

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

# УСПЕХИ ХИМИИ

ВЫПУСК 10

ОКТЯБРЬ — 1981 г.

ТОМ L

МОСКВА

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1932 ГОДУ  
ВЫХОДИТ 12 РАЗ В ГОД

УДК 547.172

## ХИМИЧЕСКАЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ КИНЕТИКА

Эмануэль Н. М.

Рассмотрены примеры применения методов и представлений химической кинетики в различных областях химии и биологии. Обобщены результаты изучения кинетики и механизмов автоокисления, ингибиционного и катализированного окисления органических веществ в жидкой фазе. Обсуждены проблемы кинетики старения и принципы стабилизации полимеров. Рассмотрены некоторые направления биологической кинетики (кинетика опухолевого роста, кинетические критерии эффективности химиотерапии, вопросы геронтологии и др.).

Библиография — 281 ссылка.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1721
II. Кинетика реакций жидкофазного окисления органических веществ	1723
III. Кинетика старения полимеров и их стабилизация	1762
IV. Кинетика биологических процессов	1775

## I. ВВЕДЕНИЕ

Около половины века назад в различных странах мира одновременно начала формироваться новая область естествознания — химическая физика, представляющая собой физические основы химии и включающая физику строения вещества и химических превращений (химическую кинетику).

В СССР в 1931 г. академиком Н. Н. Семеновым был создан Институт химической физики Академии наук СССР, который ныне отмечает свое 50-летие.

В этом Институте, имеющем давние традиции в области кинетических исследований, общая кинетика разрабатывается по многим направлениям. К моменту организации Института в результате исследований группы ученых, работавших под руководством Н. Н. Семенова в Физико-техническом институте в Ленинграде, были открыты цепные разветвленные реакции, заложены основы теорий цепного воспламенения и теплового взрыва. Эти научные достижения быстро получили высокую оценку в мировой науке. Они заняли важное место в качестве фундамента советского направления развития химической физики, отличающегося целенаправленным изучением кинетики и механизма химических превращений и процессов горения и взрыва.

Была создана количественно строгая общая теория цепных химических реакций. Эта теория с количественных позиций рассматривает цепные неразветвленные процессы, ставшие объектом исследований в химической кинетике в начале нашего века в результате выдающихся исследований Боденштейна и Нернста. Для неразветвленных цепных реакций в ИХФ АН СССР развита теория обрыва цепей на стенках и в объеме реакционного сосуда, а также дано теоретическое рассмотрение общего случая обрыва цепей в объеме и на поверхности. Получены дифференциальные уравнения и их интегральные формы, позволяющие описать развитие цепей во времени, т. е. описать кинетику цепных реакций. Особенно тщательно разработана теория цепных разветвленных процессов для случая разветвления цепей в результате размножения активных центров (атомов и радикалов) при химическом взаимодействии активных центров с молекулами, а также теория энергетических разветвлений цепи за счет избыточной энергии продуктов реакции (60-е годы). Получили ясную физическую интерпретацию и теоретическое обоснование многие новые явления, свойственные цепным разветвленным процессам. Это прежде всего теория нижнего и верхнего пределов воспламенения, открытие своеобразной формы областей цепного воспламенения горючих газов в виде «полуостровов» в координатах давление — температура.

Создана теория вырожденно-разветвленных цепных реакций. Эта теория позволила понять и количественно описать многочисленные случаи медленного развития цепной лавины, не приводящего к воспламенению горючей газовой смеси. Впоследствии многие реакции медленного окисления органических веществ, сначала в газовой, а затем и в конденсированной фазе (жидкое состояние, твердые полимеры), были рассмотрены с позиций этой теории.

Большое внимание уделено изучению детального химического механизма цепных реакций, идентификации свободных атомов и радикалов, определению их концентраций и исследованию элементарных процессов с их участием.

Основополагающий вклад внесен Институтом химической физики в теории процессов горения и взрывов, теплового взрыва газов и конденсированных взрывчатых веществ, распространения пламени в связи с кинетикой химических реакций горения, а также в теорию детонации.

Математический аппарат общей кинетики составляют системы кинетических дифференциальных уравнений, включающих время в качестве независимой переменной.

Система вида

$$\frac{dF_i}{dt} = f_i(F_1, F_2, \dots, F_n; t; a_1, a_2, \dots, a_m)$$

при учете в случае необходимости также тепло- и массопереноса позволяет описать кинетику самых разнообразных процессов в химии, физике, биологии, геологии. В этом уравнении  $F_i$  — переменные во времени величины, характеризующие свойства системы;  $t$  — время;  $a_1, a_2, \dots, a_m$  — набор постоянных параметров. Если уравнения могут быть проинтегрированы в квадратурах, то получается набор формул для описания кинетических кривых рассматриваемого процесса:

$$F_i(t) = \int_{t_0}^t \frac{dF_i}{dt} dt$$

Законы развития газофазных реакций представляют собой наиболее завершенную область общей кинетики. Менее развита, несмотря на огромное научное и практическое значение, кинетика химических превращений в конденсированных системах — жидких и твердых. Еще менее разработана кинетика биологических процессов.

Настоящая статья посвящена кинетике жидкофазных реакций на примере окисления органических веществ, химической физике старения и стабилизации полимеров и кинетике некоторых биологических процессов.

## II. КИНЕТИКА РЕАКЦИИ ЖИДКОФАЗНОГО ОКИСЛЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

За последнюю четверть века в области изучения кинетики и механизма процессов окисления органических веществ в жидкой фазе был достигнут заметный прогресс.

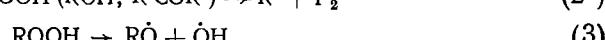
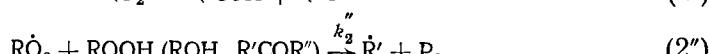
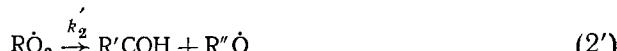
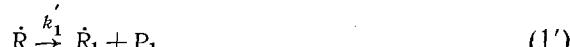
### 1. Химический механизм окисления

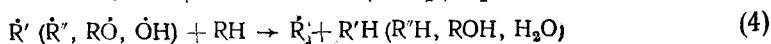
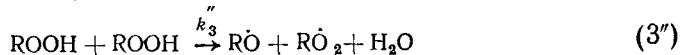
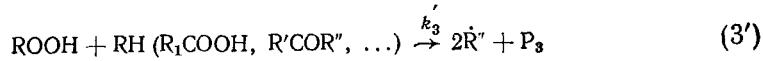
В результате большого числа исследований, выполненных во всем мире, была установлена принципиальная схема окисления. Эта схема включает элементарные стадии зарождения цепи (образование первичных свободных радикалов); продолжения цепи, так называемого «вырожденного» разветвления, запаздывающего по отношению ко времени развития основной цепи; молекулярного распада перекиси с образованием разнообразных продуктов окисления; обрыва цепи, представляющего собой, как правило, рекомбинацию радикалов  $\text{R}\dot{\text{O}}_2$ .

В такого рода «невозмущенной» форме реакции окисления протекают не всегда. Во многих случаях окисление происходит в присутствии различных ингибиторов и катализаторов, в связи с чем общая схема окисления существенно усложняется. В общем виде должны быть учтены реакции активных радикалов  $\text{R}\dot{\text{O}}_2$  и  $\dot{\text{R}}$  и гидроперекисей с ингибиторами и продуктами их превращений; совокупность элементарных процессов, возникающих при наличии в системе более одного ингибитора; реакции комплексообразования гомогенных и гетерогенных катализаторов практически со всеми исходными, промежуточными и конечными продуктами и превращения этих комплексов.

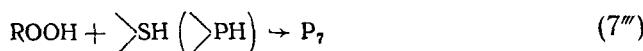
Таким образом, в самом общем виде схема окисления может быть представлена следующей совокупностью элементарных стадий [1—4].

#### Автоокисление

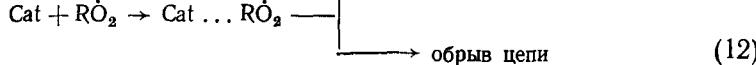
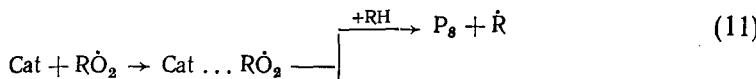
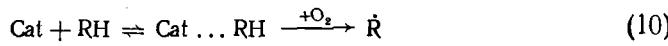
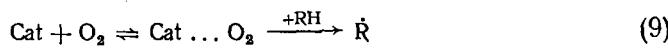




### Ингибиранное окисление



### Катализированное окисление

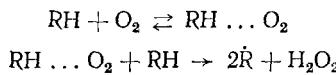


Здесь  $\dot{\rho}$  — неактивный радикал,  $InH$  — фенол или амин,  $Q$  — ингибитор, реагирующий с алкильными радикалами,  $Cat$  — гомогенный или гетерогенный катализатор,  $\text{>SH} (\text{>PH})$  — серу- (или фосфор) содержащий ингибитор, реагирующий с гидроперекисями  $P_i$  — продукты.

На протяжении длительного времени обнаружение и идентификация активных центров цепных реакций — свободных радикалов и атомов — оценивались как своего рода уникальные достижения. Широкое применение метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) изменило это положение. Методом ЭПР существование свободных радикалов зарегистрировано в реакциях низкотемпературного окисления различных углеводородов. Во многих случаях спектры представляют собой синглет с  $g$ -фактором, равным 2,015; ширина линии поглощения зависит от строения перекисных радикалов и изменяется от 6 до 30 Э (рис. 1, табл. 1) [5—7].

Образование свободных радикалов (зарождение цепи) в процессе жидкофазного окисления осуществляется, как правило, при бимолекулярном взаимодействии кислорода с органическим соединением по реакции (0') [3]. В 60-е годы на примере окисления циклогексанола и циклогексанона была открыта тримолекулярная реакция зарождения цепи (реакция 0) [8—10]. Позже возможность осуществления этой реакции была подтверждена на примере окисления *n*-декана [11], тетралина [9, 12] и индана [12] (табл. 1).

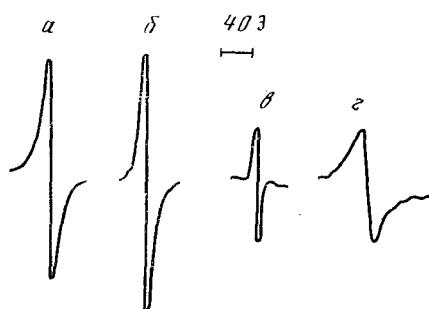
Тримолекулярный механизм зарождения цепи может осуществляться через промежуточную стадию образования комплекса по схеме:



Образование таких комплексов доказано спектрофотометрически [12].

В развивающемся процессе окисления образование радикалов осуществляется по реакции вырожденного разветвления цепей. Скорость вырожденного разветвления может быть измерена по расходованию ингибитора, вводимого в реакционную смесь на разных стадиях окисления. Этим методом, например в работе [16], показано, что при окислении  $\eta$ -декана гидроперекись является единственным разветвляющим продуктом. Константа скорости разветвления цепей  $k_3 = 6 \cdot 10^8 \exp(-24800/RT) \text{ с}^{-1}$  [16].

Рис. 1. Спектры ЭПР перекисных радикалов при окислении: *а* — кумола, катализированном стеаратом кобальта ( $[\text{CoSt}_2] = 1 \text{ г/л}$ ,  $90^\circ\text{C}$ ); *б* — декалина, инициированном дициклогексилперкарбонатом ( $[\text{ПК}] = 0,1 \text{ моль/л}$ ,  $85^\circ\text{C}$ ); *в* — 1,1'-дифенилэтана, инициированном дициклогексилперкарбонатом ( $[\text{ПК}] = 0,13 \text{ моль/л}$ ,  $69^\circ\text{C}$ ); *г* — изооктана, инициированном дициклогексилперкарбонатом,  $78^\circ\text{C}$  [5]



Вырожденное разветвление цепей может осуществляться не только за счет мономолекулярного распада гидроперекиси по реакции (3), но и по бимолекулярной реакции (3') с участием углеводорода. В соответствии с реакцией (3') скорость разветвления линейно растет с ростом концентрации углеводорода [3].

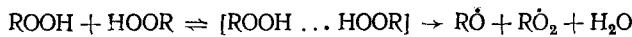
Таблица 1

Константы скорости зарождения цепи при окислении различных органических соединений

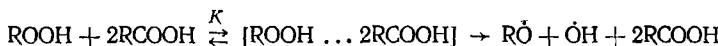
Вещество	$A'_0, \text{ л/моль}\cdot\text{с}$	$E'_0, \text{ ккал/моль}$	$A_0, \text{ л}^2/\text{моль}^2\cdot\text{с}$	$E_0, \text{ ккал/моль}$	ссылки
Бимолекулярная реакция (0')			Тримолекулярная реакция (0)		
Циклогексан	$8,0 \cdot 10^{12}$	40,0			[15]
Изопропилбензол	$3,5 \cdot 10^9$	27,4			[15]
$\alpha$ -Ксиол	$2,0 \cdot 10^8$	31,0			[15]
Метилэтилкетон	$3,0 \cdot 10^9$	30,0			[13]
Этиловый спирт	$6,0 \cdot 10^7$	30,0			[13]
Фенол	$7,0 \cdot 10^{12}$	35,0			[14]
<i>n</i> -Метоксифенол	$7,5 \cdot 10^9$	27,0			[14]
<i>n</i> -Крезол	$3,0 \cdot 10^{11}$	32,0			[14]
$\alpha$ -Нафтол	$2,2 \cdot 10^9$	25,0			[14]
$\beta$ -Нафтол	$4,5 \cdot 10^{10}$	29,0			[14]
$\alpha$ -Нафтиламин	$1,5 \cdot 10^{10}$	30,0			[14]
Фенил- $\alpha$ -нафтил-амин	$2,8 \cdot 10^{10}$	31,0			[14]
Фенил- $\beta$ -нафтиламин	$3,5 \cdot 10^{10}$	32,0			[14]
Тетралин			$4 \cdot 10^3$	20,7	[9]
Индан			$3,9 \cdot 10^3$	18,8	[12]
Циклогексанол			8,3	16,0	[10]
Циклогексанон			$2,1 \cdot 10^2$	17,5	[9]

С уменьшением прочности связи С—Н в молекуле углеводорода в ряду декан > 2,7-диметилоктан > этилбензол > метилолеат скорость распада гидроперекиси *n*-децила на радикалы увеличивается, что служит еще одним доказательством существования бимолекулярной реакции разветвления цепей (3') [17].

При больших концентрациях гидроперекисей, что особенно характерно для окисления  $\alpha$ -олефинов, распад гидроперекисей и, следовательно, вырожденное разветвление цепей, осуществляется по реакции (3''), протеканию которой способствует образование ассоциатов с участием водородных связей:



При больших степенях превращения в разветвлении цепей начинают принимать участие продукты, накапливающиеся в реакционной смеси. Существенное значение в этом смысле имеют органические кислоты, способные образовывать с гидроперекисями комплекс состава 2:1. В таком комплексе под влиянием межмолекулярных водородных связей облегчается разрыв связи О—О в молекуле гидроперекиси, приводящий к образованию свободных радикалов [18, 19]:



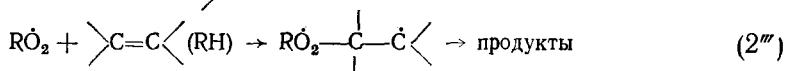
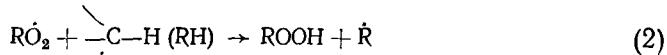
При изучении механизма продолжения цепи было установлено, что так же, как для газофазных реакций, для процессов окисления органических соединений в жидкой фазе наряду с основной реакцией продолжения цепи



в некоторых случаях протекает также изомеризация перекисных радикалов, сопровождающаяся распадом радикала с разрывом связи С—С и образованием карбонильных соединений и радикалов:



Продолжение цепей при окислении  $\alpha$ -олефинов представляет собою две параллельные реакции, в одной из которых происходит взаимодействие перокси-радикалов со связью С—Н (реакция 2) с образованием гидроперекисей, в другой — присоединение перокси-радикалов к ненасыщенной связи (реакция 2'') [20]. Это направление реакции приводит к образованию окисей, полиперекисей и других продуктов:



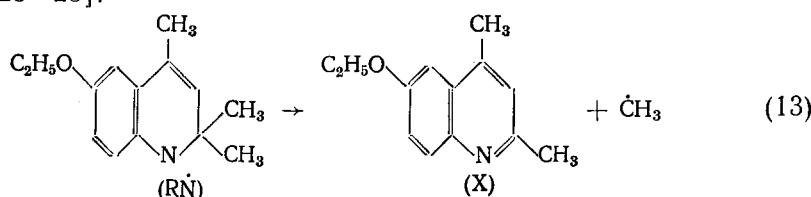
По накоплению гидроперекисей и расходованию двойных связей [21, 22] при окислении циклогексена и фенилциклогексена определены скорости реакций (2) и (2'').

Константы скорости  $k_2$  и  $k_2''$  вычислены из величины параметров  $k_2/k_6^{1/2}$  и  $k_2''/k_6^{1/2}$ , константы скорости рекомбинации перокси-радикалов  $k_6$  (определенны методом прерывистого освещения). Соответствующие константы скорости равны (в л/моль·с):

для циклогексена:  $k_2 = 5,7 \cdot 10^4 \exp [(-6300 \pm 300)/RT]$ ;  $k_2'' = 1,4 \cdot 10^9 \exp [(-14000 \pm 600)/RT]$ ;  $k_6 = 1,5 \cdot 10^6$  [21, 22]; для фенилциклогексена:  $k_2 = 2,2 \cdot 10^5 \exp [(-5000 \pm 300)/RT]$ ;  $k_2'' = 1,4 \cdot 10^8 \exp [(-8400 \pm 300)/RT]$ ;  $k_6 = 2,5 \cdot 10^8$  [21, 22].

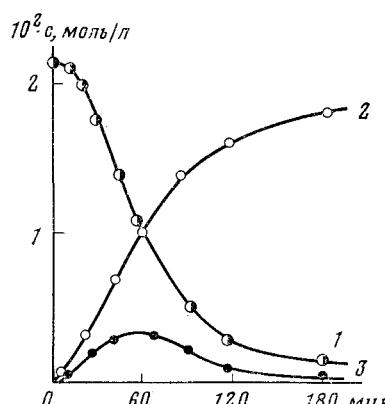
Сопряжение связи  $C=C$  с фенильной группой увеличивает реакционную способность  $\alpha$ -олефина, что проявляется в значительном снижении энергии активации присоединения перокси-радикалов к ненасыщенной связи в фенилциклогексене по сравнению с циклогексеном. Обращает внимание также значительное увеличение  $k_8$  при введении фенильного заместителя в молекулу циклогексена, в то время как по аналогии с соответствующими алканами следовало ожидать уменьшения  $k_8$  при переходе от циклогексена к фенилциклогексену за счет стерического эффекта заместителя (для циклогексана и фенилциклогексана значения  $k_8$  соответственно равны  $1,6 \cdot 10^6$  и  $1,6 \cdot 10^5$  л/моль·с).

При окислении 2,2,6- trimетил-6-этокси-3,4-гидрохинолина (этоксихина) лимитирующей стадией продолжения цепи является распад первичного свободного радикала, сопровождающийся отщеплением метильного радикала [23—25]:



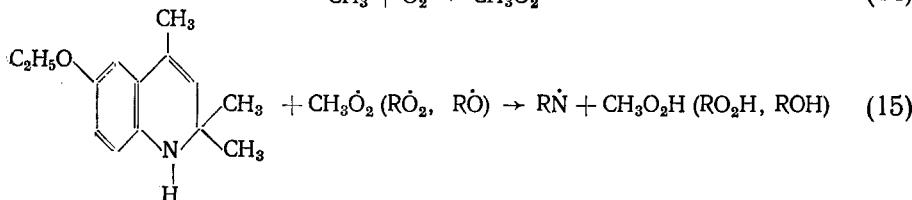
Константа скорости этой реакции  $k_{13} = 1,3 \cdot 10^{13} \exp(-20800/RT)$ , л/моль·с.

Рис. 2. Кинетические кривые расходования этоксихина (1), накопления хинолинового продукта (2) и метилгидроперекиси (3) при автоокислении этоксихина в хлорбензоле ( $110^\circ$ , скорость потока кислорода  $0,5$  л/ч) [24]



Эта реакция при повышенных температурах приводит к образованию 2,6-диметил-6-этоксихинолина (X) (рис. 2) с селективностью до 90% в хлорбензоле и более 60% в *n*-декане, кумоле, стироле, фенилацетилене. При  $t > 100^\circ$  окисление этоксихина является цепным процессом.

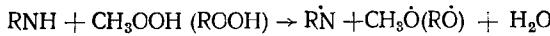
Активными центрами цепей служат свободные радикалы  $\text{RN}^\cdot$ ,  $\dot{\text{CH}}_3$ ,  $\text{CH}_3\dot{\text{O}}_2$ , участвующие в реакциях (14) — (16):



Константа скорости реакции перокси-радикалов со связью N—H этоксихина очень высока ( $k_{15} \geq 10^6$  л/моль·с) и не лимитирует окисление.

Константа скорости реакции рекомбинации (16), измеренная методом импульсного фотолиза, равна  $2k_{16} = 9,8 \cdot 10^6$  л/моль·с (20°, бензол) [26].

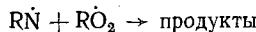
Разветвление цепи идет по реакции типа (3'):



В инертных растворителях эта реакция, происходит с участием метил-гидроперекиси.

При низких температурах, когда скорость распада радикала  $RN$  по реакции (13) невелика, этоксихин является одним из наиболее эффективных антиоксидантов, так как константа скорости взаимодействия перекисных радикалов с этоксихином (реакция (15)) существенно больше, например, соответствующей константы для ионола ( $k = 2 \cdot 10^4$  л/моль·с, 60° [3]), а образующийся радикал  $RN$  малоактивен.

В окисляющихся углеводородах радикалы  $RN$  частично вступают в реакцию перекрестной рекомбинации



вследствие чего стехиометрический коэффициент ингибиования для этоксихина больше единицы ( $f \approx 1,3$  при окислении фенилацетилена, стирола, этилбензола,  $\beta$ -каротина; 50°—60°).

При температуре выше 100° ингибирующая эффективность этоксихина при окислении этилбензола,  $\alpha$ -декана и стирола падает, так как метилперекисный радикал, образующийся в стадии (15), участвует в передаче цепи окисления углеводорода. Существенную роль в уменьшении эффективности этоксихина как ингибитора играет его взаимодействие с гидроперекисями.

Этоксихин является эффективным антиоксидантом фенилацетилена даже при относительно высокой температуре. Ингибиование при этом обусловливается продуктом превращения этоксихина — соответствующим хинолином.

Реакционная способность радикалов  $RO_2$  по отношению к продуктам окисления (реакция (2'')) была определена при помощи специальных кинетических приемов [27, 28]; показано, что при окислении  $\alpha$ -декана соотношение между константой скорости реакции (2) ( $k_2$ ) и константами скорости реакции продолжения цепи за счет взаимодействия радикала  $RO_2$  со спиртом ( $k''_{2, \text{РОН}}$ ) и гидроперекисью ( $k''_{2, \text{РООН}}$ ) равно  $k_2$ :  
 $k_{2, \text{РОН}} : k_{2, \text{РООН}} = 1 : 6 : 13$ . Энергии активации этих элементарных стадий [29, 30] равны:  $E_2 = 14,5$  ккал/моль;  $E''_{2, \text{РОН}} = E''_{2, \text{РООН}} = 10$  ккал/моль.

Таким образом, продукты окисления оказываются весьма реакционноспособными молекулами, существенно влияющими на механизм окисления.

Реакции радикала  $RO_2$  с перекисями, спиртами, кетонами представляют собой взаимодействие двух диполей, на которое существенное влияние оказывает диэлектрическая проницаемость среды.

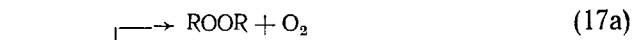
Состав продуктов окисления этилового спирта и метилэтилкетона при давлении 50 атм, и  $t \sim 150^\circ$  в реакторе из нержавеющей стали [32, 33] определяется конкуренцией двух элементарных стадий продолжения цепи (2) и (2'). Основными продуктами окисления метилэтилкетона являются уксусная кислота, этилацетат и диацетил. При окислении этилового спирта продукты бимолекулярного направления реакции радикала

$\text{R}\dot{\text{O}}_2$  — уксусная кислота и этилацетат — составляют 80% от суммы продуктов окисления. При разбавлении метилэтилкетона и этилового спирта неполярным веществом (бензолом) наблюдается рост количества продуктов распада радикала  $\text{R}\dot{\text{O}}_2$ . Это связано с тем, что добавка бензола уменьшает диэлектрическую проницаемость среды, и скорость реакции (2) падает.

Энергия активации реакции (2) при окислении метилэтилкетона и этилового спирта растет с уменьшением диэлектрической проницаемости среды [34]. Полученная из экспериментальных данных по окислению метилэтилкетона величина дипольного момента активированного комплекса  $\mu_d = 8,4$  Д хорошо согласуется со значением, рассчитанным для одной из структур активированного комплекса (8,1 Д), т. е. в случае метилэтилкетона на скорость реакции (2) влияет только диэлектрическая проницаемость среды. При окислении этилового спирта важную роль играет не только полярность среды, но и ассоциация спирта за счет межмолекулярных водородных связей.

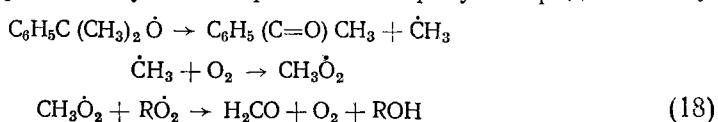
Обрыв цепи в цепных жидкокомбинированных реакциях в подавляющем большинстве случаев осуществляется по механизму квадратичной рекомбинации или диспропорционирования (реакция (6)). Квадратичный обрыв цепи при окислении углеводородов представляет собой, по-видимому, достаточно сложный процесс, протекающий по многостадийному механизму [35—37]. Диспропорционирование первичных и вторичных перекисных радикалов происходит, согласно [38], через промежуточную стадию образования циклического комплекса, хотя существует предположение, что процесс идет по более сложному механизму через стадию образования цвиттер-ионов [37].

Третичные перекисные радикалы, вероятно, взаимодействуют по схеме:



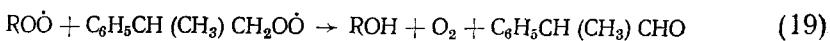
Трет-Алкооксильные радикалы распадаются с образованием кетона и низкомолекулярного первичного радикала, который далее принимает участие в перекрестных реакциях диспропорционирования с радикалами  $\text{RO}\dot{\text{O}}$ .

Например, при распаде кумилоксирадикала образуется радикал  $\dot{\text{C}}\text{H}_3$ :



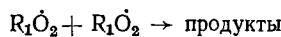
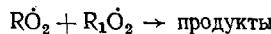
Следует отметить, что в последнее время в литературе по механизму жидкокомбинированного окисления большое внимание уделяется реакции диспропорционирования  $\text{R}\dot{\text{O}}_2$  (17, б) как стадии продолжения цепи при окислении углеводородов с третичной [39] и вторичной [40] связями  $\text{C}-\text{H}$ .

Проведенное недавно [41] исследование квадратичного обрыва цепи при окислении кумола методом хемилюминесценции показало, что большую роль в обрыве цепи играют первичные перекисные радикалы кумола  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\dot{\text{O}}_2$ , принимающие участие в перекрестных реакциях диспропорционирования:



При этом, несмотря на малую концентрацию первичных перекисных радикалов, вклад реакции (19) в суммарную скорость рекомбинации оказывается соизмеримым с вкладом реакции (17) и значительно превышает долю реакции (18) в механизме обрыва цепи.

Для измерения  $k_6$  используются различные нестационарные методы, в том числе экспрессные хемилюминесцентные (ХЛ) методы [35, 42]. Недавно был разработан оригинальный хемилюминесцентный метод для определения констант рекомбинации и диспропорционирования свободных перекисных радикалов в случаях, когда эти процессы не сопровождаются интенсивной люминесценцией, достаточной для ее измерения в нестационарных условиях [43]. Метод основан на измерении нестационарной хемилюминесценции в процессе сопряженного окисления изучаемого вещества RH с небольшой добавкой «эталонного» соединения  $R_1H$ , для которого характерны достаточно большие выходы хемилюминесценции в процессах обрыва цепи. Нестационарность достигается за счет быстрого ввода инициатора в систему. Возникающая в сопряженной системе хемилюминесценция обусловлена реакциями:



Соотношение концентраций радикалов  $R\dot{O}_2$  и  $R_1\dot{O}_2$  определяется скоростями перекрестных реакций продолжения цепи:



Эффективная константа скорости рекомбинации радикалов  $k_6^{\text{эфф}}$  в смесях разного состава описывается формулой

$$\ln \frac{1 + (I/I_\infty)^{1/2}}{1 - (I/I_\infty)^{1/2}} = 2(w_i k_6^{\text{эфф}})^{1/2} t$$

( $I$  — интенсивность хемилюминесценции,  $I_\infty$  — предельное значение  $I$  при данной скорости инициирования цепей  $w_i$ ), аналогичной применяемой для описания нестационарной кинетики при окислении индивидуальных углеводородов [42]. Величина  $k_6^{\text{эфф}}$  линейно зависит от состава смеси и имеет вид:

$$k_6^{\text{эфф}} = k_6 + 2 \frac{k_{22}}{k_{23}} (k_{20} - k_{21}) \frac{[R_1H]}{[RH]} ,$$

что позволяет вычислить искомую константу  $k_6$  по зависимости  $k_6^{\text{эфф}}$  от отношения  $[R_1H]/[RH]$ . Метод использован в [44] для определения  $k_6$  при окислении замещенных 3-фенилинданов.

В некоторых специальных случаях в реакциях жидкофазного окисления наряду с квадратичным обрывом цепи возможен, по-видимому, и линейный обрыв. Изменение механизма обрыва цепи [45—47] с квадратичного на линейный с ростом температуры установлено при изучении кинетики окисления ненасыщенных соединений: 4-(2,6,6-триметил-1-циклогексенил)-3-бутен-1-она ( $\beta$ -ионона) и уксуснокислого эфира соответствующего спирта ( $\beta$ -ионолацетата). При температурах ниже 70°C скорость окисления этих соединений  $w$  изменяется пропорционально  $w_i^{1/2}$ , что является кинетическим признаком квадратичного обрыва цепи; при 70—80°C изменение  $w$  происходит пропорционально  $w_i$ , что указывает на преобладание линейного обрыва в этом случае (рис. 3). В результате кинетического анализа показано, что линейный обрыв цепей

обусловлен изомеризацией перокси- или алкильных свободных радикалов, участвующих в продолжении цепей [45]:



Изменение механизма обрыва цепей сопровождается относительным уменьшением скорости реакции.

## 2. Кинетика окисления

Для анализа закономерностей протекания во времени цепных вырожденно-разветвленных реакций окисления органических соединений можно рассмотреть упрощенную схему, отражающую основные кинетические типы элементарных реакций превращения исходного соединения ( $RH$ ), активных центров — перекисных радикалов ( $RO_2^\cdot$ ) и промежуточных

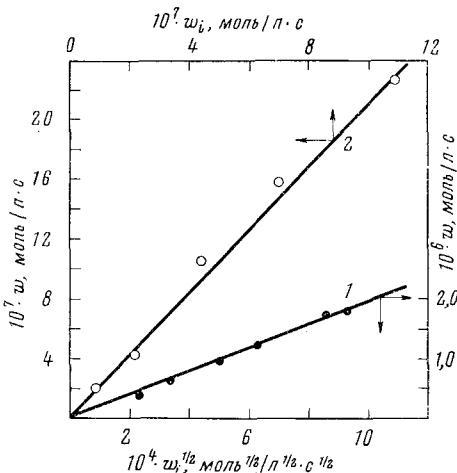
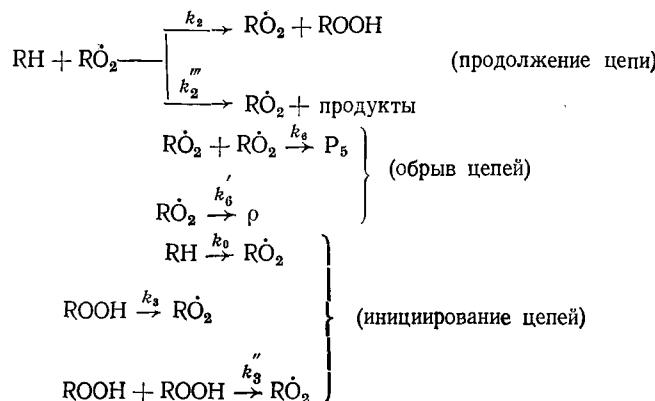


Рис. 3. Зависимость скорости поглощения кислорода в процессе инициированного окисления  $\beta$ -ионона при  $60^\circ\text{C}$  от  $w_i^{1/2}$  (1) и при  $85^\circ\text{C}$  от  $w_i$  (2); концентрация  $\beta$ -ионона 0,09 (1) и 0,1 моль/л (2); инициаторы — азо-бис-изобутиронитрил (1), перекись бензоила (2); растворитель — хлорбензол [46]

продуктов ( $ROOH$ ), участвующих в образовании свободных радикалов. В соответствии с представленным выше детальным механизмом схема включает следующие реакции <sup>1</sup>:



<sup>1</sup> В схеме сделаны допущения: все радикалы, в том числе алкильные алcoxильные, гидроксильные, быстро переходят в перекисные:  $\dot{R} + O_2 \rightarrow RO_2^\cdot$ ;  $RO(OH) + RH \rightarrow \dot{R} + \text{продукты}$ ; длина цепи велика; что позволяет пренебречь расходованием  $RH$ , связанным с образованием иных, чем перекисные, свободных радикалов на стадии распада промежуточных продуктов (иницирование цепей). Продукт ( $ROOH$ ), участвующий в разветвлении цепей, образуется в одной из реакций продолжения цепей.

Кинетические уравнения для скорости реакции, протекающей согласно этой схеме при условии квазистационарности свободных радикалов, имеют вид:

$$w_i = k_6 [\text{RO}_2]^2 - k'_6 [\text{RO}_2] = 0 \quad (24)$$

$$-d[\text{RH}]/dt = k_2 [\text{RO}_2] [\text{RH}] \quad (25)$$

$$-d[\text{ROOH}]/dt = \alpha k_2 [\text{RO}_2] [\text{RH}] - k_3 [\text{ROOH}] - k''_3 [\text{ROOH}]^2 \quad (26)$$

$$w_i = k_0 [\text{RH}] + \delta k_3 [\text{ROOH}] + \delta k''_3 [\text{ROOH}] \quad (27)$$

где  $\delta$  — число свободных радикалов в расчете на одну распавшуюся молекулу  $\text{ROOH}$ ;  $\alpha$  — параметр, определяющий долю  $\text{ROOH}$  в сумме продуктов, которые образуются в стадиях продолжения цепей.

Из уравнений (24) и (25) следует, что при квадратичном обрыве ( $k_6 [\text{RO}_2] \gg k'_6$ ):

$$\begin{aligned} [\text{RO}_2] &= (w_i/k_6)^{1/2}; \\ -d[\text{RH}]/dt &= k_2 [\text{RH}] (w_i/k_6)^{1/2}; \end{aligned} \quad (28)$$

при линейном обрыве ( $k'_6 \gg k_6 [\text{RO}_2]$ ):

$$\begin{aligned} [\text{RO}_6] &= w_i/k'_6; \\ -d[\text{RH}]/dt &= k_2 [\text{RH}] (w_i/k'_6) \end{aligned} \quad (29)$$

При изучении кинетических закономерностей окисления органических соединений разных классов установлены различные функции  $w_i = w_i \cdot ([\text{RH}])$  и соответствующие им брутто-кинетические уравнения. До определенной глубины превращения, особенно на начальных стадиях, может соблюдаться пропорциональная зависимость между количеством израсходованного соединения и концентрацией  $\text{ROOH}$ :

$$[\text{ROOH}] = \alpha ([\text{RH}]_0 - [\text{RH}]) \quad (30)$$

В этом случае (27) можно представить в виде:

$$\begin{aligned} w_i &= k_0 [\text{RH}] + \alpha \delta k_3 ([\text{RH}]_0 - [\text{RH}]) + \\ &+ \alpha^2 \delta k''_3 ([\text{RH}]_0 - [\text{RH}])^2 \end{aligned} \quad (31)$$

Зависимость (31) имеет место, если в уравнении (26) можно пренебречь расходованием  $\text{ROOH}$  или если имеется несколько последовательно образующихся соединений, распадающихся на свободные радикалы.

Интегрирование (28) или (29) приводит к различным выражениям в зависимости от соотношения констант скоростей стадий инициирования цепей. Рассмотрим несколько случаев.

1. Распад  $\text{ROOH}$  по реакции первого порядка, обрыв цепей квадратичный:  $k_3 \gg k''_3$ ;  $k_6' = 0$ .

Зависимость (31) и решение уравнения (28) в этом случае имеют вид:

$$w_i = k_0 [\text{RH}] + \alpha \delta k_3 ([\text{RH}]_0 - [\text{RH}]) \quad (32)$$

$$\ln \frac{1 + (1 - [\text{RH}]/[\text{RH}]_0)^{1/2}}{1 - (1 - [\text{RH}]/[\text{RH}]_0)^{1/2}} = c_1 t, \quad (33)$$

где  $c_1 = k_2 (\alpha \delta k_3 [\text{RH}]_0 / k'_6)^{1/2}$  — параметр.

Уравнение (33) выполняется в процессе окисления  $\beta$ -каротина и фенилциклогексена (температура  $< 90^\circ$ ) [48, 49]. Зависимость (32) установлена экспериментально путем определения величины  $w_i$  по ходу ре-

акции методом ингибиторов. В большинстве случаев зависимость (32) наблюдается на начальных стадиях реакции, когда глубина превращения мала и можно считать  $[RH] \approx [RH]_0$ ; при этом (33) аппроксимируется уравнением параболы:

$$[ROOH] = c_1'' \cdot t^2 \quad (34)$$

где  $c_1'' = 0,25\alpha^2 k_2^2 [RH]_0^2 \cdot \delta k_3/k_6$  — параметр. По параболическому закону происходит накопление гидроперекисей при окислении алкилароматических, парафиновых углеводородов на начальных стадиях реакции [50].

2. Распад ROOH по реакции второго порядка, обрыв цепей квадратичный:  $k_3''[ROOH] \gg k_3$ ;  $k_0 \ll k_3''[ROOH]$ ;  $k_6 = 0$ .

Функция (31) и решение уравнения (28) имеют вид:

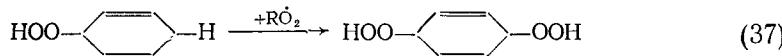
$$\begin{aligned} w_i &= \alpha^2 \delta k_3'' ([RH]_0 - [RH])^2 \\ \ln \frac{([RH]_0 - [RH])}{[RH]} &= \frac{\alpha k_2 (\delta k_3'')^{1/2} [RH]_0}{k_6^{1/2}} t + \text{const} \end{aligned} \quad (35)$$

Из (35) с использованием соотношения (30) может быть получено уравнение для накопления гидроперекиси:

$$\ln \frac{[ROOH]}{\alpha [RH]_0 - [ROOH]} = \frac{\alpha k_2 (\delta k_3'')^{1/2} [RH]_0}{k_6^{1/2}} t + \text{const} \quad (36)$$

Уравнения (35) и (36) получены для расходования циклогексена и накопления циклогексенилгидроперекиси в процессе автоокисления циклогексена [49] до глубины превращения углеводорода  $\sim 20\%$  (рис. 4).

Основным направлением расходования циклогексенилгидроперекиси является ее окисление по цепному механизму с участием связей C—H, подобно исходному циклогексену:



Этим процессом определяется максимальное значение концентрации промежуточного продукта и скорости образования свободных радикалов. Основным продуктом превращения моногидроперекиси является ди-гидроперекись (см. рис. 4, кривая 3).

Циклогексенилгидроперекись более активна в реакциях с перекисными радикалами, чем циклогексен. Таким образом, при глубине превращения более 20% (при 70°) окисляющийся циклогексен представляет собою многокомпонентную систему, в которой исходное соединение расходуется в условиях совместного окисления с первичным продуктом превращения.

3. Продукт ROOH и исходное соединение близки по активности в образовании свободных радикалов, обрыв цепей линейный,  $\delta k_3 \approx k_0$ ;  $k_6 = 0$ .

В этом случае уменьшение  $w_0$  вследствие расходования соединения компенсируется ростом  $w_p$ , и в результате суммарная скорость образования свободных радикалов практически не меняется в ходе процесса. Функция (29) и решение уравнения (28) имеют вид:

$$w_i = k_3 [RH]_0 \quad (38)$$

$$[RH] = [RH]_0 \exp (-c_3 t) \quad (39)$$

где  $c_3 = k_2 \delta k_3 [RH]_0 / k_6$  — эффективная константа скорости первого порядка.

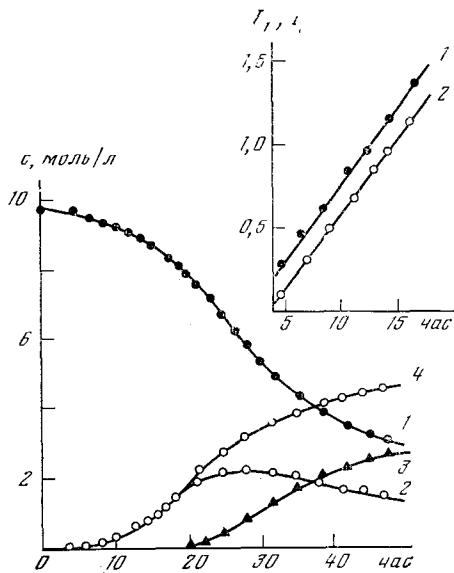


Рис. 4

Рис. 4. *a* — Кинетические кривые расходования циклогексена (1); накопления циклогексенилгидроперекиси (2), дигидроперекиси (3) и суммы перекиси (4) при окислении циклогексена в сосуде замкнутого типа в условиях насыщения жидкой фазы кислородом; *б* — анаморфозы кинетических кривых расходования циклогексена (*1'*) и накопления циклогексенилгидроперекиси (*2'*) в координатах уравнений (35) и (36) до глубины превращения углеводорода 20%; 70°;  $I_1 = 2 + \lg \{([RH]_0 - [RH]) / [RH]\}$ ;  $I_2 = 2 + \lg \{[ROOH] / (\alpha [RH]_0 - [ROOH])\}$  при  $\alpha = 0,7$  [49]

Рис. 5. Кинетические кривые расходования  $\beta$ -ионолацетата (*A*) (1, 2) и полулогарифмические анаморфозы кривых (*1'*, *2'*); растворитель — хлорбензол, 80° [45]

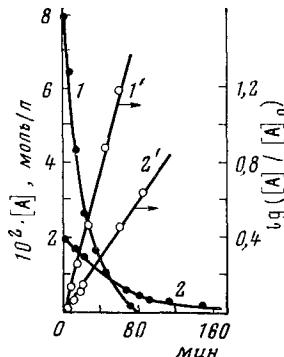


Рис. 5

Зависимость (38) и кинетическое уравнение первого порядка (39) получены в [45] для окисления ненасыщенного соединения 4-(2,6,6-три-метил-1-циклогексенил)-3-бутен-2-илацетата ( $\beta$ -ионолацетат) (рис. 5).

В данном случае уравнение первого порядка является лишь имитацией сложного цепного механизма. Об этом свидетельствует, например, зависимость эффективной константы скорости  $c_3$  от начальной концентрации соединения (см. рис. 5).

По уравнению первого порядка, по-видимому, при линейном обрыве цепей происходит окисление фенилацетилена. Этот процесс представляет собой окислительную полимеризацию при очень небольшом вкладе стадий окислительно-деструктивного характера [51].

В процессе окисления метилэтилкетона скорость образования свободных радикалов  $w_i$  сохраняется постоянной вплоть до полного расходования соединения при квадратичном обрыве цепей [52]:

$$w_i = c = \text{const} \quad (40)$$

Эта особенность инициирования цепей связана с термическим распадом в ходе реакции двух последовательно образующихся промежуточных соединений — кетогидроперекиси и диацетила.

Интегрирование (28) приводит к выражению:

$$[RH] = [RH]_0 \exp(-c_3' t) \quad (41)$$

где  $c_3' = k_2(w_i/k_6)^{1/2}$  — эффективная константа скорости. Таким образом, имеет место уравнение первого порядка, как и (39), но при другой структуре эффективной константы  $c_3'$ .

4. Свободные радикалы образуются только с участием исходного соединения, обрыв цепи квадратичный:  $k_0 \gg k_3$ ,  $k_0 \gg k_3''[\text{ROOH}]$ ,  $k_6 = 0$ . Согласно (31), скорость инициирования цепей уменьшается в ходе процесса:

$$w_0 = k_0[\text{RH}] \quad (42)$$

Интегрирование (28) приводит к выражению:

$$\frac{1}{[\text{RH}]_0^{1/2}} - \frac{1}{[\text{RH}]^{1/2}} = c_4 t \quad (43)$$

где  $c_4 = 0,5k_2(k_0/k_6)^{1/2}$  — параметр.

Очевидно, что (43) является кинетическим уравнением неразветвленной цепной реакции. Зависимость (42) и уравнение (43) получены для автоокисления фенилциклогексена при температурах выше  $90^\circ$  [49]. Для этого циклоолефина наблюдается изменение режима процесса окисления с вырожденно-разветвленного (при  $t < 90^\circ$ ) на неразветвленный (при  $t > 90^\circ$ ), что связано с особенностями превращения промежуточных продуктов.

Автоускоренный характер процесса при пониженных температурах обусловлен образованием в реакции (2) ненасыщенных гидроперекисей, легко распадающихся на свободные радикалы. Основной причиной изменения режима процесса с ростом температуры является окисление ненасыщенных гидроперекисей с участием связей  $\text{C}=\text{C}$ , ведущее к образованию термически устойчивых соединений. Вместе с тем скорость взаимодействия фенилциклогексена с кислородом (зарождение цепей) и активность свободных радикалов в продолжении цепей достаточно велики, чтобы реакция развивалась с большой скоростью и без разветвления цепей.

Таким образом, тип кинетического уравнения реакции определяется характером распада промежуточных продуктов и соотношением активностей исходного соединения и промежуточных продуктов в образовании свободных радикалов.

Брутто-кинетические уравнения содержат параметры  $c_1$ ,  $c_2$  и т. д., которые могут быть определены из анаморфоз кинетических кривых. Для реакций автокаталитического типа параметры уравнений содержат константы скорости продолжения, обрыва и вырожденного разветвления цепей  $c = k_2(\alpha \delta k_3/k_6)^{1/2}$ . Эти параметры могут служить характеристикой реакционной способности органических соединений в процессах окисления.

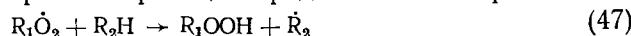
### 3. Окисление многокомпонентных смесей. Сопряженное окисление

При сопряженном окислении бинарных смесей углеводородов  $\text{R}_1\text{H}$  и  $\text{R}_2\text{H}$  в продолжении и обрыве цепей принимают участие два типа радикалов  $\text{R}_1\dot{\text{O}}_2$  и  $\text{R}_2\dot{\text{O}}_2$ , которые могут взаимодействовать с обоими углеводородами [3]. В результате наряду с реакциями продолжения и обрыва цепи, имеющими место при окислении индивидуальных углеводородов  $\text{R}_1\text{H}$  и  $\text{R}_2\text{H}$  [53—56]





имеют место также перекрестные реакции продолжения и обрыва цепи:



Наличие реакций (47) — (49) приводит к неаддитивной зависимости скорости окисления от состава смеси (рис. 6)

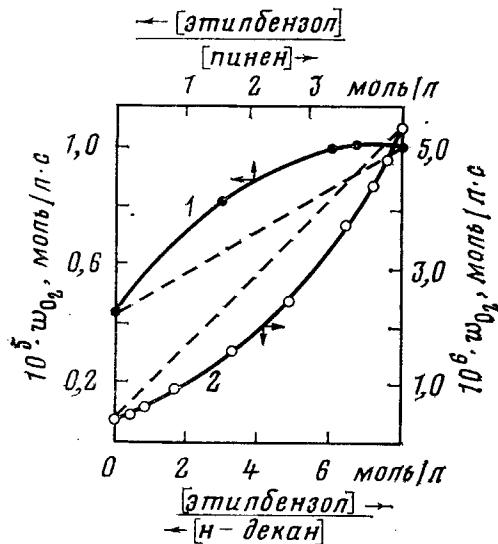


Рис. 6

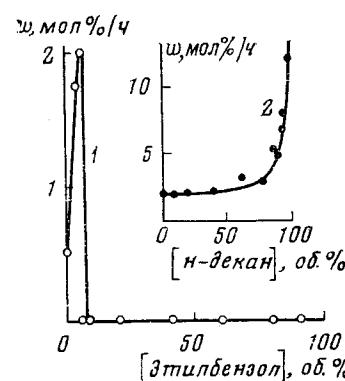


Рис. 7

Рис. 6. Зависимость скорости окисления от состава смеси углеводородов: 1 — пинен — этилбензол (70°); 2 — н-декан — этилбензол (77°)

Рис. 7. Зависимость начальной скорости окисления н-декана (1) и этилбензола (2) от состава смеси н-декан — этилбензол; 130° С [60]

В условиях инициированного окисления при выполнении приведенной выше схемы совместного окисления скорость поглощения кислорода описывается формулой

$$w_{O_2} = w_i^{1/2} \frac{r_1 [R_1H]^2 + 2 [R_1H] [R_2H] + r_2 [R_2H]^2}{\{(r_1^2/b_1^2) [R_1H]^2 + 2\Phi (r_1 r_2/b_1 b_2) [R_1H] [R_2H] + (r_2^2/b_2^2) [R_2H]^2\}^{1/2}} \quad (50)$$

(где  $b_1 = k_2/k_6^{1/2}$ ;  $b_2 = k_{45}/k_{46}^{1/2}$ ;  $r_1 = k_2/k_{47}$ ;  $r_2 = k_{45}/k_{48}$ ;  $\Phi = k_{49}/(k_6 k_{46})^{1/2}$ ). Это уравнение широко используется для определения реакционной способности перекисных радикалов по отношению к ряду углеводородов (табл. 2).

Наряду с реакциями «перекрестного» продолжения и обрыва цепи при окислении многокомпонентных смесей могут играть существенную роль реакции с участием алкильных радикалов [59—62]:



Если учесть возможность конкуренции реакций (1) и (51); (44) и (52) при инициированном окислении, то формула (50) преобразуется к виду

Таблица 2

Константы скорости реакций  $R_1\dot{O}_2 + R_2H \rightarrow R_1OOH + \dot{R}_2$  (65° С)

$R_2H$	$R_1\dot{O}_2$	$k_{47}$ , л/моль·с	Ссылки
о-Ксиол	аллилбензол	4,0	[57]
о-Ксиол	тетралин	2,0	[57]
о-Ксиол	$\alpha$ -метилстирол	0,9	[57]
Кумол	аллилбензол	6,5	[57]
Кумол	тетралин	2,6	[57]
Кумол	$\alpha$ -метилстирол	1,0	[57]
Этилбензол	аллилбензол	6,2	[57]
Этилбензол	тетралин	3,9	[57]
Этилбензол	$\alpha$ -метилстирол	1,4	[57]
Этилбензол	2,7-диметиоктан *	0,12	[58]
Аллилбензол	тетралин	19	[57]
Аллилбензол	$\alpha$ -метилстирол	9,2	[57]
Тетралин	аллилбензол	44	[57]
Тетралин	$\alpha$ -метилстирол	12	[57]
$\alpha$ -Метилстирол	аллилбензол	400	[57]
$\alpha$ -Метилстирол	тетралин	100	[57]
2,7-Диметиоктан	этилбензол *	4,8	[58]
1-Метил-3-фенилиндан	этилбензол **	39,2	[44]
1,3-Метил-3-фенилиндан	этилбензол **	17,8	[44]
1,1-Диметил-3-фенилиндан	этилбензол **	30,4	[44]

\* При 77° С.

\*\* При 60° С.

[63]:

$$w_{O_2} = \omega_i^{1/2} \frac{k_2 [R_1H] + k_{47} [R_2H] + c (k_{48} [R_1H] + k_{45} [R_2H])}{(2k_6 + 2k_{49} \cdot c + 2k_{46} \cdot c^2)^{1/2}} \quad (53)$$

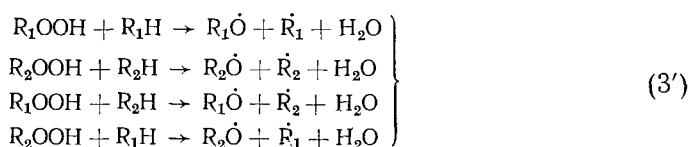
где

$$c = \frac{(k_{51} [R_2H]/k_1 [O_2]) (k_2 [R_1H] + k_{47} [R_2H]) + k_{47} [R_2H]}{(k_{52} [R_1H]/k_{44} [O_2]) (k_{48} [R_1H] + k_{45} [R_2H]) + k_{48} [R_1H]}.$$

Анализ формулы (53) показывает, что наиболее сильно реакция (51) влияет на кинетику окисления смесей, близких к эквимолярным. Суммарная скорость окисления оказывается чувствительной к наличию реакции (51) при  $k_{51} \geq 10^3$  л/моль·с.

Благодаря большой разности энергий активации реакций радикалов  $\dot{R}_1$  с  $O_2$  и  $R_2H$  процесс (51) в значительно большей степени проявляется при высоких температурах.

В неинициированном окислении многокомпонентных систем при 100—140° важную роль играют также реакции вырожденного разветвления цепи. При этом скорость вырожденного разветвления определяется скоростямиmono- и бимолекулярного распада гидроперекисей  $R_1OOH$  и  $R_2OOH$ :



Наличие новой реакции передачи цепи (51), а также реакций разветвления приводит к тому, что закономерности окисления многокомпонентных смесей в этих условиях резко отличаются от закономерностей инициированного окисления. Так, в вырожденно-разветвленной цепной реакции окисления смесей этилбензола с парафинами (*n*-декан, 2,7-диметилоктан, 130°) наблюдается не замедление (как при инициированном окислении), а ускорение окисления *n*-декана малыми добавками этилбензола (рис. 7). При дальнейшем увеличении содержания этилбензола в смеси до 7,5 об.% расходование *n*-декана сильно тормозится и практически прекращается при содержании этилбензола в смеси ~10 об.% [60]. В этих смесях происходит окисление практически только этилбензола. Максимальная скорость окисления этилбензола наблюдается в той же области соотношений компонентов смеси, в которой достигается максимальная скорость окисления *n*-декана.

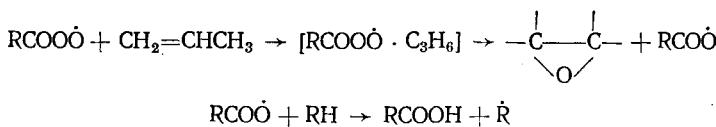
Математический анализ кинетической схемы сопряженного окисления двух углеводородов (на примере окисления смеси *n*-декана с этилбензолом при 130°) с учетом реакций передачи цепей (51) и вырожденного разветвления (3)–(3') показал [62], что экспериментальные зависимости скоростей окисления компонентов смеси от состава смеси не могут быть объяснены без учета реакции (51).

Таким образом, в условиях высокотемпературного сопряженного окисления углеводородов набор элементарных стадий, из которых складывается механизм процесса, значительно увеличивается.

Реакцию (51) необходимо особо учитывать при термоокислительной деструкции полимеров, когда диффузия O<sub>2</sub> в полимер затруднена.

На основе реакций сопряженного окисления могут быть созданы технологические процессы, в которых в качестве окисляющих агентов используется не молекулярный кислород, а высокоактивные перекисные радикалы. При этом одно из окисляющихся веществ является источником перекисных радикалов, взаимодействующих со вторым компонентом смеси.

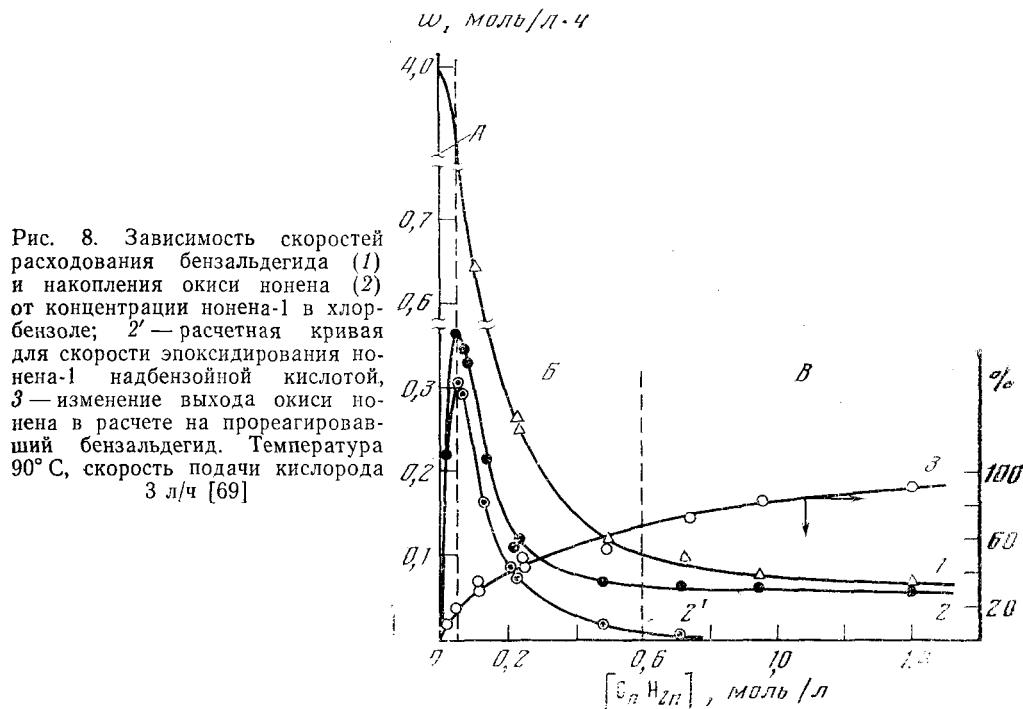
Примером такой реакции может служить процесс получения окиси пропилена и органической кислоты методом совместного (сопряженного) окисления альдегидов и олефинов [64, 65]. Этот процесс протекает по механизму цепной реакции и основным эпоксирующим агентом является ацильный перекисный радикал [66].



Наряду с радикальной реакцией имеет место также молекулярное направление эпоксидирования пропилена надуксусной кислотой (реакция Прилежаева [67]). Однако для сопряженной пары ацетальдегид — пропилен вклад этой реакции не превышает 15 мол.% от общей скорости образования окиси пропилена. Существенное влияние на скорость образования окиси пропилена оказывает концентрация растворенного кислорода [68].

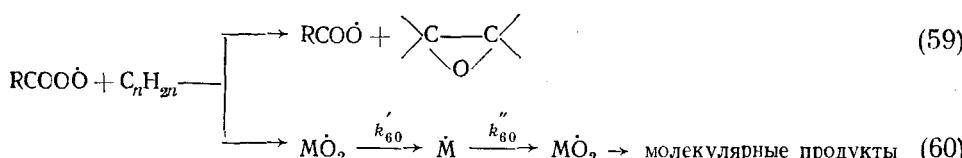
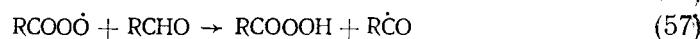
Сопряженное окисление нонена-1 и бензальдегида [69] характеризуется близкой к 100% селективностью образования окиси нонена-1 в расчете на оба прореагировавших исходных реагента — олефин и альдегид. Наблюдается экстремальная зависимость скорости образования окиси нонена-1 от исходной концентрации нонена-1 (рис. 8). Соотношение между скоростями двух путей образования окиси нонена-1 (эпокси-

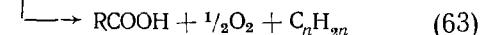
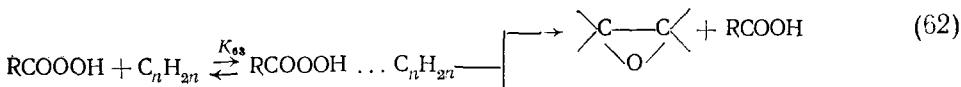
дированием ацильными перекисными радикалами и надкислотой) определяется составом исходной смеси и кинетическими параметрами системы. При относительно малых концентрациях альдегида образование окиси нонена идет радикальным путем, тогда как при высоких значениях  $[RCHO]$  основным эпоксидирующим агентом является надкислота.



Важную роль в сопряженном окислении олефинов ( $C_nH_{2n}$ ) и альдегидов ( $RCHO$ ) играет реакция присоединения ацильных перекисных радикалов к двойной связи (реакция 60), которая является основным путем обрыва цепи, поскольку образующийся при этом малоактивный полиперекисный радикал  $MO_2$  за время развития первичной цепи не вступает в обменную реакцию (54), т. е. соблюдается условие  $1/(k_{59} \cdot (C_nH_{2n})) < 1/(k_{54}[RCHO])$ .

Общая схема процесса может быть записана в виде:





При выполнении предлагаемого механизма скорость образования эпоксида ( $w_e$ ) описывается формулой [69]:

$$w_e = \frac{k_{59} [\text{C}_n\text{H}_{2n}] w_i}{k + k_{60} [\text{C}_n\text{H}_{2n}]} + \frac{k_{57} k_{62} [\text{RCHO}]^2 w_i (1 + K_{63} [\text{C}_n\text{H}_{2n}])}{(k + k_{60} [\text{C}_n\text{H}_{2n}]) (k_{61} [\text{RCHO}] + (k_{32} + k_{63}) K_{63} [\text{C}_n\text{H}_{2n}])} \quad (65)$$

где  $k = k_{64} [\text{RCOO} \cdot]$ . Первый член в уравнении (65) характеризует эпоксидирование олефина радикалами  $\text{RCOO} \cdot$ , а второй — надкислотой (реакция Прилежаева).

Экстремальный характер зависимости скорости эпоксидирования от концентрации олефина обусловлен молекулярной стадией эпоксидирования олефина надкислотой, поскольку в зоне *Б* (см. рис. 8) происходит резкое падение стационарной концентрации надкислоты пропорционально квадрату концентрации олефина. Постоянство  $w_e$  при увеличении  $[\text{C}_n\text{H}_{2n}]$  (зона *Б*, рис. 8) обусловлено радикальной составляющей скорости эпоксидирования; роль надкислоты становится пренебрежимо малой. Для зоны *В* характерен 100%-ный выход окиси ионена-1 в расчете на израсходованный бензальдегид. При малых концентрациях олефина (зоны *А*, *Б* рис. 8) неполное использование активного кислорода для эпоксидирования (рис. 8, кривая 3) связано с протеканием реакции (61), а также молекулярного распада надкислоты, индуцированного олефином.

На примере совместного окисления бензальдегида и ионена-1 получена константа скорости эпоксидирования олефина ацильными перекисными радикалами:  $k_{54} = 1,8 \cdot 10^4 \text{ л/моль} \cdot \text{с}$ .

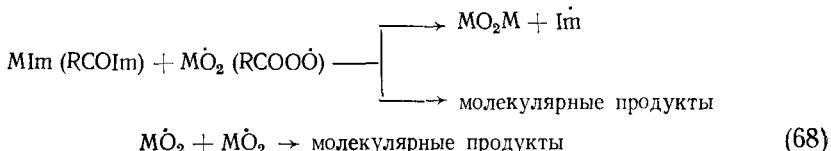
Как можно видеть из схемы сопряженного окисления олефинов и альдегидов, взаимодействие радикала  $\text{RCOO} \cdot$  с олефином приводит к образованию двух новых радикалов — активных радикалов  $\text{RCO} \cdot$  и радикалов  $\text{MO}_2 \cdot$ , которые определяют развитие в системе полимеризационного направления, снижающего выход эпоксида.

Анализ системы показал, что в случае, когда радикалы  $\text{MO}_2 \cdot$  малоактивны по сравнению с  $\text{RCO} \cdot$  и не участвуют в передаче цепи на альдегид, соотношение реакций (59) и (60) можно изменить с помощью специального приема, получившего название избирательного ингибиования [70], и таким образом существенно повысить селективность окисления путем подавления нежелательного направления реакции введением соответствующего ингибитора.

Метод избирательного ингибиования применен для повышения выхода окиси стирола при сопряженном окислении стирола и ацетальдегида [71] и увеличения выхода эпихлоридрина при сопряженном окислении хлористого аллила и ацетальдегида [72]. В качестве ингибитора использован танол (2,2,6,6-тетраметил-4-оксипиперидил-1-оксил). В присутствии этого ингибитора, взаимодействующего с радикалами  $\dot{M}$ , практически полностью останавливается полимеризационное направление реакции (реакция (5605)) (рис. 9).

Необходимым условием избирательного ингибиования является способность ингибитора взаимодействовать преимущественно с одним из радикалов цепи. Это может быть достигнуто как подбором ингибитора с

сильно различающимися константами взаимодействия с разными типами радикалов, так и путем поддержания в системе оптимальной концентрации ингибитора. Расчет оптимального интервала концентраций ингибитора, выполненный на основе приведенного на стр. 1739 механизма сопряженного окисления, дополненного элементарными стадиями с участием танола (Im):

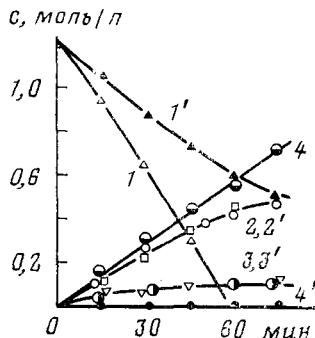


приводит к следующему условию реализации в системе избирательного ингибиования [70]:

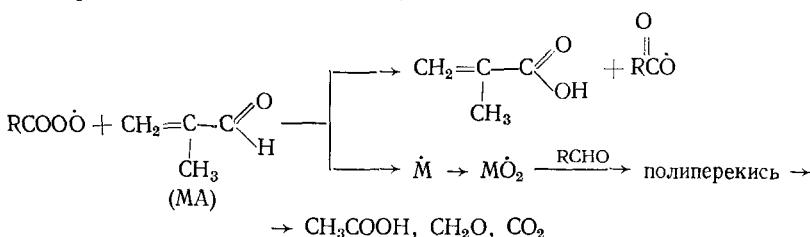
$$\frac{k_{58}k_{60} [O_2]}{k_{68} (k_{59} + k_{60})} > Im > \frac{k''_{60} (w_i k_{68})^{1/2} [O_2]}{k'_6 k_{67} [C_n H_{2n}]} \quad (69)$$

Метод избирательного ингибиования был также применен и для разработки нового способа получения метакриловой кислоты (МАК)

Рис. 9. Кинетические кривые расходования стирола (1), накопления бензальдегида (2), окиси стирола (3) и полимера (4) при совместном окислении стирола с ацетальдегидом в бензоле при 70°C; цифры со штрихом — то же, но в присутствии  $2 \cdot 10^{-5}$  моль/л танола. За начало отсчета времени принял момент окончания периода индукции [71]



[73] путем жидкофазного окисления метакролеина (МА), которое можно рассматривать как сопряженную реакцию, где участвуют два реакционных центра одной и той же молекулы:



Использование танола в качестве ингибитора и гетерогенного катализатора ( $TiB_2$ ) позволило создать процесс, отличающийся селективностью 84 мол. % (в расчете на прореагировавший альдегид) при степени конверсии 40 мол. % (табл. 3).

Таблица 3

Влияние танола (T) на состав и выходы продуктов окисления метакролеина ( $70^{\circ}\text{C}$ , давление воздуха 25 атм; растворитель — бензол, катализатор  $\text{TiB}_2$ ) [73]

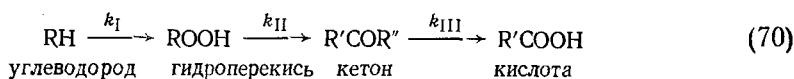
Исходные вещества		Время реакции, час	Степень конверсии, мол. %	[МАК]/Δ[МА], %	$\text{CH}_3\text{COOH}/\Delta[MA], \%$
[МА], моль/л	$CT \cdot 10^6$ , моль/л				
0,50 *	—	7	40	—	—
0,46 **	0,29	7	3,5	82,0	13,5
1,00 ***	1,16	3	41	84,0	16,0
1,00 ***	—	3	62	32,0	27,0

\* В отсутствие катализатора; \*\* 1,0 г/л катализатора; \*\*\* 2,5 г/л катализатора.

#### 4. Кинетика реакций окисления в открытых системах

Изучение кинетики химических реакций в открытых системах как научной основы непрерывных процессов в химической технологии вносит определенный вклад при решении задач оптимизации технологических процессов.

Ниже рассмотрены результаты исследования кинетики жидкофазных реакций окисления углеводородов в открытых системах. Сложная радикально-цепная схема окисления может быть представлена как следующая последовательность превращений:



Здесь  $k_1$ ,  $k_{II}$ ,  $k_{III}$  — суммарные константы скорости превращения, представляющие собой совокупности констант скорости элементарных реакций.

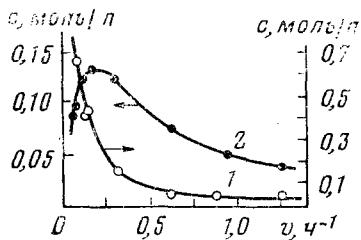


Рис. 10. Зависимость стационарной концентрации кислот (1) и гидроперекисей (2) от скорости подачи *n*-декана при окислении *n*-декана в открытой системе при  $140^{\circ}\text{C}$  [75]

При непрерывном процессе в реактор с постоянной скоростью вводится окисляющееся вещество RH и удаляется часть реагирующей смеси. Для реакций в открытых системах характерно установление стационарных концентраций продуктов. При этом для конечного продукта величина стационарной концентрации тем выше, чем меньше удельная скорость<sup>2</sup> подачи исходных веществ  $v$  [75]. Для промежуточных продуктов, например гидроперекиси [75], эта зависимость имеет экстрем

<sup>2</sup> Удельная скорость  $v$  есть объем исходного жидкого компонента, подаваемого в единицу времени в единицу объема реактора, и имеет размерность обратного времени.

мальный характер (рис. 10) и в соответствии с упрощенной схемой (70) может быть записана в виде:

$$\frac{d[R_{OOH}]}{dv} = \frac{k_I [RH]_0 (v^2 - k_I k_{II})}{(k_I + v)^2 (k_{II} + v)^2}$$

Скорость накопления всех продуктов окисления с изменением  $v$  также проходит через максимум, причем максимальная скорость накопления продукта более глубокого окисления достигается при меньших скоростях потока  $v$ . Максимальная скорость накопления конечного продукта реакции достигается при той же скорости потока, что и максимальная стационарная концентрация продукта-предшественника. Такое свойство открытой системы позволило предложить способ определения путей образования конечных продуктов реакции [75]. Способ заключается в сопоставлении положений максимумов на зависимостях скоростей накопления конечных продуктов и стационарных концентраций промежуточных веществ от скорости потока. В случае, если эти максимумы достигаются при одной и той же скорости потока, можно считать, что промежуточное вещество является непосредственным предшественником данного конечного продукта.

Характерная особенность реакций в открытых системах — установление стационарных концентраций исходных веществ и продуктов реакции — позволила разработать новый кинетический метод определения констант скорости образования и расходования промежуточных продуктов в сложных реакциях, идущих с участием свободных радикалов. Метод основан на изменении стационарной концентрации промежуточного продукта, скорость расходования которого требуется измерить, при неизменной стационарной концентрации свободных радикалов. Это достигается путем подачи в реакционный сосуд сначала чистого исходного вещества, а затем его смеси с исследуемым продуктом  $P$  при той же скорости потока. Поскольку величина  $v$  не изменяется, стационарная концентрация свободных радикалов в обоих случаях одинакова. Из разности стационарных концентраций устанавливающихся при подаче в сосуд этих растворов ( $[\bar{P}]$  и  $[P]$ , соответственно) может быть вычислена эффективная константа скорости  $k_2'' [R\dot{O}_2]$  расходования продукта  $P$ :

$$[P]_0 / ([\bar{P}]_1 - [\bar{P}]) = (1 + k_2'' [R\dot{O}_2]/v)$$

Здесь  $[P]_0$  — концентрация  $P$  в смеси, поступающей в сосуд.

Этот метод был использован для определения реакционной способности продуктов по отношению к радикалам  $R\dot{O}_2$  в реакциях окисления этилбензола и *n*-декана [28]. В качестве примера на рис. 11 приведены стационарные концентрации метилфенилкарбинола и ацетофенона при различном содержании метилфенилкарбинола в подаваемом в сосуд этилбензоле. Из угла наклона зависимости ( $[R\dot{O}H]_1 - [R\dot{O}H]$ ) от  $[R\dot{O}H]_0$  (рис. 11, кривая 4) определена эффективная константа скорости расходования метилфенилкарбинола ( $k_2''_{2,ROH}$ ). Этим же методом измерена реакционная способность радикала  $R\dot{O}_2$  по отношению к продуктам окисления *n*-декана.

Если в реакции образуется несколько изомеров, содержащих функциональную группу в различных положениях, предложенный метод позволяет определять скорости образования и расходования каждого изомера в отдельности, не анализируя концентрацию индивидуальных изомеров [77].

### 5. Катализ окисления

Важнейшим способом увеличения скорости и селективности окисления является применение гомогенных и гетерогенных катализаторов. Реакция каталитического окисления и распада гидроперекисей, а также проблема использования катализаторов для увеличения селективности жидкофазного окисления подробно рассмотрены в последнее время в ряде обзорных работ [78—81], потому ниже мы коснемся работ по катализу очень кратко.

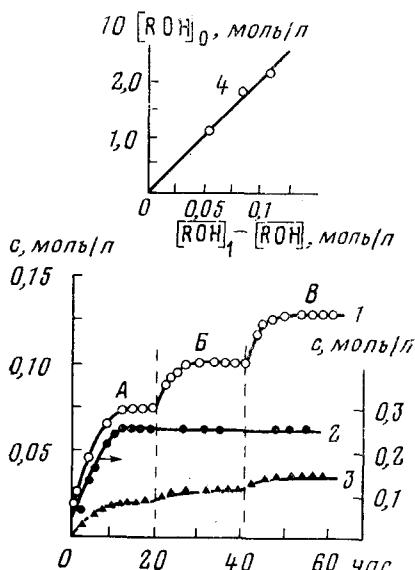
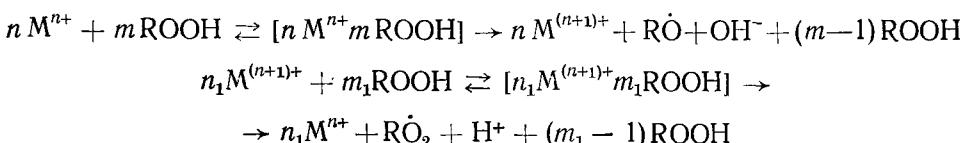


Рис. 11. Кинетические кривые накопления метилфенилкарбинола (1), гидроперекиси (2) ацетофенона (3) при окислении этилбензола в открытой системе при подаче в сосуд этилбензола (A) и раствором метилфенилкарбинола в этилбензоле, содержащих 0,05 моль/л (Б) и 0,1 моль/л (В) спирта,  $v = 0,215 \text{ ч}^{-1}$ ; 4 — зависимость разности стационарных концентраций метилфенилкарбинола от концентрации метилфенилкарбинола в этилбензоле ( $[\text{ROH}]_0$ );  $v = 0,102 \text{ ч}^{-1}$ ;  $118^\circ\text{C}$  [28]

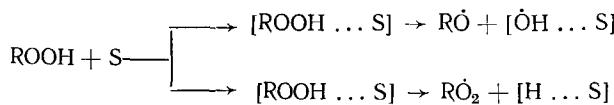
Ускорение процессов жидкофазного окисления добавками соединений металлов переменной валентности связано с участием катализаторов в стадиях разветвления цепи (радикальный распад гидроперекиси), зарождения (активация кислорода) и продолжения цепи. Наиболее детально изученной стадией окисления, в которой принимает участие катализатор, является распад гидроперекисей, приводящий к образованию свободных радикалов. Эта реакция в большинстве случаев обеспечивает ускорение окисления в присутствии как гомогенных [79], так и гетерогенных [81] катализаторов на основе металлов переменной валентности.

Распад гидроперекисей проходит через промежуточную стадию образования комплексов между катализатором и гидроперекисью. Для доказательства этого положения использовано сочетание кинетических и физико-химических (УФ-, ИК-, ЯМР-, ЭПР-спектроскопия и т. д.) методов количественного исследования систем катализатор — гидроперекись в различных условиях [82—84]. Простейшая схема распада гидроперекиси с учетом образования промежуточных комплексов между катализатором и гидроперекисью имеет вид:



Величины  $m$ ,  $m_1$ ,  $n$  и  $n_1$  зависят от природы катализатора и гидроперекиси [83—85].

При распаде гидроперекиси в присутствии гетерогенных катализаторов процесс осуществляется по гомогенно-гетерогенному механизму: радикалы, образовавшиеся при распаде гидроперекиси на поверхности катализатора, выходят в объем, где могут вести цепь окисления или рекомбинировать:



Такой механизм распада гидроперекиси доказан методом ингибиторов [86] и путем измерения хемилюминесценции растворов [87] для случая распада гидроперекиси кумила в присутствии окислов железа.

Для изучения комплексов с частичным переносом заряда между гидроперекисью и гетерогенным катализатором успешно применяется предложенный в работе [89] метод изучения проводимости транзисторных полупроводниковых структур. Этот метод позволяет идентифицировать промежуточные комплексы, определять их полярность и константу равновесия образования комплексов. В основе метода лежит эффект изменения проводимости полупроводниковой триодной структуры типа  $p-p-p$  или  $n-p-n$  при адсорбции электронодонорных и электроноакцепторных молекул. Адсорбция акцепторов уширяет область базы (узкой средней полосы) в структурах типа  $n-p-n$  и сопровождается уменьшением проводимости. Адсорбция доноров электронов приводит к увеличению проводимости  $n$ -типа в приповерхностной области базы; для структур типа  $p-p-p$  влияние доноров и акцепторов носит противоположный характер.

С помощью этого метода получены количественные параметры комплексообразования при взаимодействии органических гидроперекисей с катализаторами — феррицианидами меди и калия и окисью германия [90]. Феррицианиды наносились на окисленную поверхность кремниевой структуры типа  $n-p-n$  путем адсорбции из водных растворов. На рис. 12 показано изменение проводимости структуры с нанесенными феррицианидами  $\Delta I/I_0$  ( $I_0$  — проводимость исходной структуры) под влиянием адсорбции гидроперекиси. Из анализа этих кривых следует, что по отношению к обоим катализаторам гидроперекись  $\alpha$ -фенилэтила выступает как донор электронов. Предельное изменение проводимости  $\Delta I$ , наблюдающееся при насыщении поверхности катализатора гидроперекисью, для  $\text{Cu}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]_2$  почти на порядок выше, чем для  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ . Таким образом, величина заряда, переносимого от молекулы гидроперекиси на первый катализатор значительно больше, чем для второго катализатора.

Найденная из рис. 12 константа равновесия образования комплекса гидроперекиси  $\alpha$ -фенилэтила с катализатором для  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  более чем в 20 раз превышает константу равновесия для  $\text{Cu}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]_2$  (табл. 4) [90]. Существенно, что для  $\text{Cu}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]_2$  константа равновесия для комплекса катализатора с гидроперекисью  $\alpha$ -фенилэтила, полученная методом транзисторных структур, практически совпадает с независимыми измерениями этой величины кинетическим методом ( $5,5 \cdot 10^2$  л/моль) [90]. В табл. 4 приведены также параметры комплексообразования гидроперекисей  $\alpha$ -фенилэтила и третичного бутила с окисью германия. В этом случае активация гидроперекиси связана с переносом электрона от катализатора к гидроперекиси.

Таблица 4

Физико-химические пар аметры комплексов гидроперекисей с катализатором (30° С; растворитель — гептан; газовая фаза — аргон) [90]

Катализатор	Гидроперекись $\alpha$ -фенилэтила		Гидроперекись <i>трет</i> -бутила		Гидроперекись кумиля	
	$K$ , л/моль	$\Delta I/I_0$	$K$ , л/моль	$\Delta I/I_0$	$K$ , л/моль	$\Delta I/I_0$
$\text{Gu}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]_2$	$7,0 \cdot 10^2$	80,0	—	—	$1,4 \cdot 10^4$	—
$\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$	$1,7 \cdot 10^4$	14,0	—	—	—	3,0
$\text{Cu}^{2+}/\text{GeO}_2$	$7,7 \cdot 10^4$	10,0	—	—	—	—
$\text{Cu}^{2+}/\text{GeO}_2^*$	$6,1 \cdot 10^4$	18,5	$5,8 \cdot 10^3$	36,0	—	—
$\text{GeO}_2$	$3,0 \cdot 10^4$	4,5	—	—	—	—

\* Газовая фаза — кислород.

Сопоставление физико-химических характеристик комплексов различных гидроперекисей с гетерогенными катализаторами с активностью этих же катализаторов в реакции распада гидроперекиси свидетельствует о том, что наибольшим скоростям распада соответствует образование более полярных и менее прочных связей реагент — катализатор.

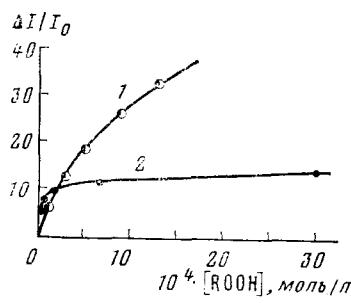


Рис. 12

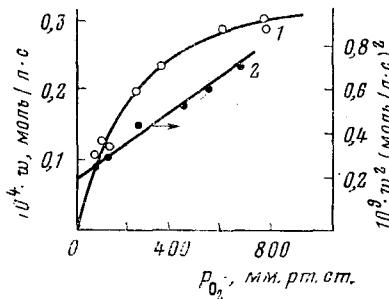
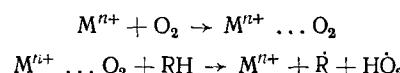


Рис. 13

Рис. 12. Изменение проводимости транзисторной структуры типа  $n-p-n$  с нанесенными на нее феррицианидами металлов в зависимости от концентрации гидроперекиси  $\alpha$ -фенилэтила в растворе: 1 —  $\text{Cu}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]_2$ ; 2 —  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ; растворитель — гептан, 30° [90]

Рис. 13. Зависимость скорости окисления кумола в присутствии комплекса  $\text{Cu}(\text{acac})_2$  с  $\sigma$ -фенантролином от парциального давления кислорода (1) и анаморфоза этой зависимости (2); 30° С [92]

Наряду с распадом гидроперекиси в присутствии катализатора большую роль может играть образование свободных радикалов при взаимодействии катализатора с исходными веществами — кислородом и углеводородом (активация кислорода и углеводорода). Основную роль в зарождении цепи окисления в присутствии катализаторов играет, по-видимому, активация кислорода. Возможность осуществления процесса, протекающего по схеме



впервые была доказана методом ингибиторов на примере окисления этилбензола в присутствии ацетилацетоната никеля [91] и впоследствии подтверждена для ряда гомогенных и гетерогенных катализаторов.

Активация кислорода на катализаторе с соответствующим увеличением скорости зарождения цепи играет, по-видимому, важную роль в реакциях окисления в присутствии комплексов меди с *o*-фенантролином [92]. Изучение влияния кислорода на скорость окисления кумола в присутствии комплексов меди с *o*-фенантролином при 30—40° С показало сильную зависимость скорости окисления от давления кислорода вплоть до 760 мм рт. ст. [92] (рис. 13).

Полученная зависимость хорошо объясняется участием катализатора в реакции зарождения цепи. Действительно, скорость окисления кумола в этом случае должна описываться уравнением

$$w = \frac{k_2}{k_6^{1/2}} [RH] \sqrt{w_0 + k' [O_2]}$$

которое хорошо выполняется на опыте (рис. 13). Более того, скорость окисления кумола в этом случае в три раза выше скорости окисления, рассчитанной по формуле  $w = (k_2^2/k_6) [RH]^2$ , которая учитывает участие катализатора только в разветвлении цепей.

Образование комплексов с переносом заряда между  $Rh(PPh_3)_3Cl$  и кислородом зафиксировано методом ЭПР. В присутствии кислорода

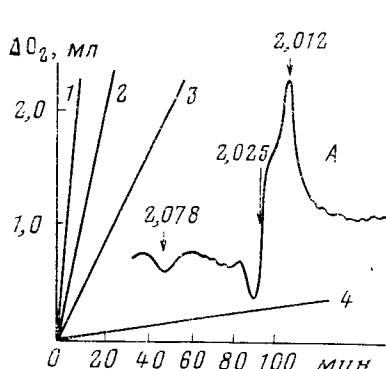


Рис. 14

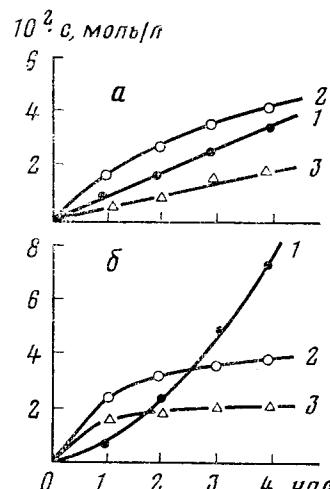


Рис. 15

Рис. 14. Кинетические кривые поглощения  $O_2$  при окислении растворов циклогексана (1), этилбензола (2) и ионена (3) в толуоле в присутствии модифицированных комплексов  $Rh(PPh_3)_2COCl$  при 25° С и кинетика поглощения  $O_2$  раствором циклогексана в присутствии немодифицированного катализатора (4). А — спектр ЭПР модифицированного катализатора при 77К

Рис. 15. Кинетические кривые накопления гидроперекиси тетралила (1), тетралона-1 (2) и тетралола-1 (3) при окислении тетралина: а — без катализатора, б — в присутствии 0,4 г/л нанесенного гетерогенного катализатора; 130° С [96]

диамагнитные частицы катализатора переходят в комплекс  $Rh(II) \cdot O_2^-$ , в ЭПР-спектре которого могут быть идентифицированы группы линий, принадлежащие  $Rh(II)$  и  $O_2^-$  (рис. 14) [21]. Роль этих комплексов при окислении установлена с помощью введения в систему некоторых специальных добавок, позволяющих увеличивать концентрацию кислород-

Таблица 5

## Окисление кумола и скорость распада гидроперекиси кумила в присутствии окислов металлов при 73° [93]

Катализатор	Количество катализатора, мг/мл	[ROOH], мол. %	[ДМФК], мол. %	[АФ], мол. %	$10^2 \omega_{ROOH}$ , моль/л·мин
MnO	0,10	54	17,0	2,0	100
Co <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2,50	52	16,0	1,6	55
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2,50	78	10,0	1,2	24
FeO	30,0	90	3,0	0,25	2
NiO	1,5	87	4,2	0,13	2
Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2,5	89	2,0	0,1	0,5
ZnO	20,0	96	2,0	0,1	0
Bi <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10,0	90	2,0	0,1	0

ных комплексов в присутствии таких добавок скорость окисления возрастает (рис. 14).

Активация кислорода и участие катализатора в реакции зарождения цепи, по-видимому, в большой степени ответственны за эффект катализа в присутствии окислов металлов переменной валентности [93]. Для ряда окислов металлов инициирующая функция в процессах окисления сводится, по-видимому, только к их участию в зарождении цепи. Так, окислы ZnO, FeO, NiO практически не разлагают гидроперекись. В присутствии этих катализаторов практически единственным продуктом окисления является гидроперекись (табл. 5) [93].

Для увеличения скорости и селективности жидкофазного окисления органических соединений в присутствии гомогенных и гетерогенных катализаторов используется принцип донорно-акцепторной модификации этих катализаторов [94]. Так, с помощью предварительной адсорбции на поверхности гетерогенного катализатора (AgO) углекислого газа или дицианометилен-2,4,7-тринитрофлуоренона удается повысить селективность окисления изопропилбензола в гидроперекись с 82 до 92% (в расчете на поглощенный кислород) [94]. Донорные модификаторы (CO, NH<sub>3</sub>) в этом процессе увеличивают скорость окисления и скорость накопления продукта (спирта), акцепторные (CO<sub>2</sub>, ДТФ) — снижают скорость окисления и обеспечивают высокую селективность процесса по гидроперекиси.

Примером модифицирующего действия твердых добавок служит окисление этилбензола на серебряных катализаторах, содержащих 0,02 ат. % различных металлов (Ca, Mo, Cl, Ві и Co) [95].

Модификация катализатора может происходить в ходе самого процесса окисления за счет накопления некоторых продуктов реакции. Так, при жидкофазном окислении тетралина в присутствии нанесенного катализатора Ag<sub>2</sub>O на SiO<sub>2</sub> (рис. 15) [96] состав продуктов на начальной стадии совпадает с составом продуктов некатализированного окисления: три основных продукта реакции (гидроперекись тетралила, тетралол-1 и тетралон-1) накапливаются с соизмеримыми скоростями. По мере развития процесса наблюдается полная остановка накопления кетона и спирта, и единственным продуктом реакции становится гидроперекись, т. е. модификация катализатора происходит при участии кислородсодержащих продуктов. Модифицированный катализатор обеспечивает торможение цепной реакции и способен активировать молекулярный кислород.

Эффективность донорно-акцепторной модификации при использовании гомогенных катализаторов показана на примере окисления этил-

бензола в присутствии бис(ацетилацетоната) никеля [97] и окисления циклогексана, катализированного комплексом родия  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$  [98].

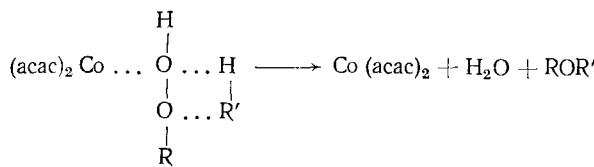
Важную роль в механизме каталитического окисления углеводородов и других органических соединений может играть распад гидроперекиси без образования свободных радикалов (молекулярный распад гидроперекиси). Такой распад может приводить к образованию новых продуктов, не характерных для некatalитического окисления. С другой стороны, интенсивный молекулярный распад гидроперекиси, которая является важным источником образования свободных радикалов, может приводить к торможению процесса окисления.

Прямые доказательства наличия молекулярного пути распада гидроперекиси в присутствии катализатора получены с помощью метода ингибиторов на примере распада гидроперекиси  $\text{n}$ -децила в присутствии стеарата меди [85]. Значительный (до 90%) молекулярный распад гидроперекиси характерен для распада гидроперекиси тетралила в присутствии стеарата кобальта [99].

Исследование зависимости скорости распада гидроперекиси и расходования ингибитора (радикальный распад) от концентрации катализатора и гидроперекиси позволило установить, что оба направления распада осуществляются через образование одного и того же комплекса [100, 101]. В механизме молекулярного распада гидроперекиси важную роль играет «клеточный эффект» растворителя [102]. Радикалы, образующиеся при распаде комплекса  $\text{M}^{n+} \cdot \text{ROOH}$  могут либо рекомбинировать в клетке растворителя (молекулярный распад гидроперекиси), либо диффундировать из клетки (радикальный распад).

Соотношение радикального и молекулярного путей распада гидроперекиси сильно зависит от вязкости среды ( $\eta$ ) — с увеличением  $\eta$  доля молекулярного распада  $\text{ROOH}$ . По аналогичному механизму осуществляется молекулярный распад гидроперекиси в присутствии гетерогенных катализаторов [98].

При некatalитическом распаде гидроперекиси участие в процессе молекул растворителя (реакция (3')) приводит к увеличению скорости образования свободных радикалов. В присутствии катализатора добавка органических растворителей с подвижной связью  $\text{C}—\text{H}$  ускоряет молекулярное направление распада [98, 102]. Так, при распаде гидроперекиси кумила в присутствии  $\text{Co}(\text{acac})_2$  скорость распада гидроперекиси практически не зависит от концентрации и природы растворителя. Доля молекулярного распада сильно увеличивается с ростом концентрации углеводорода в растворе и тем выше, чем меньше прочность связи  $\text{C}—\text{H}$  в углеводороде [102]. Это связано, видимо, со взаимодействием  $\text{RH}$  с гидроперекисью, активированной за счет частичного переноса электрона в комплексе катализатор —  $\text{ROOH}$ :



Распад гидроперекиси *трет*-бутила в присутствии окисных катализаторов существенно тормозится добавками углеводородов с подвижной связью  $\text{C}—\text{H}$ . При этом наблюдается изменение состава продуктов реакции — накопление нового продукта, несимметричной гидроперекиси, содержащей *трет*-бутильный радикал и алкильный радикал, который входит в состав растворителя. Распад гидроперекиси осуществляется в

этом случае без выхода свободных радикалов в объем и, по-видимому, представляет собой «согласованный» процесс (одновременный разрыв связей в исходных веществах и образование новых связей в гидроперекисях).

По-видимому, перспективным направлением является катализитическое окисление органических соединений в щелочных средах молекулярным кислородом [103—105]. В качестве катализатора в таких системах могут быть использованы комплексы меди с *o*-фенантролином и бипиридилем. Окислению подвергаются спирты и кетоны, способные образовывать ионы в щелочных средах. Скорость окисления этих веществ не зависит от природы основания и растет с ростом pH среды в интервале значений pH от 10 до 12 (рис. 16). При pH > 12 скорость окисления падает из-за дезактивации катализатора.

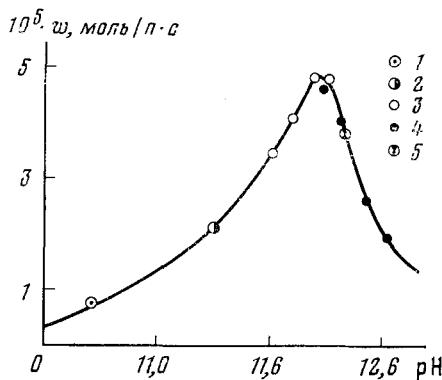
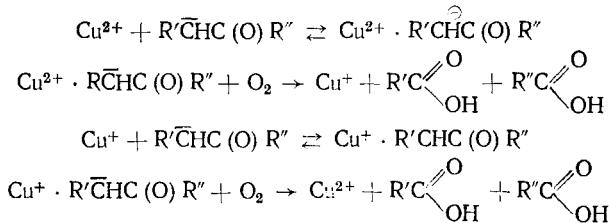


Рис. 16. Зависимость скорости окисления метилэтилкетона (МЭК) от pH среды в присутствии различных оснований: 1 — Mg(OH)<sub>2</sub>, 2 — Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 3 — (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N, 4 — NaOH, 5 — Ca(OH)<sub>2</sub>; 10 мл H<sub>2</sub>O, 0,5 мл МЭК; [CuCl<sub>2</sub>]<sub>0</sub> = 5 · 10<sup>-3</sup> моль/л, [o-фен]<sub>0</sub> = 1,5 · 10<sup>-2</sup> моль/л; 50° [92]

Катализитическая система щелочь + CuCl<sub>2</sub> + *o*-фенантролин при pH > 9 способна обеспечивать скорости окисления спиртов и кетонов до 50—80 моль.% в час и более (при 30—50° C), практически не достижимые при катализитическом окислении органических субстратов в нейтральных средах.

Основные продукты окисления спиртов и кетонов — кислоты являются в условиях щелочного окисления первичными продуктами превращения. В качестве активной формы субстрата выступают анионы. Сильное влияние среды на донорную способность анионов позволяет изменять скорость процесса и селективность окисления путем замены растворителя. Так, скорость окисления 40%-ного раствора метанола в бензole оказывается практически на порядок выше скорости окисления метанола в масле. Окисление развивается, по-видимому, по нецепному механизму без выхода в объем свободных радикалов и происходит за счет взаимодействия O<sub>2</sub> с анионом A<sup>-</sup>, активированным за счет включения его в комплекс с катализатором Cu<sup>2+</sup> · A<sup>-</sup>.

В общем виде схема окисления представляет собой последовательность следующих стадий [106]:



При окислении кетонов взаимодействие координированного аниона с  $O_2$  идет с очень большими скоростями и не лимитирует скорость окисления. При окислении спиртов кислород принимает участие в лимитирующей стадии процесса и скорость окисления в этом случае сильно зависит от давления кислорода [104].

## 6. Металлокомплексное ингибиование

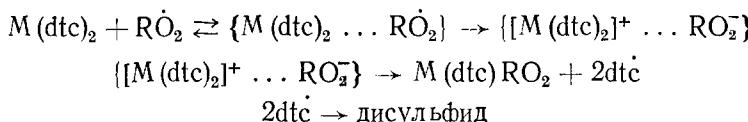
Около трех десятилетий тому назад было открыто явление двойственной функции [107] соединений металлов переменной валентности в реакциях жидкофазного окисления, которое заключается в том, что с ростом начальной концентрации металлокомплексов происходит резкое (критическое) изменение скорости реакции — переход с каталитического режима окисления на ингибированный. В последнее время интерес к использованию комплексных соединений металлов в качестве ингибиторов жидкофазного окисления и исследованию механизма металлокомплексного ингибиования значительно возрос.

Эффекты торможения окисления в присутствии соединений металлов обусловливаются двумя причинами: распадом гидроперекиси на нерадикальные продукты и взаимодействием свободных радикалов с металлокомплексными соединениями. Наиболее распространен последний тип ингибиования. Ниже рассматриваются механизмы реакции радикалов  $RO_2$  с соединениями металлов, приводящие к обрыву цепей окисления.

Ингибиование серусодержащими комплексами металлов: *бис*-(диалкилдитиофосфатами)  $M(dtpp)_n$  [111—118], *бис*-( $N,N$ -диалкилдитиокарбаматами)  $M(dtcc)_2$  [109—115], *бис*-(8-меркаптохинолинатами)  $M(tox)_n$ , [119] и *бис*-( $\alpha$ -тиопиколинатами)  $M(tpa)_2$  [108, 119] осуществляется за счет обрыва цепей на молекулах комплексов. Стехиометрический коэффициент ингибиования  $f$  и константа скорости взаимодействия  $RO_2$  с металлокомплексами сильно зависят от состава хелатного узла, природы металла и координирующих атомов лиганда, от величины потенциала окисления комплекса и его геометрии (табл. 6).

Как видно из табл. 6, ингибирующая активность металлокомплексов тем выше, чем легче окисляется комплекс [109, 119]. Рост степени ковалентности связи металл — лиганд в комплексе также способствует увеличению его ингибирующей активности в реакции окисления [120]. Механизм ингибиования в этом случае включает образование комплекса  $RO_2$  с хелатом с последующим переносом электрона на перекисный радикал [121]. Центральный ион металла выполняет роль переносчика электрона к перекисному радикалу от лиганда, который отщепляется в форме радикала, не способного участвовать в реакции продолжения цепи. Степень окисления металла не изменяется.

Для  $M(dtcc)_2$  схему реакции можно записать следующим образом [109, 110]:



Аналогичная схема предлагалась для ингибиования окисления комплексами  $Cu^+$  с трифенилфосфитом [122], а также ряд дитиофосфатов [115—118].

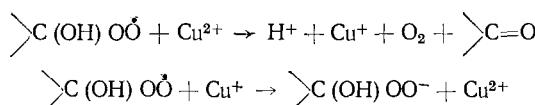
Реакция переноса электрона между  $RO_2$  и соединениями металлов в некоторых случаях может приводить к изменению степени окисления

Таблица 6

Зависимость эффективности ингибиования ( $f k_f$ ) серусодержащими комплексами от потенциалов окисления ( $E_{1/2}^{\text{ок}}$ ) (окисление этилбензола, 75°, инициатор азо-бис-изобутиронитрил,  $w_t = 1 \cdot 10^{-6}$  моль/л·с) [119]

Соединение	$10^{-3} k_f$ , л/моль·с	$+E_{1/2}^{\text{ок}}$ , В
$M(\text{tox})_n$		
Zn(tox) <sub>2</sub>	2,3	1,10
Ag(S-tox)	1,3	0,93
Co(S-tox) <sub>3</sub>	41	0,59
Ni(S-tox) <sub>2</sub>	7,5	0,56
Cu(tox) <sub>2</sub>	>60	0,48
$M(\text{dtc})_n$		
Zn(dtс) <sub>2</sub>	1,6	1,01
Bi(dtс) <sub>3</sub>	5,7	0,86
Pb(dtс) <sub>2</sub>	6,8	0,80
Ni(dtс) <sub>2</sub>	23	0,60
Cu(dtс) <sub>2</sub>	60	0,43
$M(\text{tpa})_2$		
Ni(tpa) <sub>2</sub>	2,6	0,88
Cu(tpa) <sub>2</sub>	13	0,75

иона металла. Так, при взаимодействии с радикалами наблюдается окисление ионов  $\text{Co}^{2+}$  и  $\text{Mn}^{2+}$  [123, 124]. При окислении циклогексанола и других вторичных спиртов, а также амидов в присутствии солей и некоторых комплексов Cu, Fe, Co, Mn, Ce [125] было обнаружено явление многократного обрыва цепи на ионах металла. Это явление обусловлено тем, что оксиперекисные радикалы  $\text{C}(\text{OH})\text{OO}^{\cdot}$ , образующиеся при окислении вторичных спиртов, способны взаимодействовать с ионами металлов в обоих валентных состояниях:



В такой системе величина  $f$  может возрастать до  $10^3$ .

Большое значение для реализации приведенного механизма имеет величина окислительно-восстановительного потенциала иона металла. При высоком окислительно-восстановительном потенциале возрастает доля участия металла в распаде гидроперекиси; при низком окислительно-восстановительном потенциале падает скорость взаимодействия  $M^{n+}$  с  $\text{RO}_2$ .

Для некоторых типов металлокомплексных ингибиторов взаимодействие с перекисными радикалами осуществляется по механизму отрыва атома водорода от лиганда. По такому механизму, видимо, осуществляется ингибиование окисления кумола и 1,3-циклогексадиена комплексами  $\text{Co}^{3+}$  (а также  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$ ) с диметилглиоксимом и дру-

гими диоксимами [126, 127], а также *бис*-( $\alpha$ -фенилантранилатом) никеля [128].

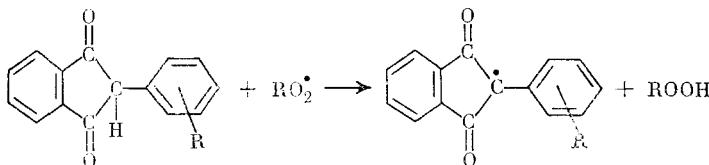
Отрыв атома Н от лиганда в комплексе происходит намного легче, чем от свободного лиганда, что свидетельствует об активации лиганда в комплексе. Так, для N-фенилантраниловой кислоты в этилбензole  $k_{12}=9 \cdot 10^2$  л/моль·с ( $90^\circ\text{C}$ ), в то время как для комплекса N-фенилантраниловой кислоты с никелем  $k_{12}=4.5 \cdot 10^3$  л/моль·с [128].

## 7. Механизм ингибионного окисления

Изучение механизма действия ингибиторов, создание научных основ подбора эффективных антиокислительных добавок является важной задачей химической кинетики. В последние годы исследованы новые классы антиоксидантов, предложены экспресс-методы оценки их эффективности, детализированы элементарные стадии ингибионного окисления. Многие фундаментальные результаты получены благодаря использованию современных физических методов исследования — хемилюминесцентного, ЭПР- и ЯМР-спектроскопии, импульсного фотолиза, химической поляризации ядер (ХПЯ).

Торможение процесса окисления обычно осуществляется путем введения в систему добавок ингибиторов, взаимодействующих со свободными радикалами и обрывающих цепи окисления [129]. Наиболее распространеными ингибиторами этого типа являются фенолы и ароматические амины. Обрыв цепи при действии этих соединений осуществляется по реакции (7).

Наряду с аминами и фенолами ингибиторами являются 2-арилинданоны-1,3, имеющие реакционноспособную связь С—Н [130].



Величины  $k_7$  для этих ингибиторов зависят от заместителя в бензольном кольце и составляют  $1 \cdot 10^2$ — $6 \cdot 10^4$  л/моль·с (табл. 7). Заместители в *n*-положении как электронодонорные, так и электроноакцепторные, приводят к увеличению  $k_7$ , а в *o*-положении — к ее уменьшению. Влияние *n*-заместителей описывается уравнением Гамметта в виде [131]:

$$\lg(k_7/k_{7,\text{ст}}) = 0,28\sigma + 1,01E_R$$

Индекс «ст.» относится к незамещенному 2-фенилинданону-1,3;  $\sigma$  и  $E_R$  — полярная и резонансная константы заместителей.

Наряду с реакцией (7) возможны и рекомбинационные механизмы ингибионного окисления. Новым примером такого типа ингибиторов является 1,2-*бис*-(*n*-диметиламинофенил-1,2-дифталоилэтан) (ФФ). Ингибионное действие ФФ обусловлено наличием равновесия



и необратимой реакции



Радикал  $\dot{\Phi}$  зарегистрирован методом ЭПР. Константа равновесия  $k_{71}=6,16 \cdot 10^2 \exp(-17300/RT)$  моль/л; константа скорости рекомбинации

ТАБЛИЦА 7

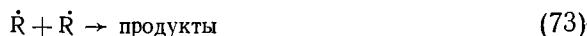
Константы скорости, энергии активации и стехиометрические коэффициенты ( $f$ ) для реакции кумилперекисных радикалов с 2-арилиндандионами-1,3 при 60° [131]

$R^*$	$10^{-4} k_7$ , л/моль·с	$f$	$E_{акт}$ , ккал/моль
<i>n</i> -Br	4,95	1,0	7,3
<i>n</i> -Cl	2,9	1,7	5,0
<i>n</i> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,8	1,2	6,0
<i>n</i> -OCH <sub>3</sub>	2,25	2,0	5,0
<i>o</i> -OCH <sub>3</sub> , <i>n</i> -OCH <sub>3</sub>	2,0	1,8	5,5
<i>o</i> -OCH <sub>3</sub> , <i>n</i> -OCH <sub>3</sub>	0,12	—	—
<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	0,01	—	—
<i>n</i> -CH <sub>3</sub>	1,60	1,6	7,8
<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	0,09	—	—
β-Нафтил	2,5	1,8	5,5
α-Нафтил	0,88	1,0	9,5
Ионол	0,89	2,0	5,3

\* Заместитель 2-дифенильном кольце.

радикалов  $\dot{\Phi}$  при 20° равна  $k_{(a)} = 2 \cdot 10^8$  л/моль·с значение  $k_{72} \geq 10^8$  л/моль·с [133].

В механизме действия ингибиторов важным является вопрос об их реакционной способности по отношению к алкильным радикалам.



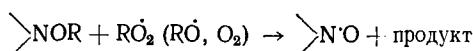
Оценка параметра  $k_7'/k_{73}^{1/2}$ , проведенная для взаимодействия 16 ингибиторов (аминов и фенолов) с алкильными радикалами этилбензола, показала [137], что максимально возможное значение этого параметра составляет  $(0,4-3,5) \cdot 10^{-1}$  (л/моль·с)<sup>1/2</sup>. При  $k_{73} = 2,8 \cdot 10^8$  л/моль·с величина  $k_7' < (1-6) \cdot 10^3$  л/моль·с. Для N-фенил-β-нафталамина  $k_7'/k_{73}^{1/2} = (3,2 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$  (л/моль·с)<sup>1/2</sup> и  $k_7' = 6,7 \cdot 10^2$  л/моль·с.

Таким образом, фенолы и ароматические амины взаимодействуют с алкильными радикалами значительно менее активно, чем с перекисными радикалами, для которых, как правило,  $k_7 \sim 10^4-10^5$  л/моль·с.

Эффективными акцепторами алкильных радикалов являются стабильные алифатические нитроксили [135].

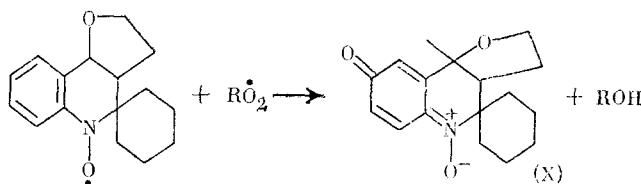


Менее избирательно действуют ароматические нитроксили, которые способны реагировать как с радикалами  $\dot{R}$ , так и с  $\text{R}\dot{\text{O}}_2$ . Для обоих типов нитроксили установлен эффект многократного обрыва цепи при окислении некоторых непредельных углеводородов [137] и полипропилена [138], по-видимому, за счет регенерации  $\text{N} \dot{\text{O}}$  при взаимодействии эфира алифатических нитроксили  $\text{NOR}$  с перекисными, алcoxидирадикалами и кислородом [136]:



Многократный обрыв цепи при ингибиции ароматическим радикалом (4-метил-2-спиро-циклогексил - 3,4,2',3' - тетрагидрофурено-1,2,3,4-

тетрагидрохинолин-1-оксилом) при окислении  $\beta$ -каротина [139] обусловлен эстафетой радикальных реакций нитроксила и продуктов его превращения (рис. 17), попеременно взаимодействующих с перекисными и алкильными радикалами. Первый этап включает реакцию  $\text{N}^{\bullet}\text{O}$  с радикалами  $\text{RO}_2$ :

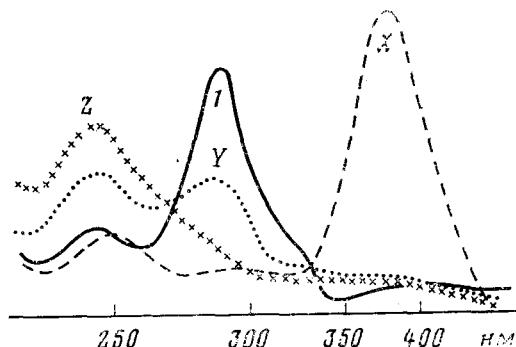


Образующийся хинон-нитрон (X) является акцептором радикалов  $\dot{\text{R}}$ :



Продукт Y далее реагирует с  $\text{RO}_2$ .

Рис. 17. УФ-спектры поглощения 4-метил-2-спиро-циклогексил-3,4,2',3'-тетрагидрофурено-1,2,3,4-тетрахинолин-1-оксила (I) и продуктов его превращения (X, Y, Z). Растворитель — этиловый спирт.  $[\text{AIBN}] = 4.9 \cdot 10^{-2}$  моль/л,  $[\text{NO}]_0 = 5.2 \cdot 10^{-4}$  моль/л;  $60^\circ$ . Спектры X и Z получены в кислороде, спектр Y — в азоте [139]



В результате протекания последовательности этих реакций на одном фрагменте  $\text{N}^{\bullet}\text{O}$  обрывается пять цепей.

Радикалы  $\text{In}^{\bullet}$ , образующиеся при взаимодействии  $\text{InH}$  с  $\text{RO}_2$  по реакции (7), взаимодействуют с перекисными радикалами, давая продукты рекомбинации — хинолидные перекиси (ХП) (реакция (8)).

Значения  $k_8$  для феноксильных радикалов слабо зависят от строения  $\text{In}^{\bullet}$  и  $\text{RO}_2$  и лежат в пределах  $(1.7-7.2) \cdot 10^8$  л/моль·с (при  $60^\circ$ ). [140—142]. Вероятность ( $\alpha$ ) образования ХП зависит от концентрации фенола, скорости инициирования, констант скорости  $k_7$ ,  $k_8$  и константы скорости реакции



и определяется уравнением [143]:

$$\alpha^2(1 + \alpha) - \frac{A}{k_9}(1 - \alpha) = 0;$$

$$A = \frac{k_8^2 w_i}{k_7^2 [\text{InH}]^2}$$

ТАБЛИЦА 8

Кинетические параметры термического разложения ХП (In — 2,4,6-три-*трит*-бутилфеноксил, R — C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) и некоторых инициаторов [143]

Соединение	Константа скорости распада, с <sup>-1</sup>	10 <sup>8</sup> k, с <sup>-1</sup> *
o-ХП	1,1 · 10 <sup>14</sup> exp [(-30500 ± 1000)/RT]	6,6
n-ХП	9,8 · 10 <sup>13</sup> exp [(-33000 ± 2000)/RT]	0,18
Азодизобутиронитрил	1,6 · 10 <sup>15</sup> exp (-30800/RT)	57
Перекись бензоила (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COOH	3,0 · 10 <sup>14</sup> exp (-30800/RT) 3,6 · 10 <sup>12</sup> exp (-33000/RT)	11 0,006

\* При 93° С.

С наибольшей вероятностью ( $\alpha = 1$ ) образуются ХП при ингибиравании пространственно затрудненными фенолами, феноксильные радикалы которых стабильны и значения  $k_{75}$  низки. При окислении низкомолекулярных углеводородов [144] в присутствии 2,4,6-три-*трит*-бутилфенола выход ХП достигает 100 %. Хинолидные перекиси в условиях ингибиированного окисления способны распадаться на радикалы [143].

Инициирующая способность ХП сопоставима с действием азодизобутиронитрила и перекиси бензоила, и значительно превосходит инициирующее действие гидроперекиси *трит*-бутила (табл. 8) [143, 144]. Вероятность выхода радикалов из клетки при распаде ХП близка к 1. Распад ХП приводит к уменьшению антиокислительной эффективности пространственно затрудненных фенолов в процессе автоокисления углеводородов и полимеров [143].

Обширная информация о кинетике реакции (75) для феноксильных радикалов получена методом импульсного фотолиза [145—148]. Механизм процесса представляет собой совокупность стадий:



Стадия необратимого превращения димера (78) характерна для радикалов, имеющих хотя бы одно незанятое *o*- или *n*-положение. В этой стадии возможна регенерация ингибитора. Для большинства феноксильных радикалов  $k_{76} \approx 10^9 - 10^7$  л/моль·с [148]. Введение объемных заместителей в *n*-положение к О—Н-группе приводит к падению  $k_{76}$ . Например константа скорости рекомбинации радикалов «гальвиноксилов» при 90° составляет  $4,8 \cdot 10^4$  л/моль·с [149]. Сравнительно медленная рекомбинация пространственно экранированных феноксилов лимитируется молекулярной подвижностью. Причина этого эффекта заключается в низком значении стерического фактора взаимодействия таких радикалов [145].

Получены кинетические характеристики побочных процессов, в которых принимают участие ингибиторы, т. е. реакций ингибитора и его радикалов с углеводородом, гидроперекисью, кислородом. Кинетический параметр  $k_{79}/k_8$ , характеризующий участие радикала N-фенил- $\beta$ -нафтиламина в реакции продолжения цепи с углеводородом (этилбензолом)



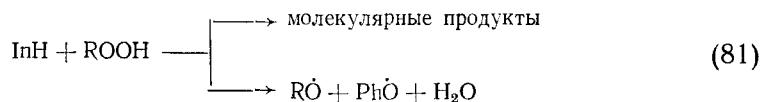
измеренный с помощью хемилюминесцентного метода, составляет  $3 \cdot 10^{-9}$  [150].

## Константы скорости реакции



для гидроперекиси *трет*-бутила и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-*R*-замещенных фенолов растут с увеличением прочности связи  $\text{O}-\text{H}$  в феноле (энергия активации при этом снижается). Так, при переходе от  $\text{R}=\text{OCH}_3$  ( $D_{\text{ОН}}=73,9$  ккал/моль) к  $\text{R}'=\text{CN}$  ( $D_{\text{ОН}}=81,9$  ккал/моль) значения  $k_{80}$  при  $60^{\circ}\text{C}$  изменяются от 0,07 до 170 л/моль·с, энергия активации падает с 18 до 8,8 ккал/моль.

Образование фено $\cdot$ сильных радикалов в реакции гидроперекиси с фенолами [151]



доказано методом ЭПР на примере 2,4,6-три-*трет*-бутилфенола. Значение  $k_{81}$  сильно зависит от структуры фенолов. Для взаимодействия гидроперекиси кумила с 2,6-диметоксифенолом при  $140^{\circ}$  найдено  $k_{81}=6,5 \cdot 10^{-3}$  л/моль·с, а с пространственно затрудненным 2,4,6-три-*трет*-бутилфенолом  $k_{81}=7,5 \cdot 10^{-5}$  л/моль·с.

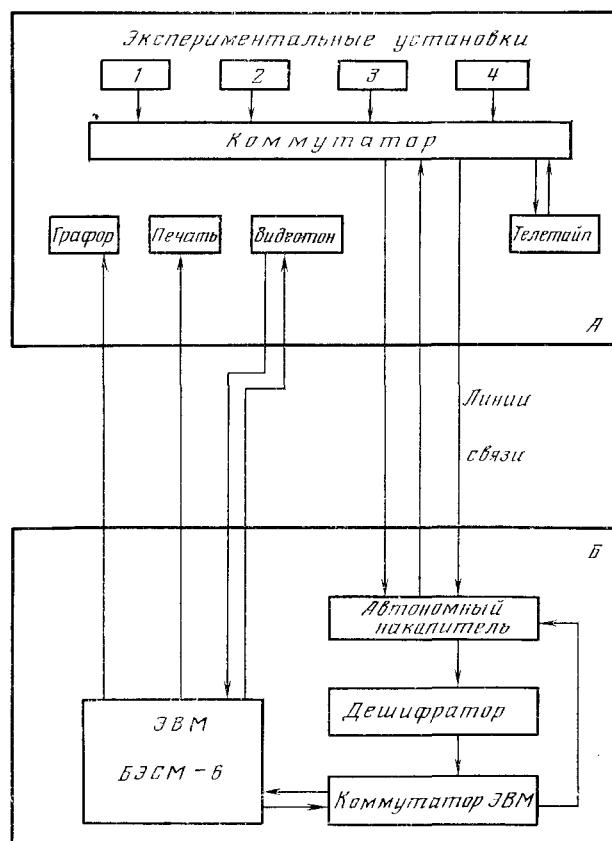
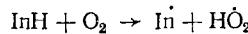


Рис. 18. Схема автоматизированной системы тестовых испытаний эффективности стабилизаторов (АСТИ): *А* — экспериментальная секция, *Б* — секция обработки данных

Показано [152], что для реакции ароматических аминов, фенолов и нафтоллов с молекулярным кислородом



нужна энергия активации 25—35 ккал/моль. Вклад этой реакции в инициирование окисления необходимо учитывать лишь при температурах выше 180° и больших давлениях кислорода.

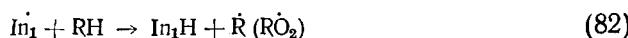
Длительное время вопрос о механизме взаимодействия фосфитов с гидроперекисью (реакция (7'')) являлся дискуссионным. Выход радикалов в этой реакции очень мал [154]. Предполагалось, что реакция либо протекает по скрыторадикальному механизму с малым выходом радикалов в объем, либо в системе осуществляются две реакции — радикального и нерадикального распада. В связи с тем, что продукты реакции в обоих случаях одинаковы, не было возможности установить, какой из двух альтернативных механизмов имеет место. С помощью ХПЯ однозначно показано [153], что реакция идет по двум конкурирующим каналам — радикальному и нерадикальному. Радикальный путь, индуцирующий поляризацию ядер  $^{31}\text{P}$ , составляет весьма малую долю ( $10^{-2}$ — $10^{-4}$  от общего распада).

Недавно разработана и введена в действие специальная методика с использованием ЭВМ — автоматическая система тестирования ингибиторов (АСТИ), которая учитывает совокупность элементарных стадий действия ингибиторов в процессе окисления (рис. 18). Испытания ведутся одновременно на четырех высокочувствительных дифференциальных манометрических установках с автоматической записью кинетики окисления, расположенных в экспериментальной секции. Экспериментальные данные передаются в промежуточную память ЭВМ — автономный накопитель на магнитном барабане (секция *Б*). Секции *А* и *Б* соединены между собой линией связи. По команде экспериментатора данные вводятся в ЭВМ для обработки; результаты обсчета передаются в лаборатории и воспроизводятся в виде таблиц и графиков с помощью графора.

## 8. Синергизм

Эффект синергизма, проявляющийся в том, что тормозящее действие смеси двух ингибиторов превышает суммарное действие каждого из них в отдельности, имеет важное значение для практики.

Наиболее изучен механизм синергизма при торможении процесса окисления смесями ингибиторов, каждый из которых реагирует с радикалами  $\text{RO}_2$ . Схема действия смеси ингибиторов включает наряду с основными элементарными стадиями ингибиционного окисления (реакции (0), (2), (3), (6) — (8)) также следующие реакции [155—157]:



В основе синергизма лежит явление радикального взаимодействия ингибиторов [155—158], заключающееся в восстановлении более активного ингибитора  $\text{In}_1\text{H}$  за счет переноса атома водорода к радикалу  $\text{In}_1^{\cdot}$  от молекулы менее активного ингибитора  $\text{In}_2\text{H}$  (реакция (83)). В качестве ингибиторов  $\text{In}_1\text{H}$  могут выступать первичные и вторичные ароматические амины, замещенные парафенилендиамины, эфиры ок-

сиаминов, пространственно незатрудненные алкилфенолы [159]. В качестве ингибиторов-восстановителей — фенолы и бисфенолы, содержащие в 2,6-положениях объемные заместители. Эффективное восстановление  $\text{In}_2\text{H}$  происходит лишь тогда, когда образующийся радикал  $\text{In}_2\text{H}$  неактивен и не вступает в обратную реакцию (84).

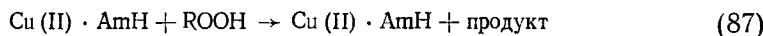
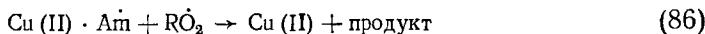
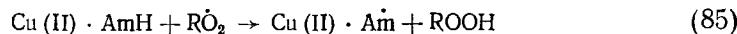
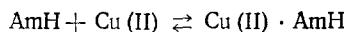
Влияние реакции (83) на ингибицию смесями усиливается благодаря подавлению в результате ее протекания реакции (79), снижающей ингибирующую активность ароматических аминов и неэкранированных фенолов.

С помощью расчета на ЭВМ показано, что такой механизм хорошо описывает зависимость синергического эффекта от суммарной концентрации ингибиторов [160], кинетических характеристик окисляющегося субстрата [156], эффективности действия каждого из ингибиторов смеси [156, 157], состава смеси [161]. Для смесей одного и того же ингибитора  $\text{In}_2\text{H}$  с ингибиторами  $\text{In}_2\text{H}$ , обладающими различной антирадикальной активностью, синергический эффект увеличивается с ростом константы скорости реакции  $\text{R}\dot{\text{O}}_2$  с  $\text{In}_2\text{H}$ , а максимум на графике зависимости  $\tau$  от состава смеси смещается в направлении смесей, содержащих больший процент  $\text{In}_2\text{H}$  [161].

Аналогичный механизм регенерации ингибитора объясняет в ряде случаев синергическое действие смеси ароматических аминов и серу-содержащих соединений, например, смесей N-фенил-β-нафтиламина и бис-(2-окси-5-метил-3-трит-бутилсульфоксида) [162]. В качестве восстановителя амина выступает продукт термического превращения сульфоксида (Р). Такой же механизм возможен при ингибиции смесями, содержащими сульфиды, где продукт Р может получаться за счет взаимодействия сульфидов с гидроперекисью и последующего распада образующегося сульфоксида. Регенерацией исходной формы металлокомплексного ингибитора  $\text{M}(\text{dtc})_2$  обусловлено синергическое действие смеси бис-(N, N'-диэтилдитиокарбаматов) меди и никеля с тиуродисульфидом — продуктом превращения этих комплексов в реакции жидкофазного окисления [163].

Наряду с рассмотренным выше механизмом синергизма, обусловленным регенерацией активного ингибитора, возможны случаи, когда синергизм обусловлен образованием в системе нового активного ингибитора.

Такой случай, по-видимому, имеет место при ингибиции окисления смесями ароматических аминов и соединений меди [164]. За эффект ингибиции в этом случае ответственно образование нового металлокомплексного соединения меди с амином [165]. Механизм действия синергической смеси амина (AmH) с солями меди включает наряду с реакциями, известными для каждого компонента, новые стадии [165] с участием комплексов:



Механизм количественно описывает закономерности инициированного окисления этилбензола в присутствии смеси  $\text{CuSt}_2$  и *n*-толуидина. Интересной особенностью действия таких смесей является сильное увеличение их активности с ростом температуры [166]. Причиной усиления торможения является образование нового продукта термическо-

го превращения первичного комплекса, обладающего большей ингибирующей активностью. В последние годы показано, что синергическое действие могут проявлять смеси ингибиторов, реагирующих с радикалами  $\dot{R}\text{O}_2$  (ароматические амины и фенолы) с акцепторами радикалов  $\dot{R}$  (хиноны и нитроксильные радикалы) [167], а также смеси УФ-абсорберов и антиоксидантов [168]. В твердой фазе вследствие диффузии ингибитора из объема образца в поверхностный слой синергический эффект значительно возрастает (диффузионный синергизм) [169].

### 9. Критические явления в жидкофазном окислении

Анализ кинетических уравнений вырожденно-разветвленных цепных реакций для случая линейного обрыва цепей (например, на ингибиторе) показывает возможность существования предельных явлений [170], аналогично тому, как это наблюдается в сплошь разветвленных цепных процессах.

При постоянной скорости инициирования свободных радикалов ингибитор расходуется линейно со скоростью:

$$-\frac{d[\text{InH}]}{dt} = w_i/f \quad (88)$$

В цепной вырожденно-разветвленной реакции ингибитор расходуется в периоде торможения с автоускорением (в отличие от (88)) вследствие увеличения скорости инициирования цепей по ходу реакций. При определенных величинах и соотношениях констант скоростей элементарных стадий может иметь место прогрессирующее увеличение периодов торможения вплоть до резкой остановки реакции при некоторой критической концентрации ингибитора  $[\text{InH}]_{\text{кр}}$ .

В случае разветвленных цепных процессов концентрации для гидроперекиси и свободных радикалов при обрыве цепей на ингибиторе имеют место уравнения:

$$[\dot{R}\text{O}_2] = \frac{w_0 + \delta k_p [\text{ROOH}]}{fk_7 [\text{InH}]} \quad (89)$$

$$\frac{d[\text{ROOH}]}{dt} = \nu w_0 + \varphi [\text{ROOH}] \quad (90)$$

где  $\nu = k_2 [\text{RH}] / fk_7 [\text{InH}]$  — длина цели,  $w_i = w_0 + \delta k_p [\text{ROOH}]$  — скорость инициирования цепей,  $\varphi = \delta k_p (\nu - 1/\delta)$  — фактор автоускорения реакции.

Из (90) следует, что при  $\varphi > 0$ , т. е. при  $\nu > 1/\delta$ , гидроперекись накапливается с автоускорением ( $d[\text{ROOH}]/dt > 0$ ). При  $\varphi < 0$ , т. е.  $\nu < 1/\delta$ , через определенный промежуток времени наступает режим, при котором концентрация гидроперекиси может считаться квазистационарной ( $d[\text{ROOH}]/dt = 0$ ). Изменение режимов происходит при  $\varphi = 0$  ( $\nu = 1/\delta$ ), что определяет величину критической концентрации ингибитора:

$$[\text{InH}]_{\text{кр}} = \frac{\delta k_2 [\text{RH}]}{fk_7} \quad (91)$$

Предельные явления впервые наблюдались в реакции катализированного стеаратом меди окисления *n*-декана [107].

Характерные особенности критических явлений для металлокомплексов можно видеть на примере кинетики окисления *n*-декана в присутствии *bis*-(3-окси-2-бензо(*b*)тенилиденанилинат) меди ( $\text{CuL}_2$ ) (рис. 19). В области небольших концентраций хелат меди значительно ускоряет реакцию. При больших концентрациях появляются периоды тор-

можения, которые резко возрастают при критической концентрации  $[CuL_2]_{kp}$  [172]. Однако после окончания периодов торможения процесс протекает в режиме катализа, что связано с израсходованием хелата до небольших концентраций [172]. Так как константы скорости обрыва цепей на металлокомплексных ингибиторах зависят от структуры хелатного узла. Величина критической концентрации ингибитора (согласно (91)), зависит от природы хелата.

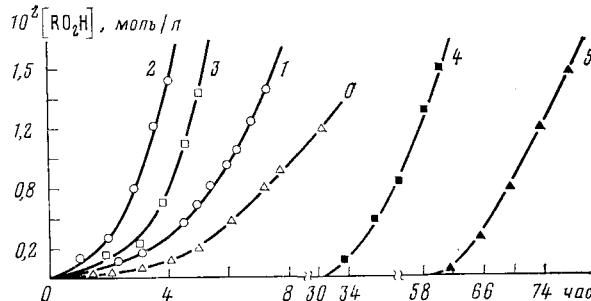


Рис. 19. Кинетические кривые накопления гидроперекисей при окислении *n*-декана ( $120^{\circ}$ ) без катализатора (0) и в присутствии бис-(3-окси-2-бензо(б)тенилиденанилинато) Cu(II) в концентрации: 1 —  $1,5 \cdot 10^{-6}$ ; 2 —  $9,0 \cdot 10^{-5}$ ; 3 —  $1,1 \cdot 10^{-4}$ ; 4 —  $1,2 \cdot 10^{-4}$ ; 5 —  $1,5 \cdot 10^{-4}$  моль/л [171]

Существование критических концентраций переходных металлов установлено для простых и комплексных соединений марганца, кобальта и других металлов [170]. Критические явления наблюдаются также в случае фенолов и ароматических аминов [1, 173].

Предельные явления имеют место в реакции окисления *n*-бутана под давлением при разбавлении углеводорода бензолом. Реакция протекает с большой скоростью только в том случае, если мольная доля бутана составляет  $\geq 0,28$ , процесс резко останавливается при израсходовании бутана до этого разбавления [174]. С учетом предельных яв-

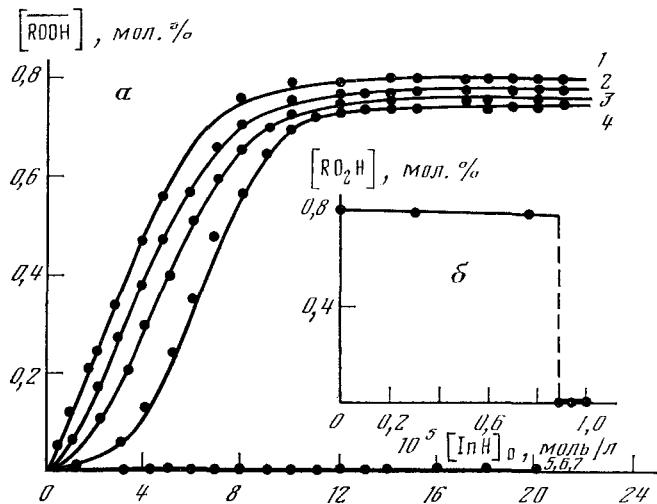


Рис. 20. *a* — Кинетические кривые накопления гидроперекиси при окислении *n*-декана в открытой системе в присутствии  $\alpha$ -нафтола. Концентрации ингибитора в поступающем в сосуд растворе: 1 — 0,0; 2 —  $3 \cdot 10^{-6}$ ; 3 —  $7,5 \cdot 10^{-6}$ ; 4 —  $9,0 \cdot 10^{-6}$ ; 5 —  $9,05 \cdot 10^{-6}$ ; 6 —  $1,2 \cdot 10^{-5}$ ; 7 —  $1,4 \cdot 10^{-5}$  моль/л; *б* — зависимость стационарной концентрации гидроперекиси от концентрации ингибитора [176]

лений может быть объяснена остановка реакции окисления *n*-декана в присутствии перманганата калия [175].

Предельные явления должны наблюдаться при достаточно большой константе скорости распада гидроперекисей на свободные радикалы и малой скорости зарождения цепей [171]. В этом случае имеют место небольшие периоды торможения  $\tau$  в области концентраций ингибитора меньше критической и резкое возрастание  $\tau$  при достижении предельных условий, когда скорость процесса определяется в основном скоростью зарождения цепи. В связи с этим критические явления для органических ингибиторов и металлокомплексов наблюдаются в большинстве случаев тогда, когда распад гидроперекисей происходит с участием металлокомплексов.

Отчетливо выраженные предельные явления наблюдаются при непрерывном проведении ингибионного окисления углеводородов (открытые системы) [176]. Величина критической концентрации ингибитора в этом случае равна [177]:

$$[InH]_{kp} = i_{kp} = \left( \sqrt{i_{\Phi=0}} + \sqrt{w_0/v} \right)^2$$

где  $i_{\Phi=0}$  — концентрация ингибитора, определяемая зависимостью (91);  $w_0$  — скорость зарождения цепей.

На рис. 20 показано накопление гидроперекисей при окислении *n*-декана в условиях, когда углеводород с различными концентрациями  $\alpha$ -нафтола непрерывно поступает в реакционный сосуд, а оксидат с такой же скоростью непрерывно выводится из сосуда. Видно, что резкое изменение режима процесса происходит при незначительном изменении концентрации InH в поступающем растворе от  $9,00 \cdot 10^{-6}$  до  $9,05 \cdot 10^{-6}$  моль/л [176].

### III. КИНЕТИКА СТАРЕНИЯ ПОЛИМЕРОВ И ИХ СТАБИЛИЗАЦИЯ

Большое внимание уделяется химической кинетике старения и вопросам стабилизации полимеров — в качестве одного из разделов современного учения о высокомолекулярных соединениях. Знание кинетических закономерностей и основных параметров старения дает возможность прогнозировать сроки службы и оптимального использования полимерных материалов. Результаты кинетического изучения старения полимеров позволяют также предложить основные принципы подбора эффективных стабилизаторов, повышающих качество полимерных материалов и увеличивающих сроки службы.

За два десятилетия это направление получило широкое развитие. Оно оформилось в особую главу химии твердого состояния, которая изучает сложные сопряженные радикально-цепные, ионные и молекулярные превращения в условиях твердых полимерных матриц и с вовлечением в химический процесс самих полимерных молекул, образующих матрицу [178, 179].

Конкретные типы старения полимерных материалов — термическое и термоокислительное старение, старение под влиянием света и проникающей радиации, механической деструкции, старение при действии агрессивных химических веществ, биохимическое и микробиологическое старение и т. д. — рассмотрены в большом числе монографий [180—190]. Экспериментальные результаты, полученные в последние годы в ИХФ АН СССР, опубликованы недавно [178, 179]. Поэтому в настоящем разделе будут кратко суммированы основные представления химической физики старения полимеров и принципы и проблемы стабилизации полимеров и полимерных материалов.

### 1. Старение полимеров как многофакторная проблема

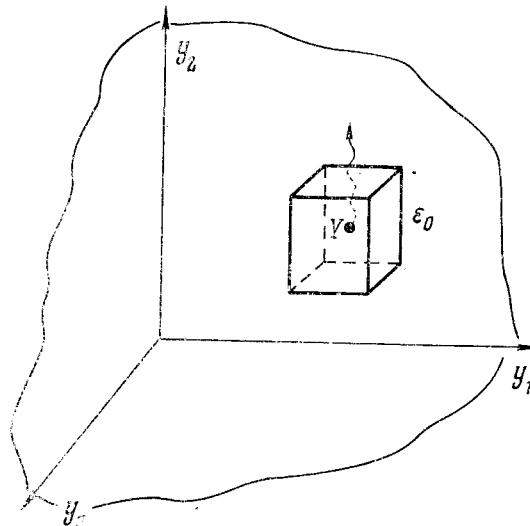
Старение полимеров можно определить как совокупность химических и физических превращений, происходящих в полимере при эксплуатации, переработке или хранении и приводящих к потере им комплекса полезных свойств. При этом надо учитывать, что полимер подвергается воздействию многочисленных факторов: тепла, света, проникающей радиации, кислорода, влаги, агрессивных химических соединений, механических нагрузок; поэтому старение полимеров необходимо рассматривать как многофакторную проблему.

С этой точки зрения для описания изменения во времени свойств  $Y_i$  полимерного материала в условиях  $X_i$  можно предложить систему уравнений для многомерного пространства [178]:

$$Y = f(X, t) \quad (92)$$

Материал пригоден к эксплуатации в течение некоторого периода времени  $\tau$ , по истечении которого в условиях  $X$  точка  $Y$  покинет в этом пространстве некоторую область эксплуатационной пригодности  $\varepsilon_0$  (рис. 21). Решение системы уравнений (92) позволило бы определить срок службы полимера  $\tau$ . В принципе такая задача доступна решению в общем виде средствами современной вычислительной техники. Рассматриваемые обычно процессы: термо-, фото-, механодеструкция, окисление, гидролитическая деструкция и т. п.— это предельные случаи процесса старения, при которых изменение свойств материала определяется лишь одним фактором.

Рис. 21. Качественная картина изменения во времени совокупности свойств полимера  $Y$  (частный случай — точка в трехмерном пространстве);  $\varepsilon_0$  — область эксплуатационной пригодности полимера [178]



В общем случае старение включает три основные стадии: инициирование — стадия образования активных центров старения; развитие старения — главная стадия, определяющая изменение свойств полимерного материала; стадия гибели активных центров старения.

Физико-химическая природа инициирования старения может быть различной. Например, при фотостарении — это образование свободных радикалов или ионов под действием света, при радиационном воздействии — появление ионов, электронов, радикалов. При механодеструк-

ции инициирование заключается в разрыве молекул под действием механических сил с образованием свободных радикалов.

Внешние факторы определяют в первую очередь стадию инициирования. Некоторые воздействия влияют также на развитие старения. Например, присутствие кислорода переводит любой процесс в окислительный (термическую деструкцию — в термоокисление, фотолиз — в фотоокисление, механодеструкцию — в окисление в поле механических сил). Температура оказывает влияние на все элементарные стадии за исключением процессов, энергия активации которых близка к нулю.

## 2. Природа активных центров

Одной из основных проблем химической физики старения и стабилизации полимерных материалов является установление природы активных центров, ответственных за старение полимеров, и механизмов их миграции. В настоящее время ее можно считать в значительной степени решенной: установлены основные типы и химическая природа активных центров, их электронное строение, разработаны методы идентификации и измерения активных частиц, известны основные реакции, а во многих случаях и их количественные характеристики (константы скорости, энергии активации) [191, 192].

Химические превращения при старении полимеров в большинстве случаев протекают с участием трех типов активных частиц: свободных радикалов, возбужденных частиц и в меньшей степени — ионов. В многочисленных исследованиях показано, что главную роль в старении полимерных материалов играют свободные радикалы. Это связано с тем, что для большинства полимеров наиболее характерны реакции либо гомолитического разрыва основной цепи молекулы, либо гомолитического отрыва атомов или радикалов боковых групп. Структура и свойства свободных радикалов, принимающих участие в старении полимеров и полимерных материалов, хорошо изучены методом ЭПР [193]. Идентифицированы срединные и концевые макрорадикалы, ион-радикалы полимеров, показано образование низкомолекулярных радикалов при распаде макрорадикалов, образование радикалов из молекул стабилизаторов, обнаружено возникновение радикальных пар.

Ионы в полимерах образуются обычно лишь на стадии инициирования радиационных процессов и в процессах, связанных с деструкцией полимеров в агрессивных средах. К сожалению, из-за отсутствия специальных методов, подобных методу ЭПР, идентифицировать активные центры при деструкции, протекающей по ионному механизму, значительно сложнее. В этой области практически нет систематических исследований, за исключением данных о деструкции некоторых природных полимеров в растворах [189].

При фотохимическом старении полимеров наибольшую роль могут играть электронно-возбужденные молекулы, находящиеся в нижнем синглетно-возбужденном или нижнем триплетном состояниях. Существенное значение имеют двухквантовые фотохимические процессы, протекающие при участии верхних триплетных состояний, а также участие некоторых лабильных частиц в возбужденном состоянии, например, «горячих» свободных радикалов [186, 187].

## 3. Кинетические закономерности процессов старения полимеров

Наиболее подробно изучены термо- и фотоокисление полимеров, по-видимому, потому, что эти процессы весьма близки к хорошо изученным процессам жидкофазного окисления органических веществ.

Для измерения констант скорости элементарных реакций в полимерах использовали обычно модификации методов, развитых ранее для жидкокомпьютерных процессов [178]. Скорость инициирования  $\omega_i$  измеряли с помощью метода ингибиторов в различных вариантах, а также путем определения периода индукции ингибированного окисления. Константу скорости обрыва цепи определяли из уравнения  $k_t = \omega_i / [RO_2]^2_{\text{стаци}}$ , если известна стационарная концентрация перекисных радикалов, или нестационарным методом из кинетики гибели радикалов  $RO_2$ , образующихся в полимере, например, при кратковременном действии УФ-света. Параметр  $k_p/k_t^{1/2}$ , характеризующий окисляемость полимера, определяли из значений скорости цепного инициированного окисления ( $\omega_i = \text{const}$ ).

Полученные значения кинетических параметров показали, что по сравнению с жидким состоянием в твердом полимере обычно абсолютные значения констант скорости элементарных процессов уменьшаются, а их энергии активации растут. Кроме того, уменьшаются («нивелируются») различия в относительной реакционной способности веществ различной химической природы, участвующих в однотипных химических процессах. Это связано со свойственным твердой фазе затрудненным транспортом реагентов и стабильностью стенок клетки, окружающей реакционноспособные центры [178].

Кинетика процессов термо- и фотоокислительного старения для полимеров в высокомодулем состоянии и многих полукристаллических полимеров при температуре выше температуры стекловидения качественно мало отличается от кинетики окисления расплавов и низкомолекулярных органических веществ.

В качестве примера можно привести окисление порошка полипропилена при низких температурах с применением специальной высокочувствительной манометрической установки, позволяющей измерять количество поглощенного кислорода, начиная с самых начальных стадий окисления (рис. 22) [194].

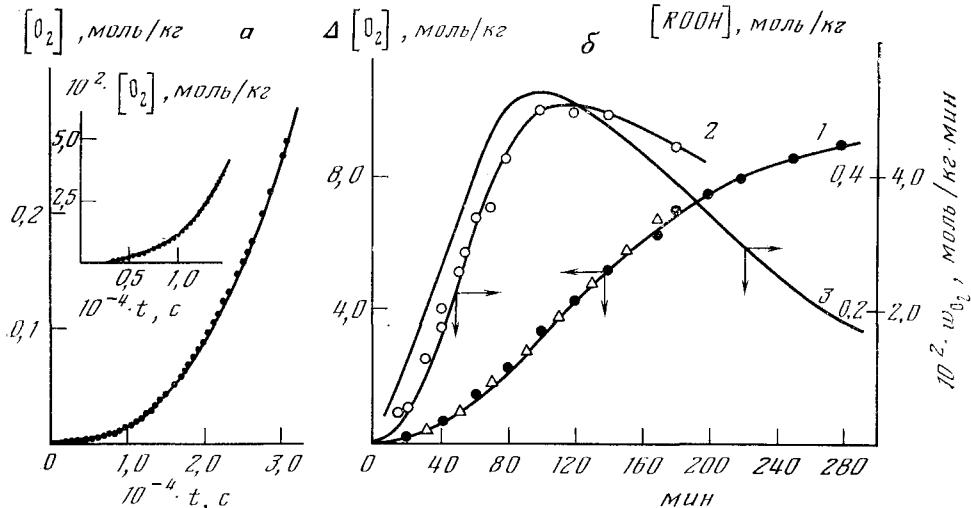
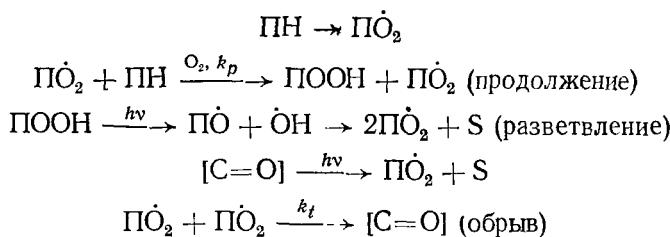


Рис. 22. а — Кинетические кривые поглощения кислорода при автоокислении порошка полипропилена при 92° (на врезке — начальные стадии процесса) [194]; б — кинетические кривые автоокисления пленок полипропилена при 130°: 1 — поглощение  $O_2$ , 2 — изменение скорости окисления; 3 — накопление гидроперекисей [195]

Аналогичным образом протекает окисление пленок изотактического полипропилена при 130°С, изученное до более глубоких степеней превращения (рис. 22б). Процесс является автоускоренным: его скорость с самого начала увеличивается и при глубине окисления ~15% достигает максимального значения, после чего постепенно уменьшается. Изменение скорости окисления симбатно накоплению гидроперекисей (рис. 22 б, кривая 3). Это указывает на решающую роль гидроперекисей в развитии процессов окисления полимеров [195].

Таким образом, окислительное старение полимеров представляет собой цепную вырожденно-разветвленную реакцию. Так, на количественном уровне показано, что фотоокисление полиолефинов (ПН) описывается следующей кинетической схемой [196]:



где  $[\text{C}=\text{O}]$  — карбонильные соединения,  $\text{S}$  — акт разрыва макромолекул. Константы скорости всех элементарных реакций, входящих в эту схему и необходимых для описания кинетики накопления продуктов, были определены независимыми методами. Совпадение расчетов с экспериментом подтвердили надежность предложенной схемы.

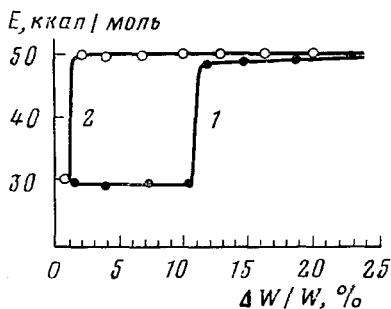


Рис. 23. Зависимость энергии активации термодеструкции поливинилтолуола, полученного путем радикальной (1) и ионной (2) полимеризации от степени превращения (потери веса)  $\Delta W/W$  [197]

В ходе старения полимеров в них протекают также процессы, характерные только для высокомолекулярных соединений: деструкция и сшивание, образование сшитых трехмерных структур, развитие реакций вдоль полимерной цепи.

Специфика строения макромолекул проявляется, например, в закономерностях кинетики термодеструкции. Для большинства полимеров характерно наличие двух макроскопических стадий термодеструкции [197]. На начальной стадии процесс протекает с относительно высокой скоростью и малой энергией активации. На глубоких стадиях скорость деструкции уменьшается, а энергия активации растет. Доля вещества, разрушающегося на первой стадии, зависит от метода синтеза полимера (рис. 23).

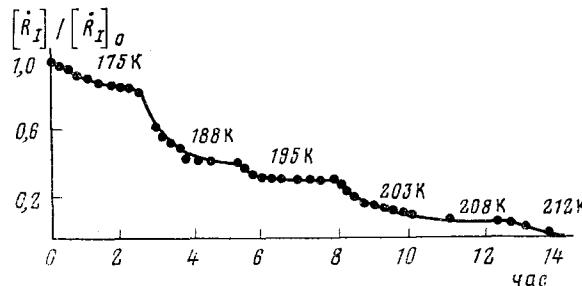
Небольшая величина энергии активации на начальной стадии связана, очевидно, с тем, что на этом этапе происходит разрыв слабых связей или дефектных мест макромолекул. Лишь после их израсходо-

вания начинается деструкция нормальных прочных связей полимера. Искусственное создание дефектов в полимере путем его фотолиза или предварительного окисления может привести к полному исчезновению второй, более медленной, стадии процесса. Наоборот, создание бездефектной структуры делает концентрацию слабых связей несущественной. Это удалось реализовать в поликарбонате.

#### 4. Особенности химического превращения в полимерной матрице

Для полимеров как структурно неоднородных систем характерна неэквивалентность локальных свойств окружения реакционноспособных центров и соответственно их пространственно-различная химическая активность. Поэтому химические реакции протекают в первую

Рис. 24. Кинетические кривые реакции термического распада срединных макрорадикалов в полиметакриловой кислоте в области температур 175—212 К [221]



очередь в тех областях, где условия наиболее благоприятны. В результате на некоторой глубине превращения реакции сильно затормаживаются — наблюдается так называемая «кинетическая остановка реакции». Изменение условий, например, температуры, приводит к возобновлению реакции. В качестве примера на рис. 24 показана кинетика гибели макрорадикалов в полиметакриловой кислоте при ступенчатом изменении температуры. Явление «кинетической остановки» реакции обнаружено при протекании большого числа разнообразных процессов в твердых полимерах [178]. В настоящее время разработаны методы описания такого рода процессов с помощью так называемой полихроматической кинетики [198, 199, 200]. Изменение макроскопической концентрации реагирующих веществ описывается интегралом дифференциальным уравнением, которое в случае простейшей мономолекулярной реакции имеет вид

$$\frac{d[A]}{dt} = - \int_0^{\infty} k A(k) dk \quad (93)$$

где  $A(k)$  — плотность распределения концентрации вещества  $A$  по его реакционной способности, характеризуемой константой скорости химического превращения  $k$ . Распределение  $A(k)$  изменяется во времени как за счет химического превращения вещества  $A$ , описываемого уравнением (93), так и за счет релаксационных и диффузионных процессов, изменяющих локальные свойства среды вокруг реакционного центра.

При температурах много ниже температуры стеклования полимера процесс протекает как бы в микрореакторах с неизменными локальными свойствами. Тогда решение (93) имеет форму интегрального урав-

нения Фредгольма первого рода:

$$[A] = \int_0^{\infty} e^{-kt} A(k) dk \quad (94)$$

Таким образом, кинетическая кривая изменения концентрации  $A$  представляет собой изображение (в смысле преобразования Лапласа) функции исходного распределения  $A(k)$ . Вид функции  $A(k)$  может быть получен из кинетической кривой  $[A](t)$  путем обратного преобразования Лапласа.

Принципы полихроматической кинетики позволили рассчитать распределения частиц по константам скорости, энергии и энтропии активации, установить основные механизмы усреднения кинетической неэквивалентности частиц и условия перехода от полихроматической кинетики к монохроматической [191].

На кинетику и направление химических реакций в твердых полимерах существенное влияние оказывают молекулярная динамика и физическая структура полимера. Это происходит вследствие изменения коэффициентов поступательной диффузии низкомолекулярных реагентов или изменения частот и амплитуд сегментальных движений макромолекул и макрорадикалов, что влияет непосредственно на сам акт химического превращения.

Хорошо известны факты влияния подвижности на кинетику гибели макрорадикалов в твердых полимерах — уменьшение скорости гибели при переходе от аморфной фазы к кристаллической, уменьшение константы скорости гибели в ориентированных образцах по сравнению с неориентированными, увеличение стабильности макрорадикалов при сшивании полимера, повышение скорости гибели макрорадикалов в трехмерных полимерах при увеличении длины олигомерного блока и т. д.

В [201, 202] молекулярную подвижность варьировали путем изменения внешнего давления и введения в полимер химически инертных растворителей, что вызывало пластификацию. При этом в аморфных полимерах при температурах выше  $T_c$  с ростом давления константы скорости рекомбинации радикалов уменьшались. Гибель перекисных радикалов в полистироле [203] и полипропилене [204] ускорялась небольшими добавками бензола.

Изучали также влияние молекулярной подвижности на скорости реакций феноксильных радикалов с гидроперекисями полиолефинов [205, 206] и нитроксильных радикалов с фенолами [207] в твердых полиолефинах. Оказалось, что скорости этих реакций не зависят от природы полимера и возрастают при добавках ароматических растворителей, роль которых сводится к увеличению молекулярной подвижности. При этом увеличение констант скорости указанных реакций коррелирует с ростом частоты вращения парамагнитного зонда [205, 207].

При механодеструкции изменение долговечности полимеров не может быть описано с учетом лишь изменения констант скорости элементарных химических процессов в соответствии с уравнением Журкова:

$$k = k_0 e^{-\frac{E-\gamma\sigma}{RT}} \quad (95)$$

где  $E$  — энергия активации,  $\sigma$  — механическое напряжение,  $\gamma$  — коэффициент пропорциональности. Радикально-цепной механизм только качественно согласуется с результатами эксперимента. В [208, 209] показано (рис. 25), что механические напряжения не оказывают замет-

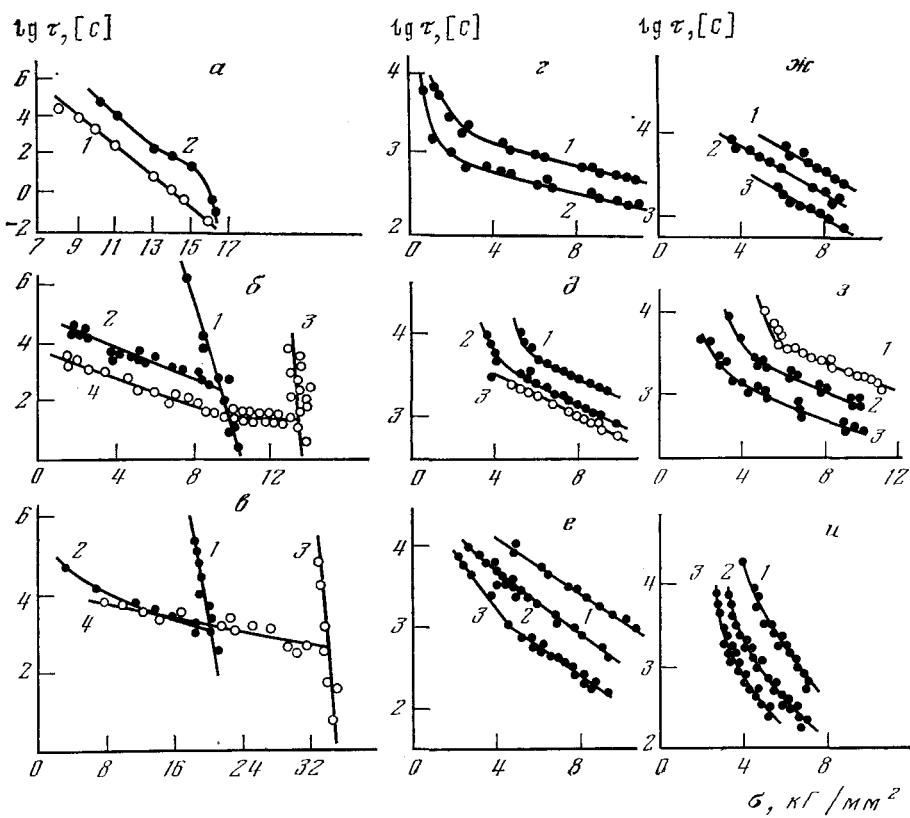


Рис. 25. Изменение долговечности полимера ( $\tau$ ) при механическом напряжении ( $\sigma$ ) за счет введения ингибитора (a) [222] и инициаторов (б—и) [209] радикальных реакций: *а*: 1 — нитроцеллюлоза чистая, 2 — с добавкой 0,3% 2,2,6,6-тетраметил-4-этил-4-оксипиридин-1-оксина; *б* — 1,2-поликарбонат и 3,4-триацетилцеллюлоза с добавками  $\text{FeCl}_3$ , без фотолиза (1, 3) и при фотолизе (2) добавки; *в* — 1,2-полиэтилентерефталат и 3,4-поликарбонат с добавками  $\text{FeCl}_3$ , без фотолиза (1, 2) и при фотолизе (3) добавки; *г* — фоторазрушение триацетилцеллюлозы без добавок, 1, 2 — 314 и 360К соответственно, воздух, нефильтрованный свет лампы ДРШ-500,  $I = 1,6 \cdot 10^{21} \text{ м}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ ; *δ* — фоторазрушение триацетилцеллюлозы с 0,6 масс.% нафталина, 1 — 286, 2 — 301 и 3 — 323К, азот,  $I = 2,6 \cdot 10^{21} \text{ м}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ ,  $\lambda > 300 \text{ нм}$ ; *ε* — фоторазрушение триацетилцеллюлозы с 9,1 масс.% перекиси бензола, 1 — 303, 2 — 325 и 3 — 348К, воздух,  $I = 0,4 \cdot 21^{21} \text{ м}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ ,  $\lambda > 300 \text{ нм}$ ; *ζ* — фоторазрушение триацетилцеллюлозы с 0,16 масс.%  $\text{HFeCl}_4$ , 1 — 293К, воздух, обедненный кислородом, 2 — 293К и 3 — 308К, воздух,  $I = 0,6 \cdot 10^{20} \text{ м}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ ,  $\lambda > 340 \text{ нм}$ ; *ς* — фоторазрушение триацетилцеллюлозы с 1,1 масс.% нафталина, 1 — 304, 2 — 329 и 3 — 360К, воздух,  $I = 1,6 \cdot 10^{21} \text{ м}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ ,  $\lambda > 300 \text{ нм}$ ; *η* — термическое разложение триацетилцеллюлозы с 9,1 масс.% перекиси бензола, воздух, 1 — 378, 2 — 388 и 3 — 393К

ного влияния на скорость образования радикалов при химическом или радиационно-химическом инициировании и, соответственно, на скорость инициированной этими радикалами деструкции макромолекул. В то же время долговечность полимеров с ростом напряжения уменьшается, т. е. для разрушения становится достаточным меньшее число разрывов макромолекул. Разрушение образца, следовательно, не связано с возникновением критического числа разрывов, как это полагали ранее. Разрушение полимера определяется не только кинетикой его химической деструкции, но и кинетикой физических релаксационных процессов, в результате которых изменяется структура полимера после актов разрыва молекул.

### 5. Связь изменения практически важных свойств полимеров с кинетикой старения

При практическом использовании полимерных материалов существенное значение имеет знание кинетики изменения их физико-механических характеристик, например, относительного удлинения при разрыве, предела прочности при растяжении и т. д. Установление детального механизма старения позволило связать изменения этих свойств в различных условиях эксплуатации полимеров с кинетическими характеристиками их старения. В частности, эта связь установлена для фотоокисления полипропилена [210].

На рис. 26 приведены кинетические кривые изменения относительного удлинения при фотоокислении различных образцов полипропилена (ПП) при действии света разной интенсивности и спектрального состава. Несмотря на то, что форма кривых различна, они могут быть совмещены, если по оси абсцисс отложить количество разрывов цепи макромолекулы  $\Omega$ , произошедших за все время процесса.

Количество разрывов определяется как сумма актов фотораспада разветвляющих продуктов — гидроперекисей и карбонильных соединений:

$$\Omega = \int_0^t (\alpha [\text{ПООН}] + \alpha' [\text{C=O}]) dt \quad (96)$$

Таким образом, динамика изменения физико-механических свойств полимера оказывается связанный с кинетикой химического процесса старения и может быть рассчитана на основании измерения его кинетических характеристик.

### 6. Основные принципы стабилизации полимерных материалов

Известные способы стабилизации полимерных материалов можно разделить в соответствии с тем, на какую стадию процесса старения они действуют.

Большую группу стабилизаторов составляют вещества, уменьшающие вероятность образования активных центров на стадии инициирования. К ним относятся тушители возбужденных состояний — «квентеры», вещества, которые реагируют с примесями, катализирующими разрушение полимеров. Особенно важны стабилизаторы — дезактиваторы химически активных продуктов реакции, например разрушители гидроперекисей.

К стабилизаторам, влияющим на стадию развития процесса старения, например на стадию продолжения цепи окисления, относятся вещества, которые предотвращают проникновение кислорода внутрь полимерного материала или снижают его концентрацию в материале.

Наиболее широко применяется на практике и наиболее подробно исследован класс стабилизаторов, ускоряющих стадию гибели активных центров, например акцепторы свободных радикалов или ингибиторы свободно-радикальных процессов InH. Механизм действия и критерии оценки их эффективности рассмотрены подробно выше (стр. 1753). Как и при окислении углеводородов в жидкой фазе, в случае окисления полимеров обнаружены критические концентрации ингибитора, выше которых период торможения окислительной деструкции резко возрастает. Наблюдается также эффект синергизма, возникающий при использовании различных стабилизирующих композиций [211—213].

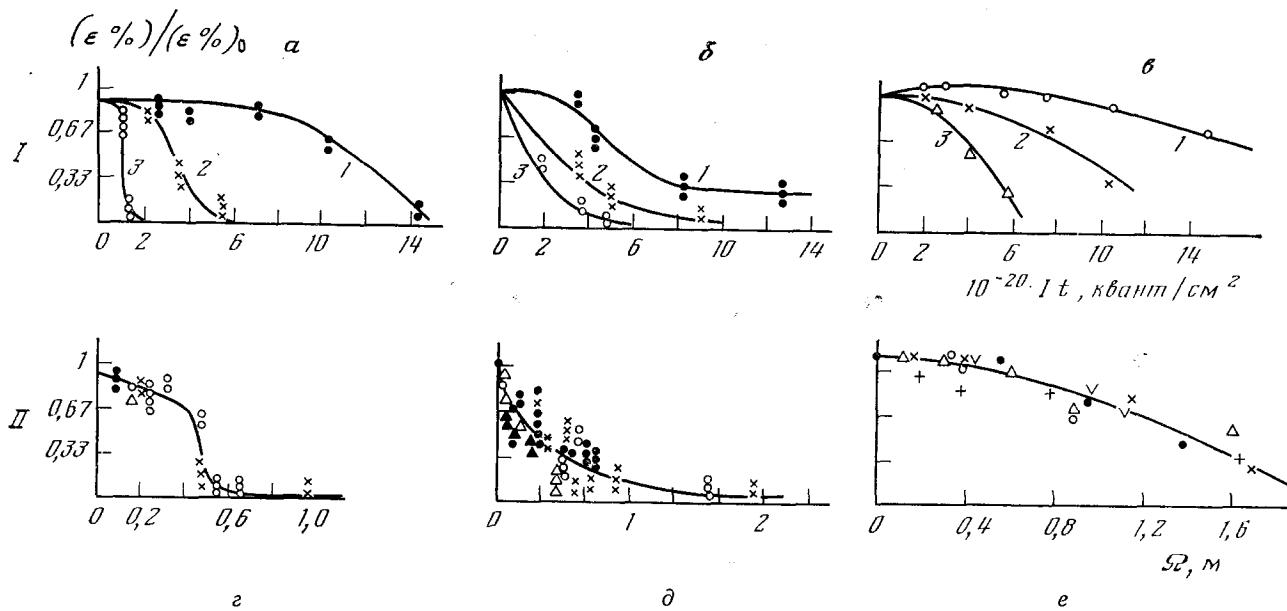
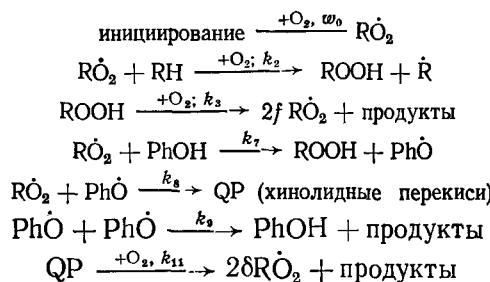


Рис. 26. Изменение относительного удлинения при разрыве в ходе фотоокисления полипропилена: *a*—*в*: зависимость от количества падающего на образец света с  $\lambda = 254$  нм; интенсивность света  $10^{-15} I$ , квант/см<sup>2</sup>·с: *1* — 4, *2* — 0,7, *3* — 0,24, *г*—*е*: зависимость от числа разрывов макромолекул в образце за данное время; *а*, *г* — изотропный, *б*, *д* — ориентированный отожженный, *в*, *е* — ориентированный образец (950%) [178]

Кинетические характеристики определяют обычно при сравнительно низких концентрациях стабилизаторов. Практический интерес представляет область глубокого торможения автоокисления при достаточно больших (много больше критической) концентрациях, применяемых обычно в технологических условиях. Кинетический анализ в этих условиях существенно упрощается тем, что принцип квазистационарности становится применимым не только к свободным радикалам, но и к разветвляющему продукту — гидроперекиси. Так, например, схема ингибионного окисления пространственно затрудненными фенолами может быть записана следующим образом [214]:



В случае эффективных антиоксидантов, используемых в практике, вклад остальных реакций обычно мал.

В табл. 9 приведены аналитические выражения для периода индукции  $\tau$ , критической концентрации  $[\text{PhOH}]_{\text{кр}}$  и скорости расходования  $w_{\text{РНОН}}$  ингибиторов — фенолов двух типов: I —  $k_9$  мала и радикалы  $\text{Ph}\dot{\text{O}}$  погибают только по реакции (8); II —  $k_9$  велика и радикалы  $\text{Ph}\dot{\text{O}}$  погибают только по реакции (9). Видно, что характеристики антиокислительной активности ( $\tau$  и  $w_{\text{РНОН}}$ ) в используемых условиях мало зависят от антирадикальной активности ингибиторов (от величины константы  $k_7$ ), а определяются в значительной мере величиной константы взаимодействия радикалов ингибитора  $k_9$ , вероятностью выхода из клетки радикалов при распаде гидроперекисей  $f$  и хинолидных перекисей  $\delta$ . В твердых полимерах  $f$  и  $\delta$  относительно низки, что соответствует высокой антиокислительной активности ингибитора. С переходом к расплаву антиокислительная активность уменьшается за счет роста  $f$  и  $\delta$ , что формально иногда интерпретируют как результат дополнительного образования свободных радикалов молекулами ингибитора.

ТАБЛИЦА 9

Характеристики антиокислительной активности стабилизаторов в условиях глубокого торможения окисления [214] \*

Параметр	Тип фенола	
	I	II
$[\text{PhOH}]_{\text{кр}}$	$\frac{fk_2 [\text{RH}]}{(1 - f - \delta) k_7}$	$\frac{2fk_2 [\text{RH}]}{(1 - 2f) k_7}$
$\tau$	$\frac{2(1 - f - \delta)(\gamma - 1)^2 [\text{PhOH}]}{\gamma^2 w_0}$	$\frac{2(1 - 2f)(\gamma - 1)^2 [\text{PhOH}]}{\gamma^{*2} w_0}$
$w_{\text{РНОН}}$	$\frac{w_0}{2(1 - bf - \delta)}$	$\frac{w_0}{2(1 - 2bf)}$

\* Здесь  $b = 1 + \frac{k_2 [\text{RH}]}{k_7 [\text{PhOH}]}$ ;  $\gamma = \text{PhOH}/[\text{PhOH}]_{\text{кр}}$ .

Для практики важно в результате стандартных испытаний стабилизаторов получать информацию, необходимую для прогнозирования их эффективности в условиях эксплуатации. Как отмечалось выше, при переходе от жидкой фазы к твердому полимеру реакционная способность стабилизаторов нивелируется. Относительная реакционная способность частиц в твердом полимере ( $k_{\text{тв}}$ ) и в жидкой фазе ( $k_{\text{ж}}$ ) связана соотношением [215]:

$$\frac{(k_1)_{\text{тв}}}{(k_2)_{\text{тв}}} = \left[ \frac{(k_1)_{\text{ж}}}{(k_2)_{\text{ж}}} \right]^{\frac{1}{2}} \quad (97)$$

Соотношение (97) позволяет подбирать стабилизаторы для полимерных материалов (антиоксиданты, тушители) на основе значительно менее трудоемких экспериментов, проведенных в модельных жидкофазных системах.

Влияние молекулярной физики на химические превращения в полимерах открывает новые, физические принципы стабилизации полимерных материалов путем направленной структурно-физической модификации материала (деформация, напряжение, ориентация, всестороннее сжатие, регулирование надмолекулярной структуры и морфологии и т. д.). Например, в ориентированных полиолефинах уменьшается скорость образования разветвляющегося продукта, гидроперекиси, что и приводит к повышению термостойкости ориентированных нитей по сравнению с изотропными пленками [216]. Имеется ряд примеров стабилизации и повышения прочности и долговечности полимерных материалов за счет их структурно-физической модификации [191].

## 7. Особые приемы стабилизации полимеров

Многие стабилизаторы в силу различных причин нельзя использовать в достаточных концентрациях. В частности, некоторые из них придают полимерному материалу нежелательную окраску. Термостабилизаторы могут оказаться эффективными фотосенсибилизаторами. Образующиеся из молекул стабилизатора свободные радикалы в отдельных случаях вступают в реакции, способствующие разрушению полимера. Кроме того, стабилизатор может расходоваться в бесполезных побочных процессах.

Поэтому целесообразно создавать стабилизирующие композиции таким образом, чтобы эффективный ингибитор действовал по принципу *in statu nascendi*, т. е. чтобы основное его количество находилось в связанном состоянии, в некотором «депо», и действующая форма стабилизатора выделялась бы из него постепенно или по мере необходимости.

Количественный критерий эффективности действия ингибитора *in statu nascendi* можно найти, анализируя упрощенную кинетическую схему действия такого ингибитора на инициированный цепной процесс.

$\xrightarrow{w_i} \dot{r}$  инициирование образования активного радикала;

$Z \xrightarrow{k} \dot{R}$  образование из «депо» действующей формы ингибитора  $\dot{R}$  выполняющего функцию стабилизатора (для простоты рассматривается стабилизатор в радикальной форме);

$\dot{R} + \dot{r} \xrightarrow{k_1} \dot{r}$  реакция ингибирования;

$\dot{R} \xrightarrow{k_{10}} \dot{r}$  регенерация активного радикала за счет реакции с участием ингибитора.

Эффективность стабилизации характеризуется отношением скорости инициирования к скорости расходования действующей формы ингибитора (при  $k_{10} \gg k$ ):

$$\Psi = \frac{w_i}{d[R]/dt} \cong \frac{w_i}{k[Z]} \quad (98)$$

Если ингибитор ввести в систему в начальный момент времени в концентрации  $[Z]_0$ , то эффективность его действия определяется выражением

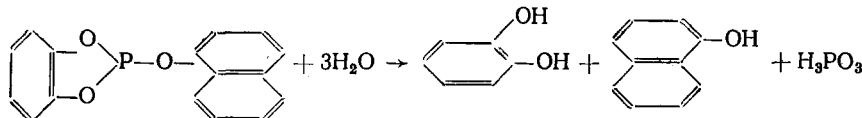
$$\Psi_0 = \frac{w_i}{w_i + 2k_{10}[Z]_0} \quad (99)$$

Так как по предположению  $k_{10} \gg k$ , то  $\Psi > \Psi_0$ . Отношение  $\Psi/\Psi_0 = Q$  может служить критерием эффективности действия ингибитора *in situ nascendi*

$$Q = \frac{\Psi}{\Psi_0} = \frac{w_i + 2k_{10}[Z]_0}{k[Z]_0} \simeq \frac{2k_{10}}{k} \quad (100)$$

По механизму «депо» защищают полимеры от действия света пространственно затрудненные пиперидины [217]. Механизм светостабилизации полимеров пространственно затрудненными пиперидинами более сложен, чем рассмотренная выше схема. Сами пиперидины не являются стабилизаторами, а превращаются при действии облучения в смесь нитроксильных радикалов и других соединений, которые действуют как ингибиторы.

Функции «депо» выполняют также эфиры фосфористой кислоты, при гидролизе которых образуются соответствующие фенолы или пирокатехины [218]:



По механизму «депо» могут действовать, по-видимому, также соединения включения, из которых стабилизатор освобождается при термо-фотораспаде.

В качестве «депо» стабилизаторов в полимере можно использовать не только соединения, из которых стабилизатор синтезируется в ходе старения, но и диффузию стабилизатора в зону деструкции из другой, неразрушающей части полимера. Такое явление было недавно обнаружено при изучении фотоокисления пленок полибутадиена [219, 220]. В присутствии УФ-абсорбера свет не проникает в объем полимерного образца. Фотоокисление протекает только в поверхностном слое, в результате этого расходуется антиоксидант (A). Возникает градиент концентрации A, и антиоксидант диффундирует из объема полимера в поверхностный слой. Так как глубоко расположенные слои служат источником ингибитора, образцы большой толщины окисляются медленнее, чем тонкие. Такое явление, как недавно было показано, является основной причиной синергизма, наблюдавшегося при стабилизации полимеров смесями УФ-абсорбиров (УФА) и антиоксидантов, взаимодействующих со свободными радикалами [219] или разлагающих гидропероксиды [220].

При диффузионном механизме эффект синергизма зависит от соотношения между скоростями реакции ( $w_p$ ) и диффузии ( $w_d$ ). При  $w_p \gg$

$\gg w_d$  диффузия антиоксидантов не успевает оказывать влияние на процесс, и синергизма не наблюдается. Максимальный эффект можно получить при обратном условии:  $w_d \gg w_p$ . В этом случае весь антиоксидант используется на торможение процесса фотоокисления в зоне фотопрекции, и продолжительность периода индукции окисления равна:  $\tau = \tau_0(L/l)$ , где  $\tau_0$  — продолжительность периода индукции при  $w_p \gg w_d$ ,  $l$  и  $L$  — толщины зоны фотопрекции и полимерной пленки соответственно.

Развитые представления о механизме синергизма создают научные основы для подбора эффективных синергических смесей, защищающих полимеры от светового старения, с учетом свойств полимера, стабилизаторов и условий эксплуатации. В рамках рассмотренного механизма становятся понятными также требования к толщинам образцов и к условиям, в которых нужно проводить ускоренные испытания светостойкости полимеров, стабилизированных синергическими смесями.

#### IV. КИНЕТИКА БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Живой организм может рассматриваться как сложнейшая система сопряженных химических превращений, протекающих под воздействием и при участии множества инициирующих, катализирующих, ингибитирующих и регулирующих эти процессы химических и физических факторов. Это обуславливает возможность использования методов исследования и представлений, свойственных химии, физике и математике, в биологических и медицинских исследованиях.

Кинетические исследования в биологии дают возможность количественной оценки скорости развития важнейших биологических процессов и влияния на них различных факторов, а также создания количественных критериев оценки эффективности воздействий. При этом математическое описание кинетических закономерностей предлагает ряд параметров, которые могут быть использованы для моделирования исследуемых процессов и их анализа с использованием современной вычислительной техники.

В настоящее время проводятся широкие кинетические исследования ряда патологических процессов и явлений — канцерогенеза, злокачественного роста, лучевого поражения, а также старения живых организмов [223—226]. Общие принципы кинетического подхода к изучению биологических объектов могут быть рассмотрены на примере экспериментальных опухолевых процессов [226].

##### 1. Кинетика опухолевого роста

Дифференциальное уравнение для роста опухоли можно записать в следующем виде:

$$\frac{1}{F} \frac{dF}{dt} = \varphi(t) \quad (101)$$

где  $\varphi(t) = \varphi_1(t) - \varphi_2(t)$ ;  $F$  — объем, диаметр, вес опухоли, число опухолевых клеток или любая другая величина, характеризующая рост опухоли. Величина  $\frac{1}{F} \frac{dF}{dt}$  — удельная скорость роста;  $\varphi_1(t) \geq 0$  характеризует суммарную скорость размножения клеток, а  $\varphi_2(t) \geq 0$  — суммарную скорость их гибели. Функция  $\varphi(t)$  может принимать как положительные, так и отрицательные значения.

Общий вид решения дифференциального уравнения (101) дается выражением:

$$F = F_0 e^{\int \Phi(t) dt} \quad (102)$$

Различные детерминистические модели роста опухоли можно свести к выбору соответствующих функций  $\Phi(t)$ . На рис. 27 схематически показаны типы кинетических кривых, соответствующие часто используемым

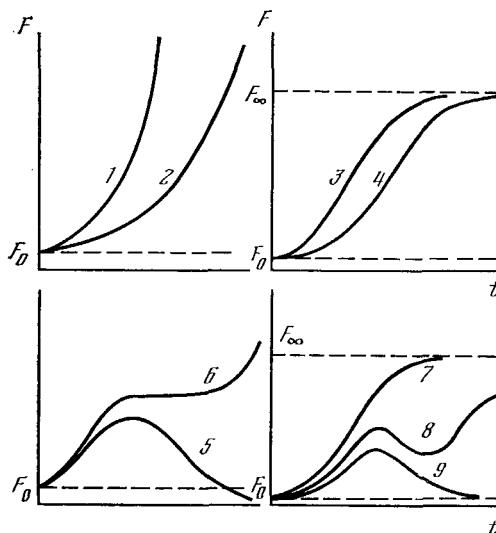


Рис. 27. Графики функций, применяемых для описания кинетики опухолевого роста. Аналитические формы кривых приведены в табл. 10 [226]

модельным функциям. В табл. 10 приведены соответствующие кинетические уравнения. После подбора наиболее подходящих функций, аппроксимирующих экспериментальные данные, по известным методам проводится регрессионный анализ. Обычно для функции  $F$  проводится линеаризующее преобразование, которое упрощает вычисление кинетических параметров.

В настоящее время накоплен большой экспериментальный материал по кинетике роста опухолей [226]. Изучено более шестидесяти экспериментальных штаммов солидных и асцитных перевиваемых и спонтанных опухолей и лейкозов животных. Для формально-кинетического описания развития этих злокачественных процессов используются уравнения, приведенные выше.

Как в эксперименте, так и для анализа роста опухолей человека довольно часто применяется экспоненциальная зависимость. На рис. 28А приведены обобщенные кинетические кривые для экспоненциально растущих опухолей животных в безразмерных координатах  $\eta = e^\theta$ , где  $\eta = F/F_0$ ;  $\theta = \Phi t$ .

В принципе наиболее общим типом кинетической кривой является S-образная кривая, поскольку естественно ожидать, что в процессе роста опухоли величина  $F$  стремится к некоторому предельному значению в силу особенностей развития опухоли в организме. В тех случаях, когда для описания кинетики роста таких опухолей применима логистиче-

ТАБЛИЦА 10

## Функции, используемые для описания кинетики опухолевого роста

Название функции	Вид $\varphi(t)$	Дифференциальное уравнение*	Номер кри- вой на рис. 27
Экспоненциальная	$\varphi = \text{const}$	$F = F_0 e^{\varphi t}$	1
Экспоненциальная с по- стоянным слагаемым	$\varphi = \frac{1}{1/a + c \cdot e^{-at}}$	$F = F_0 e^{at} + F_1$	—
Степенная	$\varphi = \frac{b}{t+a}$	$F = F_0 \left(1 + \frac{t}{a}\right)^b$	2
То же	$\varphi = \frac{b}{t+a} - c$	$F = F_0 \left(1 - \frac{t}{a}\right)^b e^{-ct}$	—
Функция Гомпертца	$\varphi = ae^{-bt}$	$F = F_\infty \exp \left\{ -\frac{a}{b} e^{-bt} \right\}$	3
Логистическая функция	$\varphi = \frac{b}{1 + e^{bt/a}}$	$F = \frac{F_\infty}{1 + ae^{-bt}}$	4
Функция Берталанфи	$\varphi = \frac{be^{-bt}}{1/a - e^{-bt}}$	$F = F_\infty (1 - ae^{-bt})$	—
Полиномиальная функ- ция	$\varphi = \varphi_0 + \varphi_1 t + \dots + \varphi_s t^s$	$F = F_0 \exp \left\{ \varphi_0 t + \frac{1}{2} \varphi_1 t_2 + \dots + \frac{1}{s+1} \varphi_s t^{s+1} \right\}$	5, 6
Асимметричная полино- миальная экспонента	$\varphi = (a_0 + a_1 t + \dots + a_s t^s) e^{-bt}$	$F = a \exp \left\{ [c_0 + c_1 t + \dots + c_s t^s] e^{-bt} \right\}$	7, 8, 9

\* Здесь  $a$ ,  $b$ ,  $c$  — константы.

ская функция типа  $F = F_\infty / (1 + ae^{-bt})$ , можно построить обобщенный график в координатах уравнения:  $\eta = 1 / (1 + e^\theta)$ , где  $\eta = F/F_\infty$ ,  $\theta = \ln a - bt$  (рис. 28Б).

Для сравнительного анализа скорости роста различных экспериментальных опухолей можно использовать максимальную удельную скорость роста  $\varphi_{\max}$  [226]. Для опухолей, растущих по экспоненциальному закону,  $\varphi_{\max} = \varphi$ .

Анализ распределения 62 экспериментальных опухолей по величинам  $\varphi_{\max}$  показал, что кумулята распределения в интервале от  $\varphi_{\max} = 0$  до 0,7 сут<sup>-1</sup> имеет линейный характер, т. е. распределение  $\varphi_{\max}$  в этом интервале практически равномерно. Из этого следует, что, по-видимому, могут существовать опухоли со сколь угодно малыми значениями удельной скорости роста. Около 80% из рассмотренных опухолей по величине  $\varphi_{\max}$  попадают в этот интервал линейности. Опухолей, для которых  $\varphi_{\max} > 0,8$  сут<sup>-1</sup>, значительно меньше.

## 2. Кинетические критерии оценки эффективности противоопухолевых препаратов

Изучение кинетики развития опухолевых процессов позволяет разработать ряд критериев эффективности того или иного терапевтического воздействия. Для этого необходимо сравнение контрольных и опытных кинетических кривых.

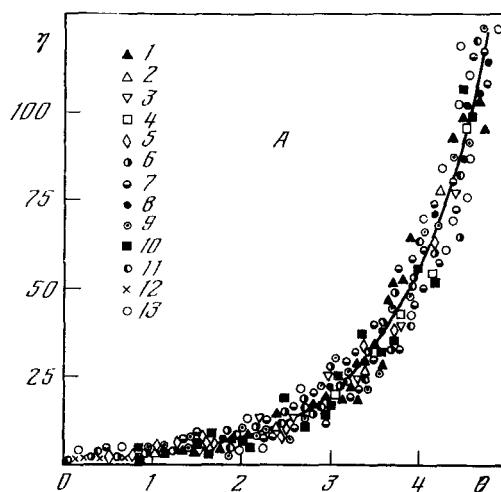


Рис. 28. A — Обобщенная кинетическая кривая экспоненциального роста опухолей  $\eta = e^{\theta}$  для различных типов перевиваемых опухолевых процессов; 1 — индуцированные облучением опухоли кожи крыс; 2 — аденокарцинома 755; 3 — саркома 180; 4 — саркома ССК; 5 — гепатомы; 6 — асцитный рак Эрлиха; 7 — эритромиелоз Швеца; 8 — карциносаркома Уокера; 9 — ретикулосаркоматоз; 10 — лейкоз La; 11 — лейкоз L-1210; 12 — спонтанный лейкоз мышей линии AKR; 13 — лейкоз La. Б — Обобщенные S-образные кинетические кривые роста солидных (a) и асцитных (b) экспериментальных опухолей; a: 1 — карциносаркома Уокера, 2 — карцинома Герена, 3 — саркома 45, 4 — аденокарцинома 755, 5 — гепатомы, 6 — меланомы. 7 — саркома 180, 8 — другие модели (остеогенная саркома Риджуэя, саркома T241, аденокарцинома EO-771, карцинома C1025), 9 — эритромиелоз Швеца; b: 1 — саркома 180, 2 — асцитный рак Эрлиха, 3 — лейкоз L-1210 [226]

В наиболее простом случае, когда рост опухоли происходит по экспоненциальному закону, как в контроле

$$F_c = F_0 e^{\Phi_c t} \quad (103)$$

так и в опыте

$$F_e = F_0 e^{\Phi_e t} \quad (104)$$

в качестве меры эффективности можно использовать отношение

$$\kappa = \Phi_e / \Phi_c \quad (105)$$

показывающее, во сколько раз медленнее развивается процесс в опыте, чем в контроле. Для экспоненциально растущих опухолей этот критерий был введен в 1962 г. [227] и впоследствии использован во многих исследованиях.

Предложен также ряд критериев, которые используются независимо от типа кинетических кривых роста опухолей в контроле и опыте [226]. В частности, в СССР часто используется критерий

$$\kappa_9' = 1 - (\bar{F}_{te} / \bar{F}_{tc}) 100 \quad (106)$$

который называется процентом торможения. Здесь  $\bar{F}_{te}$  — среднее значение  $F$  в опыте,  $\bar{F}_{tc}$  — в контроле.

Следует отметить, что кинетический критерий  $\kappa$  (уравнение (105)) для экспоненциально растущих опухолей значительно лучше характеризует опухолевый процесс, нежели критерий процента торможения  $\kappa_9'$ ,

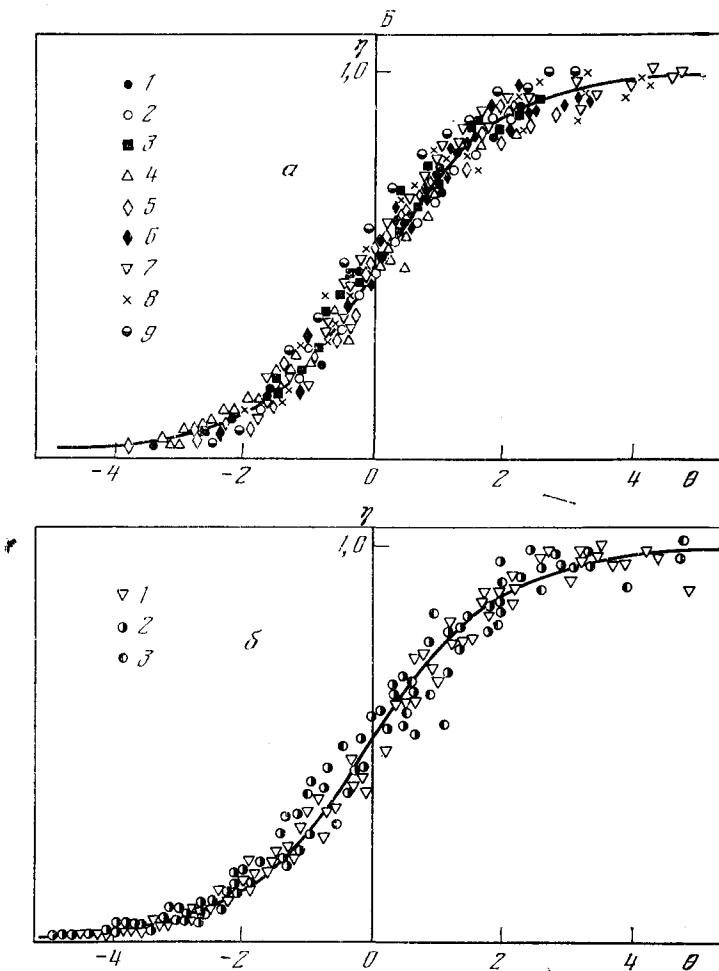


Рис. 28Б

так как  $\kappa$  не зависит от времени окончания эксперимента. Взаимосвязь между  $\kappa$  и  $\kappa'$  дается соотношением<sup>3</sup>:

$$\kappa' = \{1 - \exp [-(1 - \kappa) \varphi e^t]\}^{1/0} \quad (107)$$

Преимущество кинетического критерия заключается в его высокой «чувствительности» при оценке наиболее эффективных препаратов. В связи с этим критерий  $\kappa$  дает возможность решать один из главных вопросов экспериментальной химиотерапии — устанавливать связь между химическим строением и противоопухолевой активностью наиболее эффективных препаратов.

Для оценки эффективности противоопухолевых воздействий могут быть также предложены кинетические критерии, основанные на оценке средних удельных скоростей роста опухоли  $\bar{\varphi}(t)$ . Средняя удельная скорость роста в интервале времени  $(t_1, t_2)$  равна

$$\bar{\varphi}(t_1, t_2) = \frac{1}{t_2 - t_1} \int_{t_1}^{t_2} \frac{d(\ln F)}{dt} dt = \frac{\ln F(t_2) - \ln F(t_1)}{t_2 - t_1} \quad (108)$$

<sup>3</sup> Нумерация критериев дана по монографии [226].

и, как видно из уравнения, зависит только от значений  $F$  на концах интервала. Таким образом, величина  $\bar{\varphi}(t_1, t_2)$  равна показателю «эквивалентной экспоненты», которая проходит через концы кинетической кривой  $F(t)$  на рассматриваемом интервале времени.

За меру эффекта можно принять отношение средних удельных скоростей роста опухоли в контроле и в опыте:

$$\bar{\kappa} = \frac{\bar{\varphi}_c(t_{1c}, t_{2c})}{\bar{\varphi}_e(t_{1e}, t_{2e})} = \frac{t_{2e} - t_{1e}}{t_{2c} - t_{1c}} \cdot \frac{\ln F_c(t_{2c}) - \ln F_c(t_{1c})}{\ln F_e(t_{2e}) - \ln F_e(t_{1e})} \quad (109)$$

В качестве общего начала отсчета временных интервалов усреднения  $(t_{1c}, t_{2c})$  и  $(t_{1e}, t_{2e})$  естественно принять тот момент времени  $t_1$ , когда начинается лечебное воздействие. Выбор концов временных интервалов может быть сделан различными способами: а) в качестве концов временных интервалов усреднения берутся концы средних кинетических кривых роста опухоли  $t_f$ , тогда:

$$\bar{\kappa}_{10} = \frac{\bar{\varphi}_c(t_1, t_{fc})}{\bar{\varphi}_e(t_1, t_{fe})} = \frac{t_{fe} - t_1}{t_{fc} - t_1} \cdot \frac{\ln F_c(t_{fc}) - \ln F_c(t_1)}{\ln F_e(t_{fe}) - \ln F_e(t_1)} \quad (110)$$

б) в качестве общего конца временных интервалов усреднения можно выбрать любой момент времени  $t_2$ , при котором существуют обе сравниваемые кинетические кривые. В этом случае:

$$\bar{\kappa}_{11} = \frac{\bar{\varphi}_c(t_1, t_2)}{\bar{\varphi}_e(t_1, t_2)} = \frac{\ln F_c(t_2) - \ln F_c(t_1)}{\ln F_e(t_2) - \ln F_e(t_1)} \quad (111)$$

Если развитие опухолевых процессов в опыте и контроле происходит по экспоненциальному законам, то

$$\bar{\varphi}_c(t_1, t_{2c}) = \varphi_c; \bar{\varphi}_e(t_1, t_{2e}) = \varphi_e \text{ и}$$

$$\bar{\kappa}_{10} = \bar{\kappa}_{11} = \frac{\varphi_c}{\varphi_e} = \kappa,$$

т. е. получается тот же критерий, который был выведен ранее.

Определенное неудобство представляет то, что величины  $\kappa_{10}$  и  $\kappa_{11}$  обращаются в бесконечность при полном торможении роста опухоли (при  $\varphi=0$ ) (рис. 29а). Поэтому удобнее пользоваться модифицированными критериями  $\kappa_{10}^*$  и  $\kappa_{11}^*$ , которые лишены этого недостатка:

$$\kappa_{10}^* = 1 - \frac{1}{\kappa_{10}}, \quad (112)$$

$$\kappa_{11}^* = 1 - \frac{1}{\kappa_{11}} \quad (113)$$

Поскольку оба модифицированных критерия являются линейными функциями средней удельной скорости роста опухоли в опыте, т. е.

$$\kappa_{10(11)}^* = 1 - \frac{1}{\varphi_c} \varphi_e, \quad (114)$$

то значение  $\kappa_{10}=\kappa_{11}=0$  соответствует отсутствию эффекта, положительные значения  $\kappa_{10}$  и  $\kappa_{11}$  — эффективным воздействиям (торможение опухолевого процесса), а отрицательные значения — воздействиям, стимулирующим рост опухоли (рис. 29б).

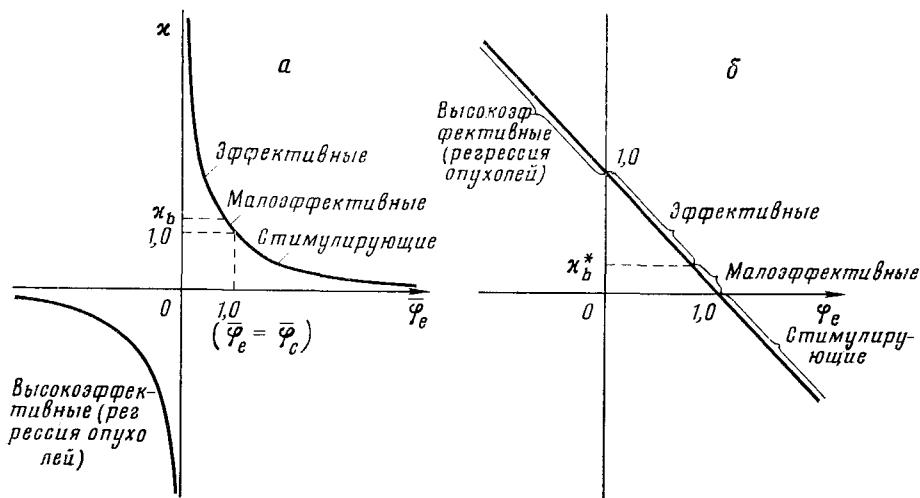


Рис. 29. Области эффективности терапевтических воздействий  $\kappa_b = 1,25$  и  $\kappa_b^* = 0,2$ — условные величины, разграничитывающие малоэффективные и эффективные воздействия [226]

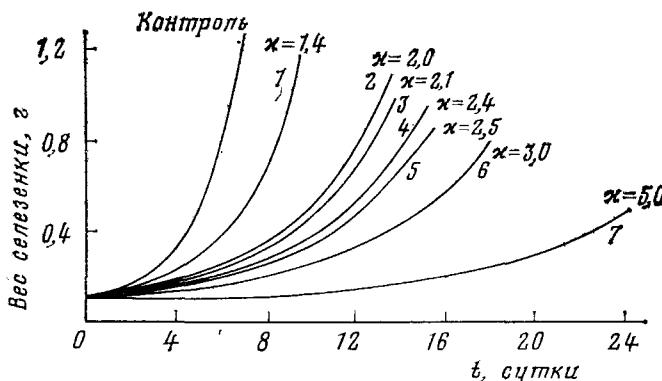


Рис. 30. Торможение развития лейкоза La мышей при действии различных химиотерапевтических препаратов: 1 — тиофосфамид, карминомицин, 6 — меркаптопурин; 2 — сарколизин, рубомицин; 3 — НММ; 4 — дибунол, циклофосфан; 6 — PCNU(6-1-(2-хлорэтил)-3-(2,6-диоксо-3-пиперидин)-1 - нитрозометилмочевина); 7 — диазан

Кинетический критерий  $\kappa$ , предложенный в Институте химической физики АН СССР в 1962 г., был использован для изучения противоопухолевой эффективности большого числа химических соединений различных классов. Это позволило выявить четыре новых высокоактивных препарата: 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (ионол, дибунол), нитрозометилмочевину (НММ) [230, 231], 1,2-бис-диазоацетилэтан (диазан) [232] и парамагнитный аналог ТиоТЭФ' а (ПАТ-1) [233]. Рисунок 30 иллюстрирует противоопухолевую эффективность ряда препаратов в случае экспериментального лейкоза La мышей. В настоящее время ионол под названием «дибунол» применяется в клинике при лечении рака мочевого пузыря и лучевых циститов человека [234]; НММ — для лечения недифференцированного рака легкого, лимфогрануломатоза, меланомы [231, 235].

Разработка кинетических подходов к описанию процессов опухолевого роста при химиотерапевтических воздействиях тесно связана с проблемой фармакокинетики противоопухолевых веществ. Параметры фармакокинетических уравнений являются количественными характеристиками процессов поступления, распределения, превращения в организме и выведения веществ, а их оценка позволяет соотнести интенсивность терапевтических эффектов не к дозе, а к действующей концентрации активных форм препарата. Это дает возможность рационально планировать режимы химиотерапии [236, 237].

### 3. Кинетика выживаемости больных и эффективность химиотерапии

Важнейшим и наиболее очевидным показателем эффективности лечения злокачественных опухолей является длительность жизни больных. Длительность жизни является случайной величиной, вероятностные характеристики которой определяются типом и стадией развития опухоли, режимом лечения и другими факторами.

Выживаемость можно рассматривать как кинетику изменения числа живущих больных, определяемую распределением длительности жизни в исходной группе. Взгляд на выживаемость как на кинетический процесс позволяет применять к ней стандартные математические методы, принятые в кинетике, и получать полное количественное описание выживаемости с помощью небольшого числа параметров, имеющих определенный физический смысл. Это выгодно отличает кинетический метод от традиционного статического, при котором процент выживаемости больных оценивается лишь по отношению к одному определенному сроку (например, пятилетняя выживаемость) [238].

В результате систематических исследований кинетических закономерностей выживаемости радикально оперированных и нелеченых больных со злокачественными опухолями различных локализаций, основанных на наблюдениях за несколькими десятками тысяч больных, установлено, что все многообразие форм кинетических кривых выживаемости хорошо аппроксимируется небольшим числом простых аналитических зависимостей.

Если фактические данные позволяют провести детальный анализ кривой выживаемости, то оказывается, что она, как правило, имеет *S*-образный характер. Это связано с унимодальностью соответствующей плотности распределения  $f(x)$  длительности жизни, поскольку кинетика изменения доли выживших больных  $P(t)$  определяется путем интегрирования этой плотности:

$$P(t) = \int_t^{\infty} f(x) dt \quad (115)$$

Было показано, что в ряде случаев это распределение является логнормальным [238]:

$$f(x) = \frac{1}{x\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{(\ln x - m)^2}{2\sigma^2}\right], \quad x \geq 0 \quad (116)$$

так что функция выживаемости имеет вид

$$P(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{\frac{1}{\sigma} \ln \frac{t}{T}}^{\infty} e^{-x^2/2} dx \quad (117)$$

где  $T$  — медиана выживаемости,  $\sigma^2$  — дисперсия. Этой зависимостью описывается выживаемость больных раком желудка, молочной железы, шейки матки, легкого, полости рта и глотки, языка, опухолями костей.

В случаях, когда клинические данные недостаточно подробны, имеет смысл воспользоваться более простым, однопараметрическим семейством функций. В качестве таких семейств были использованы экспоненциальные и гиперболические функции. В первом случае функция выживаемости имеет вид  $P(t) = e^{-kt}$  и описывает, например, выживаемость при раке желудка. Во втором случае функция выживаемости имеет вид  $P(t) = 1/(a+kt)$ ; к этому случаю относятся рак легкого, молочной железы, прямой кишки, почки, мочевого пузыря.

Было доказано, что каждая локализация опухоли характеризуется своим видом кинетической кривой выживаемости, который остается неизмененным для разных клиник в разное время и определяется только видом опухоли [238]. Это дает возможность сопоставлять эффективность различных методов лечения, сравнивая соответствующие кинетические параметры.

Анализ влияния различных клинико-морфологических факторов на параметры кинетических кривых выживаемости позволил установить, что для каждого вида опухоли главную роль играет степень распространенности опухолевого процесса (стадия) к моменту установления диагноза или начала лечения. Остальные факторы, такие как пол, возраст, гистологическое строение опухоли и пр., оказываются второстепенными.

Параметры функциональных зависимостей для выживаемости можно оценить на сравнительно небольшом участке кинетической кривой, например, по данным первых 2—3 лет наблюдения радикально леченых больных или первых 3—6 месяцев для неоперабельных больных. Располагая этими значениями констант выживаемости, можно в свою очередь экстраполировать кинетическую кривую на более отдаленные времена и тем самым получить прогноз выживаемости к любому сроку. Такое прогнозирование чрезвычайно важно для практической медицины, так как позволяет ускорить процесс оценки эффективности новых методов лечения злокачественных опухолей. Наблюдаемая 5—10-летняя выживаемость больных, радикально оперированных по поводу рака желудка, легкого, молочной железы, прямой и толстой кишки, почки, мочевого пузыря практически не отличается от расчетных значений, полученных по данным о 2—3-летней выживаемости.

Наличие стабильных кинетических закономерностей для каждого вида опухоли позволяет применять стандартные статистические процедуры и получать оценки параметров для генеральной совокупности данных о выживаемости больных опухолями этого вида. Аналитические зависимости, применяемые для описания фактических данных, можно линеаризовать в соответствующих координатах и оценить их параметры методом линейной регрессии. Такие оценки получены для больных, перенесших радикальную операцию при раке желудка, легкого, молочной железы, мочевого пузыря, прямой кишки и неоперабельных больных раком желудка и легкого [238].

Эти результаты явились научной и методологической основой для разработки кинетического метода сравнительной оценки эффективности лечения, в котором в качестве «исторического» контроля используется огромный объем информации, накопленный в различных клиниках мира. Метод позволяет отказаться от одновременного создания специальных контрольных групп больных, существенно ускоряет изучение

новых лекарственных соединений и внедрение в практику наиболее эффективных препаратов.

В качестве примера практического применения этого метода на рис. 31 приведены обобщенные с помощью кинетического метода данные 33 клиник о выживаемости больных неоперабельным раком легкого, не получавших специального лечения («исторический контроль», и данные о выживаемости 168 таких же больных, получавших химиотерапию. Из рис. 31 видно, что за пределы 95%-ной доверительной зоны «контроля» выходят данные о 3- и 6-месячной выживаемости больных,

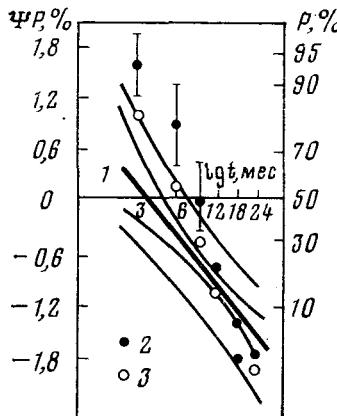


Рис. 31

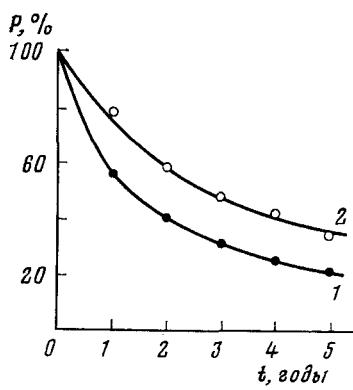


Рис. 32

Рис. 31. Аноморфоза в логарифмически-вероятностных координатах обобщенной кривой выживаемости больных неоперабельным раком легких (1), не получавших химиотерапии, рассчитанная по данным 33 клиник методом линейной регрессии. Точками обозначены данные для больных, получавших химиотерапевтическое лечение: 2 — случаи улучшения, 3 — остальные случаи [240]

Рис. 32. Кинетические кривые выживаемости больных после радикальной операции по поводу рака легкого: 1 — только хирургическое лечение; 2 — химиотерапевтическое лечение после операции [240]

у которых после химиотерапии наблюдалось непосредственное улучшение (большинство больных лечили нитрозометилмочевиной). Выживаемость же больных, у которых после лечения улучшение не наступало, не отличалась от контроля. Таким образом, кинетический анализ позволил обнаружить, что применение препаратов, приводящих к непосредственному улучшению больных раком легкого, достоверно увеличивает их выживаемость, однако это увеличение пока ограничивается лишь шестью месяцами.

Выживаемость больных, очевидно, тесно связана с характером роста соответствующего типа опухоли, поэтому изучение этой зависимости позволяет по данным о выживаемости оценить такие параметры опухолевого роста, которые нельзя получить прямыми измерениями [239].

Разработана математическая модель, связывающая выживаемость больных со скоростью роста и массой опухоли. Для длительности жизни получено выражение

$$t_m = \tau \gamma (V_0, V_m) \quad (118)$$

где  $\tau$  — время удвоения объема опухоли,  $\gamma$  — коэффициент роста, зависящий от характера роста опухоли и от соотношения ее начальной ( $V_0$ ) и конечной ( $V_m$ ) массы.

Модель позволяет оценить массу опухоли в организме при различной распространенности опухолевого процесса. Показано, например, что у больных, радикально оперированных по поводу рака желудка без регионарных метастазов и затем погибших от опухоли, в организме остается после операции в среднем  $10^7$ — $10^8$  опухолевых клеток, у неоперабельных больных имеется  $10^{11}$  опухолевых клеток и т. д. Подобные данные, вероятно, могут быть использованы при планировании терапии больных с разной распространенностью процесса.

При условии, что увеличение выживаемости в результате воздействия на опухоль (облучения или химиотерапии) обусловлено гибелю определенной части опухолевых клеток, модель позволяет по данным о выживаемости оценить эту часть, т. е. оценить, во сколько раз воздействие уменьшает массу опухоли. В качестве примера на рис. 32 приведены кинетические кривые выживаемости больных, радикально оперированных по поводу рака легкого. У части больных лечение ограничилось операцией, часть больных получила дополнительную химиотерапию циклофосфаном (данные МНИОИ им. П. А. Герцена). Видно, что комбинированное лечение привело к увеличению выживаемости.

В соответствии с моделью уменьшение массы опухоли в результате дополнительного лечения определяется выражением

$$\ln \frac{V'}{V} = \gamma \left( 1 - \frac{T'}{T} \right) \quad (119)$$

где  $V$  и  $V'$  — средняя масса опухоли у больных сравниваемых групп,  $T$  и  $T'$  — медианы выживаемости больных в этих группах.

Расчеты показывают, что в приведенном на рис. 32 примере увеличение выживаемости явилось результатом уменьшения массы опухоли в 400 раз (в среднем для рассматриваемой группы). Эту величину можно рассматривать как количественный показатель эффективности циклофосфана в комбинированном лечении рака легкого.

Подобные параметры могут быть использованы также для сравнительной оценки эффективности разных препаратов.

#### 4. Применение факторного анализа для количественной оценки совместного действия комбинируемых препаратов

Наибольший эффект при химиотерапии рака достигается обычно при применении двух и более противоопухолевых препаратов. На практике в настоящее время оптимальные режимы химиотерапии выбираются эмпирически. При этом число возможных сочетаний чрезвычайно велико, и трудно рассчитывать на отыскание объективно оптимального режима. В связи с этим особую важность приобретает возможность строгого определения взаимного действия препаратов как основы оптимизации комплексной химиотерапии.

Для количественной оценки совместного действия диазана и циклофосфамида при лейкемии Р-388 впервые был использован метод факторного анализа [232]. Это дало возможность определить вклад каждого препарата (фактора) в общий конечный результат терапии, а также найти величину, характеризующую взаимодействие факторов ( $\lambda$ ).

Эффективность и взаимодействие факторов можно выразить в аналитическом виде уравнением:

$$\lambda_{k_1 k_2} = \sum_{I=1}^m \left\{ (-1)^q \sum_{i=1}^m \tau_{iI} \right\} \quad (120)$$

где  $k_1=1, 2, \dots, l$ ;  $k_2=1, 2, \dots, l$ ;  $q=1$  или  $2$ ,  $\tau_{ij}$  — продолжительность жизни животных.

Применение факторного анализа позволило выявить при одинаковых показателях активности препаратов различную степень терапевтического синергизма. На рис. 33 экспериментальные результаты представлены в виде эквиэфективных кривых. Точка на плоскости представляет собой результат комбинированного воздействия двух препаратов, взятых в определенных дозах. Цифры на графике показывают величины коэффициентов активности. Интерполируя значения эффективности по экспериментальным точкам, можно рассчитать значения эффективности для других точек и затем построить кривые, на которых каждая точка имеет одно и то же значение эффективности. На рис. 33 представлены эквиэфективные кривые для значений  $\chi$  от 2 до 6.

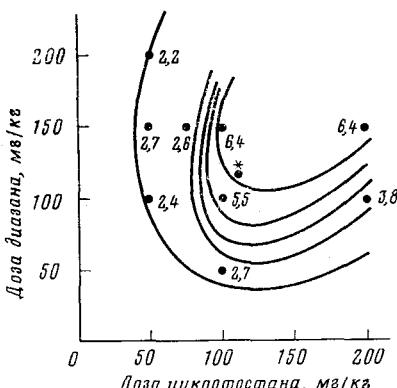


Рис. 33. Эквиэфективные кривые комбинированного воздействия диазаном и циклофосфаном, рассчитанные для значений  $\chi$  от 2 до 6 [240]

Эквиэфективные кривые позволяют определить область максимальной эффективности и оценить оптимум воздействия, т. е. определить минимальные дозы препаратов, достаточные для получения максимального эффекта. Видно, что этим условиям отвечает точка (отмеченная звездочкой), которая соответствует дозе диазана, равной 120 мг/кг, и дозе циклофосфана, равной 110 мг/кг. Действительно, проведенные позже эксперименты показали, что именно при этом наблюдается максимальная эффективность лечения.

Подобный подход к анализу результатов полихимиотерапии открывает возможности для строго обоснованных клинических рекомендаций и позволяет решать проблемы оптимизации комплексной терапии.

### 5. Классификация противоопухолевых препаратов по принципу химической реакционной способности

Синтез веществ с заранее предполагаемыми противоопухолевыми свойствами составляет незначительную долю огромного общемирового объема работы по получению новых химических соединений. В известной мере это является следствием традиционных самоограничений, в результате которых поиск новых эффективных противоопухолевых препаратов осуществляется обычно внутри немногих эмпирически найденных классов химических веществ, таких как алкилирующие агенты, антиметаболиты, антибиотики, гормональные препараты.

По механизму действия эти вещества могут быть разделены на две основные группы — соединения, свойственные или подобные участвующим в метаболических процессах в нормальных или опухолевых клет-

ках (биохимически функционально-активные), и вещества, для которых главную роль играет чисто химическое взаимодействие с молекулами клеток (химически функционально-активные).

Условием наиболее эффективного применения противоопухолевых препаратов обеих групп в большинстве случаев является естественная или искусственно создаваемая повышенная чувствительность к действию препаратов опухолевых клеток по сравнению с нормальными.

**Биохимически функционально-активные препараты.** К биохимически функционально-активным противоопухолевым соединениям следует отнести ферменты (L-аспарагиназа, рибонуклеаза), гормоны (кортизон, преднизолон, тестостерон, диэтилстильбэстрол), некоторые метаболиты из ряда мембранны-активных регуляторов обменных процессов и структурные аналоги метаболитов — антиметаболиты нуклеинового обмена (меркаптопурин, тиогуанин, 5-фторурацил, фторафур, 5-азацитидин и др.), антиметаболиты фолиевого обмена (метотрексат, аминоптерин).

Возможно обнаружение новых эффективных препаратов среди биохимически функционально-активных веществ. Об этом свидетельствует, в частности, неожиданно успешное применение в химиотерапии опухолей синтетических аналогов биоантиоксидантов — ионола, амбунола и др.

**Химически функционально-активные соединения.** Известно, что общее число конкретных веществ, с которыми в тех или иных целях уже имели дело химики, составляет только в области органической химии почти десять миллионов соединений, и нет никаких принципиальных трудностей для того, чтобы еще во много раз увеличить эту цифру.

Общепринятая в настоящее время классификация противоопухолевых препаратов основана на нескольких различных принципах: механизме биологического действия (антиметаболиты, гормоны), источнике получения (антибиотики, алкалоиды, ферменты), химических свойствах (алкилирующие агенты). Большую группу составляют фактически не входящие в классификацию синтетические препараты еще не установленного механизма действия. Такая классификация противоопухолевых препаратов является недостаточной для того, чтобы служить основой рационального планирования синтеза новых препаратов или для выбора потенциальных противоопухолевых средств из огромного числа известных к настоящему времени химических соединений. Между тем с чисто химических позиций можно предложить более систематизированную классификацию, в основу которой положены типы структур и типы химической реакционной способности этих соединений [240]. Действительно, все они могут быть разделены на пять основных групп по характерным для них реакциям:

- 1) электрофильные реакции;
- 2) свободно-радикальные реакции;
- 3) комплексообразование;
- 4) нуклеофильные реакции;
- 5) циклоприсоединение.

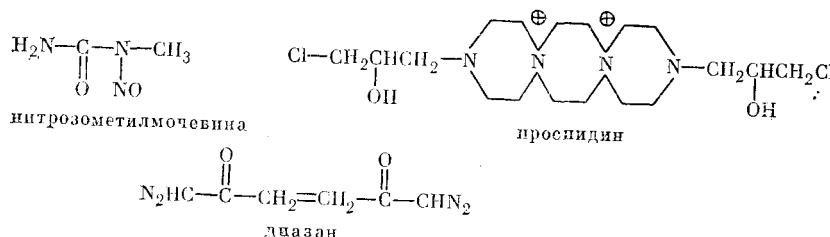
В настоящем разделе химические структуры и механизм действия противоопухолевых средств рассматриваются с точки зрения классификации, основанной на этом принципе.

1) Электрофильные реакции. В современном арсенале эффективных противоопухолевых средств наибольшую часть составляют химические соединения, реагирующие по механизму электрофильных взаимодействий, которые включают образование электрофильных частиц (карбока-

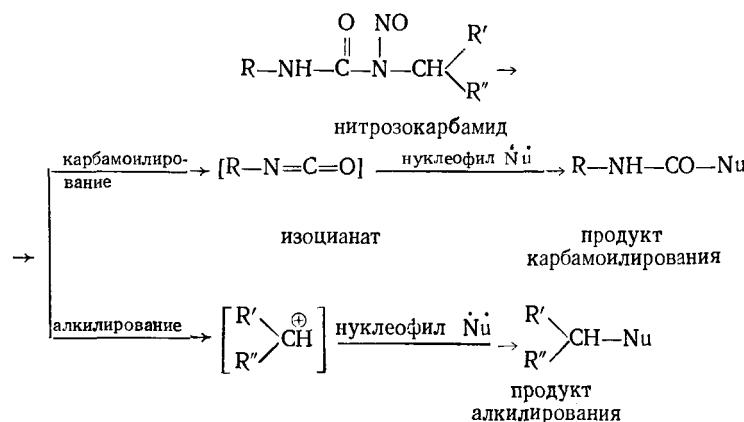
тионов), осуществляющих алкилирование или ацилирование нуклеофильных центров основных химических компонентов клетки.

В качестве алкилирующих агентов *in vivo* выступают  $\beta$ -хлорэтиламины и  $\beta$ -хлорэтилсульфиды, эпоксиды и азиридины, сульфо- и фосфоэфиры, галогенметилкетоны и хлорметиловые эфиры, аммониевые и сульфониевые соединения,  $\beta$ -лактоны, диазокетоны, нитрозокарбамиды.

В табл. 11 приведены структуры наиболее распространенных в практике соединений и образующихся из них карбокатионов. Дальнейший прогресс в области синтеза противоопухолевых препаратов алкилирующего действия связан с нахождением новых типов цитотоксических группировок, а также с модификацией транспортных фрагментов, обеспечивающих избирательность действия препаратов. Недавно были созданы новые эффективные противоопухолевые препараты — нитрозометилмочевина, содержащая в качестве функционально-активной нитрозокарбамидную группировку [231] и проспидин, в котором носителем *бис*- $\beta$ -хлоралкиламинной группы является *спиро*-гетероцикл с четвертичными атомами азота [241], 1,2-бис-диазоацетилэтан (диазан), содержащий два диазоацетильных фрагмента [226]:



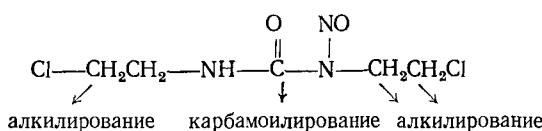
Нитрозометилмочевина, предложенная в 1964 г. как противоопухолевый препарат, и ее гомологи и аналоги, в отличие от других алкилирующих агентов, обладают двойственной электрофильной реакционной способностью, выражющейся не только в алкилирующем, но и в карбамоилирующем действии, что обуславливает особенности механизма биологической активности соединений этого класса:



Хлорэтиламинопроизводные нитрозокарбамидов содержат несколько реакционных центров, в частности, известный препарат BCNU имеет один карбамоилирующий центр и три различных алкилирующих центра:

ТАБЛИЦА II  
Алкилирующие агенты

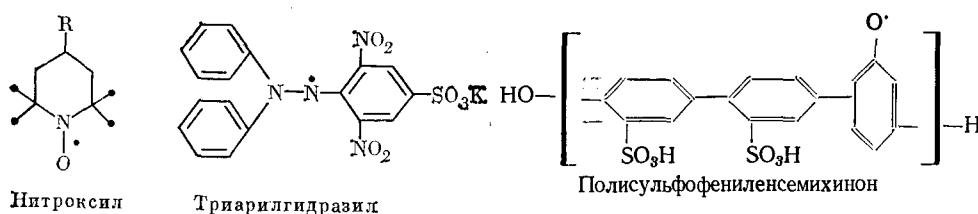
Общая формула	Карбокатионы	Название препарата	R
$R-N\begin{matrix} CH_2CH_2Cl \\   \\ CH_2CH_2Cl \\   \\ CH_2CH_2Cl \end{matrix}$	$\rightarrow [R-N\begin{matrix} CH_2CH_2 \\   \\ CH_2CH_2 \\   \\ CH_2CH_2Cl \end{matrix}]^+$	Эмбихин Хлорбутин Сарколизин Допан Лофенал Циклофосфан Дипин Тиодипин Тиофосфамид Бензотэф Имифос	$CH_3-O$ $HO-C(CH_2)_3-$ $HO-C-CH-CH_2-$ $HN$ $HO-C-CH-NH-C-CH_2-$ $NH$ $-P-N$ $-P-N$ $-P-N$ $-P-$ $\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ C-NH-P \end{matrix}$ $N-P$ $CH_3$ $-(CH_2)_4-$ ; $R' = CH_3$
$R-N\begin{matrix} CH_2 \\   \\ CH_2 \end{matrix}$	$\rightarrow [R-NH-CH_2CH_2]^+$	Миелосан	$NH_2$ $HOOC-CH-CH_2-O-$ $NH_2$
$R-S\begin{matrix} O \\    \\ O \end{matrix}-OCH_2R' \rightarrow [R'-CH_2]^+$		Азасерин	$HOOC-CH-CH_2-CH_2-$ $-CH_2-CH_2-$ $-CH_3$
$R-C\begin{matrix} O \\    \\ O \end{matrix}-CHN_2 \rightarrow [R-C\begin{matrix} O \\    \\ O \end{matrix}-CH_2]^+$		DON Диазаи Нитрозометил- мочевина CCNU BCNU	$-CH_2CH_2Cl$ ; $R' = -$ $-CH_2CH_2Cl$ ; $R' = -CH_2CH_2Cl$
$R'HN-C\begin{matrix} O \\    \\ O \end{matrix}-N-$	$\rightarrow [N-C\begin{matrix} \ddot{\text{O}} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}]^+$		
$-R-$	$\rightarrow [R^{\oplus}]$		



Проспидин также содержит два типа алкилирующих центров — аммонийную и хлоралкильную группировки. При этом ионные центры *спиро*-гетероциклов обеспечивают специфическое связывание препарата с химическими компонентами клетки. Препарат проспидин используется для лечения рака горлани, ретинобластом, папилломатоза верхних дыхательных путей, ангиосаркомы Капоши [242].

2) Свободно-радикальные реакции. Свободно-радикальные реакции составляют заметную часть химических процессов, протекающих в живых системах. Поэтому можно ожидать, что соединения, способные включаться в эти процессы — стабильные радикалы и антирадикальные агенты (ингибиторы) должны обладать физиологической активностью.

Противоопухолевый эффект стабильных свободных радикалов впервые был обнаружен нами в 1964 г. для нитроксилов и триарилгидразилов [243], а затем для полисульфофениленсемихиона [244].



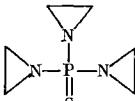
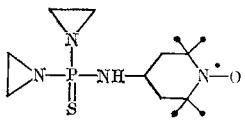
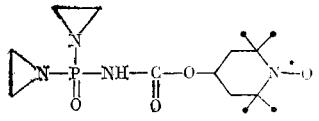
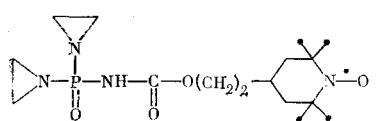
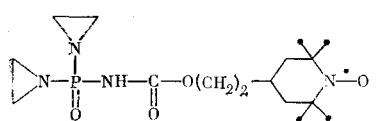
Было также показано радиосенсибилизирующее действие нитроксильных радикалов [225].

Весьма перспективным является использование стабильных радикалов для структурной модификации некоторых известных противоопухолевых препаратов. Синтезированные и изученные к настоящему времени парамагнитные производные тиофосфамида, фосфамида и триэтиленмеламина характеризуются более чем на порядок меньшей, чем у исходных соединений, токсичностью при сохранении или даже увеличении противоопухолевой активности (табл. 12).

Синтез химически полифункциональных противоопухолевых препаратов, включающих стабильный нитроксильный радикал в качественосителя алкилирующей группы, приводит к принципиально новому типу препаратов с комбинированным механизмом действия, которые соединяют в себе свойства веществ с электрофильной реакционной способностью и веществ, участвующих в свободно-радикальных реакциях.

3) Комплексообразование. Большую и разнородную по структуре группу противоопухолевых препаратов составляют комплексообразующие агенты, способные к донорно-акцепторным взаимодействиям различного типа (комплексы с переносом заряда, водородные связи, гидрофобные взаимодействия, металлокомплексы). К этой группе следует отнести многие антибиотики, связывающиеся с азотистыми основаниями ДНК по типу интеркалирующих агентов (антибиотики антрацикли-

ТАБЛИЦА 12  
Противоопухолевая активность парамагнитных аналогов противоопухолевых агентов [240]

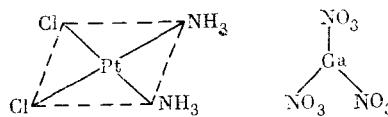
Формула	$LD_{50}^a$ , мг/кг	$\Delta\tau^b$ , % (лейкоз La)	$\chi^*$ (лейкоз La)	Торможение роста опухолей <sup>b</sup> , %			
				КСУ	ЭМШ	АРЭ	S-180
	18	20	0,3	100	100	45	—
Тиофосфамид							
	187	80	0,5	100	100	70	50
Фосфамид							
	15	—	—	65	—	50	—
	150	170	1,0	100%-ное торможение роста опухоли			
	280	80	0,4	100%-ное торможение роста опухоли			

*Обозначения:* а) Доза препарата, при которой из-за его токсичности погибают 50% животных. б) Увеличение средней продолжительности жизни животных. в) КСУ — карциносаркома Уокера 256, ЭМШ — эритромиелоз Швеца, АРЭ — асцитный рак Эрлиха, S-180 — саркома 180.

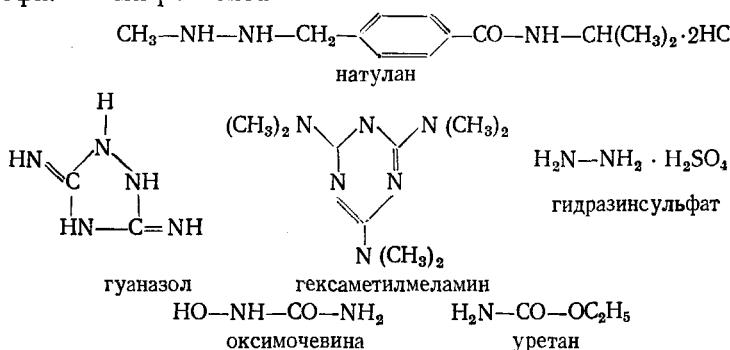
нового ряда — адриамицин, рубомицин, карминомицин, антибиотики из группы ауреоловой кислоты — оливомицин, митрамицин, а также актиномицины). Механизм интеркаляции можно предположить для многих полициклических соединений и ионных форм полигетероциклов (фенотиазины, феноксазины, акридины).

Особую группу противоопухолевых препаратов составляют соли и комплексные соединения металлов (нитрат галлия, комплексы металлов платиновой группы). Механизм их биологического действия обусловлен способностью связываться с информационными биомакромолекулами. Эта область химиотерапии опухолей по существу только начала разваться.

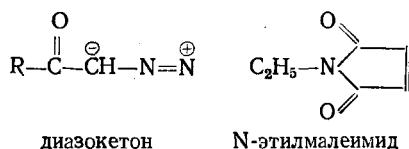
В будущем можно ожидать создания новых противоопухолевых препаратов в ряду моно- и биядерных комплексов различных металлов:



4) Нуклеофильные реакции. Нуклеофильные реакции в качестве реакций, имеющих значение с точки зрения противоопухолевого эффекта, в литературе совершенно не рассматривались. Между тем электрофильные центры металлоферментов, карбонильные и изометиновые группы вполне могут оказываться мишениями препаратов с нуклеофильной реакционной способностью. Действительно, среди противоопухолевых препаратов, которые относят к веществам с различными (или даже не выясненными) механизмами действия, можно выделить производные гидразина, карбамида и азотистые основания, являющиеся сильными нуклеофильными реагентами:



5) Циклоприсоединение. Прямые данные, которые указывали бы на возможность протекания в организме реакций циклоприсоединения с участием противоопухолевых препаратов, в настоящее время отсутствуют. Однако наличие активированных двойных связей во многих метаболитах не исключает реакций Хьюзгена или Дильса — Альдера. К числу противоопухолевых агентов, способных участвовать в этих реакциях, можно отнести N-этилмалеимид и диазокетоны:



Предложенная нами новая классификация препаратов по типам реакционной способности носит более общий характер, чем традиционная, позволяет более детально трактовать химические и биохимические механизмы действия противоопухолевых препаратов, создает предпосылки для рационального планирования их синтеза. В рамках этой классификации хорошо укладываются также препараты с гибридными структурами и соответственно с гибридной реакционной способностью.

## 6. Корреляция между химической структурой и противоопухолевой активностью соединений

Для прогнозирования биологической активности и выбора оптимальных структур противоопухолевых препаратов могут быть использованы квантохимические расчеты. Среди многих способов установления

количественных связей между структурой соединений и их биологической активностью наиболее распространены методы Ханша и Фрильсона [245, 246]. Уравнение Ханша позволяет установить корреляцию между биологической активностью  $A$  и физико-химическими характеристиками вещества:

$$\lg A = \rho\sigma + \alpha\pi^2 + \gamma E_s + B \quad (121)$$

где  $\sigma$  характеризует полярные эффекты в молекуле (в частности, это могут быть константы Гаммета или квантовохимические характеристики электронной структуры),  $E_s$  — стерические факторы (например, константы Тафта),  $\pi$  — распределение препарата в липидно-водной системе ( $\pi = \lg P$ , где  $P$  — коэффициент распределения в системе  $\kappa$ -октанол — вода). Полярные факторы  $\sigma$  находятся в зависимости от распределения электронной плотности в молекуле и индексов свободной валентности на реакционноспособных атомах, что в свою очередь определяет химическую реакционную способность молекул в целом.

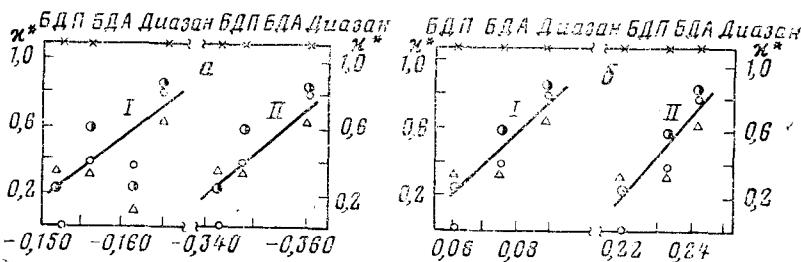


Рис. 34. Корреляция между отрицательными зарядами (а) и индексами свободной валентности (б) атомов кислорода (I) и углерода метиновой группы (II) и противоопухолевой активностью  $\chi^*$  в ряду бис-диазокетонов; БДД — бис-диазоацил, БДП — бис-диазоацилпропан. О — АРЭ, ● — лайкоз La, Δ — саркома 180 [240]

Квантовохимический расчет структуры бис-диазокетонов с применением полуэмпирического метода CNDO/2 [247] показал, что изменение донорных свойств заместителей существенно влияет на распределение электронной плотности в диазокетоновом фрагменте. При этом оказалось, что противоопухолевый эффект коррелирует с зарядами на атомах С и О и индексами Виберга, а также с константами Гаммета  $\sigma$ , значениями энергий высших занятых орбиталей  $E_{\text{взмо}}$  и низших свободных молекулярных орбиталей  $E_{\text{нсмо}}$  (рис. 34).

### 7. Свободные радикалы и опухолевый рост. Ингибиторы-антиоксиданты как антиканцерогенные и противоопухолевые препараты

Немногим более двух десятилетий назад нами были высказаны соображения о возможности проявления биофизических сдвигов, связанных с изменениями содержания свободных радикалов в тканях при различных патологических состояниях (злокачественный рост, лучевое поражение, действие токсических веществ).

Парамагнитные центры — свободные радикалы (СР) и комплексы переходных металлов (Mn, Fe, Mo и др.) — обнаружены в настоящее время во многих тканях животных и растительных организмов при их нормальном функционировании, и установлена их природа. На рис. 35 показан характерный спектр ЭПР, который регистрируется в клетках

печени. Узкий синглет ЭПР с  $g$ -фактором, 2,003<sup>4</sup> соответствует свободным радикалам семихионного типа, наблюдающимся во многих других органах и тканях. Ответственными за этот сигнал являются в основном флавины в полуокисленном состоянии и семихионная форма убихинонов, выполняющих роль переносчиков электронов в дыхательной и энергетической цепи митохондрий.

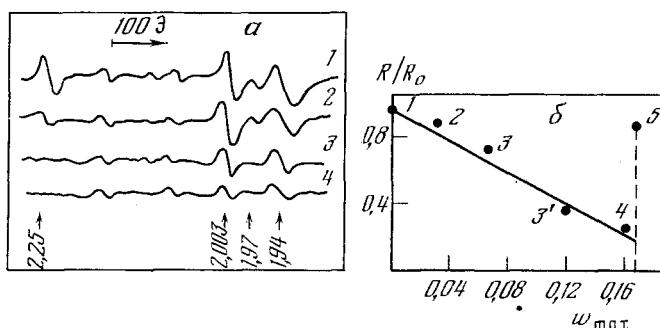


Рис. 35. Парамагнитные центры в тканях нормальной печени и перевиваемых гепатом; *а* — спектры ЭПР замороженных образцов тканей нормальной печени (1), minimально отклоненной гепатомы 46 (2) и быстро растущих гепатом 60 и 22а (3, 4); *б* — относительное содержание свободных радикалов в нормальной ( $R/R_0=1,0$ ) и регенерирующей печени (5), а также гепатомах с разной скоростью роста [226]

Сигнал ЭПР флавиновых радикалов в тканях имеет полуширину 14—15 Э [248—249]; для радикалов убихинона  $\Delta H=10—11$  Э [250]. В зависимости от соотношения количества флавиновых, убихиноновых и других свободных радикалов полуширина сигнала ЭПР ткани может изменяться от 10 до 16 Э.

Сигнал с  $g=1,94$  обусловлен комплексами железа с серусодержащими соединениями, находящимися в митохондриях. Гемовое железо цитохрома Р-450 в микросомах в низкоспиновом состоянии дает анизотропный сигнал с  $g=1,91; 2,25; 2,42$ , компонента с  $g=2,25$  наиболее интенсивна. Может наблюдаться также сигнал с  $g=1,97$ , обусловленный соединениями молибдена ксантинооксидазы и сульфатредуктазы.

Естественно ожидать, что при развитии патологических процессов в организме содержание свободных радикалов и других парамагнитных центров может отличаться от нормы, и могут появляться сигналы ЭПР, не свойственные организму в норме. Действительно, при многих патологических процессах, таких как лучевое поражение, рак, вирусное заболевание, стрессовые воздействия на организм (гипоксия, гипероксия и др.), меняется содержание в тканях свободных радикалов ( $g=2,003$ ) и других парамагнитных центров и появляются новые сигналы, например сигнал с  $g=2,03$  [251—253], триплетный сигнал с центром при  $g=2,007$  [254, 255].

Междун интенсивностью отдельных сигналов в спектрах ЭПР и уровнем метаболической активности тканей обнаружена количественная взаимосвязь [256]. Это послужило основой для изучения кинетических закономерностей изменения парамагнитных свойств органов и тканей при канцерогенезе и росте опухолей. Изменение содержания парамагнитных центров в опухоли является одной из физико-химических характеристик опухолевого роста.

<sup>4</sup> В некоторых работах для  $g$ -фактора сигнала свободных радикалов сообщается иное значение (до 2,005).

Во всех случаях (около 25 экспериментальных опухолей) кинетические кривые изменения содержания свободных радикалов в опухоли имеют максимум, наблюдаемый вблизи точки наибольшей скорости роста опухоли [257]. В качестве примера можно рассмотреть кривую 1 на рис. 36, отражающую закономерность изменения количества радикалов в экспериментальной опухоли (аденокарцинома 755) на 4—12-е сутки ее развития (спектры ЭПР зарегистрированы при температуре 77 К).

Рис. 36. Изменение содержания свободных радикалов ( $1, 1', 1''$ ) в ткани опухоли и веса опухоли ( $2, 2', 2''$ ) в процессе роста ( $1, 2$ ), регрессии ( $1', 2'$ ), при действии ТиоТЭФ (200 мг/кг) и рецидива ( $1'', 2''$ ) аденокарциномы 755 мышей. Стрелкой показан момент введения ТиоФЭФ ( $1$  — амплитуда сигнала с  $g = 2,00$  в спектре ЭПР)

Рис. 37. Изменение содержания свободных радикалов ( $g = 2,003$ ) в печени крыс при канцерогенезе, вызванном диэтилнитрозамином (а) и при действии токсических агентов (б) [226]: 1 — окисленного подсолнечного масла; 2 — бензола; 3 — ДДТ

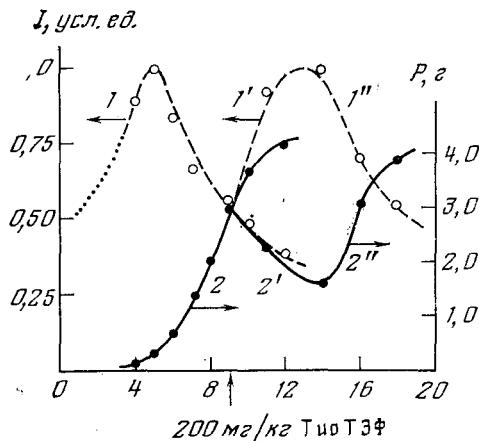


Рис. 36

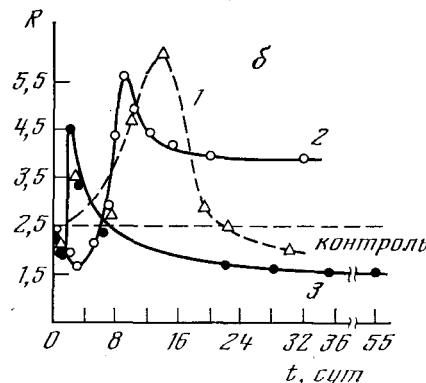
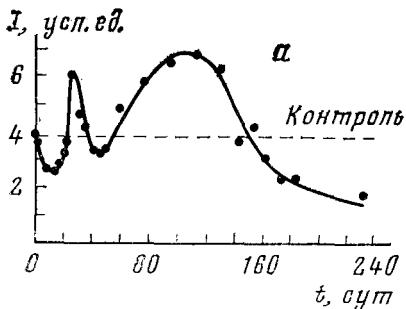


Рис. 37

С учетом значения концентрации радикалов в опухолевой ткани на 9-е сутки, когда производится трансплантация опухоли, можно предположить, что в первые трое суток после перевивки происходит увеличение содержания свободных радикалов (показано точками) до наблюдаемых на 4—5-е сутки максимальных значений. Очевидно, экстремальная форма кинетических кривых изменения содержания радикалов определяется закономерными биофизическими изменениями при злокачественном росте. В развивающихся опухолях содержание свободных радикалов значительно (иногда в 2—3 раза) ниже нормы.

Процесс развития и роста злокачественных опухолей вызывает направленные биохимические изменения в различных органах и тканях животного-опухоленосителя. В частности, снижение функциональной активности печени при росте перевиваемых опухолей находит отраже-

ние в уменьшении концентрации парамагнитных металлокомплексных и свободно-радикальных центров относительно нормы. Для шести видов экспериментальных перевиваемых лейкозов показано, что содержание радикалов в печени мышей остается на уровне нормы в латентном периоде развития лейкозного процесса, а затем снижается [258].

При химиотерапии опухолей в спектрах ЭПР опухолевых клеток и органов опухоленосителей наблюдается увеличение интенсивности сигналов ЭПР, соответствующее величине противоопухолевого эффекта. Такие данные были получены, например, при действии диазана на лейкоз La, дибутирил-цАМФ на гепатому 46, тиофосфамида на меланому B-16. Наблюдавшееся при этом увеличение интенсивности сигналов в спектрах ЭПР связано, вероятно, с ростом метаболической активности тканей.

При химиотерапии циклофосфаном аденокарциномы 755 на стадии регрессии опухоли регистрировалось увеличение интенсивности (на 30—40%) и полуширины ( $\Delta H = 10$  Э до  $\Delta H = 12-13$  Э) сигнала свободных радикалов, при последующем рецидиве опухоли наблюдался обратный эффект (см. рис. 36). Это может быть объяснено изменениями соотношения парамагнитных форм флавина и убихинона и их различным вкладом в регистрируемый сигнал ЭПР опухолевой ткани [259]. Аналогичный результат был получен и на клиническом материале: при терапии рака прямой кишки уменьшение размера опухоли сопровождалось увеличением интенсивности сигнала ЭПР свободных радикалов в образцах.

Таким образом, исследование кинетики изменения парамагнитных свойств тканей может быть использовано для изучения развития опухолей и для оценки эффективности терапии.

Свободно-радикальные сдвиги обнаружены также при кинетическом изучении парамагнитных свойств тканей животных в процессе химического канцерогенеза. На рис. 37 видно, что в печени крыс в процессе злокачественного перерождения под действием диэтилнитрозамина (ДЭНА) имеют место сложные стадийные изменения содержания свободных радикалов [251]. Аналогичные кривые получены при канцерогенезе под действием других канцерогенов: диметиламиноазобензола (ДАБ) [260], 3,4-бензпирена [261] и тефлона [262].

Изучение кинетики изменения концентрации радикалов в тканях и клетках в процессе вирусного, химического и спонтанного канцерогенеза позволило обнаружить много общих черт несмотря на различную природу вызывающих этот процесс агентов, и высказать предположение о природе этих сдвигов. Наиболее характерной особенностью является наличие максимума на кривых содержания свободных радикалов в тканях в начальный период канцерогенеза независимо от вида, пола, возраста животных, от типа злокачественно перерождающихся клеток и от условий эксперимента.

Аналогичный максимум содержания радикала в тканях печени обнаружен при действии на животных неканцерогенных токсичных веществ — бензола, ДДТ, окисленного подсолнечного масла (рис. 37 б). Очевидно, наблюдаемый максимум связан с неспецифической ответной реакцией организма на введение токсичного соединения.

Свободно-радикальные сдвиги, наблюдавшиеся в печени, а также в мозге животных при действии токсических веществ могут служить мерой воздействия на организм тех или иных агентов окружающей среды.

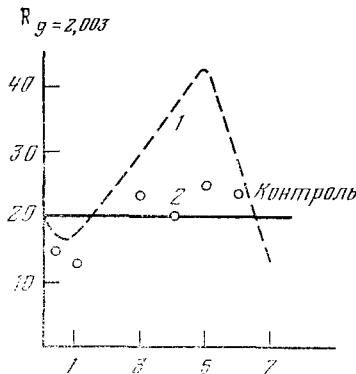
Представление о существенной роли свободно-радикальных сдвигов в процессе опухолевого роста и канцерогенеза легло в основу предположения о том, что малотоксичные ингибиторы, тормозящие развитие радикальных процессов, могут являться эффективными антиканцероген-

ными средствами. Многочисленные эксперименты показали, что известный ингибитор радикальных процессов и противоопухолевый препарат 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (дибуонол) действительно обладает эффективным антиканцерогенным действием. В работе [263] опухоли печени крыс вызывали путем включения в рацион диметиламинонбензола (ДАБ). При действии ДАБ в течение 90 дней опухоли возникали у 90% животных. В случае добавки в пищу одновременно с канцерогеном 0,3 масс.% ионола опухоли не развивались даже после 150 дней действия ДАБ. Предопухолевые изменения в печени животных полностью отсутствовали.

Установленное нами антиканцерогенное действие ингибиторов радикальных процессов было подтверждено другими авторами [264, 265].

Молекулярные аспекты этой весьма важной проблемы изучены в нашей работе [260]. Обнаружено, что введение ионола совместно с канцерогеном предотвращает увеличение концентрации свободных радикалов на начальной стадии действия канцерогена, сохраняя ее на уровне, близком к соответствующему уровню в нормальной ткани печени (рис. 38). Опухоли у животных, получивших 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол, не возникают в течение более 12 месяцев наблюдения.

Рис. 38. Изменение концентрации свободных радикалов в печени крыс при действии ДАБ (1) и при совместном действии ДАБ и ионола (2) [226]



Полученные экспериментальные результаты позволяют ставить вопрос о разработке методов профилактики злокачественных заболеваний.

### 8. Антиокислительная активность липидов нормальных и опухолевых тканей и химиотерапия

Около двух десятилетий назад в биохимию опухолей вошло понятие антиокислительной активности (АОА) липидов тканей, характеризующее участие в метаболических процессах биоантоксидантов [266].

Величина АOA (в мл·ч/г) определяется по способности липидных фракций тормозить окисление стандартного субстрата, например метилолеата, который окисляется с удобной для измерений скоростью уже при физиологических температурах.

$$(AOA) = \frac{\tau - \tau_{станд}}{P} \quad (122)$$

где  $\tau$  и  $\tau_{станд}$  — времена достижения одной и той же степени окисления субстрата с липидной фракцией и стандартного субстрата,  $P$  — навеска липидной фракции. Величина АOA весьма чувствительна к различным нормальным физиологическим и патологическим состояниям организма, а также к действию физических и химических факторов.

Рост перевиваемых опухолей сопровождается изменением АОА липидных фракций тканей и органов животных-опухоленосителей и формирующихся опухолевых тканей по сравнению с нормой (для органов) и с начальной величиной АОА перевиваемого материала [267, 268]. Это изменение как функция времени развития опухолевого процесса имеет экстремальный характер. При успешной химиотерапии с замедлением роста опухолей замедляется также рост АОА. Это может быть использовано для контроля за ходом лечения.

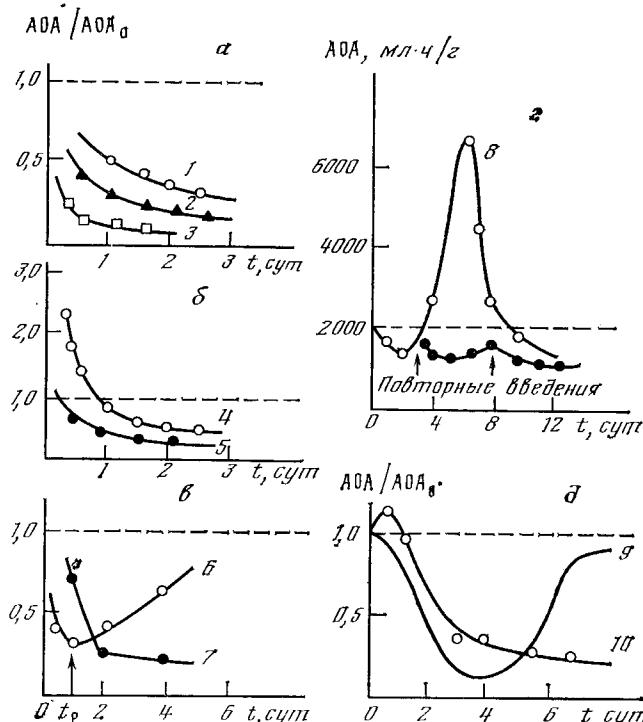


Рис. 39. Влияние различных препаратов (*а* — алкилирующие агенты, *в* — антиметаболиты, *г* — гормоны, *д* — физические факторы) на АОА липидов печени здоровых животных: 1 — ТиоТЭФ; 2 — фенилуксусная кислота; 3 — миелосан, сарколизин, спиразидин; 4 — антиоксидант; 5 — нитрозометилмочевина; 6 — б-меркаптопурин, 7 — 5-фторурацил, 8 — адреналин, 9 — облучение дозой 450 р; 10 — холод; горизонтальной пунктирной линией показано значение АОА в норме;  $t_p$  — рекомендуемый момент для повторного введения [240].

К важным выводам приводят изучение изменений АОА тканей животных при воздействии химических и физических факторов. Все эффективные противоопухолевые препараты при введении здоровым животным снижают АОА по сравнению с нормальным уровнем [269] (рис. 39).

Этот эффект наблюдается для всех алкилирующих соединений и синтетических антиоксидантов при применении их в дозах, обеспечивающих противоопухолевое действие, гормонов и антиметаболитов. В случае гормонов эффект подавления АОА спустя некоторое время уступает место росту величины АОА, которому в химиотерапевтических опытах соответствует ускорение опухолевого роста. Однако повторное введение этих препаратов, обеспечивающее поддержание уровня АОА ниже нормы,

приводит к сохранению противоопухолевого действия. Эти наблюдения находятся в полном согласии с клиническими данными по применению гормонов и антиметаболитов в качестве противоопухолевых средств. Неспецифические воздействия, такие как рентгеновское облучение и стресс, также приводят к падению АОА и соответствующему противоопухолевому эффекту.

На модели перевиваемого лейкоза La была установлена обратная корреляция между противоопухолевым действием и величиной

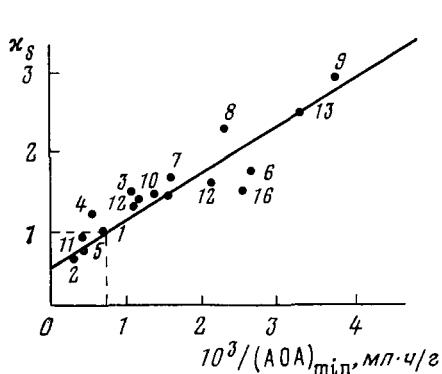


Рис. 40

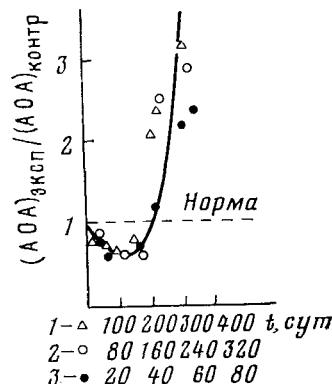


Рис. 41

Рис. 40. Зависимость коэффициента торможения  $x_s$  перевиваемого лейкоза La от обратной величины минимальной АОА липидов при действии противоопухолевых препаратов и других воздействиях [268]

Рис. 41. Изменение АОА липидов печени мышей при канцерогенном воздействии: 1 — орто-аминоазотолуол; 2 — г-облучение; 3 — 3,4-бензпирен [268]

$(AOA)_{min}$  — наименьшим значением АОА, которое может быть достигнуто при данном противоопухолевом воздействии (рис. 40). На основе этой корреляции может быть разработан новый принцип скрининга противоопухолевых препаратов, в котором для определения эффективности используются здоровые животные.

Изучение антиокислительных свойств тканей можно использовать и для рационального подбора препаратов, обладающих антиканцерогенными свойствами. Изменение АОА тканей при канцерогенезе соответствует морфологическим стадиям канцерогенеза (рис. 41) [271]. Показано, что на стадии понижения АОА антиканцерогенной активностью обладают препараты, увеличивающие АОА до значений, близких к норме; в более поздние сроки канцерогенеза необходимо уменьшить АОА [271, 272]. Таким образом, для данной стадии канцерогенеза тест АОА дает возможность установить дозу, в которой антиоксидант будет оказывать действие, замедляющее канцерогенез.

## 9. Кинетические аспекты старения живых организмов.

### Физико-химические принципы увеличения продолжительности жизни

Старение человека представляет собой одну из наиболее драматических закономерностей природы. Разнообразные процессы в живом организме осуществляются в открытых гетерофазных химических системах при воздействии многочисленных химических и физических факторов. Многие из нежелательных и «вредных» явлений в области химии

также называются процессами старения. Таковы, например, рассмотренные выше процессы старения полимеров и изделий из них, порча пищевых продуктов и лекарственных препаратов и т. п. Большое число аналогичных по своим механизмам элементарных процессов — молекулярных, ионных, свободнорадикальных, осуществляется как при старении «неживых» химических систем, так и при старении живых организмов. Весь опыт, приобретенный химической кинетикой по управлению химическими реакциями, следует разумно использовать в целях торможения и подавления процессов старения живых организмов.

Для измерения скорости старения индивидуальных организмов в генетологии пока нет единого принятого метода, хотя и были предложены различные способы определения «биологического возраста». Вместо этого обычно пользуются статистическими показателями старения, которые относятся к группе сходных особей. Старение приводит прежде всего к тому, что вероятность гибели в предстоящем интервале времени (году, месяцу и т. п.) с возрастом увеличивается. Поэтому основные статистические показатели старения заложены в кривой выживания. Кривые выживания (или выживаемости)  $P(t)$  — это функция, дающая зависимость доли выживших организмов  $P$  от их возраста  $t$ . Из кривой выживания можно извлечь основные показатели смертности, такие как  $dP/dt$  — скорость смертности и величину  $R_m = \frac{1}{P} \frac{dP}{dt}$ , которую принято называть силой, интенсивностью или показателем смертности. При отсутствии старения  $R_m = \text{const}$ , т. е. не зависит от возраста; процессы старения проявляются в том, что величина  $R_m$  увеличивается с возрастом. Кривая выживания дает также и другие показатели, такие как средняя и максимальная продолжительность жизни, средняя продолжительность предстоящей жизни и др. [239].

Кривые выживания имеют обычно сложную S-образную форму. Для людей и некоторых лабораторных животных их можно аппроксимировать, например, эмпирической формулой Гомпертца — Мейкхема:

$$R_m = A + R_0 e^{-\alpha t} \quad (123)$$

где  $A$ ,  $R_0$  и  $\alpha$  — постоянные параметры. Для лабораторных животных используются и другие эмпирические формулы.

Применение для обработки этих данных «пробит»-метода [273] позволяет представить кривую выживания в виде прямой, отсекающей на оси времени отрезок, равный возрасту животных при 50%-ной смертности («медиана»); из наклона прямой может быть определена средняя скорость смертности в процентах [274]. Такой способ представления данных особенно нагляден в тех случаях, когда посредством какого-либо воздействия в ходе опыта изменяется скорость процесса старения, как это будет показано ниже (см. далее рис. 43).

В случае эффективных воздействий, приводящих к увеличению продолжительности жизни животных и изменению тех или иных параметров, кривые выживания подопытной группы могут отличаться по форме от кривых для контрольной группы. Группу животных, которую берут для установления кривой выживания, в первом приближении можно разделить на две подгруппы: «короткожителей» и «долгожителей». Геропротекторы могут по-разному влиять на эти подгруппы, и в соответствии с этим будет различным характер изменения суммарных кривых выживания [275].

I. Если длительность жизни всех членов группы возрастает на одну и ту же величину, увеличивается средняя и максимальная продолжи-

тельность жизни, кривая выживания смещается вправо параллельно самой себе (рис. 42а). Скорость смертности при этом может не меняться.

II. Воздействие может уменьшать скорость смертности в группе «долгожителей». В этом случае средняя и максимальная продолжительность жизни также возрастают, кривая выживания будет иметь вид, показанный на рис. 42б.

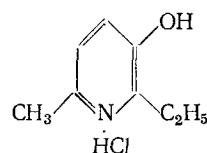
III. Если удлиняется время жизни короткоживущей подгруппы, а величина максимальной продолжительности жизни не меняется, кривые имеют вид, приведенный на рис. 42в. Скорость смертности при этом возрастает, но средняя продолжительность жизни тем не менее увеличивается.

Предположение о делении подопытной группы на две подгруппы может служить основанием для классификации эффективных воздействий, увеличивающих время жизни животных.

Многочисленные данные, свидетельствующие об участии свободных радикалов в процессах старения, позволили предположить, что ингибиторы-антиоксиданты должны оказывать профилактическое и терапевтическое действие и увеличивать время жизни организмов. Предотвращая развитие разного рода патологических процессов, антиоксиданты могут способствовать снижению количества повреждений в организмах и тем самым препятствовать старению.

Харманом [276] обнаружено, что добавление в пищу известного ингибитора радикальных процессов ионола (2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенола) увеличивает время жизни мышей в среднем на 40%. 2-Меркаптоэтаноламин, бутилгидроксианизол и цистеин дают несколько меньшее увеличение; результат зависит от породы животных. В работе [277] показано, что введение в пищу антиоксиданта сантохина также увеличивает продолжительность жизни мышей. При этом длительность жизни животных не превышает максимально известную для мышей этой линии в оптимальных условиях.

Увеличение длительности жизни лабораторных животных вызывает также малотоксичный водорастворимый антиоксидант хлоргидрат 2-этил-6-метил-3-оксипиридинина, структурный аналог витамина В<sub>6</sub> [278—280].



Мыши SHK и С3НА получали геропротектор, начиная с двухмесячного возраста. В опытах с двухмесячными животными SHK (рис. 43а) наблюдалось удлинение латентного периода на кривой выживания (времени достижения 10%ной смертности) и возрастание максимальной продолжительности жизни с 25,4 мес. в контроле до 29 мес. при воздействии геропротектора. При этом вся кривая выживания параллельно перемещалась вправо. Средняя продолжительность жизни увеличилась до  $17,8 \pm 0,6$  мес. по сравнению с  $13,7 \pm 0,5$  мес. в контроле. В результате пробит-трансформации для контрольной и подопытной групп получены параллельные прямые. Определенная по ним скорость смертности составляет  $6,2\% \text{ мес.}^{-1}$ .

Иные результаты получены для двухмесячных мышей линии С3НА (рис. 43б). Средняя продолжительность жизни в опыте достигает  $27,05 \pm 0,80$  мес., максимальная — 41,2 мес. по сравнению с  $21,90 \pm 0,75$  и

32 мес. соответственно, в контроле. На прямой 2, полученной путем пробит-трансформации, наблюдается излом в области 16 мес. Скорость смертности уменьшается до 3,7 мес.<sup>-1</sup> по сравнению с 4,7% мес.<sup>-1</sup> для контрольной группы.

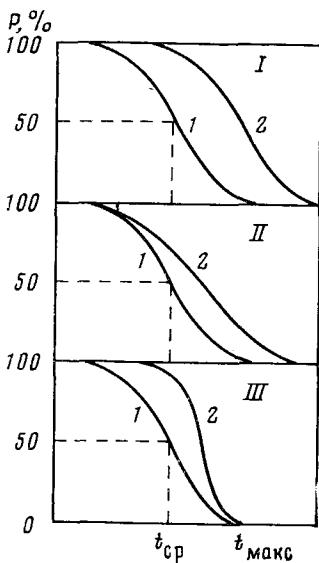


Рис. 42

Рис. 42. Различные типы изменения кривой выживания, наблюдаемые в эксперименте при действии на организм агентами, уменьшающими скорость старения: 1 — контроль, 2 — действие геропротектора [275]

Рис. 43. Влияние хлоргидрата 2-этил-6-метил-8-оксипиридинина на продолжительность жизни мышей SHK (A) и СЗНА (Б). Воздействие начато в возрасте 2 мес.; а — кривые выживания, б — пробит-трансформация, 1 и 2 — контрольная и подопытная группы соответственно [279, 280]

Сравнение экспериментальных данных с приведенным выше анализом формы кривых выживания (см. рис. 42) показывает, что характер действия хлоргидрата 2-этил-6-метил-3-оксипиридинина зависит от линии животных. Действие геропротектора в опытах с двухмесячными мышами SHK можно отнести к типу 1, так как он оказывает одинаковое влияние на всех членов популяции. В случае двухмесячных мышей линии СЗНА наблюдается воздействие типа 2, когда уменьшается скорость смертности долгоживущей части популяции.

Обнаружено также достоверное влияние хлоргидрата 2-этил-6-метил-3-оксипиридинина на процесс старения мух дрозофилы. Эффективность геропротектора зависит от его концентрации, стадии развития дрозофилы и возраста мух в начале опыта [281].

Особый интерес представляют опыты по применению геропротектора только в личиночной стадии. Оказалось, что при этом наблюдается

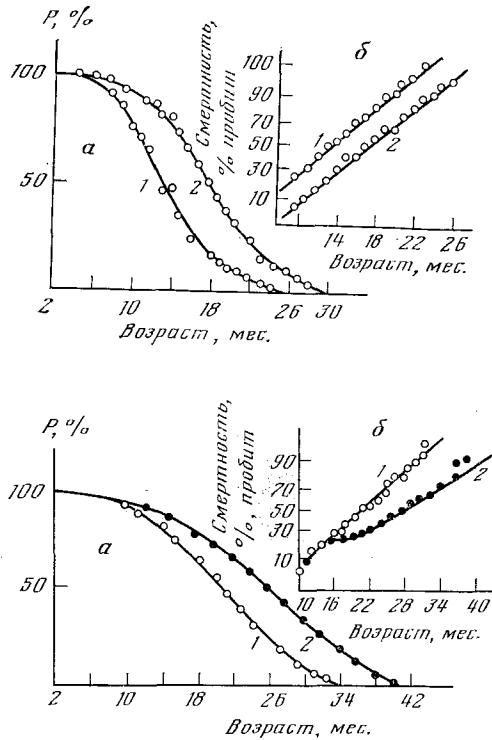


Рис. 43

увеличение продолжительности жизни взрослых мух. Предполагается, что в тех тканях личинки, из которых формируются органы взрослых мух (нервная ткань, имагинальные диски), накапливаются повреждения, приводящие затем к старению. Уменьшая с помощью геропротектора скорость накопления этих повреждений в личиночном периоде можно замедлить скорость старения взрослых особей. Возможно, «память» о геропротекторном действии сохраняют молекулы ДНК.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности кинетических подходов к изучению старения и о широких возможностях, которые открывает в геронтологии применение антиоксидантов как геропротекторов.

\* \* \*

В статье рассмотрены лишь немногие примеры успешного применения методов и представлений химической кинетики в различных областях химии и биологии. Несомненно, что химическая кинетика будет вносить все больший вклад в решение теоретических и практических задач современной химии, химической технологии, биологии и медицины.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Семенов Н. Н. Цепные реакции. Л.: Госхимтехиздат, 1934, 555 с.
2. Семенов Н. Н. О некоторых проблемах химической кинетики и реакционной способности. М.: Изд-во АН СССР, 1958, 686 с.
3. Эмануэль Н. М., Денисов Е. Т., Майзус З. К. Цепные реакции окисления углеводородов в жидкой фазе. М.: Наука, 1965, 375 с.
4. Эмануэль Н. М. Вестник АН СССР, 1964, № 5, с. 65.
5. Шувалов В. Ф., Лебедев Я. С., Цепалов В. Ф., Шляпинтох В. Я. Ж. физ. химии, 1964, т. 38, с. 1297.
6. Лебедев Я. С., Цепалов В. Ф., Шляпинтох В. Я. ДАН СССР, 1961, т. 139, с. 1409.
7. Thomas J. R. J. Am. Chem. Soc., 1963, v. 85, p. 591.
8. Денисов Е. Т. ДАН СССР, 1960, т. 130, с. 1055.
9. Денисов Е. Т. Кинетика и катализ, 1963, № 4, с. 53.
10. Денисов Е. Т. ДАН СССР, 1961, т. 141, с. 131.
11. Майзус З. К., Эмануэль Н. М., Яковлева В. Н. Там же, 1962, т. 143, с. 366.
12. Carlson D. J., Robb J. C. Trans. Faraday Soc., 1966, v. 62, p. 3403.
13. Заиков Г. Е., Майзус З. К., Эмануэль Н. М. Нефтехимия, 1964, т. 14, с. 91.
14. Денисова Л. Н., Денисов Е. Т., Метелица Д. И. Изв. АН СССР, сер. хим., 1969, с. 1657.
15. Денисова Л. Н., Денисов Е. Т. Кинетика и катализ, 1969, т. 10, с. 1244.
16. Кнорре Д. Г., Майзус З. К., Эмануэль Н. М. ДАН СССР, 1958, т. 123, с. 123.
17. Майзус З. К., Скибиди И. П., Эмануэль Н. М. Там же, 1960, т. 131, с. 880.
18. Привалова Л. Г., Майзус З. К., Эмануэль Н. М. Там же, 1965, т. 161, с. 1135.
19. Эмануэль Н. М. Изв. АН СССР, сер. хим., 1974, с. 1056.
20. Mayo F. R., Miller A. A., Russel G. A. J. Am. Chem. Soc., 1958, v. 50, p. 2500.
21. Рубайло В. Л., Гагарина А. Б., Эмануэль Н. М. ДАН СССР, 1975, т. 224, с. 642; т. 224, с. 883.
22. Рубайло В. Л. Дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. М.: Ин-т химической физики АН СССР, 1978.
23. Некипелова Т. Д., Гагарина А. Б. ДАН СССР, 1976, т. 226, с. 626; т. 231, с. 392.
24. Некипелова Т. Д., Гагарина А. Б., Эмануэль Н. М. Изв. АН СССР, сер. хим., 1979, с. 734.
25. Некипелова Т. Д., Гагарина А. Б., Эмануэль Н. М. ДАН СССР, 1978, т. 238, с. 392, с. 630.
26. Некипелова Т. Д., Малкин Я. Н., Кузьмин В. А. Изв. АН СССР, сер. хим., 1980, с. 80.
27. Майзус З. К., Эмануэль Н. М., Яковлева В. Н. ДАН СССР, 1960, т. 131, с. 351.
28. Скибиди И. П., Майзус З. К., Эмануэль Н. М. Нефтехимия, 1964, т. 4, с. 82.
29. Кнорре Д. Г., Майзус З. К., Эмануэль Н. М. ДАН СССР, 1957, т. 112, с. 457.
30. Скибиди И. П., Майзус З. К., Эмануэль Н. М. Там же, 1963, т. 149, с. 1111.
31. Заиков Г. Е., Майзус З. К. Изв. АН СССР, сер. хим., 1962, с. 1175.
32. Блюмберг Э. А., Заиков Г. Е., Майзус З. К., Эмануэль Н. М. Кинетика и катализ, 1960, т. 1, с. 510.
33. Заиков Г. Е., Майзус З. К. Кинетика и катализ, 1962, т. 3, с. 846.
34. Заиков Г. Е., Майзус З. К. ДАН СССР, 1965, т. 150, с. 116.

35. Эмануэль Н. М., Заиков Г. Е., Майзус З. К. Роль среды в радикально-цепных реакциях окисления органических соединений. М.: Наука, 1973.
36. Howard I. A. In: *Adv. Free Radical Chemistry*, London — Colchester, Acad. press, 1972, v. 4, p. 49.
37. Nangia P. S., Benson S. W. *Intern. J. Chem. Kinetics*, 1980, v. 12, p. 29, 43.
38. Russell G. A. *Chem. Ind.*, 1956, v. 49, p. 1483.
39. Russell G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, v. 79, p. 3871.
40. Mill T., Mayo F., Richardson H., Irwin K., Allara D. L. *Ibid.*, 1972, v. 94, p. 6802.
41. Беляков В. А., Васильев Р. Ф., Федорова Г. Ф. *ДАН СССР*, 1978, т. 239, с. 344.
42. Шляпинтох В. Я., Карпухин О. Н., Постников Л. М., Захаров И. В., Вичутинский А. А., Цепалов В. Ф. Хемилюминесцентные методы исследования медленных химических процессов. М.: Наука, 1966, с. 299.
43. Беляков В. А., Рафиковна В. С. *Изв. АН СССР*, сер. хим., 1974, с. 2445.
44. Rafikova V. S., Maizus Z. K., Skibida I. P., Volkov R. N. *Int. J. Chem. Kinet.*, 1981, v. 13, p. 111.
45. Евтеева Н. М., Гагарина А. Б., Эмануэль Н. М. *ДАН СССР*, 1975, т. 224, с. 365.
46. Евтеева Н. М., Гагарина А. Б. Там же, 1979, т. 249, с. 637.
47. Евтеева Н. М., Гагарина А. Б. *Изв. АН СССР*, сер. хим., 1980, с. 2715.
48. Гагарина А. Б., Касацкина О. Т., Эмануэль Н. М. *ДАН СССР*, 1970, т. 195, с. 387.
49. Рубайло В. Л., Гагарина А. Б., Эмануэль Н. М. Там же, 1973, т. 213, с. 151; 1975, т. 225, с. 875, с. 617, с. 1111.
50. Gagarina A. B., Danóczy E., Emanuel N. M., Gal D. *Magyar kém. Fol.*, 1979, B, 85, S. 529.
51. Некипелова Т. Д., Гагарина А. Б., Эмануэль Н. М. *ДАН СССР*, 1971, т. 197, с. 865.
52. Заиков Г. Е., Майзус З. К., Эмануэль Н. М. Там же, 1962, с. 140, с. 405.
53. Russell G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, v. 77, p. 4583.
54. Ingles I. A., Melville H. W. *Proc. Roy. Soc.*, 1953, v. 218A, p. 163.
55. Цепалов В. Ф., Шляпинтох В. Я., Чжоу Пэй-Хуан. *Ж. физ. химии*. 1964, т. 38, с. 52.
56. Rouchaud J. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1966, v. 75, p. 744.
57. Middleton B. S., Ingold K. U. *Canad. J. Chem.*, 1967, v. 45, p. 191.
58. Рафиковна В. С., Брин Э. Ф., Скибиды И. П. Кинетика и катализ, 1971, т. 12, с. 1374.
59. Рафиковна В. С., Скибиды И. П., Майзус З. К. *Изв. АН СССР*, сер. хим., 1972, с. 2368.
60. Рафиковна В. С., Скибиды И. П., Майзус З. К., Эмануэль Н. М. *ДАН СССР*, 1968, т. 182, с. 357.
61. Рафиковна В. С., Скибиды И. П., Майзус З. К. *Изв. АН СССР*, сер. хим., 1969, с. 1360.
62. Рафиковна В. С., Майзус З. К., Скибиды И. П. *ДАН СССР*, 1971, т. 191, с. 1137.
63. Онейда И. А., Скибиды И. П. *Теор. и эксп. химия*, 1975, т. 11, с. 2368.
64. Эмануэль Н. М., Блюмберг Э. А., Валов П. И., Иванюков Д. В., Нориков Ю. Д. Авт. свид. СССР 172296 от 26.03.1962 г.; Бюлл. изобр., 1965, № 13.
65. Блюмберг Э. А., Валов П. И., Нориков Ю. Д., Эмануэль Н. М. *ДАН СССР*, 1966, т. 167, с. 579.
66. Валов П. И., Блюмберг Э. А., Эмануэль Н. М. *Изв. АН СССР*, сер. хим., 1966, с. 1334.
67. Прилежаев Н. А. *ЖРФХО*, 1910, т. 42, с. 1397.
68. Валов П. И., Блюмберг Э. А., Эмануэль Н. М. *Изв. АН СССР*, сер. хим., 1969, с. 791.
69. Тавадян Л. А., Маслов С. А., Блюмберг Э. А. *ДАН СССР*, 1977, т. 237, с. 637.
70. Тавадян Л. А., Маслов С. А., Блюмберг Э. А., Эмануэль Н. М. *Ж. физ. химии*, 1977, т. 51, с. 1301.
71. Маслов С. А., Блюмберг Э. А., Эмануэль Н. М. *Изв. АН СССР*, сер. хим., 1974, с. 2188.
72. Блюмберг Э. А., Розанцев Э. Г., Маслов С. А. Авт. свид. СССР 429055 от 7.04.72; Бюлл. изобр., 1974, № 19.
73. Тавадян Л. А., Маслов С. А., Блюмберг Э. А. *Нефтехимия*, 1978, т. 18, с. 668.
74. Денисов Е. Т., Майзус З. К., Скибиды И. П., Эмануэль Н. М. *ДАН СССР*, 1959, т. 128, с. 755.
75. Майзус З. К., Скибиды И. П., Эмануэль Н. М. Кинетика и катализ, 1961, т. 2, с. 538.
76. Скибиды И. П., Майзус З. К., Эмануэль Н. М. *ДАН СССР*, 1962, т. 144, с. 170.
77. Скибиды И. П., Кулицкий З. И., Майзус З. К. Там же, 1963, т. 148, с. 1358.
78. Метелица Д. И. *Успехи химии*, 1971, т. 40, с. 1175.
79. Скибиды И. П. Там же, 1975, т. 44, с. 1729.
80. Эмануэль Н. М. Там же, 1978, т. 47, с. 1329.
81. Блюмберг Э. А., Нориков Ю. Д. Сб.: Проблемы кинетики и катализа № 16, с. 150; М.: Наука, 1975.
82. Булгакова Г. М., Шупик А. Н., Скибиды И. П., Замараев К. И., Майзус З. К. *ДАН СССР*, 1971, т. 199, с. 376.
83. Булгакова Г. М., Скибиды И. П., Майзус З. К. Кинетика и катализ, 1966, т. 7, с. 332.

84. Матиенко Л. И., Майзус З. К. Изв. АН СССР, сер. хим., 1972, с. 1524.
85. Скибида И. П., Майзус З. К., Эмануэль Н. М. Сб.: Успехи химии перекисных соединений и автоокисления. М.: Химия, 1969, с. 156.
86. Валендо А. Я., Нориков Ю. Д., Блюмберг Э. А. Изв. АН СССР, сер. хим., 1971, с. 1320.
87. Валендо А. Я., Нориков Ю. Д. Там же, 1972, с. 1002.
88. Денисов Е. Т. Справочник. Константы скорости гомолитических реакций в жидкой фазе. М.: Наука, 1975.
89. Буров В. А., Нориков Ю. Д., Салуквадзе Л. В., Егоров Б. Н. ДАН СССР, 1977, т. 237, с. 1384.
90. Салуквадзе Л. В., Нориков Ю. Д., Силахтарян Н. Т. Сб.: Катализаторы, содержащие нанесенные комплексы, Изд. СО АН СССР, Новосибирск, 1980, ч. 1, с. 85.
91. Матиенко Л. И., Майзус З. К. Кинетика и катализ, 1974, т. 15, с. 317.
92. Эмануэль О. Н., Сахаров А. М., Скибида И. П. Изв. АН СССР, сер. хим., 1975, с. 2692.
93. Блюмберг Э. А., Майзус З. К., Нориков Ю. Д., Скибида И. П., Эмануэль Н. М. Нефтехимия, 1978, т. 18, с. 590.
94. Нориков Ю. Д., Салуквадзе Л. В. ДАН СССР, 1972, т. 203, с. 632.
95. Бочоришвили Ш. К., Нориков Ю. Д., Блюмберг Э. А., Кокочашвили В. И. Сообщ. АН Груз. ССР, 1973, т. 70, с. 353.
96. Гервиц М. Я., Бродский М. С., Трусова Л. Д., Нориков Ю. Д., Блюмберг Э. А., Трофимов В. И. Нефтехимия, 1977, т. 17, с. 428.
97. Мосолова Л. А., Матиенко Л. И., Майзус З. К. Изв. АН СССР, сер. хим., 1980, с. 278.
98. Тютченкова Л. Д., Виноградова В. Г., Майзус З. К. Изв. АН СССР, сер. хим., 1978, с. 773.
99. Скибида И. П., Бродский М. С., Гервиц М. Я., Голдина Л. А., Майзус З. К. Кинетика и катализ, 1973, т. 14, с. 885.
100. Бальков Б. Г., Скибида И. П., Майзус З. К. Изв. АН СССР, сер. хим., 1970, с. 1780.
101. Матиенко Л. И., Голдина Л. А., Скибида И. П., Майзус З. К. Там же, 1975, с. 287.
102. Матиенко Л. И., Скибида И. П., Майзус З. К. Там же, 1975, с. 1322.
103. Brackmann W., Gaasbeek L. Rec. trav. chim., 1966, v. 85, p. 242.
104. Эмануэль О. Н., Сахаров А. М., Скибида И. П. Изв. АН СССР, сер. хим., 1975, с. 2692.
105. Sakharov A. M., Skibida I. P. Oxidation Commins, 1979, v. 1, № 1, p. 113.
106. Сахаров А. М., Скибида И. П. ДАН СССР, 1980, т. 251, с. 155.
107. Кнорре Д. Г., Чучукина Л. Г., Эмануэль Н. М. Ж. физ. химии, 1959, т. 33, с. 877.
108. Виноградова В. Г., Майзус З. К., Эмануэль Н. М. ДАН СССР, 1969, т. 188, с. 616.
109. Emanuel N. M., Maizus Z. K., Vinogradova V. G. React. Kinet. Catal. Letters, 1977, v. 6, p. 119.
110. Зверев А. Н., Виноградова В. Г., Майзус З. К. Изв. АН СССР, сер. хим., 1979, с. 1995.
111. Шхиянц И. В., Дзюбина М. А., Шер В. В., Санин П. И. Нефтехимия, 1973, т. 13, с. 571.
112. Howard J. A., Ohkatsu Y., Chenier J. H. B., Ingold K. U. Canad. J. Chem., 1973, v. 51, p. 1543.
113. Howard J. A., Chenier J. H. B. Ibid., 1978, v. 54, p. 382.
114. Chenier J. H. B., Howard J. A., Tait J. C. Ibid., 1978, v. 56, p. 157.
115. Иванов С., Катева Й. Докл. Болг. акад. наук, 1968, т. 21, с. 681.
116. Ivanov S. K., Karshalykov S. Erdöl und Kolile, 1971, S. 516.
117. Шопов Д., Иванов С.л. К. Изв. отделения хим. наук Болг. акад. наук, 1969, т. II, кн. 3, с. 637.
118. Иванов С., Юртицин В. Докл. Болг. акад. наук, 1972, т. 25, с. 975.
119. Мазалецкий А. Б., Виноградова В. Г., Майзус З. К. ДАН СССР, 1980, т. 253, с. 153.
120. Виноградова В. Г., Кулькова Н. К., Майзус З. К., Эмануэль Н. М. Изв. АН СССР, сер. хим., 1972, с. 2118.
121. Emanuel N. M., Maizus Z. K., Vinogradova V. G. React. Kinet. Catal. Letters, в печати.
122. Курашев В. И., Победимский Д. Г., Кривошеева Л. Г. Ж. физ. химии, 1979, т. 53, с. 501.
123. Денисов Е. Т., Эмануэль Н. М. Там же, 1956, т. 30, с. 2499.
124. Денисов Е. Т., Эмануэль Н. М. Успехи химии, 1958, т. 27, с. 365.
125. Александров А. Л., Денисов Е. Т. Изв. АН СССР, сер. хим., 1969, с. 1652.
126. Денисов Е. Т., Зубарева Н. Г. Там же, 1970, с. 575.
127. Зубарева Н. Г., Денисов Е. Т., Аблов А. В. Нефтехимия, 1970, т. 11, с. 108.
128. Ковтун Г. А., Лысенко Д. Л., Беренблум А. С., Моисеев И. И. Изв. АН СССР, сер. хим., 1981, с. 101.

129. Эмануэль Н. М., Денисов Е. Т., Майзус З. К. Цепные реакции окисления углеводородов в жидкой фазе. М.: Наука, 1965.
130. Гагарина А. Б., Писаренко Л. М., Эмануэль Н. М. ДАН СССР, 1973, т. 212, с. 653.
131. Гагарина А. Б., Писаренко Л. М., Моисеев В. В., Эмануэль Н. М. Изв. АН СССР, сер. хим., 1975, с. 1041.
132. Гагарина А. Б., Писаренко Л. М., Эмануэль Н. М. ДАН СССР, 1975, т. 221, с. 640.
133. Худяков И. В., Писаренко Л. М., Гагарина А. Б., Кузьмин В. А., Эмануэль Н. М. ДАН СССР, 1975, т. 222, с. 1390.
134. Белова Л. И., Карпухина Г. В. Изв. АН СССР, сер. хим., 1977, с. 1740.
135. Хлоплянкина М. С., Бучаченко А. Л., Нейман М. Б., Васильева А. Г. Кинетика и катализ, 1965, т. 6, с. 394.
136. Ковтун Г. А., Александров А. Л., Голубев В. А. Изв. АН СССР, сер. хим., 1974, с. 2197.
137. Тавадян Л. А., Маслов С. А., Блюмберг Э. А., Эмануэль Н. М. Ж. физ. химии, 1977, т. 51, с. 1301.
138. Шилов Ю. Б., Баталова Р. М., Денисов Е. Т. ДАН СССР, 1972, т. 207, с. 388.
139. Касацкина О. Т., Лобанова Т. Б., Гагарина А. Б., Эмануэль Н. М. Там же, 1981, (в печати).
140. Griva A. P., Denisov E. T. Int. J. Chem. Kinetics, 1973, № 5, p. 868.
141. Mahoney L. K., Da Rooge M. A. J. Am. Chem. Soc., 1975, v. 97, p. 4722.
142. Рубцов В. И., Рогинский В. А., Миллер В. Б., Заиков Г. Е. Кинетика и катализ, 1981, т. 21, с. 612.
143. Roginskii V. A., Dubinskii V. Z., Schlyapnikova I. A., Miller V. B. Europ. Polym. J., 1977, v. 13, p. 1043.
144. Дубинский В. З., Рогинский В. А., Миллер В. Б. ДАН СССР, 1975, т. 220, с. 1390.
145. Худяков И. В., Левин П. П., Кузьмин В. А. Успехи химии, 1980, т. 49, с. 1990.
146. Khudyakov I. V., Levin P. P., Kuzmin V. A., de Jonge C. R. H. J. Int. J. Chem. Kinetics, 1979, v. 11, p. 357.
147. Kuzmin V. A., Khudyakov I. V., Levin P. P., Emanuel N. M., de Jonge C. R. H. J., Hageman H. J., Biemond M. E. F., van der Maeden F. P. B. J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1979, p. 1540.
148. Левин П. П., Худяков И. В., Кузьмин В. А. Изв. АН СССР, сер. хим., 1980, с. 255.
149. Дубинский В. З., Беляков В. А., Рогинский В. А., Миллер В. Б. Изв. АН СССР, сер. хим., 1975, с. 57.
150. Карпухина Г. В., Майзус З. К., Мескина М. Я., Эмануэль Н. М. Ж. физ. химии, 1970, т. 44, с. 1377.
151. Мартемьянов В. С., Денисов Е. Т., Самойлова Л. А. Изв. АН СССР, сер. хим., 1972, с. 1049.
152. Денисова Л. Н., Денисов Е. Т., Метелица Д. И. Ж. физ. химии, 1970, т. 44, с. 1670.
153. Першин А. Д., Победимский Д. Г., Кубатов В. А., Бучаченко А. Л. Изв. АН СССР, сер. хим., 1975, с. 581.
154. Победимский Д. Г., Бучаченко А. Л. Там же, 1968, с. 1181.
155. Карпухина Г. В., Майзус З. К., Эмануэль Н. М. ДАН СССР, 1968, т. 182, с. 870.
156. Мескина М. Я., Карпухина Г. В., Майзус З. К., Эмануэль Н. М. Там же, 1973, т. 213, с. 1124.
157. Аракелян Э. А., Азатян Н. А., Карпухина Г. В., Майзус З. К. Нефтехимия, 1980, т. 20, с. 1058.
158. Карпухина Г. В., Майзус З. К., Эмануэль Н. М. ДАН СССР, 1963, т. 152, с. 110.
159. Карпухина Г. В., Майзус З. К., Золотова Т. В., Мазалецкая Л. И., Мескина М. Я. Нефтехимия, 1978, т. 18, с. 708.
160. Мескина М. Я., Карпухина Г. В., Майзус З. К. Изв. АН СССР, сер. хим., 1976, с. 2183.
161. Мескина М. Я., Карпухина Г. В., Майзус З. К. Там же, 1977, с. 313.
162. Золотова Т. В., Карпухина Г. В., Майзус З. К., Эмануэль Н. М. ДАН СССР, 1975, т. 223, с. 120.
163. Зверев А. Н., Виноградова В. Г., Майзус З. К. Изв. АН СССР, сер. хим., 1980, с. 2479.
164. Ветчинкина В. Н., Майзус З. К., Скибида И. П., Эмануэль Н. М. ДАН СССР, 1967, т. 177, с. 625.
165. Брин Э. Ф., Ветчинкина В. Н., Майзус З. К., Скибида И. П. Изв. АН СССР, сер. хим., 1979, с. 947.
166. Ветчинкина В. Н., Скибида И. П., Майзус З. К. Там же, 1977, с. 1008.
167. Белова Л. И., Карпухина Г. В., Майзус З. К., Розанцев Э. Г., Эмануэль Н. М. ДАН СССР, 1976, т. 231, с. 369.
168. Karpukhin O. N. Mater. plast. elast., 1975, v. 3, p. 116.
169. Ivanov V. B., Burlatsky S. F., Rosenboym N. A., Shlyapintokh V. Ya. Europ. Polymer J., 1980, v. 16, p. 65.
170. Эмануэль Н. М., Гагарина А. Б. Успехи химии, 1966, т. 35, с. 619.

171. Смуррова Л. А., Сирота Т. В., Гагарина А. Б., Литвинов В. П., Остапенко З. Г., Гольдфарб Я. Л., Эмануэль Н. М. ДАН СССР, 1971, т. 198, с. 1378.
172. Etapuel N. M., Maizus Z. K., Skibida I. P. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1967, v. 8, p. 93.
173. Козлова З. Г., Цепалов В. Ф., Шляпинтох В. Я. Труды по химии и хим. технологии (г. Горький), 1961, вып. 1, с. 95.
174. Блюмберг Э. А., Малиевский А. Д., Эмануэль Н. М. ДАН СССР, 1961, т. 136, с. 1130.
175. Гольдберг В. М., Обухова Л. К., Эмануэль Н. М. Нефтехимия, 1962, т. 2, с. 229.
176. Гагарина А. Б., Майзус З. К., Эмануэль Н. М. ДАН СССР, 1961, т. 140, с. 153.
177. Андреев В. М. Ж. физ. химии, 1962, т. 36, с. 42.
178. Эмануэль Н. М. Успехи химии, 1979, т. 43, с. 2114.
179. Эмануэль Н. М. Высокомол. соед., 1979, т. А 21, с. 2624.
180. Старение и стабилизация полимеров. Ред. Нейман М. Б. М.: Наука, 1964, с. 362.
181. Гордон Г. Я. Стабилизация синтетических полимеров. М.: Наука, 1963, с. 420.
182. Фойт И. Стабилизация синтетических полимеров против действия тепла и света. М.: Химия, с. 640.
183. Гладышев Г. П., Ериков Ю. А., Шустова О. А. Стабилизация термостойких полимеров. М.: Химия, 1979, с. 272.
184. Коварская Б. М., Блюменфельд А. Б., Левантовская И. Г. Термическая стабилизация гетероцепочных полимеров. М.: Химия, 1977, с. 264.
185. Aspects of Degradation and Stabilization of Polymers. Ed. Jellinek H. H. G., N. Y.: Elsevier Sci. Publ., 1978, p. 350.
186. Рэнби Б., Рабек Я. Фотодеструкция, фотоокисление, фотостабилизация полимеров. М.: Мир, 1978, с. 674.
187. Шляпинтох В. Я. Фотохимические превращения и стабилизация полимеров. М.: Химия, 1979, с. 344.
188. Мачюлис А. Н., Торнау Э. Э. Диффузионная стабилизация полимеров. Вильнюс: Мантис, 1974, с. 255.
189. Мусеев Ю. В., Заиков Г. Е. Химическая стойкость полимеров в агрессивных средах. М.: Химия, 1979, с. 285.
190. Регель В. Р., Слуцкер А. И., Томашевский Э. Е. Кинетическая природа прочности твердых тел. М.: Наука, 1974, с. 650.
191. Эмануэль Н. М., Бучаченко А. А. Химическая физика старения и стабилизации полимеров. М.: Наука, в печати.
192. Эмануэль Н. М. Задачи фундаментальных исследований в области старения и стабилизации полимеров. Лекция на IV Полимерной школе, Таллин, 1970.
193. Милинчук В. К., Клиншпот Э. Р., Пшежецкий С. Я. Макрорадикалы. М.: Химия, 1980.
194. Шанина Е. Л., Рогинский В. А., Миллер В. Б. Высокомол. соед., 1979, т. Б21, с. 892.
195. Пудов В. С., Нейман М. Б. В сб.: Старение и стабилизация полимеров, 1966, М.: Химия, с. 5—26.
196. Карпухин О. Н., Слободецкая Е. М. Высокомол. соед., 1976, т. А18, с. 2700.
197. Регель В. Р., Поздняков О. Ф., Амелин А. В. Механика полимеров, 1975, т. 1, с. 90.
198. Лебедев Я. С., Цветков Ю. Д., Воеводский В. В. Кинетика и катализ, 1960, т. 1, с. 496.
199. Радице В. А. Высокомол. соед., 1976, т. А18, с. 1899.
200. Карпухин О. Н. Успехи химии, 1978, т. 47, с. 1119.
201. Szocz F., Placek J. J. *Polymer Sci., Polymer Phys. Ed.*, 1975, v. 13, p. 1789.
202. Davis L. A. J. *Polymer Sci., Polymer Phys. Ed.*, 1974, v. 12, p. 75.
203. Ваксерчан Г. П., Лебедев Я. С. Изв. АН СССР, сер. хим., 1976, с. 1378.
204. Шанина Е. Л., Рогинский В. А., Миллер В. Б. Высокомол. соед., 1977, т. Б19, с. 447.
205. Griva A. P., Denisov E. T. J. *Polymer Sci., Polymer Chem. Ed.*, 1976, v. 14, p. 1051.
206. Рогинский В. А., Миллер В. Б. ДАН СССР, 1973, т. 213, с. 642.
207. Грива А. П., Денисова А. Н., Денисов Е. Т. Там же, 1977, т. 232, с. 1343.
208. Гусева Л. Н., Михеев Ю. А., Рогова Л. С., Топтыгин Д. Я. Там же, 1976, т. 226, с. 863.
209. Михеев Ю. А., Гусева Л. Н., Рогова Л. С., Топтыгин Д. Я. Высокомол. соед., 1981, т. А23, с. 386.
210. Слободецкая Е. М. Успехи химии, 1980, т. 49, с. 1594.
211. Нейман М. Б., Миллер В. Б., Шляпников Ю. А., Торсюева Е. С. ДАН СССР, 1961, т. 136, с. 647.
212. Shlyapnikov Yu. A. *Ruge and Appl. Chem.*, 1980, v. 52, p. 337.
213. Шляпников Ю. А. Успехи химии, 1981, т. 50, с. 1112.
214. Шляпинтох В. Я., Иванов В. Б., Хвостач О. М., Шапиро А. Б., Розанцев Э. Г. ДАН СССР, 1975, т. 225, с. 1132.
215. Быстрицкая Е. В., Карпович Т. С., Карпухин О. Н. Там же, 1977, т. 235, с. 607.
216. Рапопорт Н. Я., Ливанова Н. М., Миллер В. Б. Высокомол. соед., 1976, т. А18 с. 2045.

217. *Shlyapintokh V. Ya., Ivanov V. B.* In: *Developments in Polymer Stabilisation*. Ed. G. Scott, v. 5, ch. 3. London: Appl. Sci. Publ., в печати.
218. *Хлоплянкина М. С., Карпухин О. Н., Бучаченко А. Л., Левин П. И.* Нефтехимия, 1963, т. 5, с. 1152.
219. *Ivanov V. B., Burlatsky S. F., Rosenboym N. A., Schlyapintokh V. Ya.* *Europ. Polymer J.*, 1980, v. 16, p. 65.
220. *Иванов В. Б., Лозовская Е. Л.* Труды МФТИ, 1980, серия общ. и молек. физика, с. 77.
221. *Давыдов Е. Я., Парицкий Г. Б., Топтыгин Д. Я.* Высокомол. соед., 1977, т. A19, с. 977.
222. *Мальцевский В. А., Закревский В. А.* Механика полимеров, 1978, с. 342.
223. *Эмануэль Н. М.* В кн.: Химическая кинетика и цепные реакции. М.: Наука, 1966, с. 531.
224. *Эмануэль Н. М.* В кн.: Первичные механизмы биологического действия ионизирующих излучений. М.: Изд-во АН СССР, 1963, с. 73.
225. *Emanuel N. M.* *Free Radicals in Chemical Chain Reactions and Biological Processes*, XXXIII Int. Congr. on Pure and Applied Chemistry, Boston (USA), 1971, p. 325.
226. *Эмануэль Н. М.* Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. М.: Наука, 1977.
227. *Эмануэль Н. М., Коновалова Н. П., Дронова Л. М.* ДАН СССР, 1962, т. 143, с. 737.
228. *Эмануэль Н. М., Липчина Л. П.* Там же, 1958, 121, с. 141.
229. *Эмануэль Н. М., Дронова Л. М., Коновалова Н. П., Майзус З. К., Скибиди И. П.* Там же, 1963, 152, с. 481.
230. *Эмануэль Н. М., Вермель Е. М., Рапопорт И. А., Кругляк С. А., Дронова Л. М., Островская Л. А.* Там же, 1965, с. 163.
231. *Эмануэль Н. М., Корман Д. Б., Островская Л. А., Горбачева Л. Б., Дементьева Н. П.* Нитрозоалкилмочевины — новый класс противоопухолевых препаратов. М.: Наука, 1978, 285 с.
232. *Эмануэль Н. М., Коновалова Н. П., Волкова Л. М., Русанов В. В.* Вопр. онкологии, 1979, т. 25, с. 96.
233. *Коновалова Н. П., Дьячковская Р. Ф., Киселева Е. Т.* Там же, 1973, т. 19, с. 58.
234. *Барсель В. А., Дулькин Л. М., Демидов А. Т.* Вопр. онкологии, 1977, т. 23, с. 50.
235. *Вермель Е. М., Корман Н. П., Милонов Б. В., Евсеенко Л. С., Орлова Р. С.* Вопр. онкологии, 1970, т. 16, с. 31.
236. *Горьков В. А.* Итоги науки и техники. Онкология. М.: ВИНИТИ, 1973, т. 6, с. 114.
237. *Zaharko D. S., Dedrick R. L.* *Pharmacology and Future Man*. 1973, Basel, v. 3.
238. *Эмануэль Н. М., Евсеенко Л. С.* Количественные основы клинической онкологии. М.: Медицина, 1970.
239. *Эмануэль Н. М., Булаевский Л. Н., Корман Д. Б.* Изв. АН СССР, сер. биол., 1970, с. 660.
240. *Emanuel N. M.* *Pure and Appl. Chemistry*, 1979, v. 52, p. 11.
241. *Чернов В. А.* Цитостатические соединения в химиотерапии злокачественных новообразований. М.: Медицина, 1964, с. 318.
242. *Ларионов Л. Ф.* Химиотерапия злокачественных опухолей. М.: Физматгиз, 1962.
243. *Коновалова Н. П., Богданов Г. Н., Миллер В. Б., Нейман М. Б., Розанцев Э. Г., Эмануэль Н. М.* ДАН СССР, 1964, т. 157, с. 707.
244. *Берлин А. А., Богданов Г. Н., Коновалова Н. П., Лиогонький Б. И.* Изв. АН СССР, сер. биол., 1971, с. 294.
245. *Free S. M., Wilson J. W.* *J. Med. Chem.*, 1964, v. 7, p. 395.
246. *Hanch C., Deutsch E. W.* *Biochim. et biophys. acta*, 1966, v. 12, p. 117.
247. *Карцев В. Г., Русанов В. В., Медведев Ф. А.* Тезисы Междунар. конф. по квантовой химии, биологии и фармакологии. Киев, 1978, т. 4, с. 55.
248. *Константинов А. А., Рузе Э. К.* Биоогр. химия, 1977, т. 3, с. 787.
249. *Palmer G., Müller F., Massey V.* In: *Flavins and Flavoproteins*, ed. Kamin H., 1971, Baltimore: University Park Press, p. 123—140.
250. *Рузе Э. К., Константинов А. А.* Биофизика, 1976, т. 21, с. 586.
251. *Шуляковская Т. С., Власова С. А., Саприн А. Н., Круглякова К. Е., Эмануэль Н. М.* Материалы симпозиума: Состояние свободных радикалов и их роль при воздействии радиации и злокачественном росте. М.: 1971, с. 95.
252. *Vithayathil A. J., Ternberg J. L., Commoner B. L.* *Nature*, 1965, v. 207, p. 1246.
253. *Саприн А. Н., Шуляковская Т. С.* ДАН СССР, 1968, т. 189, с. 889.
254. *Саприн А. Н., Шабалкин В. А., Козлова Л. Е., Круглякова К. Е., Эмануэль Н. М.* Там же, 1968, т. 181, с. 1520.
255. *Emanuel N. M., Saprin A. N., Shabalkin V. A., Kozlova L. E., Kruglyakova K. E.* *Nature*, 1969, v. 222, p. 165.
256. *Козлов Ю. П.* Свободные радикалы и их роль в нормальных и патологических процессах. М.: Наука, 1973.
257. *Эмануэль Н. М.* ДАН СССР, 1974, с. 217, с. 245.

258. Христианович Д. С., Дронова Л. М., Варфоломеев В. Н., Богданов Г. Н., Эмануэль Н. М. Там же, 1977, т. 236, с. 1011.
259. Богданов Г. Н., Эмануэль Н. М. Тезисы симпозиума: Магнитный резонанс в биологии и медицине. М., 1981, с. 192.
260. Эмануэль Н. М., Саприн А. Н., Шуляковская Т. С., Козлова Л. Е., Бунто Т. В. ДАН СССР, 1973, т. 209, с. 1449.
261. Коган А. Я., Сизих А. С., Саприн А. Н. Рефераты IV Междунар. биофизического конгресса. М.: 1972, т. 4, с. 207.
262. Коган А. Я., Саприн А. Н., Сизих А. С. Материалы симпозиума: Состояния свободных радикалов и их роль при воздействии радиации и злокачественном росте. М.: 1971, с. 90.
263. Франкфурт О. С., Липчина Л. П., Бунто Т. В., Эмануэль Н. М. Бюлл. экспер. биол. медицины, 1967, т. 64, с. 86.
264. Wattenberg L. W. J. Natl. Cancer Inst., 1972, v. 48, p. 4125.
265. Wattenberg L. W. Ibid., 1973, v. 50, p. 1541.
266. Бурлакова Е. Б., Дзюба Н. М., Пальмина Н. П., Эмануэль Н. М. ДАН СССР, 1965, т. 163, с. 1278.
267. Пальмина Н. П., Бурлакова Е. Б. В сб.: Актуальные проблемы современной онкологии. М.: Изд. МГУ, т. 3, 1973, с. 86.
268. Бурлакова Е. Б., Алексенко Е. М., Молочкина Е. М., Пальмина Н. П., Храпова Н. Г. Биоантиоксиданты при лучевом поражении и опухолевом росте. М.: Наука, 1975.
269. Palmina N. P., Burlakova E. B., Gaintzeva V. D., Serina N. P. Cancer Chemotherapy, 1976, v. 8, p. 185.
270. Пальмина Н. П., Бурлакова Е. Б. В сб.: Актуальные проблемы современной онкологии. М.: Изд. МГУ, т. 3, 1973, с. 86.
271. Бурлакова Е. Б., Молочкина Е. М. Вопр. онкологии, 1974, т. 20, с. 62.
272. Франкфурт О. С., Липчина Л. П., Бунто Т. В., Эмануэль Н. М. Бюлл. эксперим. биол. и медицины, 1967, т. 64, с. 86.
273. Урбах В. Ю. Биометрические методы. М.: Наука, 1964.
274. Эмануэль Н. М. Изв. АН СССР, сер. биол., 1975, с. 785.
275. Etapuel N. M., Obukhova L. K. Exp. Gerontol., 1978, v. 13, p. 25.
276. Harman D. J. Gerontol., 1968, v. 23, p. 476.
277. Comfort A., Youhotsky-Gore J., Pathmanathan K. Nature, 1971, v. 229, p. 254.
278. Обухова Л. К. Успехи химии, 1975, т. 44, с. 1914.
279. Эмануэль Н. М., Обухова Л. К., Смирнов Л. Д., Бунто Т. В. ДАН СССР, 1976, т. 226, с. 961.
280. Эмануэль Н. М., Обухова Л. К., Смирнов Л. Д. Изв. АН СССР, сер. биол., 1977, с. 32.
281. Obukhova L. K., Nakaidze N. Sh., Serebryany A. M., Smirnov L. D., Akifiev A. P. Exp. Gerontol., 1979, v. 14, p. 335.

Институт химической физики АН СССР, Москва