

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Казанский (Приволжский) федеральный университет»**

*На правах рукописи*

**АНИКИН ОЛЕГ ВИКТОРОВИЧ**

**ОСОБЕННОСТИ КИНЕТИЧЕСКОГО И ТЕРМОДИНАМИЧЕСКОГО  
ПОВЕДЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ С С=C И N=N СВЯЗЯМИ В РЯДЕ РЕАКЦИЙ  
[4+2]-, [2+2]-, [2+2+2]- ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ И ЕНОВОГО СИНТЕЗА.  
ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОГО ДАВЛЕНИЯ, ТЕМПЕРАТУРЫ И РАСТВОРИТЕЛЯ**

02.00.04 – Физическая химия

**Диссертация**

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:  
доктор химических наук, профессор  
**Киселев Владимир Дмитриевич**

Казань – 2020

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

|   |    |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....   | 4  |
| ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....  | 13 |
| 1.1 Экстремальные возможности высокого давления.....  | 13 |
| 1.2 Влияние давления на скорость и равновесие органических реакций.....   | 14 |
| 1.2.1 Реакции циклоприсоединения при высоких давлениях.....   | 19 |
| 1.2.2 Факторы, влияющие на величины объема активации.....   | 21 |
| 1.2.3 Новые подходы к применению высокого давления в реакциях<br>циклоприсоединения.....  | 23 |
| 1.3 Роль растворителя в реакциях циклоприсоединения.....  | 24 |
| 1.4 Некоторые особенности реакций циклоприсоединения.....   | 26 |
| 1.4.1 Реакция Дильса-Альдера.....   | 26 |
| 1.4.2 Гетеро-реакции циклоприсоединения.....  | 29 |
| 1.5 Реакционная способность триазолиндионов (ТАД).....  | 31 |
| 1.5.1 Механизм реакции Дильса-Альдера с участием ТАД.....   | 33 |
| 1.6 Альдер-еновая реакция.....  | 35 |
| 1.6.1 Участие ТАД в Альдер-еновых реакциях.....   | 35 |
| 1.7 Реакции [2+2]-циклоприсоединения.....   | 38 |
| 1.7.1 Участие тетрацианоэтилена и 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона в<br>реакциях [2+2]-циклоприсоединения.....                                     | 39 |
| 1.8 Квадрициклан в [2 $\pi$ +2 $\sigma$ +2 $\sigma$ ]-циклоприсоединении.....   | 42 |
| 1.8.1 Ускорение реакций [2 $\pi$ +2 $\sigma$ +2 $\sigma$ ]-циклоприсоединения при их проведении<br>«на воде» по сравнению с реакциями «в воде»..... | 45 |
| ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....   | 48 |

|  |     |
|--|-----|
| 2.1 Реагенты и растворители .....  | 48  |
| 2.2 Кинетические измерения при атмосферном давлении.....   | 51  |
| 2.3 Кинетические измерения при повышенном давлении .....   | 59  |
| 2.4 Измерения тепловых эффектов.....   | 61  |
| 2.5 Измерение объемов реакций .....  | 64  |
| 2.6 Определение константы равновесия .....   | 66  |
| ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....   | 68  |
| 3.1 Кинетика $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона и тетрацианоэтилена с 1,2-бенз- и 1,2,5,6-добензантраценом.....           | 68  |
| 3.2 Кинетика $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 9,10-ди(гидроксиметил)антрацена с малеиновым ангидридом .....   | 72  |
| 3.3 Кинетика и термохимия $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения квадрициклана с аза- и карбо- диенофилами .....                                     | 76  |
| 3.4 Кинетика и термохимия Альдер-еновых реакций бициклических терпенов с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом .....  | 84  |
| 3.5 Кинетика и термохимия $[2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения диадамантилидена с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом .....                                    | 90  |
| 3.6 Кинетика и термохимия $[2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 3,4-дигидро-2 <i>H</i> -пирана с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом и тетрацианоэтиленом ..... | 95  |
| 3.7 Сопоставление влияния растворителя на скорость реакций циклоприсоединения и енового синтеза с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом..                     | 105 |
| 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....  | 109 |
| 5. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....  | 111 |

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Многочисленные успешные примеры применения реакций циклоприсоединения ([4+2], [2+2] и [3+2]) ясно демонстрируют их важность в синтезе карбо и гетероциклических структур. С каждым годом все больше сообщений о новых включениях этих типов реакций в биомедицинскую химию и дизайна новых материалов. Кроме того, существует огромный потенциал [2+2+2]-циклоприсоединения при построении циклических систем.

На сегодняшний день известно, что атомы азота присутствуют практически в каждом биологически активном соединении. Образование углерод-азотных (C-N) связей имеет решающее значение для синтеза многих природных продуктов, фармацевтических препаратов и других функциональных материалов.

Одними из самых активных диенофилов с N=N связями в реакции Дильса-Альдера являются 4-замещенные-1,2,4-триазолин-3,5-дионы (ТАД). Связь N=N в ТАД чаще является на несколько порядков более активной в реакциях [4+2]-циклоприсоединения и Альдер-енового синтеза, чем связь C=C, что позволяет получать новые количественные данные для реакций даже с низкоактивными и сопряженными партнерами. Сравнение констант скоростей для реакций с участием ТАД и тетрацианоэтилена, который является самым активным реагентом в ряду углеводородных диенофилов, отражает, насколько значительным может быть вклад разрыва N=N связи. Трудно переоценить значение ТАД в реакциях получения различных органических веществ, включая напряженные полициклические и гетероциклические соединения. На настоящий момент реакции с участием ТАД часто проводятся в условиях ‘green’ и ‘click’ химии, удовлетворяя всем требованиям этих методов. Несмотря на большой объем синтетических работ, количественных кинетических и термодинамических данных протекания таких реакций известно немного. Для выбора оптимальных условий проведения таких реакций важно

учитывать не только скорость реакции, но и степень необратимости превращения, которую можно подтвердить термодимическими измерениями.

С другой стороны, рассматривая роль диена в реакциях циклоприсоединения, можно отметить, что для высоко сопряженных диенофилов непросто подобрать диен с таким благоприятным набором свойств: сочетание высокой кинетической активности и устойчивости аддуктов. В работе показано, что в этом направлении может помочь необычно сильнонапряженная структура молекулы квадрициклана. С применением такого гомо-диена появляется возможность проводить кинетические и термодимические измерения реакций  $[2\pi-2\sigma-2\sigma]$ -циклоприсоединения даже с малоактивными «мертвыми» диенофилами и получать ранее недоступные аддукты.

Большинство реакций с этими яркими реагентами представляют серьезный синтетический и механистический интерес. В понимании особенностей механизма переходных состояний в реакциях циклоприсоединения и Альдер-енового синтеза все еще имеется много вопросов. Поскольку активированное состояние является очень короткоживущим комплексом для реакций, образующих две связи (около 5-10 фемтосекунд при обычных температурах [1]), а минимальный период фемтосекундных лазеров в настоящее время заметно больше, то становится понятным, что прямое наблюдение за активированным комплексом при обычных температурах ещё впереди. Дополнительным и сравнительно мало изученным является метод воздействия высокого гидростатического давления на скорость и равновесие. Здесь кроме новых данных об объемных параметрах активации и реакции открывается возможность реального увеличения констант скорости и равновесия. В настоящее время учеными из США [2] и Канады [3,4] активно разрабатываются расчётные методы для определения объемных параметров реакций циклоприсоединения, опираясь на имеющиеся экспериментальные данные. Понятно, что пока надежность экспериментальных данных для объемных параметров более убедительна.

Поэтому получение новых кинетических данных о влиянии давления, растворителя, температуры, данных о влиянии баланса энергий разрыва и образования C=C и N=N связей на скорость и равновесие в реакциях циклоприсоединения и Альдер-енового синтеза является безусловно актуальной задачей.

**Степень разработанности темы исследования.** Реакциям циклоприсоединения на протяжении уже многих лет уделяется значительное внимание во всем мире благодаря исключительной надежности количественных данных о факторах, определяющих скорость и равновесие. Широкое применение эти реакции находят в развитии стратегии синтеза сложных соединений, количественной оценке влияния необычных условий катализа и ускорения реакций *in water* и «*in water*» (дисперсные системы), выявлении необычных проявлений сольватации и причин аномальных соотношений объемов активации к объемам реакции. Из известного набора для «click» реакций самой надежной является реакция Дильса-Альдера, поскольку полностью соответствует всем критериям и имеет огромный диапазон возможностей в кинетике и термодинамике. Но к настоящему времени не были выяснены предельные возможности реагентов со стороны диенов (енов) и диенофилов (енофилов) с C=C и N=N связями. Не было количественных данных о скорости, термохимии, влиянии давления в реакциях, где роль 1,3-диеновой системы выполняют два циклопропановых кольца в квадрициклане, а также в ряде реакций [2+2]-циклоприсоединения и Альдер-енового синтеза, где обнаружено огромное различие в поведении C=C и N=N связей.

**Целью** диссертационной работы является выявление и количественная характеристика наиболее благоприятных кинетических и термодинамических условий проведения ряда реакций [4+2], [2+2], [2+2+2]-циклоприсоединения и Альдер-енового синтеза с участием C=C и N=N связей, влияния высокого

гидростатического давления, температуры и растворителя на протекание этих реакций.

Для выполнения этой цели работы были поставлены следующие **задачи исследования**:

1. Получить и сопоставить кинетические и термохимические параметры для реакций с участием C=C и N=N связей с образованием циклических и ациклических аддуктов;

2. Провести изучение барической кинетики и денсиметрические исследования в растворе реакций с участием C=C и N=N связей с целью определения и сравнения данных, связанных с объемами активации и объемами реакций;

3. Получить данные и провести анализ соотношения между кинетической активностью реагентов и термодинамической стабильностью продуктов реакции;

4. По полученным данным об энтальпии, энтропии, объемам активации и реакции, энтальпии реакции и по влиянию полярности растворителей на эти параметры сделать рекомендации о возможности и перспективности практического применения реагентов с C=C и N=N связями в реакциях [4+2]-, [2+2]-, [2+2+2]-циклоприсоединения и Альдер-енового синтеза.

#### **Научная новизна работы:**

- впервые получены кинетические параметры в широком ряду растворителей для реакций [2+2]-, [2+2+2]-циклоприсоединения с очень активным 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом;

- впервые показано, что наиболее активный диенофил с C=C связью, тетрацианоэтилен, в отличие от 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона, непригоден для связывания канцерогенных диенов 1,2-бенз- и 1,2,5,6-добензантрацена;

- впервые обнаружено, что тетрацианоэтилен, в отличие от 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона, не вступает в реакцию [2+2]-циклоприсоединения со стерически экранированным реакционным центром диадамантилидена;

- впервые обнаружено, что тетрацианоэтилен, в отличие от 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-диона, не вступает в реакцию Альдер-енового синтеза с терпенами –  $\beta$ -пиненом и 2-кареном;

- впервые обнаружено огромное различие во влиянии полярности среды на скорость реакции [2+2]-циклоприсоединения 3,4-дигидро-2*H*-пирана с тетрацианоэтиленом и 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дионом;

- впервые получены количественные данные о скорости реакции [2+2+2]-циклоприсоединения диенофилов по двум циклопропановыми кольцам в напряженной структуре квадрициклана;

- впервые показано, что высокая напряженность квадрициклана приводит к рекордно высоким экзотермическим эффектам реакций, что позволяет рекомендовать его для значительного расширения круга реакций с участием сопряженных диенофилов;

- изучено влияние высокого гидростатического давления на скорость ряда реакций циклоприсоединения. Обнаружено, что самые высокие отрицательные значения объемов активации замечены для [2+2]-циклоприсоединения, а самые низкие для реакций Дильса-Альдера с участием замещенных антраценов.

**Теоретическая и практическая значимость.** В работе обнаружено, что 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дион по кинетическим и термодинамическим данным можно считать наиболее перспективным диенофилом и енофилом в реакциях с диенами и енами. С другой стороны, квадрициклан сочетает эти высокие качества в реакциях с диенофилами и енофилами. Поэтому эти реагенты можно с повышенной вероятностью привлекать для практического проведения наиболее труднопротекаемых процессов. Полученные данные о зависимости скорости реакций от внешнего гидростатического давления и природы растворителей позволяют выбирать оптимальные условия для проведения направленного синтеза.

В теоретическом плане особый интерес вызывает обнаруженные в работе весьма умеренные электронно-акцепторные свойства 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-диона, близкие структурному аналогу, *N*-фенилмалеинимиду. Повышенную здесь почти на 6 порядков активность N=N связи можно объяснить значительно меньшей энергией разрыва по сравнению с C=C связью. Вызывает теоретический интерес высокая кинетическая селективность структурно напряженного квадрициклана по отношению к  $\pi$ -акцепторным свойствам диенофилов.

**Методология и методы исследования.** Методология исследования определяется выяснением факторов, определяющих кинетическую активность и термодинамическую стабильность изученных реакций.

За скоростью всех реакций при атмосферном давлении следили по изменению поглощения участников реакций с помощью прецизионного спектрофотометра «Hitachi U-2900» (Япония). Константы скорости реакций при высоком гидростатическом давлении рассчитывали по данным об изменении поглощения реакционной смеси в кварцевой кювете (0.4 см) переменного под давлением объема спектрофотометра «SCINCO» (Корея), совмещенным с мультипликатором высокого давления и бомбы высокого давления (до 5000 бар, Япония). Плотности растворов реагентов и реакционной смеси определяли на прецизионном плотномере «Anton Paar» (Австрия). Тепловые эффекты реакций были определены на прецизионном калориметре «ТАМ III» (США) и дифференциальном калориметре типа Арнетта-Роджерса. Все структуры синтезированных аддуктов были подтверждены методами ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), часть из них доказана методом РСА.

**На защиту выносятся следующие положения:**

1. Участие квадрициклана в гомо-реакции Дильса-Альдера сопровождается рекордными энтальпиями реакций, приводящими к наиболее стабильным продуктам;

2. Применение 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона в реакциях с низко активными и/или высоко сопряженными диенами и енами приводит к образованию устойчивых продуктов, в мягких условиях и при достаточно высоких скоростях;

3. В отличие от [2+2+2]-, [4+2]-циклоприсоединения и еновых реакций, реакции [2+2]-циклоприсоединения обычно имеют повышенные отрицательные значения объема активации и энтропии активации;

4. Для реакций [2+2+2]-, [2+2]-, [4+2]- и енового присоединения с участием 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона всегда наблюдается слабое и подобное влияние полярности растворителя. Скорость реакций увеличивается в С-Н донорных растворителях (дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ) с диенофилами как с С=С, так и N=N связями;

5. Благоприятное сочетание высокой активности и стабильности аддуктов наблюдается в реакциях с участием 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона. Это позволяет быстро и необратимо перевести канцерогенные ароматические диены, бенз- и дибензантрацены, в менее опасные аддукты реакции, тогда как высокоактивный тетрацианоэтилен приводит к образованию неустойчивых аддуктов.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность полученных результатов, подтверждается применением широкого комплекса высокоточных приборов и установок, надежной воспроизводимостью результатов и современной обработкой полученных данных.

**Апробация работы.** Результаты исследования докладывались на XXIX симпозиуме «Современная химическая физика» (Туапсе, 2017), международной научной конференции "Динамические процессы в химии элементоорганических соединений" (Казань, 2018), XXX симпозиуме «Современная химическая физика» (Туапсе, 2018), VIII молодежной конференции ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва, 2019), итоговой научной конференции Химического института им. А.М.

Бутлерова Казанского федерального университета (Казань, 2019), XXXI симпозиуме «Современная химическая физика» (Туапсе, 2019).

**Публикации по теме работы.** Материалы диссертации изложены в 9 статьях (2016–2019 гг.) в зарубежных и российских изданиях, рекомендованных ВАК и тезисах 8 докладов на научных конференциях и симпозиумах.

**Личный вклад автора.** Автором были подробно проанализированы главные результаты исследований в области высоких давлений реакций циклоприсоединения и описаны их главные особенности. Автор принимал участие при планировании и проводил все экспериментальные измерения. Полученные результаты, приведенные в работе, были получены автором лично, либо при непосредственном участии диссертанта.

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю д.х.н., профессору кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ Киселеву В.Д., принимавшему непосредственное участие в обсуждении результатов и подготовке статей. Также автор благодарит за помощь в проведении ряда измерений сотрудников КФУ д.х.н. Седова И.А., к.х.н. Корнилова Д.А., с.л. Серова Н.Ю. и сотрудника ИОФХ им. Арбузова д.х.н. Губайдуллина А.Т.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 131 странице машинописного текста, содержит 29 схем, 30 рисунков и 23 таблицы. Работа состоит из введения и трех глав: 1) литературный обзор; 2) экспериментальная часть; 3) обсуждение полученных результатов, а также заключения и списка используемой литературы на работы российских и зарубежных авторов.

Литературный обзор в данной работе подробно рассматривает общие принципы влияния давления на скорость и равновесие органических реакций, факторы, влияющие на величины объемов активации, новые подходы к применению высокого давления в реакциях циклоприсоединения, а также некоторые особенности

реакций [4+2]-, [2+2]-, [2+2+2]- циклоприсоединения и Альдер-еновых реакций (с привлеченными в работе реагентами), включая самые последние обзоры. Глава экспериментальной части описывает главные методики исследования в работе, особенности работы на приборах и определение с их помощью экспериментальных результатов. Третья глава является самой обширной и в ней проведено обсуждение полученных кинетических и термодимических данных исследуемых реакций.

**Работа выполнена** в лаборатории химии высоких давлений кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ и является частью исследований по гранту РФФИ № 16-03-00071 «Сопоставление поведения C=C и N=N реакционных центров реагентов на примере ряда реакций [4+2]-, [2+2]- циклоприсоединения и енового синтеза: Структура продуктов, кинетика, термодимия, влияние высокого гидростатического давления» и гранта РФФИ № 18-33-00063 «Изучение кинетики реакций Дильса-Альдера ряда гетероциклических ароматических соединений с очень активным 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом: влияние высокого гидростатического давления, температуры и среды на скорость реакций».

## ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### 1.1 Экстремальные возможности высокого давления

Четкого определения «высокого давления» не существует, и можно утверждать, что давление, превышающее 1 бар, уже относится к этой категории. Отступление от уровня моря (1 бар) до самых больших глубин океана (1 кбар), продолжение к центру Земли (3600 кбар) и проникновение в ядро Солнца ( $2,6 \cdot 10^8$  кбар) дает приблизительное представление о его масштабах (рисунок I.1). Самое высокое вычисляемое давление во вселенной соответствует для центра нейтронной звезды и составляет порядка  $10^{26}$  кбар.

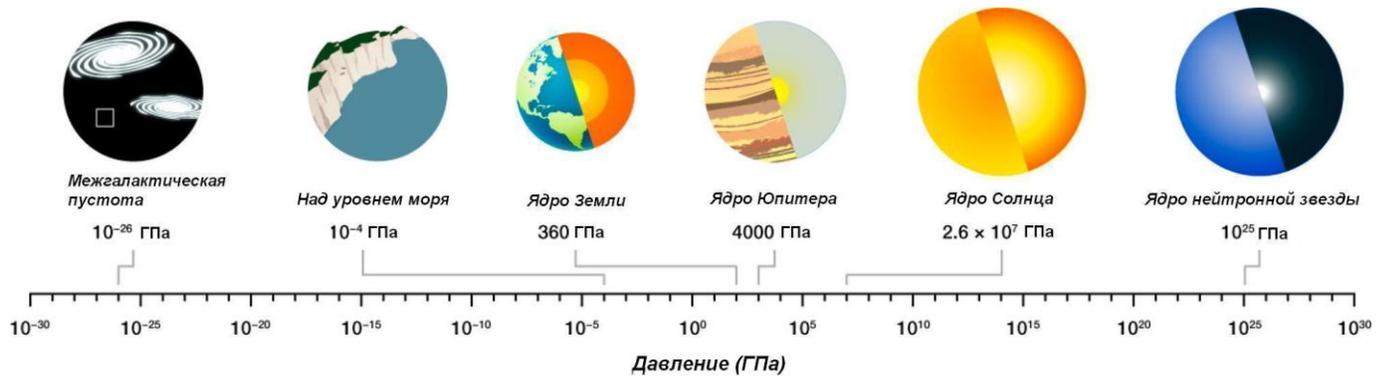


Рисунок I.1. Шкала давлений, обнаруженных во вселенной [5] (1 ГПа = 10 кбар).

Помимо температуры, повышенное гидростатическое давление является еще одним важным параметром, влияющим и даже контролирующим в ряде случаев ход превращений. Это актуально не только для понимания происхождения природных минералов, но и для синтеза химических продуктов и технологии таких процессов.

Недавно описано влияние рекордного давления (7.7 миллионов атмосфер) на свойства ряда веществ [6]. При таком высоком давлении внешние подвижные валентные электроны, определяющие свойства материала, могут переходить на более низкие уровни и свойства материала могут кардинально изменяться. В таких экстремальных условиях, например, блестящий электропроводящий металлический

натрий становится прозрачным диэлектриком [7], а газообразный кислород затвердевает и начинает проводить электричество [8].

Чрезвычайно высокое давление в синтезе органических продуктов потенциально является экологически чистой технологией, как и фотохимия, микроволновое и ультразвуковое облучение, механохимия без растворителей. Методы высокого давления были успешно применены для синтеза фармакологически активных природных соединений [9,10]. Биотехнологию высокого давления («паскализация») внедряют для сохранения и обработки пищевых продуктов вместо пастеризации [11].

Влияние давления на скорость и направление органических реакций в растворе известно давно и является предметом обширных физико-химических исследований, которые могут помочь ответить на фундаментальные вопросы о структуре переходного состояния и о механизме химических реакций.

## **1.2 Влияние давления на скорость и равновесие органических реакций**

Давление в диапазоне 1-20 кбар сильно влияет на скорость и равновесие многих химических реакций. (Единицы давления: 1 кбар = 100 МПа = 0,1 ГПа = 986,92 атм). Если увеличение скорости реакций в газовой фазе под давлением обусловлено простым увеличением концентрации реагентов, то реакции в растворе ускоряются, главным образом, по причине уменьшения объема системы при переходе от реагентов к активированному комплексу (рисунок 1.2). Важными деталями при трактовке механизма протекания реакции являются новые данные об объеме активации ( $\Delta V^\ddagger$ ) и самой реакции ( $\Delta V$ ).



**Прямая реакция:** уменьшение объема ( $\Delta V, \Delta V^\ddagger < 0$ )  $\rightarrow$  ускоряется давлением

**Обратная реакция:** увеличение объема ( $\Delta V, \Delta V^\ddagger > 0$ )  $\rightarrow$  замедляется давлением

Рисунок I.2. Схематическое представление объема активации ( $\Delta V^\ddagger$ ) и объема реакции ( $\Delta V$ ) в образовании связи между двумя реагентами ( $V_P$  – объем реагентов;  $V_{Пс}$  – объем переходного состояния;  $V_{П}$  – объем продукта).

Из рисунка I.2 следуют равенства, которые легко дают понять, что объем активации представляет собой разность  $\Delta V^\ddagger = V_{Пс} - V_P$ , а объем реакции разность  $\Delta V = V_{П} - V_P$ .

Основное уравнение (I.1) влияния высокого гидростатического давления на константу скорости реакции в растворе было выведено Эвансом и Поляни на основе теории переходного состояния [12]:

$$\left( \frac{\partial \ln k}{\partial P} \right)_T = \frac{-\Delta V^\ddagger}{RT} = -\frac{(V^\ddagger - V_P)}{RT} \quad (\text{I.1})$$

Понятно, что реакции с положительным объемом активации ( $\Delta V^\ddagger$ ) будут протекать медленнее при повышенном давлении и, соответственно, наоборот. Значение  $\Delta V^\ddagger$  можно определить экспериментально только лишь из зависимости константы скорости от давления (уравнение I.2):

$$\Delta V^\ddagger = \left( \frac{\partial \Delta G^\ddagger}{\partial P} \right)_T = -RT \left( \frac{\partial \ln k}{\partial P} \right)_T \quad (\text{I.2})$$

Здесь  $\Delta G^\ddagger$  – энергия активации Гиббса,  $P$  – давление,  $k$  – константа скорости,  $T$  – температура, а  $R$  – газовая постоянная.

Обычно график  $\ln k$  от  $P$  описывается параболой (I.3):

$$\ln k_P = \ln k_{P=1} + a \cdot P - b \cdot P^2 \quad (\text{I.3})$$

Производная зависимости (I.3) по давлению позволяет рассчитать значение  $\Delta V^\ddagger$  при любом интересующем давлении в изученном интервале. Аналогично, значение объема реакции можно определить из зависимости константы равновесия  $K$  от давления при постоянной температуре (уравнение I.4):

$$\Delta V = \left( \frac{\partial \Delta G}{\partial P} \right)_T = -RT \left( \frac{\partial \ln K}{\partial P} \right)_T \quad (\text{I.4})$$

Значение объема реакции можно дополнительно и независимо определить по разности парциальных мольных объемов продуктов и реагентов, а также кинетическим методом (подробнее в Экспериментальной части). На примере равновесной реакции 9-хлорантрацена с тетрацианоэтиленом было показано [13], что все методы дают близкие результаты.

На рисунке I.3 изображены типичные зависимости  $\ln k$  от  $P$  для реакций с положительным, нулевым и отрицательным значением объема активации. Огромный объем экспериментальных данных был собран в четырех обзорных статьях из научных групп Ле Нобля, Ван Элдика и Асано [14-17], что позволило провести полезные обобщения изменения объемов активации ( $\Delta V^\ddagger$ ) для некоторых распространенных реакций, отраженных в таблице I.1.

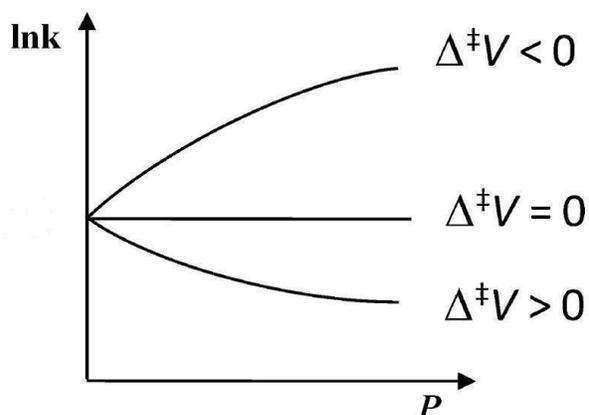


Рисунок I.3. Типичные кривые зависимости логарифма константы скорости  $\ln k$  от давления  $P$  для реакций с положительным, нулевым и отрицательным значениями  $\Delta V^\ddagger$ .

Таблица I.1. Объемы активации распространенных типов реакций [2].

| Тип процесса            | Объемный вклад, $\text{см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ |
|-------------------------|--|
| Разрыв связи            | +10  |
| Деформация связи        | $\approx 0$  |
| Образование связи       | -10  |
| Смещение                | -5   |
| Циклизация              | <0   |
| Ионизация               | -20  |
| Стерическое препятствие | <0   |
| Нейтрализация           | +20  |
| Рассеивание заряда      | +5   |
| Увеличение заряда       | -5   |

Некоторые цифры в таблице I.1 легко понять. Например, разрыв связи имеет положительное значение  $\Delta V^\ddagger$ , поскольку переходное состояние менее компактно и, следовательно, имеет больший объем, чем реагент, и, наоборот, для образования связи. Однако большой отрицательный  $\Delta V^\ddagger$  для ионизации (или разделения заряда),

такой как первый этап реакции  $S_N1$ ,  $R_3CCl \rightarrow R_3C^+ + Cl^-$ , может показаться нелогичным, поскольку в этом процессе также разрывается связь. Само расщепление связи действительно имеет положительный вклад  $\Delta V^\ddagger$ , но общее изменение объема системы включает дополнительно последствия сильного взаимодействия между образующимися ионами и молекулами растворителя, и здесь объемные изменения могут вносить гораздо больший отрицательный вклад в объем активации (явление электрострикции), что в итоге приводит к его отрицательному значению.

В целом, к повышенному отрицательному значению объему активации приводят процессы образования связи, преодоления стерических препятствий, увеличения заряда, ионизации, тогда как разрыв связи, рассеивание заряда, его нейтрализация в переходном состоянии приводят к положительному объему активации. Для реакций, в которых резко увеличивается полярность переходного состояния, следует ожидать большего ускорения в полярных средах и значительной электрострикции растворителя при сольватации такого переходного состояния. Это сжатие растворителя приводит к более отрицательному значению объема активации и к более резкому увеличению скорости с ростом давления. Таким образом, те типы органических реакций, в которых ожидается повышение скорости при повышенном давлении, могут быть обобщены следующим образом [18,19]:

- Реакции, в которых молекулярность уменьшается (например, циклоприсоединение или конденсация);
- Реакции, которые протекают через циклические переходные состояния (например, реакция Дильса-Альдера, перегруппировки Кляйзена и Коупа и др.);
- Реакции, которые протекают через полярное переходное состояние (например, реакции Меншуткина, электрофильное ароматическое замещение и др.);
- Кинетически затрудненные реакции, которые затруднены из-за стерических помех в переходном состоянии.

### 1.2.1 Реакции циклоприсоединения при высоких давлениях

Многие реакции Дильса-Альдера проявляют значительное увеличение констант скорости и равновесия при повышенном давлении, что часто применяется в синтетических целях [20-23]. В качестве примера можно рассмотреть синтез биоактивных соединений, применяемых при лечении доброкачественной опухоли (схемы I.1-I.3).

Объемы активации в реакциях Дильса-Альдера обычно сильно отрицательны, иногда даже более отрицательны, чем соответствующие объемы реакций, так что их отношение  $\Phi = \Delta V^\ddagger / \Delta V$  близко или даже больше единицы [15-17].

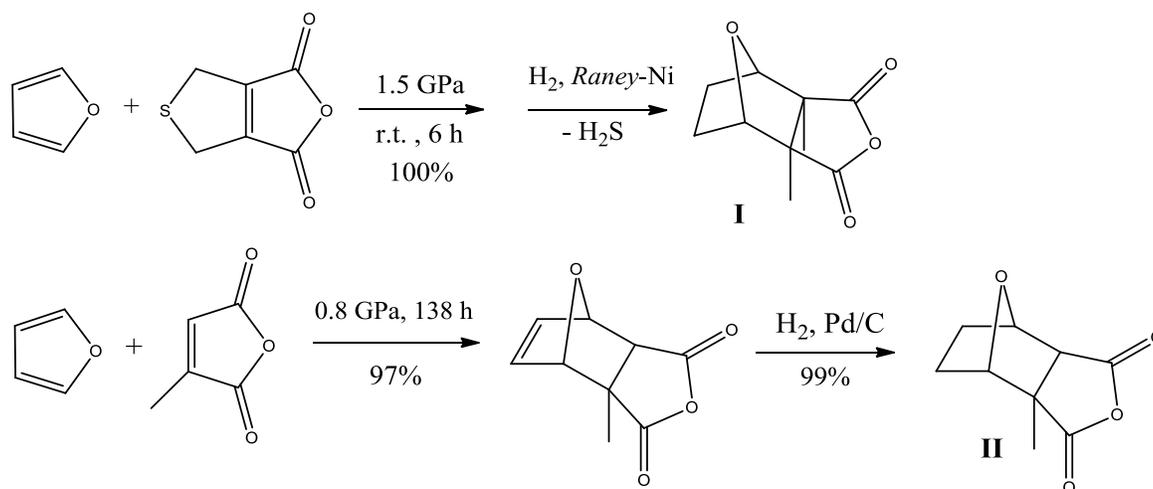


Схема I.1. Синтез кантаридина (I) и палазонина (II) [9].

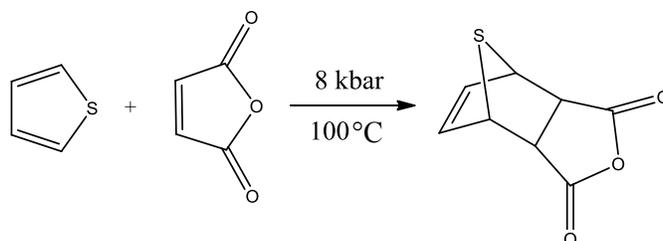


Схема I.2. Синтез аддукта тиофена с малеиновым ангидридом [24].

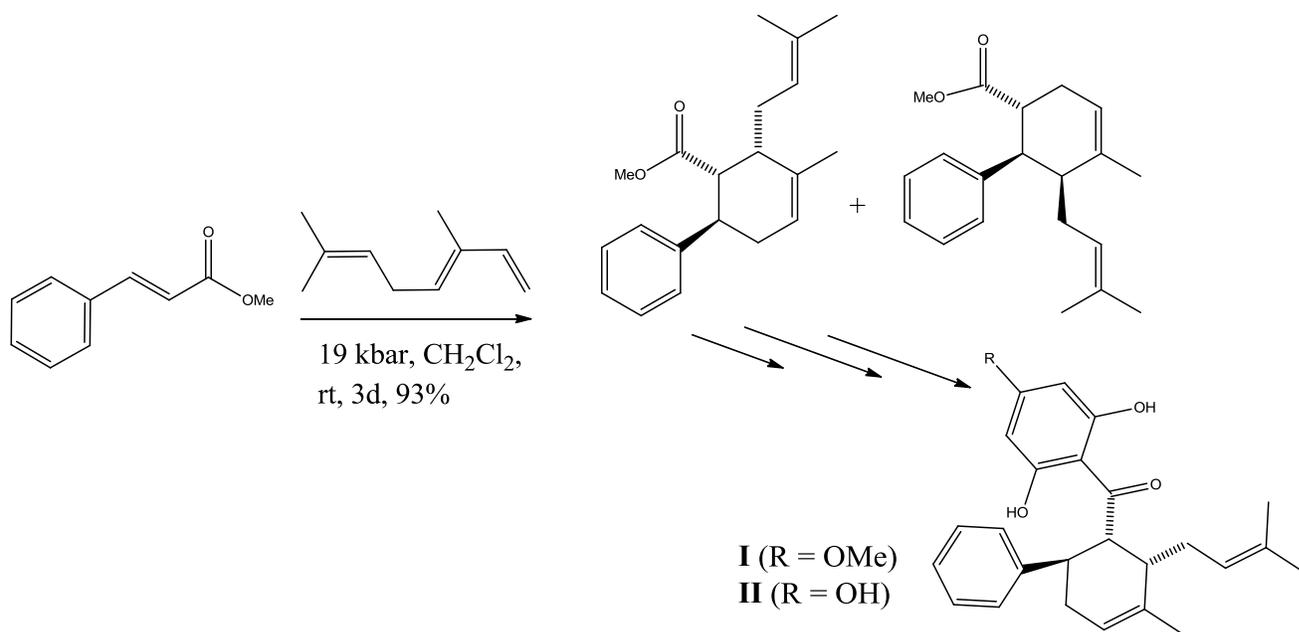


Схема I.3. Синтез пандуратина А (**I**) и 4-гидроксипандуратина А (**II**) [25].

Файерстоун [26] первым поднял вопрос о том, что к интерпретации механизма реакции Дильса-Альдера на основе данных о величине объема активации следует относиться предельно осторожно. Было показано, что собственное или ван-дер-ваальсовое изменение объема из-за образования связей между диеном и диенофилом составляет лишь небольшую часть от общего изменения объема системы в ходе реакции в растворе [26]. Это означает, что основной вклад в величину объема реакции (и активации) вносит изменение упаковки реагентов в растворе в процессе перехода к активированному комплексу и далее к продукту реакции.

Необходимо особо подчеркнуть, что для прикладного применения высокого гидростатического давления при проведении реакций важно знать лишь значения объемных параметров и их изменений с давлением, а для целей уточнения механизма протекания реакций важно знать факторы, которые формируют эти значения объемов активации и реакции!

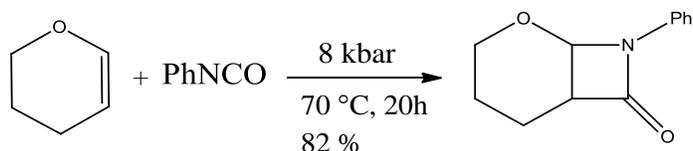


Схема I.4. [2+2]-циклоприсоединение с образованием  $\beta$ -лактама [29].

Применение высокого давления приводит к еще более мощному ускорению в реакциях [2+2]-циклоприсоединения. Это активно используется, например, в синтезе биологически активных  $\beta$ -лактамов, путем присоединения алкил- и арилизоцианатов к еноловым эфирам (схема I.4) [27-29]. Подробные механистические исследования позволяют сделать вывод о том, что эти реакции протекают поэтапно через дипольные интермедиаты [30]. В результате эффекта электрострикции парциальные мольные объемы дипольного переходного состояния здесь могут быть меньше, чем у аддукта. Это мощное и благоприятное влияние давления было использовано в синтезе различных производных дицианоалкоксизамещенных циклобутанов [31].

### 1.2.2 Факторы, влияющие на величины объема активации

Важно отметить, что увеличение полярности растворителя существенно влияет на скорость процессов с полярным или ионным переходным состоянием. Но это совершенно иначе проявляется в изменении скорости таких полярных реакций под давлением. Скорость полярной реакции под давлением растет из-за вклада  $P \cdot \Delta V^\ddagger$  и дополнительно из-за повышения полярности среды, вызванного давлением. Объемный вклад электрострикции описывается соотношением Друде-Нернста (I.5):

$$\frac{\partial_{\text{solv}} G}{\partial P} = \Delta_{\text{el}} V = -\frac{N_{\text{A}} q^2}{2r} \left( \frac{1}{\varepsilon^2} \right) \frac{\partial \varepsilon}{\partial P} \quad (\text{I.5})$$

Здесь  $N_{\text{A}}$  – число Авогадро,  $q$  – заряд иона,  $r$  – его радиус,  $\varepsilon$  – диэлектрическая проницаемость. Поэтому сильное изменение мольного объема иона, определяемое

электрострикцией растворителя в его сольватной оболочке, должно быть пропорционально параметру электрострикции растворителя,  $-\partial(1/\varepsilon)/\partial P$ , то есть,  $(1/\varepsilon^2)\partial\varepsilon/\partial P$  [32]. Параметр электрострикции,  $(1/\varepsilon^2)\cdot(\partial\varepsilon/\partial P)$ , часто пропорционален отношению коэффициента сжимаемости ( $\beta_T$ ) к пермиттивности ( $\varepsilon_T$ ),  $\beta_T/\varepsilon_T$  [33]. Таким образом, повышенное увеличение скорости полярных реакций под давлением приводит к повышенному рассчитанному значению отрицательного объема активации, равного сумме  $\Delta V^\ddagger + \Delta V^\ddagger_{эл}$ . В целом, более отрицательные значения объема активации в мало полярных и более сжимаемых средах, можно рассматривать, как надежное указание на генерацию зарядов в активированном комплексе. Этот вопрос активно обсуждается в литературе [23].

Другими важными свойствами растворителя, которые необходимо учитывать при проведении в них реакций при повышенном давлении, являются температура замерзания и вязкость растворителей. Известно, что температура замерзания большинства жидкостей увеличивается на 15-20 °С с увеличением давления на 1000 бар. Данные по температурам замерзания и вязкости обычных растворителей собраны и обобщены в работе [21]. Для большинства жидкостей изменение температуры плавления можно приблизительно оценить по уравнению Клаузиуса-Клапейрона, располагая данными об изменении плотности (объема), о теплоте и температуре плавления.

Реакции Дильса-Альдера, катализируемые кислотами Льюиса, можно ускорить на 4 порядка в присутствии  $\text{GaCl}_3$  и на 5-6 порядков в присутствии  $\text{AlCl}_3$  [34]. Но катализ не изменяет равновесие реакции, а дополнительное применение высокого гидростатического давления дополнительно увеличивает и константы скорости и константы равновесия, причем механизм реакции не изменяется [34].

### 1.2.3 Новые подходы к применению высокого давления в реакциях циклоприсоединения

Подавляющее большинство кинетических измерений реакций под давлением проводится в интервале до 1-2 кбар [15-17]. В этом диапазоне изменение констант скорости и равновесия превышает 100-200% от начального значения и этого обычно достаточно для расчета объемных параметров. Зависимость  $\ln k$  от  $P$  обычно описывается параболой (уравнение I.3). Значение объема активации при обычном давлении можно рассчитать, определив значение коэффициента « $a$ ». Для практических целей предсказания условий проведения реакций под давлением, скажем, при 15-20 кбар это соотношение I.3 совершенно непригодно. Причина в том, что все соотношения типа I.3 имеют ложный максимум при давлении  $P$ , равном  $a/2b$ . Значение ложного максимума лежит в интервале 5-10 кбар. То есть, соотношение I.3 позволяет надежно определить значение « $a$ » и величину объема активации при атмосферном давлении, но его нельзя применять для экстраполяции и предсказания ускорения реакций в практически важной области 15-20 кбар. Недавно в нашей лаборатории было предложено другое соотношение (I.6), которое позволяет рассчитать значение объема активации при обычном давлении (« $a$ » =  $C/B$ ) [35,36].

$$\ln\left(\frac{k_P}{k_{P=1}}\right) = C \ln\left(\frac{B+P}{B}\right) \quad (\text{I.6})$$

Было показано, что это соотношение (I.6) вполне удовлетворительно предсказывает кинетическое поведение в области низких (1-2 кбар) и в области высоких давлений (10-20 кбар) [35,36].

Кроме этого, проведенный анализ большого массива зависимостей  $\ln k$  от  $P$  привел к заключению [35,36], что между касательной к параболе (I.3) при начальном давлении,  $\partial\{\ln(k_P/k_{P=1})\}/\partial P$ , и секущей в интервале 1-1000 бар,  $\ln(k_{P=1000}/k_{P=1})/1000$ , существует надежная пропорциональность,  $R=0.9913$  (уравнение I.7):

$$\partial\{\ln(k_p / k_{p=1})\} / \partial P = 1.143 \pm 0.028 \cdot \ln(k_{p=1000} / k_{p=1}) / 1000 \quad (I.7)$$

Это соотношение (I.7) позволяет рассчитать значение объема активации по кинетическим данным при обычном давлении и при 1000 бар, что резко сокращает расход реагентов и время на определение объема активации.

Заслуживает внимания и сопоставление влияния высокого гидростатического давления на изменение плотности ( $d$ ) и пермиттивности ( $\epsilon_T$ ) жидкости. Проведенный анализ показал [36], что для всех неполярных и для большинства полярных жидкостей наблюдается пропорциональное изменение этих параметров под давлением с угловым коэффициентом, близким единице. Однако когда высокое давление генерирует переход типа *транс-цис* или *анти-син*, то различие плотности этих форм остаются обычными, зато различие их дипольных моментов и, следовательно, диэлектрической проницаемости может быть огромным [33,36].

### 1.3 Роль растворителя в реакциях циклоприсоединения

Растворитель в химических реакциях может изменять скорость реакции на порядки, кроме того его воздействие может привести к изменению пути реакции и дальнейшему распределению продуктов. Знания кинетических эффектов растворителя помогают не только в установлении механизмов реакции, но и становятся полезными при выборе реакционной среды для желаемого пути или продукта реакции. Чтобы лучше понять влияние растворителя на химические процессы, эксперименты направлены на измерение скорости реакции в различных средах.

Влияние растворителя на скорость реакции зависит как от природы растворителя, так и от типа протекающей реакции. Для реакций Дильса-Альдера влияние растворителя на скорость обычно очень мало, потому что процесс происходит согласованно. В органических растворителях различной полярности такие эффекты, как правило, не превышают изменение в константах скорости

больше чем в 10-100 раз [37]. Исключением могут быть некоторые случаи [38-41] когда реакции протекают в сольвофобных средах (вода, формамид, гликоли, фторсодержащие углеводороды), где скорость значительно возрастает. Роль растворителя в полярных процессах более значительная, например в 1,3-диполярном циклоприсоединении или [2+2]-циклоприсоединении, имеющего двухступенчатый механизм с промежуточным цвиттер-ионом.

Для количественного описания влияния растворителя могут быть использованы различные параметры, полученные как теоретически, так и эмпирически. В мире хорошо известны значения  $E_T(30)$  Димрота и Райхардта, диэлектрической проницаемости ( $\epsilon_T$ ), донорные и акцепторные числа (DN, AN). Другие параметры растворителя могут быть получены из модельных систем, предложенных Косовером (Z), Маркусом (Z), Бронштейном (S), Берсоном ( $\Omega$ ), Нагаи ( $D_\Phi$ ), Винштейном (Y), Суэйном (кислотность, основность), а также многопараметрические подходы, предложенные Коппелем и Палмом или Камлетом и Тафтом.

Полярность растворителя является наиболее часто используемой классификацией растворителей. Одной из наиболее полезных мер для измерения полярности растворителя является сольватохромный краситель 2,6-дифенил-4-(2,4,6-трифенилпиридиний-1-ил)-фенолят и обозначается бетаином 30. Значение  $E_T(30)$  [37,42] для растворителя определяется как молярная энергия перехода (в ккал·моль<sup>-1</sup>) красителя Райхардта при 298 К и давлении 1 бар, и может быть записана в виде уравнения I.8:

$$E_T(30) = h \cdot c \cdot N_A \cdot \nu_{\max} = 28591 / \lambda_{\max} \quad (I.8)$$

Здесь где  $h$ ,  $c$  и  $N_A$  – постоянная Планка, скорость света и постоянная Авогадро, соответственно,  $\nu_{\max}$  – волновое число (см<sup>-1</sup>), а  $\lambda_{\max}$  – длина волны (нм) полосы поглощения в видимой/ближней ИК области, что соответствует

внутримолекулярному переходу с переносом заряда от фенолятной части к пиридиновому кольцу (схема I.5).

В настоящее время значения  $E_T(30)$  собраны уже более чем для трехсот разного рода жидкостей [37,42] и используются нами в данной работе как мера полярности растворителя для построения корреляций с кинетическими параметрами.

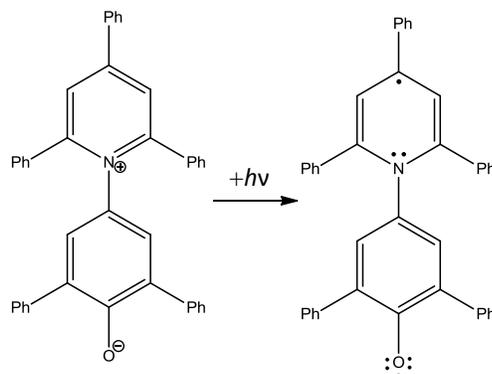


Схема I.5. Процесс возбуждения и молекулярная структура бетаина [42].

## 1.4 Некоторые особенности реакций циклоприсоединения

### 1.4.1 Реакция Дильса-Альдера

Среди всех реакций циклоприсоединения наиболее важной является реакция открытая Отто Дильсом и Куртом Альдером в 1928 году [43]. За свои 90 лет интерес к этой реакции не только не угас, а наоборот, она находит всё новые и неожиданные области применения как наиболее фундаментальная, самая надёжная в количественном описании скорости и равновесия, часто используемая в синтетической органической химии при получении разнообразных шестичленных карбо- и гетероциклов [44-46]. Реакция обычно включает комбинацию 1,3-диена с алкеновым или алкиновым компонентом, называемым диенофилом. Для реакции характерен превосходный регио- и стерео- химический контроль. Диенофилами обычно служат соединения, кратная связь у которых часто активирована электроноакцепторной группой, а также вещества, содержащие в молекуле группы C=N, C=O, C=S, N=N, N=O, S=O и др.

Высокая стереоспецифичность и хемоселективность, отсутствие побочных продуктов, возможность быстрого и необратимого протекания в отсутствие и в присутствии катализаторов, возможность включения её в разряд биоортогональных и биогоньюгированных процессов делает реакцию Дильса-Альдера наиболее ярким представителем «клик-химии» [47,48]. Высокая селективность наряду с превосходной конверсией и выходами делает реакцию Дильса-Альдера мощным инструментом для синтеза функциональных полимеров, а также имеет исторический приоритет в фармакологии, агро- и арома- химии [45].

Механистическая сторона протекания реакций Дильса-Альдера подробно изложена в многочисленных обзорах [34, 49-53] и это позволяет не обсуждать ее здесь очень подробно.

В соответствии с правилом Вудворда-Хоффмана [49] реакция Дильса-Альдера относится к разрешенным процессам, протекающим с сохранением орбитальной симметрии. Активность реагентов в РДА часто контролируется взаимодействием граничных орбиталей [51]. В работах [50,51] была доказана роль структурной удаленности C1-C4 атомов в диене в изменении энергии взаимодействия граничных орбиталей. Дополнительно была рассмотрена роль баланса энергий разрыва старых связей в реагентах и образования новых связей в продуктах реакции [52]. Этот баланс полностью отражается в величине энтальпии реакции в растворе. Эти три основных вклада, определяющих активность партнеров в реакции ДА типа «диен-донор, диенофил-акцептор» были рассмотрены в работах [34,51,52], уравнение I.9:

$$\lg k_2 = -28.81 + \frac{316.3}{(IP_D - E_A)} - \frac{69.9 \cdot R_{C(1)-C(4)}}{(IP_D - E_A)} - 0.054 \cdot \Delta H_{r-n} \quad (I.9)$$

Здесь константа скорости  $k_2$  выражена в л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>,  $IP_D$  и  $E_A$  в эВ,  $R_{C(1)-C(4)}$  – в Å,  $\Delta H_{r-n}$  – в кДж·моль<sup>-1</sup>. Анализ был проведен почти для 100 реакций (рисунок I.4) и для зависимости получен коэффициент корреляции  $R = 0.972$ .

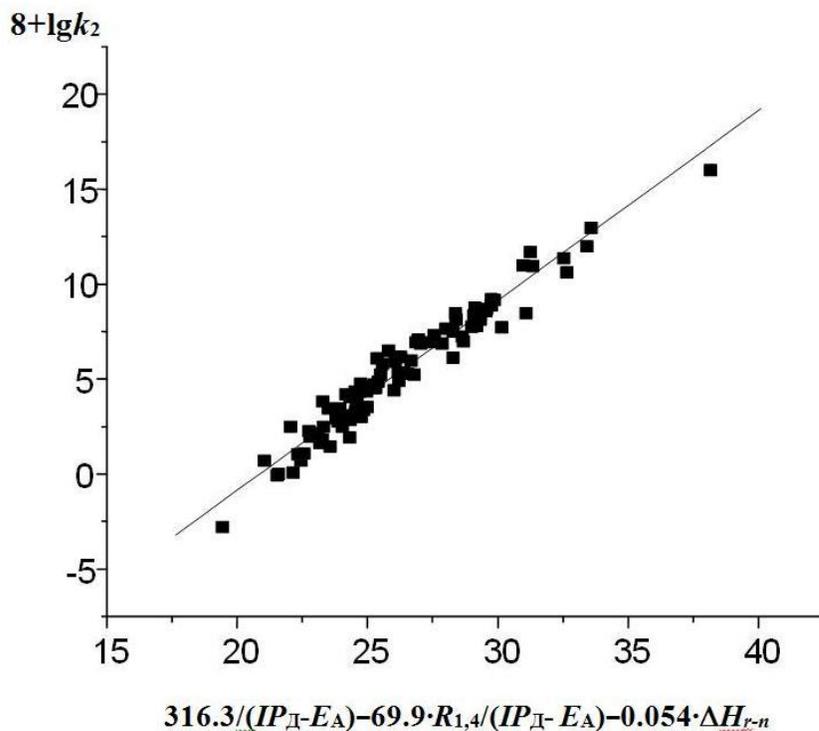


Рисунок I.4. Зависимость логарифма константы скорости ( $k_2$ ) реакции Дильса-Альдера от донорно-акцепторных свойств реагентов ( $(IP_D - E_A)^{-1}/\text{эВ}$ ), межатомного расстояния в диенах ( $R_{1,4}/\text{Å}$ ) и энтальпии реакций ( $\Delta H_{r-n}/\text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ ) [34,51,52].

Следует отметить, что баланс энергии разрыва и образования связей, отражающийся в величине энтальпии реакции, всегда участвует в формировании величины барьера активации, но часто контролирующим скорость реакции являются орбитальные параметры реагентов. Тем не менее, легкость разрыва старых связей довольно часто проявляется в резком повышении активности таких реагентов. Так, синтез кандаридина (схема I.1), препарата для лечения доброкачественного рака молочной железы [54], прямой реакцией Дильса-Альдера между фураном и диметилмалеиновым ангидридом не удастся провести ни при повышенных температурах (из-за неблагоприятного равновесия), ни при высоком давлении (из-за недостаточно большого увеличения констант скорости и равновесия). Высокое напряжение бицикла с двойной связью, вероятно, является главной причиной резкого повышения активности и устойчивости аддукта. Были предприняты попытки

синтеза еще более активного диенофила – диангидрида этилентетракарбоновой кислоты, но здесь повышенная энергия напряжения такого бицикла приводит к очень легкой его полимеризации [55,56].

Среди диенофилов легкий разрыв и повышенная экзотермичность в реакциях Дильса-Альдера наблюдается для реакций с участием N=N связи 4-R-1,2,4-триазолин-3,5-дионов. Среди диенов, например, 9,10-диметилантрацен – прекрасный диен по орбитальным характеристикам ( $IP_D = 7.04$  эВ) [34], но из-за высокой степени сопряжения образует менее устойчивые аддукты, распадающиеся при нагревании. Повышенный интерес проявляется к необычному диену – квадрициклану, где роль двойных связей играют два циклопропановых кольца в очень напряженном тетрацикле.

#### 1.4.2 Гетеро-реакции циклоприсоединения

Кроме классических реакций [4+2]-циклоприсоединения с участием C=C связей в диене и диенофиле имеется огромное множество диенов и диенофилов, реагирующих подобным образом, но с участием гетероатомных групп. Такие реакции широко применяются для получения шестичленных гетероциклических систем [57-59]. Наиболее распространенными гетеро-диенофилами являются окса-, тио-, аза- и нитрозо- соединения (рисунок. I.5).



Рисунок I.5. Различные гетеро-структуры в реакциях [4+2]-циклоприсоединения.

Реакции Дильса-Альдера, в которых участвует атом азота в диене или диенофиле, называют реакцией аза-Дильса-Альдера. Однако, по сравнению с соответствующей «полностью углеродной» реакцией, реакция аза-Дильса-Альдера всё ещё гораздо менее изучена и использована в органическом синтезе. Тем не

менее, эта реакция является очень эффективным методом синтеза шестичленных азотсодержащих гетероциклов, особенно в синтезе многих биологически значимых молекул и природных продуктов [60,61]. В течение последних нескольких десятилетий реакции гетеро-ДА широко использовались для полного синтеза природных продуктов. Совсем недавно Кумар и Вальдманн обсудили [60] применение асимметричных гетеро-реакций ДА в качестве ключевых этапов синтеза биологически значимых молекул, включая сахара.

Среди реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения можно выделить алкин-азид циклоприсоединение (реакция Хьюзгена), катализируемое комплексом с участием меди (I) (CuAAC), и тоже относящейся к реакциям «клик» химии (схема I.6). Благодаря добавлению катализатора Cu (I) Шарплесс [62] и Мельдаль [63] продемонстрировали, что реакция Хьюзгена может протекать при низких температурах с высокой скоростью, эффективностью и региоспецифичностью.

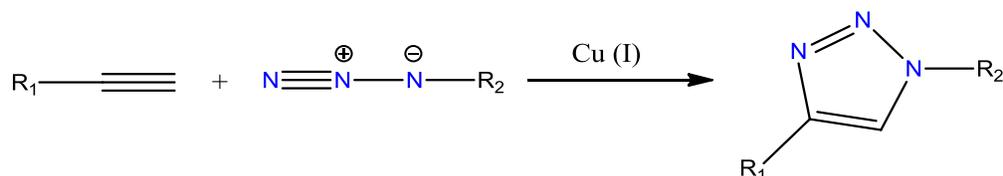


Схема I.6. Катализируемое медью (I) алкин-азидное циклоприсоединение (CuAAC) [62].

Однако для биологической практики классическое 1,3-диполярное циклоприсоединение, стимулированное медью, часто не является идеальным выбором из-за цитотоксичности меди. Вновь отметим здесь, что и тройная связь в замещенных ацетиленовых соединениях более напряжена, чем связь C=C, и поэтому легче разрывается и дает более стабильные продукты реакции.

Реакция Дильса-Альдера с обращенным электронным требованием предлагает новый, не содержащий меди, быстрый и полностью биоортогональный тип клик-химии на основе 1,2,4,5-тетразина [64,65]. В последние годы исследователи активно

сосредоточились на изучении такой необратимой реакции особенно между 1,2,4,5-тетразином и напряженными диенофилами [65], которая сопровождается быстрым выбросом  $N_2$  (схема I.7). В данном случае реакционную способность 1,2,4,5-тетразина можно регулировать путем подбора подходящих заместителей в положении 3,6.

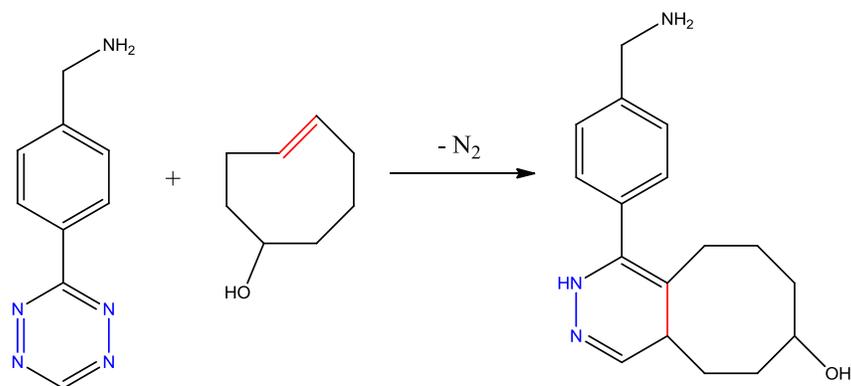


Схема I.7. Реакция Дильса-Альдера бензиламино-тетразина с *транс*-циклооктенолом ( $k_2 = 6000 \pm 200 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  при  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ ) [66].

Данный метод удобен при очень низких концентрациях (например, в биологических системах) благодаря чрезвычайно быстрой кинетике ( $k_2$  между 210 и  $30000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ) этой необратимой и биоинертной реакции [65]. Кроме того, реакция тетразина и *транс*-циклооктенола может проводиться в водной среде и поэтому применяется для визуализации живых клеток [66]. Эти свойства делают клик-химию 1,2,4,5-тетразина удобным методом выбора для маркировки или сшивания биомолекул в живых клетках.

### 1.5 Реакционная способность триазилиндионов (ТАД)

4-Замещенные-1,2,4-триазилин-3,5-дионы (ТАД) являются чрезвычайно реакционно способными соединениями, которые могут участвовать в целом ряде реакций (схема I.8). Основные методы получения ТАД приведены в работе [67].

Реакции ТАД характеризуются очень выраженной кинетической селективностью по отношению к  $\pi$ -системам, обогащенным электронами,

преимущественно предпочитая вступать в реакции Дильса-Альдера и Альдер-еновые реакции. Важно отметить, что многие реакции с участием ТАД соответствуют всем типичным требованиям «клик» химии, находя сегодня обширное применение в химии полимеров, модификации поверхности, и селективной маркировки природных белков и пептидов [68-70]. Их реакционная способность зависит в определенной степени от природы 4-заместителя [67], например, 4-арильные заместители с низким содержанием электронов могут сильно увеличивать электрофильность.

Ранее считалось, что самыми быстрыми «клик» реакциями являлись реакции с использованием тетразина и напряженных *транс*-алкенов [65,66]. Однако ТАД может обеспечить гораздо более высокие константы скорости (до  $160000 \text{ M}^{-1}\cdot\text{c}^{-1}$  [71]), если субстрат выбран правильно, что делает «клик» химию на основе ТАД одной из самых быстрых. Это отличная отправная точка для детального изучения химического поведения ТАД в новых направлениях.

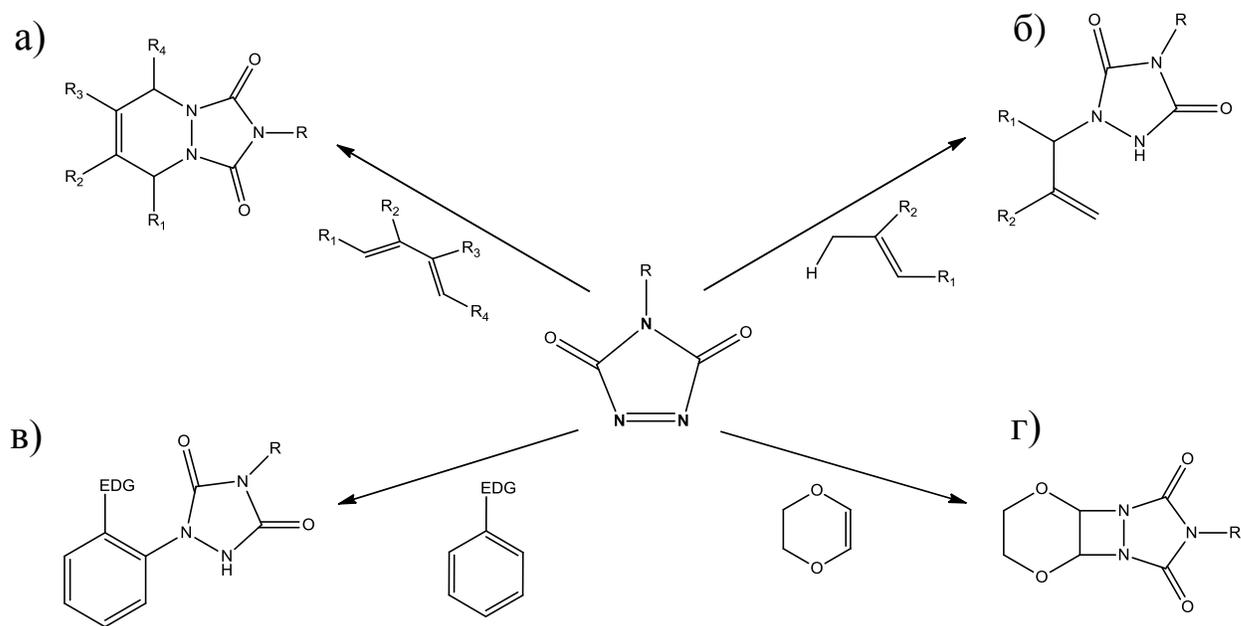


Схема 1.8. Четыре наиболее важные реакции с участием молекул ТАД: а) реакция Дильса-Альдера; б) Альдер-еновая реакция; в) Электрофильное ароматическое замещение; г) [2+2]-циклоприсоединение.

Соединения ТАД имеют сходство по структуре с более широко известными малеимидами (рисунок I.6), которые представляют класс важных синтетических реагентов, хорошо зарекомендовавших себя в широком спектре применения [72,73]. Тем не менее, соединения ТАД реагируют намного быстрее, чем малеимиды, и могут участвовать в большем разнообразии перicyклических реакций с гораздо более широким диапазоном субстратов.

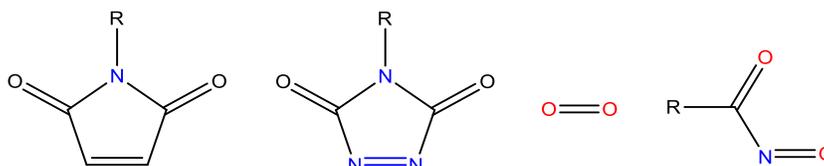


Рисунок I.6. Родственные реакционноспособные соединения: *N-R*-малеимидаы, *N-R*-триазолиндионы, синглетный кислород и нитрозокарбонилы.

С точки зрения реакционной способности соединения ТАД часто сравнивают с синглетным кислородом [74-76]. Действительно, и синглетный кислород, и ТАД демонстрируют высокое предпочтение реакциям Дильса-Альдера, енового типа и [2+2]-циклоприсоединения для более или менее одинакового диапазона субстратов. Это сходство в реакционной способности может быть связано с соответствием в энергиях граничных орбиталей (ВЗМО и НСМО) [76]. Однако основным важным различием между синглетным кислородом и реагентами ТАД является доступность и устойчивость последних. Многие соединения ТАД могут быть выделены и храниться длительное время, в то время как в большинстве органических растворителей синглетный кислород имеет период полураспада всего в несколько микросекунд. Более того, реагенты ТАД дают возможность широкого варьирования *N-R* групп.

### 1.5.1 Механизм реакции Дильса-Альдера с участием ТАД

На примере реакции Дильса-Альдера ТАД с замещенными 1,3-бутадиенами [77,78] было показано, что стереохимия аддуктов в значительной степени подобна

аналогичным реакциям с участием диенофилов с C=C связями. Так, в реакциях 4-R-1,2,4-триазолин-3,5-диона с (E,E)- и (Z,E)-2,4-гексадиеном обнаружено сохранение стереоспецифичности в соответствии с правилом Вудворда-Хоффмана, тогда как в реакции с (Z,Z)-2,4-гексадиеном и (Z,Z)-1,4-ди-трет-бутокси-1,3-бутадиеном показано ее отсутствие. Более того, когда последние реакции проводили в метаноле или ацетоне, продукты реакций включали захваченные молекулы растворителя [79] при стабилизации интермедиатов (схема I.9).

В обычных реакциях с диенами, имеющими *s-цис*-конформацию, ТАД реагируют по согласованному механизму. Практически во всех методах расчета реакций с участием несимметричных диенов и/или диенофилов наблюдается согласованное асинхронное завязывание связей, но эта асинхронность недостаточна для нарушения стереоспецифичности: геометрия заместителей в исходных реагентах сохраняется и в аддуктах реакций [80,81].

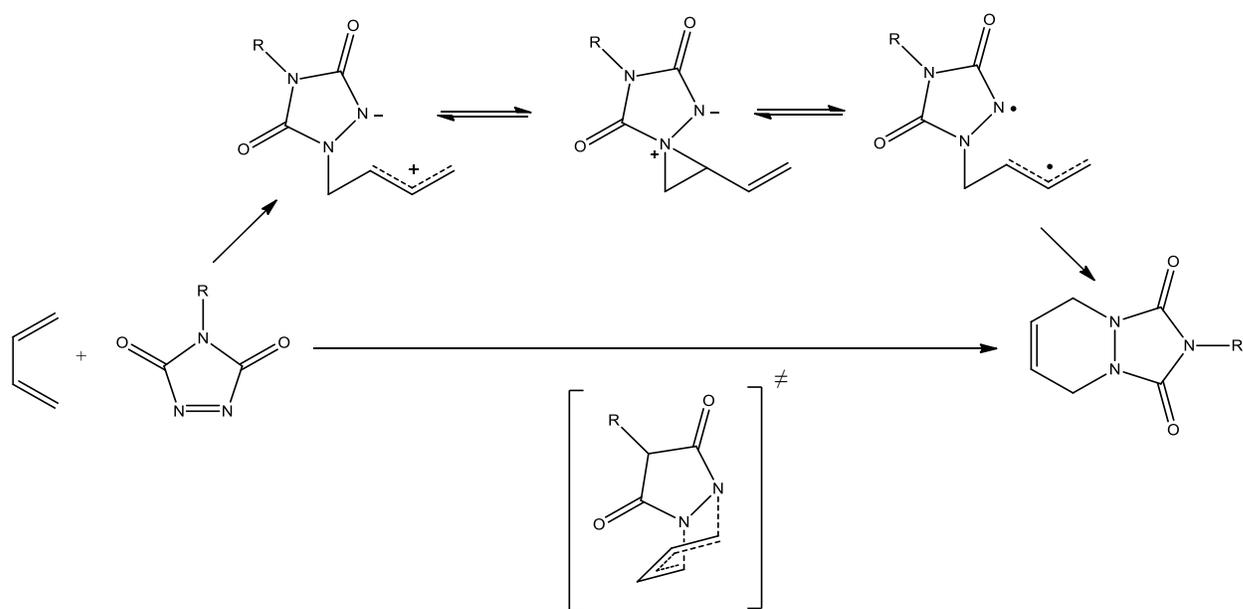


Схема I.9. Возможные пути реакции [4+2]-циклоприсоединения с 4-R-1,2,4-триазолин-3,5-дионом [82].

## 1.6 Альдер-еновая реакция

С тех пор как в 1943 году Курт Альдер впервые обнаружил реакцию енового типа, множество работ на эту тему было опубликовано [83]. В своем обзоре [84] Хоффман описал эту реакцию, как присоединение ена, содержащего, по меньшей мере один аллильный атом водорода к енофилу, включающее аллильный сдвиг  $\pi$ -связи, т.е. перенос аллильного водорода на енофил и связывание между двумя ненасыщенными концами (схема I.10).

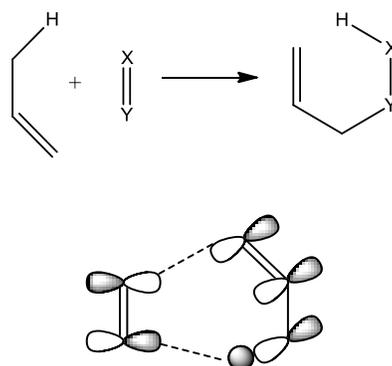


Схема I.10. Альдер-еновая реакция,  $X=Y$ :  $C=C$ ,  $C\equiv C$ ,  $C=O$ ,  $C=N$ ,  $N=N$ ,  $N=O$ ,  $S=O$ .

### 1.6.1 Участие ТАД в Альдер-еновых реакциях

Несмотря на большой потенциал Альдер-еновой реакции в органическом синтезе, применение этой реакции ранее было довольно ограниченным по сравнению с реакцией Дильса-Альдера, поскольку замечена очень низкая скорость таких реакций с участием акцепторных енофилов с  $C=C$  связями [84]. Действительно, Альдер-еновые реакции часто требуют экстремальных условий (высокое давление и температура около или выше  $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) для проведения внутримолекулярных и особенно межмолекулярных еновых реакций. С другой стороны, Альдер-еновые реакции с участием 4-R-1,2,4-триазолиндионов в качестве енофилов могут протекать быстро, селективно и с высокими выходами. 4-Фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дион, как «супер-енофил», часто используется для модификации

различных ненасыщенных систем, включая полидиены [85]. Например, Кори и Снайдер использовали его на ключевой стадии образования гидразина во время синтеза простагландина [86]. На сегодняшний день Альдер-еновая реакция на основе ТАД является эффективным методом в качестве сшивания различных полимеров в мягких условиях, как например, на рисунке I.7.

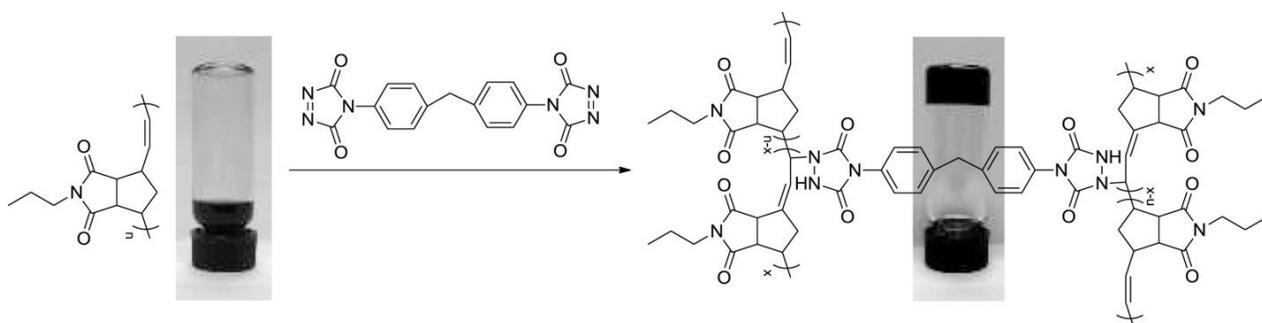


Рисунок I.7. Формирование пленочного материала путем Альдер-еновой реакции, используя бис-ТАД [87].

Механизм еновых реакций ТАД является предметом большого количества дискуссий, в которых часть экспериментальных данных рассматривается в пользу согласованного шестиэлектронного перициклического процесса, а другая часть - в пользу ступенчатого пути, включающего образование азиридиный имида в качестве интермедиата [88,89].

Ряд последних исследований реакций енового типа фокусировался на экспериментальном измерении кинетических изотопных эффектов и их сравнении с предсказаниями ряда теоретических методов [90,91]. Было обнаружено, что синглетный кислород и ТАД реагируют с алкенами, образуя структурно схожие промежуточные соединения (рисунок I.8), азиридиный имид и пероксид, а их стереоселективность на удивление близка.

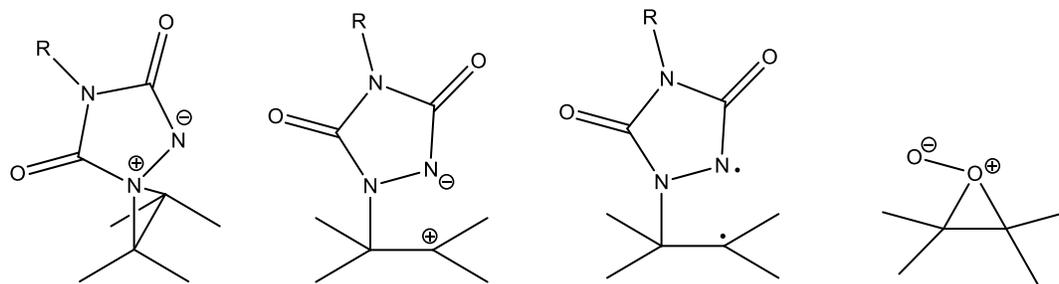


Рисунок I.8. Предполагаемые интермедиаты в Альдер-еновых реакциях 2,3-диметил-2-бутена с участием ТАД и синглетного кислорода.

Образование промежуточного азиридиний имида, часто рассматривается в качестве лимитирующей стадии еновой реакции с триазолиндионами, с последующим превращением в продукты реакции. Рассмотрена также возможность быстрого равновесия между азиридиний имидом и открытым бирадикальным интермедиатом [75,76]. Хоук [76] считает, что слабое влияние полярности среды на скорость реакций енового типа с участием ТАД лучше соответствует бирадикальному интермедиату, по сравнению с полярным азиридиний имидом. Следует отметить, что самый сильный  $\pi$ -акцепторный енофил с  $C=C$  связью, тетрацианоэтилен, проявляет значительно меньшую активность по сравнению с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом [92,93].

В работе [36] отмечено, что главным фактором определяющим скорость Альдер-еновых реакций с 4-фенил-3,5-триазолин-1,2,4-дионом являются  $\pi$ -донорные свойства алкенов (рисунок I.9). Например более  $\pi$ -донорный 2,3-диметилбутен-2 ( $IP_D = 8.27$  эВ) в 40 раз активнее, чем 2-метилбутен-2 ( $IP_D = 8.68$ ) в реакции с 4-фенил-ТАД [36].

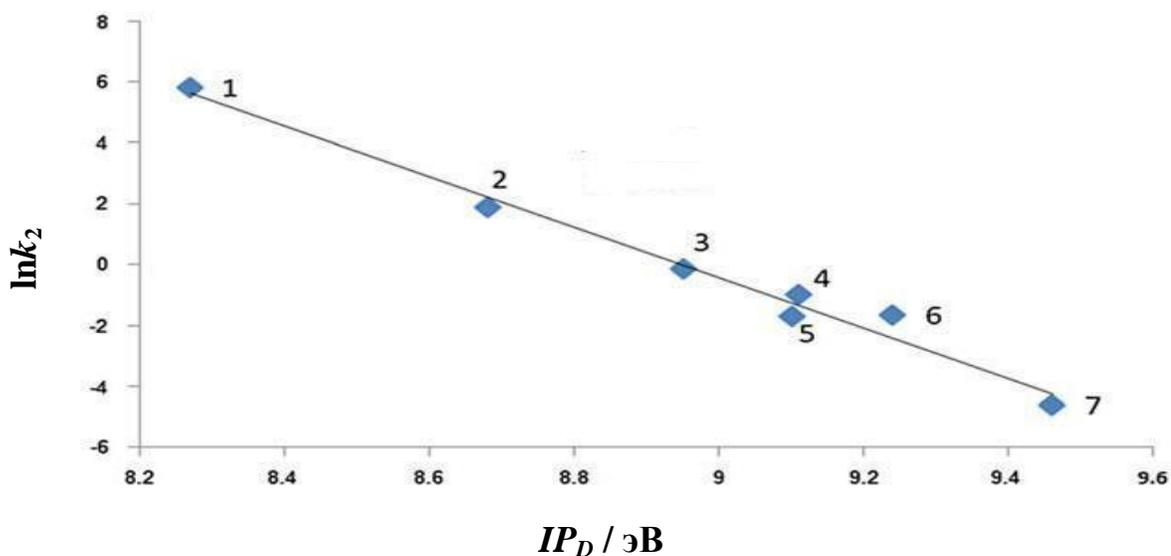


Рисунок I.9. Зависимость констант скорости реакций енового синтеза 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона с нециклическими алкенами от их потенциалов ионизации ( $R=0.990$ ). Алкены: 1. 2,3-Диметилбутен-2 (8.27 эВ); 2. 2-Метилбутен-2 (8.68 эВ); 3. Цис-гексен-3 (8.95 эВ); 4. Цис-бутен-2 (9.11 эВ); 5. Транс-бутен-2 (9.10 эВ); 6. 2-Метилпропен (9.24 эВ); 7. Гексен-1 (9.46 эВ) [36].

### 1.7 Реакции [2+2]-циклоприсоединения

Насчитывается уже более 1600, встречающихся в природе молекул и фармацевтических агентов, общей структурной деталью которых является циклобутановое кольцо [94]. Несмотря на сообщения о многочисленных методах синтеза циклобутановых продуктов, наиболее эффективной общей стратегией является [2 $\pi$ +2 $\pi$ ]-циклоприсоединение между двумя отдельными  $\pi$ -компонентами. Эта реакция использует легкодоступные исходные материалы (олефиновые субстраты) и является полностью «экономичной по атомам», удовлетворяя требованиям «клик»-химии.

### 1.7.1 Участие тетрацианоэтилена и 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона в реакциях [2+2]-циклоприсоединения

Для проведения реакции [2+2]-циклоприсоединения оба реагента должны сближаться друг с другом под прямым углом. Такой перпендикулярный подход двух  $\pi$ -систем включает в себя очень неэффективное орбитальное перекрытие. Следовательно, реакции [2+2]-циклоприсоединения, должны протекать не согласованно, то есть, в две стадии.

Экспериментальные доказательства в подтверждение этого были представлены Хьюзгеном и соавторами, которые широко изучали реакции тетрацианоэтилена с простыми виниловыми эфирами (схема I.11) [95,96]. Они наблюдали ярко выраженное влияние полярности растворителя на скорость реакции, что позволяло предположить участие дипольного промежуточного соединения. Полярный растворитель стабилизирует цвиттер-ионную структуру, что и определяет увеличение скорости реакции.

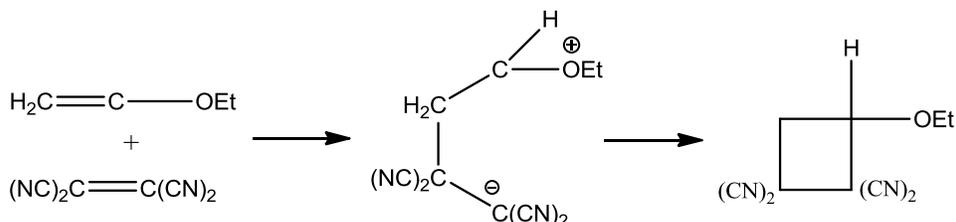


Схема I.11. Реакция [2+2]-циклоприсоединения этилвинилового эфира с тетрацианоэтиленом.

На большом объеме реакций с тетрацианоэтиленом показано, что зависимость констант скорости для [2+2]-циклоприсоединения от полярности растворителя огромна:  $k(\text{ацетонитрил})/k(\text{циклогексан}) = 63000$  в реакции с 4-метилстиролом, 29000 с анетолом, 10800 с этилизообутениловым эфиром и 2600 с бутилвиниловым эфиром [97]. Они предполагают существенное увеличение разделения зарядов при переходе к активированному комплексу. Такие огромные эффекты полярности растворителя не замечены для реакций [4+2]-циклоприсоединения. Например, для реакции 9,10-

диметилантрацена с тетрацианоэтиленом отношение  $k(\text{ацетонитрил})/k(\text{н-гексан}) = 3.1$  [34].

С подобными олефинами [2+2]-циклоприсоединению подвергается и ТАД, что приводит к образованию 1,2-дiazетидинов [98-100]. Электронно-донорные алкены являются хорошими субстратами для [2+2]-циклоприсоединения с замещенными ТАД, когда в этих алкенах нет аллильных протонов, поскольку это может привести к более быстрой реакции Альдер-енового синтеза.

Сеймур и Грин пришли к заключению [100], что реакция [2+2]-циклоприсоединения с ТАД протекают через азиридиный имид, который перегруппировывается в нейтральное diaзетидиновое кольцо (схема I.12).

Нельсен и Капп с помощью методов ЯМР и ИК-спектроскопии при пониженной температуре смогли зафиксировать этот интермидиат – азиридиный имид в реакции адамантилиден-адамантана с 4-метил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом в хлороформе [101], вызвав тем самым еще больший интерес к механизмической стороне четырёхчленных циклических азасоединений [102].

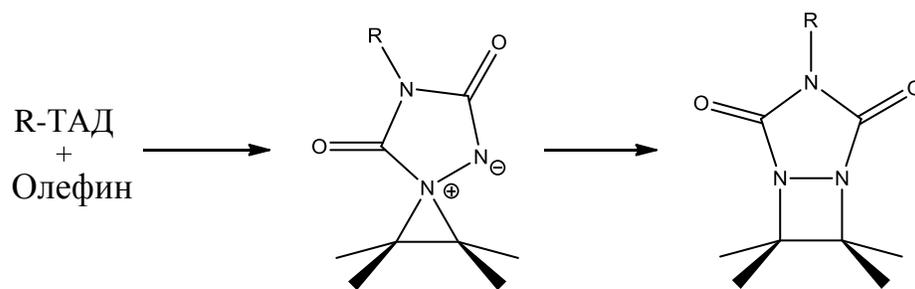


Схема I.12. Формирование цикlobутанового продукта через азиридиный имид [101].

В работе [103] реакционная способность виниловых эфиров была изучена с замещенными ТАД (схема I.13). При комнатной температуре алкилвиниловые эфиры реагировали с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом в течение нескольких секунд, 2-хлорэтилвиниловый эфир в течение нескольких минут, фенилвиниловый эфир в течение нескольких часов [103]. Часто в этих реакциях было отмечено побочное

образование олигомеров (схема I.13), и ни в одной из этих реакций не получилось обнаружить образование продуктов Н-переноса.

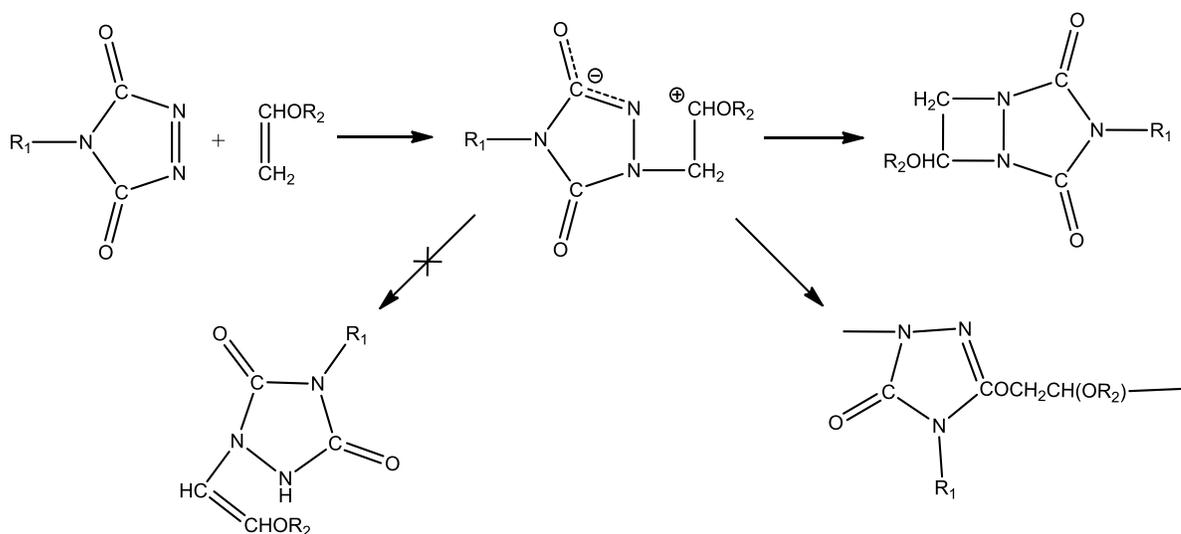


Схема I.13. [2+2]-циклоприсоединение виниловых эфиров к 4-R-1,2,4-триазолиндиону [103].

Холлом [103] было проведено кинетическое исследование влияния растворителя на скорость реакции 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона с 2-хлорэтилвиниловым эфиром (таблица I.2). В широком ряду растворителей скорость этой реакции изменилась лишь в 19 раз, причем полярная среда никак не повышала скорость реакции. Это согласуется с тем, что в интермедиате реализуется либо очень небольшое разделение зарядов, либо он имеет бирадикальный характер, слабо чувствительный к полярности среды, что согласуется с расчетами Хука [76]. Это предположение согласуется с кинетическими данными, полученными в работах Антипина [104] и Архиреевой [105].

Таблица I.2. Влияние растворителя на скорость реакции 4-фенил-ТАД с 2-хлорэтилвиниловым эфиром при 25 °С [103].

| Растворитель | $E_T(30)$ | $k_2$ ,<br>л·моль <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup> |
|--------------|-----------|--|
|--------------|-----------|--|

|                   |      |        |
|-------------------|------|--------|
| Бензол            | 34.5 | 0.27   |
| Бромбензол        | 37.5 | 0.10   |
| Этилацетат        | 38.1 | 0.014  |
| Хлороформ         | 39.1 | 0.18   |
| Метиленхлорид     | 41.1 | 0.13   |
| Этиленхлорид      | 41.9 | 0.12   |
| Ацетон            | 42.2 | 0.014  |
| Диметилсульфоксид | 45.0 | < 0.15 |
| Ацетонитрил       | 46.0 | 0.043  |
| Нитрометан        | 46.3 | < 0.11 |

### 1.8 Квадрициклан в $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединении

За пределами основных возможностей построения циклических продуктов находится реакция  $[2+2+2]$ -циклоприсоединения, пока еще не самый популярный выбор для быстрой сборки функциональных циклических систем. На практике такие реакции обычно подвергаются катализу металлическими комплексами [106,107] в качестве средства для преодоления значительного энтропийного барьера. Однако существует другие возможности легкого протекания такого типа циклоприсоединения, которые сводятся к химии циклопропана. Уникальная особенность напряженного трехчленного цикла с изогнутыми («банановыми») связями заключена в том, что его реакционная способность подобна соединениям с  $C=C$  связью, а при раскрытии кольца снимается его огромная энергия напряжения (115 кДж/моль) [108].

Квадрициклан (**Q**) – это углеводород, в котором два циклопропановых кольца зафиксированы почти в параллельных плоскостях и в непосредственной близости. Его синтез в 1961 году был проведен путем фотохимической сшивки норборнадиена (**N**) (схема I.14) [109,110]. Уникальность квадрициклана состоит в сочетании в себе высокой энергии напряжения (328 кДж/моль) [111] и термической стабильности ( $k_1 = 9.6 \cdot 10^{-6} \cdot \text{с}^{-1}$  при 140 °C) [110].

Реакционная способность квадрициклана намного выше, чем у норборнадиена. Несмотря на ожидаемое подобие для реакции  $[2\pi+2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения с участием норборнадиена и  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения с квадрицикланом, характер перераспределения связей в этих реакциях резко отличен (схема I.14).

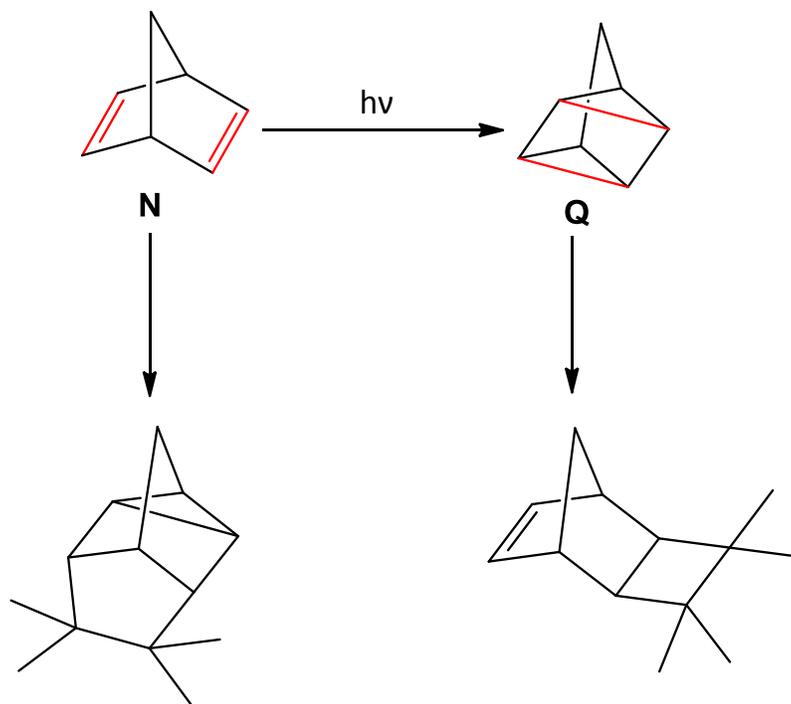


Схема I.14. Синтез квадрициклана (**Q**) из норборнадиена (**N**) и структуры их  $[2\pi+2\pi+2\pi]$ - и  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -аддуктов [112, 113].

Сопоставление некоторых параметров квадрициклана со свойствами его циклических изомеров приведено в таблице I.3. Среди своих изомеров он имеет более низкий потенциал ионизации и очень большую энтальпию образования. Низкий потенциал ионизации облегчает образование аддуктов с сильными  $\pi$ -акцепторами в реакциях циклоприсоединения.

Таблица I.3. Некоторые свойства циклических изомеров  $C_7H_8$  при  $25\text{ }^\circ\text{C}$  [114].

| Параметр                          | Квадрициклан | Норборнадиен | Циклогептатриен | Толуол |
|-----------------------------------|--------------|--------------|-----------------|--------|
| $d / \text{г}\cdot\text{см}^{-3}$ | 0.9796       | 0.906        | 0.9105          | 0.8669 |

|   |              |              |              |             |
|---|--------------|--------------|--------------|-------------|
| $V / \text{см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$                            | 94.1         | 101.7        | 101.2        | 106.3       |
| $\Delta H_{\text{vap}} / \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$         | 37.0         | 33.6         | 38.7         | 38.0        |
| $T_{\text{кип}} / ^\circ\text{C}$                                   | 108          | 89           | 115.5        | 110.6       |
| $T_{\text{пл}} / ^\circ\text{C}$                                    | -44          | -19          | -78          | -95         |
| $n_D$   | 1.483        | 1.470        | 1.5208       | 1.4969      |
| $MR / \text{см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$                           | 35.1         | 37.3         | 40.1         | 40.7        |
| $\Delta H_{\text{form}} / \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$        |              |              |              |             |
| : (Gas)   | <b>339.1</b> | <b>247.6</b> | <b>183.7</b> | <b>50.1</b> |
| : (Liq.)  | <b>302.1</b> | <b>214</b>   | <b>145.0</b> | <b>12.0</b> |
| $\Delta \Delta H_{\text{form}} / \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ |              |              |              |             |
| : (Gas)   | <b>289.0</b> | <b>197.5</b> | <b>133.6</b> | <b>(0)</b>  |
| $IP_D / \text{эВ}$  | <b>7.40</b>  | <b>8.69</b>  | –            | <b>8.82</b> |

На настоящий момент химия квадрициклана находит все большее применение. Недавно квадрициклан был задействован в качестве отправной точки в общем синтезе сильнодействующего противогрибкового средства – гипполахнина А [115]. Также на его основе был проведен синтез некоторых противоопухолевых препаратов в нашей стране [116,117]. Квадрициклан обладает многими качествами, которые делают его перспективным биоортогональным реагентом [118]. Во-первых, это абиотик, его  $sp^3$ -гибридизированная углеродная система не реагирует с нативными биомолекулами. Во-вторых, молекула относительно мала и поэтому может быть подвержена синтетическому включению в биомолекулы.

Предполагается, что  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения квадрициклана с алкенами и алкинами имеют согласованный механизм. Наиболее убедительные экспериментальные доказательства согласованного механизма получены из стереохимических исследований, которые показали, что реакция квадрициклана с *цис*- и *транс*- алкенами дает продукты, которые сохраняют исходную стереохимию [119] (схема I.15). Высокая стереоселективность этих реакций объясняется с точки зрения согласованного, разрешенного по симметрии  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения [119].

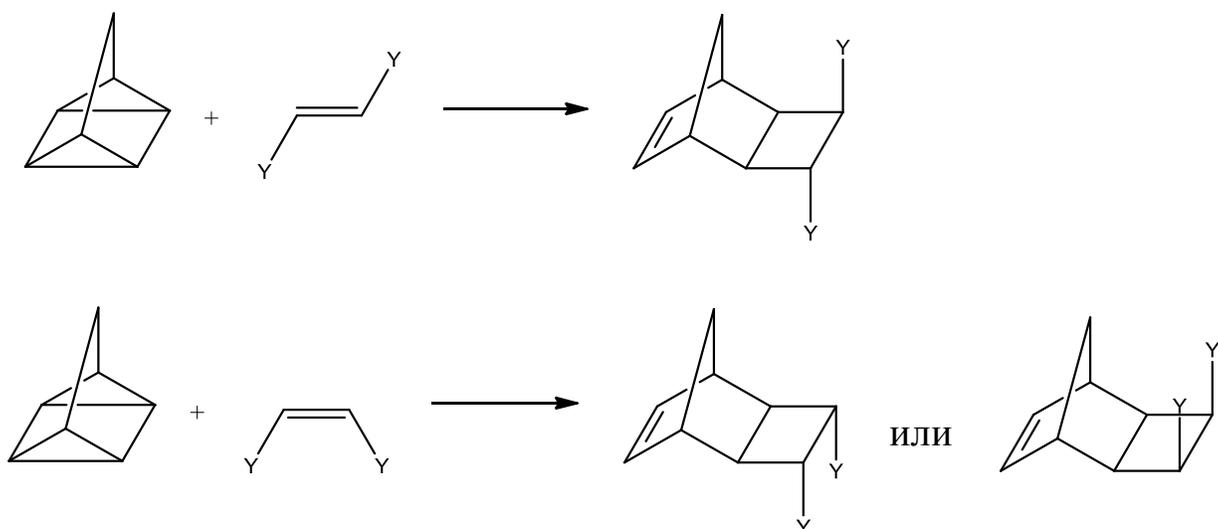


Схема I.15. Сохранение стереохимии  $[2\sigma+2\sigma+2\pi]$ -циклоприсоединения, Y =  $\text{CO}_2\text{R}$  или CN [119].

### 1.8.1 Ускорение реакций $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения при их проведении «на воде» по сравнению с реакциями «в воде»

В группе Б. Шарплесса [120] на примере реакции  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения между квадрицикланом и диметилазодикарбоксилатом были изучены характерные особенности катализа гетерофазной реакции «на воде». Сама реакция была осуществлена группой Лемала (1969 г.) и являлась первой среди присоединения квадрициклана к азотсодержащим соединениям (схема I.16) [121].

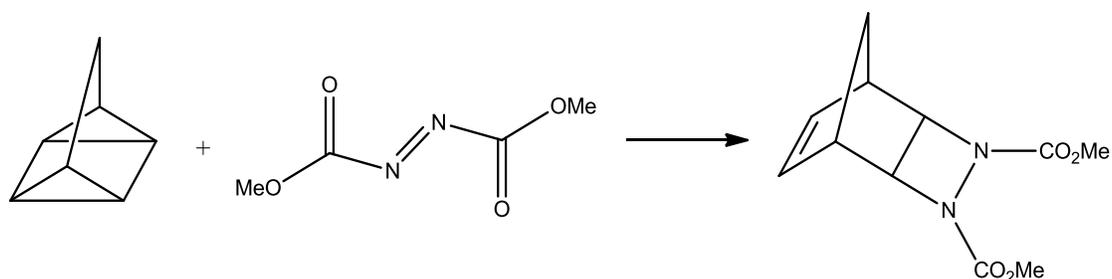


Схема I.16. Реакция  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения между квадрицикланом и диметилазодикарбоксилатом с образованием 1,2-дiazетидинового продукта [121].

Из таблицы I.4 видно, что циклоприсоединение между квадрицикланом (жидкость) и диметилазодикарбоксилатом (жидкость) протекает медленно во всех органических растворителях и даже без растворителя.

Таблица I.4. Особенности катализа «на воде» для реакции  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения между квадрицикланом и диметилазодикарбоксилатом [120].

| Растворитель                         | Концентрация (М) | Время завершения |
|--------------------------------------|------------------|------------------|
| Квадрициклан (Q)                     | 4.53             | 48 ч             |
| Толуол                               | 2                | >120 ч           |
| Этилацетат                           | 2                | > 120 ч          |
| Ацетонитрил                          | 2                | 82 ч             |
| Дихлорметан                          | 2                | 72 ч             |
| Диметилсульфоксид                    | 2                | 36 ч             |
| Метанол                              | 2                | 18 ч             |
| <b>«На воде»</b>                     | <b>4.53</b>      | <b>10 мин</b>    |
| MeOH/H <sub>2</sub> O (1:3)          | 4.53             | 10 мин           |
| MeOH/H <sub>2</sub> O (1:1)          | 4.53             | 10 мин           |
| MeOH/H <sub>2</sub> O (3:1)          | 2                | 4 ч              |
| «На C <sub>6</sub> F <sub>14</sub> » | 4.53             | 36 ч             |
| «На D <sub>2</sub> O»                | 4.53             | 45 мин           |

Значительное уменьшение времени завершения гетерофазной реакции наблюдалось, когда реагенты активно перемешивали с образованием водной эмульсии. В работах Бреслоу [38,39] было показано, что скорость реагентов в гомогенной реакции Дильса-Альдера, растворенных в воде (реакции «в воде»), значительно выше, чем в обычных органических растворителях. Из-за плохой растворимости реагентов в воде, такие измерения возможны лишь для сильно разбавленных растворов. Для концентраций, приведенных в таблице I.4, гомогенность растворов в воде невозможна, однако скорость завершения реакций значительно выше, чем даже в гомогенных растворах и между реагентами (1:1) без

растворителя! В условиях реакции в эмульсии, то есть «на воде», время завершения реакции резко сократилось с 48 часов до десяти минут.

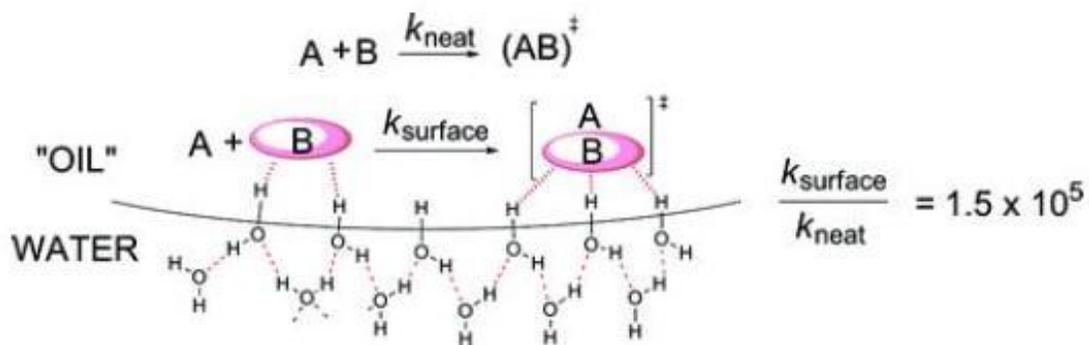


Рисунок I.10. Ускорение реакции при катализе «на воде» [122].

В работе Маркуса [122] предпринята попытка объяснить необычное ускорение такой гетерофазной реакции «на воде» тем, что в водной эмульсии появляются свободные ОН-группы молекул межфазной воды, которые на поверхности раздела фаз образуют Н-связи с заместителями в диенофиле, тем самым активируя его. (рисунок I.10).

## ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 2.1 Реагенты и растворители

Растворители, которые использовались при проведении кинетических и термодинамических измерений, были очищены согласно известным методикам [123-125].

Используемые соединения в данной работе приведены в таблице II.1 с указанными методами синтеза либо производителя, где они были приобретены. Методы очистки соединений указаны, если это требовалось.

Чистоту 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона (**1**) после сублимации проверяли по известным коэффициентам поглощения [126].

Чистоту квадрициклана (**3**) определяли предложенным нами методом его титрования известной концентрации ярко-красного раствора тетрацианоэтилена (**2**) в толуоле, тем самым определяя количество сопутствующего малоактивного прекурсора, норборнадиена, в **3**. Содержание норборнадиена не превышало 3%.

Температуру плавления реагентов и аддуктов определяли при помощи цифрового мелтиметра «Stuart SMP-30» с точностью  $\pm 1$  °C.

Таблица II.1. Исходные реагенты.

| Соединение                                    | Производитель – метод синтеза / очистка реагента | T <sub>пл.</sub> , °C            | T <sub>к.</sub> , °C (P, мм.рт.ст.-если не атм) |
|---|--|----------------------------------|---|
| 1   | 2  | 3                                | 4   |
| 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дион ( <b>1</b> ) | Sigma-Aldrich, 97% / сублимация (100 °C, 100 Па) | 165-170 (разл.)<br>165-170 [127] |   |
| Тетрацианоэтилен ( <b>2</b> )                 | Sigma-Aldrich, 97% / сублимация (100 °C, 100 Па) | 200-201<br>201 [128]             |   |
| Квадрициклан ( <b>3</b> )                     | [129] / [130]                                    |                                  | 108-109   |
| Диадамантилиден ( <b>4</b> )                  | [131] / [132]                                    | 181-183                          |   |

|  |  |                               |          |
|--|--|-------------------------------|----------|
|  |  | 180-183 [131]                 |          |
| 3,4-дигидро-2 <i>H</i> -пиран ( <b>5</b> )   | Sigma-Aldrich, 97% / перегонка                     |                               | 86       |
| $\beta$ -пинен ( <b>6</b> )                  | Sigma-Aldrich, 99%                                 |                               | 165-167  |
| 2-карен ( <b>7</b> )                         | Sigma-Aldrich, 97%                                 |                               | 167-168  |
| 1,2-бензантрацен ( <b>8</b> )                | Sigma-Aldrich, 99%                                 | 157-159                       |          |
| 1,2,5,6-добензантрацен ( <b>9</b> )          | Sigma-Aldrich, 99%                                 | 263-265                       |          |
| 9,10-ди(гидроксиметил)антрацен ( <b>10</b> ) | [133,134] / [134]                                  | >280 (разл.)<br>280 [133,134] |          |
| Малеиновый ангидрид ( <b>11</b> )            | Sigma-Aldrich, 99% / перекристаллизация из бензола | 52.5-53.1<br>52.8 [123]       | 200[123] |
| <i>N</i> -фенилмалеимид ( <b>12</b> )        | [135]  | 88<br>88-89 [135]             |          |
| Диэтилазодикарбоксилат ( <b>13</b> )         | Alfa-Aesar, 97%                                    |                               | 106 / 13 |

В данной работе был проведен синтез 9,10-ди(гидроксиметил)антрацена (**10**) из антрацена в три стадии по известным методикам [133,134] (схема II.1). Выход сырого продукта **10** после конечной стадии составил 98 %. Перекристаллизовывали продукт **10** из этанола с температурой плавления с разложением более 280 °С [136] (лит. 280 °С, [133,134]).

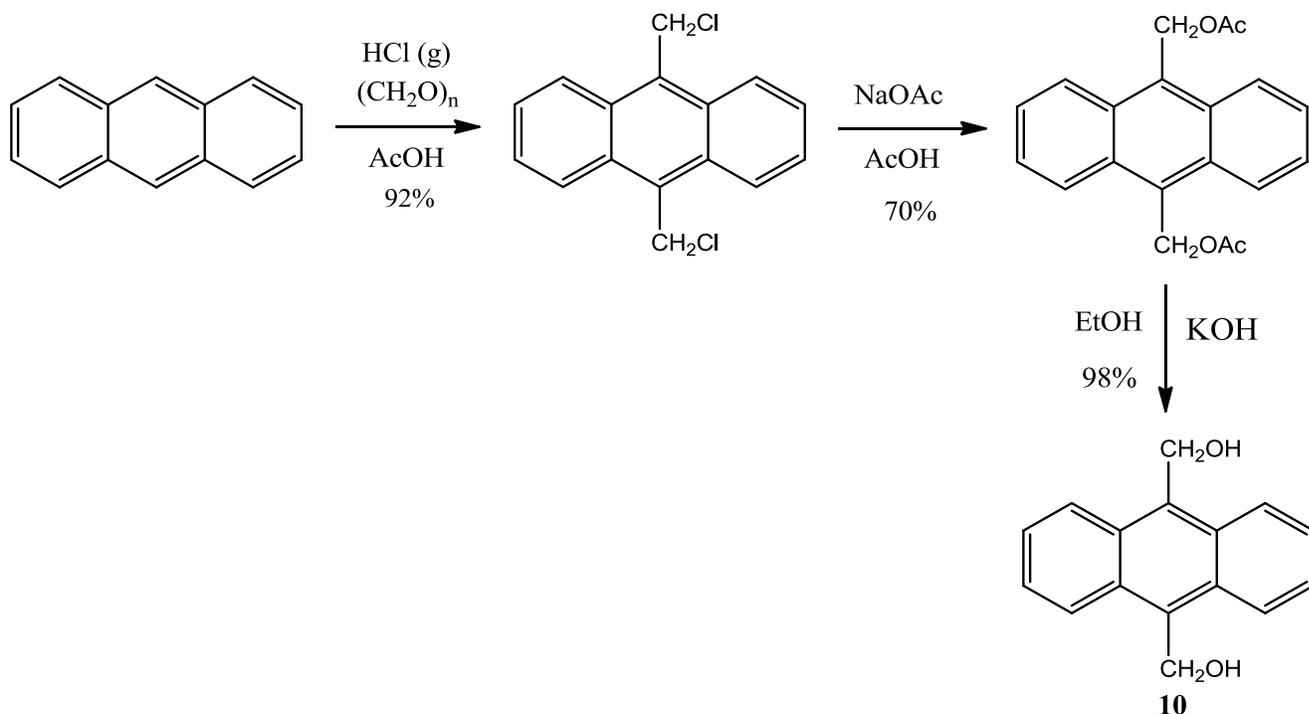


Схема II.1. Синтез 9,10-ди(гидроксиметил)антрацена (**10**).

Кроме того, известным методом [131] из 2-адамантана был синтезирован адамантилиденадамантан или диадамантилиден (**4**) (схема II.2). Выход алкена **4** составил 90% и был очищен хроматографическим методом на колонке с окисью алюминия (элюент - гексан), т. пл. 181-183 (лит. 180-183 °С [132]).

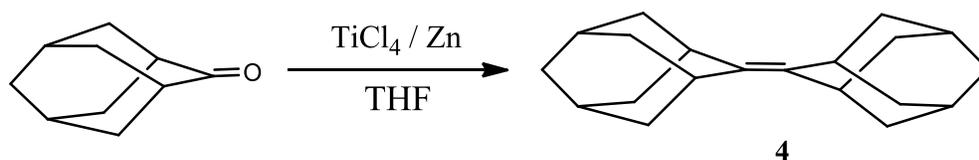


Схема II.2. Синтез диадамантилидена (**4**).

Рентгеноструктурный анализ монокристалла аддукта **25** (схема II.10), полученного в реакции тетрацианоэтилена (**2**) с 3,4-дигидро-2*H*-пираном (**5**), проведен на дифрактометре «Bruker Карра Apex II CCD» при температуре -123°С. Расчет параметров элементарной ячейки выполнен по программе APEX2 [137]. Проведен полуэмпирический учёт поглощения с использованием программы

SADABS [138]. Структура расшифрована с использованием программ SHELXL [139]. Масс-спектры продуктов **16,17** (схема II.5) регистрировали на приборе “Ultra Flex III TOF/TOF”, Bruker Daltonik GmbH (Германия), оснащённом лазером Nd:YAG ( $\lambda=355$  нм, частота 100 Гц), в линейном режиме с регистрацией положительно заряженных ионов. Данные были получены с помощью программы FlexControl.

## 2.2 Кинетические измерения при атмосферном давлении

Данная работа включает в себя кинетические измерения, которые были проведены для процессов  $[4\pi+2\pi]$ -,  $[2\pi+2\pi]$ -,  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения и Альдер-енового синтеза с участием соединений из таблицы II.1.

Скорость не быстрых реакций ( $t_{1/2} > 100$  с) при атмосферном давлении изучали на спектрофотометре Hitachi U-2900 (Япония) (рисунок II.1), имеющем возможность обработки данных на компьютере. Бокс для термостатирования кюветы с раствором, поставляемый с прибором, имел две рабочие стенки и был заменён на изготовленный в лаборатории бокс с пятью рабочими стенками. Благодаря этому температуру рабочего раствора в кварцевой кювете с квадратным профилем ( $1 \times 1 \times 4$  см) с притертой пробкой поддерживали с точностью  $\pm 0.1$  °C.



Рисунок II.1. Спектрофотометр Hitachi U-2900 и кварцевая кювета, используемая для кинетических измерений при атмосферном давлении.

Из-за повышенной скорости реакций с участием 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-диона (**1**) большинство измерений проводили в режиме псевдо-первого порядка при быстром введении второго реагента. Для этого кварцевую кювету с 3 мл раствора

соответствующего диена/ена оставляли в приборе до установки нужной температуры, после чего вводили 100-150 микролитров раствора **1** рассчитанной концентрации. На игле микрошприца крепили тефлоновое кольцо для быстрого перемешивания раствора в кювете. Рабочая концентрация в кювете диенофила **1** была в 10-20 раз меньше, чем диена. Это приводило к малому времени смешения и минимальному возмущению температуры реакционной смеси. Устойчивость диенофила **1** в каждом растворителе контролировали по сохранению оптической плотности **1** во времени. Сильное поглощение **1** в области 530-550 нм, исчезающее в ходе реакции, позволяло надежно следить за скоростью всех изученных реакций с этим реагентом, поскольку остальные участники реакций были прозрачны в указанной области спектра (схемы II.3–II.6).

Скорость ряда быстрых реакций изучали при равных или соизмеримых концентрациях реагентов. В ацетоне и *N,N*-диметилформамиде диенофил **1** медленно реагирует с растворителем, поэтому предварительно определяли скорость этих побочных реакций **1** с растворителем, и эту поправку учитывали при расчете константы скорости ( $k_2$ ) реакций циклоприсоединения.

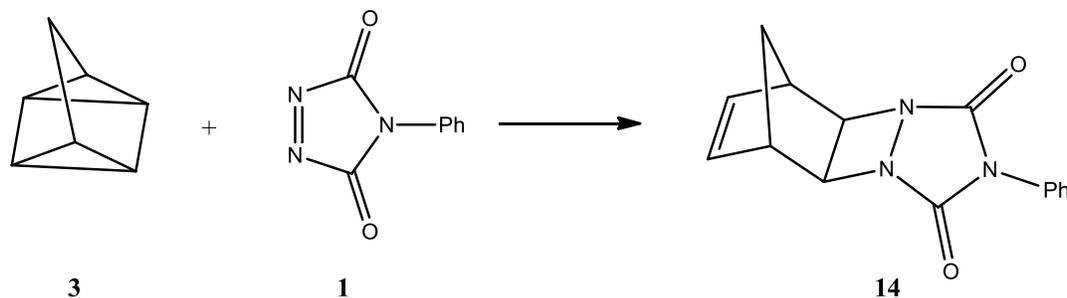


Схема II.3.  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединение квадрициклана (**3**) с 4-фенил-1,2,4-триазиолин-3,5-дионом (**1**). Структура аддукта **14** была доказана в работе [74].

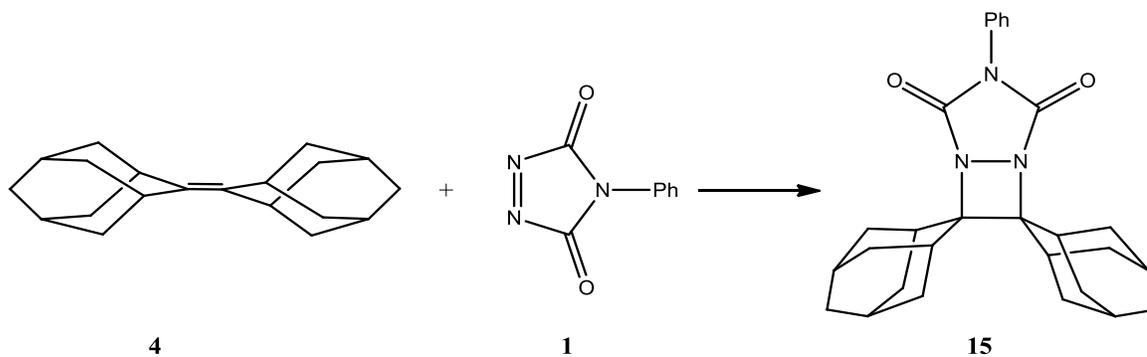


Схема II.4.  $[2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение диадамантилидена (**4**) с 4-фенил-1,2,4-триазиолин-3,5-дионом (**1**). Структура аддукта **15** была доказана в работах [99,100].

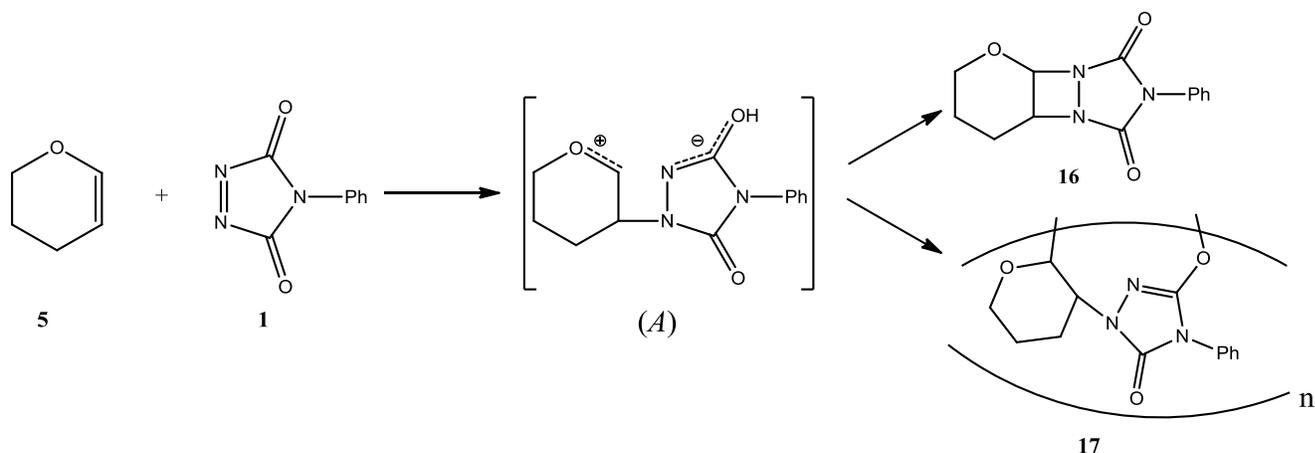


Схема II.5.  $[2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение 3,4-дигидро-2H-пирана (**5**) с 4-фенил-1,2,4-триазиолин-3,5-дионом (**1**) с образованием основного продукта **16** и небольшого количества побочного олигомера (**17**). Структуры **16** и **17** исследованы в работе [103].

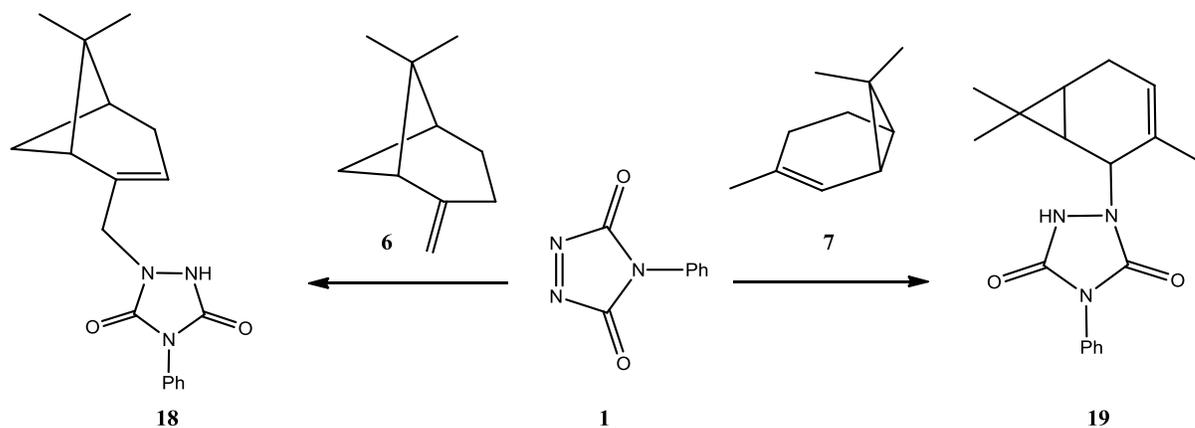


Схема II.6. Альдер-еновый синтез  $\beta$ -пинена (**6**) и 2-карена (**7**) с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом (**1**). Структуры еновых продуктов **18** и **19** доказаны в работе [140].

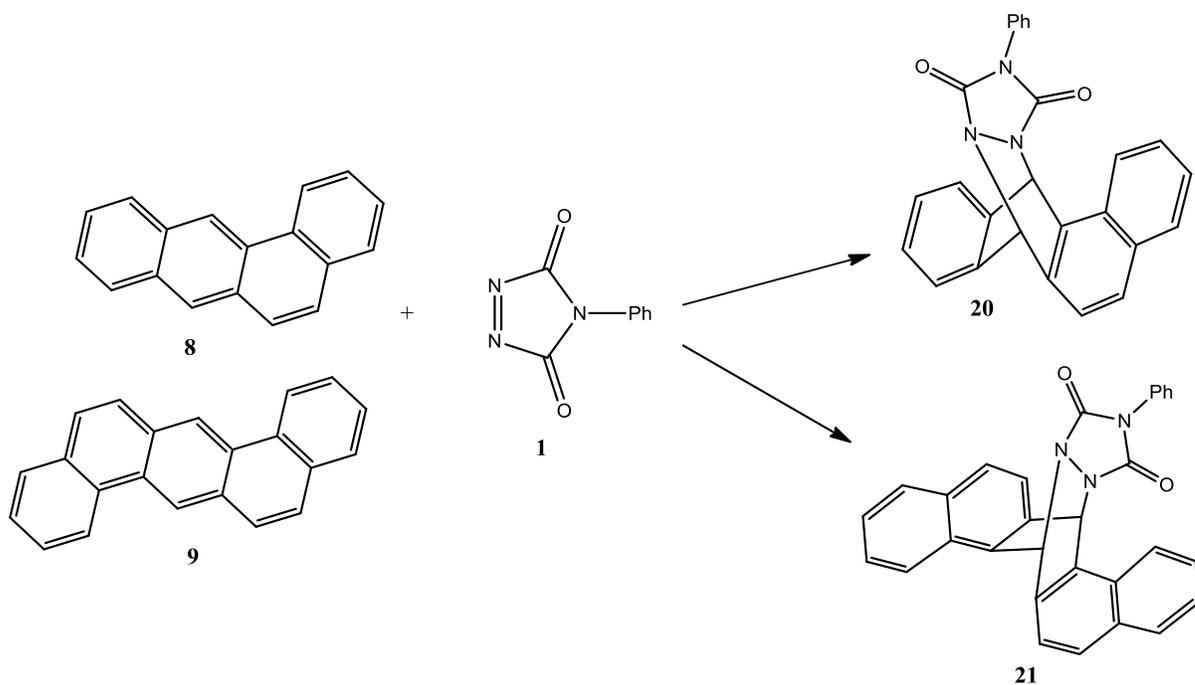


Схема II.7.  $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение бензантрацена (**8**) и дибензантрацена (**9**) с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом (**1**).

За скоростью реакций между квадрицикланом и диенофилами **12** и **13** (схема II.7) следили по изменению оптической плотности этих диенофилов вблизи их максимумов поглощения. Данные реакции проводились в среде чистого

квадрициклана из-за очень низкой скорости реакций. Начальные концентрации данных диенофилов были в 100 раз ниже, чем у квадрициклана.

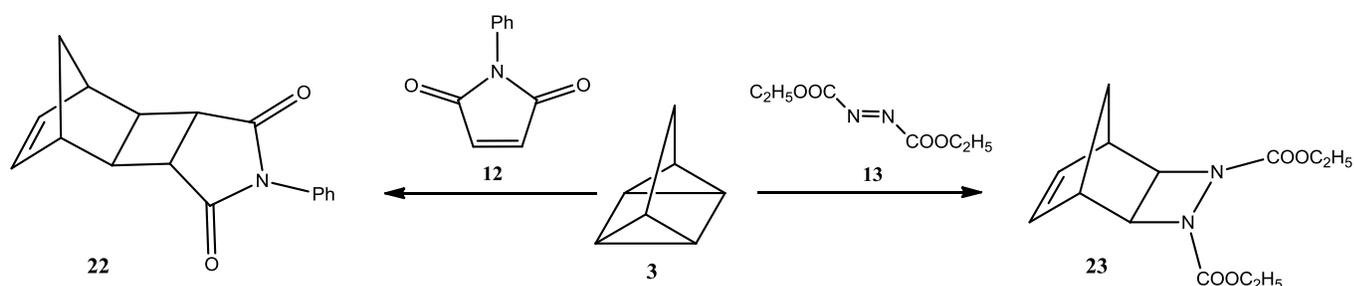


Схема II.8.  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединение квадрициклана (3) с *N*-фенилмалеимидом (12) и диэтилазодикарбоксилатом (13). Структуры аддуктов 22 и 23 доказаны в работах [121,141].

Скорость реакции 9,10-ди(гидроксиметил)антрацена (10) с малеиновым ангидридом (11) изучали в условиях псевдо-первого порядка, наблюдая изменение поглощения диена 10.

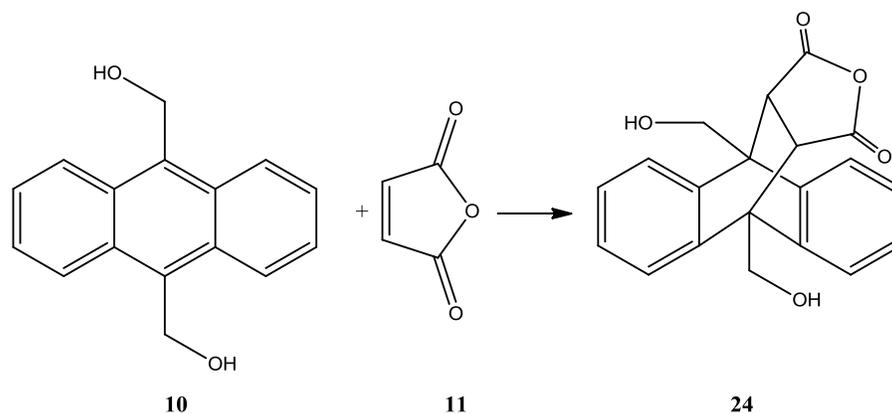


Схема II.9.  $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение между 9,10-ди(гидроксиметил)антраценом (10) и малеиновым ангидридом (11). Структура аддукта 15 была доказана в работе [142].

За скоростью реакции 3,4-дигидро-2*H*-пирана (5) с тетрацианоэтиленом следили по изменению поглощения цветного комплекса между реагентами при 10-

тикратном избытке **5**, а в толуоле – по изменению поглощения  $\pi,\pi$ -комплекса тетрацианоэтилена с растворителем. Кинетику реакции бензантрацена (**8**) с тетрацианоэтиленом изучали по изменению поглощения бензантрацена (380–400 нм), кроме реакции в толуоле. Ретро реакцию **26**→**2**+**8** (Схема II.4) проводили в присутствии квадрициклана (**3**), который очень быстро ( $k_2 = 104.4 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ ) и необратимо ( $\Delta H_{\text{r-n}} = -236.6 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ ) связывает диенофил **2**.

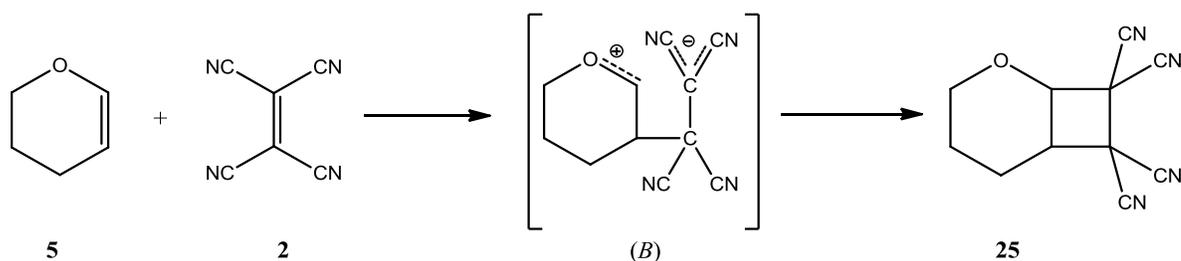


Схема II.10.  $[2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение 3,4-дигидро-2H-пирана (**5**) с тетрацианоэтиленом (**2**). Структура аддукта **25** доказана в этой работе методом РСА [143].

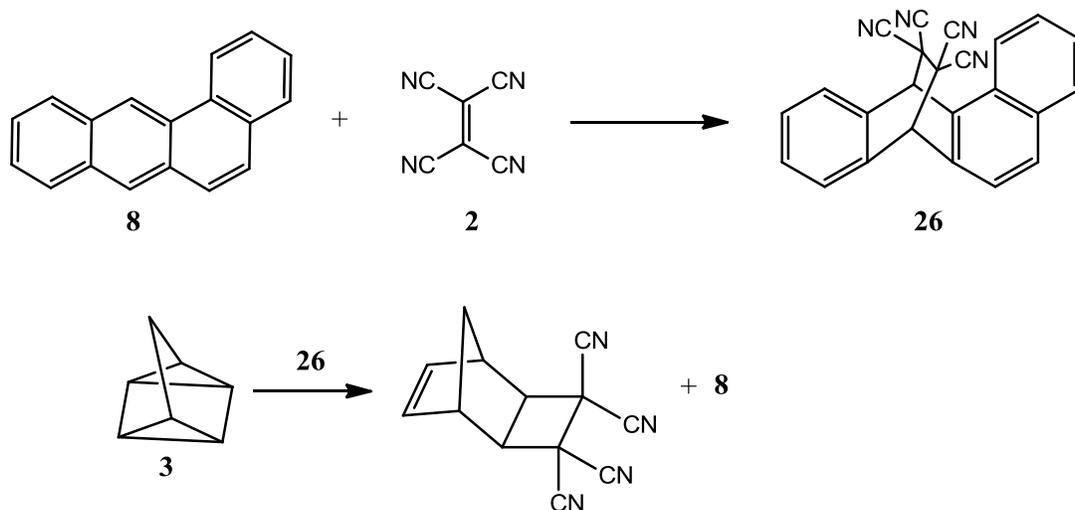


Схема II.11.  $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение бензантрацена (**8**) с тетрацианоэтиленом (**2**) и распад аддукта **26** в присутствии квадрициклана (**3**).

Для измерения скорости быстрой реакции квадрициклана с тетрацианоэтиленом (схема II.12) при атмосферном давлении в этой работе

требовался другой подход в определении константы скорости. Кинетику этой реакции изучали на спектрофотометре Varian Cary 50 Bio с приставкой остановленного потока “Applied photophysics RX2000” (рисунок II.2).

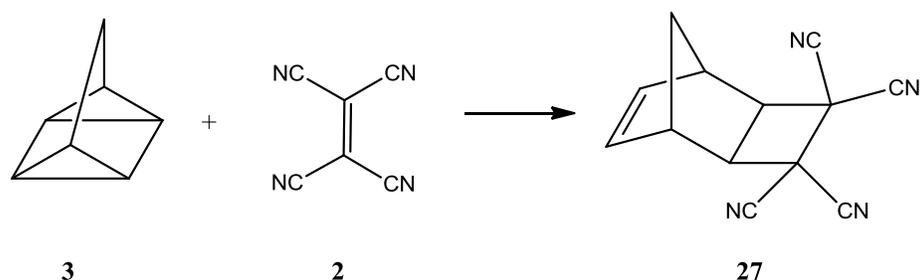


Схема II.12.  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединение квадрициклана (**3**) с тетрацианоэтиленом (**2**). Структура аддукта **27** была доказана в работе [111].



Рисунок II.2. Спектрофотометр Varian Cary 50 Bio (США) с приставкой Applied photophysics «RX2000».

За скоростью реакции  $2+3\rightarrow 27$  в толуоле следили по изменению поглощения  $\pi,\pi$ -комплекса тетрацианоэтилена с толуолом ( $\lambda=402$  нм,  $3/2>15$ ). Линейные зависимости  $\ln(D_t)$  vs  $t$  сохранялись до завершения реакции не менее чем на 95%.

Константы скорости реакций, полученные в условиях псевдо-первого порядка, рассчитывали из величины тангенса угла наклона прямой  $\ln(D_t)$  vs  $t$  (рисунок II.3, а) с учетом концентрации вещества, взятого в избытке. Константы скорости в условиях равных концентраций находили из величины тангенса угла наклона прямой  $(D_0-D_t)/C_0 \cdot D_t$  vs  $t$ . Константы скорости в условиях соизмеримых

концентраций находили из величины тангенса угла наклона прямой  $(1/(C_{01}-C_{02})) \cdot \ln(C_{02} \cdot C_{t1}/C_{01} \cdot C_{t2})$  vs  $t$ .

Для расчетов и определения ошибок все экспериментальные данные вводили в программу *Excel* или *Origin*.

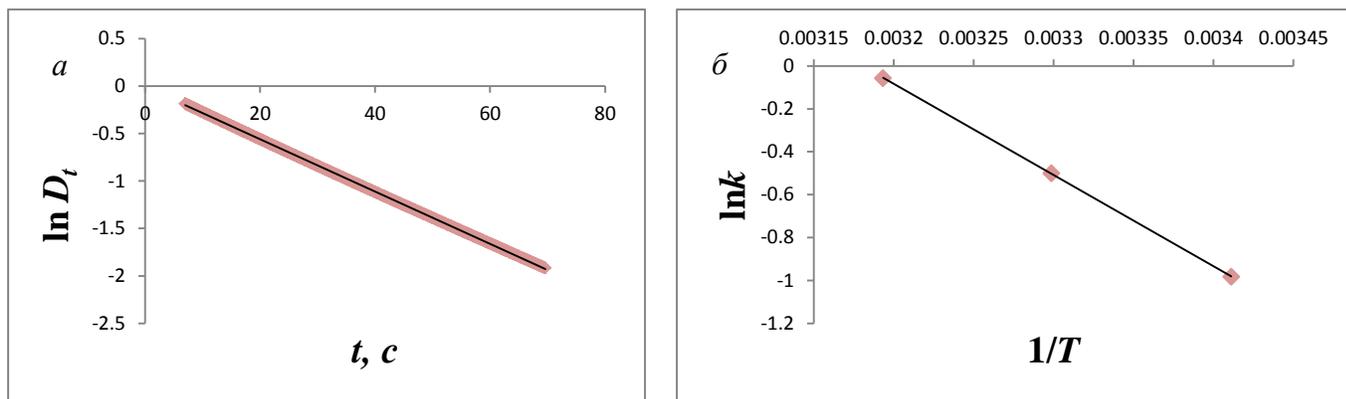


Рисунок П.3. Кинетические данные для реакции  $\beta$ -пинена с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом в толуоле: а) Кинетика реакции при 30 °С ( $R^2 = 0.9998$ ); б) Зависимость логарифма константы скорости от обратной температуры ( $R^2 = 0.9999$ ).

Энергию активации всех изученных реакций определяли по тангенсу угла наклона зависимости логарифма константы скорости от обратной температуры (рисунок П.2, б):

$$\ln(k_2) = \ln(A) - \frac{E_a}{R} \cdot \frac{1}{T} \quad (\text{П.1})$$

где  $E_a/R$  есть тангенс угла наклона прямой  $\ln k$  vs  $1/T$ .

Энтальпия  $\Delta H^\ddagger$  / кДж·моль<sup>-1</sup> и энтропия  $\Delta S^\ddagger$  / Дж·моль<sup>-1</sup>·К<sup>-1</sup> активации были рассчитаны по известным соотношениям:

$$\Delta H^\ddagger = E_a - R \cdot T \quad (\text{П.2})$$

$$\Delta S^\ddagger = R \ln(k) + \frac{E_a}{T} - 253.224 \quad (\text{П.3})$$

Используя программу *Origin* были определены относительные стандартные ошибки для констант скорости, которые не превышали  $\pm 3\%$ , для энтальпии активации  $\pm 2$  кДж·моль<sup>-1</sup> и для энтропии активации  $\pm 6$  Дж·моль<sup>-1</sup>К<sup>-1</sup>.

### 2.3 Кинетические измерения при повышенном давлении

При изучении влияния высокого гидростатического давления на скорость реакций также использовался метод спектрофотометрии (рисунок II.4, II) с использованием кюветы переменного объема, расположенной внутри бомбы высокого давления с сапфировыми окнами (рисунок II.4, I). Повышенное давление создавали при помощи мультипликатора HP-500 (рисунок II.4, I) подкачкой дистиллированной воды.



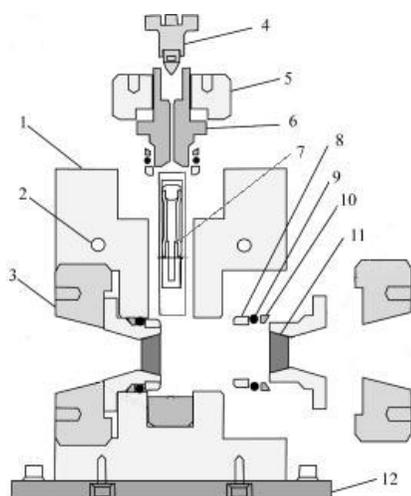
I



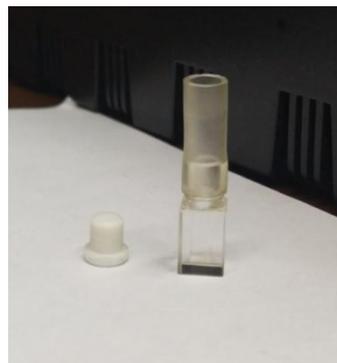
II

Рисунок II.4. I) Мультипликатор давления HP-500 (Syn Corporation, Kyoto, Япония); II) Спектрофотометр Scinco S-3100 (Корея) с бомбой высокого давления.

Кварцевая кювета (0.4×0.4 см) соединенная с эластичной инертной к растворителям трубкой (Kalrez tube). Посредством такой трубки достаточно просто передавать и выравнивать давление снаружи и внутри кюветы используя прямую подкачку от мультипликатора, поскольку происходит прогибание трубки и сжатие рабочего раствора внутри кюветы.



I



II

Рисунок II.5. I. Схематическое изображение бомбы высокого давления: 1 – корпус бомбы; 2 – отверстия для циркуляции воды; 3 – прижимная гайка сапфирового окна; 4 – игольчатый клапан; 5 – верхняя гайка; 6 – муфта; 7 – кювета переменного объёма,  $l = 4$  мм; 8,9,10 – прокладки; 11 – сапфировое окно; 12 – основание спектрофотометра, на фиксаторы которого устанавливается бомба. II. Изображение кварцевой кюветы с полимерной трубкой (Kalrez tube).

Условия слежения за скоростью реакций по изменению поглощения реагентов или комплексов между реагентами при повышенном гидростатическом давлении были аналогичны измерениям на спектрофотометре Hitachi U-2900 при атмосферном давлении. Спектрофотометр Scinco S-3100 позволяет следить за изменением поглощения реакционной смеси под выбранным давлением во времени одновременно на трех длинах волн, что уменьшает ошибку измерений. Температура для всех измерений была  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , которую поддерживали в бомбе путем прокачки антифриза из термостата. Сама бомба снабжена контролем температуры внутри её.

Расчет констант скорости при повышенном давлении для реакций в условиях большого избытка одного реагента (псевдо-первый порядок) проводили, как и при обычном давлении, из зависимости  $\ln(D_t)$  vs  $t$ . Однако соотношения, применяемые при обычном давлении для реакций с равными или соизмеримыми концентрациями,

требуют знания коэффициента экстинкции вещества, по которому проводится мониторинг. Его значение при повышении давления всегда изменяется из-за, как правило, батохромного смещения полосы поглощения и дополнительно из-за повышения концентрации из-за сжатия растворителя и увеличения числа молекул на пути луча. Для этого дополнительно проводили калибровочные измерения.

Значение объема активации ( $\Delta V_{\text{exp}}^\ddagger$ ) реакций было рассчитано из зависимости  $\ln(k_p/k_{p=1})$  vs  $P$  по данным о константах скорости при 1 и 1000 бар, применяя ранее предложенное [35] соотношение (I.7).

Далее скорректированное значение объема активации ( $\Delta V_{\text{corr}}^\ddagger$ ) рассчитывали с учетом сжимаемости растворителя и изменения концентрации при сжатии:

$$\Delta V_{\text{corr}}^\ddagger = \Delta V_{\text{exp}}^\ddagger + n-1 \cdot \beta_T \cdot R \cdot T \quad (\text{II.4})$$

Здесь  $n$  – порядок реакции,  $\beta_T$  – изотермический коэффициент сжимаемости растворителя,  $R$  – газовая константа ( $83,14 \text{ см}^3 \cdot \text{бар} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$ ),  $T = 298 \text{ К}$ .

## 2.4 Измерения тепловых эффектов

При получении данных об энтальпии изученных в этой работе реакций, использовали два типа калориметра.

1. Калориметр типа Арнетта-Роджерса (рисунок II.6), сконструированный в нашей лаборатории, применяли для измерения энтальпии быстрых реакций, таких как реакции 4-фенил-1,2,4-триазиолин-3,5-диона (**1**) с соединениями **3**, **5**, **6**, **7** (таблица II.1) и реакции тетрацианоэтилена (**2**) с квадрицикланом (**3**).

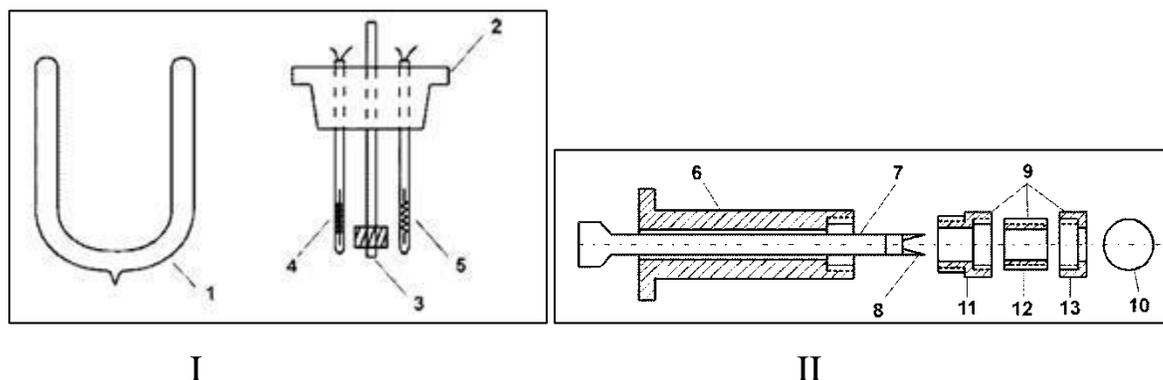


Рисунок II.6. I - калориметрическая ячейка: 1 - сосуд Дьюара; 2 - тефлоновая крышка; 3 - мешалка; 4 - термистор; 5 – резистор. II - устройство для ввода растворимого вещества в калориметрическую ячейку: 6 - тефлоновый корпус шприца; 7 - тефлоновый шток с двумя режущими лезвиями (8); 9 - сборный металлический контейнер для вещества; 10 - тефлоновая пленка; 11, 13 - прижимные гайки; 12 - цилиндр с резьбой и полированными торцами.

Принцип работы калориметра основан на том, что изменение температуры в одной из ячеек в результате проведения калибровки, растворения или реакции приводит к изменению сопротивления соответствующего измерительного термистора. Изменение разности потенциалов на диагонали моста Кристи-Уинстона пропорционально изменению температуры в калориметрической ячейке, а значит и величине теплового эффекта растворения введенного вещества. Эта пропорциональность надежно выполняется, поскольку изменения температуры в сосуде калориметра не более 0.1 °С. Для определения коэффициента пропорциональности проводили калибровки, т.е. измеряли изменение разности потенциалов при введении в калориметрическую ячейку точно измеренного количества тепла. Калибровки проводили электрическим способом подачей на калибровочный нагреватель (сопротивление 100.0 Ом) стабилизированного напряжения (6.000±0.005 В).

Тепловой эффект ( $Q_c$ ) от калибровки определяли по уравнению II.5:

$$Q_c = \frac{U^2 \cdot t}{R} \quad (\text{II.5})$$

где  $U$  – падение напряжения на нагревателе (В),  $t$  – время нагрева (сек),  $R$  – сопротивление нагревателя (100 Ом).

Из калибровок определяли коэффициент калибровки ( $K / \text{Дж} \cdot \text{мм}^{-1}$ ) по формуле II.6 и вычисляли его среднее значение ( $K_{\text{ср}}$ ). Для определения коэффициента калибровки ( $K_{\text{ср}}$ ) проводили не менее трех измерений.

$$K = \frac{Q_c}{h_{уст}}, \quad (\text{II.6})$$

Тепловой эффект процесса рассчитывали по формуле II.7:

$$Q = \frac{K_{cp} \cdot M_A \cdot h_{уст}}{a},$$

(II.7)

где  $h_{уст}$  – истинная высота подъема калориметрической кривой при введении в растворитель растворяемого соединения (мм),  $M_A$  – молекулярный вес растворяемого вещества,  $a$  – навеска растворяемого соединения.

Полный тепловой эффект реакции складывается из теплоты процесса, определенной экспериментально, и теплоты растворения добавляемого компонента:

$$\Delta H_{r-n} = Q - \Delta H_{sol} \quad (\text{II.8})$$

Теплоты растворения кристаллов 4-фенил-1,2,4-триазилин-3,5-диона в различных растворителях были определены ранее [71,144].

В качестве примера приведены результаты термохимических измерений реакции **2+3→27** в 1,4-диоксане (таблица II.2). С учетом теплоты растворения тетрацианоэтилена в 1,4-диоксане ( $4.3 \pm 0.2$  кДж/моль), тепловой эффект реакции был определен по формуле II.8 и равен  $-236.6 \pm 1.0$  кДж/моль.

Таблица II.2 Калориметрические данные для реакции квадрициклана (**3**) с тетрацианоэтиленом (**2**) в 1,4-диоксане при 25 °С:  $a$  – навеска тетрацианоэтилена, мг;  $Q$  – наблюдаемый тепловой эффект, Дж; наблюдаемая ( $\Delta H^*$ ) и энтальпия реакции в растворе ( $\Delta H_{r-n}$ ), кДж/моль [130].

| № | $a$     | $Q$   | $\Delta H^*$ | $\Delta H_{r-n}$ |
|---|---------|-------|--------------|------------------|
| 1 | 0.01391 | 25.37 | -233.6       | -237.9           |
| 2 | 0.01536 | 27.90 | -232.7       | -237.0           |
| 3 | 0.01882 | 34.11 | -232.2       | -236.5           |

|   |         |       |        |        |
|---|---------|-------|--------|--------|
| 4 | 0.02663 | 47.98 | -230.8 | -235.1 |
|---|---------|-------|--------|--------|

2. Энтальпии более медленных реакций  $1+4 \rightarrow 15$ ,  $1+8 \rightarrow 20$  и  $2+5 \rightarrow 25$  определяли с использованием модульной многоканальной микрокалориметрической системы «ТАМ III» (США) (рисунок II.7).



Рисунок II.7. Калориметрическая система ТАМ III (США).

Этот калориметр содержит изопериболическую калориметрическую ячейку из стекла объемом 25 мл, оснащенную золотой мешалкой, нагревателем и термистором. Ячейка заполняется раствором, заранее определенного участника реакции. Далее после примерно 1 часа термостатирования проводили калибровки с помощью подачи известного количества тепла через нагреватель. Затем с помощью автоматического дозатора (шприца с электронным управлением подачи) в ячейку вводили порции раствора второго участника реакции по 60-80 мкл. Время между вводами превышало время завершения изучаемой реакции более чем на 99,9%. В последовательных измерениях получали значения энтальпии реакции (около 7 значений), которые приводили к среднему значению  $\Delta H_{(cp)}$ .

## 2.5 Измерение объемов реакций

Объемы реакций можно определить по разности парциальных мольных объемов продуктов и реагентов:

$$\Delta V_{r-n} = \sum V_p - \sum V_r \quad (\text{II.9})$$

Недостатком такого метода является необходимость в выделении и очистке всех участников реакции и довольно большая ошибка значения объема реакции,  $\pm 1-2 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ , обусловленная разностью больших величин парциальных мольных объемов. Подобная проблема возникает при определении энтальпии реакции по разности энтальпий образования участников реакции. Значение объема реакции можно определить и другим методом.

Наиболее точным и удобным является кинетический метод определения объема реакции. В данной работе были использованы как первый, так и преимущественно второй метод.

Определение объема реакции кинетическим методом заключается в построении зависимости между плотностью раствора и концентрацией образующегося аддукта. Для реакции общий объем раствора с реагентами  $A$  и  $B$  и аддуктом ( $A\delta\delta$ ) можно выразить уравнениями II.10 и II.11:

$$V_{(t)} = V_s + (C_A^0 - C_{A\delta\delta,t}) \cdot V_A + (C_B^0 - C_{A\delta\delta,t}) \cdot V_B + C_{A\delta\delta,t} \cdot V_{A\delta\delta} \quad (\text{II.10})$$

$$V_{(t)} = [V_s + (C_A^0 \cdot V_A + C_B^0 \cdot V_B)] + C_{A\delta\delta,t} (V_{A\delta\delta} - V_A - V_B) = V_{(t=0)} + C_{A\delta\delta,t} \cdot \Delta V_{r-n} \quad (\text{II.11})$$

Здесь  $V_{(t=0)}$  и  $V_{(t)}$  - объемы раствора в начальный и текущий момент времени реакции,  $V_s$  - объем растворителя,  $V_A$ ,  $V_B$  и  $V_{A\delta\delta}$  - парциальные мольные объемы реагентов ( $A$ ) и ( $B$ ) и продукта их реакции ( $A\delta\delta$ ),  $C_A^0$ ,  $C_B^0$  и  $C_{A\delta\delta,t}$  - исходные молярные концентрации реагентов и концентрация продукта реакции в момент времени ( $t$ ),  $\Delta V_{r-n}$  - объем реакции.

Уравнение II.12, полученное из II.11 при делении на массу раствора, более удобно при измерении плотности раствора реакционной смеси в ходе реакции. Текущую концентрацию аддукта в момент измерения плотности раствора рассчитывали по кинетическим данным. Текущие значения плотности реакционной смеси получены с помощью прецизионного ( $\pm 2 \cdot 10^{-6} \text{ г} \cdot \text{см}^{-3}$ ) плотномера Anton Paar, DSA 5000M (Австрия) при  $25 \pm 0.002 \text{ }^\circ\text{C}$ .

$$\frac{1}{d_{(t)}} = \frac{1}{d_{(t=0)}} + \frac{C_{Add,t} \cdot \Delta V_{r-n}}{(1000 \cdot d_{(t=0)})} \quad (\text{II.12})$$

С помощью шприца заправляли реакционную смесь известной концентрации участников реакции в резонирующую трубку плотномера и включали таймер. Закрывали входное и выходное отверстие и после выхода температуры на рабочий режим проводили измерения плотности и времени реакции.

Пример полученной зависимости удельного объема реакции от концентрации аддукта приведен на рисунке II.8.

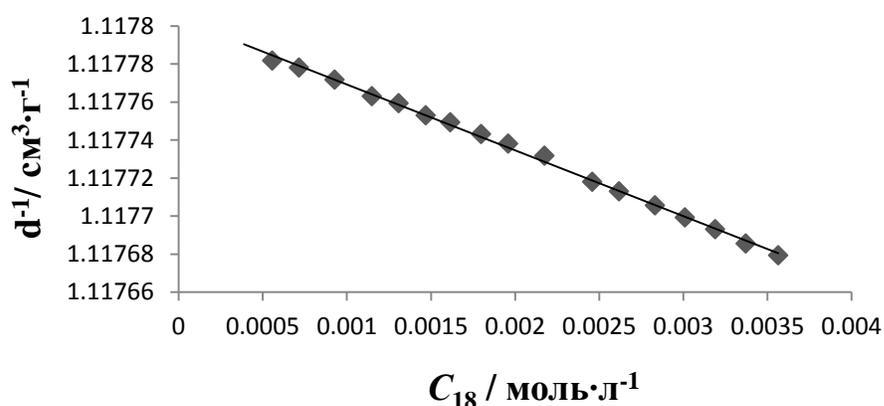


Рисунок II.8. Соотношение между удельным объемом раствора ( $d^{-1}/\text{см}^3 \cdot \text{г}^{-1}$ ) и концентрацией аддукта ( $C_{18}/\text{моль} \cdot \text{л}^{-1}$ ) для Альдер-еновой реакции  $\beta$ -пинена с 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дионом ( $R^2=0.998$ ).

Линейные зависимости  $1/d_{(t)}$  vs  $C_{Add}$  наблюдали для всех измерений с конверсией до 85–95% (рисунок II.8).

## 2.6 Определение константы равновесия

При определении константы равновесия был применен следующий метод. В кварцевую кювету, к которой через переходные спаи была припаяна легкоплавкая трубка из молибденового стекла, загружали раствор с 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дионом (**1**) и диадамантилиденом (**4**) в толуоле, которую потом запаивали. Расчеты констант равновесия проведены по данным о поглощении **1** после 3-4 часов прогрева

кюветы в темноте при 70.0 и 80.0 °С с учетом коэффициента экстинкции **1**, равным  $245 \text{ M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$  при 540 нм в толуоле.

1.  $T = 70 \text{ °C}$ ,  $C_{\infty} = 4.5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ;  $C_{01} = C_{04} = 0.0132 \text{ M}$ ;  $K = 6.2 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ ;

2.  $T = 80 \text{ °C}$ ,  $C_{\infty} = 6.7 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ;  $C_{01} = C_{04} = 0.0132 \text{ M}$ ;  $K = 2.7 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ .

## ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 3.1 Кинетика $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона и тетрацианоэтилена с 1,2-бенз- и 1,2,5,6-добензантраценом [145]

$\pi$ -Акцепторные свойства 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона (**1**) довольно умеренные ( $E_A \sim 1.0$  эВ) [34] и заметно уступают тетрацианоэтилену (**2**) ( $E_A = 2.88$  эВ) [146]. С другой стороны, энергия разрыва связи N=N (418) намного меньше, чем связи C=C (611 кДж·моль<sup>-1</sup>) [147], что может быть основной причиной очень высокой активности **1**. Таким образом, реакции Дильса-Альдера с участием диенофила **1** обычно протекают быстро, и значительно превосходя в активности структурный аналог с реакционным центром C=C *N*-фенилмалеимид (на 5-6 порядков) с различными диенами. Это особенно важно для реакций с участием высоко сопряженных и малоактивных диенов.

В этой связи появляется уверенность, что присутствие двух наиболее активных диенофилов тетрацианоэтилена и 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона, способствует быстрому захвату очень пассивных 1,3-диенов в растворе, полимерах и биологических объектах. Тем не менее, важным условием протекания таких процессов является не только скорость реакции, но и образование стабильного аддукта реакции. Поэтому в данной работе изучена возможность использования  $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения с этими диенофилами в качестве улавливания таких канцерогенных диенов, как 1,2-бензантрацен (**8**), 1,2,5,6-добензантрацен (**9**) и нейтрализации их путем превращения в аддукты, теряющие канцерогенные свойства. Ранее подобный эффект был доказан в отношении близкого диена, 7,12-диметилбензантрацена, вызывающего онкологию у грызунов, где путем обработки *N*-этилмалеимидом наблюдается успешное снижение опухоли [148].

Нами получены первые кинетические данные для реакции Дильса-Альдера 1,2-бенз- и 1,2,5,6-добензантрацена с тетрацианоэтиленом и 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом в интервале температур в серии растворителей (таблица III.1). Интересно

было проследить, как влияет растворитель на скорость реакции с участием этих ароматических диенов **8** и **9**.

Таблица III.1. Константы скорости ( $k_2$  / л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>), энтальпии ( $\Delta H^\ddagger$  / кДж·моль<sup>-1</sup>), энтропии активации ( $-\Delta S^\ddagger$  / Дж·моль<sup>-1</sup>·К<sup>-1</sup>), свободные энергии активации ( $\Delta G^\ddagger$  / кДж моль<sup>-1</sup>) и энтальпии реакции ( $\Delta H_{r-n}$  / кДж·моль<sup>-1</sup>) для реакций 1,2-бензантрацена с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом (**1+8**→**20**), 1,2-бензантрацена с тетрацианоэтиленом (**2+8**→**26**), и 1,2,5,6-добензантрацена с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом (**1+9**→**21**) в ряду растворителей [145].

| Растворитель   | $E_T(30)$ | T, °C | $k_2$                               | $\Delta H^\ddagger$   | $-\Delta S^\ddagger$  | $\Delta G^\ddagger$<br>(25 °C) | $\Delta H_{r-n}$<br>(25 °C) |
|----------------|-----------|-------|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| <b>1+8→20</b>  |           |       |                                     |                       |                       |                                |                             |
| 1,2-Дихлорэтан | 41.3      | 15    | 0.0586                              | 36                    | 144                   | 79                             | -73 <sup>b</sup>            |
|                |           | 25    | 0.105                               |                       |                       |                                |                             |
|                |           | 35    | 0.165                               |                       |                       |                                |                             |
| Толуол         | 32.4      | 15    | 0.0112                              | 44                    | 128                   | 83                             | —                           |
|                |           | 25    | 0.0214                              |                       |                       |                                |                             |
|                |           | 35    | 0.0398                              |                       |                       |                                |                             |
| Ацетонитрил    | 45.6      | 15    | 0.0161                              | 45                    | 123                   | 82                             | —                           |
|                |           | 25    | 0.0320                              |                       |                       |                                |                             |
|                |           | 35    | 0.0580                              |                       |                       |                                |                             |
| <b>1+9→21</b>  |           |       |                                     |                       |                       |                                |                             |
| 1,2-Дихлорэтан | 41.3      | 35    | 0.00530                             | —                     | —                     | 89                             | —                           |
| <b>2+8→26</b>  |           |       |                                     |                       |                       |                                |                             |
| 1,2-Дихлорэтан | 41.3      | 15    | 0.0170<br>0.0124·10 <sup>-3 a</sup> | 40<br>95 <sup>a</sup> | 138<br>9 <sup>a</sup> | 69                             | -54.5 <sup>c</sup>          |
|                |           | 25    | 0.0318<br>0.0501·10 <sup>-3 a</sup> |                       |                       |                                |                             |
|                |           | 35    | 0.0540<br>0.0173·10 <sup>-2 a</sup> |                       |                       |                                |                             |
| Толуол         | 32.4      | 15    | 0.000705                            | 51                    | 131                   | 90                             | —                           |

|             |      |    |         |    |     |    |   |
|-------------|------|----|---------|----|-----|----|---|
|             |      | 25 | 0.00143 |    |     |    |   |
|             |      | 35 | 0.00280 |    |     |    |   |
| Ацетонитрил | 45.6 | 15 | 0.0183  | 36 | 152 | 82 | — |
|             |      | 25 | 0.0297  |    |     |    |   |
|             |      | 35 | 0.0526  |    |     |    |   |

<sup>a</sup> Данные для обратной реакции; <sup>b</sup> Данные калориметрических измерений; <sup>c</sup> Разность энтальпий активации прямой и обратной реакции.

Установлено, что константы скорости изополярного  $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 1,2-бензантрацена с тетрацианоэтиленом и 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом в ацетонитриле очень близки, однако эта же реакция в  $\pi$ -донорном толуоле протекает уже в 30 раз быстрее с диенофилом **1**. Это связано с тем, что тетрацианоэтилен резко теряет свою активность в ароматических растворителях из-за комплексообразования с растворителем.

Наблюдается значительное уменьшение скорости реакции 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона с 1,2,5,6-добензантраценом ( $5.30 \cdot 10^{-3} \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ ) по сравнению с реакцией с 1,2-бензантраценом ( $0.165 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ ) в соответствии с изменением энергии сопряжения бенз- и добензантрацена. Скорость реакции тетрацианоэтилена с добензантраценом определить не удалось из-за низкой стабильности аддукта в растворе.

Несмотря на умеренную экзотермичность реакции 1,2-бензантрацена с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом ( $\Delta H_{\text{r-n}} = -73.0 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ ), для реакции с тетрацианоэтиленом пониженная энтальпия реакции ( $\Delta H_{\text{r-n}} = -54.6 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ ) соответствует малой, но ещё достаточной стабильности аддукта **26** в растворе.  $[4\pi+2\pi]$ -Циклоприсоединение канцерогенных диенов (**8,9**) с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом протекает довольно быстро и с образованием достаточно устойчивых аддуктов. Тетрацианоэтилен в этих реакциях не обладает таким благоприятным сочетанием кинетических и равновесных характеристик.

Полученные нами данные позволяют заключить, что только аза-диенофил **1** оказался пригодным для нейтрализации канцерогенных диенов (**8,9**) [145].

Объемные изменения при образовании аддуктов рассмотренных реакций удобнее было изучить на примере реакции бензантрацена с 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дионом, которая протекает с высокой конверсией и необратимо. Для этого была измерена скорость реакции **1+8**→**20** (таблица III.2) при атмосферном давлении  $k_2 = (2.04 \pm 0.02) \cdot 10^{-2}$  и при 1000 бар  $k_2 = (5.61 \pm 0.07) \cdot 10^{-2}$  л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup> в толуоле при 25 °С. Получено экспериментальное  $\Delta V_{\text{exp}}^{\ddagger} = -28.8 \pm 0.8$  (уравнение I.7), а с учетом поправки на сжимаемость растворителя значение объема активации  $\Delta V_{\text{corr}}^{\ddagger} = -26.5 \pm 1.0$  см<sup>3</sup>·моль<sup>-1</sup> (уравнение II.4).

Таблица III.2. Экспериментальное ( $\Delta V_{\text{exp}}^{\ddagger} / \text{см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ ) и скорректированное ( $\Delta V_{\text{corr}}^{\ddagger} / \text{см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ ) значения объема активации реакции 1,2-бензантрацена с 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дионом (**1+8**→**20** в толуоле при 25 °С).

| $k_{p=1000}/k_{p=1}$ | $[\partial \ln k_p / \partial p]_{p=1 \text{ bar}}$ | $-\Delta V_{\text{exp}}^{\ddagger}$ | $\beta_T RT$ | $-\Delta V_{\text{corr}}^{\ddagger}$ |
|----------------------|---|-------------------------------------|--------------|--------------------------------------|
| 2.75                 | 0.00116   | 28.8±0.8                            | 2.3          | 26.5±1.0                             |

Значение объема реакции ( $\Delta V_{r-n}$ ) определяли из трех измерений кинетическим методом (ур-е II.12, рисунок III.1). Среднее значение объема реакции  $\Delta V_{r-n}$  составляет  $-17.8 \pm 0.6$  см<sup>3</sup>·моль<sup>-1</sup>. Отметим, что разница в объеме активации и объеме реакции между бензантраценом и 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дионом составляет  $8,7$  см<sup>3</sup>·моль<sup>-1</sup>, следовательно, активированный комплекс этой реакции в толуоле более компактен по сравнению с аддуктом. Для изученной реакции Дильса-Альдера наблюдается «аномальное» соотношение:  $\Delta V_{\text{corr}}^{\ddagger} / \Delta V_{r-n} = 1.48$ . Такое соотношение обычно определяется различной способностью молекул растворителя проникать в пустоты 3-D разветвленных структур переходных состояний и аддуктов [149].

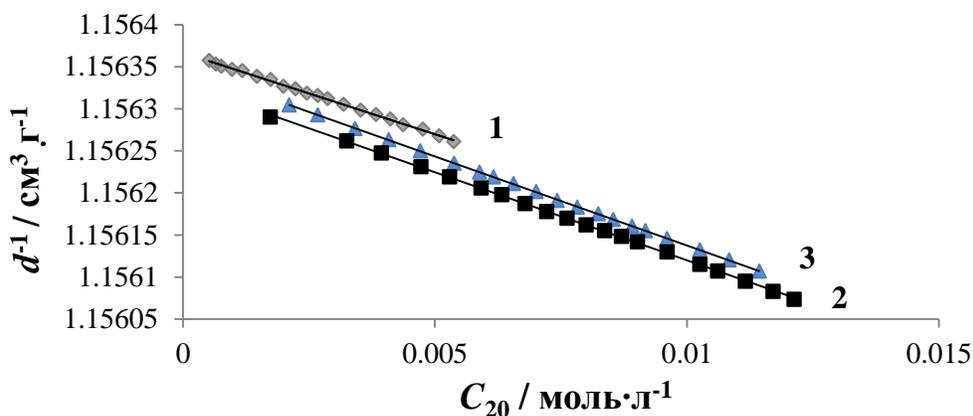


Рисунок III.1. Соотношение между удельным объемом раствора ( $d^1/\text{см}^3\cdot\text{г}^{-1}$ ) и концентрацией аддукта ( $C_{20}/\text{моль}\cdot\text{л}^{-1}$ ) в реакции **1+8→20**: 1)  $d^1 = -(0.019443\pm 0.000155)\cdot C_{20} + (1.158067\pm 0.0000005)$ ;  $R = 0.9995$ ;  $\Delta V_{r-n} = -16.8 \text{ см}^3\cdot\text{моль}^{-1}$  (кривая **1** для наглядности смещена по вертикали на  $0.0017 \text{ см}^3\cdot\text{г}^{-1}$ ); 2)  $d^1 = -(0.021016\pm 0.000069)\cdot C_{20} + (1.156329\pm 0.0000006)$ ;  $R = 0.9998$ ;  $\Delta V_{r-n} = -18.2 \text{ см}^3\cdot\text{моль}^{-1}$ ; 3)  $d^1 = -(0.021187\pm 0.000038)\cdot C_{20} + (1.156349\pm 0.0000003)$ ;  $R = 0.9999$ ;  $\Delta V_{r-n} = -18.3 \text{ см}^3\cdot\text{моль}^{-1}$  [145].

Из этой работы [145] можно заключить, что обнаруженное благоприятное сочетание повышенной активности 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона и стабильности продуктов реакции с ним, позволяет количественно перевести канцерогенные полициклические диены (**8,9**) в менее опасные аддукты, теряющие свои канцерогенные свойства. С активным тетрацианоэтиленом такой процесс невозможен из-за легкого распада его аддуктов.

### 3.2 Кинетика $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения **9,10-**

#### **ди(гидроксиметил)антрацена с малеиновым ангидридом [136]**

На сегодняшний день можно наблюдать немало исследований, сосредоточенных на ускорении реакции Дильса-Альдера из-за потенциального гидрофобного эффекта. Применение этого эффекта в воде [38-41] стало особенно

развиваться после успешно проведенных кинетических измерений, с учетом интереса эксплуатации воды как «зеленого» растворителя.

Одной из таких реакций является  $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение, где в качестве диена используется 9-гидроксиметилантрацен. В работе [150] собраны накопленные данные о том, что скорость реакции 9-гидроксиметилантрацена с *N*-этилмалеинимидом в воде значительно выше по сравнению с другими растворителями. Известно, что 9,10-диметилантрацен активнее 9-метилантрацена [34,151,152], поэтому было решено проверить, насколько активнее поведет себя 9,10-ди(гидроксиметил)антрацен в сравнении с 9-гидроксиметилантраценом.

В данной работе [136] исследована количественно протекающая реакция между 9,10-ди(гидроксиметил)антраценом (**10**) и малеиновым ангидридом (**11**). Кинетические измерения при атмосферном давлении этой реакции были проведены в серии органических растворителей (таблица III.3).

Таблица III.3. Константы скорости ( $k_2$  / л/моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>), энтальпии ( $\Delta H^\ddagger$  / кДж·моль<sup>-1</sup>), энтропии ( $-\Delta S^\ddagger$  / Дж·моль<sup>-1</sup>·К<sup>-1</sup>) и свободные энергии активации ( $\Delta G^\ddagger$  / кДж·моль<sup>-1</sup>, 25 °С) реакции 9,10-ди(гидроксиметил)антрацена с малеиновым ангидридом (**10+11**→**24**) в ряде растворителей [136].

| Растворитель | $E_T$ (30) | $k_2$ (25 °С)        | $k_2$ (35 °С) | $k_2$ (45 °С) | $\Delta H^\ddagger$ | $-\Delta S^\ddagger$ | $\Delta G^\ddagger$ |
|--------------|------------|----------------------|---------------|---------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| 1,4-Диоксан  | 36.0       | 0.00149              | 0.00299       | 0.00542       | 48                  | 136                  | 92                  |
|              |            | 0.0120 <sup>a</sup>  | –             | –             | 41 <sup>a</sup>     | 144 <sup>a</sup>     | 84 <sup>a</sup>     |
|              |            | 0.00148 <sup>b</sup> | –             | –             | –                   | –                    | –                   |
| Ацетонитрил  | 45.6       | 0.00176              | 0.00353       | 0.00631       | 48                  | 137                  | 92                  |
|              |            | 0.0244 <sup>a</sup>  | –             | –             | 36 <sup>a</sup>     | 155 <sup>a</sup>     | 82 <sup>a</sup>     |
| Трихлорметан | 39.1       | 0.00218              | 0.00412       | 0.00715       | 44                  | 147                  | 91                  |
|              |            | 0.070 <sup>a</sup>   | –             | –             | 32 <sup>a</sup>     | 160 <sup>a</sup>     | 80 <sup>a</sup>     |

|        |      |                     |         |         |                 |                  |                 |
|--------|------|---------------------|---------|---------|-----------------|------------------|-----------------|
| Толуол | 32.4 | 0.00232             | 0.00489 | 0.00807 | 47              | 138              | 91              |
|        |      | 0.0192 <sup>a</sup> | –       | –       | 38 <sup>a</sup> | 150 <sup>a</sup> | 82 <sup>a</sup> |

<sup>a</sup> Данные для реакции с 9,10-диметилантраценом [151]; <sup>b</sup> Данные для реакции с 9,10-диэтилантраценом [151].

Из таблицы III.3 ясно, что для реакции **10+11→24** не наблюдается сильного влияния растворителя на скорость реакции. В трихлорметане активация при образовании водородных связей с малеиновым ангидридом также отсутствует. Дело в том, что в данной реакции Дильса-Альдера уже оба реагента образуют водородные связи с растворителем, тем самым активируя диенофил и дезактивируя диен.

Для 9,10-замещенных антраценов скорость реакции сильно зависит, не только от природы заместителя, но также и от его объема из-за уменьшения доступности к наиболее активному 9,10-реакционному центру. Можно наблюдать, что уменьшение примерно в десять раз скорости реакции при переходе от 9,10-диметил- к 9,10-ди(гидроксиметил)антрацену подобно уменьшению скорости, наблюдаемому при переходе от 9,10-диметил- к 9,10-диэтилантрацену (таблица III.3). Проведя сопоставление данных для скорости реакций Дильса-Альдера замещенных антраценов с CH<sub>3</sub>- и CH<sub>2</sub>OH- заместителями с малеиновым ангидридом, была обнаружена следующая последовательность активности этих диенов (схема III.1):

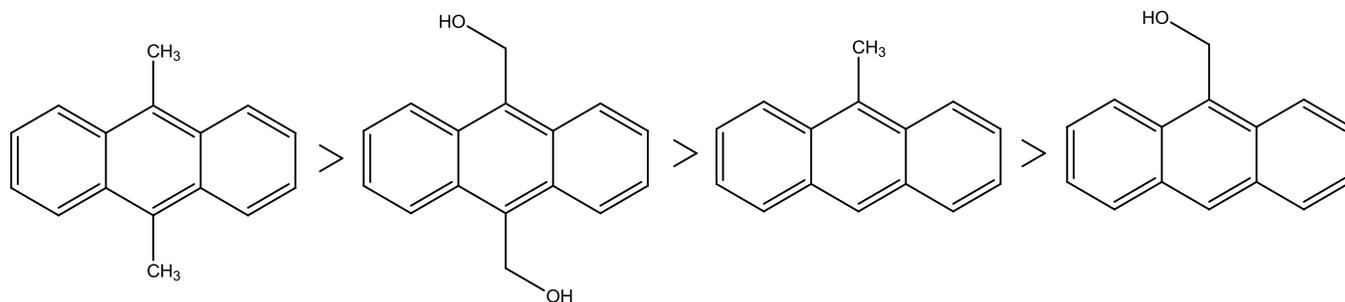


Схема III.1. Активность замещенных антраценов в реакции с малеиновым ангидридом.

При взаимодействии подобных партнеров в реакции Дильса-Альдера, часто интересно рассмотреть свойства переходного состояния при образовании объемного

продукта. Из экспериментальных данных о влиянии высокого давления на скорость реакции значение наблюдаемого объема активации ( $\Delta V_{\text{exp}}^{\ddagger}$ ) реакции может быть получено из зависимости  $\ln(k_p/k_{p=1})$  vs  $P$  (рисунок III.2).

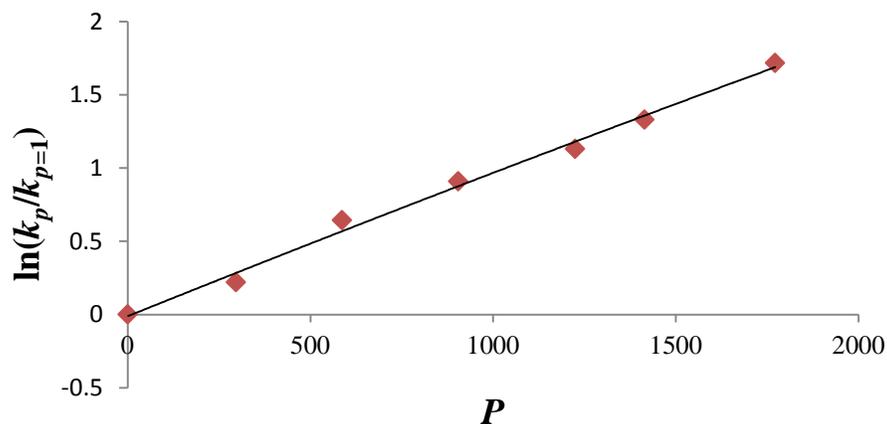


Рисунок III.2. Зависимость скорости  $[\ln(k_p/k_{p=1})]$  от внешнего гидростатического давления ( $P$ , бар) для реакции 9,10-ди(гидроксиметил)антрацена с малеиновым ангидридом [136]. Растворитель – ацетонитрил.

Описать эту зависимость можно уравнением параболы (уравнение III.1), но также можно использовать логарифмическое уравнение Тэйта III.2 [71]:

$$\ln k_p / k_{p=1} = 1.004 \cdot 10^{-3} P - 2.5 \cdot 10^{-8} P^2, R = 0.9966; N = 7 \quad (\text{III.1})$$

$$\ln k_p / k_{p=1} = 29.92 \cdot \ln \left[ 30483 + P / 30483 \right], R = 0.9961; N = 7 \quad (\text{III.2})$$

После чего используя соотношение I.7 найдено экспериментальное ( $\Delta V_{\text{exp}}^{\ddagger}$ ) значение объема активации и скорректированное ( $\Delta V_{\text{corr}}^{\ddagger}$ ) значение объема активации из соотношения II.4 с учетом сжимаемости ацетонитрила.

Таким образом, оба метода (III.1 и III.2) дают близкие скорректированные значения объема активации ( $\Delta V_{\text{corr}}^{\ddagger}$ ) равные  $-22.0 \pm 0.9$  и  $-21.5 \pm 1.1 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$  соответственно. В реакциях  $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения уже было отмечено, что с замещенными антраценами наблюдаются небольшие по величине значения объемов активации [34,152]. Полученные небольшие и близкие значения объема активации

изученной реакции как и в реакции 9,10-диметилантрацена с малеиновым ангидридом ( $\Delta V_{\text{сорг}}^{\ddagger} = -21.7 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$  [153]), соответствуют тому, что изменение упаковки при переходе от реагентов к активированному комплексу невелики и здесь примерно одинаковы.

Таким образом, из полученных данных [136] следует, что 9,10-ди(гидроксиметил)антрацен, достаточно растворимый в воде, значительно более активен, по сравнению с широко изученным, но менее активным 9-гидроксиметилантраценом. По этой причине применение 9,10-ди(гидроксиметил)антрацена значительно расширяет круг реакций с потенциальными диенофилами для изучения процессов «в воде» и «на воде».

### **3.3 Кинетика и термодимия $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения квадрициклана с аза- и карбо- диенофилами [114, 130]**

В реакциях  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения роль 1,3-диеновой системы выполняют два циклопропановых фрагмента в квадрициклане (**3**). Описаны условия получения различных аддуктов реакций циклоприсоединения с участием **3** [154]. Но до наших работ практически полностью отсутствовали данные о константах скорости, параметрах активации, энтальпиях этих реакций, влиянии давления и растворителей.

В работах [114, 130] нами впервые определены кинетические и термодимические параметры для реакций  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения квадрициклана с различными аза- и карбо- диенофилами и сопоставлены с полученными ранее параметрами для реакций с участием изомерных соединений квадрициклана ( $\text{C}_7\text{H}_8$ ) – норборнадиена, циклогептатриена, а также с рядом других 1,3-диенов.

Определение скорости реакции квадрициклана с тетрацианоэтиленом при атмосферном давлении оказалось возможным, только используя метод остановленной струи. Для повышения надежности значений констант скорости для

каждой температуры было проведено по десять кинетических измерений (таблица III.4).

Таблица III.4. Константы скорости ( $k_2$  / л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>) реакции квадрициклана с тетрацианоэтиленом в толуоле, коэффициенты корреляции ( $R$ ) и число измерений ( $N$ ) зависимости  $\ln D_t$  vs  $t$  при конверсии 10-95% [114, 130].

| №           | 20 °C     |        |     | 40 °C     |        |     |
|-------------|-----------|--------|-----|-----------|--------|-----|
|             | $k_2$     | $R$    | $N$ | $k_2$     | $R$    | $N$ |
| 1           | 103.5     | 0.9999 | 240 | 177.2     | 0.9997 | 141 |
| 2           | 101.5     | 0.9998 | 242 | 184.1     | 0.9997 | 145 |
| 3           | 103.9     | 0.9999 | 242 | 176.4     | 0.9997 | 143 |
| 4           | 105.0     | 0.9999 | 238 | 181.4     | 0.9998 | 144 |
| 5           | 106.5     | 0.9998 | 241 | 175.3     | 0.9998 | 142 |
| 6           | 106.9     | 0.9998 | 237 | 176.3     | 0.9998 | 141 |
| 7           | 103.4     | 0.9999 | 239 | 178.6     | 0.9997 | 141 |
| 8           | 104.3     | 0.9999 | 243 | 180.6     | 0.9998 | 139 |
| 9           | 104.3     | 0.9999 | 242 | 178.4     | 0.9998 | 138 |
| 10          | 104.5     | 0.9999 | 242 | 179.6     | 0.9998 | 143 |
| $k_2$ , ср. | 104.4±1.5 |        |     | 178.8±2.7 |        |     |

Константы скорости и параметры активации для четырех реакций квадрициклана с полным набором диенофилов приведены в таблице III.5. Кинетика  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения квадрициклана с 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дионом измерена в 11 растворителях различной полярности ( $E_T$  (30)). Кинетика наиболее медленных реакций квадрициклана с *N*-фенилмалеимидом и диэтилазодикарбонатом изучена в среде квадрициклана.

Таблица III.5. Константы скорости ( $k_2$  / л/моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>), энтальпии ( $\Delta H^\ddagger$  / кДж моль<sup>-1</sup>), энтропии ( $-\Delta S^\ddagger$  / Дж·моль<sup>-1</sup>·К<sup>-1</sup>) и свободные энергии активации ( $\Delta G^\ddagger$  /

кДж·моль<sup>-1</sup>, 25 °С) [2π+2σ+2σ]-циклоприсоединения квадрициклана с рядом диенофилов в различных средах [114].

| Растворитель    | $E_T(30)$ | $k_2(15^\circ\text{C})$ | $k_2(25^\circ\text{C})$ | $k_2(35^\circ\text{C})$ | $\Delta H^\ddagger$ | $-\Delta S^\ddagger$ | $\Delta G^\ddagger$ |
|-----------------|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| <b>1+3→14</b>   |           |                         |                         |                         |                     |                      |                     |
| Тetraгидрофуран | 37.4      | 0.0182                  | 0.0382                  | 0.0791                  | 51                  | 100                  | 81                  |
| Этилацетат      | 38.1      | 0.0340                  | 0.0680                  | 0.130                   | 47                  | 108                  | 80                  |
| 1,4-Диоксан     | 36.0      | 0.0470                  | 0.0910                  | 0.179                   | 46                  | 109                  | 79                  |
| Диметилформамид | 43.2      | 0.0680                  | 0.162                   | 0.340                   | 55                  | 75                   | 78                  |
| Толуол          | 32.4      | 0.145                   | 0.282                   | 0.444                   | 40                  | 123                  | 76                  |
| Ацетонитрил     | 45.6      | 0.526                   | 0.916                   | 1.595                   | 39                  | 117                  | 73                  |
| Бензол          | 34.3      | 0.241                   | 0.417                   | 0.691                   | 36                  | 130                  | 75                  |
| Тетрахлорметан  | 32.4      | 0.373                   | 0.625                   | 1.025                   | 35                  | 132                  | 74                  |
| Хлорбензол      | 36.8      | 0.607                   | 0.99                    | 1.550                   | 32                  | 136                  | 73                  |
| 1,2-Дихлорэтан  | 41.3      | 2.37                    | 3.61                    | 5.51                    | 29                  | 138                  | 70                  |
| Трихлорметан    | 39.1      | 4.38                    | 6.08                    | 7.43                    | 21                  | 159                  | 68                  |
| <b>2+3→27</b>   |           |                         |                         |                         |                     |                      |                     |
| Толуол          | 32.4      | –                       | $0.104 \cdot 10^{3a}$   | $0.179 \cdot 10^{3b}$   | 18                  | 145                  | 61                  |
| <b>3+12→22</b>  |           |                         |                         |                         |                     |                      |                     |
| В среде 3       | 31.9      | $1.47 \cdot 10^{-7}$    | $3.38 \cdot 10^{-7}$    | $8.63 \cdot 10^{-7}$    | 72                  | 143                  | 116                 |
| <b>3+13→23</b>  |           |                         |                         |                         |                     |                      |                     |
| В среде 3       | 31.9      | $1.24 \cdot 10^{-6}$    | $2.80 \cdot 10^{-6}$    | $6.49 \cdot 10^{-6}$    | 67                  | 140                  | 109                 |

<sup>a</sup> при 20 °С; <sup>b</sup> при 40 °С.

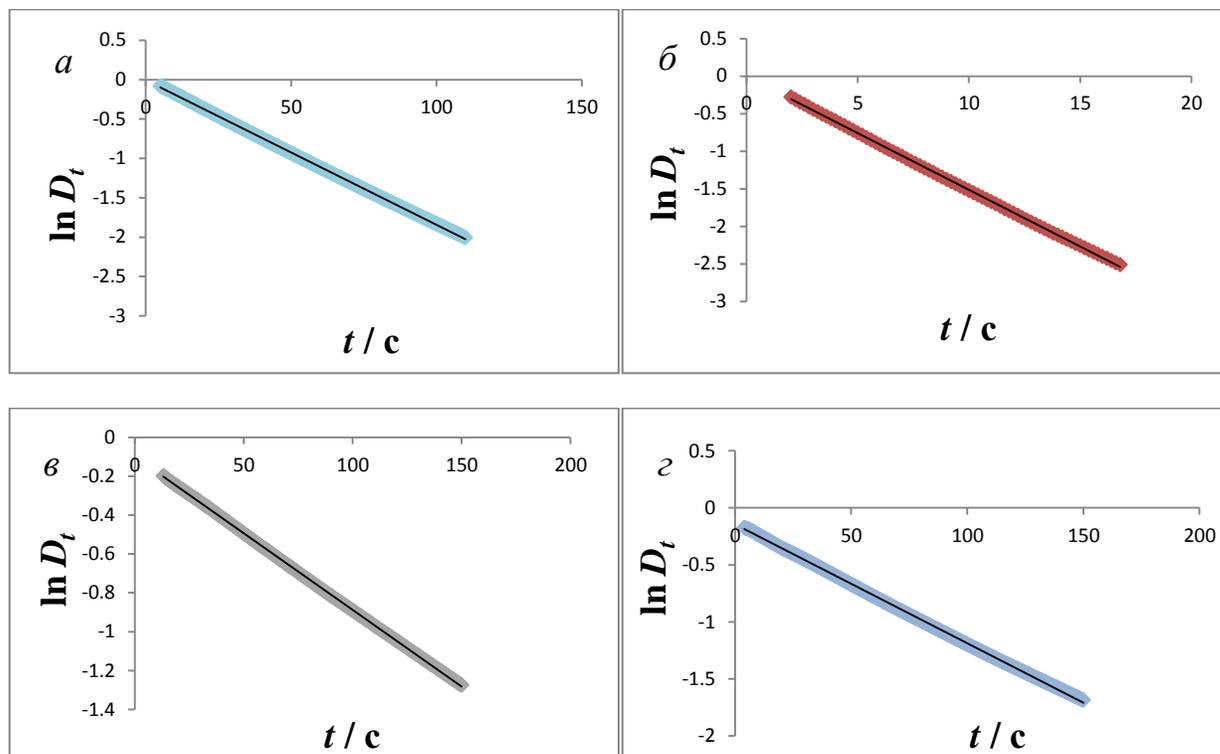


Рисунок III.3. Кинетические зависимости  $\ln D_t$  vs  $t$  для реакции квадрициклана с 4-фенил-1,2,4-триазилин-3,5-дионом в 4 растворителях: а) бензол ( $R^2=0.9997$  – конверсия 95 %); б) 1,2-дихлорэтан ( $R^2=0.9996$  – конверсия 95 %); в) ДМФА ( $R^2=0.9998$  – конверсия 85 %); г) толуол ( $R^2=0.9995$  – конверсия 85 %).

Несмотря на то, что 4-фенил-1,2,4-триазилин-3,5-дион обычно проявляет заметно повышенную активность по сравнению с тетрацианоэтиленом в  $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединении в реакциях с малоактивными диенами [71,126,155], скорость реакции тетрацианоэтилена с квадрицикланом почти в 400 раз (таблица III.5) выше скорости реакции с **1**. Другим неожиданным результатом является то, что циклоприсоединение квадрициклана с 4-фенил-1,2,4-триазилин-3,5-дионом оказалось в  $8,3 \cdot 10^5$  быстрее, чем с *N*-фенилмалеимидом, и в  $10^5$  раз быстрее, чем в реакции с диэтилазодикарбоксилатом в средах почти одинаковой полярности ( $E_T(30)$ ). Это может говорить о том, что скорость  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения определяется не только снятием большой энергией напряжения квадрициклана (328

кДж·моль<sup>-1</sup>) в ходе реакции, но она может быть значительно понижена из-за неблагоприятных орбитальных взаимодействий в переходном состоянии.

Рассуждая о влиянии растворителя на скорость реакции 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона с квадрицикланом (таблица III.5), примечательно то, что в полярных апротонных растворителях, ацетонитриле и диметилформамиде, скорость реакции сопоставима с таковой в низкополярных растворителях и значительно ниже, чем в С-Н кислотных растворителях (1,2-дихлорэтан и трихлорметан), активирующих диенофил за счет Н-связей. Сопоставление энтальпий и энтропий активации этого циклоприсоединения в различных растворителях показывает, что для всех взятых растворителей наблюдается единая изокинетическая зависимость (рисунок III.4). Следовательно, можно сказать о том, что изменения механизма данной реакции не происходит при переходе от одного растворителя к другому.

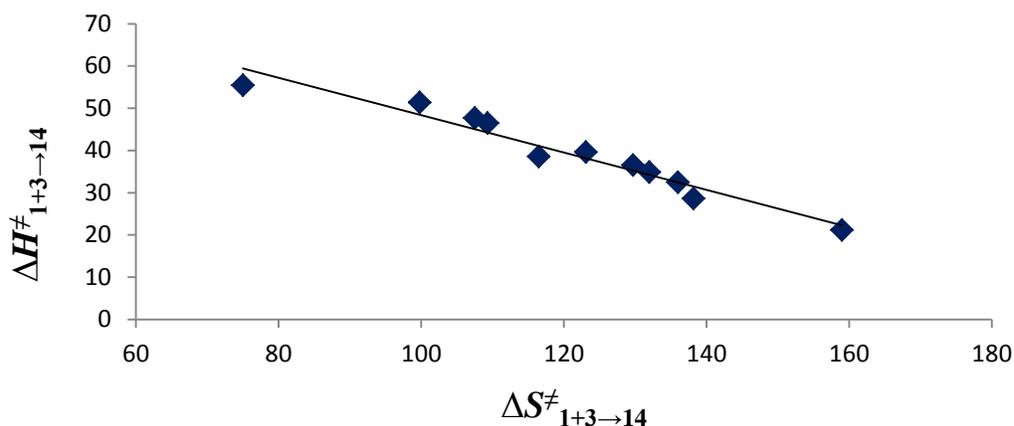


Рисунок III.4. Сопоставление энтальпий активации ( $\Delta H^\ddagger$ ) и энтропий активации ( $\Delta S^\ddagger$ ) реакции 4-фенил-1,2,4-триазолиндиона с квадрицикланом в серии растворителей ( $R = 0.973$ ;  $N = 11$ ).

Измеренные стандартные энтальпии реакций  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения в растворе составляют  $-236,6 \pm 1,1$  кДж·моль<sup>-1</sup> для реакции квадрициклана с тетрацианоэтиленом и  $-255,1 \pm 2,8$  кДж·моль<sup>-1</sup> для реакции с 4-фенил-1,2,4-триазолиндионом (таблица III.6). Эти реакции сопровождаются рекордным энергетическим выигрышем, превышающим все известные значения для реакций

Дильса-Альдера 1,3-диенов с данными диенофилами [34,71,126,155]. Очевидно, это связано с очень высокой напряженностью молекулы квадрициклана (таблица I.3). Аналогичные значения стандартных энтальпий ожидаются и для очень медленных реакций квадрициклана с *N*-фенилмалеимидом и диэтилазокарбоксилатом.

Скорость и экзотермичность циклоприсоединения между квадрицикланом и тетрацианоэтиленом оказались значительно выше, чем для реакций тетрацианоэтилена с циклическими изомерами квадрициклана: норборнадиеном и циклогептатриеном, а также с циклогексадиеном (таблица III.6). Можно отметить, что наблюдается закономерность для реакций с участием тетрацианоэтилена, как одного из самых сильных  $\pi$ -акцепторов, в реакциях с ярко выраженными донорными реагентами: квадрицикланом ( $IP_D = 7.40$  эВ) и 9,10-диметилантраценом ( $IP_D = 7.04$  эВ). В таких реакциях циклоприсоединения повышенную активность тетрацианоэтилена по сравнению с 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дионом и *N*-фенилмалеимидом можно объяснить повышенным вкладом энергии межмолекулярной стабилизации (ур-е I.9).

Таблица III.6. Сравнение констант скорости ( $k_2 / \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ ) и энтальпии ( $\Delta H_{r-n} / \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ ) некоторых реакций  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -,  $[4\pi+2\pi]$ - и  $[2\pi+2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения при 25 °С [114].

| Реакция                         | $k_2$                                 | $-\Delta H_{r-n}$     |
|---------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$        |                                       |                       |
| Квадрициклан + <b>2</b>         | $0.104 \cdot 10^3$ , P1               | 236.5, P2             |
| Квадрициклан + <b>1</b>         | 0.282, P1                             | 255.1, P1             |
| Квадрициклан + <b>12</b>        | $3.38 \cdot 10^{-7}$ , P3             | —                     |
| Квадрициклан + <b>13</b>        | $2.80 \cdot 10^{-6}$ , P3             | —                     |
| $[4\pi+2\pi]$                   |                                       |                       |
| 9,10-Диметилантрацен + <b>2</b> | $2.81 \cdot 10^3$ , <sup>a</sup> , P1 | 88 <sup>a</sup> , P2  |
| 9,10-Диметилантрацен + <b>1</b> | $1.22 \cdot 10^4$ , <sup>b</sup> , P1 | 118 <sup>b</sup> , P1 |

|                                  |  |                       |
|----------------------------------|--|-----------------------|
| 9,10-Диметилантрацен + <b>12</b> | 0.030 <sup>c</sup> , P2                                    | 117 <sup>c</sup> , P2 |
| 9,10-Диметилантрацен + <b>13</b> | 1.57·10 <sup>-3, d</sup> , P4                              | –                     |
| [4π+2π]                          |  |                       |
| Циклопентадиен + <b>2</b>        | 0.48·10 <sup>3 e</sup> , P2                                | 113 <sup>c</sup> , P2 |
| Циклопентадиен + <b>1</b>        | 1.57·10 <sup>5, d</sup> , P1                               | 134 <sup>d</sup> , P1 |
| Циклопентадиен + <b>12</b>       | 0.087 <sup>c</sup> , P2                                    | 142 <sup>c</sup> , P2 |
| Циклопентадиен + <b>13</b>       | 0.032 <sup>d</sup> , P4                                    | 112 <sup>d</sup> , P4 |
| [4π+2π]                          |  |                       |
| Циклогексадиен + <b>2</b>        | 0.0492 <sup>f</sup> , P1; 1.37 <sup>e</sup> , P5           | 130 <sup>f</sup> , P1 |
| Циклогексадиен + <b>1</b>        | 6.10·10 <sup>3, f</sup> , P1                               | 140 <sup>f</sup> , P1 |
| [4π+2π]                          |  |                       |
| Циклогептадиен + <b>2</b>        | 1.73·10 <sup>-4 f</sup> , P1; 4.32·10 <sup>-3 e</sup> , P5 | –                     |
| Циклогептадиен + <b>1</b>        | 0.19·10 <sup>3 f</sup> , P1                                | 140 <sup>f</sup> P1   |
| [4π+2π]                          |  |                       |
| Циклогептатриен + <b>2</b>       | 3.68·10 <sup>-3 f</sup> , P1                               | 90 <sup>f</sup> , P4  |
| Циклогептатриен + <b>1</b>       | 7.57 <sup>f</sup> , P1                                     | 110 <sup>f</sup> , P1 |
| [2π+2π+2π]                       |  |                       |
| Норборнадиен + <b>2</b>          | 1.30·10 <sup>-5 g</sup> ,                                  | –                     |
| Норборнадиен + <b>1</b>          | 3.95·10 <sup>-3 b</sup> , P1                               | 218 <sup>b</sup> , P1 |

<sup>a</sup> [156]; <sup>b</sup> [155]; <sup>c</sup> [34]; <sup>d</sup> [71]; <sup>e</sup> [128]; <sup>f</sup> [126]; <sup>g</sup> [157]. Растворители: P1 - толуол; P2 - 1,4-диоксан; P3 – квадрициклан; P4 – 1,2-дихлоэтан; P5 – дихлорметан.

Интересно рассмотреть объемные особенности столь необычного циклоприсоединения для двух наиболее быстрых реакций с кинетической точки зрения. Значения объемов реакций ( $\Delta V_{r-n}$ ) были определены по разности парциальных мольных объемов (уравнение II.9) для реакций квадрициклана с 4-фенил-1,2,4-триазиолин-3,5-дионом и тетрацианоэтиленом (таблица III.7) и соответствуют обычным объемам для большинства реакций Дильса-Альдера [71].

Также удалось определить объем активации реакции 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-диона с квадрицикланом (таблица III.7) равный  $-25,4 \pm 1,0 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ , и сопоставить с объемом реакции равным  $\Delta V_{\text{corr}}^{\ddagger} / \Delta V_{r-n} = 1.21$ , что говорит о меньшем объеме активированного комплекса, по сравнению с аддуктом **14**. В реакции с тетрацианоэтиленом мы не смогли определить объем активации из-за очень высокой скорости реакции.

Таблица III.7. Значения парциальных мольных объемов ( $V / \text{см}^3 \text{ моль}^{-1}$ ) 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-диона (**1**), тетрацианоэтилена (**2**) и аддуктов (**14,27**) в реакциях с квадрицикланом (**3**), значения объемов активации ( $\Delta V^{\ddagger} / \text{см}^3 \text{ моль}^{-1}$ ) и реакции ( $\Delta V / \text{см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ ).

| Реакция /<br>растворитель   | $V_1$ | $V_2$ | $V_3$ | $V_{\text{add}}$ | $-\Delta V_{r-n}$ | $-\Delta V_{\text{exp}}^{\ddagger} / -\Delta V_{\text{corr}}^{\ddagger}$ |
|-----------------------------|-------|-------|-------|------------------|-------------------|--|
| <b>1+3→14</b> / толуол      | 126.9 | –     | 93.7  | 199.7            | 20.9              | $27.7 \pm 1.0 / 25.4 \pm 1.0$  |
| <b>2+3→27</b> / 1,4-диоксан | –     | 105.7 | 96.0  | 170.2            | 31.5              | –  |

Из полученных кинетических данных следует, что различие в константах скорости в зависимости от выбора диенофила для реакции  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения с квадрицикланом может достигать 9 порядков, и в основном обусловлено разницей в энтальпиях активации, тогда как значения энтропий активации довольно близки. Но в целом можно сделать вывод, что огромная энергия напряжения квадрициклана и экзотермичность его реакций  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения не являются здесь основным фактором, определяющим реакционную способность с различными диенофилами.

Таким образом, в этой работе [114] нами впервые обнаружена рекордная экзотермичность гомо-реакции Дильса-Альдера с участием напряженного квадрициклана. Обнаружена резкая кинетическая селективность квадрициклана по отношению к  $\pi$ -акцепторным свойствам диенофилов. Показано, что квадрициклан ( $IP_D = 7.4 \text{ эВ}$ ) реагирует в 370 раз быстрее с более  $\pi$ -акцепторным

тетрацианоэтиленом ( $E_A = 2.88$  эВ), по сравнению с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом ( $E_A \sim 1$  эВ). Ситуация резко меняется в реакции с «плохим»  $\pi$ -донором, норборнадиеном ( $IP_D = 8.69$  эВ). Здесь уже 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дион в 305 раз активнее тетрацианоэтилена (таблица III.6). Аналогично, для близких структур 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона и *N*-фенилмалеимида с соизмеримыми  $\pi$ -акцепторными свойствами ( $E_A \sim 1$  эВ), огромное преимущество 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона в константе скорости (на 6 порядков, таблица III.5) можно объяснить меньшей энергией разрыва  $\pi$ -связи N=N по сравнению с  $\pi$ -связью C=C в *N*-фенилмалеинимиде.

### 3.4 Кинетика и термохимия Альдер-еновых реакций бициклических терпенов с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом [158]

В случаях, когда реакции циклоприсоединения невозможны, 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дион может вступать и в реакции присоединения по Альдеру с субстратами, содержащими аллильный атом водорода. Для алкенов с повышенными  $\pi$ -донорными свойствами это часто сопровождается высокими скоростями. Установлено, что среди изученных алкенов и циклоалкенов в Альдер-еновых реакциях с 4-фенил-1,2,4-триазолиндионом наибольшую активность проявляет 2,3-диметилбутен-2 ( $k_2 = 200$  л·моль<sup>-1</sup>с<sup>-1</sup>, 20 °С, толуол [71]). Следует отметить, что в отличие от 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона другие енофилы со связью C=C, и даже тетрацианоэтилен, весьма пассивны в Альдер-еновых реакциях.

С целью получения новых кинетических данных при обычном и высоком давлении в этой работе изучена кинетика и термохимия Альдер-енового синтеза 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона с бициклическими терпенами, 2-кареном (7), содержащим двойную связь внутри циклической структуры, и  $\beta$ -пиненом (6) с двойной связью, расположенной вне цикла (схема II.6). Интересно отметить, что в каждой из этих реакций (схема II.6) у 2-карена и у  $\beta$ -пинена имеется два аллильных протона, однако известно, что направление реакции с образованием новой двойной

связи при третичном атоме углерода приводит к резкому повышению напряженности продукта и запрещено правилом Бредта [159]. В случае тетрацианоэтилена еновые реакции с данными терпенами нами не наблюдались.

Оказалось, что протекание Альдер-еновых реакций близких по структуре реагентов с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом сопровождается близкими энергетическими параметрами: энтальпией, энтропией, свободной энергией активации Гиббса (таблица III.8). Наблюдается высокая пропорциональность во влиянии среды на скорость этих реакций. В ряду девяти растворителей скорость данных реакций изменяется на 2 порядка, как и для других Альдер-еновых реакций с участием 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона, но не за счет полярности растворителя.

Часто участие  $\beta$ -пинена в подобных реакциях рассматривают параллельно с его изомером  $\alpha$ -пиненом, обладающего ценными биологическими свойствами [160,161]. Из литературы [162] известно, что энтальпия гидрирования 1-метилциклогексена менее экзотермичная по сравнению с метиленициклогексаном на 19 кДж моль<sup>-1</sup>. По этой причине, возможно, экзоциклическая двойная связь в  $\beta$ -пинене активнее по сравнению с  $\alpha$ -пиненом. В наших измерениях было показано, что константа скорости реакции 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона с  $\beta$ -пиненом в 26.5 раз выше по сравнению с реакцией с  $\alpha$ -пиненом (1,4-диоксан, 25 °С).

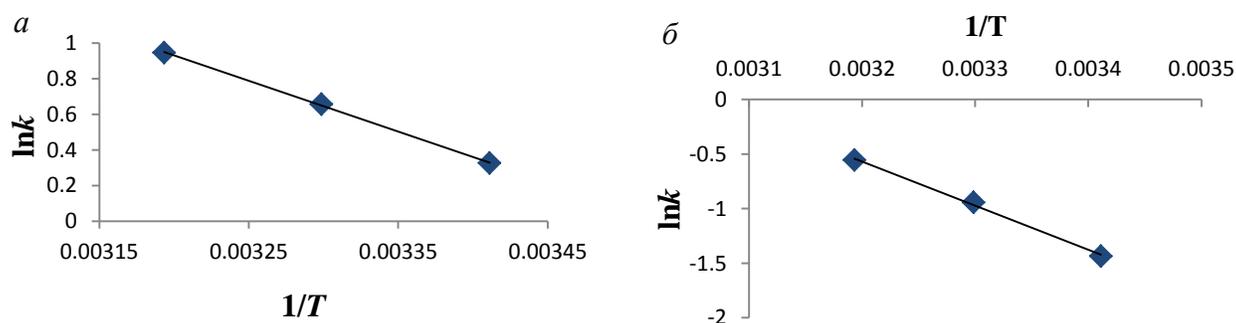


Рисунок III.5. Аррениусовская зависимость еновой реакции 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона с 2-кареном: а) 1,2-Дихлорэтан ( $R=0.999$ ); б) Бензол ( $R=0.999$ ).

Тепловые эффекты для обеих еновых реакций легко удалось измерить, при помощи дифференциального калориметра в среде 1,2-дихлорэтана при 25 °С. С учетом теплоты растворения 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона в 1,2-дихлорэтано (21.9 кДж·моль<sup>-1</sup>) для реакции с 2-кареном получено значение энтальпии  $\Delta H_{(cp)} = -158.4 \pm 0.9$  кДж·моль<sup>-1</sup> (-157.3, -159.7 и -158.2 кДж·моль<sup>-1</sup>), а для реакции с  $\beta$ -пиненом значение энтальпии реакции составляет  $\Delta H_{(cp)} = -159.1 \pm 1.1$  кДж·моль<sup>-1</sup> (-157.5, -160.5 и -159.4 кДж·моль<sup>-1</sup>). Высокая экзотермичность данных реакций позволяет считать их практически необратимыми, что позволяет говорить об очень стабильных аддуктах в данных реакциях. Следует отметить, что данные энтальпии очень близки энтальпии реакции 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона с циклогексеном ( $\Delta H_{r-n} = -155.9 \pm 0.4$  кДж·моль<sup>-1</sup>, толуол, 25 °С [163]).

Пути формирования перехода от реагентов к продуктам в Альдер-еновых реакциях с участием 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона обсуждаются до сих пор, чаще допуская образование азиридиный имида (рисунок I.8). Новые данные, выраженные объемными величинами для изученных реакций, позволяют взглянуть на природу переходного состояния еновых реакций с точки зрения его цикличности или ацикличности.

Таблица III.8. Значения констант скорости ( $k_2$  / л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>) в интервале температур 20–40 °С в ряду растворителей, энтальпии ( $\Delta H^\ddagger$  / кДж·моль<sup>-1</sup>), энтропии ( $-\Delta S^\ddagger$  / Дж·моль<sup>-1</sup>·К<sup>-1</sup>) и свободные энергии Гиббса ( $\Delta G^\ddagger$  / кДж·моль<sup>-1</sup>, 20 °С) активации для реакций 4-фенил-1,2,4-триазиолин-3,5-диона (**1**) с  $\beta$ -пиненом (**6**) и 2-кареном (**7**) [157].

| Растворитель   | $E_T$<br>(30) | <b>1+7→19</b>   |                 |                 |                     |                      |                     | <b>1+6→18</b>   |                 |                 |                     |                      |                     |
|----------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|----------------------|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|----------------------|---------------------|
|                |               | $k_2$<br>(20°C) | $k_2$<br>(30°C) | $k_2$<br>(40°C) | $\Delta H^\ddagger$ | $-\Delta S^\ddagger$ | $\Delta G^\ddagger$ | $k_2$<br>(20°C) | $k_2$<br>(30°C) | $k_2$<br>(40°C) | $\Delta H^\ddagger$ | $-\Delta S^\ddagger$ | $\Delta G^\ddagger$ |
| Диметилформаид | 43.2          | 0.0172          | 0.0337          | 0.0623          | 47                  | 119                  | 82                  | 0.0347          | 0.0667          | 0.123           | 46                  | 117                  | 80                  |
| Ацетон         | 42.2          | 0.0247          | 0.0477          | 0.0827          | 43                  | 128                  | 81                  | 0.0506          | 0.0912          | 0.153           | 40                  | 134                  | 79                  |
| Этилацетат     | 38.1          | 0.0215          | 0.0407          | 0.0690          | 42                  | 133                  | 81                  | 0.0518          | 0.0941          | 0.156           | 40                  | 134                  | 80                  |
| 1,4-Диоксан    | 36.0          | 0.0438          | 0.0744          | 0.121           | 39                  | 139                  | 79                  | 0.0990          | 0.177           | 0.266           | 35                  | 144                  | 78                  |
| Ацетонитрил    | 45.6          | 0.172           | 0.296           | 0.432           | 33                  | 148                  | 76                  | 0.256           | 0.423           | 0.637           | 32                  | 146                  | 75                  |
| Толуол         | 32.4          | 0.162           | 0.276           | 0.405           | 32                  | 149                  | 76                  | 0.374           | 0.606           | 0.945           | 33                  | 141                  | 74                  |
| Бензол         | 34.3          | 0.238           | 0.388           | 0.574           | 31                  | 151                  | 75                  | 0.563           | 0.917           | 1.36            | 31                  | 143                  | 73                  |
| 1,2-Дихлорэтан | 41.3          | 1.39            | 1.93            | 2.58            | 22                  | 170                  | 71                  | 2.44            | 3.38            | 4.64            | 22                  | 161                  | 69                  |
| Трихлорметан   | 39.1          | 4.45            | -               | -               | -                   | -                    | 68                  | 7.55            | 10.0            | -               | 20                  | 157                  | 67                  |

Для каждой еновой реакции получены новые данные о скорости при атмосферном (1 бар) и повышенном (1000 бар) давлении. Отношения констант скорости  $k_{p=1000}/k_{p=1}$  в случае реакции 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона с  $\beta$ -пиненом оказались равными 3.92 в этилацетате при 25 °С, а случае реакции с 2-кареном 3.10 в толуоле при 25 °С. Из данных соотношений рассчитаны значения наблюдаемого и скорректированного объема активации (таблица III.9) для обеих еновых реакций. Небольшое отличие в величинах объема активации данных реакций ( $\Delta\Delta V = 6.1 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ ) можно отнести к различной доступности переходных состояний при сольватации растворителем.

Таблица III.9. Экспериментальное ( $\Delta V_{\text{exp}}^\ddagger / \text{см}^3 \text{ моль}^{-1}$ ) и скорректированное ( $\Delta V_{\text{corr}}^\ddagger / \text{см}^3 \text{ моль}^{-1}$ ) значения объема активации реакции в толуоле при 25 °С для реакций  $\beta$ -пинена и 2-карена с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом.

| Реакция       | $k_{p=1000}/k_{p=1}$ | $[\partial \ln k_p / \partial p]_{p=1 \text{ bar}}$ | $-\Delta V_{\text{exp}}^\ddagger$ | $\beta_T RT$ | $-\Delta V_{\text{corr}}^\ddagger$ |
|---------------|----------------------|---|-----------------------------------|--------------|------------------------------------|
| <b>1+6→18</b> | 3.92                 | 0.00157   | 39.0±1.0                          | 3.0          | 36.0±1.5                           |
| <b>1+7→19</b> | 3.10                 | 0.00129   | 32.2±1.0                          | 2.3          | 29.9±1.0                           |

При определении объемов еновых реакций были проведены два дубля измерений по установлению зависимости удельной плотности раствора реакционной смеси от концентрации аддукта в ходе реакции (рисунок II.8, **1+6→18**).

Описание зависимости  $1/d$  от  $C_{19}$  для реакции **1+7→19** (толуол):

1)  $d^1 = -(0.0278995 \pm 0.000126) \cdot C_{19} + (1.1594608 \pm 0.0000004)$ ;  $R^2 = 0.9996$ ;  $\Delta V_{r-n} = -24.1 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ ; 2)  $d^1 = -(0.0277264 \pm 0.000180) \cdot C_{19} + (1.1593645 \pm 0.0000006)$ ;  $R^2 = 0.9992$ ;  $\Delta V_{r-n} = -23.9 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ ;  $\Delta V_{r-n}(\text{ср}) = -24.0 \pm 0.1 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ .

Для реакции **1+6→18**,  $\Delta V_{r-n}$ , был определен и кинетическим методом и по разности парциальных мольных объемов аддукта и реагентов (этилацетат):

а) 1)  $d^1 = -(0.0346118 \pm 0.00039) \cdot C_{18} + (1.1178038 \pm 0.00000087)$ ;  $R^2 = 0.9979$ ;  $\Delta V_{r-n} = -30.9 \pm 0.5 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ ; 2)  $d^1 = -(0.0331679 \pm 0.000279) \cdot C_{18} + (1.1177995 \pm 0.00000066)$ ;  $R^2 = 0.9985$ ;  $\Delta V_{r-n} = -29.8 \pm 0.3 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ ;  $\Delta V_{r-n}(\text{cp}) = -30.4 \pm 0.5 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ .

б)  $\Delta V_{r-n}(\text{cp}) = V_{18} - V_1 - V_6 = 257.2 - 129.0 - 158.8 = -30.6 \pm 1.0 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ .

Как видно из расчетов, оба метода дают близкие значения объема реакции -  $30.4 \pm 0.5$  и  $-30.6 \pm 1.0 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ .

Отношение объема активации к объему реакции ( $\Delta V_{\text{corr}}^\ddagger / \Delta V_{r-n}$ ) в случае реакции с 2-кареном составляет 1.25, а для реакции с  $\beta$ -пиненом 1.18. Такое соотношение  $\Delta V_{\text{corr}}^\ddagger / \Delta V_{r-n} > 1$  наблюдается для всех изученных Альдер-еновых реакций алкенов с енофилом **1** [71,126,163-165].

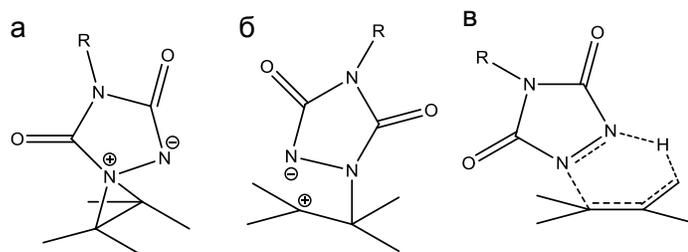


Рисунок Ш.6. а) Азиридиный имид, б) Биполярное ПС, в) Согласованный механизм.

Повышенную компактность переходного состояния можно было бы объяснить повышенной электрострикцией растворителя при сольватации активированного комплекса с большим разделением зарядов. Но в таком случае полярный растворитель должен стабилизировать эти заряды в переходном состоянии и поэтому повысить скорость реакции. Однако, скорость реакций 4-фенил-1,2,4-триазалин-3,5-диона с  $\beta$ -пиненом и 2-кареном в таких полярных растворителях как *N,N*-диметилформамид, ацетонитрил и ацетон даже заметно ниже, чем в малополярных растворителях. Следовательно, можно исключить разделение зарядов в переходном состоянии и электрострикцию растворителя, а полученные отношения объемных параметров позволяют допустить циклическое (рис. Ш.6, в) и, потому

более компактное, переходное состояние, по сравнению с нециклическими аддуктами реакций.

Из этой работы [158] можно отметить очень близкие кинетические и термодинамические характеристики Альдер-еновых реакций  $\beta$ -пинена и 2-карена с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом. Данные барической кинетики и соотношение объемов активации и реакции позволяют предположить значительно более компактное циклическое переходное состояние по сравнению нециклическим продуктом в данных реакциях.

### 3.5 Кинетика и термодинамика $[2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения диадамантилидена с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом [132]

В работах группы Хьюзена [30,95-97] и других коллективов [166,167] собрано приличное количество информации об участии тетрацианоэтилена в реакциях термического  $[2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения. В реакциях виниловых эфиров с тетрацианоэтиленом отмечено значительное ускорение в полярных средах [168]. Однако заставить вступить в реакцию  $[2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения диадамантилиден (**4**) с тетрацианоэтиленом (**2**) не удалось. Интенсивность поглощения комплекса тетрацианоэтилена в смеси с диадамантилиденом в 1,2-дихлорэтаноле с добавкой толуола не изменялась в течение нескольких суток. Аналогично не удалось провести реакцию с *N*-фенилмалеимидом.

В случае 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона можно предположить, что при наличии доступного аллильного протона ему будет легче вступить в реакцию по Альдеру, по сравнению с запрещенной правилами симметрии реакцией  $[2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения. Но еновая реакция между диадамантилиденом и 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом запрещена правилом Бредта [158], поскольку смещение двойной связи к мостиковым атомам углерода в бициклах **4** сопряжено с большой энергией напряжения. Протекание же реакции  $[2+2]$ -типа в растворе идет без каких-либо проблем, но со своими особенностями, которые рассмотрены ниже.

В отличие от реакций  $[2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения с участием виниловых эфиров и тетрацианоэтилена, где часто переход от неполярных растворителей к полярному ацетонитрилу сопровождался увеличением скорости на 3-4 порядка, рост скорости реакции 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона с диадамантилиденом почти на три порядка происходит, но не в полярных растворителях, а в малополярных C-H донорных растворителях. Низкую чувствительность скорости к полярности растворителя можно объяснить слабым разделением зарядов в переходном состоянии. Ускорение в 1,2-дихлорэтане и трихлорметане здесь происходит, как и в реакциях  $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения и Альдер-енового синтеза за счет дополнительной активации 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона из-за образования водородных связей в этих растворителях.

Таблица III.10. Константы скорости ( $k_2$  / л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>), энтальпии ( $\Delta H^\ddagger$  / кДж·моль<sup>-1</sup>), энтропии ( $-\Delta S^\ddagger$  / Дж·моль<sup>-1</sup>·К<sup>-1</sup>) и свободные энергии активации ( $\Delta G^\ddagger$  / кДж·моль<sup>-1</sup>, 25 °С) реакции диадамантилидена (**4**) с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом (**1**) в ряду растворителей [132].

| Растворитель   | $E_T$ (30) | $k_2$ (25°C)         | $k_2$ (35°C)/ $k_{rel}$   | $k_2$ (45°C) | $\Delta H^\ddagger$ | $-\Delta S^\ddagger$ | $\Delta G^\ddagger$ |
|----------------|------------|----------------------|---------------------------|--------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Этилацетат     | 38.1       | 0.00118              | 0.00191/ 1                | 0.00309      | 35                  | 182                  | 90                  |
| 1,4-Диоксан    | 36.0       | 0.00138              | 0.00232/ 1.2              | 0.00353      | 35                  | 182                  | 90                  |
| Бензол         | 34.3       | 0.00641              | 0.00909/ 4.7              | 0.134        | 27                  | 198                  | 85                  |
|                |            | 0.00640 <sup>a</sup> | -                         | -            | 44 <sup>a</sup>     | 138 <sup>a</sup>     | 85 <sup>a</sup>     |
| Ацетон         | 42.2       | -                    | 0.00929 <sup>b</sup> /4.9 | -            | -                   | -                    | 88                  |
| Диметилформаид | 43.2       | -                    | 0.0170 <sup>c</sup> / 8.9 | -            | -                   | -                    | 86                  |
| Толуол         | 32.4       | 0.0175               | 0.0236/12.3               | 0.0343       | 24                  | 198                  | 83                  |
| Ацетонитрил    | 45.6       | 0.0716               | 0.111/ 58.1               | 0.156        | 28                  | 172                  | 79                  |
| 1,2-Дихлорэтан | 41.3       | 0.407                | 0.577/ 302                | 0.785        | 23                  | 175                  | 76                  |

|              |      |      |           |      |    |     |    |
|--------------|------|------|-----------|------|----|-----|----|
| Трихлорметан | 39.1 | 1.46 | 1.78/ 932 | 2.27 | 15 | 192 | 72 |
|--------------|------|------|-----------|------|----|-----|----|

<sup>a</sup> По данным [101].

<sup>b</sup> Рассчитано с поправкой на реакцию **1** с ацетоном, составляющую ~10% от общей скорости.

<sup>c</sup> Рассчитано с поправкой на реакцию **1** с ДМФА, составляющую ~20% от общей скорости.

При формировании такого аддукта [2+2]-типа неизбежно возникновение стерических трудностей, которые связаны с образованием достаточно напряженного циклобутанового кольца в молекуле **15**, что согласуется с данными РСА [99,100]. Удивительно, что ранее для этой реакции в литературе были приведены активационные параметры ( $\Delta H^\ddagger = 44$  кДж·моль<sup>-1</sup>,  $\Delta S^\ddagger = -138$  Дж·моль<sup>-1</sup>·К<sup>-1</sup>, бензол [101]), резко отличающиеся от наших значений. В результате кинетических измерений (таблица III.10) для этой реакции нами получены воспроизводимые повышенные отрицательные энтропии активации во всех исследованных растворителях, что хорошо согласуется с большими стерическими помехами при сближении реагентов **1** и **4**. Следует отметить, что контролирующий вклад в значение свободной энергии активации в основном вносит энтропийный член  $T \cdot \Delta S^\ddagger$ .

Из исследований проведенных ранее [169] можно было ожидать, что повышенные стерические нагрузки при достижении переходного состояния этой реакции будут проявляться не только в высоко отрицательных значениях энтропии активации, но и в повышенном значении объема активации. Для этого были определены величины объемов активации в двух растворителях, по данным о скоростях при 1 и 1000 бар (таблица III.11).

Таблица III.11. Экспериментальные ( $\Delta V_{\text{exp}}^\ddagger / \text{см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ ) и скорректированные ( $\Delta V_{\text{corr}}^\ddagger / \text{см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ ) значения объемов активации реакции диадамантилидена с 4-фенил-1,2,4-триазиолин-3,5-дионом в толуоле и этилацетате при 25 °С.

| $k_{p=1000}/k_{p=1}$    | $[\partial \ln k_p / \partial p]_{p=1 \text{ bar}}$ | $-\Delta V_{\text{exp}}^\ddagger$ | $\beta_T RT$ | $-\Delta V_{\text{corr}}^\ddagger$ |
|-------------------------|---|-----------------------------------|--------------|------------------------------------|
| <b>1+4→15</b> в толуоле |   |                                   |              |                                    |

|                             |         |          |     |          |
|-----------------------------|---------|----------|-----|----------|
| 6.45                        | 0.00214 | 53.1±1.4 | 2.3 | 50.8±1.4 |
| <b>1+4→15</b> в этилацетате |         |          |     |          |
| 7.90                        | 0.00238 | 58.8±1.5 | 3.0 | 55.8±1.5 |

В результате мы видим, какие необычайно высокие отрицательные значения объемов активации для реакции диадамантилидена с 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дионом ( $-55.8$  и  $-50.8$  см<sup>3</sup>·моль<sup>-1</sup>) были получены. На повышенное ускорение под давлением стерически затрудненных реакций указывал в своих работах Гоникберг [170]. Данные повышенные значения объемов активации хорошо согласуются с высокими отрицательными энтропиями активации этой реакции.

Кажется разумным сравнить объемы активации с объемами реакции в этих растворителях. В данном случае для определения объема реакции здесь был также удобен кинетический метод (ур-е II.12).

Описание зависимости  $1/d$  от  $C_{15}$  для реакции **1+4→15** (толуол):

1)  $d^{-1} = -(0.04240 \pm 0.00020) \cdot C_{15} + (1.1574369 \pm 0.0000004)$ ;  $R^2 = 0.9994$ ;  $\Delta V_{r-n} = -36.6$  см<sup>3</sup>·моль<sup>-1</sup>; 2)  $d^{-1} = -(0.04393 \pm 0.00025) \cdot C_{15} + (1.1544040 \pm 0.0000032)$ ;  $R^2 = 0.9990$ ;  $\Delta V_{r-n} = -38.0$  см<sup>3</sup>·моль<sup>-1</sup>;  $\Delta V_{r-n}(\text{cp}) = -37.3 \pm 0.7$  см<sup>3</sup>·моль<sup>-1</sup>.

Описание зависимости  $1/d$  от  $C_{15}$  для реакции **1+4→15** (этилацетат):

1)  $d^{-1} = -(0.04064 \pm 0.00028) \cdot C_{15} + (1.1136663 \pm 0.0000013)$ ;  $R^2 = 0.9991$ ;  $\Delta V_{r-n} = -36.5$  см<sup>3</sup>·моль<sup>-1</sup>; 2)  $d^{-1} = -(0.04277 \pm 0.00047) \cdot C_{15} + (1.114418 \pm 0.0000008)$ ;  $R^2 = 0.9976$ ;  $\Delta V_{r-n} = -38.4$  см<sup>3</sup>·моль<sup>-1</sup>;  $\Delta V_{r-n}(\text{cp}) = -37.5 \pm 0.8$  см<sup>3</sup>·моль<sup>-1</sup>.

Полученные отношения объема активации ( $\Delta V_{\text{corr}}^{\neq} / \Delta V_{r-n}$ ) к реакции равные  $-50.8 / -37.3 = 1.36$  и  $-55.8 / -37.5 = 1.48$  намного больше единицы, что может говорить о более высокой компактности переходного состояния по сравнению с аддуктом  $[2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения.

Экспериментально была определена энтальпия реакции ( $\Delta H_{r-n}$ ) диадамантилидена с 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дионом в 1,2-дихлорэтано при 25

°С (калориметр «ТАМ III»). Образование напряженного циклобутанового продукта в этой реакции сопровождается довольно умеренным экзотермическим тепловым эффектом, равным  $-86 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ . Это значительно меньше, чем для реакций 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона в  $[4\pi + 2\pi]$ -,  $[2\pi+2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединении и енового синтеза [126], а также намного меньше  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения с квадрицикланом ( $-255 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ ).

Следует отметить, что кривые тепловыделения в калориметрических измерениях соответствуют скорости образования циклобутанового аддукта **15**, что позволяет независимо рассчитать константу скорости по скорости образования аддукта и сопоставить с данными, полученными по скорости уменьшения концентрации реагентов (таблица III.10). Были получены очень близкие константы  $k_2 = 0.43 \pm 0.02$  (калориметрический метод) и  $k_2 = 0.41 \pm 0.01 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$  (спектрофотометрический метод). Из этих данных следует, что скорость перехода интермедиата реакции (**1+4**) в аддукт **15** лимитируется скоростью образования этого интермедиата.

Несмотря на то, что аддукт **15** стабилен в обычных условиях, при 70 и 80 °С в растворе можно наблюдать его распад до исходных реагентов 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона и диадамантилидена (**15**→**1+4**). Благодаря чему получены значения при 25 °С константы равновесия  $K_{\text{eq}} = 4.6 \cdot 10^6 \text{ М}^{-1}$  и константы скорости обратной реакции  $k_1 = 3.8 \cdot 10^{-9} \text{ с}^{-1}$  (метод описан в экспериментальной части, 2.6).

Из полученных констант равновесия ( $K_{\text{eq}}$ ) реакции при 70 и 80 °С равных  $6.2 \cdot 10^4$  и  $2.7 \cdot 10^4 \text{ М}^{-1}$  в толуоле найдены значения энтальпии  $-81.5 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$  и энтропии реакции  $-145 \text{ Дж}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{К}^{-1}$ . Отметим довольно близкие значения энтальпии реакции в толуоле ( $-81.5 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ ) и в 1,2-дихлорэтаноле ( $-86.3 \pm 0.8 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ ), определенной методом калориметрии. Можно отметить, что соотношение энтропии активации и реакции в толуоле ( $-198/-145=1.36$ ) согласуется с соотношением объема активации и реакции ( $-50.8/-37.3=1.36$ ). Интересно отметить,

что из данных по энтропии активации прямой реакции в толуоле (-198) и самой реакции (-145 Дж·моль<sup>-1</sup>·К<sup>-1</sup>) следует большое содействие распаду аддукта в ретро-реакции за счет положительного значения энтропии активации при распаде аддукта ( $\Delta S^\ddagger = 53$  Дж·моль<sup>-1</sup>·К<sup>-1</sup>,  $T \cdot \Delta S^\ddagger = 350 \cdot 53 = 18.5$  кДж·моль<sup>-1</sup>).

Поскольку экзотермичность реакций с участием 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона на 20-30 кДж·моль<sup>-1</sup> выше, чем с тетрацианоэтиленом [171], то реакция диадамантилидена с тетрацианоэтиленом не наблюдается, возможно, из-за низкого значения константы равновесия.

Из этой работы [132] следует, что 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дион как в реакции [4+2]-, так и в реакции [2+2]-циклоприсоединения проявляет благоприятное сочетание высокой активности и высокой стабильности образуемых продуктов. В отличие от данных Хьюзгена о большом ускорении реакции [2+2]-циклоприсоединения с участием тетрацианоэтилена, изученная реакция [2+2]-циклоприсоединения с участием 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона в полярных средах не ускоряется.

### **3.6 Кинетика и термохимия [2π+2π]-циклоприсоединения 3,4-дигидро-2H-пирана с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом и тетрацианоэтиленом [143]**

Поскольку выявить различия с участием N=N и C=C связей в реакции [2+2] типа с молекулой диадамантилидена (4) не удалось. Мы обнаружили, что такая возможность существует, используя аналог виниловых эфиров – 3,4-дигидро-2H-пиран (5). В работе [172] на основе циклобутановых соединений ТАД и производного 3,4-дигидро-2H-пирана (триацетил-глюкала) были проведены синтезы важных углеводов аминогликозидов. Образование азиридинов имида или диполярного интермедиата часто предлагается к рассмотрению при образовании 1,2-диазетидинов в реакциях [2π+2π]-циклоприсоединения с 4-замещенными-1,2,4-триазолин-3,5-дионом [99,101,173].

Реакция между 3,4-дигидро-2*H*-пираном и 4-фенил-1,2,4-триазолиндионом легко протекает по типу  $[2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения, несмотря на наличие аллильного атома водорода, то есть еновый путь реакции также открыт. Однако реакция протекает с подавляющим образованием 1,2-дiazетидинов. Данные ЯМР  $^1\text{H}$  и ИК спектроскопии [143] подтверждают отсутствие N-H связи в продукте, то есть, отсутствие продуктов реакции енового синтеза. Холл с коллегами [103] установили четкое соотношение 1:1 для состава продукта этой реакции относительно реагентов, что было рассмотрено в пользу образования обычного моноаддукта и небольшой примеси олигомера этого аддукта **17** [103]. Нами обнаружено [143], что в масс-спектре полученного продукта реакции **1+5** имеются полосы, соответствующие моноаддукту **16**, его ди- и тримеру **17** (схема II.5). Подобное протекание реакции 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона с рядом виниловых эфиров отмечено в работе [174], где также наблюдалась смесь основного продукта  $[2+2]$ -циклоприсоединения дивинилового эфира с **1** и минорного олигомера.

Влияние растворителя на скорость изученной реакции 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона с 3,4-дигидро-2*H*-пираном в 9 взятых растворителях (таблица III.12) оказалось довольно слабым, никакого ускорения в полярных растворителях ( $E_T(30)$ ) не было выявлено. Этот вывод следует из-за отсутствия корреляции между скоростью реакции и полярностью среды ( $\ln k$  vs  $E_T(30)$ ,  $R=0.041$ ). Поэтому нужно полагать, что в этом циклоприсоединении интермедиат является малополярным.

Кинетические линейные зависимости для реакции выполнялись ( $R > 0.9995$ ) с глубиной конверсии более 80% как в условиях большого избытка эфира, так и при равных концентрациях реагентов.

Таблица III.12. Константы скорости ( $k_2/\text{л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ ), энтальпии ( $\Delta H^\ddagger / \text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ ), энтропии ( $-\Delta S^\ddagger / \text{Дж}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{К}^{-1}$ ) и свободные энергии активации ( $\Delta G^\ddagger / \text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ , 25 °С) реакции 3,4-дигидро-2*H*-пирана с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом в ряду растворителей [143].

| Растворитель   | $E_T$ (30) | $k_2$<br>(15°C) | $k_2$<br>(25°C) | $k_2$<br>(35°C) | $\Delta H^\ddagger$ | $-\Delta S^\ddagger$ | $\Delta G^\ddagger$ |
|----------------|------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Этилацетат     | 38.1       | 0.0125          | 0.0241          | 0.0434          | 43                  | 130                  | 82                  |
| Ацетон         | 42.2       | 0.0147          | 0.0283          | 0.0533          | 45                  | 123                  | 82                  |
| Диметилформаид | 43.2       | 0.0168          | 0.0318          | 0.0573          | 43                  | 129                  | 81                  |
| 1,4-Диоксан    | 36.0       | 0.0194          | 0.0356          | 0.0658          | 42                  | 130                  | 81                  |
| Толуол         | 32.4       | 0.0592          | 0.108           | 0.178           | 38                  | 136                  | 79                  |
| Ацетонитрил    | 45.6       | 0.0801          | 0.139           | 0.246           | 39                  | 131                  | 78                  |
| Тетрахлорметан | 32.4       | 0.114           | 0.178           | 0.277           | 30                  | 158                  | 77                  |
| 1,2-Дихлорэтан | 41.3       | 0.463           | 0.709           | 0.988           | 25                  | 162                  | 74                  |
| Трихлорметан   | 39.1       | 0.761           | 1.02            | 1.31            | 18                  | 186                  | 73                  |

Но поскольку независимо от среды для реакции **1+5** мы имеем довольно высокие значения констант скорости, при повышенном давлении измерения были приведены при равных концентрациях реагентов. Это потребовало определения зависимости коэффициента экстинкции ( $\varepsilon$ ) 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-диона в растворителе от давления (рисунок III.7).

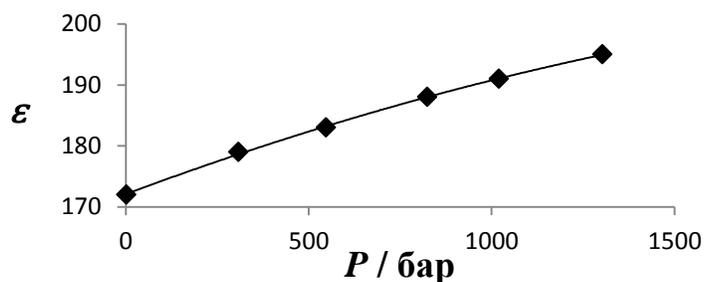


Рисунок III.7. Зависимость коэффициента экстинкции ( $\varepsilon$  / л·моль<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>) 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-диона в этилацетате ( $\lambda=529$  нм) от давления (P/бар);  $\varepsilon = -0.0000037P^2 + 0.0223365P + 172.1$  ( $R = 0.9994$ ).

Таблица III.13. Константы скорости ( $k_2/\text{л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ ) реакции 3,4-дигидро-2H-пирана с 4-фенил-1,2,4-триазилин-3,5-дионом при давлении 1 и 1000 бар в этилацетате при 25 °С.

| $P$ / бар | $k_2$  | $R^2$  | Конверсия / % |
|-----------|--------|--------|---------------|
| 1         | 0.0278 | 0.9996 | 68            |
| 1         | 0.0279 | 0.9997 | 57            |
| 1000      | 0.0958 | 0.9997 | 79            |
| 1000      | 0.0953 | 0.9999 | 73            |

Из данных (таблица III.13) о скоростях реакций при 1 и 1000 бар рассчитано экспериментальное значение объема активации, равное  $-35.1\pm 0.9 \text{ см}^3\cdot\text{моль}^{-1}$ . С учетом поправки на сжимаемость этилацетата ( $\beta_T RT = 2.9 \text{ см}^3\cdot\text{моль}^{-1}$ ) скорректированный объем активации равен  $-32.2\pm 0.9 \text{ см}^3\cdot\text{моль}^{-1}$ . Это необычно, учитывая, что в реакции с диадамантилиденом было обнаружено значительно повышенное значение объема активации ( $-55.8\pm 1.5 \text{ см}^3\cdot\text{моль}^{-1}$ , этилацетат). В изученной реакции не проявляются стерические препятствия при достижении активированного комплекса, что отражается в обычных (как и в реакции Дильса-Альдера) значениях энтропии активации (Таблица III.12).

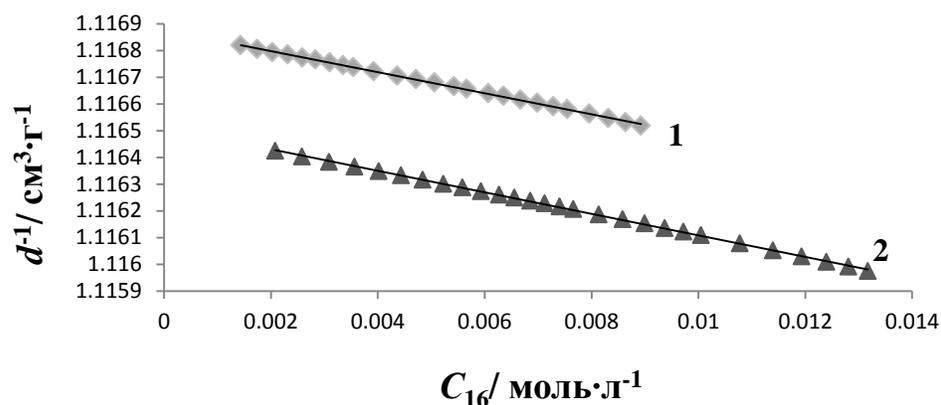


Рисунок III.8. Соотношение между удельным объемом раствора ( $d^1/\text{см}^3\cdot\text{г}^{-1}$ ) и концентрацией моноаддукта ( $C_{16}/\text{моль}\cdot\text{л}^{-1}$ ) в реакции между 3,4-дигидро-2H-пираном

и 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом: 1)  $d^1 = -(0.039398 \pm 0.000239) \cdot C_{16} + (1.1168764 \pm 0.0000013)$ ;  $R^2 = 0.9991$ ;  $\Delta V_{r-n} = -35.27 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ ; 2)  $d^1 = -(0.040245 \pm 0.000169) \cdot C_{16} + (1.1165108 \pm 0.0000014)$ ;  $R^2 = 0.9995$ ;  $\Delta V_{r-n} = -36.05 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ .

Среднее значение объема реакции в этилацетате, определенное из зависимостей на рисунке III.8 для этой реакции, получилось  $-35.7 \pm 0.4 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ . Отношение  $\Delta V_{\text{сорт}}^{\ddagger} / \Delta V_{r-n}$  равно 0.90, что указывает на близкие объемы переходного состояния и продукта реакции.

Интересно и полезно было сравнить кинетическое поведение 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона и тетрацианоэтилена в реакции с 3,4-дигидро-2*H*-пираном. В реакции с данными соединениями удалось вырастить кристалл в растворе 1,2-дихлорэтана, который методом рентгеноструктурного анализа был расшифрован в качестве циклобутанного аддукта (рисунок III.9).

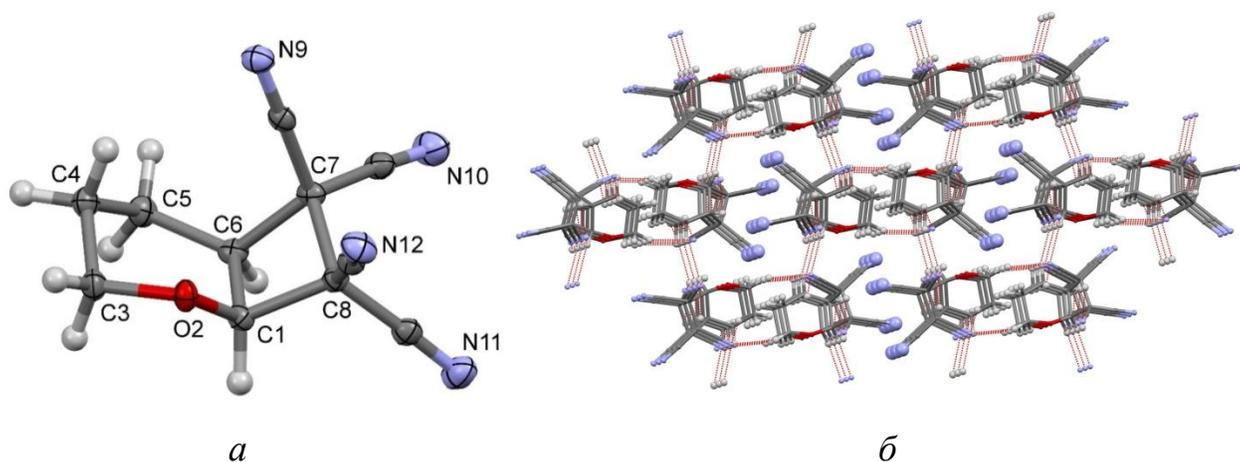


Рисунок III.9. а) Геометрия аддукта (**25**) реакции 3,4-дигидро-2*H*-пирана с тетрацианоэтиленом в кристалле с частичной схемой нумерации атомов; б) Проекция упаковки молекул в кристалле соединения **25**.

Согласно полученным данным РСА молекулы исследуемого соединения кристаллизуются без участия сольватных молекул и находятся в общем положении ромбической ячейки (рисунок III.8). Валентные связи в молекуле соединения

находятся в диапазоне стандартных значений, и существенных отклонений от них не наблюдается, за исключением, пожалуй, трех связей C1-C8, C6-C7 и C7-C8, значения которых 1.573(3) Å, 1.585(3) Å и 1.608(3)Å заметно выше стандартной одинарной связи C-C для  $sp^3$ -гибридизованных атомов. Вероятной причиной наблюдаемых значений может являться достаточно напряженное состояние атомов в образуемом жестком циклобутановом кольце.

Кинетические параметры в различной среде при атмосферном давлении для реакции 3,4-дигидро-2*H*-пирана с тетрацианоэтиленом приведены в таблице III.14.

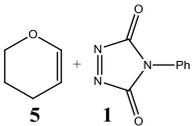
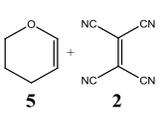
Таблица III.14. Константы скорости ( $k_2$  / л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>), энтальпии ( $\Delta H^\ddagger$  / кДж·моль<sup>-1</sup>), энтропии ( $-\Delta S^\ddagger$  / Дж·моль<sup>-1</sup>·К<sup>-1</sup>) и свободные энергии активации ( $\Delta G^\ddagger$  / кДж·моль<sup>-1</sup>, 25 °С) реакции 3,4-дигидро-2*H*-пирана с тетрацианоэтиленом в ряду растворителей.

| Растворитель   | $E_T$ (30) | $k_2$<br>(25 °С)    | $k_2$<br>(35 °С)    | $k_2$<br>(45 °С)    | $\Delta H^\ddagger$ | $-\Delta S^\ddagger$ | $\Delta G^\ddagger$ |
|----------------|------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Этилацетат     | 38.1       | $9.4 \cdot 10^{-5}$ | $1.4 \cdot 10^{-4}$ | $2.5 \cdot 10^{-4}$ | 36                  | 201                  | 96                  |
| Ацетон         | 42.2       | $2.2 \cdot 10^{-3}$ | $3.3 \cdot 10^{-3}$ | $4.3 \cdot 10^{-3}$ | 24                  | 214                  | 88                  |
| Толуол         | 33.9       | $2.2 \cdot 10^{-6}$ | –                   | –                   | –                   | –                    | 105                 |
| Ацетонитрил    | 45.6       | $6.2 \cdot 10^{-3}$ | –                   | –                   | –                   | –                    | 85                  |
| Тетрахлорметан | 32.4       | $6.4 \cdot 10^{-6}$ | –                   | $1.9 \cdot 10^{-5}$ | 41                  | 206                  | 103                 |
| Трихлорметан   | 39.1       | $9.1 \cdot 10^{-5}$ | $1.2 \cdot 10^{-4}$ | $1.9 \cdot 10^{-4}$ | 28                  | 230                  | 96                  |

Нами наблюдалось значительное ускорение реакции 3,4-дигидро-2*H*-пирана с тетрацианоэтиленом, **2+5**→**25**, в полярных растворителях (таблица III.14). Поэтому в отличие от реакции с 4-фенил-1,2,4-триазиолин-3,5-дионом есть основание полагать, что протекание реакции 3,4-дигидро-2*H*-пирана с тетрацианоэтиленом происходит при сильном разделении зарядов в переходном состоянии. Сопоставление констант

скорости ( $\ln k_2$ ) и значения полярности среды ( $E_T(30)$ ) для обеих реакций 3,4-дигидро-2*H*-пирана с 4-фенил-1,2,4-триазалин-3,5-дионом и тетрацианоэтиленом (таблица III.15) отразило огромное различие влияния полярности растворителя (рисунок III.10).

Таблица III.15. Значения  $\ln k_2$  и  $E_T(30)$  (ккал·моль<sup>-1</sup>) для реакций 3,4-дигидро-2*H*-пирана (**5**) с 4-фенил-1,2,4-триазалин-3,5-дионом (**1**) и тетрацианоэтиленом (**2**).

| Растворитель    | $E_T(30)$ | $\ln k_2$  |   |
|-----------------|-----------|--|---|
|                 |           |  |  |
| Тетрахлорметан  | 32.4      | -2.17  | -12.21  |
| Толуол          | 33.9      | -2.83  | -13.03  |
| 1,4-Диоксан     | 36.0      | -3.94  | -11.09 [97]   |
| Этилацетат      | 38.1      | -4.38  | -9.27   |
| Трихлорметан    | 39.1      | -0.27  | -9.30   |
| 1,2-Дихлорэтан  | 41.3      | -0.77  | -   |
| Ацетон          | 42.2      | -4.22  | -6.14   |
| Диметилформамид | 43.2      | -4.09  | -   |
| Ацетонитрил     | 45.6      | -2.53  | -5.08   |

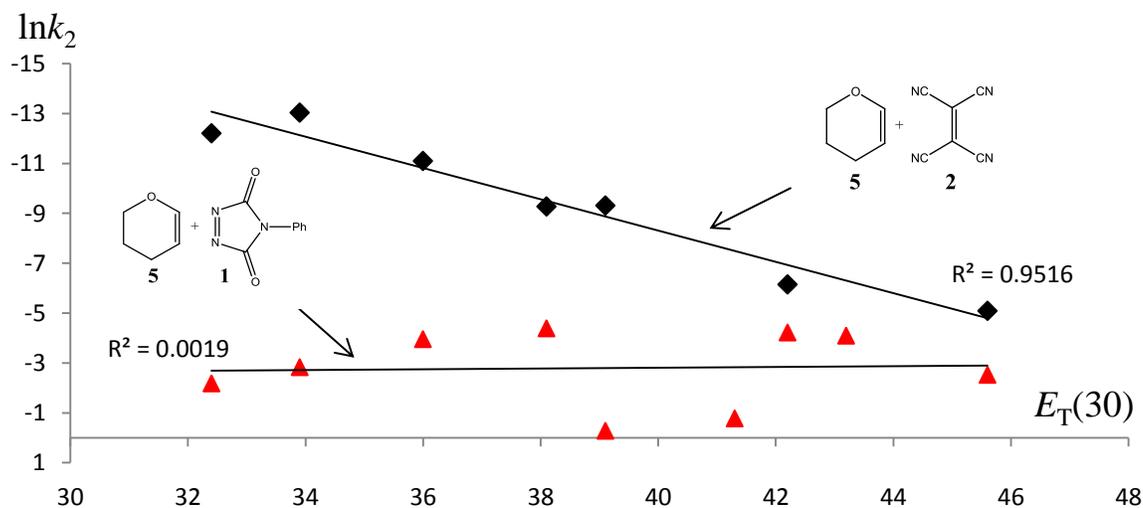


Рисунок III.10. Зависимость логарифма константы скорости ( $\ln k_2$ ) от полярности растворителя ( $E_T(30)$ ) для реакций 3,4-дигидро-2*H*-пирана с тетрацианоэтиленом (◆) и с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом (▲).

Для реакции  $2+5 \rightarrow 25$  уравнение зависимости (рисунок III.9)  $\ln k_2 = 0.6217 \cdot E_T - 33.4$  имеет высокий коэффициент корреляции,  $R=0.975$ . Зная значение  $E_T(30)$ , легко рассчитать константы скорости данной реакции для любой среды с известным значением  $E_T(30)$ . Из этой корреляции следует, что константа скорости этой реакции в гексане ( $E_T(30) = 31$ ) будет равна  $7.3 \cdot 10^{-7}$ , а в газовой фазе ( $E_T(30) = 27.1$ )  $6.4 \cdot 10^{-8}$  л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>.

Однако на практике не все реакции с образованием циклобутановых аддуктов из тетрацианоэтилена демонстрируют повышенную скорость в растворителях с высоким значением  $E_T(30)$ . Так, например, на  $[2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение трициклопропилэтилена с тетрацианоэтиленом среда влияет лишь в умеренной степени, протекание в ацетонитриле или нитрометане в лишь в 20 раз быстрее, чем в дихлорметане [175]. Еще более интересным примером является реакция тетрацианоэтилена с 2,5-диметил-2,4-гексадиеном [166], где отмечается относительно небольшое изменение скорости в зависимости от растворителя, и более высокие значения были обнаружены для трихлорметана, а не ацетонитрила.

Следует отметить и очень высокие отрицательные значения энтропии активации в реакции 3,4-дигидро-2*H*-пирана с тетрацианоэтиленом, которые близки и даже превышают энтропийные значения в реакции диадамантилидена с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом (таблица III.10). Поэтому важно было определить и сопоставить значения объемных параметров этой реакции.

За скоростью реакции при давлении 1 и 1000 бар следили ( $\lambda=410$  нм) по изменению поглощения комплекса между 3,4-дигидро-2*H*-пираном (в большом избытке) и тетрацианоэтиленом.

Таблица III.16. Константы скорости ( $k_2 / \text{л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ ) реакции 3,4-дигидро-2H-пирана с тетрацианоэтиленом при давлении 1 и 1000 бар в этилацетате при 25 °С.

| $P / \text{бар}$ | $k_2$               | $R^2$  | Конверсия / % |
|------------------|---------------------|--------|---------------|
| 1                | $9.83\cdot 10^{-5}$ | 0.9975 | 45            |
| 1                | $9.95\cdot 10^{-5}$ | 0.9979 | 44            |
| 1000             | $6.64\cdot 10^{-4}$ | 0.9994 | 79            |
| 1000             | $6.82\cdot 10^{-4}$ | 0.9995 | 85            |

Из полученных данных следует, что экспериментальное значение объема активации равно  $-54.7\pm 1.4 \text{ см}^3\cdot\text{моль}^{-1}$ . С учетом поправки на сжимаемость этилацетата ( $\beta_T RT = 2.9 \text{ см}^3\cdot\text{моль}^{-1}$ ) скорректированный объем активации равен  $-51.8\pm 1.4 \text{ см}^3\cdot\text{моль}^{-1}$ . Это еще раз подтверждает пропорциональность в изменении энтропийных и объемных параметров.

Отношение объема активации и полученного объема реакции (рисунок III.11)  $\Delta V_{\text{сорт}}^\ddagger / \Delta V_{r-n} = -51.8 / -36.3 = 1.43$  указывает на более компактное переходное состояние в циклоприсоединении между 3,4-дигидро-2H-пираном и тетрацианоэтиленом, по сравнению с продуктом **25**. Значительное влияние полярности растворителя на скорость этой реакции позволяет допустить заметное разделение зарядов в активированном комплексе и, следовательно, возможную компактность переходного состояния, обусловленную электрострикцией растворителя при его сольватации.

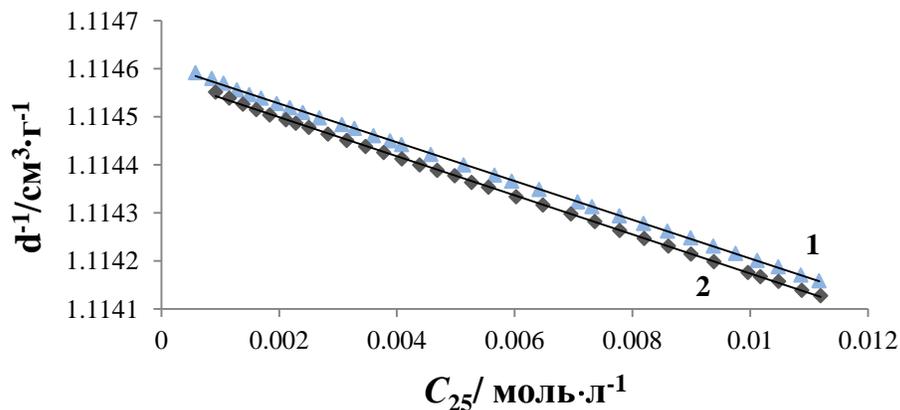


Рисунок III.11. Соотношение между удельным объемом раствора ( $d^{-1}$  /  $\text{см}^3 \cdot \text{г}^{-1}$ ) и концентрацией аддукта ( $C_{25}$  /  $\text{моль} \cdot \text{л}^{-1}$ ) в реакции 3,4-дигидро-2*H*-пирана с тетрацианоэтиленом: 1)  $d^{-1} = -(0.040327 \pm 0.000123) \cdot C_{25} + (1.1146084 \pm 0.00000077)$ ,  $R^2 = 0.9997$ ,  $\Delta V_{r-n} = -36.18 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ ; 2)  $d^{-1} = -(0.040662 \pm 0.000126) \cdot C_{25} + (1.1145808 \pm 0.00000081)$ ,  $R^2 = 0.9997$ ,  $\Delta V_{r-n} = -36.48 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ .

С интересом можно отметить полученные близкие значения энтальпий реакций ( $\Delta H_{r-n}$ ) 3,4-дигидро-2*H*-пирана с 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дионом,  $-92.4 \pm 0.1$ , и  $-93 \pm 5 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$  для реакции с тетрацианоэтиленом.

Значения констант скорости обеих реакций, рассчитанные по данным о скорости исчезновения 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-диона или комплекса между 3,4-дигидро-2*H*-пираном и тетрацианоэтиленом (спектрофотометрия), а также по накоплению продуктов (калориметрия), совпадают в пределах ошибки измерений. Это вновь позволяет утверждать, что лимитирующей, то есть медленной стадией обоих процессов, является превращение реагентов **1** и **5** в интермедиат **A** (схема II.5), а реагентов **2** и **5** в интермедиат **B** (схема II.10).

Из сопоставления полученных данных [143] можно заключить, что в реакции между 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дионом и 3,4-дигидро-2*H*-пираном наблюдаются умеренные отрицательные значения и энтропии, и объема активации при слабом влиянии полярности растворителя. Иная картина наблюдается в реакции сильного π-акцепторного тетрацианоэтилена с 3,4-дигидро-2*H*-пираном. Здесь наблюдается значительное влияние растворителя, повышенные значения энтропии и объема активации. Для этой реакции следует допустить значительное разделение заряда в активированном комплексе.

### 3.7 Сопоставление влияния растворителя на скорость реакций циклоприсоединения и енового синтеза с 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом [114,132,143,157,177,178]

В работе удалось сильно расширить объем данных о влиянии полярности растворителей на константы скорости, параметры активации и самих реакций циклоприсоединения с активным диенофилом и енофилом, 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом. Появилась возможность сопоставить влияние широкого круга растворителей различной полярности на кинетические параметры восьми реакционных типов реакций с участием 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона (таблица III.16). Помимо констант скорости полученных в данной работе, в таблице III.16 приведены также и данные из литературных источников. Соотношение константы скорости одного типа реакции к другим типам в различных растворителях показано на рисунке III.12 в качестве примера.

Из проведенного сопоставления следует, что для реакций  $[2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона с диадамантилиденом и 2-хлорэтилвиниловым эфиром наблюдается самая высокая пропорциональность во влиянии среды на скорость реакции (уравнение III.6,  $R^2=0.98$ ). Кроме этого наблюдается пропорциональность во влиянии среды на скорость реакции **1+4** и ряда реакций  $[4\pi+2\pi]$ -,  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения.

$$\ln k(\mathbf{1+3}) = (0.6464 \pm 0.0642) \cdot \ln k(\mathbf{1+4}) + (1.4277 \pm 0.2628); R^2 = 0.9442; N = 7 \quad (\text{III.3})$$

$$\ln k(\mathbf{1+5}) = (0.5793 \pm 0.1965) \cdot \ln k(\mathbf{1+4}) - (0.323 \pm 0.5535); R^2 = 0.9056; N = 8 \quad (\text{III.4})$$

$$\ln k(\mathbf{1+6}) = (0.6599 \pm 0.1601) \cdot \ln k(\mathbf{1+4}) + (1.0326 \pm 0.6668); R^2 = 0.7081; N = 9 \quad (\text{III.5})$$

$$\ln k(\mathbf{1+28}) = (0.4071 \pm 0.0540) \cdot \ln k(\mathbf{1+4}) - (2.0364 \pm 0.1968); R^2 = 0.9500; N = 5 \quad (\text{III.6})$$

$$\ln k(\mathbf{1+29}) = (0.6665 \pm 0.1527) \cdot \ln k(\mathbf{1+4}) + (1.742 \pm 0.6358); R^2 = 0.7313; N = 9 \quad (\text{III.7})$$

$$\ln k(\mathbf{1+30}) = (0.5386 \pm 0.0982) \cdot \ln k(\mathbf{1+4}) + (0.8989 \pm 0.4024); R^2 = 0.8575; N = 7 \quad (\text{III.8})$$

$$\ln k(\mathbf{1+28}) = (0.5624 \pm 0.0589) \cdot \ln k(\mathbf{1+3}) - (2.8565 \pm 0.1026); R^2 = 0.9785; N = 6 \quad (\text{III.9})$$

$$\ln k(\mathbf{1+29}) = (1.0072 \pm 0.1010) \cdot \ln k(\mathbf{1+3}) + (0.5599 \pm 0.187); R^2 = 0.9341; N = 11 \quad (\text{III.10})$$

$$\ln k(\mathbf{1+30}) = (0.9160 \pm 0.0893) \cdot \ln k(\mathbf{1+3}) - (0.3068 \pm 0.1655); R^2 = 0.9376; N = 9 \quad (\text{III.11})$$

Близкие к единице угловые коэффициенты можно отметить для корреляций по влиянию среды на скорость  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона с квадрицикланом (**1+3**), реакции  $[2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения (**1+28**), Альдер-еновой реакции (**1+29**) и реакции Дильса-Альдера (**1+30**). Близкое влияние растворителя на скорость разных реакций соответствует подобному влиянию среды на изменение энергетического уровня реагентов и переходного состояния. Аналогично, влияние растворителя на скорость Альдер-еновой реакции (**1+6**) подобно влиянию среды на скорость других Альдер-новых реакций (**1+29**),  $[2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения (**1+3**, **1+5**, **1+28**) и  $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения (**1+30**) (уравнения III.12-III.16).

$$\ln k(\mathbf{1+3}) = (0.8216 \pm 0.1442) \cdot \ln k(\mathbf{1+6}) + (0.1353 \pm 0.2902); R^2 = 0.8515, N = 8 \quad (\text{III.12})$$

$$\ln k(\mathbf{1+5}) = (1.2971 \pm 0.0267) \cdot \ln k(\mathbf{1+6}) + (1.6345 \pm 0.0756); R^2 = 0.9641, N = 8 \quad (\text{III.13})$$

$$\ln k(\mathbf{1+28}) = (0.5231 \pm 0.0322) \cdot \ln k(\mathbf{1+6}) + (2.6541 \pm 0.0809); R^2 = 0.9869, N = 5 \quad (\text{III.14})$$

$$\ln k(\mathbf{1+29}) = (0.9903 \pm 0.0367) \cdot \ln k(\mathbf{1+6}) + (0.6746 \pm 0.0687); R^2 = 0.9912, N = 9 \quad (\text{III.15})$$

$$\ln k(\mathbf{1+30}) = (0.8837 \pm 0.0475) \cdot \ln k(\mathbf{1+6}) - (0.2037 \pm 0.0678); R^2 = 0.9919, N = 7 \quad (\text{III.16})$$

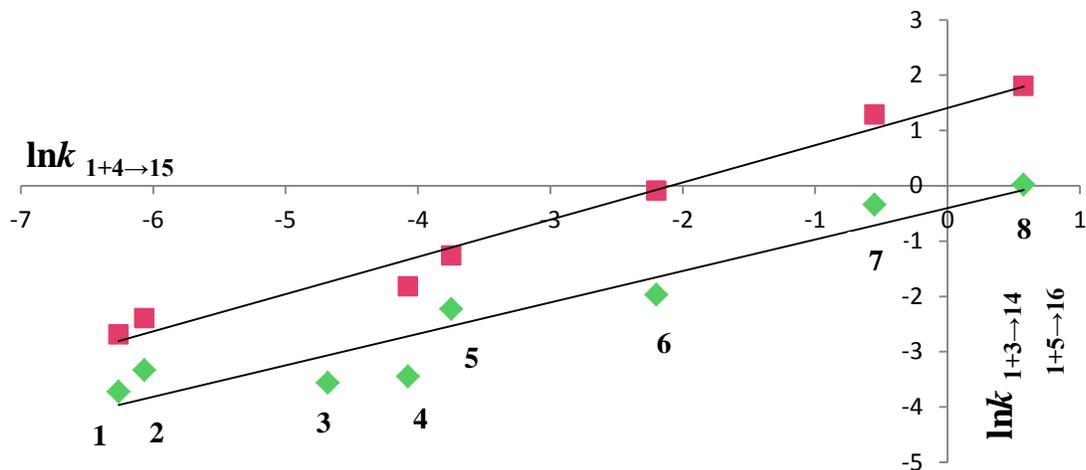


Рисунок III.12. Влияние среды на скорость реакции  $1+4 \rightarrow 15$  относительно скорости реакций  $1+5 \rightarrow 16$  (■,  $R=0.952$ ) и  $1+3 \rightarrow 14$  (◆,  $R=0.989$ ): 1. Этилацетат; 2. 1,4-Диоксан; 3. Ацетон; 4. Диметилформамид; 5. Толуол; 6. Ацетонитрил; 7. 1,2-Дихлорэтан; 8. Трихлорметан.

Проведенное сопоставление [114,132,143,157,177,178], позволяет заключить, что во всех рассмотренных реакциях  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -,  $[2\pi+2\pi]$ -,  $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения и енового синтеза с участием 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-диона проявляется близкое и слабое влияние среды. Заметное ускорение реакции в полярных растворителях наблюдается только лишь в реакции  $[2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения винилового эфира с участием тетрацианоэтилена.

Таблица III.16. Константы скорости ( $k_2$  / л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>) реакций [2π+2π]-циклоприсоединения 4-фенил-1,2,4-триазилин-3,5-диона (**1**) с диадамантилиденом (**4**) при 35 °С [132]; [2π+2σ+2σ]- с quadriцикланом (**3**) при 25 °С [114]; [2π+2π]- с 2-хлорэтилвиниловым эфиром (**28**) при 25 °С [103]; [еновая]- с 2-метил-2-бутеном (**29**) при 10 °С [176]; [4π+2π]- с антраценом (**30**) при 25 °С [71]; [еновая]- с β-пиненом (**6**) [177] и 2-кареном (**7**) [157] при 20 °С; [2π+2π]- с 3,4-дигидро-2*H*-пираном (**5**) при 25 °С [143] в ряду растворителей.

| Растворитель    | $E_T$ (30) | (1+4)   | (1+3)  | (1+28) | (1+29) | (1+30) | (1+6)  | (1+7)  | (1+5)  |
|-----------------|------------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Тетрагидрофуран | 37.4       | –       | 0.0382 | –      | 0.060  | 0.028  | –      | –      | –      |
| Этилацетат      | 38.1       | 0.00191 | 0.0680 | 0.014  | 0.11   | 0.057  | 0.0518 | 0.022  | 0.0241 |
| 1,4-Диоксан     | 36.0       | 0.00232 | 0.0913 | –      | 0.15   | 0.094  | 0.0990 | 0.044  | 0.0356 |
| Толуол          | 33.9       | 0.0236  | 0.282  | –      | 0.64   | 0.33   | 0.374  | 0.16   | 0.107  |
| Ацетонитрил     | 45.6       | 0.111   | 0.916  | 0.043  | 0.57   | 0.32   | 0.256  | 0.17   | 0.139  |
| Бензол          | 34.3       | 0.00909 | 0.417  | 0.270  | 1.26   | 0.52   | 0.563  | 0.24   | –      |
| Хлорбензол      | 36.8       | –       | 0.990  | –      | 2.56   | 1.01   | –      | –      | –      |
| Тетрахлорметан  | 32.4       | –       | 0.625  | –      | –      | –      | –      | –      | 0.178  |
| 1,2-Дихлорэтан  | 41.3       | 0.577   | 3.61   | 0.120  | 4.9    | 1.55   | 2.44   | 1.39   | 0.709  |
| Трихлорметан    | 39.1       | 1.78    | 6.08   | 0.180  | 14.3   | 5.09   | 7.55   | 4.45   | 1.02   |
| Диметилформаид  | 43.2       | 0.0170  | 0.162  | –      | 0.08   | –      | 0.0347 | 0.017  | 0.0318 |
| Ацетон          | 42.2       | 0.00929 | –      | 0.014  | 0.11   | –      | 0.0506 | 0.0247 | 0.0283 |

#### 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В работе обнаружено, что 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дион обладает умеренными  $\pi$ -акцепторными свойствами, близкими структурному аналогу, *N*-фенилмалеинимиду, однако он на 6-7 порядков более активен в реакциях циклоприсоединения. Повышенную активность 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-диона можно объяснить значительно меньшей энергией разрыва N=N связи по сравнению с энергией разрыва C=C связи. Обнаруженная максимальная среди диенофилов экзотермичность реакций 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-диона с изученными партнерами обуславливает повышенную устойчивость аддуктов к распаду.

2. Показано благоприятное сочетание высокой кинетической активности и термодинамической стабильности аддуктов в реакциях с участием напряженной структуры квадрициклана. Рекордная экзотермичность реакций с его участием позволяет значительно расширить круг потенциальных диенофилов.

3. Из кинетических измерений следует, что 9,10-ди(гидроксиметил)антрацен более активен и потому более удобен в реакциях Дильса-Альдера, чем 9-гидроксиметилантрацен. Это позволяет рекомендовать данный диен для широкого изучения необычного ускорения реакций *in vivo* и «*in vitro*».

4. Изучение влияния высокого давления и температуры на скорость реакций с участием реагентов с C=C и N=N связями позволило сделать вывод о пропорциональном изменении значений объемов активации и энтропий активации. Показано, что значительные стерические трудности при формировании в реакциях активированного комплекса сопровождаются повышенными отрицательными значениями энтропии и объема активации и близкими соотношениями объемных ( $\Delta V^\ddagger/\Delta V_{r-n}$ ) и энтропийных ( $\Delta S^\ddagger/\Delta S_{r-n}$ ) параметров.

5. Во всех изученных реакциях циклоприсоединения и енового синтеза с участием 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-диона ускорение реакций наблюдается не в полярных средах ( $E_T$  (30)), а в C-H донорных растворителях. Заметное ускорение

реакции в полярных растворителях наблюдается лишь для [2+2]-циклоприсоединения между тетрацианоэтиленом и 3,4-дигидро-2*H*-пираном.

6. Показано, что реакции [2+2]-циклоприсоединения диадамантилидена и енового синтеза β-пинена и 2-карена протекают легко и необратимо лишь с 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дионом, тогда как с тетрацианоэтиленом провести подобные реакции не удастся при обычных и повышенных температурах.

7. Реагенты с ярко выраженными π-акцепторными и/или π-донорными свойствами часто проявляют высокую активность, но низкую стабильность аддуктов реакций циклоприсоединения. Показано, что благоприятное сочетание высокой кинетической активности и термодинамической стабильности продуктов реакции с участием 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-диона позволяет переводить сопряженные канцерогенные диены в безопасные аддукты.

## 5. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Houk, K.N. The Dynamics of Chemical Reactions: Atomistic Visualizations of Organic Reactions, and Homage to van't Hoff [Text] / K.N. Houk, Z. Yang // *Chem. Eur. J.* – 2018. – V. 24. – P. 1–10.
2. Hoffmann, R. The Effect of Pressure on Organic Reactions in Fluids—a New Theoretical Perspective [Text] / R. Hoffmann, B. Chen, R. Cammi // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – V. 56. – P. 11126–11142.
3. Weinberg, N. Theoretical analysis of high-pressure effects on conformational equilibria [Text] / N. Weinberg, J. Spooner, H. Wiebe, M. Louwerse, B. Reader // *Can. J. Chem.* – 2018. – V. 96. – P. 178–189.
4. Weinberg, N. Molecular dynamics calculation of activation volumes [Text] / N. Weinberg, E. Deglinc, H. Martens, E. Edwards, N. Boon, P. Dance // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2011. – V. 13. – P. 438–440.
5. Freedman, D.E. High-Pressure Synthesis: A New Frontier in the Search for Next-Generation Intermetallic Compounds [Text] / D.E. Freedman, J.P.S. Walsh // *Acc. Chem. Res.* – 2018. – V. 51. – P. 1315–1323.
6. Dubrovinsky, L. The most incompressible metal osmium at static pressures above 750 gigapascals [Text] / L. Dubrovinsky, N. Dubrovinskaia, E. Bykova, M. Bykov, V. Prakapenka, C. Prescher, K. Glazyrin, H.-P. Liermann, M. Hanfland, M. Ekholm, Q. Feng, L. V. Pourovskii, M. I. Katsnelson, J. M. Wills, I. A. Abrikosov // *Nature.* – 2015. – V. 525. – P. 226–229.
7. Ma, Y. Transparent dense sodium [Text] / Y. Ma, M. Eremets, A.R. Oganov, Y. Xie, I. Trojan, S. Medvedev, A.O. Lyakhov, M. Valle, V. Prakapenka // *Nature.* – 2009. – V. 458. – P. 182–185.
8. Lundegaard, L.F. Observation of an O<sub>8</sub> molecular lattice in the  $\epsilon$  phase of solid oxygen [Text] / L.F. Lundegaard, G. Weck, M.I. McMahon, S. Desgreniers, P. Loubeyre // *Nature.* – 2006. – V. 443. – P. 201–204.

9. Margetić, D. High-Pressure Cycloaddition Reactions in the Synthesis of Biologically Relevant Heterocycles. Green Synthetic approaches for Biologically Relevant Heterocycles [Text] / D. Margetić. – Amsterdam: Elsevier. – 2015. – P. 409–435.
10. Magauer, T. High-Pressure Transformations in Natural Product Synthesis [Text] / T. Magauer, C.L. Hugelshofer // Synthesis. – 2014. – V. 46. – P. 1279–1296.
11. Sun, D-W. Emerging Technologies for Food Processing [Text] / D-W. Sun – Academic Press: 2nd Edition, 2014. – 666 p.
12. Evans, M.G. Some applications of the transition state method to the calculation of reaction velocities, especially in solution [Text] / M.G. Evans, M. Polanyi // Trans. Faraday Soc. – 1935. – V.31. – P. 875–894.
13. Kiselev, V.D. Pressure effect on the rate and equilibrium constants of the Diels-Alder reaction 9-chloroanthracene with tetracyanoethylene [Text] / V.D. Kiselev, E.A. Kashaeva, A.I. Konovalov // Tetrahedron. – 1999. – V.55. – P.1153–1162.
14. Le Noble, W.J. Organic high pressure chemistry [Text] / W.J. le Noble. – Amsterdam: Elsevier, 1988. – 489 p.
15. Asano, T. Activation and reaction volumes in solution [Text] / T. Asano, W.J. le Noble // Chem. Rev. – 1978. – V. 78. – P. 407–489.
16. Van Eldik, R. Activation and reaction volumes in solution. 2 [Text] / R. Van Eldik, T. Asano, W.J. le Noble // Chem. Rev. – 1989. – V. 89. – P. 549–688.
17. Drljaca, A. Activation and Reaction Volumes in Solution. 3 [Text] / A. Drljaca, C.D. Hubbard, R. Van Eldik, T. Asano, M.V. Basilevsky, W.J. le Noble // Chem. Rev. – 1998. – V. 98. – P. 2167–2290.
18. Matsumoto, K. Organic Synthesis under High Pressure; I [Text] / K. Matsumoto, A. Sera, T. Uchida // Synthesis. – 1985. – P. 1–27.
19. Ciobanu, M. Recent Advances in Organic Synthesis under High Pressure [Text] / M. Ciobanu, K. Matsumoto // Liebigs Ann. Chem. – 1997. – P. 623–635.

20. Klärner, F.G. The Effect of Pressure on Reactions of Dienes and Polyenes [Text] / F.G. Klärner, M.K. Diedrich // John Wiley & Sons, New York, – 1997. – V. 1. – P. 547–617.

21. Matsumoto, K. Compendium of Cycloaddition Reactions under High Pressure [Text] / K. Matsumoto, H. Hamana, H. Iida // Helvetica Chimica Acta. – 2005. – V. 88. – P. 2033–2234.

22. Van Eldik, R. High Pressure Chemistry: Synthetic, Mechanistic, and Supercritical Applications [Text] / R. Van Eldik, F.G. Klärner. – Wiley-VCH, Weinheim, – 2002. – 474 p.

23. Isaacs, N.S. Liquid Phase High Pressure Chemistry [Text] / N.S. Isaacs. – John Wiley & Sons, New York. – 1981. – 414 p.

24. Киселев, В.Д. Синтез и рентгеноструктурный анализ аддукта тиофена в реакции Дильса-Альдера с малеиновым ангидридом [Текст] / В.Д. Киселев, И.И. Шакирова, Д.А. Корнилов, Д.Б. Криволапов, И.А. Литвинов, А.И. Коновалов // Уч. Зап. КГУ, Серия Естественные науки. – 2013. – Т. 2. – С. 290–307.

25. McLeod, M.D. Synthesis of ( $\pm$ )-Panduratin A and Related Natural Products Using the High Pressure Diels-Alder Reaction [Text] / M.D. McLeod, L.A. Pasfield, L. de la Cruz, H. Junming, M.L. Coote, G. Otting // Asian J. Org. Chem. – 2013. – V. 2. – P. 60–63.

26. Firestone, R.A. The Roles of Changes in Bonding vs. Packing Fraction in the Pressure-Induced Acceleration of the Diels-Alder Reaction [Text] / R.A. Firestone, G.A. Smith // Chem. Ber. – 1989. – V. 122. – P. 1089–1094.

27. Chmielewski, M. High-pressure [2+2]-cycloaddition of acyl isocyanates to glycals [Text] / M. Chmielewski, Z. Kaluza, P. Salanski, J. Jurczak // High Pressure Research. – 1992. – V. 11. – P. 171–176.

28. Aben, R.W.M. A one step synthesis of novel 4-alkoxy- $\beta$ -lactams by high pressure promoted [2+2]-cycloadditions of enol ethers and isocyanates derived from amino

acids [Text] / R.W.M. Aben, E.P Limburg, H.W. Scheeren // High Pressure Research. – 1992. – V. 11. – P. 167–170.

29. Taguchi, Y. Synthesis of  $\beta$ -Lactams from Isocyanates and Vinyl Ethers under High Pressure [Text] / Y. Taguchi, T. Tsuchiya, A. Oishi, I. Shibuya // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1996. – V. 69. – P. 1667–1672.

30. Huisgen, R. Tetracyanoethylene and enol ethers. A model for 2+2 cycloadditions via zwitterionic intermediates [Text] / R. Huisgen // Acc. Chem. Res. – 1977. – V. 10. – P. 117–124.

31. Aben, R.W.M. Synthesis of 1-Alkoxy-2,2-dicyanocyclobutanes by High Pressure Promoted Polar [2+2] Cycloadditions of Enol Ethers with 1,1-Dicyanoalkenes [Text] / R.W.M. Aben, M.J. Goudriaan, J.M.M. Smits, H.M. Scheeren // Synthesis. – 1993. – V. 1. – P. 37–39.

32. Marcus, Y. Electrostriction, ion solvation, and solvent release on ion pairing [Text] / Y. Marcus // J. Phys. Chem. – 2005. – V. 109. – P. 18541–18549.

33. Kiselev, V.D. Changes in Permittivity and Density of Molecular Liquids under High Pressure [Text] / V.D. Kiselev, D.A. Kornilov, A.I. Konovalov // J. Phys. Chem, B. – 2014. – V. 118. – P. 3702–3709.

34. Kiselev, V.D. Internal and external factors influencing the Diels–Alder reaction [Text] / V.D. Kiselev, A.I. Konovalov // J. Phys. Org. Chem. – 2009. – V. 22. – P. 466–483.

35. Kornilov, D.A. New Approach to Determine the Activation and Reaction Volumes of Low Polar Molecular Processes [Text] / D.A. Kornilov, V.D. Kiselev // Int. J. Chem. Kinet. – 2015. – V. 47. – P. 389–394.

36. Корнилов, Д.А. Новые подходы в определении объемных параметров реакций циклоприсоединения [Текст]: дисс. ...канд. хим. наук: 02.00.04 / Корнилов Дмитрий Анатольевич. – Казань, 2016. – 132 с.

37. Reichardt, C. Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry [Text] / C. Reichardt, T. Welton. – Wiley-VCH, Weinheim. – 2011. – 718 p.
38. Breslow, R. Selective Diels-Alder reactions in aqueous solutions and suspensions / R. Breslow, U. Maitra, D. Rideout // Tetrahedron Lett. – 1983. – V. 24. – P.1901–1904.
39. Breslow, R. Diels-Alder reactions in nonaqueous polar solvents. Kinetic effects of chaotropic and antichaotropic agents and of  $\beta$ -cyclodextrin / R. Breslow, T. Guo // J. Am. Chem. Soc. – 1988. – V. 110. – P.5613–5617.
40. Blokzijl, W. Diels-Alder Reactions in Aqueous Solutions. Enforced Hydrophobic Interactions between Diene and Dienophile / W. Blokzijl, M. J. Blandamer, J.B.F.N. Engberts // J. Am. Chem. Soc. – 1991. – V. 113. – P.4241–4246.
41. Blokzijl, W. Initial-state and transition-state effects on Diels-Alder reactions in water and mixed aqueous solvents / W. Blokzijl, J.B.F.N. Engberts // J. Am. Chem. Soc. – 1992. – V. 114. – P.5440–5442.
42. Reichardt, C. Solvatochromic Dyes as Solvent Polarity Indicators [Text] / C. Reichardt. Chem. Rev. – 1994. – V. 94. – P. 2319–2358.
43. Diels, O. Synthesen in der hydroaromatischen Reihe [Text] / O. Diels, K. Alder // Liebigs Ann. Chem. – 1928. – V. 460. – P. 98–122.
44. Онищенко, А.С. Диеновый синтез [Текст] / А.С. Онищенко. – М.: Изд. АН СССР, 1963. – 630 с.
45. Funel, J.A. Industrial Applications of the Diels–Alder Reaction [Text] / J.A. Funel, S. Abele // Angew. Chem. Int. Ed. – 2013. – V. 52. – P. 2–44.
46. Nicolaou, K.C. The Diels–Alder Reaction in Total Synthesis [Text] K.C. Nicolaou, S.A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis // Angew. Chem. Int. Ed. – 2002. – V. 41. – P. 1668–1698.

47. Franc, G. “Click” methodologies: efficient, simple and greener routes to design dendrimers [Text] / G. Franc, A.K. Kakkar // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – V. 39. – P. 1536–1544.
48. Tasdelen, M.A. Diels–Alder “click” reactions: recent applications in polymer and material science [Text] / M.A. Tasdelen // *Polym. Chem.* – 2011. – V. 2. – P. 2133–2145.
49. Woodward, R.B. *The Conservation of Orbital Symmetry* [Text] / R.B. Woodward, R. Hoffmann // N.-Y.: Academic Press, 1970. – 178 p.
50. Sustmann, R. Der Einfluß des Dien-1,4-abstandes auf die reaktivität bei Diels–Alder reaktionen [Text] / R. Sustmann, M. Böhm, J. Sauer // *Chem. Ber.* – 1979. – V.112. – P.883–889.
51. Киселев, В.Д. Факторы, определяющие реакционную способность реагентов в обычной и катализируемой реакции Дильса-Альдера [Текст]: дисс. ... д-ра. хим. наук: 02.00.03 / Киселев Владимир Дмитриевич. – Казань, 1986. – 373 с.
52. Коновалов, А.И. Влияние энергии стабилизации и локализации на реакционную способность реагентов в реакции Дильса-Альдера [Текст] / А.И. Коновалов, В.Д. Киселев // *Ж. Орг. Хим.* – 1986. – Т.22. – С. 1133–1145.
53. Sauer, J. Thio- and Selenocarbonyl Compounds as “Superdienophiles” in [4+2] Cycloadditions [Text] / J. Sauer, U. Rohr, J. Schatz // *Eur. J. Org. Chem.* – 1998. – P. 2875–2833.
54. Kouznetsov, V.V. Cantharidin-based small molecules as potential therapeutic agents [Text] / V.V. Kouznetsov, Puerto Galvis C.E., L.Y. Vargas Méndez L.Y. // *Chem. Biol. Drug. Des.* –2013. – V. 82. – P. 477–499.
55. Sauer, J. Eine Studie der Diels-Alder-Reaktion, VII. Reaktionen des Dianhydrids der Äthylentetracarbonsäure (C<sub>6</sub>O<sub>6</sub>) [Text] / J. Sauer, B. Schroder, A. Mielert // *Chem. Ber.* – 1967. – V. 100. – P. 315–322.

56. Киселев В.Д. Попытка выделения диагибрида этилентетракарбоновой кислоты из его аддукта с 9,10-диметоксиантраценом [Текст] / В.Д. Киселев, Г.Г. Исхакова, Ю.Г. Штырлин, А.И. Коновалов // Ж. Орг. Хим. – 1993. – Т. 29. – С. 1111–1115.
57. Tietze, L. In *Stereoselective Heterocyclic Synthesis I* [Text] / L. Metz, G. Kettschau. –Springer Berlin, Heidelberg. – 1997. – V. 189. – P. 1–120.
58. Weinreb, S.M. Synthetic aspects of Diels-Alder cycloadditions with heterodienophiles [Text] / S.M. Weinreb, R.R. Staib // *Tetrahedron*. – 1982. – V. 38. – P. 3087–3128.
59. Jorgensen, K.A. Catalytic Asymmetric Hetero-Diels-Alder Reactions of Carbonyl Compounds and Imines [Text] / K.A. Jorgensen // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2000. – V. 39. – P. 3558–3588.
60. Kumar, K. The Asymmetric Hetero-Diels-Alder Reaction in the Syntheses of Biologically Relevant Compounds [Text] / K. Kumar, H. Waldmann, V. Eschenbrenner-Lux // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – P. 11146–11157.
61. Masson, G. Catalytic enantioselective [4+2]-cycloaddition: a strategy to access aza-hexacycles [Text] / G. Masson, C. Lalli, M. Benohoud, G. Dagousset // *Chem. Soc. Rev.* – 2013. – V. 42. – P. 902–923.
62. Sharpless, K.B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes [Text] / K.B. Sharpless, V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41. – P. 2596–2599.
63. Meldal, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides [Text] / M. Meldal, C.W. Tornøe, C. Christensen // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67. – P. 3057–3064.

64. Devaraj, N.K. Tetrazine-Based Cycloadditions: Application to Pretargeted Live Cell Imaging [Text] / N.K. Devaraj, R. Weissleder, S.A. Hilderbrand // *Bioconjugate Chem.* – 2008. – V. 19. – P. 2297–2299.

65. Chen, W. Clicking 1,2,4,5-tetrazine and cyclooctynes with tunable reaction rates [Text] / W. Chen, D. Wang, C. Dai, D. Hamelberg, B. Wang // *Chem. Commun.* – 2012. – V. 48. – P. 1736–1738.

65. Karver, M.R. Synthesis and Evaluation of a Series of 1,2,4,5-Tetrazines for Bioorthogonal Conjugation [Text] / M.R. Karver, R. Weissleder R., S.A. Hilderbrand // *Bioconjugate Chem.* – 2011. – V. 22. – P. 2263–2270.

66. Devaraj, N.K. Fast and Sensitive Pretargeted Labeling of Cancer Cells through a Tetrazine/trans-Cyclooctene Cycloaddition [Text] / N.K. Devaraj, R. Upadhyay, J.B. Haun, S.A. Hilderbrand, R. Weissleder // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – V. 48. – P. 7013–7016.

67. De Bruycker, K. Triazolinediones as Highly Enabling Synthetic Tools [Text] / K. De Bruycker, S. Billiet, H.A. Houck, S. Chattopadhyay, J.M. Winne, F.E. Du Prez // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116. – P. 3919–3974.

68. Ban, H. Tyrosine Bioconjugation through Aqueous Ene-Type Reactions: A Click-Like Reaction for Tyrosine [Text] / H. Ban, J. Gavrilyuk, C.F. Barbas // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132. – P. 1523 – 1525.

69. Røling, O. Rewritable Polymer Brush Micropatterns Grafted by Triazolinedione Click Chemistry [Text] / O. Røling, K. De Bruycker, B. Vonhçren, L. Stricker, M. Korsgen, H.F. Arlinghaus, B. Jan Ravoo, F.E. Du Prez // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2015. – V. 54. – P. 13126 –13129.

70. Baroni, A. TAD Click Chemistry on Aliphatic Polycarbonates: A First Step Toward Tailor-Made Materials [Text] / A. Baroni, L. Vlaminc, L. Mespouille, F. du Prez, N. Delbosc, B. Blankert // *Macromol. Rapid Commun.* – 2019. – V. 40 – P. 1800743.

71. Kiselev, V.D. Reactivity of 4-Phenyl-1,2,4-Triazoline-3,5-Dione and Diethylazocarboxylate in [4+2]-Cycloaddition and Ene Reactions: Solvent, Temperature, and High-Pressure Influence on the Reaction Rate [Text] / V.D. Kiselev, D.A. Kornilov, I.I. Lekomtseva, A.I. Konovalov // *Int. J.Chem. Kinet.* – 2015. – V. 47. – P. 289–301.

72. Pounder, R.J. Metal Free Thiol-Maleimide 'Click' Reaction as a Mild Functionalisation Strategy for Degradable Polymers [Text] / R.J. Pounder, M.J. Stanford, P. Brooks, S.P. Richards, A.P. Dove // *Chem. Commun.* – 2008. – P. 5158–5160.

73. Gandini, A. The furan/maleimide Diels–Alder reaction: A versatile click–unclick tool in macromolecular synthesis [Text] / A. Gandini // *Prog. Polym. Sci.* – 2013. – V. 38. – P. 1–29.

74. Adam, W. (2+2)-Cycloaddition of Triazolinediones to Strained Bicycloalkenes [Text] / W. Adam, O. de Lucchi // *Tetrahedron Lett.* –1981. – V. 22. – P. 929–932.

75. Singleton, D.A. Isotope Effects and the Mechanism of Triazolinedione Ene Reactions. Aziridinium Imides Are Innocent Bystanders [Text] / D.A. Singleton, C. Hang // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – V. 121. – P. 11885–11893.

76. Houk, K.N. Diels-Alder and Ene Reactions of Singlet Oxygen, Nitroso Compounds and Triazolinediones: Transition States and Mechanisms from Contemporary Theory [Text] / A.G. Leach, K.N. Houk // *Chem. Commun.* – 2002. – P. 1243–1255.

77. Jensen, F. Reaction of 4-phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione with substituted butadienes. A nonconcerted Diels-Alder reaction [Text] / F. Jensen, C.S. Foote // *J. Am. Chem. Soc.* – 1987. – V. 109. – P. 6376 – 6385.

78. Clennan, E.L. Reactions of triazolinediones with alkoxy-substituted 1,3-butadienes. Rearrangements of 2+2 to 4+2 cycloadducts [Text] E.L. Clennan, A.D. Earlywine // *J. Am. Chem. Soc.* – 1987. – V. 109. – P. 7104 – 7110.

79. Orfanopoulos, M. Stereochemistry in the Reaction of 4-Methyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione (MTAD) with  $\beta,\beta$ -Dimethyl-p-methoxystyrene. Are Open Biradicals the

Reaction Intermediates [Text] / M. Orfanopoulos M. Stratakis, M. Hatzimarinaki, G.E. Froudakis // J. Org. Chem. – 2001. – V. 66. – P. 3682–3687.

80. Houk, K.N. Theoretical Study of the Concerted and Stepwise Mechanisms of Triazolinedione Diels-Alder Reactions [Text] / K.N. Houk, J.S. Chen, C.S. Foote // J. Am. Chem. Soc. – 1998. – V. 120. – P. 12303–12309.

81. Alajarin, M. Polar Hetero-Diels-Alder Reactions of 4-Alkenylthiazoles with 1,2,4-Triazoline-3,5-diones: An Experimental and Computational Study [Text] / M. Alajari'n, J. Cabrera, A. Pastor, P. Sanchez-Andrada, D. Bautista // J. Org. Chem. – 2008. – V. 73. – P. 963–973.

82. Orfanopoulos, M. Concerning the Reactivity of PTAD with Isomeric Dienes: The Mechanism of the Diels-Alder Cycloaddition [Text] / M. Orfanopoulos, M.N. Alberti // Org. Lett. – 2009. – V. 11. – P. 1659–1662.

83. Alder, K. Über die Anlagerung von Maleinsäure-anhydrid und Azodicarbonsäure-ester an einfach ungesättigte Koh an einfach ungesättigte Kohlenwasserstoffe. Zur Kenntnis von Substitutionsvorgängen in der Allyl-Stellung† [Text] / K. Alder, I.F. Pascher, A. Schmitz // Ber. Dtsch. Chem. Ges. – 1943. – V. 76. – P. 27–53.

84. Hoffmann, H.M.R. The Ene Reaction [Text] / H.M.R. Hoffmann // Angew. Chem. Int. Ed. – 1969. – V. 8. – P. 556–577.

85. Butler, G.B. Chemical Reactions on Polymers. III. Modification of Diene Polymers via the Ene Reaction with 4-Substituted-1,2,4-triazoline-3,5-diones [Text] / G.B. Butler, T.C.S Chen // J. Macromol. Chem. – 1981. – V. A16. – P. 757–768.

86. Corey, E.J. A new synthetic route to prostaglandins [Text] / E.J. Corey, B.B. Snider // Tetrahedron Lett. – 1973. – V. 14. – P. 3091–3094.

87. Zhang, K. Unique post-functionalization method for ROMP polymers based on Triazolinedione Alder-ene chemistry [Text] / K. Zhang, Y. Zhao, J. Chen, W. Zhu // Polymer. – 2015. – V. 74. – P. 16–20.

88. M. Orfanopoulos, M. Solvent-Dependent Changes in the Triazolinedione–Alkene Ene Reaction Mechanism [Text] / M. Orfanopoulos G.C. Vougioukalakis, MM. Roubelakis, M.N. Alberti // *Chem. Eur. J.* – 2008. – V. 14. – P. 9697–9705.

89. Squillacote, M. An aziridinium imide intermediate in the ene reaction of trans-cycloheptene and N-methyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione [Text] / M. Squillacote, M. Mooney, J. De Felippis // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – V. 112. – P. 5364–5365.

90. Smonou, I. Reaction of 4-phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione with substituted indenenes [Text] / I. Smonou, M. Orfanopoulos, C.S. Foote // *Tetrahedron Lett.* – 1988. – V. 29. – P. 2769–2772.

91. Elmes, Y. Reactions of triazolinediones with cis-alkenes. A highly regioselective ene reaction [Text] / Y. Elmes, M. Stratakis, M. Orfanopoulos // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – V. 30. – P. 6903–6906.

92. Lsutzenheiser, A.M. Novel ene- reactions of tetracyanoethylene with steroidal dienes [Text] / A.M. Lsutzenheiser, P.W. le Quesne // *Tetrahedron Lett.* – 1969. – V. 3. – P. 207–210.

93. Jacobson, B.M. Aromatization of 1,4-cyclohexadienes with tetracyanoethylene: a case of varying mechanisms [Text] / B.M. Jacobson, P. Soteropoulos, S. Bahadori // *J. Org. Chem.* – 1988. – V. 53. – P. 3247–3255.

94. Rasic, C.M. Intermolecular Ketene–Alkene [2+2] Cycloadditions: The Significance of Lewis Acid Promoted Variants [Text] / C.M. Rasic, M.K. Brown // *Synlett.* – 2014. – V. 25. – P. 0760–0765.

95. Huisgen, R. Concentration dependence of the rate constants for 2+2 cycloadditions of tetracyanoethylene [Text] / R. Huisgen, R. Schug // *Chem. Commun.* – 1975. – P. 59–60.

96. Huisgen, R. 1,4-Dipolar cycloadditions as trapping reactions for zwitterionic intermediates of 2+2 cycloadditions [Text] // R. Huisgen, R. Schug R. // *Chem. Commun.* – 1975. – P. 60–61.

97. Huisgen, R. Reversibility of zwitterion formation in the [2+2]-cycloaddition of tetracyanoethylene to enol ethers [Text] / R. Huisgen, G. Steiner // J. Am. Chem. Soc. – 1973. – V. 95. – P. 5055–5056.

98. Greene, F.D. Reaction of triazolinediones with acetylenes. Electrophilic addition [Text] / F.D. Green, C.C. Cheng, J.F. Blount // J. Org. Chem. – 1984. – V. 49. – P. 2917–2922.

99. Greene, F.D. Reaction of electrophiles with unsaturated systems: triazolinedione-olefin reactions [Text] / C.C. Cheng, C.A. Seymour, M.A. Petti, F.D. Green, J.F. Blount // J. Org. Chem. – 1984. – V. 49. – P. 2910–2916.

100. Greene, F.D. Mechanism of Triazolinedione-Olefin Reactions. Ene and Cycloaddition [Text] / F.D. Greene C.A. Seymour // J. Am. Chem. Soc. – 1980. – V. 102. – P. 6384–6385.

101. Nelsen, S.F. Direct Observation of the Aziridinium Imide Intermediates in the Reaction of Biadamantylidene with Triazolinediones [Text] / S.F. Nelsen, D.L. Kapp // J. Am. Chem. Soc. – 1985. – V. 107. – P. 5548–5549.

102. Greene, F.D. Synthesis and Decomposition of Two Cyclic (Four-Ring) Azo Compounds (1,2-Diazetines) [Text] / F.D. Greene F.D., D.J. Hogenkamp // J. Org. Chem. – 1993. – V. 58. – P. 5393–5399.

103. Hall, J.H. Reactions of Azodiones with Electron-Rich Alkenes. 1,2,4-Triazoline-3,5-dioneas and Vinyl Ethers [Text] / J.H. Hall, M.L. Jones // J. Org. Chem. – 1983. – V. 48. – P. 822–826.

104. Антипин И. С. Изучение сольватационных эффектов в органических реакциях [Текст]: дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.03. – Казань, 1979. 155с.

105. Архиреева И. А. Влияние сольватационных и структурных факторов на активность и селективность аддендов в реакциях полярного 2+2-циклоприсоединения [Текст]: дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.03. – Казань, 1984. 146с.

106. Babazadeh, M. Transition metal-catalyzed [2+2+2] cycloaddition of nitrogen-linked 1,6-diynes: a straightforward route to fused pyrrolidine systems [Text] / M. Babazadeh, S. Soleimani-Amiri, E. Vessally, A. Hosseiniand, L. Edjlalia // RSC Adv. – 2017. – V. 7. – P. 43716–43736.

107. Xia, H. Formal [2+2+2] Cycloaddition Reaction of a Metal-Carbyne Complex with Nitriles: Synthesis of a Metallapyrazine Complex [Text] / H. Xia, J. Lin, Linting Ding, Q. Zhuo, H. Zhang // Organometallics. – 2019. – V. 38. – P. 2264–2271.

108. Иоффе, А.И. Структура производных циклопропана [Текст] / А.И. Иоффе, В.А. Святкин, О.М. Нефедов – М.: Наука, –1986. – 159 с.

109. Dauben, W.G. Photochemical transformations – VIII: The isomerization of  $\Delta$ 2,5-bicyclo[2.2.1]heptadiene to quadricyclo[2.2.1.0<sup>2,6</sup>.0<sup>3,5</sup>]heptane (quadricyclene) [Text] / W.G. Dauben, R.L. Cargill // Tetrahedron. – 1961. – V. 15. – P. 197–201.

110. Hammond, G.S. Photosensitized cycloaddition reactions [Text] /G.S. Hammond, N.J. Turro, A. Fischer // J. Am. Chem. Soc. – 1961. – V. 83. – P. 4674–4675.

111. Hall, H.K. Enthalpies of formation of nortricyclene, norbornene, norbornadiene, and quadricyclane [Text] / H.K. Hall, C.D. Smith, J.H. Baldt // J. Am. Chem. Soc. –1973. – V. 95. – 3197–3201.

112. Smith, C.D. Cycloaddition Reactions of “Quadricyclanes” [Text] / C.D. Smith // J. Am. Chem. Soc. – 1966. – V. 88. – P. 4273–4274.

113. Paquette, L.A. Comparative analysis via secondary deuterium isotope effects of transition state structural features associated with cycloadditions to norbornadiene [2 $\pi$ +2 $\pi$ +2 $\pi$ ] and quadricyclane [2 $\pi$ +2 $\sigma$ +2 $\sigma$ ] [Text] / L.A. Paquette, M.A. Kesselmayr, H. Kunzer // J. Org. Chem. – 1988. – V. 53. – P. 5183–5185.

114. Kiselev, V.D. Kinetics and thermochemistry of the unusual [2 $\pi$ +2 $\sigma$ +2 $\sigma$ ]-cycloaddition of quadricyclane with some dienophiles [Text] / V.D. Kiselev, D.A. Kornilov, O.V. Anikin, I.A. Sedov, A.I. Konovalov // J. Phys. Org. Chem. – 2018. – V. 31. – P. e3737.

115. McCallum, M.E. Collaborative Total Synthesis: Routes to ( $\pm$ )-Hippolachnin A Enabled by Quadricyclane Cycloaddition and Late-Stage C-H Oxidation [Text] / M.E. McCallum, C.M. Rasik, J.L. Wood, M.K. Brown // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – V. 138. – P. 2437–2442.

116. Dzhemilev, U.M. Synthesis of C<sub>60</sub> Fullerene–Quadricyclane Hybrid Compound and Its Preliminary In Vitro Antitumor Activity in Combination with Cisplatin [Text] / U.M. Dzhemilev, A.A. Khuzin, A.R. Akhmetov, V.A. D'yakonov, L.U. Dzhemileva, M.M. Yunusbaeva, A.R. Tuktarov // *ACS Omega*. – 2019. – V. 4. – P. 15929–15934.

117. Джемилев, У.М. Новый оригинальный подход к разработке противоопухолевых препаратов на основе богатых энергией квадрицикланов [Текст] / У. М. Джемилев, А. Р. Ахметов, А. А. Хузин, В. А. Дьяконов, Л. У. Джемилева, М. М. Юнусбаева, Л. М. Халилов, А. Р. Туктаров // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2019. – С. 1036–1040.

118. Sletten, E.M. A Bioorthogonal Quadricyclane Ligation [Text] / E.M. Sletten, C.R. Bertozzi. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – P. 17570–17573.

119. Tabushi, I. Regio- and Stereospecific  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$  Cycloaddition Reaction of Quadricyclane [Text] / I. Tabushi, K. Yamamura, Z. Yoshida // *J. Am. Chem. Soc.* – 1972. – V. 94. – P. 787–792.

120. Sharpless, K.B. “On Water”: Unique Reactivity of Organic Compounds in Aqueous Suspension [Text] / K.B. Sharpless, S. Narayan, J. Muldoon, M.G. Finn, V.V. Fokin, H.C. Kolb // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – V. 44. – P. 3275–3279.

121. Lemal, D.M.  $\Delta^1$ -1,2-Diazetines [Text] / D.M. Lemal, N. Rieber, J. Alberts, J.A. Lipsky // *J. Am. Chem. Soc.* – 1969 – V. 91. – P. 5668–5669.

122. Marcus, R.A. On the Theory of Organic Catalysis “on Water” [Text] / R.A. Marcus, T.D. Thornton // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – P. 5492–5502.

123. David, R.L. Handbook of chemistry and physics [Text] / R.L. David, H.P.R. Frederikse. – Boca Raton: CRC Press, 1994. – 2608.

124. Гордон, А. Спутник химика [Текст] / А. Гордон, Р. Форд. – М.: Мир, 1976. – 442 с.

125. Riddick, J.A. Organic solvents [Text] / J.A. Riddick, W.B. Bunger, T.K. Sakano. – N.-Y.: John Wiley & Sons, 1986. – 1325 p.

126. Kiselev, V.D. Cyclic and Acyclic N=N Bonds in Reactions with Some Alkenes and Dienes [Text] / V.D. Kiselev, D.A. Kornilov, A.I. Konovalov // Int. J. Chem. Kinet. – 2017. – V. 49. – P. 562–575.

127. Burrage, M.E. Substituent and solvent effects on the Diels–Alder reactions of triazolinediones [Text] / M.E. Burrage, R.C. Cookson, S.S. Gupte, I.D.R. Stevens // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1975. – P. 1325–1334.

128. Sustmann, R. Reaktivität substituierter 1,3-Butadiene in Diels-Alder-Reaktionen [Text] / R. Sustmann, C. Rucker, D. Lang, J. Sauer, H. Friege // Chem. Ber. – 1980. – V. 113. – P. 1663–1690.

129. Smith, C.D. Quadricyclane [Text] / C.D. Smith // Org. Synth. – 1971. – V. 51. – P. 133–136.

130. Киселёв, В.Д. Кинетика и термохимия реакции  $[2\pi+2\sigma+2\sigma]$ -циклоприсоединения между квадрицикланом и тетрацианоэтиленом [Текст] / В.Д. Киселёв, Д.А. Корнилов, О.В. Аникин, Л.И. Латыпова, М.В. Бермешев, П.П. Чапала, А.И. Коновалов // Ж. Орг. Хим. – 2016. – Т. 52. – С. 793–795.

131. Tolstikov, G.A. A Convenient synthesis of adamantylideneadamantane [Text] / G.A. Tolstikov, V.M. Lerman // Synth. Commun. – 1991. – V. 21. – P. 877–879.

132. Киселев, В.Д. Реакция  $[2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения между диадамантилиденом и 4-фенил-1,2,4-триазаолиндионом: влияние температуры, высокого давления и растворителей [Текст] / В.Д. Киселев, Д.А. Корнилов, О.В. Аникин, И.А. Седов, А.И. Коновалов // Ж. Орг. Хим. – 2017. – Т. 53. – С. 1828–1833.

133. Miller, M.W. Some meso-Substituted Anthracenes. I. 9,10-Bis-(chloromethyl)-anthracene as a Synthetic Intermediate [Text] / M.W. Miller, R.W. Amidon, P.O. Tawney // J. Am. Chem. Soc. – 1955. – V. 77. – P. 2845–2848.

134. Schafer, C. Photocyclizable resorcin[4]arene dimers [Text] / C. Schafer, F. Strube, S. Bringmann, J. Mattay // Photochem. Photobiol. Sci. – 2008. – V. 7. – P. 1457–1462.

135. Форд-Мур, А. Синтезы органических препаратов [Текст] / А. Форд-Мур. – М.: ИЛ., – 1964. – Т. 12. – 193 с.

136. Киселев, В.Д. Влияние высокого гидростатического давления, температуры, и растворителя на скорость реакции Дильса-Альдера 9,10-диметанолантрацена с малеиновым ангидридом [Текст] / В.Д. Киселев, Д.А. Корнилов, О.В. Аникин, Л.И. Латыпова, А.И. Коновалов // Ж. Физ. Хим. – 2017. – Т. 91. – С. 446–449.

137. APEX2 (Version 2.1), SAINTPlus, Data Reduction and Correction Program (Version 7.31A), BrukerAXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2006.

138. G. Sheldrick, SADABS, Program for empirical X-ray absorption correction, Bruker-Nonius, 2004.

139. G. Sheldrick, SHELXTL v.6.12, Structure Determination Software Suite, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA, 2000.

140. Adam, W. Reaction of 4-Phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dion(PTAD) with Bicyclic Monoterpenes [Text] / W. Adam, O. De Lucchi, K. Hill // Chem. Ber. – 1982. – V. 115. – P. 1982–1989.

141. Margetić, D. Preparation of Stereoisomeric Tricyclo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]nona-7-ene-3,4-dicarboximides and Anhydrides: Literature Corrections and New Products [Text] / D. Margetić, P. Kearns, K. Wells, R.N. Warrener // Synlett. – 2014. – V. 25. – P. 1601–1605.

142. Schwartz, M.H. The structure of 9,10-Dihydro-9,10-bis(hydroxymethyl)-9,10-ethanoanthracene-11,12-anhydride [Text] / M.H. Schwartz, S.M. Rosenfeld, C.I. Lee, J.P. Jasinski, E.H. Dardon // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – V.33. – P.6275–6278.

143. Киселев, В.Д. Влияние давления, температуры и растворителя на скорость реакций 3,4-дигидро-2*H*-пирана с тетрацианоэтиленом и 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дионом [Текст] / В.Д. Киселев, О.В. Аникин, Д.А. Корнилов, А.О. Колесникова, А.А. Шулятьев, И.А. Седов, А.Т. Губайдуллин // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2019. – С. 351–356.

144. Kiselev, V.D. Solvent effect on the volume of activation and volume of the Diels-Alder reaction [Text] / V.D. Kiselev, A.I. Konovalov, T. Asano, G.G. Iskhakova, E.A. Kashaeva, M.S. Shihaab, M.D. Medvedeva // *J. Phys. Org. Chem.* – 2001. – V. 14. – P. 636–643.

145. Kiselev, V.D. Reactivity Variation of Tetracyanoethylene and 4-Phenyl-1,2,4-Triazoline-3,5-Dione in Cycloaddition Reactions in Solutions [Text] / V.D. Kiselev, D.A. Kornilov, O.V. Anikin, A.A. Shulyatiev, A.I. Konovalov // *J. Sol. Chem.* – 2019. – V. 48. – P. 31–44.

146. Houk, K.N. Ionization potentials, electron affinities, and reactivities of cyanoalkenes and related electron-deficient alkenes. A frontier molecular orbital treatment of cyanoalkene reactivities in cycloaddition, electrophilic, nucleophilic, and radical reactions [Text] / K.N. Houk, L.L. Munchausen // *J. Am. Chem. Soc.* – 1976. – V. 98. – P. 937–946.

147. Гурвич Л.В. Энергия разрыва химических связей. Потенциалы ионизации и сродство к электрону [Текст] / Гурвич Л.В., Веденеев, В.И., Кондратьев В.Н. Справочник. – М.: АН СССР, 1962.

148. Jellinck, P.H. N-ethylmaleimide adduct of 7,12-dimethylbenzanthracene. Properties and metabolism by rat liver microsomes [Text] / P.H. Jellinck, G. Smith. // *Biochem. Pharm.* – 1972. – V. 21, P. 1603–1608.

149. Kiselev, V.D. Why can the activation volume of the cycloadduct decomposition in isopolar retro-Diels–Alder reactions be negative? [Text] / V.D. Kiselev // *Int. J. Chem. Kinet.* – 2010. – V. 42. – P. 117–125.

150. Li, C.J. Organic reactions in aqueous media - with a focus on carbon-carbon bond formation / C.J. Li // *Chem. Rev.* – 1993. – V. 93. – P.2023–2035.

151. Sauer, J. Reaktivitätsfolge von Dienen gegenüber Maleinsäureanhydrid bei der Diels-Alder-Reaktion [Text] / J. Sauer, D Lang, A. Mielert // *Angew. Chem.* – 1962. – V. 74. – P. 352–353.

152. Киселев, В.Д. Внутренние и внешние факторы, содействующие протеканию реакции Дильса-Альдера [Текст] / В.Д. Киселев, И.И. Шакирова, А.И. Коновалов // *Изв. АН. Серия хим.* – 2013. – С. 290.

153. Kiselev, V.D. High-Pressure Influence on the Rate of Diels–Alder Cycloaddition Reactions of Maleic Anhydride with Some Dienes [Text] / V.D. Kiselev // *Int. J. Chem. Kin.* – 2013. – V. 45. – P. 613–622.

154. Petrov, V. Synthetic Chemistry of Quadricyclane [Text] / V.A. Petrov, N.V. Vasil'ev // *Curr. Org. Synth.* – 2006. – V. 3. – P. 215–259.

155. Kiselev, V.D. Homo-Diels–Alder reaction of a very inactive diene, bicyclo[2,2,1]hepta-2,5-diene, with the most active dienophile, 4-phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dione. Solvent, temperature, and high pressure influence on the reaction rate [Text] / V.D. Kiselev, I.I. Shakirova, D.A. Kornilov, H.A. Kashaeva, L.N. Potapova, A.I. Konovalov. // *J. Phys. Org. Chem.* – 2013. – V. 26. – P. 47–53.

156. Miller, J.G. Experimental proof that the Diels-Alder reaction of tetracyanoethylene with 9,10-dimethylantracene passes through formation of a complex between the reactants [Text] / J.G. Miller, V.D. Kiselev // *J. Am. Chem. Soc.* – 1975. – V. 97. – P. 4036–4039.

157. Brown, P. Kinetics of addition of tetracyanoethylene to anthracene and bicyclo[2,2,1]heptadiene [Text] / P. Brown, R.C. Cookson // *Tetrahedron*. – 1965. – V. 21. – P. 1977–1991.

158. Kiselev, V.D. Kinetics of the ene reactions of 4-phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione with  $\beta$ -pinene and 2-carene: Temperature, high pressure, and solvent effects [Text] / V.D. Kiselev, D.A. Kornilov, O.V. Anikin, A.A. Shulyatiev, A.O. Kolesnikova, A.I. Konovalov // *Int. J. Chem. Kin.* – 2018. – V. 50. – P. 651–658.

159. Köbrich, G. Bredt Compounds and the Bredt Rule [Text] / *Angew. Chem. Int. Ed.* // – 1973. – V.12. – P. 464–473.

160. Zhou, J.Y. Effect of alpha-pinene on nuclear translocation of NF-kappa B in THP-1 cells [Text] / J.Y. Zhou, F.D. Tang, G.G. Mao, R.L. Bian // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2004. – V. 25. – P. 480–484.

161. Matsuo, A.L.  $\alpha$ -Pinene isolated from *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) induces apoptosis and confers antimetastatic protection in a melanoma model [Text] / A.L. Matsuo, C.R. Figueiredo, D.C. Arruda, F.V. Pereira, J.A. Scutti, M.H. Massaoka, L.R. Travassos, P. Sartorelli, J.H. Lago // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2011. – V. 411. – P. 449–454.

162. Cox, J.D. *Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds* [Text] / J.D. Cox, G. Pilcher. – London: Academic Press, – 1970. – 643 p.

163. Kiselev, V.D. 4-Phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione in the ene reactions with cyclohexene, 1-hexene and 2,3-dimethyl-2-butene. The heat of reaction and the influence of temperature and pressure on the reaction rate [Text] / V.D. Kiselev, D.A. Kornilov, H.A. Kashaeva, L.N. Potapova, A.I. Konovalov // *J. Phys. Org. Chem.* – 2014. V. 27. – P. 401–406.

164. Киселев, В.Д. 4-Фенил-3-1,2,4-триазол-3,5(4Н)-дион в реакции енового синтеза с дициклопентадиеном [Текст] / В.Д. Киселёв, Д.А. Корнилов, И.И.

Лекомцева, О.Ю. Решетникова, А.И. Коновалов // Ж. Орг. Хим. – 2015. – Т. 51. – С. 397–400.

165. Киселев, В.Д. Реакция енового синтеза между норборненом и 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом при атмосферном и высоком давлении [Текст] / В.Д. Киселев, Д.А. Корнилов, И.И. Лекомцева, О.Ю. Решетникова, А.И. Коновалов // Ж. Орг. Хим. – 2015. – Т. 51. – С. 401–405.

166. Asaad, A. Kinetics and Mechanism of the 2+2 Cycloaddition of Tetracyanoethylene to 2,5-Dimethyl-2,4-Hexadiene [Text] / A. Asaad, G. Aksnes // Z. Naturforsch. – 1988. – V. 43a. – P. 435–441.

167. McKusick, B.C. Cyanocarbon Chemistry. XIX. Tetracyanocyclobutanes from Tetracyanoethylene and Electron-rich Alkenes [Text] / B.C. McKusick. J.K. Williams, D.W. Wiley // J. Am. Chem. Soc. – 1962. – V. 84. – P. 2210–2215.

168. Huisgen, R. Cycloaddition mechanism and the solvent dependence of rate [Text] / R. Huisgen // Pure & Appl. Chem. – 1980. – V.52. – P. 2283–2302.

169. Kornilov, D.A. Activation and Reaction Volumes and Their Correlations with the Entropy and Enthalpy Parameters [Text] / D.A. Kornilov, V.D. Kiselev // J. Chem. Eng. Data. – 2015. – V. 60. – P. 3571–3580.

170. Гоникберг, М.Г. Химическое равновесие и скорость реакций при высоких давлениях [Текст] / М.Г. Гоникберг // – М.: Изд. АН СССР. – 1960. – 256 с.

171. Киселев, В.Д. Энтальпии реакции Дильса-Альдера ряда диенов с тетрацианоэтиленом и 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом [Текст] / В.Д. Киселёв, Е.А. Кашаева, Л.Н. Потапова, Д.А. Корнилов, А.И. Коновалов // Изв. АН. Сер. хим. – 2015. – С. 2514–2516.

172. Finney, N.S. Efficient Access to Aminomannoside Derivatives via Formal [2+2] Cycloaddition of Triazolinediones and Tri-O-acetyl-D-glucal [Text] / N.S. Finney, R. Dahl, K.K. Baldrige // Synthesis. – 2010. – V. 13. – P. 2292–2296.

173. Koerner von Gustorf E. Photochemical and Thermal 1,2- and 1,4-Cycloaddition Reactions of Azodicarbonyl Compounds with Monoolefins [Text] / E. Koerner von Gustorf, D.V. White, B. Kim, D. Hess, J. Leitich. // J. Org. Chem – 1970. – V. 35. – P. 1155–1165.

174. Butler, G.B. Spontaneous copolymerization of 4-phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione with vinyl ethers. G.B. Butler, L.J. Guilbault, R.S. Turner // Polymer lett. – 1971. – V. 9. – P. 115–124.

175. Nishida, S. Thermal 2+2 Cycloaddition Reactions of Some Cyclopropyl-substituted Ethylenes with Tetracyanoethylene [Text] / S. Nishida, I. Moritani, T. Teraji. // Chem. Comm. – 1970. – P. 501–502.

176. Desimoni, G. Solvent effect in pericyclic reactions. IX. The ene reaction [Text] / G. Desimoni, G. Faita, P.P. Righetti, A. Sfulcini, D. Tsyganov // Tetrahedron. – 1994. – V. 50. – P. 1821–1832.

177. Киселев, В.Д. Реакция енового синтеза между бета-пиненом и 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом: влияние температуры, высокого давления и растворителей [Текст] / В.Д. Киселев, Д.А. Корнилов, О.В. Аникин, В.В. Племенков, А.И. Коновалов // Ж. Орг. Хим. – 2018. – Т. 55. – С. 1073–1077.

178. Аникин О.В. Переменная активность реагентов со связями C=C и N=N в реакциях циклоприсоединения [Текст] / О.В. Аникин, Д.А. Корнилов, Т.В. Никитина, В.Д. Киселев // Хим. Физика. – 2018. – Т. 37. – С. 3–6.