

## АНОТАЦІЯ

*Гордєєва І. О.* Реактивність *N*-оксильних радикалів у реакціях відриву Н-атома від молекул бензилових спиртів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія». – Донецький національний університет імені Василя Стуса, Вінниця, 2021.

Дисертація присвячена дослідженню реакцій переносу Н-атома (НАТ) між *пара*-заміщеними бензиловими спиртами та нітрокисильними радикалами різної структури і встановленню кількісного зв'язку «будова реактантів – реакційна здатність». НАТ реакції за участю нітрокисильних радикалів є ключовими в процесах радикально-ланцюгового селективного окиснення органічних сполук під час використання органічних каталізаторів *N*-гідроксиімідів та оксимів. Запропонована у роботі модель для прогнозування величин констант швидкості НАТ реакцій є інструментом, який може використовуватися під час синтезу нових ефективних органічних каталізаторів та для оптимізації складних радикально-ланцюгових процесів окиснення органічних сполук молекулярним киснем.

Вивчено кінетику реакцій утворення та спонтанного розпаду нітрокисильних радикалів – фталімід-*N*-оксильних радикалів (PINOs) з електроно-донорними та електроно-акцепторними замісниками у бензольному кільці (4-CH<sub>3</sub>O-, 4-Cl-, 4-HOOC-), хінолінімід-*N*-оксильного (QINO), бензотріазол-*N*-оксильного (BTNO) та радикала віолурової кислоти (RVA). Радикали генерували за реакцією окиснення відповідних NOH-сполук (арилзаміщених *N*-гідроксифталімідів (NHPIs), 1-гідроксибензотріазолу (1-HBT), віолурової кислоти (VA)) окисниками – фенілйододіацетатом (PIDA), фенілйододитрифлуорацетатом (PIFA) та церій (IV) амоній нітратом (CAN). *N*-оксильні радикали ідентифікували за ЕПР-спектрами та характеристичними смугами поглинання в абсорбційних електронних

спектрах. Утворені радикали є нестабільними і з часом розкладаються. Кінетичні криві витрачання радикалів описуються рівнянням першого порядку. Досліджений у роботі ряд нітроксильних радикалів охоплює 7 сполук. Константи швидкості реакцій спонтанного розпаду радикалів ( $k_d$ ,  $\text{s}^{-1}$ ) змінюються в межах 4-х порядків. Встановлено, що найменш стабільним є BTNO радикал, який розкладається з константою швидкості  $k_d = 0,014 \text{ s}^{-1}$ , а RVA в умовах експерименту не розкладається протягом годин.

Уперше отримано константи швидкості переносу Н-атома для реакційної серії з семи нітроксильних радикалів різної структури і п'яти *пара*-заміщених бензилових спиртів. Встановлено залежність «структура реагентів – реакційна здатність» для радикалів і молекул в НАТ реакціях у межах двовимірної вибірки ( $7 \times 5$ ) з 35 елементів. Кінетику реакцій вивчали за допомогою УФ-видимої спектроскопії в умовах псевдо-першого порядку за надлишку *пара*-заміщених бензилових спиртів. Абсолютні константи швидкості бімолекулярної реакції Н-відриву ( $k_H$ ,  $\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ) були розраховані із залежностей спостережуваних констант ( $k_{\text{obs}}$ ,  $\text{s}^{-1}$ ) від концентрацій спиртів як усереднені значення 7-10 паралельних дослідів.

Реактивність *пара*-заміщених бензилових спиртів зростає в ряді:  $n\text{-NO}_2\text{-PhCH}_2\text{OH} < \text{PhCH}_2\text{OH} < n\text{-Cl-PhCH}_2\text{OH} < n\text{-CH}_3\text{-PhCH}_2\text{OH} < n\text{-CH}_3\text{O-PhCH}_2\text{OH}$ . Реакційна здатність *N*-оксильних радикалів відповідає порядку:  $\text{RVA} < \text{BTNO} < 4\text{-CH}_3\text{O-PINO} < \text{PINO} < 4\text{-Cl-PINO} < 4\text{-HOOC-PINO} < \text{QINO}$ . Величини констант швидкості реакцій Н-переносу від  $\alpha\text{-C-H}$  зв'язків *пара*-заміщених бензилових спиртів на нітроксильні радикали змінюються у вивченій серії в межах чотирьох порядків. Введення електронно-акцепторних замісників у бензольне кільце PINOs та електронно-донорних замісників у *пара*-положення ароматичного кільця бензинового спирту приводить до збільшення констант швидкості НАТ реакцій. Заміна бензольного кільця в молекулі NHPI на піридин також сприяє збільшенню константи швидкості НАТ реакції для QINO, порівняно з PINO, через електронно-акцепторні властивості піридинового кільця.

Отримані результати демонструють хорошу кореляцію за принципом лінійності вільних енергій (ПЛВЕ) з використанням  $\sigma^+$ -констант замісників Окамото–Брауна для молекул спиртів. Отримано від’ємні значення коефіцієнтів кутового нахилу ( $\rho$ ) лінійних регресій у координатах рівняння Гаммета  $\log k_{\text{H}}^{\text{X}}/k_{\text{H}}$  vs.  $\sigma^+$ , що вказує на електрофільний характер нітроксильних радикалів і значний вплив полярних структур у перехідному стані реакцій.

Проведено квантово-хімічні розрахунки молекулярних та електронних характеристик нітроксильних радикалів методом DFT з використанням прикладного пакета вільного доступу «GAMMES-US». Геометрії нітроксильних радикалів оптимізували з використанням функціоналу B3LYP з базовим набором 6-31G(d,p) в рамках необмеженого методу Хартрі–Фока (UHF) для газової фази. Одержано розподіл спінової заселеності за Маллікеном на атомах Нітрогену ( $\text{SD}_{\text{N}}$ ) та Оксигену ( $\text{SD}_{\text{O}}$ ) в  $>\text{N}-\text{O}^\bullet$  фрагменті нітроксильних радикалів. Проаналізовано вплив величин спінової заселеності на реактивність нітроксильних радикалів у НАТ реакціях з бензиловими спиртами. Показано, що в радикалі віолурової кислоти неспарений електрон локалізований виключно на  $>\text{N}-\text{O}^\bullet$  фрагменті. Делокалізація спіна у PINOs та BTNO радикалі відбувається за участю ароматичної системи. Встановлено, що збільшення спінової заселеності на атомі Оксигену у фрагменті  $>\text{N}-\text{O}^\bullet$  радикала сприяє підвищенню константи швидкості НАТ реакції.

Для встановлення кількісної залежності «будова реагентів – реакційна здатність» в НАТ реакціях між бензиловими спиртами і нітроксильними радикалами проведено багатофакторний регресійний аналіз з використанням різних комбінацій з параметрів реактивності реагентів. Найкраща кореляція спостерігається під час використання трьох дескрипторів реактивності:  $\sigma^+$ -констант замісників Окамото–Брауна у молекулах спиртів та спінової заселеності на атомах Нітрогену та Оксигену *N*-оксильних радикалів. Отримане трипараметрове кореляційне рівняння дає змогу з високою

достовірністю оцінити величини констант швидкості реакцій відриву Н-атома *N*-оксильними радикалами від  $\alpha$ -С-Н зв'язків *para*-заміщених бензилових спиртів. Надійність запропонованого рівняння забезпечується даними експериментальних кінетичних досліджень та квантово-хімічних розрахунків для 35 елементарних реакцій.

**Ключові слова:** реактивність, перенос Н-атома, *N*-оксильні радикали, бензильові спирти, *N*-гідроксифталіміди, 1-гідроксибензотріазол, віолурова кислота, квантово-хімічні DFT розрахунки, спінова заселеність, рівняння Гаммета.

## SUMMARY

*Hordieieva I. O.* The reactivity of *N*-oxyl radicals in the H-atom abstraction reactions from molecules of benzyl alcohols. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for a degree of Doctor of Philosophy in speciality 102 «Chemistry». – Vasyly' Stus Donetsk National University, Vinnytsia, 2021.

The dissertation is devoted to the study of H-atom transfer reactions (HAT) between *para*-substituted benzyl alcohols and nitroxyl radicals of various structure and the establishment of a quantitative relationship «the structure of reactants – reactivity». HAT reactions involving nitroxyl radicals are key steps in the processes of radical-chain selective oxidation of organic compounds using organic catalysts such as hydroxylamine and oximes. The proposed model for predicting HAT reaction rate constants is a tool that can be used for synthesis of new effective organic catalysts and optimizing complex radical-chain processes of organic compounds oxidation with molecular oxygen.

The nitroxyl radicals' formation and spontaneous decay reactions' kinetics have been studied. Phthalimide-*N*-oxyl radicals (PINOs) with electron-donating and electron-withdrawing substituents in the benzene ring (4-CH<sub>3</sub>O-, 4-Cl-, 4-HOOC-), quinolinimide-*N*-oxyl (QINO), benzotriazole-*N*-oxyl (BTNO) and

violuric acid radicals (RVA) have been investigated. Radicals were generated in the oxidation reactions of the corresponding NOH-compounds (aryl substituted *N*-hydroxyphthalimide (NHPIs), 1-hydroxybenzotriazole (1-HBT), violuric acid (VA)) with oxidizing agents such as phenyliodine(III) diacetate (PIDA), phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate) (PIFA) and cerium (IV) ammonium nitrate (CAN). *N*-oxyl radicals were identified by EPR spectra and characteristic absorption bands in absorption electronic spectra. The obtained radicals are unstable and decompose over time. The kinetic curves of radical decay are described by a first-order equation. Seven nitroxyl radicals have been investigated. Values of the spontaneous decay rate constants ( $k_d, s^{-1}$ ) for these reactions vary within 4 orders of magnitude. The least stable BTNO radical (decomposes with a rate constant  $k_d = 0,014 s^{-1}$ ), and the RVA under experimental conditions has been stabling for hours.

HAT rate constants were firstly obtained for a reaction series of seven nitroxyl radicals of different structure and five *para*-substituted benzyl alcohols. The «reactant structure – reactivity» relationship of both radicals and molecules in the reactions within two-dimensional samples ( $7 \times 5$ ) with 35 elements has been studied. The HAT reactions kinetics were studied by UV-visible spectroscopy under pseudo-first-order conditions with approximately tenfold excess of *para*-substituted benzyl alcohols. The absolute rate constants of the bimolecular H-abstraction reaction ( $k_H, M^{-1} \cdot s^{-1}$ ) were calculated from the plots of the observed constants ( $k_{obs}, s^{-1}$ ) on the alcohol concentrations as average values of 7-10 experiments.

The reactivity of *p*-substituted benzyl alcohols increases in the series:  $p\text{-NO}_2\text{-PhCH}_2\text{OH} < \text{PhCH}_2\text{OH} < p\text{-Cl-PhCH}_2\text{OH} < p\text{-CH}_3\text{-PhCH}_2\text{OH} < p\text{-CH}_3\text{O-PhCH}_2\text{OH}$ . The relative reactivity of *N*-oxyl radicals follows correspondng the order:  $\text{RVA} < \text{BTNO} < 4\text{-CH}_3\text{O-PINO} < \text{PINO} < 4\text{-Cl-PINO} < 4\text{-HOOC-PINO} < \text{QINO}$ . The values of rate constants the H-transfer reactions from the  $\alpha\text{-C-H}$  bonds of *para*-substituted benzyl alcohol to nitroxyl radicals span in the studied series within four orders of magnitude. Introducing electron-

withdrawing groups into the benzene ring of PINOs and electron-donating substituents into the benzyl alcohol molecule leads to increasing values rate constants of HAT reactions. Replacement aromatic ring in the NHPI molecule with pyridine also leads to increasing HAT reaction rate constant for QINO compared with PINO due to the electron-accepting properties of the *nitrogen in the pyridine ring*.

The obtained results show a good correlation on the linear free-energy relationships (LFER) using Brown and Okamoto's  $\sigma^+$ -constant of substituents for benzyl alcohol molecules. Negative values of slope coefficients in linear regressions ( $\rho$ ) in the coordinates of the Hammett equation  $\log k_{\text{H}}^{\text{X}}/k_{\text{H}}$  vs.  $\sigma^+$  are obtained, which indicates the electrophilic nature of the nitroxyl radicals and the significant influence of polar structures in the transition state of reactions.

Quantum chemical calculations of molecular and electronic characteristics of nitroxyl radicals by DFT method were performed using the «GAMMES-US» open access application package. The geometries of the nitroxyl radicals were optimized using the B3LYP functional and the 6-31G(d,p) base set within the unlimited Hartree–Fock (UHF) method for the gas phase. Spin population distribution on nitrogen ( $\text{SD}_{\text{N}}$ ) and oxygen ( $\text{SD}_{\text{O}}$ ) atoms in the >N-O fragment of nitroxyl radicals according to Mulliken is obtained. Influence of spin population in nitroxyl radicals on their reactivity in HAT reactions with benzyl alcohol is analyzed. Unpaired electron is shown to localize exclusively on the >N-O fragment in the RVA. Spin delocalization in PINOs and BTNO radical occurs with the participation of the aromatic system. Increasing spin population on the oxygen atom in the >N-O radical fragment was found to help increasing the rate constant of the HAT reaction.

The quantitative relationship «structure of reactants – reactivity» in the reactions of H-atom transfer between benzyl alcohol and nitroxyl radicals and multifactorial regression analysis using various combinations of reactivity parameters of reagents has been established. The best correlation is observed when using three reactivity descriptors: Brown and Okamoto's  $\sigma^+$ -constant of

substituents for benzyl alcohol molecules and spin population on nitrogen and oxygen atoms of *N*-oxyl radicals. Three-parameter correlation equation was obtained. It allows to estimate with high reliability the values of the HAT reaction rate constants for the H-atom abstraction by *N*-oxyl radicals from the  $\alpha$ -C-H bonds of *para*-substituted benzyl alcohols. The reliability of the proposed equation is ensured by the data of experimental kinetic studies and quantum chemical calculations for 35 elementary reactions.

**Keywords:** reactivity, H-atom transfer, *N*-oxyl radicals, benzyl alcohols, *N*-hydroxyphthalimides, 1-hydroxybenzotriazole, violuric acid, quantum chemical DFT calculations, spin density.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Kushch, O. V.; **Hordieieva, I. O.**; Zosenko, O. O.; Shendrik, A. N. Comparison of *N*-hydroxy compounds as mediators in laccase-catalysed decolorization of Indigo Carmine. *ChemistrySelect*, **2019**, 4 (13), pp 3905–3913. [doi.org/10.1002/slct.201803811](https://doi.org/10.1002/slct.201803811) (Здобувач взяла участь у доборі та аналізі літературних даних, проведенні експериментальних досліджень, обробці отриманих результатів, формулюванні висновків та основних положень, підготовці матеріалів статті до друку)
2. Kushch, O. V.; **Hordieieva, I. O.**; Novikova, K. V.; Litvinov, Y. E.; Kompanets, M. O.; Shendrik, A. N.; Opeida, I. A. Kinetics of *N*-oxyl radicals' decay. *J. Org. Chem.*, **2020**, 85 (11), pp 7112–7124. [doi.org/10.1021/acs.joc.0c00506](https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00506) (Здобувач взяла участь у доборі та аналізі літературних даних, проведенні експериментальних досліджень, обробці отриманих результатів, формулюванні висновків підготовці матеріалів статті до друку)
3. Kushch, O. V.; **Hordieieva, I. O.**; Kompanets, M. O.; Zosenko, O. O.; Opeida, I. A.; Shendrik, A. N. Hydrogen atom transfer from benzyl alcohols to *N*-oxyl radicals. Reactivity parameters. *J. Org. Chem.*, **2021**, 86 (5), pp 3792–3799. [doi.org/10.1021/acs.joc.0c02595](https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02595) (Здобувач взяла участь у доборі та аналізі літературних даних, проведенні експериментальних досліджень, обробці отриманих результатів, формулюванні висновків підготовці матеріалів статті до друку)

### Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Гордєєва, І. О.; Куш, О. В.; Компанець, М. О.; Шендрік, О. М.; Опейда, Й. О. Активність аміноксильних радикалів в реакціях відриву атома водню від α-С-Н зв'язків у спиртах. Тези доповідей І Міжнародної

- (XI Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення», 27–29 березня 2018 р. Вінниця: ДонНУ імені Василя Стуса, **2018**, с 43.
2. **Hordieieva, I. O.**; Zosenko, O. O.; Kushch, O. V.; Shendrik, A. N. Biotransformation of indigo carmine using laccase and mediators – 1-hydroxybenzotriazole and violuric acid. Тези доповідей X Всеукраїнської наукової конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання-2018», 23–25 квітня 2018 р. Харків: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, **2018**, с 138.
  3. Zosenko O. O.; **Hordieieva I. O.**; Kushch O. V.; Shendrik A. N. Oxidation of indigo carmine using laccase-mediator system. Тези доповідей II Всеукраїнської наукової конференції «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи», 16 травня 2018 р. Житомир: Вид-во ЖДУ ім. І. Франка, **2018**, с. 30.
  4. **Hordieieva, I. O.**; Kushch, O. V.; Shendrik, A. N.; Kompanets, M. A. Activation of lignin alcohol groups by the benzotriazoline-*N*-oxyl radical. Тези доповідей XIX Міжнародної наукової конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 22–24 травня 2018 р. Київ: Національний педагогічний університет імені М. П. Драгоманова, **2018**, с 136.
  5. **Гордеева, И. А.**; Зосенко, О. А. Влияние структуры медиатора на эффективность окисления индигокармина лакказо-медиаторной системой. Тези доповідей XX наукової молодіжної конференції «Проблеми та досягнення сучасної хімії», 27–28 вересня 2018 р. Одеса, **2018**, с 5.
  6. **Hordieieva, I. O.**; Andrieiev, A. V.; Kushch, O. V.; Kompanets, M. O.; Litvinov, Y. E., Opeida, I. O. Reactivity of phthalimide *N*-oxyl radicals toward the C-H bond of benzyl alcohol. Тези доповідей II Міжнародної (XII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення», 19–21 березня 2019 р. Вінниця: ДонНУ імені Василя Стуса, **2019**, с 109.
  7. **Hordieieva, I. O.**; Zosenko, O. O.; Kushch, O. V.; Shendrik, A. N. Comparing

reactivity of phthalimide-*N*-oxyl and quinolineimide-*N*-oxyl radicals toward the C-H bonds of substituted benzyl alcohols. Тези доповідей III Міжнародної (XIII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення», 25–27 березня 2020 р. Вінниця: ДонНУ імені Василя Стуса, **2020**, с 107.