль), продуктом реакции является соединение **2.1в** в виде желтого порошка (763 мг, 80% выход). Очистку целевого продукта **2.1в** проводили с помощью промывания осадка гексаном (20 мл). $\text{mp} = 215\text{-}216.2$ °C °C. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): присутствуют два ротамера (68% и 32%), δ 1.44 (д, 3H, $J = 7.2$ Гц, основной), 1.48 (д, 3H, $J = 7.2$ Гц, минорный), 4.41 – 4.48 (м, 1H, основной), 4.50 – 4.54 (м, 1H, минорный), 6.84 (д, 2H, $J = 8.0$ Гц, основной), 6.98 – 7.43 (м, 12H), 7.64 (д, 2H, $J = 7.6$ Гц, минорный), 7.74 (д, 2H, $J = 7.6$ Гц, основной), 7.98 (д, 2H, $J = 7.6$ Гц, минорный), 8.13 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц), 8.31 (д, 2H, $J = 8.4$ Гц, основной) м.д.. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO-d_6 , 101 МГц): δ 18.20, 64.04, 121.61, 123.85, 124.54, 125.43, 126.42, 127.79, 128.20, 128.27, 128.90, 129.03, 129.12, 137.47, 138.23, 139.74, 144.13, 147.06, 149.19, 152.37 м.д.. ИК (НПВО): $\bar{\nu} = 1744, 1684, 1595, 1513, 1483, 1453, 1342, 861, 693$ cm^{-1} . УФ-спектр (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 323 (3.61), 366 (4.00), 388 (3.59)$ нм. HRMS (ESI): $m/z = 478.1874$ вычислено для $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено: 478.1842. Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$: С, 70.43; Н, 4.86; N, 14.67. Найдено: С, 70.44; Н, 4.68; N, 14.65.

Измерение кинетики термо- и фото-иницируемого гомолиза алкилированных вердазильных радикалов. Определение стабильности 6-оксовердазильных радикалов 2.5 при воздействии широкополосного света. Образец AlkVz (Vz) в необескислороженном растворе трет-бутилбензола (10 мМ) помещают в термостатированный резонатор ЭПР-спектрометра, оснащенный оптическим кабелем BVT-2000. Образец либо облучали светом при 23 °C, либо нагревали при соответствующих температурах. Изменение концентрации образующегося 6-оксовердазильного радикала контролировали путем регистрации сигнала ЭПР. Термо-иницируемый гомолиз проводили в течение 60 минут, фото-иницируемый – в течение 3 часов. В качестве образца сравнения использовали раствор ТЕМПО с концентрацией 0.1 мМ.

3.2. Исследование вердазил-опосредованной полимеризации стирола

Оценка стабильности 6-оксовердазильных радикалов 5a-в в трет-бутилбензоле и стироле. Раствор вердазильных радикалов **5a-в** в трет-бутилбензоле или стироле (1 мМ) в 4 мм ампуле дегазировался на линии Шленка с использованием трех циклов заморозки-откачки-нагревания. Обескислороженный раствор в ампуле помещался в ЭПР-спектрометр с нагретым до соответствующей температуры резонатором, и проводилась регистрация спектров каждые 5 минут в течение полутора часов.

Полимеризация стирола в присутствии инициаторов 2.1a-2.1в. К предварительно обескислороженному стиrolу (15 мл, 0.13 моль) в круглодонной колбе добавлялся инициатор **2.1a-2.1в** (0.13 ммоль, 0.1 мольный %), и через реакционную массу дополнительно пропускали аргон в течение 30 минут. Далее, реакционная смесь нагревалась в масляной бане до соответствующей температуры. Полимеризация проводилась в инертной атмосфере при постоянном интенсивном перемешивании до тех пор, пока вязкость раствора позволяла делать пробоотбор.

Самоиницируемая полимеризация стирола. Обескислороженный стирол (10 мл) в круглодонной колбе нагревался в масляной бане до соответствующей температуры. Полимеризация проводилась в инертной атмосфере при постоянном интенсивном перемешивании.

Контроль конверсии стирола осуществлялся с помощью отбора аликвот реакционной массы объемом 100 мкл, которая разбавлялась дейтерированным хлороформом до объема 550 мкл, с последующей записью спектров протонного магнитного резонанса при комнатной температуре. Одновременно отбиралась вторая аликвота объемом 100 мкл, которая вакуумировалась до полного удаления стирола, а затем растворялась в ТГФ и анализировалась с использованием гель-проникающей хроматографии с целью определения среднечисловой молекулярной массы полимера и характера его молекулярно-массового распределения.

3.3. Исследование 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-онов в качестве агентов фотодинамической терапии

Синтез алкилированного вердазильного радикала 2.1г. К обескислороженному раствору Cu (153 мг, 2.4 ммоль), CuBr (172 мг, 1.2 ммоль), PMDETA (251 μ л, 1.2 ммоль) в бензоле (15 мл) добавили смесь 1,3,5-трифенил-6-оксовердазильного радикала (655 мг, 2 ммоль) и 1-(1-бромэтил)-4-нитробензола (552 мг, 2.4 ммоль), предварительно растворенных в обескислороженном бензоле (15 мл). Реакцию проводили при 80 °С в атмосфере аргона до полной конверсии вердазильного радикала (контроль ТСХ). Далее, реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита, маточник концентрировали до минимального объема, после чего добавляли гексан (30 мл) и выпавший осадок фильтровали с последующим промыванием гексаном (30 мл).

1-(1-(4-нитрофенил)этил)-2,4,6-трифенил-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-он 2.1г. Бело-серый порошок (812 мг, 85% выход), $mp = 197.1-198.2$ °С. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): присутствуют два ротамера (80% и 20%), δ 1.55 (д, 3H, $J = 7.1$ Гц, основной), 1.65 (д, 3H, $J = 6.9$ Гц, минорный), 4.71 (кв, 1H, $J = 7.0$ Гц, основной), 7.00 (д, 2H, $J = 7.6$ Гц, основной), 7.10 (т, 1H, $J = 7.3$ Гц, основной), 7.21 (т, 3H, $J = 7.9$ Гц, основной), 7.36 – 7.60 (м, 7H), 7.85 (д, 2H, $J = 7.8$ Гц, основной), 8.02 (м, 3H, минорный), 8.09 (дд, 2H, $J_1 = 2.9$ Гц, $J_2 = 6.5$ Гц, основной), 8.17 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, основной) м.д.. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР ($CDCl_3$, 101 МГц): δ 17.7, 62.5, 121.6, 122.3, 123.8, 125.4, 126.0, 127.6, 128.3, 128.6, 129.0, 129.5, 130.5, 131.6, 139.7, 144.3, 145.4, 148.1, 149.7, 152.6 м.д.. УФ-спектр (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 263 (4.16), 316 (3.49), 336 (3.45) нм. Вычислено для $C_{28}H_{23}N_5O_3$: C, 70.43; H, 4.86; N, 14.67. Найдено C, 70.34; H, 4.80; N, 14.71.

Культивирование клеток. В качестве биологического объекта для оценки цитотоксичности исследуемого вещества использовали клетки рака молочной железы MCF-7. Клетки культивировали в питательной среде DMEM (Gibco, США) с добавлением глутамина (GlutaMAX, Gibco, США), 10% фетальной бычьей сыворотки (One Shot™, Thermo Fisher Scientific, Бразилия), антибиотиков (смесь пенициллина/стрептомицина, Рапекко, Россия) в CO_2 -инкубаторе (5% CO_2) при 37°C. Клетки использовали в эксперименте в фазе экспоненциального роста, когда слияние достигало приibl. 70%. Рост и морфологию клеток контролировали с помощью оптического микроскопа (Zeiss Axio vert A1). Для эксперимента клетки высевали в 96-луночный планшет в концентрации 5000 клеток на лунку. Затем клетки оставляли в планшете на 24 часа для их адаптации и адгезии к поверхности лунки. После этого в лунки вносили исследуемые соединения в соответствующей концентрации.

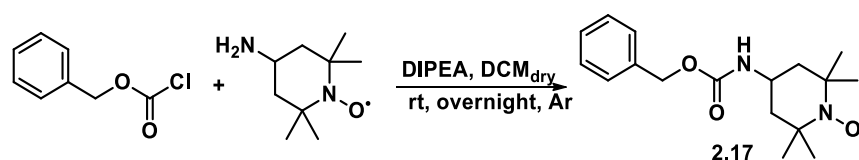
Облучение среды, содержащей клетки и AlkVz.

- Один планшет помещали в CO₂-инкубатор с контролируемым содержанием (5%) кислорода на 2 часа для удаления кислорода, а затем облучали светодиодом в течение 20 минут.
- Четыре планшета облучали в условиях нормоксии. В один планшет помещали предварительно облученную (в течение 40 минут) среду DMEM, содержащую 105 мкМ AlkVz 2.1г, и далее этот планшет не подвергали облучению. Три планшета облучали светодиодной матрицей (395 – 410 нм, 10 мВт/см²) в течение соответствующего времени (10, 20, 40 минут). Контрольный планшет оставляли необлученным.
- Все планшеты (как после гипоксии, так и в условиях нормоксии) в дальнейшем выдерживали в условиях 5% CO₂, 37°C в течение 24 часов.

Анализ жизнеспособности клеток. Оценку жизнеспособности клеток после воздействия исследуемого вещества в условиях светового облучения и его отсутствия проводили с помощью стандартного МТТ-теста. По истечении необходимого периода культивирования, культуральную среду во всех лунках заменяли на среду, содержащую бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолия (реагент МТТ) в концентрации 0.45 мг/мл. Затем планшеты культивировали в течение 4 часов (5% CO₂, 37°C), после чего среду заменяли диметилсульфоксидом (ДМСО). Образцы встряхивали в течение 5 минут и измеряли оптическую плотность образцов при длине волны 570 нм (эталонные значения измеряли при длине 620 нм) на планшетном спектрофотометре Multiscan FS (ThermoFisher). Жизнеспособность клеток рассчитывали как процент значения поглощения образца по сравнению с нормализованным значением поглощения необлученного контроля при отсутствии препарата.

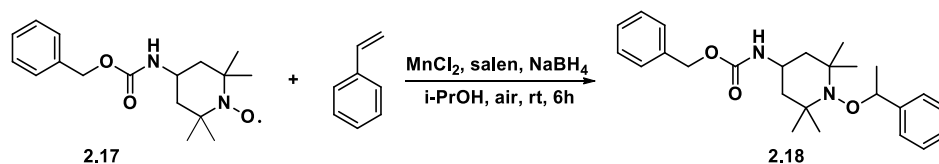
3.4. Синтез алкоксиаминов

2,2,6,6-тетраметил-4-[[фенилметокси]карбонил]амино]-1-пиперидинилоксид 2.17. К раствору 4-амино-ТЕМПО (1.197 г, 7 ммоль), DIPEA (4.865 мл, 28 ммоль) в хлористом метиле (20 мл) добавили по каплям бензилхлорформат (1.792 г, 10.5 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре в атмосфере аргона. По окончании реакции добавили воду, после чего отделили органическую фазу, промыли рассолом и посушили над MgSO₄. Целевой продукт был очищен с помощью флеш-хроматографии (элюент хлористый метиле), в результате чего был получен оранжевый порошок (2.028 г, 95% выход), **mp** = 100–101 °С. **ИК** (НПВО): $\bar{\nu}$ = 3347, 3037, 2978, 2940, 1710, 1524, 1457, 1364, 1304, 1222, 1177, 1133, 1028, 961, 771, 730, 694 см⁻¹. **HRMS** (ESI): m/z = 306.1943 вычислено для [M + H]⁺, найдено: 306.1945.

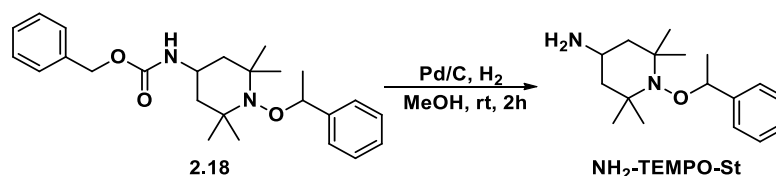


Бензил(2,2,6,6-тетраметил-1-(1-фенилэтокси)пиперидин-4-ил)карбамат 2.18. В широкогорлой колбе интенсивно перемешивали в течение 30 минут раствор лиганда Salen (201 мг, 0.75 ммоль), MnCl₂·4H₂O (149 мг, 0.75 ммоль) в i-PrOH (20 мл) при комнатной температуре, после чего по каплям добавили **2.17** (1,525 г, 5 ммоль) и стирол (2.864 мл, 25 ммоль), предварительно растворенные в i-PrOH (20 мл). Далее, к реакционной массе в течение часа порционно добавляли NaBH₄ (760 мг, 20 ммоль). По окончании добавления NaBH₄ реакционную массу интенсивно перемешивали в течение 8 часов при комнатной температуре в присутствии кислорода воздуха. Далее, реакционную смесь разбавили EtOAc (20 мл), а затем медленно прикапывали 1 М раствор HCl (aq.) для нейтрализации NaBH₄, после чего избыток соляной кислоты нейтрализовали водным раствором NaHCO₃. Далее, отделяли органическую фазу, промывали рассолом и водой и осушили над MgSO₄. Целевой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего было получено белое кристаллическое вещество (1.189 г, 58% выход), **mp** = 114 °С. **¹H ЯМР** (CDCl₃, 300 МГц): δ = (7.31–7.09 (м, 10H), 4.99 (с, 2H), 4.67 (кв, 1H, J = 6.7 Гц), 4.39 (д, 1H, J = 6.9 Гц), 3.76 (м, 1H), 1.76 (м, 1H), 1.69 – 1.57 (м, 1H), 1.40 (д, 3H, J = 6.7 Гц), 1.32–1.09 (м, 8H), 1.03 (с, 3H), 0.57 (с, 3H) м.д.. **¹³C{¹H} ЯМР** (CDCl₃, 101 МГц): δ = 155.71, 145.50, 136.65, 128.67, 128.30, 128.27, 128.18, 127.09, 126.76, 83.47, 66.71, 60.16, 59.92, 46.59, 46.52, 42.92, 34.37, 34.07, 23.49, 21.01 м.д.. **ИК** (НПВО): $\bar{\nu}$ = 3332, 3034, 2981, 2931, 2881, 1692,

1532, 1457, 1360, 1312, 1237, 1140, 1040, 943, 768, 730, 694 cm^{-1} . **HRMS** (ESI): $m/z = 411.2648$ вычислено для $[\text{M} + \text{H}]^+$, найдено: 411.2643



2,2,6,6-тетраметил-1-(1-фенилэтоксид)-4-пиперидинамин NH₂-TEMPO-St. Соединение **2.18** (820 мг, 2 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл), а далее добавляли Pd/C (5 мольных %). Полученную суспензию перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода, после чего реакционную массу фильтровали через целит и получали целевой продукт в виде белых кристаллов, не требующих дополнительной очистки. (507 мг, 92% выход), **mp** = 98–99 °С. **¹H ЯМР** (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta = 7.38\text{--}7.21$ (м, 5H), 4.81 (кв, 1H, $J = 6.7$ Гц).3.03 (тт, 1H, $J = 11.7, 3.7$ Гц), 1.73 (дт, 1H, $J = 12.7, 3.4$ Гц), 1.60 (дт, 1H, $J = 12.7, 3.6$ Гц), 1.52 (д, 3H, $J = 6.7$ Гц), 1.42 – 1.18 (м, 10H), 1.10 (с, 3H), 0.69 (с, 3H) м.д.. **¹³C{¹H} ЯМР** (CDCl_3 , 101 МГц): $\delta = 145.41, 127.86, 126.71, 126.47, 83.04, 59.77, 50.26, 41.90, 34.25, 33.93, 23.24, 21.01$ м.д.. **ИК** (НПВО): $\bar{\nu} = 2974, 2926, 1539, 1453, 1360, 1327, 1058, 947, 760, 697$ cm^{-1} . **HRMS** (ESI): $m/z = 411.2648$ вычислено для $[\text{M} + \text{H}]^+$, найдено: 411.2643.



2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)этил-4-(1-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)окси)этил)бензоат 2.21. К раствору алкоксиамина **2.19** (0.35 г, 1.15 ммоль), синтез которого приведен в литературе,[44] в хлористом метиле (5 мл), был добавлен DMAP (0.21 г, 1.72 ммоль), и смесь перемешивалась в течение 10 минут при комнатной температуре в атмосфере аргона. Далее, добавили DCC (0.355 г, 1.72 ммоль, 1.5 эк.) и оставили перемешиваться дополнительно в течение 30 минут, после чего реакционную массу охладили до 0 °С и добавили 2-(Fmoc-амино)этанол (0.487 г, 1.72 ммоль). Реакционная масса перемешивалась в течение 12 часов при комнатной температуре в инертной атмосфере. Затем, суспензию пропустили через фильтр и осадок промыли охлажденным хлористым метилом, после чего маточник упарили до минимального объема, а очистку целевого продукта проводили с помощью колоночной хроматографии (элюент DCM:MeOH = 95:5). В результате чего был получен белый порошок (549 мг, 84% выход). **¹H ЯМР** (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 8.00$ (д, 2H, $J = 8.1$ Гц), 7.75 (д, 2H, $J = 7.5$ Гц), 7.58 (д, 2H, $J = 7.5$ Гц), 7.41–7.36 (м, 4H), 7.28 (м, 2H), 5.13 (с, 1H), 4.84

ил)окси)этил)анилин (**TEMPO-St-NH₂**), [105] и 4-[1-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-илокси)-этил]-пиридин (**TEMPO-Pyr**).[159]

3.5. Синтез AuNPs-C₆H₄-C₄H₉ и исследование их поверхности

Золотые сферические наночастицы были получены согласно методу Туркевича.[176] В круглодонной колбе к кипящей воде (100 мл) при интенсивном перемешивании добавляли 1 мл водного раствора H₂AuCl₄ (100 мг в 10 мл) и 2,5 мл раствора цитрата натрия (284,9 мг в 25 мл). Смесь нагревали в течение 30 минут, в результате чего раствор стал темно-красного цвета. После охлаждения до комнатной температуры добавляли тозилат 4-бутилбензолдиазония (10 мг) и смесь повторно нагревали до 50°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем суспензию модифицированных AuNPs-C₆H₄-C₄H₉ снова охлаждали до комнатной температуры. Выделение проводили с помощью центрифугирования (7500 об/мин, 20 мин) и трижды промывали этанолом и дважды толуолом. Вследствие плохого масштабирования этого процесса, синтез повторяли девять раз, а затем концентрировали наночастицы в 30 мл толуола (конечная концентрация Au = 943.8 мг/л согласно данным атомно-эмиссионной спектроскопии)

Контрольные эксперименты оценки свободной от липофильного слоя поверхности золотых наночастиц. Раствор AuNPs-C₆H₄-C₄H₉ в толуоле (2.7 мл) смешивали с 10 мМ раствором 4-нитротиофенола (**PNTP**) в толуоле (0.3 мл) и перемешивали в течение 15 часов при комнатной температуре. Далее, суспензию наночастиц центрифугировали (6000 об/мин, 20 мин) и промывали толуолом шесть раз.

Исследование конъюгатов AuNPs – алкоксиамин с помощью РФЭС и спектроскопии комбинационного рассеяния и УФ. Для исследования конъюгатов раствор соответствующего алкоксиамина 0,1 мМ в толуоле (0.3 мл) смешивали с раствором AuNPs-C₆H₄-C₄H₉ в толуоле (2.7 мл) и перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Конъюгаты выделяли центрифугированием (7800 об/мин, 10 мин) и однократной промывкой толуолом.

3.6. Кинетические исследования

Кинетика плазмон-иницируемого гомолиза. Суспензию AuNPs-C₆H₄-C₄H₉ и раствор алкоксиамина в толуоле (0.1 мМ) смешивали в соотношениях C(AuNPs-C₆H₄-C₄H₉)/C(AA) от 0.05 до 41 в ЯМР-ампуле, обрабатывали ультразвуком и облучали светодиодом (660 нм, 409 мВт/см²; Thorlabs). Светодиод располагался вплотную ко дну ампулы. Для записи ЭПР спектра прекращали освещение и помещали ампулу в резонатор, термостатированный при

25°C. После регистрации спектров ЭПР ампулу извлекали из резонатора и вновь облучали светодиодом в тех же условиях.

Термо-иницируемый гомолиз алкоксиаминов TEMPO-St-COOEtNH₂ и TEMPO-St-NH₂. Образцы алкоксиаминов (0,1 мМ) в недегазированном толуоле помещали в резонатор ЭПР, оснащенного регулятором температуры. Образец TEMPO-St-COOEtNH₂ нагревали до 100 °С, тогда как образец NH₂-TEMPO-St нагревали до 120 °С. Полученные кинетические кривые обрабатывали с помощью функции 3.1

$$\ln \frac{[\text{нитроксид}]_{\infty} - [\text{нитроксид}]_t}{[\text{нитроксид}]_{\infty}} = -k_d \cdot t \quad (3.1)$$

А энергию активации термического гомолиза определяли с помощью уравнения 3.2

$$E_a = 8.314 \cdot T \cdot \ln \frac{2 \cdot 10^{14}}{k_d} \quad (3.2)$$

Выводы

1. Оценка констант скоростей, энергий активации и частотного фактора термоиницируемого гомолиза связи C-N в 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразинан-3(2H)-онах позволила сделать вывод о ключевой роли стабилизационных эффектов в данном типе превращений. Введение электроноакцепторных заместителей в пара-положение C3-фенильного кольца 6-оксовердазильного радикала способствует его стабилизации, что вследствие способствует уменьшению активационного барьера в ходе гомолиза.
2. Полимеризация стирола в присутствии 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразинан-3(2H)-онов имеет контролируемый характер, и их применение позволяет получить прирост длины полимерной цепи за 6 часов реакции в ~80 кДа. Анализ кинетики полимеризации повторно продемонстрировал стабилизацию 6-оксовердазильных радикалов посредством введения в их структуру нитро-группы.
3. Фото-иницируемый широкополосным светом гомолиз 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразинан-3(2H)-онов представляет собой сложную реакцию, которая подразумевает побочную реакцию деградации AlkVz и стадию деградации образующегося в ходе гомолиза вердазила. Введение нитро-группы в структуру алкилвердазилов позволяет значительно ускорить реакцию, вследствие ее хромофорных свойств.
4. Изучена цитотоксичность 1-(1-(4-нитрофенил)этил)-2,4,6-трифенил-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-она при облучении монохроматическим источником 405 нм на линии раковых клеток MCF-7. Показано, что ни терапевтический агент без облучения, ни образующейся вердазильный радикал, ни побочные продукты гомолиза не влияют на жизнеспособность клеток. Доказано, что терапия имеет дозозависимый и кислородонезависимый характер, что показывает высокий потенциал алкилированных вердазильных радикалов в качестве агентов фотодинамической терапии.
5. Показана принципиальная возможность плазмон-иницируемого гомолиза ряда алкоксиаминов в присутствии плазмон-активных субстратов. Доказано с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния возможность образования конъюгатов алкоксиамин-золотая наночастица. Фактором, определяющим скорость плазмон-иницируемого гомолиза, является величина энергии ВЗМО как индивидуального алкоксиамина, так и его конъюгата с уровнем Ферми золота. Найденная закономерность доказывает, что плазмон-иницируемый гомолиз алкоксиаминов протекает по механизму внутримолекулярного возбуждения.

Список сокращений

NMP – нитроксид-опосредованная полимеризация

BDE – энергия диссоциации связи

ТЕМПО - 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил

SG1 – N-трет-бутил-N-(1-диэтилфосфоно-2,2-диметилпропил)-N-оксид

DBNO – ди-трет-бутилнитроксид

SOMO – однократно занятая молекулярная орбиталь

THF – тетрагидрофуран

TEA – триэтиламин

TEG – триэтиленгликоль

t-BuOH – трет-бутанол

t-BuPh – трет-бензол

NMF – N-метилформамид

DMF – N, N -диметилформамид

EtOH – этанол

DMSO - диметилсульфоксид

MeOH – метанол

TFE – трифторэтанол

DFT – теория функционала плотности

EWG – электроно-акцепторная группа

EDG – электроно-донорная группа

TS – переходное состояние

HAT – перенос атома водорода

IPT – внутримолекулярный перенос протона

RSE – эффект стабилизации радикала

ЭПР – электронный парамагнитный резонанс

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

УФ - ультрафиолет

ИК – инфра-красный

LED – светодиод

НПВО - нарушенное полное внутреннее отражение

STM-BJ - сканирующий туннельный микроскоп

PI-NMP – плазмон-иницируемая нитроксид-опосредованная полимеризация

pVBA-pNIPAM – блок-сополимер 4-винилфенилбороновой кислоты и N-изопропилакриламида

ИНВ – внутримолекулярная водородная связь

AlkVz – 2,4,6-три(гет)арил-5-(1-(гет)арилэтил)-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-оны

VMP – вердазил-опосредованная полимеризация

MCF-7 - эпителиоподобная клеточная линия, полученная из инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека

ФДТ – фотодинамическая терапия

МТТ-тест - колориметрический тест с использованием 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромида

АФК – активные формы кислорода

ЛПР – локализованный плазмонный резонанс

НСМО – низшая свободная молекулярная орбиталь

ВЗМО – высшая занятая молекулярная орбиталь

SERS - поверхностно-усиленная рамановская спектроскопия

PNTp – пара-нитротиофенол

PDOS – проецируемая плотность состояний

LDOS – локальная плотность состояний

AA – алкоксиамины

FG – функциональные группы

Список литературы

1. Lauder W. Jones Substituted O-alkyl hydroxylamines chemically related to medicinally valuable amines / Lauder W. Jones, R. Thomas // *J. Am. Chem. Soc.* – 1927. – Т. 49 – № 6 – 1527–1540с.
2. Solomon D.H.. European Patent Application EP135280, 1985 / D. H. . Solomon, E. . Rizzardo, P. Cacioli – 1985.
3. Solomon, D. H.; Rizzardo, E.; Cacioli P. U.S. Patent US4,581,429 / P. Solomon, D. H.; Rizzardo, E.; Cacioli – 1986.
4. Moad G. Chapter 1: The history of nitroxidemediated polymerization , 2016. – 1–44с.
5. Nicolas J. Nitroxide-Mediated Polymerization / J. Nicolas, Y. Guillaneuf, D. Bertin, D. Gigmes, B. Charleux // *Polym. Sci.* – 2012. – Т. 3 – № 1 – 277–350с.
6. Audran G. New variants of nitroxide mediated polymerization / G. Audran, E. G. Bagryanskaya, S. R. A. Marque, P. Postnikov // *Polymers (Basel)*. – 2020. – Т. 12 – № 7 – 1–16с.
7. Nesvadba P. N-alkoxyamines: Synthesis, properties, and applications in polymer chemistry, organic synthesis, and materials science / P. Nesvadba // *Chimia (Aarau)*. – 2006. – Т. 60 – № 12 – 832–840с.
8. Moncelet D. Alkoxyamines: Toward a new family of theranostic agents against cancer / D. Moncelet, P. Voisin, N. Koonjoo, V. Bouchaud, P. Massot, E. Parzy, G. Audran, J. M. Franconi, E. Thiaudière, S. R. A. Marque, P. Brémond, P. Mellet // *Mol. Pharm.* – 2014. – Т. 11 – № 7 – 2412–2419с.
9. Blinco, J. P., Bottle, S. E., Fairfull-Smith, K. E., Simpson, E., Thomas K. Synthesis of nitroxides and alkoxyamines / под ред. D. Gigmes. Royal Society of Chemistry, 2015. – 114–152с.
10. Yamasaki T. Chemical modifications of imidazole-containing alkoxyamines increase C–ON bond homolysis rate: Effects on their cytotoxic properties in glioblastoma cells / T. Yamasaki, D. Buric, C. Chacon, G. Audran, D. Braguer, S. R. A. Marque, M. Carré, P. Brémond // *Bioorganic Med. Chem.* – 2019. – Т. 27 – № 10 – 1942–1951с.
11. Reyser T. Alkoxyamines designed as potential drugs against plasmodium and schistosoma parasites / T. Reyser, T. H. To, C. Egwu, L. Paloque, M. Nguyen, A. Hamouy, J. L. Stigliani, C. Bijani, J. M. Augereau, J. P. Joly, J. Portela, J. Havot, S. R. A. Marque, J. Boissier, A. Robert, F. Benoit-Vical, G. Audran // *Molecules* – 2020. – Т. 25 – № 17 – 1–23с.

12. Audran G. Alkoxyamines: A new family of pro-drugs against cancer. Concept for theranostics / G. Audran, P. Brémond, J. M. Franconi, S. R. A. Marque, P. Massot, P. Mellet, E. Parzy, E. Thiaudière // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – T. 12 – № 5 – 719–723c.
13. Lichun L. A quantitative ¹H NMR method for the determination of alkoxyamine dissociation rate constants in stable free radical polymerization. Application to styrene dimer alkoxyamines / L. Lichun, G. K. Hamer, M. K. Georges // *Macromolecules* – 2006. – T. 39 – № 26 – 9201–9207c.
14. Kumar R. Small conjugate-based theranostic agents: An encouraging approach for cancer therapy / R. Kumar, W. S. Shin, K. Sunwoo, W. Y. Kim, S. Koo, S. Bhuniya, J. S. Kim // *Chem. Soc. Rev.* – 2015. – T. 44 – № 19 – 6670–6683c.
15. Audran G. Chemically triggered C-ON bond homolysis in alkoxyamines. 6. Effect of the counteranion / G. Audran, P. Brémond, S. R. A. Marque, G. Obame // *J. Org. Chem.* – 2013. – T. 78 – № 15 – 7754–7757c.
16. Schulte B. Dynamic microcrystal assembly by nitroxide exchange reactions / B. Schulte, M. Tsotsalas, M. Becker, A. Studer, L. De Cola // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2010. – T. 49 – № 38 – 6881–6884c.
17. Bertin D. Kinetic subtleties of nitroxide mediated polymerization / D. Bertin, D. Gigmes, S. R. A. Marque, P. Tordo // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – T. 40 – № 5 – 2189–2198c.
18. Roy R.K. Design and synthesis of digitally encoded polymers that can be decoded and erased / R. K. Roy, A. Meszynska, C. Laure, L. Charles, C. Verchin, J. F. Lutz // *Nat. Commun.* – 2015. – T. 6 – № May – 1–8c.
19. Goto A. Kinetics of living radical polymerization / A. Goto, T. Fukuda // *Prog. Polym. Sci.* – 2004. – T. 29 – № 4 – 329–385c.
20. Launay K. Precise Alkoxyamine Design to Enable Automated Tandem Mass Spectrometry Sequencing of Digital Poly(phosphodiester)s / K. Launay, J. Amalian, E. Laurent, L. Oswald, A. Al Ouahabi, A. Burel, F. Dufour, C. Carapito, J. Clément, J. Lutz, L. Charles, D. Gigmes // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2021. – T. 133 – № 2 – 930–939c.
21. Bertin D. Lack of chain length effect on the rate of homolysis of polystyryl-SG1 alkoxyamines [2] / D. Bertin, F. Chauvin, S. Marque, P. Tordo // *Macromolecules* – 2002. – T. 35 – № 10 – 3790–3791c.

22. Kovtun G.A. Interaction of peroxide radicals with esters of hydroxylamines / G. A. Kovtun, A. L. Aleksandrov, V. A. Golubev // *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* – 1974. – T. 23 – № 10 – 2115–2121c.
23. Zaremski M. Influence of media polarity on the rate of activation of “dormant” chains in nitroxide-mediated radical polymerization / M. Zaremski, O. Borisova, C. Xin, V. B. Golubev, L. Billon // *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* – 2012. – T. 50 – № 16 – 3437–3443c.
24. Leifert D. The Persistent Radical Effect in Organic Synthesis / D. Leifert, A. Studer // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2020. – T. 59 – № 1 – 74–108c.
25. Fischer H. The persistent radical effect: A principle for selective radical reactions and living radical polymerizations / H. Fischer // *Chem. Rev.* – 2001. – T. 101 – № 12 – 3581–3610c.
26. Marque S. Factors influencing the C-O-bond homolysis trialkylhydroxylamines / S. Marque, C. Le Mercier, P. Tordo, H. Fischer // *Macromolecules* – 2000. – T. 33 – № 12 – 4403–4410c.
27. Thomas Kothe, Sylvain Marque, Rainer Martschke M.P. and H.F. Radical reaction kinetics during homolysis of N -alkoxyamines : verification of the persistent radical effect / M. P. and H. F. Thomas Kothe, Sylvain Marque, Rainer Martschke // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* – 1998. – № 2 – 1553–1559c.
28. J. A. Howard 2,2,6,6-Tetramethyl-4-oxo- 1-(1,1 -diphenylethoxy)piperidine: Synthesis and Thermal Stability / J. A. Howard, J. C. Tait // *J. Org. Chem.* – 1978. – T. 43 – № 22 – 4279–4283c.
29. Ciriano M.V. Thermal stability of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO) and related N-alkoxyamines / M. V. Ciriano, H. G. Korth, W. B. Van Scheppingen, P. Mulder // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – T. 121 – № 27 – 6375–6381c.
30. Smith I.W.M. The temperature-dependence of elementary reaction rates: Beyond Arrhenius / I. W. M. Smith // *Chem. Soc. Rev.* – 2008. – T. 37 – № 4 – 812–826c.
31. Bertin D. Polar, steric, and stabilization effects in alkoxyamines C-ON bond homolysis: A multiparameter analysis / D. Bertin, D. Gigmes, S. R. A. Marque, P. Tordo // *Macromolecules* – 2005. – T. 38 – № 7 – 2638–2650c.
32. Acerbis S. Levelled steric effect in alkoxyamines of SG1-type / S. Acerbis, E. Beaudoin, D. Bertin, D. Gigmes, S. Marque, P. Tordo // *Macromol. Chem. Phys.* – 2004. – T. 205 – № 7 –

973–978c.

33. Ananchenko G. Long-range polar and steric effects in propionate-SG1-type alkoxyamines (SG1-CHMeCOOX): A multiparameter analysis / G. Ananchenko, E. Beaudoin, D. Bertin, D. Gigmes, P. Lagarde, S. R. A. Marque, E. Revalor, P. Tordo // *J. Phys. Org. Chem.* – 2006. – T. 19 – № 4 – 269–275c.

34. Audran G. Normal, Leveled, and Enhanced Steric Effects in Alkoxyamines Carrying a β -Phosphorylated Nitroxyl Fragment / G. Audran, R. Bikanga, P. Brémond, J. P. Joly, S. R. A. Marque, P. Nkolo // *J. Org. Chem.* – 2017. – T. 82 – № 11 – 5702–5709c.

35. Bertin D. Factors influencing C-ON bond homolysis in alkoxyamines: Unexpected behavior of SG1 (N-(2-methyl-2-propyl)-N-(1-diethylphosphono-2,2-dimethylpropyl) -N-oxyl)-based alkoxyamines / D. Bertin, D. Gigmes, C. Le Mercier, S. R. A. Marque, P. Tordo // *J. Org. Chem.* – 2004. – T. 69 – № 15 – 4925–4930c.

36. Blachon A. Diastereomeric effect on the homolysis of the C-ON bond in alkoxyamines: A DFT investigation of 1,3-Diphenylbutyl-TEMPO / A. Blachon, S. R. A. Marque, V. Roubaud, D. Siri // *Polymers (Basel)*. – 2010. – T. 2 – № 3 – 353–363c.

37. Beaudoin E. Alkoxyamine C-ON Bond Homolysis: Stereoelectronic Effects / E. Beaudoin, D. Bertin, D. Gigmes, S. R. A. Marque, D. Siri, P. Tordo // *European J. Org. Chem.* – 2006. – T. 2006 – № 7 – 1755–1768c.

38. Bertin D. Effect of the carboxylate salt on the C-ON bond homolysis of SG1-based alkoxyamines / D. Bertin, D. Gigmes, S. R. A. Marque, D. Siri, P. Tordo, G. Trappo // *ChemPhysChem* – 2008. – T. 9 – № 2 – 272–281c.

39. Audran G. Chemically triggered C-ON bond homolysis in alkoxyamines: regioselectivity and chemoselectivity / G. Audran, P. Brémond, M. B. B. Ibanou, S. R. A. Marque, V. Roubaud, D. Siri // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – T. 11 – 7738–7750c.

40. Audran G. C-ON bond homolysis in alkoxyamines. Part 12: The effect of the para-substituent in the 1-phenylethyl fragment / G. Audran, P. Brémond, J. P. Joly, S. R. A. Marque, T. Yamasaki // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – T. 14 – № 14 – 3574–3583c.

41. Audran G. C-ON Bond Homolysis of Alkoxyamines, Part 11: Activation of the Nitroxyl Fragment / G. Audran, P. Brémond, S. R. A. Marque, T. Yamasaki // *J. Org. Chem.* – 2016. – T. 81 – № 5 – 1981–1988c.

42. Bertin D. Effect of the penultimate unit on the C-ON bond homolysis in SGI-based alkoxyamines / D. Bertin, P. E. Dufils, I. Durand, D. Gigmes, B. Giovanetti, Y. Guillaneuf, S. R. A. Marque, T. Phan, P. Tordo // *Macromol. Chem. Phys.* – 2008. – T. 209 – № 2 – 220–224c.
43. Fischer H. Re-formation reaction of cyclic nitroxide-based alkoxyamines: Steric and polar/stabilization effects / H. Fischer, S. R. A. Marque, P. Nesvadba // *Helv. Chim. Acta* – 2006. – T. 89 – № 10 – 2330–2340c.
44. Marque S. Factors influencing the C-O bond homolysis of alkoxyamines: Effects of H-bonding and polar substituents / S. Marque, H. Fischer, E. Baier, A. Studer // *J. Org. Chem.* – 2001. – T. 66 – № 4 – 1146–1156c.
45. Yu-Ran Luo *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies* / Yu-Ran Luo – Taylor & Francis, 2007. – 1–1655c.
46. Pauling L. The nature of the chemical bond. Application of results obtained from the quantum mechanics and from a theory of paramagnetic susceptibility to the structure of molecules / L. Pauling // *J. Am. Chem. Soc.* – 1931. – T. 53 – № 4 – 1367–1400c.
47. Bagryanskaya E.G. Alkoxyamine re-formation reaction. Effects of the nitroxide fragment: A multiparameter analysis. / E. G. Bagryanskaya, S. R. A. Marque, Y. P. Tsentalovich // *J. Org. Chem.* – 2012. – T. 77 – № 11 – 4996–5005c.
48. Marque S. Influence of the nitroxide structure on the homolysis rate constant of alkoxyamines: A Taft-Ingold analysis / S. Marque // *J. Org. Chem.* – 2003. – T. 68 – № 20 – 7582–7590c.
49. Fischer H. Steric and polar effects of the cyclic nitroxyl fragment on the C-ON bond homolysis rate constant / H. Fischer, A. Kramer, S. R. A. Marque, P. Nesvadba // *Macromolecules* – 2005. – T. 38 – № 24 – 9974–9984c.
50. Bagryanskaya E.G. Scavenging of organic C-centered radicals by nitroxides / E. G. Bagryanskaya, S. R. A. Marque // *Chem. Rev.* – 2014. – T. 114 – № 9 – 5011–5056c.
51. Kaim A. Transition states for deactivation reactions in the modeled 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy-mediated free-radical polymerization of acrylonitrile / A. Kaim, E. Megiel // *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* – 2006. – T. 44 – № 2 – 914–927c.
52. Matsumura S. Stability and Utility of Pyridyl Disulfide Functionality in RAFT and Conventional Radical Polymerizations / S. Matsumura, A. R. Hlil, C. Lepiller, J. Gaudet, D. Guay,

Z. Shi, S. Holdcroft, A. S. Hay // *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* – 2008. – Т. 46 – № April – 7207–7224c.

53. Bagryanskaya E.G. Kinetic aspects of nitroxide mediated polymerization / под ред. Didier Gigmes. Royal Society of Chemistry, 2015. – 45–113c.

54. Marvin Charton A General Treatment of Electrical Effects / под ред. Robert Taft. , 1987. – 287–315c.

55. Charton M. The Upsilon Steric Parameter — Definition and Determination / M. Charton // *Steric Eff. Drug Des.* – 2022. – 57–92c.

56. Kutter E. Steric Parameters in Drug Design. Monoamine Oxidase Inhibitors and Antihistamines / E. Kutter, C. Hansch // *J. Med. Chem.* – 1969. – Т. 12 – № 4 – 647–652c.

57. Fujita T. Applications of Various Steric Constants to Quantitative Analysis of Structure-Activity Relationships / T. Fujita, H. Iwamura // *Steric Eff. Drug Des.* – 2022. – 119–158c.

58. Viehe H.G. Substituent Effects in Radical Chemistry / H. G. Viehe, Z. Janousek, R. Merényi – , 1986. – 1–73c.

59. Brocks J.J. Estimation of Bond Dissociation Energies and Radical Stabilization Energies by ESR Spectroscopy / J. J. Brocks, H. D. Beckhaus, A. L. J. Beckwith, C. Rüchardt // *J. Org. Chem.* – 1998. – Т. 63 – № 6 – 1935–1943c.

60. Dubois J.E. Composition of the E'S parameter - contribution of conformation and six-number to the overall steric effect / J. E. Dubois, J. A. MacPhee, A. Panaye // *Tetrahedron Lett.* – 1978. – Т. 19 – № 42 – 4099–4102c.

61. Yager B.J. *J Am Chem Soc* 1961 Hancock Quantitative separation of hyperconjugation effects from steric substituent constants / B. J. Yager – 2001. – 1–3c.

62. Guerret O. Influence of Solvent and Polymer Chain Length on the Hemolysis of SG1-Based Alkoxyamines / O. Guerret, J.-L. Couturier, F. Chauvin, H. El-Bouazzy, D. Bertin, D. Gigmes, S. Marque, H. Fischer, P. Tordo // *ACS Symp. Ser.* – 2003. – Т. 854 – 412–423c.

63. Brémond P. Chemically triggered C-ON bond homolysis of alkoxyamines. quaternization of the alkyl fragment / P. Brémond, A. Koïta, S. R. A. Marque, V. Pesce, V. Roubaud, D. Siri // *Org. Lett.* – 2012. – Т. 14 – № 1 – 358–361c.

64. Audran G. Chemically triggered C-ON bond homolysis of alkoxyamines. 5. Cybotactic effect / G. Audran, P. Brémond, S. R. A. Marque, G. Obame // *J. Org. Chem.* – 2012. – Т. 77 – №

21 – 9634–9640c.

65. Audran G. Chemically triggered C-ON bond homolysis of alkoxyamines. Part 4: Solvent effect / G. Audran, P. Brémond, S. R. A. Marque, G. Obame // *Polym. Chem.* – 2012. – T. 3 – № 10 – 2901–2908c.

66. Gryn'ova G. Which side-reactions compromise nitroxide mediated polymerization? / G. Gryn'ova, C. Y. Lin, M. L. Coote // *Polym. Chem.* – 2013. – T. 4 – № 13 – 3744–3754c.

67. Audran G. Labile alkoxyamines: Past, present, and future / G. Audran, P. Brémond, S. R. A. Marque // *Chem. Commun.* – 2014. – T. 50 – № 59 – 7921–7928c.

68. Gignes D. Alkoxyamines of stable aromatic nitroxides: N-O vs. C-O bond homolysis / D. Gignes, A. Gaudel-Siri, S. R. A. Marque, D. Bertin, P. Tordo, P. Astolfi, L. Greci, C. Rizzoli // *Helv. Chim. Acta* – 2006. – T. 89 – № 10 – 2312–2326c.

69. Hodgson J.L. Side reactions of nitroxide-mediated polymerization: N-O versus O-C cleavage of alkoxyamines / J. L. Hodgson, L. B. Roskop, M. S. Gordon, C. Y. Lin, M. L. Coote // *J. Phys. Chem. A* – 2010. – T. 114 – № 38 – 10458–10466c.

70. Skene W.G. Improved mimetic compound for styrene 'living' free radical polymerization. An initiator containing the 'penultimate' unit / W. G. Skene, J. C. Scaiano, G. P. A. Yap // *Macromolecules* – 2000. – T. 33 – № 10 – 3536–3542c.

71. Parkhomenko D. Intramolecular proton transfer (IPT) in alkoxyamine: A theoretical investigation / D. Parkhomenko, E. G. Bagryanskaya, S. R. A. Marque, D. Siri // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2013. – T. 15 – № 33 – 13862–13871c.

72. Edeleva M. Chemically induced dynamic nuclear polarization during the thermolysis of alkoxyamines: A new approach to detect the occurrence of H-transfer reactions / M. Edeleva, S. R. A. Marque, D. Bertin, D. Gignes, Y. Guillauneuf, E. Bagryanskaya // *Polymers (Basel)*. – 2010. – T. 2 – № 4 – 364–377c.

73. McBurney R.T. Microwave assisted radical organic syntheses / R. T. McBurney, F. Portela-Cubillo, J. C. Walton // *RSC Adv.* – 2012. – T. 2 – № 4 – 1264–1274c.

74. Wetter C. Microwave-assisted free radical chemistry using the persistent radical effect / C. Wetter, A. Studer // *Chem. Commun.* – 2004. – T. 4 – № 2 – 174–175c.

75. Bouvet B. Cascade strategy for triggered radical release by magnetic nanoparticles grafted with thermosensitive alkoxyamine / B. Bouvet, S. Sene, G. Félix, J. Havot, G. Audran, S.

R. A. Marque, J. Larionova, Y. Guari // *Nanoscale* – 2023. – T. 50 – № 15 – 144–153c.

76. Gryn'ova G. Switching radical stability by pH-induced orbital conversion / G. Gryn'ova, D. L. Marshall, S. J. Blanksby, M. L. Coote // *Nat. Chem.* – 2013. – T. 5 – № 6 – 474–481c.

77. Gryn'ova G. Origin and scope of long-range stabilizing interactions and associated SOMO-HOMO conversion in distonic radical anions / G. Gryn'ova, M. L. Coote // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – T. 135 – № 41 – 15392–15403c.

78. Zhang L. Electrochemical and Electrostatic Cleavage of Alkoxyamines / L. Zhang, E. Laborda, N. Darwish, B. B. Noble, J. H. Tyrell, S. Pluczyk, A. P. Le Brun, G. G. Wallace, J. Gonzalez, M. L. Coote, S. Ciampi // *J. Am. Chem. Soc.* – 2018. – T. 140 – № 2 – 766–774c.

79. Klinska M. Experimental demonstration of pH-dependent electrostatic catalysis of radical reactions / M. Klinska, L. M. Smith, G. Gryn'ova, M. G. Banwell, M. L. Coote // *Chem. Sci.* – 2015. – T. 6 – № 10 – 5623–5627c.

80. Norcott P.L. TEMPO-Me: An Electrochemically Activated Methylating Agent / P. L. Norcott, C. L. Hammill, B. B. Noble, J. C. Robertson, A. Olding, A. C. Bissember, M. L. Coote // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – T. 141 – № 38 – 15450–15455c.

81. Gryn'ova G. Computational design of pH-switchable control agents for nitroxide mediated polymerization / G. Gryn'ova, L. M. Smith, M. L. Coote // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2017. – T. 19 – № 34 – 22678–22683c.

82. Brémond P. First proton triggered C-ON bond homolysis in alkoxyamines / P. Brémond, S. R. A. Marque // *Chem. Commun.* – 2011. – T. 47 – № 14 – 4291–4293c.

83. Edeleva M. V. PH-Sensitive C - On bond homolysis of alkoxyamines of imidazoline series with multiple ionizable groups as an approach for control of nitroxide mediated polymerization / M. V. Edeleva, I. A. Kirilyuk, I. F. Zhurko, D. A. Parkhomenko, Y. P. Tsentalovich, E. G. Bagryanskaya // *J. Org. Chem.* – 2011. – T. 76 – № 14 – 5558–5573c.

84. Noble B.B. Mechanism of Oxidative Alkoxyamine Cleavage: The Surprising Role of the Solvent and Supporting Electrolyte / B. B. Noble, P. L. Norcott, C. L. Hammill, S. Ciampi, M. L. Coote // *J. Phys. Chem. C* – 2019. – T. 123 – № 16 – 10300–10305c.

85. Hammill C.L. Effect of Chemical Structure on the Electrochemical Cleavage of Alkoxyamines / C. L. Hammill, B. B. Noble, P. L. Norcott, S. Ciampi, M. L. Coote // *J. Phys. Chem. C* – 2019. – T. 123 – № 9 – 5273–5281c.

86. Rogers F.J.M. Computational Assessment of Verdazyl Derivatives for Electrochemical Generation of Carbon-Centered Radicals / F. J. M. Rogers, M. L. Coote // *J. Phys. Chem. C* – 2019. – T. 123 – № 33 – 20174–20180c.

87. Rogers F.J.M. Computational Evaluation of the Oxidative Cleavage of Triazine Derivatives for Electrosynthesis / F. J. M. Rogers, M. L. Coote // *J. Phys. Chem. C* – 2019. – T. 123 – № 16 – 10306–10310c.

88. Scaiano J.C. Exploratory study of the quenching of photosensitizers by initiators of free radical “living” polymerization / J. C. Scaiano, Terrence J. Connolly, N. Mohtat, C. N. Pliva – 1997. – T. 75 – № 1 – 92–97c.

89. Hu S. Exploring chromophore tethered aminoethers as potential photoinitiators for controlled radical polymerization / S. Hu, J. H. Malpert, X. Yang, D. C. Neckers // *Polymer (Guildf)*. – 2000. – T. 41 – № 2 – 445–452c.

90. Goto A. Photolysis of an alkoxyamine using intramolecular energy transfer from a quinoline antenna - Towards photo-induced living radical polymerization / A. Goto, J. C. Scaiano, L. Maretti // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2007. – T. 6 – № 8 – 833–835c.

91. Versace D.L. Photosensitized alkoxyamines as bicomponent radical photoinitiators / D. L. Versace, J. Lalevée, J. P. Fouassier, D. Gigmes, Y. Guillaneuf, D. Bertin // *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* – 2010. – T. 48 – № 13 – 2910–2915c.

92. Guillaneuf Y. Toward nitroxide-mediated photopolymerization / Y. Guillaneuf, D. Bertin, D. Gigmes, D. L. Versace, J. Lalevée, J. P. Fouassier // *Macromolecules* – 2010. – T. 43 – № 5 – 2204–2212c.

93. Bottle S.E. Light-active azaphenylene alkoxyamines: Fast and efficient mediators of a photo-induced persistent radical effect / S. E. Bottle, J. L. Clement, M. Fleige, E. M. Simpson, Y. Guillaneuf, K. E. Fairfull-Smith, D. Gigmes, J. P. Blinco // *RSC Adv.* – 2016. – T. 6 – № 83 – 80328–80333c.

94. Morris J. Novel polymer synthesis methodologies using combinations of thermally- and photochemically-induced nitroxide mediated polymerization / J. Morris, S. Telitel, K. E. Fairfull-Smith, S. E. Bottle, J. Lalevée, J. L. Clément, Y. Guillaneuf, D. Gigmes // *Polym. Chem.* – 2015. – T. 6 – № 5 – 754–763c.

95. Guillaneuf Y. Importance of the position of the chromophore group on the dissociation

process of light sensitive alkoxyamines / Y. Guillaneuf, D. L. Versace, D. Bertin, J. Lalevée, D. Gigmes, J. P. Fouassier // *Macromol. Rapid Commun.* – 2010. – T. 31 – № 21 – 1909–1913c.

96. Huix-Rotllant M. Theoretical study of the photochemical initiation in nitroxide-mediated photopolymerization / M. Huix-Rotllant, N. Ferré // *J. Phys. Chem. A* – 2014. – T. 118 – № 25 – 4464–4470c.

97. Hill N.S. Mesolytic Versus Homolytic Cleavage in Photochemical Nitroxide-Mediated Polymerization / N. S. Hill, M. J. Fule, J. Morris, J. L. Clément, Y. Guillaneuf, D. Gigmes, M. L. Coote // *Macromolecules* – 2020. – T. 53 – № 5 – 1567–1572c.

98. Bonardi A.H. Light-Induced Thermal Decomposition of Alkoxyamines upon Infrared CO₂ Laser: Toward Spatially Controlled Polymerization of Methacrylates in Laser Write Experiments / A. H. Bonardi, F. Dumur, D. Gigmes, Y. Y. Xu, J. Lalevée // *ACS Omega* – 2020. – T. 5 – № 6 – 3043–3046c.

99. Zoppe J.O. Surface-Initiated Controlled Radical Polymerization: State-of-the-Art, Opportunities, and Challenges in Surface and Interface Engineering with Polymer Brushes / J. O. Zoppe, N. C. Ataman, P. Mocny, J. Wang, J. Moraes, H. A. Klok // *Chem. Rev.* – 2017. – T. 117 – № 3 – 1105–1318c.

100. Martirez J.M.P. First-Principles Insights into Plasmon-Induced Catalysis / J. M. P. Martirez, J. L. Bao, E. A. Carter // *Annu. Rev. Phys. Chem.* – 2021. – T. 72 – № 1 – 99–119c.

101. Kherbouche I. Plasmon-Mediated Surface Functionalization: New Horizons for the Control of Surface Chemistry on the Nanoscale / I. Kherbouche, Y. Luo, N. Félidj, C. Mangeney // *Chem. Mater.* – 2020. – T. 32 – № 13 – 5442–5454c.

102. Kameche F. Probing Plasmon-Induced Chemical Mechanisms by Free-Radical Nanophotopolymerization / F. Kameche, W. Heni, S. Telitel, L. Vidal, S. Marguet, L. Douillard, C. Fiorini-Debuisschert, R. Bachelot, O. Soppera // *J. Phys. Chem. C* – 2021. – T. 125 – № 16 – 8719–8731c.

103. Ding T. Light-Directed Tuning of Plasmon Resonances via Plasmon-Induced Polymerization Using Hot Electrons / T. Ding, J. Mertens, A. Lombardi, O. A. Scherman, J. J. Baumberg // *ACS Photonics* – 2017. – T. 4 – № 6 – 1453–1458c.

104. Guselnikova O. Unprecedented plasmon-induced nitroxide-mediated polymerization (PI-NMP): A method for preparation of functional surfaces / O. Guselnikova, S. R. A. Marque, E.

V. Tretyakov, D. Mares, V. Jerabek, G. Audran, J. P. Joly, M. Trusova, V. Svorcik, O. Lyutakov, P. Postnikov // *J. Mater. Chem. A* – 2019. – T. 7 – № 20 – 12414–12419c.

105. Guselnikova O. Establishing plasmon contribution to chemical reactions: alkoxyamines as a thermal probe / O. Guselnikova, G. Audran, J. P. Joly, A. Trelin, E. V. Tretyakov, V. Svorcik, O. Lyutakov, S. R. A. Marque, P. Postnikov // *Chem. Sci.* – 2021. – T. 12 – № 11 – 4154–4161c.

106. Parkhomenko D.A. PH-sensitive C-ON bond homolysis of alkoxyamines of imidazoline series: A theoretical study / D. A. Parkhomenko, M. V. Edeleva, V. G. Kiselev, E. G. Bagryanskaya // *J. Phys. Chem. B* – 2014. – T. 118 – № 20 – 5542–5550c.

107. Audran G. Chemically triggered C-ON bond homolysis of alkoxyamines. 8. Quaternization and steric effects / G. Audran, L. Bosco, P. Brémond, S. R. A. Marque, V. Roubaud, D. Siri // *J. Org. Chem.* – 2013. – T. 78 – № 19 – 9914–9920c.

108. Audran G. Smart Alkoxyamines: A New Tool for Smart Applications / G. Audran, S. R. A. Marque, P. Mellet // *Acc. Chem. Res.* – 2020. – T. 53 – № 12 – 2828–2840c.

109. Edeleva M. Versatile approach to activation of alkoxyamine homolysis by 1,3-dipolar cycloaddition for efficient and safe nitroxide mediated polymerization / M. Edeleva, D. Morozov, D. Parkhomenko, Y. Polienko, A. Iurchenkova, I. Kirilyuk, E. Bagryanskaya // *Chem. Commun.* – 2019. – T. 55 – № 2 – 190–193c.

110. Cherkasov S.A. The Kinetics of 1,3-Dipolar Cycloaddition of Vinyl Monomers to 2,2,5,5-Tetramethyl-3-imidazoline-3-oxides / S. A. Cherkasov, A. D. Semikina, P. M. Kaletina, Y. F. Polienko, D. A. Morozov, A. M. Maksimov, I. A. Kirilyuk, E. G. Bagryanskaya, D. A. Parkhomenko // *Chempluschem* – 2021. – T. 86 – № 8 – 1080–1086c.

111. Matyjaszewski K. Unimolecular and bimolecular exchange reactions in controlled radical polymerization / K. Matyjaszewski, S. G. Gaynor, D. Greszta, D. Mardare, T. Shigemoto, J.-S. Wang // *Macromol. Symp.* – 1995. – T. 95 – № 1 – 217–231c.

112. Knoop C.A. Hydroxy- and Silyloxy-Substituted TEMPO Derivatives for the Living Free-Radical Polymerization of Styrene and n-Butyl Acrylate: Synthesis, Kinetics, and Mechanistic Studies / C. A. Knoop, A. Studer // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – T. 125 – № 52 – 16327–16333c.

113. Acerbis S. Intramolecular hydrogen bonding: The case of β -phosphorylated nitroxide (=aminoxyl) radical / S. Acerbis, D. Bertin, B. Boutevin, D. Gigmes, P. Lacroix-Desmazes, C. Le

Mercier, J. F. Lutz, S. R. A. Marque, D. Siri, P. Tordo // *Helv. Chim. Acta* – 2006. – T. 89 – № 10 – 2119–2132c.

114. Brémond P. Intramolecular hydrogen bond in alkoxyamines. Influence on the C-ON bond homolysis / P. Brémond, T. Butscher, V. Roubaud, D. Siri, S. Viel // *J. Org. Chem.* – 2013. – T. 78 – № 20 – 10524–10529c.

115. Moad G. Alkoxyamine-Initiated Living Radical Polymerization: Factors Affecting Alkoxyamine Homolysis Rates / G. Moad, E. Rizzardo // *Macromolecules* – 1995. – T. 28 – № 26 – 8722–8728c.

116. Zhu Q. Catalytic Carbocation Generation Enabled by the Mesolytic Cleavage of Alkoxyamine Radical Cations / Q. Zhu, E. C. Gentry, R. R. Knowles // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2016. – T. 55 – № 34 – 9969–9973c.

117. Audran G. Homolysis/mesolysis of alkoxyamines activated by chemical oxidation and photochemical-triggered radical reactions at room temperature / G. Audran, M. T. Blyth, M. L. Coote, G. Gescheidt, M. Hardy, J. Havot, M. Holzritter, S. Jacoutot, J. P. Joly, S. R. A. Marque, T. M. M. Koumba, D. Neshchadin, E. Vaiedelich // *Org. Chem. Front.* – 2021. – T. 8 – № 23 – 6561–6576c.

118. Larue L. Design of a Targeting and Oxygen-Independent Platform to Improve Photodynamic Therapy: A Proof of Concept / L. Larue, T. Moussounda Koumba, N. Le Breton, B. Vileno, P. Arnoux, V. Jouan-Hureau, C. Boura, G. Audran, R. Bikanga, S. R. A. Marque, S. Acherar, C. Frochot // *ACS Appl. Bio Mater.* – 2021. – T. 4 – № 2 – 1330–1339c.

119. Audran G. Enzymatic triggering of C-ON bond homolysis of alkoxyamines / G. Audran, L. Bosco, P. Brémond, N. Jugniot, S. R. A. Marque, P. Massot, P. Mellet, T. M. M. Koumba, E. Parzy, A. Rivot, E. Thiaudière, P. Voisin, C. Wedl, T. Yamasaki // *Org. Chem. Front.* – 2019. – T. 6 – № 21 – 3663–3672c.

120. Albalat M. An enzymatic acetal/hemiacetal conversion for the physiological temperature activation of the alkoxyamine C-ON bond homolysis / M. Albalat, G. Audran, M. Holzritter, S. R. A. Marque, P. Mellet, N. Vanthuyne, P. Voisin // *Org. Chem. Front.* – 2020. – T. 7 – № 19 – 2916–2924c.

121. Sumida Y. Direct excitation strategy for radical generation in organic synthesis / Y. Sumida, H. Ohmiya // *Chem. Soc. Rev.* – 2021. – T. 50 – № 11 – 6320–6332c.

122. Parkatzidis K. Recent Developments and Future Challenges in Controlled Radical Polymerization: A 2020 Update / K. Parkatzidis, H. S. Wang, N. P. Truong, A. Anastasaki // *Chem* – 2020. – T. 6 – № 7 – 1575–1588c.
123. Santos A.F. Dos Photodynamic therapy in cancer treatment - an update review / A. F. Dos Santos, D. R. Q. De Almeida, L. F. Terra, M. S. Baptista, L. Labriola // *J. Cancer Metastasis Treat.* – 2019. – T. 2019 – № 5 – 25–45c.
124. Johnston C.W. Metal coordination, and metal–ligand redox non-innocence, modulates allosteric C–N bond homolysis in an N-benzyl tetrazine / C. W. Johnston, T. R. Schwantje, M. J. Ferguson, R. McDonald, R. G. Hicks // *Chem. Commun.* – 2014. – T. 50 – № 83 – 12542–12544c.
125. Teertstra S.J. Verdazyl-mediated polymerization of styrene / S. J. Teertstra, E. Chen, D. Chan-Seng, P. O. Otieno, R. G. Hicks, M. K. Georges // *Macromol. Symp.* – 2007. – T. 248 – 117–125c.
126. Chen E.K.Y. Verdazyl-mediated living-radical polymerization of styrene and n-butyl acrylate / E. K. Y. Chen, S. J. Teertstra, D. Chan-Seng, P. O. Otieno, R. G. Hicks, M. K. Georges // *Macromolecules* – 2007. – T. 40 – № 24 – 8609–8616c.
127. Yamada B. Radical polymerization of styrene mediated by 1,3,5-triphenylverdazyl / B. Yamada, Y. Nobukane, Y. Miura // *Polym. Bull.* – 1998. – T. 41 – № 5 – 539–544c.
128. Hicks R.G. *Stable Radicals: Fundamentals and Applied Aspects of Odd-Electron Compounds* / R. G. Hicks – Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2010.
129. Eusterwiemann S. Effect of the C(3)-Substituent in Verdazyl Radicals on their Profluorescent Behavior / S. Eusterwiemann, D. Matuschek, L. Stegemann, S. Klabunde, C. Doerenkamp, C. G. Daniliuc, N. L. Doltsinis, C. A. Strassert, H. Eckert, A. Studer // *Chimia (Aarau).* – 2016. – T. 70 – № 3 – 172–176c.
130. Matuschek D. Profluorescent verdazyl radicals - synthesis and characterization / D. Matuschek, S. Eusterwiemann, L. Stegemann, C. Doerenkamp, B. Wibbeling, C. G. Daniliuc, N. L. Doltsinis, C. A. Strassert, H. Eckert, A. Studer // *Chem. Sci.* – 2015. – T. 6 – № 8 – 4712–4716c.
131. Zubenko D.P. Role of the alkyl fragment of initiating alkoxyamine in nitroxide mediated polymerization of styrene / D. P. Zubenko, I. A. Kirilyuk, S. Marque, I. P. Chuikov, E. G. Bagryanskaya // *Polym. Sci. - Ser. B* – 2010. – T. 52 – № 5–6 – 327–338c.

132. Rayner G. A comparison of verdazyl radicals modified at the 3-position as mediators in the living radical polymerisation of styrene and n-butyl acrylate / G. Rayner, T. Smith, W. Barton, M. Newton, R. J. Deeth, I. Prokes, G. J. Clarkson, D. M. Haddleton // *Polym. Chem.* – 2012. – T. 3 – № 8 – 2254–2260c.

133. Taylor P. Pure and Applied Chemistry Polymerization with Coupling Products of Stable Free Radicals / P. Taylor, B. Yamada, H. Tanaka, K. Konishi // *J. Macromol. Sci.* – 1994. – T. 31 – № 3 – 351–366c.

134. Lo P.C. The unique features and promises of phthalocyanines as advanced photosensitisers for photodynamic therapy of cancer / P. C. Lo, M. S. Rodríguez-Morgade, R. K. Pandey, D. K. P. Ng, T. Torres, F. Dumoulin // *Chem. Soc. Rev.* – 2020. – T. 49 – № 4 – 1041–1056c.

135. Monro S. Transition Metal Complexes and Photodynamic Therapy from a Tumor-Centered Approach: Challenges, Opportunities, and Highlights from the Development of TLD1433 / S. Monro, K. L. Colón, H. Yin, J. Roque, P. Konda, S. Gujar, R. P. Thummel, L. Lilge, C. G. Cameron, S. A. McFarland // *Chem. Rev.* – 2019. – T. 119 – № 2 – 797–828c.

136. Ming L. Enhancement of tumor lethality of ROS in photodynamic therapy / L. Ming, K. Cheng, Y. Chen, R. Yang, D. Chen // *Cancer Med.* – 2021. – T. 10 – № 1 – 257–268c.

137. Brown J.M. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment / J. M. Brown, W. R. Wilson // *Nat. Rev. Cancer* – 2004. – T. 4 – № 6 – 437–447c.

138. Popova N.A. Comparative Study of Toxicity of Alkoxyamines In Vitro and In Vivo / N. A. Popova, G. M. Sysoeva, V. P. Nikolin, V. I. Kaledin, E. V. Tretyakov, M. V. Edeeva, S. M. Balakhnin, E. L. Lushnikova, G. Audran, S. Mark // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2017. – T. 164 – № 1 – 49–53c.

139. Wang X.-Q. Initiator-Loaded Gold Nanocages as a Light-Induced Free-Radical Generator for Cancer Therapy / X.-Q. Wang, F. Gao, X.-Z. Zhang // *Angew. Chemie* – 2017. – T. 129 – № 31 – 9157–9161c.

140. Xia R. Photothermal-Controlled Generation of Alkyl Radical from Organic Nanoparticles for Tumor Treatment / R. Xia, X. Zheng, X. Hu, S. Liu, Z. Xie // *ACS Appl. Mater. Interfaces* – 2019. – T. 11 – 5782–5790c.

141. Yamada A. Photochemical generation of the 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl

(TEMPO) radical from caged nitroxides by near-infrared two-photon irradiation and its cytotoxic effect on lung cancer cells / A. Yamada, M. Abe, Y. Nishimura, S. Ishizaka, M. Namba, T. Nakashima, K. Shimoji, N. Hattori // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2019. – T. 15 – 863–873c.

142. Toba R. Scavenging and characterization of short-lived radicals using a novel stable nitroxide radical with a characteristic UV-vis absorption spectrum / R. Toba, H. Gotoh, K. Sakakibara // *Org. Lett.* – 2014. – T. 16 – № 15 – 3868–3871c.

143. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry, and role in human disease / B. Halliwell // *Am. J. Med.* – 1991. – T. 91 – № 3 – 14–22c.

144. Wang S. Beyond Photo: Xdynamic Therapies in Fighting Cancer / S. Wang, R. Tian, X. Zhang, G. Cheng, P. Yu, J. Chang, X. Chen // *Adv. Mater.* – 2021. – T. 33 – № 25 – 1–33c.

145. Zhang Z. Plasmon-Driven Catalysis on Molecules and Nanomaterials / Z. Zhang, C. Zhang, H. Zheng, H. Xu // *Acc. Chem. Res.* – 2019. – T. 52 – № 9 – 2506–2515c.

146. Erzina M. Plasmon-Assisted Transfer Hydrogenation: Kinetic Control of Reaction Chemoselectivity through a Light Illumination Mode / M. Erzina, O. Guselnikova, E. Miliutina, A. Trelin, P. Postnikov, V. Svorcik, O. Lyutakov // *J. Phys. Chem. C* – 2021. – T. 125 – № 19 – 10318–10325c.

147. Miliutina E. Can Plasmon Change Reaction Path? Decomposition of Unsymmetrical Iodonium Salts as an Organic Probe / E. Miliutina, O. Guselnikova, N. S. Soldatova, P. Bainova, R. Elashnikov, P. Fitl, T. Kurten, M. S. Yusubov, V. Švorčík, R. R. Valiev, M. M. Chehimi, O. Lyutakov, P. S. Postnikov // *J. Phys. Chem. Lett.* – 2020. – T. 11 – № 14 – 5770–5776c.

148. Zhang X. Plasmon-Enhanced Catalysis: Distinguishing Thermal and Nonthermal Effects / X. Zhang, X. Li, M. E. Reish, D. Zhang, N. Q. Su, Y. Gutiérrez, F. Moreno, W. Yang, H. O. Everitt, J. Liu // *Nano Lett.* – 2018. – T. 18 – № 3 – 1714–1723c.

149. Gellé A. Applications of Plasmon-Enhanced Nanocatalysis to Organic Transformations / A. Gellé, T. Jin, L. De La Garza, G. D. Price, L. V. Besteiro, A. Moores // *Chem. Rev.* – 2020. – T. 120 – № 2 – 986–1041c.

150. Sivan Y. Comment on “Quantifying hot carrier and thermal contributions in plasmonic photocatalysis” // *Science* (80-.). – 2019. – T. 364. – № 6439.

151. Zhou L. Response to Comment on “Quantifying hot carrier and thermal contributions in plasmonic photocatalysis” / L. Zhou, D. F. Swearer, H. Robotjazi, A. Alabastri, P. Christopher,

- E. A. Carter, P. Nordlander, N. J. Halas // *Science* (80-.). – 2019. – T. 364 – № 6439 – 69–72c.
152. Robatjazi H. Plasmon-driven carbon–fluorine (C(sp³)–F) bond activation with mechanistic insights into hot-carrier-mediated pathways / H. Robatjazi, J. L. Bao, M. Zhang, L. Zhou, P. Christopher, E. A. Carter, P. Nordlander, N. J. Halas // *Nat. Catal.* – 2020. – T. 3 – № 7 – 564–573c.
153. Dubi Y. Distinguishing thermal from non-thermal contributions to plasmonic hydrodefluorination / Y. Dubi, I. W. Un, J. H. Baraban, Y. Sivan // *Nat. Catal.* – 2022. – T. 5 – № 4 – 244–246c.
154. Robatjazi H. Reply to: Distinguishing thermal from non-thermal contributions to plasmonic hydrodefluorination / H. Robatjazi, A. Schirato, A. Alabastri, P. Christopher, E. A. Carter, P. Nordlander, N. J. Halas // *Nat. Catal.* – 2022. – T. 5 – № 4 – 247–250c.
155. Kazuma E. Mechanistic Studies of Plasmon Chemistry on Metal Catalysts / E. Kazuma, Y. Kim // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2019. – T. 58 – № 15 – 4800–4808c.
156. Kazuma E. Plasmon-induced chemical reaction of a single molecule / E. Kazuma, J. Jung, H. Ueba, M. Trenary, Y. Kim // *Science* (80-.). – 2018. – T. 526 – № May – 521–526c.
157. Hoft R.C. Adsorption of amine compounds on the Au(111) surface: A density functional study / R. C. Hoft, M. J. Ford, A. M. McDonagh, M. B. Cortie // *J. Phys. Chem. C* – 2007. – T. 111 – № 37 – 13886–13891c.
158. Zhao L. Bin Effect of aromatic amine-metal interaction on surface vibrational Raman spectroscopy of adsorbed molecules investigated by density functional theory / L. Bin Zhao, R. Huang, M. X. Bai, D. Y. Wu, Z. Q. Tian // *J. Phys. Chem. C* – 2011. – T. 115 – № 10 – 4174–4183c.
159. Nkolo P. C-ON bond homolysis of alkoxyamines: When too high polarity is detrimental / P. Nkolo, G. Audran, R. Bikanga, P. Brémond, S. R. A. Marque, V. Roubaud // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – T. 15 – № 29 – 6167–6176c.
160. Braslau R. Stereoselective coupling of prochiral radicals with a chiral C₂-symmetric nitroxide / R. Braslau, N. Naik, H. Zipse // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – T. 122 – № 35 – 8421–8434c.
161. Yu Z. Intermolecular Forces Dictate Vibrational Energy Transfer in Plasmonic–Molecule Systems / Z. Yu, R. R. Frontiera // *ACS Nano* – 2021. – T. 16 – № 1 – 847–854c.

162. Kookhaee H. Switching a Plasmon-Driven Reaction Mechanism from Charge Transfer to Adsorbate Electronic Excitation Using Surface Ligands / H. Kookhaee, T. E. Tesema, T. G. Habteyes // *J. Phys. Chem. C* – 2020. – T. 124 – № 41 – 22711–22720c.
163. Leonat L. Cyclic voltammetry for energy levels estimation of organic materials / L. Leonat, G. Sbârcea, I. V. Brañzoi // *UPB Sci. Bull. Ser. B Chem. Mater. Sci.* – 2013. – T. 75 – № 3 – 111–118c.
164. M. Shewchuk D. Comparison of Diazonium Salt Derived and Thiol Derived Nitrobenzene Layers on Gold / D. M. Shewchuk, M. T. McDermott // *Langmuir* – 2009. – T. 25 – № 8 – 4556–4563c.
165. Kazuma E. Single-Molecule Study of a Plasmon-Induced Reaction for a Strongly Chemisorbed Molecule / E. Kazuma, M. Lee, J. Jung, M. Trenary, Y. Kim // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2020. – T. 59 – № 20 – 7960–7966c.
166. Smidstrup S. QuantumATK: An integrated platform of electronic and atomic-scale modelling tools / S. Smidstrup, T. Markussen, P. Vancraeyveld, J. Wellendorff, J. Schneider, T. Gunst, B. Verstichel, D. Stradi, P. A. Khomyakov, U. G. Vej-Hansen, M. E. Lee, S. T. Chill, F. Rasmussen, G. Penazzi, F. Corsetti, A. Ojanperä, K. Jensen, M. L. N. Palsgaard, U. Martinez, A. Blom, M. Brandbyge, K. Stokbro // *J. Phys. Condens. Matter* – 2020. – T. 32 – № 1 – 015901–015936c.
167. Blöchl P.E. Projector augmented-wave method / P. E. Blöchl // *Phys. Rev. B* – 1994. – T. 50 – № 24 – 17953–17979c.
168. Dubi Y. Thermal effects - an alternative mechanism for plasmon-assisted photocatalysis / Y. Dubi, I. W. Un, Y. Sivan // *Chem. Sci.* – 2020. – T. 11 – № 19 – 5017–5027c.
169. Jauffred L. Plasmonic Heating of Nanostructures // *Chem. Rev.* – 2019. – T. 119. – № 13. – 8087–8130c.
170. Rej S. Determining Plasmonic Hot Electrons and Photothermal Effects during H₂ Evolution with TiN-Pt Nanohybrids / S. Rej, L. Mascaretti, E. Y. Santiago, O. Tomanec, Š. Kment, Z. Wang, R. Zbořil, P. Fornasiero, A. O. Govorov, A. Naldoni // *ACS Catal.* – 2020. – T. 10 – № 9 – 5261–5271c.
171. L. Warkentin C. Decoding Chemical and Physical Processes Driving Plasmonic Photocatalysis Using Surface-Enhanced Raman Spectroscopies / C. L. Warkentin, Z. Yu, A.

Sarkar, R. R. *Frontiera // Acc. Chem. Res.* – 2021. – T. 54 – № 10 – 2457–2466c.

172. Zhang Y. Plasmon-mediated photodecomposition of NH₃ via intramolecular charge transfer / Y. Zhang, W. Meng, D. Chen, L. Zhang, S. Li, S. Meng // *Nano Res.* – 2022. – T. 15 – № 5 – 3894–3900c.

173. Boerigter C. Evidence and implications of direct charge excitation as the dominant mechanism in plasmon-mediated photocatalysis / C. Boerigter, R. Campana, M. Morabito, S. Linic // *Nat. Commun.* – 2016. – T. 7 – № 1 – 10545c.

174. Foerster B. Plasmon damping depends on the chemical nature of the nanoparticle interface / B. Foerster, V. A. Spata, E. A. Carter, C. Sönnichsen, S. Link // *Sci. Adv.* – 2019. – T. 5 – № 3 – eaav0704c.

175. Pellegrini G. Interacting metal nanoparticles: Optical properties from nanoparticle dimers to core-satellite systems / G. Pellegrini, G. Mattei, V. Bello, P. Mazzoldi // *Mater. Sci. Eng. C* – 2007. – T. 27 – № 5- 8 SPEC. ISS. – 1347–1350c.

176. Kimling J. Turkevich method for gold nanoparticle synthesis revisited / J. Kimling, M. Maier, B. Okenve, V. Kotaidis, H. Ballot, A. Plech // *J. Phys. Chem. B* – 2006. – T. 110 – № 32 – 15700–15707c.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Термо-иницируемый гомолиз 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-онов 2.1а-в

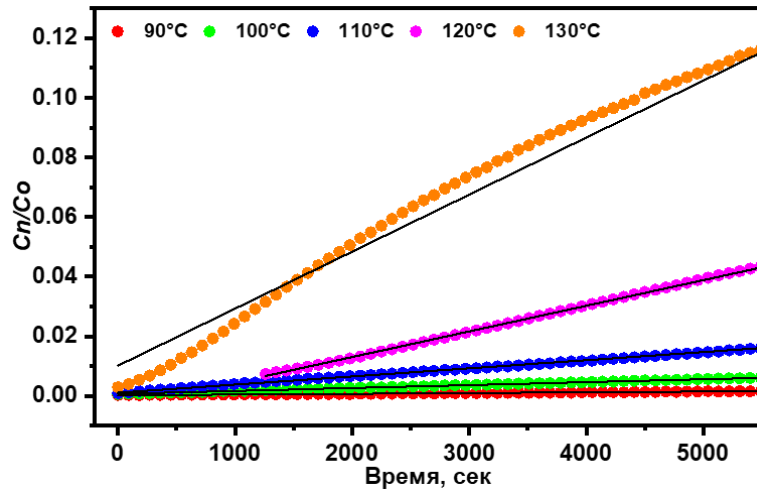


Рисунок 1. Кинетика термо-иницируемого гомолиза AlkVz 2.1a в трет-бутилбензоле

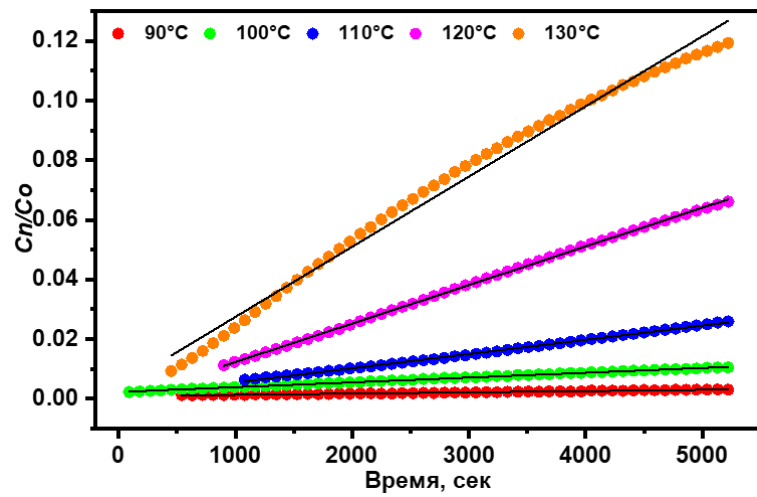


Рисунок 2. Кинетика термо-иницируемого гомолиза AlkVz 2.1b в трет-бутилбензоле

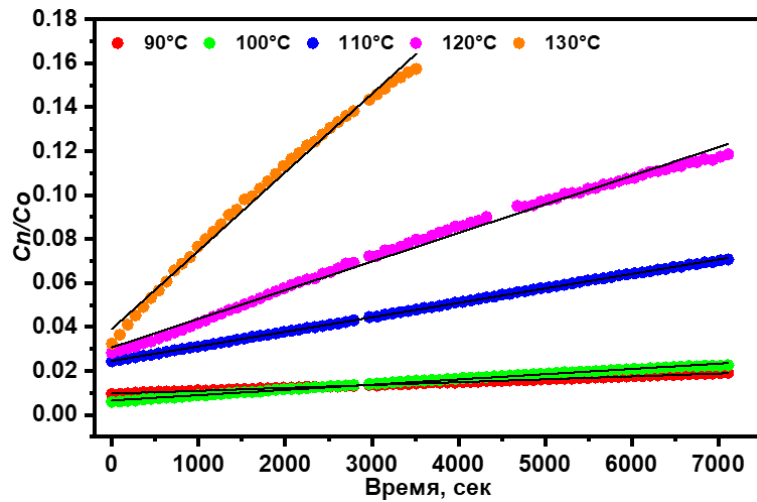


Рисунок 3. Кинетика термо-иницируемого гомолиза AlkVz 2.1v в трет-бутилбензоле

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Фото-иницируемый гомолиз 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-онов 2.1а-в

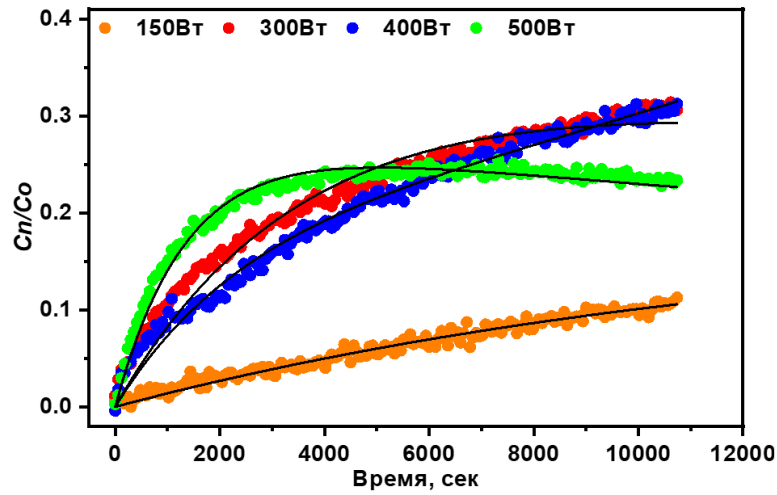


Рисунок 4. Кинетика фото-иницируемого гомолиза AlkVz 2.1а в трет-бутилбензоле

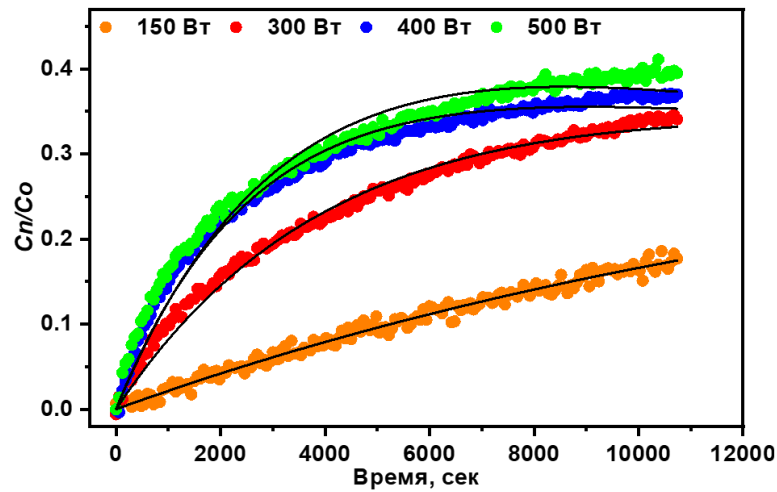


Рисунок 5. Кинетика фото-иницируемого гомолиза AlkVz 2.1б в трет-бутилбензоле

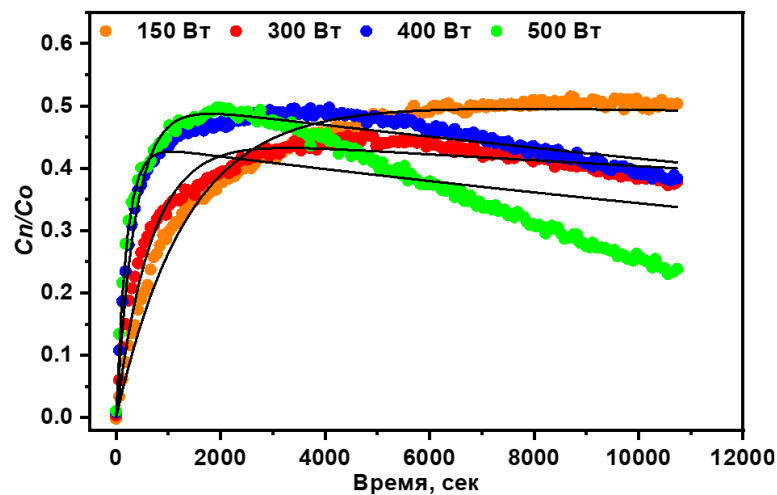


Рисунок 6. Кинетика фото-иницируемого гомолиза AlkVz 2.1с в трет-бутилбензоле при различных мощностях

ПРИЛОЖЕНИЕ В. Фото-иницируемая деградация б-оксовердазильных радикалов 2.5а-в

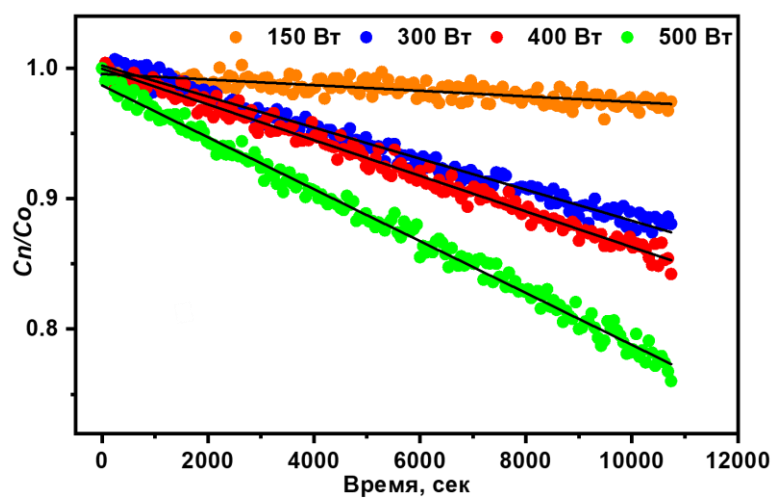


Рисунок 7. Кинетика деградации вердазильного радикала 2.5а при воздействии света

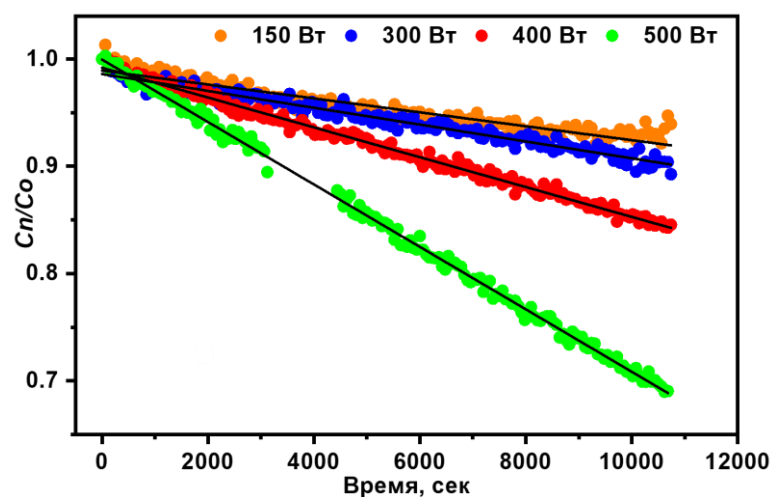


Рисунок 8. Кинетика деградации вердазильного радикала 2.5б при воздействии света

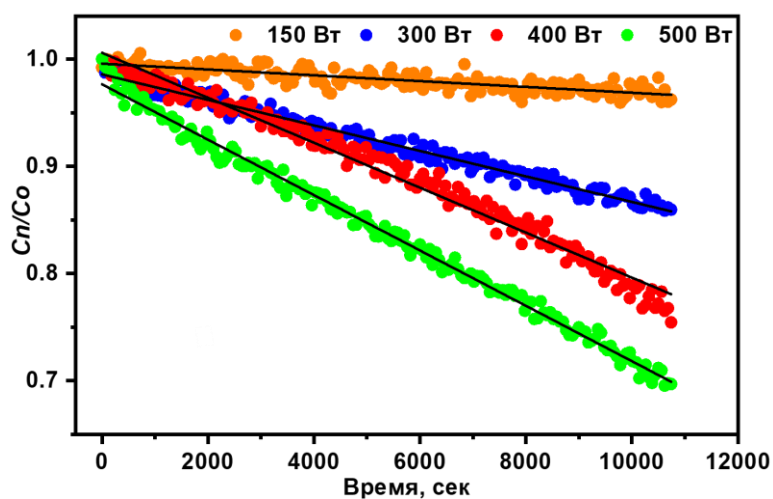


Рисунок 9. Кинетика деградации вердазильного радикала 2.5в при воздействии света

ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Циклические вольтамперограммы алкоксиаминов

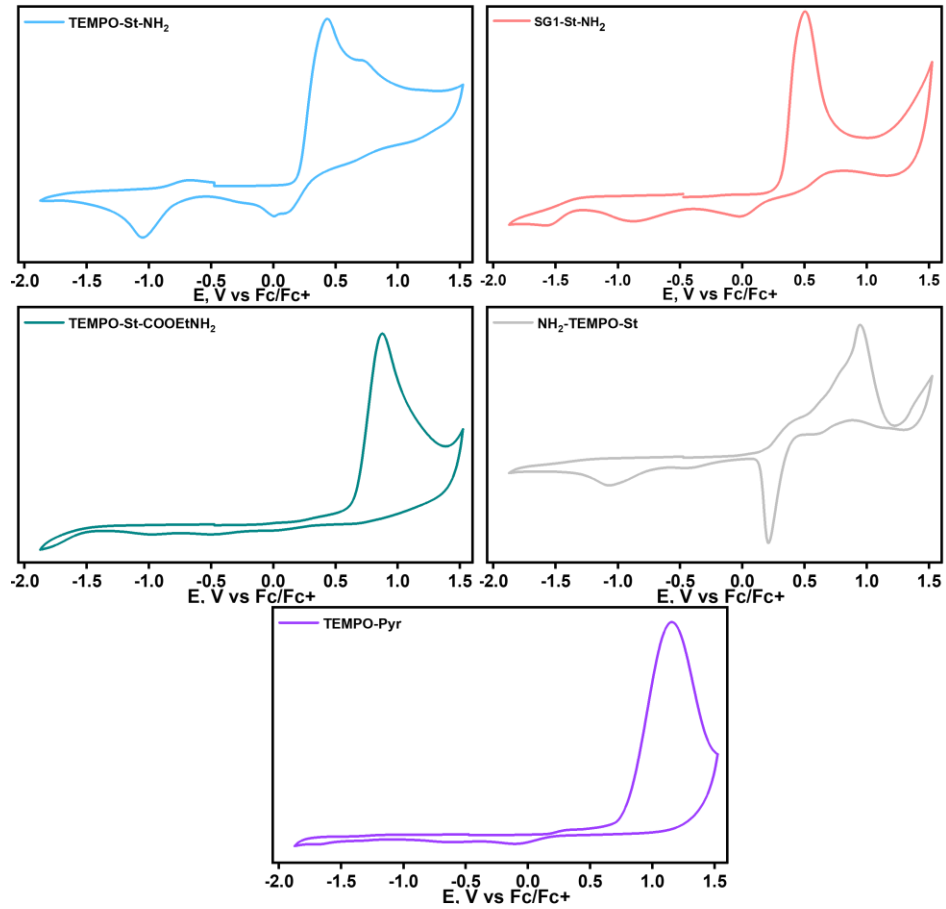


Рисунок 10. Циклические вольтамперограммы алкоксиаминов в 0.1M Bu_4PF_6 в сухом хлористом метиле

ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Плотности состояний после гибридизации алкоксиаминов с уровнем Ферми золотых наночастиц

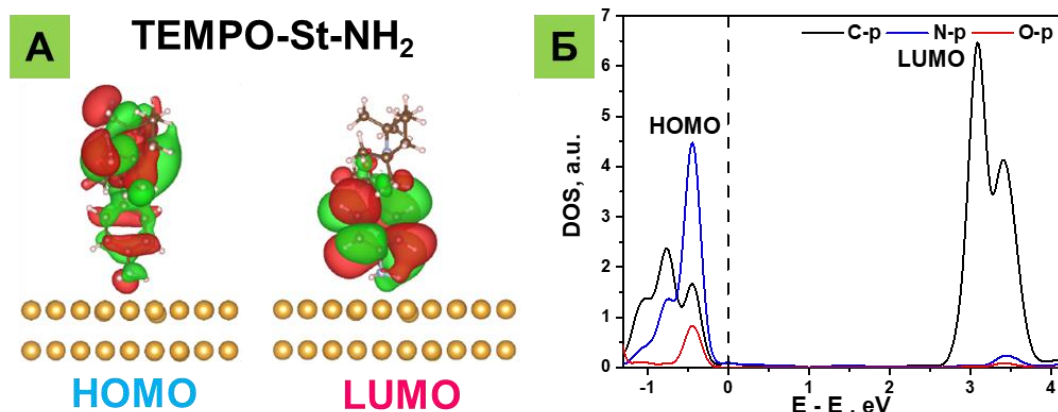


Рисунок 11. Электронная структура и распределение молекулярных орбиталей **TEMPO-St-NH₂** на поверхности Au(111), полученные с помощью DFT расчетов.

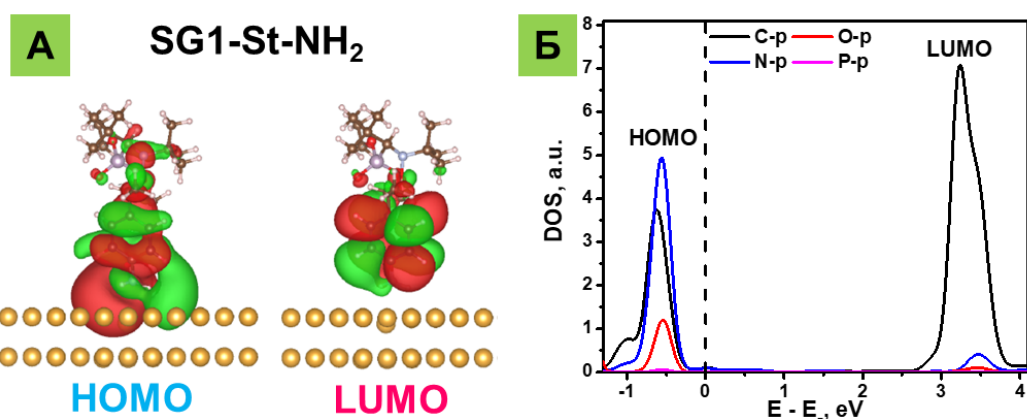


Рисунок 12. Электронная структура и распределение молекулярных орбиталей **SG1-St-NH₂** на поверхности Au(111), полученные с помощью DFT расчетов.

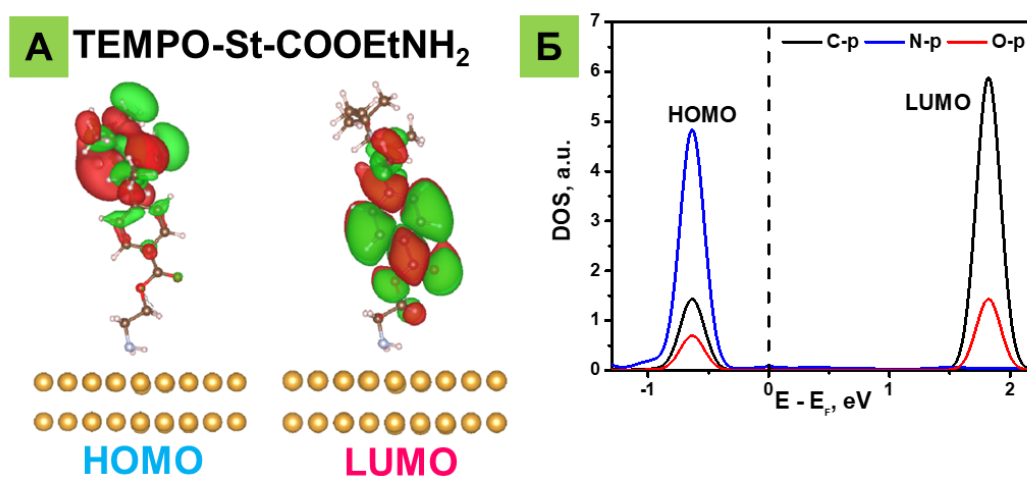


Рисунок 13. Электронная структура и распределение молекулярных орбиталей **TEMPO-St-COOEtNH₂** на поверхности Au(111), полученные с помощью DFT расчетов

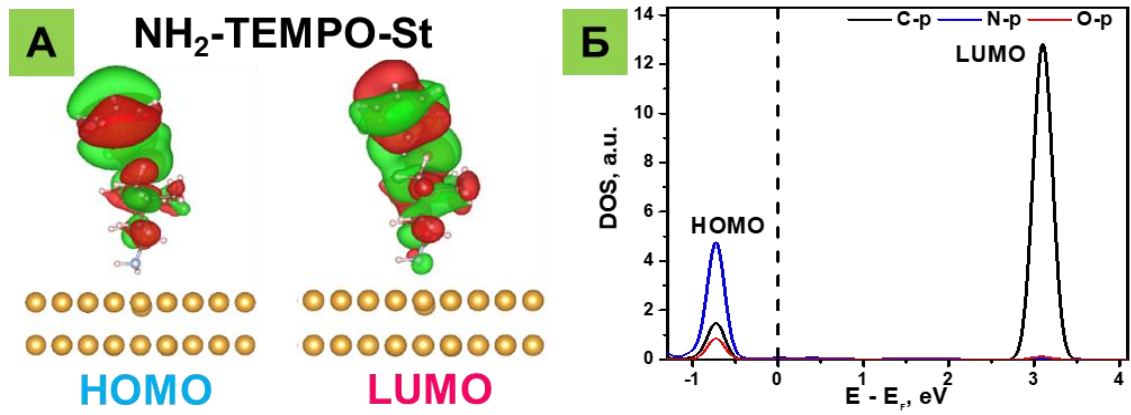


Рисунок 14. Электронная структура и распределение молекулярных орбиталей **NH₂-TEMPO-St** на поверхности Au(111), полученные с помощью DFT расчетов

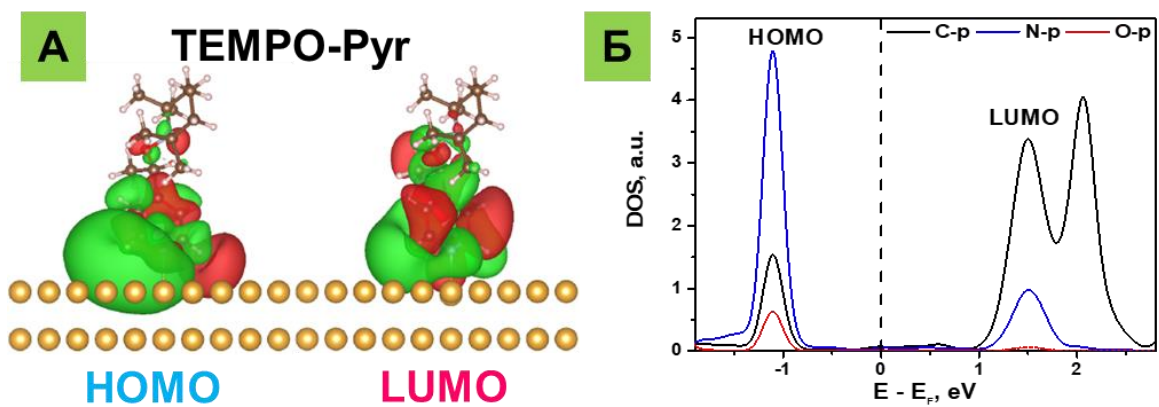


Рисунок 15. Электронная структура и распределение молекулярных **TEMPO-Pyr** на поверхности Au(111), полученные с помощью DFT расчетов