

**ОКСИВНО-ОКСЕНОИДНАЯ ТРАКТОВКА МЕХАНИЗМОВ  
ОКИСЛЕНИЯ БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНА И РАЗЛОЖЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЯ  
В ВОДНО-ГИДРОПЕРОКСИДНОМ РАСТВОРЕ**

А.А. Чумаков, О.А. Котельников, Ю.Г. Слизов, Т.С. Минакова

Антон Александрович Чумаков \*, Олег Алексеевич Котельников, Юрий Геннадьевич Слизов, Тамара Сергеевна Минакова

Химический факультет, Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, ул. Ленина, 36, Российская Федерация, 634050

E-mail: anton.doktor.tomsk@mail.ru\*, kot\_o\_a@mail.ru, decan@mail.tsu.ru, tminakova@mail.tomsknet.ru

*Исследуется окисление пероксидом водорода бензилпенициллина в водном растворе с целью, во-первых, внесения частного вклада в общую теорию гидропероксидного окисления и, во-вторых, проецирования результатов на фармакокинетику антибиотика при патологическом окислительном стрессе в организме. При растворении натриевой соли бензилпенициллина, имеющего гетерофункциональное строение, в водно-гидропероксидном растворе без добавления катализаторов Фентона и хранения системы в условиях исключения термической и минимизации фотохимической активации наблюдается коллоидизация с последующим выпадением водонерастворимого осадка. Пероксид водорода диспропорционирует с выделением газофазного молекулярного кислорода. По результатам ЯМР-спектроскопии аргументированы S-окисление сульфидного фрагмента, N-окисление атомов азота амидных групп с диссоциацией последних, гидроксילирование и электрофильное карбонилирование ароматического цикла. Осадок является смесью веществ, часть из которых может иметь олигомерное строение в результате связывания соседних молекул по реакциям карбонилирования и O-ацилирования фрагментов гидроксиламина. Кинетика окислительных модификаций органической молекулы и дисмутация пероксида водорода интерпретируются с позиций оксидно-оксеноидной концепции, согласно которой в водном растворе молекулы НООН генерируют изомерную форму цвиттериона оксидов  $H_2O^+O^-$ . Последняя гетеролитически диссоциирует с высвобождением молекулы воды и атома синглетного кислорода, или  $^1D$ -оксена ( $2p[\uparrow\downarrow][\uparrow\downarrow]_{\square}$ ), который окисляет атомы серы и азота, гидроксилирует ароматическое кольцо и опосредует разложение самого пероксида водорода. Предполагается, что триплетный молекулярный кислород  $^3O_2$ , выделяющийся при дисмутации пероксида водорода, образуется в двух спиновых вариантах – антиподах: одна молекула со спином +1, другая молекула со спином –1. Учитывая, что бензилпенициллин является активной лекарственной субстанцией антибактериального действия, можно ожидать, что в условиях биохимического окислительного стресса, сопровождаемого метаболическим накоплением высоких концентраций эндогенного пероксида водорода, молекулы антибиотика будут подвергаться в стрессовых зонах организма выявленным в работе модификациям.*

**Ключевые слова:** бензилпенициллин, пероксид водорода, оксидов, оксен, кинетика, фармакокинетика

## OXYWATER-OXENOID CONCEPTION OF MECHANISMS OF BENZYLpenicillin OXIDATION AND OXIDANT DECOMPOSITION IN AQUEOUS HYDROGEN PEROXIDE SOLUTION

A.A. Chumakov, O.A. Kotelnikov, Yu.G. Slizhov, T.S. Minakova

Anton A. Chumakov \*, Oleg A. Kotelnikov, Yuriy G. Slizhov, Tamara S. Minakova

Department of Chemistry, National Research Tomsk State University, Lenin st., 36, Tomsk, 634050, Russia

E-mail: anton.doktor.tomsk@mail.ru\*, kot\_o\_a@mail.ru, decan@mail.tsu.ru, tminakova@mail.tomsknet.ru

*The oxidation of benzylpenicillin by hydrogen peroxide in aqueous solution was studied in order to make our particular contribute into the common theory of hydrogen peroxide oxidative activity, firstly, and to project the results on the pharmacokinetics of the antibiotic during a pathological oxidative stress in an organism, secondly. The benzylpenicillin molecule has a heterofunctional structure. Its sodium salt was dissolved in aqueous hydrogen peroxide solution without Fenton catalysts addition. The system was protected from thermal and photochemical activation. As result, we observed a colloid solution formation, a water-insoluble sediment accumulation, and a hydrogen peroxide disproportionation with gas-phase molecular oxygen liberation. The NMR-spectroscopy data evidenced in favor of S-oxidation of sulfide fragment, N-oxidation of nitrogen atoms with amide groups dissociation, and aromatic ring hydroxylation and electrophilic carbonylation. The precipitate is a mixture of several substances, some of which have presumably an oligomeric structure due to neighboring molecules coupling in carbonylation and hydroxylamine fragments O-acylation reactions. The kinetics of organic molecule oxidative modifications and hydrogen peroxide dismutation is interpreted by oxywater-oxenoid conception. In accordance with one, the hydrogen peroxide HOOH molecules in aqueous solution give rise to isomeric oxywater bipolar ions  $H_2O^+O^-$ . The zwitter-ion heterolytically dissociates with water molecule liberation and singlet oxygen atom generation. The  $^1D$ -oxene ( $2p[\uparrow\downarrow][\uparrow\downarrow]_{-}$ ) oxidizes sulfur and nitrogen atoms, hydroxylates an aromatic ring and mediates decomposition of hydrogen peroxide. Presumably, the triplet molecular oxygen  $^3O_2$  liberated during hydrogen peroxide dismutation is generated as two spin antipodes: the first dioxygen molecule has spin +1 and the second one has spin -1. The benzylpenicillin is an active pharmacological substance of antimicrobial drug. Presumably, the molecules of the antibacterial medication can participate in argued modifications when entering into pathological oxidative stress regions of biochemical environment where high concentrations of endogenous hydrogen peroxide are metabolically accumulated.*

**Key words:** benzylpenicillin, hydrogen peroxide, oxywater, oxene, kinetics, pharmacokinetics

### Для цитирования:

Чумаков А.А., Котельников О.А., Слизов Ю.Г., Минакова Т.С. Оксидовно-оксеноидная трактовка механизмов окисления бензилпенициллина и разложения окислителя в водно-гидропероксидном растворе. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2019. Т. 62. Вып. 4. С. 68–75

### For citation:

Chumakov A.A., Kotelnikov O.A., Slizhov Yu.G., Minakova T.S. Oxywater-oxenoid conception of mechanisms of benzylpenicillin oxidation and oxidant decomposition in aqueous hydrogen peroxide solution. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2019. V. 62. N 4. P. 68–75

### ВВЕДЕНИЕ

Реакции гидропероксидного окисления широко воспроизводятся естественно в биологических системах в процессах физиологического сигналинга [1] и патологического оксидативного стресса [2, 3], а также искусственно в процессах медицинской антисептики [4], водоочистки [5, 6], делигнификации древесины [7-9], окислительного десульфирования (обессеривания) нефтепродуктов [10, 11], кислородной функционализации в органическом

синтезе [12, 13]. Примерами введения одного атома кислорода в состав субстратов окисления являются гидроксирование алканов [14] и аренов [15], эпоксирирование алкенов [16], окисление кетонов в сложные эфиры по реакции Байера–Виллигера [17], окисление гетероатомов молекул азоторганических и сераорганических соединений [18, 19]. Кроме того, пероксид водорода, диспропорционируя, служит генератором синглетного дикислорода  $^1O_2(^1\Delta_g)$ , который структурируется в виде двухатомной пероксидной группы в составе алкенов

(получение органических гидропероксидов) и сопряжённых алкадиенов (получение органических циклических пероксидов), окисляя богатые электронной плотностью двойные связи [20-22]. При таком широком распространении остаются до настоящего времени точно неизвестными механизмы этих реакций, конкретно – природа промежуточных кислородных форм, генерируемых из молекул гидропероксидов [12, 23-25]. Прямое экспериментальное доказательство природы частиц-интермедиатов неосуществимо ввиду объективных методологических ограничений. Однако, исследуя строение продуктов гидропероксидных модификаций, можно получать ценную информацию, позволяющую аргументировать механизмы частных модельных реакций для построения общей теории гидропероксидного окисления. Если при этом в качестве субстрата окисления использовать действующее вещество какого-либо лекарственного препарата, то результаты можно проецировать на фармакокинетику данного средства в условиях гидропероксидного стресса в биохимической среде [1-3].

Целью данной работы является объяснение молекулярной кинетики окисления бензилпенициллина и разложения пероксида водорода в водном растворе в условиях отсутствия катализаторов Фентона, исключения термической активации и минимизации фотохимической активации. С учетом того, что окисляемое органическое вещество является активной лекарственной субстанцией антибактериального действия [26], результаты проецируются на фармакокинетику бензилпенициллина при патологическом окислительном стрессе в организме.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Молекула натриевой соли бензилпенициллина имеет гетерофункциональное строение (рис. 1) и содержит следующие фрагменты: две метильные группы (C17 и C18), метиленовую группу (C10), три метиновые неароматические группы (C2, C5 и C6), четвертичный неароматический атом углерода (C3), пять метиновых ароматических групп (C12–C16), четвертичный ароматический атом углерода (C11), вторичный (N8) и третичный (N1) атомы азота в составе амидных групп (связанные с карбонильными углеродными атомами C9 и C7, соответственно), карбоксилатную группу (C19), сульфидный атом серы (S4).

Две части одного образца натриевой соли бензилпенициллина (ОАО «Синтез» 1,0 г) были растворены одновременно в бидистиллированной воде и в 3% водном растворе пероксида водорода (0,5 г + 5,0 мл). Обе полученные системы исходно

характеризовались как бесцветные, прозрачные, истинные растворы. После приготовления они хранились при комнатной температуре в плотно закупоренных резиновыми крышками стеклянных емкостях, закрытых от солнечного света и источников искусственного освещения. Спустя 3 ч хранения не наблюдалось видимых изменений чисто водного раствора, который сохранял признаки истинного раствора: был прозрачным, при освещении диодной лампочкой эффект Тиндаля не визуализировался. Одновременно водно-гидропероксидный раствор проявил признаки коллоидизации: оказался помутневшим, при освещении наблюдался конус Тиндаля. Спустя еще 3 ч хранения, водный раствор оставался неизменным. При этом емкость с непрозрачным коллоидным водно-гидропероксидным раствором оказалась открытой, так как резиновая пробка была вытолкнута газофазным кислородом, накопившимся в результате диспропорционирования пероксида водорода. На дне обнаружилось выпадение белого кристаллического осадка, а в надосадочной жидкости – кислородные везикулы. Осадок после фильтрации и высушивания был нерастворим в воде, но растворим в диметилсульфоксиде (ДМСО) и хлороформе.

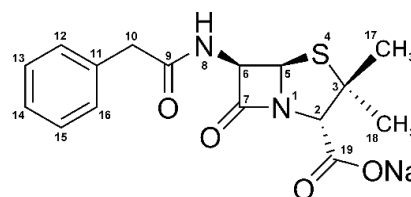


Рис. 1. Строение натриевой соли бензилпенициллина с нумерацией атомов  
Fig. 1. Structure of benzylpenicillin sodium salt with atomic numbering

Методом ЯМР-спектроскопии (ЯМР-спектрометр Bruker Avance III HD) исследованы следующие растворы:

бесцветный, прозрачный, истинный, водный раствор с добавлением тяжёлой воды D<sub>2</sub>O (образец I);

непрозрачный, коллоидный, водно-гидропероксидный раствор с добавлением тяжёлой воды D<sub>2</sub>O (образец II);

отфильтрованный и высушенный осадок, кристаллизовавшийся из водно-гидропероксидного раствора, растворитель ДМСО-d<sub>6</sub>, дейтерированный ДМСО (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S=O (образец III).

Результаты ЯМР-спектроскопии (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и DEPT-135) представлены в табл. 1 и 2. Сигналы в спектре DEPT-135 принципиально соответствуют сигналам <sup>13</sup>C-спектра того же образца, но первичные

и третичные атомы углерода (метильных и метиновых групп) имеют положительную интенсивность (+), вторичные атомы углерода (метиленовых групп) – отрицательную (-), а четвертичные атомы углерода (не связанные с протонами) – не проявляются (по).

Таблица 1

Сигналы атомов углерода и водорода (ppm) в ЯМР-спектрах образца I

Table 1. Carbon and hydrogen atoms signals (ppm) in NMR-spectra of sample I

<sup>13</sup> C	DEPT-135	<sup>1</sup> H	Interpretation
26,42	+	1,37	-C17(-H) <sub>3</sub>
30,61	+	1,43	-C18(-H) <sub>3</sub>
41,91	-	3,47	>C10(-H) <sub>2</sub>
57,96	+	4,12	>C2(-H)-
66,60	+	5,30	>C5(-H)-
73,12	+	5,37	>C6(-H)-
64,33	no		>C3<
127,42	+	7,15	=C12(-H)-
128,94	+	7,21	=C13(-H)-
129,30	+		=C14(-H)-
			=C15(-H)-
			=C16(-H)-
134,38	no		=C11<
174,10	no		>C7=O
174,36	no		>C9=O
174,64	no		>C19=O

Таблица 2

Сигналы атомов углерода и водорода (ppm) в ЯМР-спектрах образцов II и III

Table 2. Carbon and hydrogen atoms signals (ppm) in samples II and III of NMR-spectra

Sample II			Sample III			Interpretation
<sup>13</sup> C	DEPT-135	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	DEPT-135	<sup>1</sup> H	
16,84	+	1,08				-C(-H) <sub>3</sub>
17,96	+	1,25	18,00	+	1,08	
19,20	+	1,30	18,83	+	1,14	
21,65	+	1,39	19,99	+	1,32	
22,64	+	1,47	22,77	+	1,55	
26,84	+					>C(-H) <sub>2</sub>
41,06	-	3,12				
42,05	-	3,21	38,08	-	3,12	
42,24	-	3,44	42,63	-	3,52	
43,52	-	3,52				
45,22	-	3,56				>C(-H)-
55,28	+					
59,00	+	3,82	55,30	+	3,91	
62,03	+	4,19	58,82	+	4,89	
67,91	+	... *	68,41	+	5,17	
75,55	+	5,08	75,69	+	5,24	>C<
88,32	+	5,70	98,80	+	5,65	
98,27	+					
50,04	no		55,07	no		>C<
56,91	no		75,06	no		

127,29	+		126,77	+		=C <sub>ar</sub> (-H)-
127,62	+		127,03	+		
128,91	+	band 7,10– 7,30	127,14	+	band 7,15– 7,35	
129,11	+		127,37	+		
129,26	+		128,64	+		
129,39	+		128,70	+		
			128,76	+		
			128,85	+		
			129,51	+		
			129,65	+		
			129,82	+		
			129,91	+		
		7,71			8,16	=C <sub>ar</sub> (-H)- or Ar-O-H
		7,93			8,23	
		8,29			8,27	
		**			8,50	>N-H
					9,43	
133,94	no		135,87	no		=C <sub>ar</sub> <
134,91	no		136,27	no		
			136,64	no		
			136,94	no		=C <sub>ar</sub> (-O)-
			161,73	no		
			163,83	no		>C=O
170,67	no		167,82	no		
171,00	no		169,33	no		
171,10	no		170,73	no		
173,42	no		170,95	no		
174,44	no		171,78	no		
174,98	no		172,75	no		
			173,20	no		
			173,99	no		
			201,97	no		Ar-C(=O)-

\* В диапазоне 4,5–5,0 присутствует интенсивный уширенный сигнал растворителя, который не удалось подавить. Он может скрывать дополнительные сигналы протонов метиновых неароматических групп. В <sup>13</sup>C-спектре того же образца присутствует 7 соответствующих сигналов

\*\* Отсутствие сигналов N-связанных протонов в <sup>1</sup>H-спектре образца II, как и образца I (табл.1), обусловлено их обменом на дейтерий тяжелой воды D<sub>2</sub>O

\* The range 4.5–5.0 includes the high and wide not suppressed solvent signal, which can cover additional peaks of protons of non-aromatic CH groups. There are seven appropriate signals in <sup>13</sup>C-spectrum of sample II

\*\* The absence of N-linked protons signals in <sup>1</sup>H-spectrum of sample II and sample I (table 1) is a result of protons exchange on deuterium of heavy water D<sub>2</sub>O

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

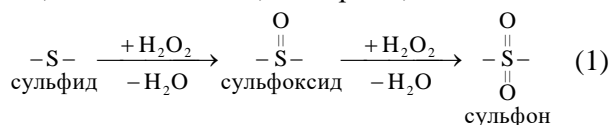
Сигналы атомов углерода и водорода в ЯМР-спектрах образца I (табл. 1) соответствуют исходной неизменной структуре (рис. 1). Протон группы >N8-H не проявляется в <sup>1</sup>H-спектре в результате обмена на дейтерий тяжелой воды D<sub>2</sub>O.

Для метильных, метиленовых и метиновых неароматических групп в ряду образцов I → образцы II → образцы III наблюдается следующая динамика числа ЯМР-сигналов (табл.1 и 2): 2→6→4 для -CH<sub>3</sub>, 1→5→2 для -CH<sub>2</sub>- и 3→7→5 для >CH-.

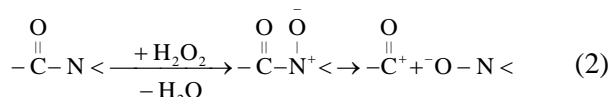
Происходит удвоение сигнала четвертичного неароматического углеродного атома >C<: 1→2→2.

В системе водно-гидропероксидного раствора нет условий для появления принципиально новых метильных групп –CH<sub>3</sub>. Теоретически возможно появление новых –CH<sub>2</sub>–, >CH– и >C< в результате окисления (гидроксигирирования) –CH<sub>3</sub>, –CH<sub>2</sub>– и >CH–, но маловероятно, что в условиях данного эксперимента пероксид водорода мог окислить алкановые фрагменты (низкая концентрация окислителя, отсутствие катализаторов и термической активации, минимизация фотохимической активации). Более вероятно, что увеличение ЯМР-сигналов перечисленных групп и атомов в структуре вещества, выпадающего в осадок из названного раствора, обусловлено несколькими вариантами модификаций соседних фрагментов (различное окружение определяет разницу химических сдвигов), то есть конечный продукт в образце III является смесью или олигомером.

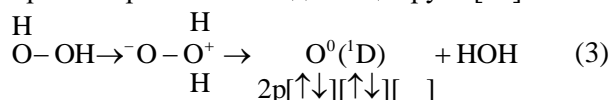
Образец II по числу сигналов является смесью веществ, содержащих как исходные, так и новые промежуточные и конечные фрагменты. Все перечисленные группы и атомы в исходной структуре соседствуют с атомом серы –S– и двумя амидными группами >N1–C7(=O)– и –N8(–H)–C9(=O)–. Таким образом, обосновывается, во-первых, S-окисление:



Во-вторых, окислительная диссоциация амидных групп:



Непосредственным окислителем в реакциях 1 и 2 предполагается атом синглетного кислорода (<sup>1</sup>D-оксен), генерируемый из молекулы пероксида водорода в результате изомеризации в оксиду, которая гетеролитически диссоциирует [12]:



Вакантная орбиталь атома <sup>1</sup>D-кислорода акцептирует неподеленную электронную пару гетероатома серы (1) или азота (2).

Анализируя сигналы >100 ppm углеродных спектров и >7 ppm протонных спектров, можно сделать следующие выводы.

В ходе реакции формируется несколько спектрально неравнозначных ароматических циклов: в образце II происходит удвоение, а в образце III учетверение <sup>13</sup>C-сигналов углеродных атомов метиновых ароматических групп; соответствующее увеличение <sup>1</sup>H-сигналов проявляется их слиянием в

полосы (табл. 2). Учитывая аналогичное удвоение и учетверение <sup>13</sup>C-сигналов в диапазоне 133-137 ppm (DEPT-нулевых), можно предположить образование трёх продуктов или мономерных звеньев олигомера (исходное бензольное кольцо приобретает три варианта окружения).

Сигнал вблизи 202 ppm в <sup>13</sup>C-спектре образца III специфичен. Он характерен для углеродного атома карбонильной группы, непосредственно связанного с ароматическим циклом. Это следует из анализа ЯМР-спектров ацетофенона и его гидроксипроизводных (рис. 2).

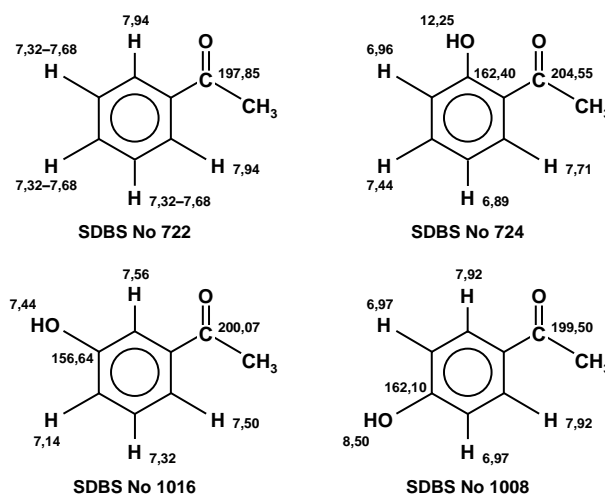
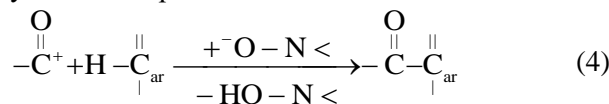


Рис. 2. Некоторые <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР-сигналы в спектрах ацетофенона и его орто-, мета- и пара-гидроксипроизводных по данным сетевой базы SDBS [27]

Fig. 2. Some <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR-signals in spectra of acetophenone and its ortho-, meta- and para-hydroxy derivatives from online database SDBS [27]

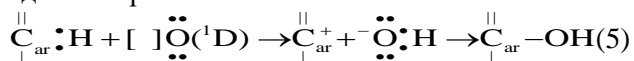
Образование фрагмента Ar–C(=O)– возможно в данной системе принципиально двумя путями. Первым является окисление метиленовой группы Ar–C10(–H)<sub>2</sub>–. Однако более вероятным представляется электрофильное замещение по метиновой группе ароматического цикла карбокатионом, образующимся в реакции 2:



Увеличение сигналов в диапазоне 133-137 ppm согласуется с протеканием электрофильного замещения, при котором появляются новые четвертичные ароматические атомы углерода.

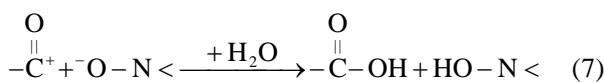
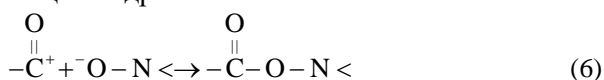
Сигналы <sup>13</sup>C-ЯМР в диапазоне 161-164 ppm спектра конечного продукта характерны для четвертичных ароматических углеродных атомов, связанных с фенольной гидроксильной группой, находящейся в орто- и пара-положениях к арен-связанной карбонильной группе (рис. 2). Окисление ароматического цикла в системе объясняется в свете окси-

водно-оксеноидной концепции как результат гидридного переноса:



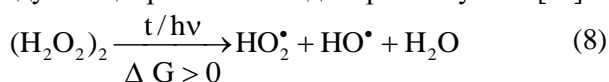
В пользу карбонилирования по типу электрофильного замещения (4) и гидроксирования ароматического цикла (5) свидетельствует появление <sup>1</sup>H-сигналов в слабом поле 7,7-8,5 ppm. Сигналы могут принадлежать как протонам метиновых ароматических групп, так и протонам фенольных гидроксильных групп образующихся фрагментов гидроксиацетофенонов (рис. 2).

Продукты окислительной диссоциации амидных групп (2) могут формировать фрагменты О-ацилированного гидроксиламина, либо вступать в реакции гидролиза:



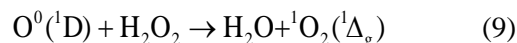
Совокупность реакций 1-7 приводит к формированию конечного продукта, являющегося, очевидно, смесью веществ, часть из которых может иметь олигомерное строение, если реакции карбонилирования (4) и О-ацилирования (6) протекают между соседними молекулами.

Разделение (диспропорционирование) пероксида водорода, наблюдаемое в емкости водно-гидропероксидного раствора, протекало в условиях отсутствия катализаторов Фентона, исключения термической активации и минимизации фотохимической активации. Ранее мы обосновали для некаталитического (термического, фотохимического) разложения свободнорадикальный механизм, включающий эндергоническую передачу атома водорода между ассоциированными в димер молекулами [28]:

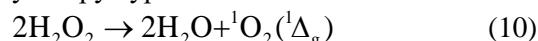


Кислородные радикалы двух видов запускают цепной процесс. Однако с учётом условий данного эксперимента, результатов ЯМР-спектроскопии и недавно аргументированной нами оксидно-оксеноидной схемы окислительной активации пероксида водорода [12], и окисление модельной молекулы бензилпенициллина, и дисмутация самого окислителя в исследованной системе протекают через генерирование атома <sup>1</sup>D-кислорода (3). В системе водно-гидропероксидного раствора молекулы воды НОН и пероксида водорода НООН за счет водородных связей образуют различные ассоциаты. При этом обе эти молекулы являются одновременно кислотами и основаниями Бренстеда, и в растворе с определённой скоростью для конкретных условий (температура, концентрация) проис-

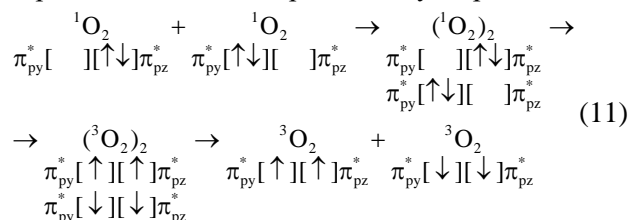
ходят реакции передачи протонов с генерированием из воды ионов гидроксония Н<sub>3</sub>O<sup>+</sup> и гидроксида НО<sup>-</sup>, и аналогичных из пероксида водорода – гидропероксония Н<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> и гидропероксида НО<sub>2</sub><sup>-</sup>. Уникально для пероксида водорода возможно образование изомерной цвиттер-ионной формы – оксидовы Н<sub>2</sub>O<sup>+</sup>O<sup>-</sup>, диссоциирующей с генерированием атома <sup>1</sup>D-кислорода (3), который осуществляет S-окисление (1), N-окисление (2) и гидроксирование ароматического цикла (5), а также обуславливает диспропорционирование самого пероксида водорода [12]:



Суммируя уравнения 3 и 9:



Таким образом, оксидно-оксеноидная схема обосновывает синглетное <sup>1</sup>Δ<sub>g</sub>-состояние молекулярного кислорода (дикислорода), образующегося при разложении пероксида водорода. Предполагаемый механизм тушения синглетного состояния дикислорода включает ассоциацию антиподов по орбитальному моменту и их электронообменное взаимодействие [12]. В результате образуются молекулы триплетного кислорода, являющиеся антиподами по спиновым моментам, так как спин одной молекулы <sup>3</sup>O<sub>2</sub> равен +1, а спин второй молекулы равен -1:



## ВЫВОДЫ

В системе водно-гидропероксидного раствора натриевой соли бензилпенициллина в отсутствие катализаторов Фентона, при исключении термической и минимизации фотохимической активации происходят окислительная модификация органического вещества и разложение Н<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

По результатам ЯМР-спектроскопии, происходят S-окисление, N-окисление с диссоциацией амидных групп, гидроксирование и электрофильное карбонилирование ароматического цикла.

В качестве непосредственных окислителей аргументируются атомы синглетного кислорода, образующиеся в результате образования цвиттер-ионов оксидовы, которые гетеролитически диссоциируют. Атомы оксена опосредуют разложение самого окислителя на воду и молекулярный синглетный кислород, тушение которого, предположительно, протекает через димеризацию антиподов по орбитальному моменту и их электронообменное

взаимодействие. В результате образуются две молекулы триплетного дикислорода, являющиеся антитипами по спиновым моментам: молекула со спином +1 и молекула со спином –1.

Учитывая, что бензилпенициллин является активной лекарственной субстанцией антибактериального действия, можно ожидать, что в условиях биохимического окислительного стресса, сопро-

вождаемого метаболическим накоплением высоких концентраций эндогенного пероксида водорода, молекулы антибиотика будут подвергаться в стрессовых зонах организма выявленным в работе модификациям – S-окислению, N-окислению с диссоциацией амидных групп, гидроксильрованию и электрофильному карбонилированию ароматического цикла.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Sies H.** Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: oxidative eustress. *Redox Biol.* 2017. V. 11. P. 613–619. DOI: 10.1016/j.redox.2016.12.035.
2. **Jomova K., Valko M.** Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology.* 2011. V. 283. N 2–3. P. 65–87. DOI: 10.1016/j.tox.2011.03.001.
3. **Valko M., Jomova K., Rhodes C.J., Kuča K., Musilek K.** Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Arch. Toxicol.* 2016. V. 90. N 1. P. 1–37. DOI: 10.1007/s00204-015-1579-5.
4. Водорода пероксид в Регистре лекарственных средств (РЛС) России: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_1091.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1091.htm).
5. **Bokare A.D., Choi W.** Review of iron-free Fenton-like systems for activating H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in advanced oxidation processes. *J. Hazard. Mater.* 2014. V. 275. P. 121–135. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2014.04.054.
6. **Mansouri L., Tizaoui C., Geissen S.U., Bousselmi L.** A comparative study on ozone, hydrogen peroxide and UV based advanced oxidation processes for efficient removal of diethyl phthalate in water. *J. Hazard. Mater.* 2018. V. 363. P. 401–411. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2018.10.003.
7. **Пен Р.З., Каретникова Н.В.** Катализируемая делигнификация древесины пероксидом водорода и пероксикислотами (обзор). *Химия растит. сырья.* 2005. № 3. С. 61–73.
8. **Мамлеева Н.А., Харланов А.Н., Лукин В.В.** Делигнификация лиственной древесины под воздействием пероксида водорода и озона. *Журн. физ. химии.* 2013. Т. 87. № 1. С. 32–39. DOI: 10.7868/S0044453713010135.
9. **Valim I.C., Fidalgo J.L.G., Rego A.S.C., Vilani C., Martins A.R.F.A., Santos B.F.** Neural network modeling to support an experimental study of the delignification process of sugarcane bagasse after alkaline hydrogen peroxide pretreatment. *Bioresour. Technol.* 2017. V. 243. P. 760–770. DOI: 10.1016/j.biortech.2017.06.029.
10. **Кривцов Е.Б., Головки А.К.** Кинетика окислительного обессеривания дизельной фракции нефти смесью пероксид водорода – муравьиная кислота. *Нефтехимия.* 2014. Т. 54. № 1. С. 52–58. DOI: 10.7868/S0028242114010092.
11. **Рахманов Э.В., Баранова С.В., Ван Цзысяо, Тараканова А.В., Кардашев С.В., Акопян А.В., Наранов Е.Р., Ощепков М.С., Анисимов А.В.** Окислительное обессеривание пероксидом водорода смесей, моделирующих дизельное топливо, с использованием азакраун-эфиров. *Нефтехимия.* 2014. Т. 54. № 4. С. 318–324. DOI: 10.7868/S0028242114030095.
12. **Чумаков А.А., Минакова Т.С., Слизов Ю.Г.** О природе интермедиатов в системах Фентона. *Химия в интересах устойчив. развития.* 2017. Т. 25. № 5. С. 565–584. DOI: 10.15372/KhUR20170512.
13. **Чумаков А.А.** Механизмы окислительной функционализации в органическом синтезе при использовании реакционных систем Фентона. Сб. науч. тр. XV Междун. конф. студ., асп. и молод. ученых «Перспективы развития фундаментальных наук». Т. 2. Химия. Томск. 2018. С. 346–348.
14. **Mitra M., Nimir H., Hrovat D.A., Shteinman A.A., Richmond M.G., Costas M., Nordlander E.** Catalytic C-H oxidations by

#### REFERENCES

1. **Sies H.** Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: oxidative eustress. *Redox Biol.* 2017. V. 11. P. 613–619. DOI: 10.1016/j.redox.2016.12.035.
2. **Jomova K., Valko M.** Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology.* 2011. V. 283. N 2–3. P. 65–87. DOI: 10.1016/j.tox.2011.03.001.
3. **Valko M., Jomova K., Rhodes C.J., Kuča K., Musilek K.** Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Arch. Toxicol.* 2016. V. 90. N 1. P. 1–37. DOI: 10.1007/s00204-015-1579-5.
4. Hydrogen peroxide in Register of drugs of Russia: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_1091.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1091.htm) (in Russian).
5. **Bokare A.D., Choi W.** Review of iron-free Fenton-like systems for activating H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in advanced oxidation processes. *J. Hazard. Mater.* 2014. V. 275. P. 121–135. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2014.04.054.
6. **Mansouri L., Tizaoui C., Geissen S.U., Bousselmi L.** A comparative study on ozone, hydrogen peroxide and UV based advanced oxidation processes for efficient removal of diethyl phthalate in water. *J. Hazard. Mater.* 2018. V. 363. P. 401–411. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2018.10.003.
7. **Pen R.Z., Karetnikova N.V.** The catalyzed delignification of wood by hydrogen peroxide and peracids (review). *Khim. Rastit. Syr'ya.* 2005. N 3. P. 61–73 (in Russian).
8. **Mamleeva N.A., Kharlanov A.N., Lunin V.V.** Delignification of deciduous wood under the action of hydrogen peroxide and ozone. *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2013. V. 87. N 1. P. 28–34. DOI: 10.1134/S0036024413010123.
9. **Valim I.C., Fidalgo J.L.G., Rego A.S.C., Vilani C., Martins A.R.F.A., Santos B.F.** Neural network modeling to support an experimental study of the delignification process of sugarcane bagasse after alkaline hydrogen peroxide pretreatment. *Bioresour. Technol.* 2017. V. 243. P. 760–770. DOI: 10.1016/j.biortech.2017.06.029.
10. **Krivtsov E.B., Golovko A.K.** The kinetics of oxidative desulfurization of diesel fraction with a hydrogen peroxide-formic acid mixture. *Petrol. Chem.* 2014. V. 54. N 1. P. 51–57. DOI: 10.1134/S0965544114010083.
11. **Rakhmanov E.V., Baranova S.V., Wang Z., Tarakanova A.V., Kardashev S.V., Akopyan A.V., Naranov E.R., Oshchepkov M.S., Anisimov A.V.** Hydrogen peroxide oxidative desulfurization of model diesel mixtures using azacrown ethers. *Petrol. Chem.* 2014. V. 54. N 4. P. 316–322. DOI: 10.1134/S0965544114030098.
12. **Chumakov A.A., Minakova T.S., Slizhov Yu.G.** Nature of intermediates in Fenton reaction systems. *Khim. Interesakh Ust. Razv.* 2017. V. 25. N 5. P. 565–584 (in Russian). DOI: 10.15372/KhUR20170512.
13. **Chumakov A.A.** Oxidative functionalization mechanisms in organic synthesis using Fenton reaction systems. Proceedings of XV International Conference of Students and Young Scientists «Prospects of Fundamental Sciences Development». V. 2. Chemistry. Tomsk. 2018. P. 346–348 (in Russian).

- nonheme mononuclear Fe(II) complexes of two pentadentate ligands: Evidence for an Fe(IV) oxo intermediate. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2017. V. 426. Part B. P. 350–356. DOI: 10.1016/j.molcata.2016.10.010.
15. **Silva G.C., Carvalho N.M.F., Horn Jr.A., Lachter E.R., Antunes O.A.C.** Oxidation of aromatic compounds by hydrogen peroxide catalyzed by mononuclear iron(III) complexes. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2017. V. 426. Part B. P. 564–571. DOI: 10.1016/j.molcata.2016.08.037.
  16. **Tyablikov I., Romanovsky B.** A heterogeneous organocatalyst for olefin epoxidation. *Catal. Today.* 2016. V. 278. Part 1. P. 40–44. DOI: 10.1016/j.cattod.2016.05.029.
  17. **Zhu Z., Xu H., Jiang J., Liu X., Ding J., Wu P.** Postsynthesis of FAU-type stannosilicate as efficient heterogeneous catalyst for Baeyer-Villiger oxidation. *Appl. Catal. A: Gen.* 2016. V. 519. P. 155–164. DOI: 10.1016/j.apcata.2016.04.001.
  18. **Nikbakht F., Heydari A.** Organotin–oxotungstate coordination polymer: An efficient catalyst for the selective oxidation of amines. *Comptes Rendus Chimie.* 2015. V. 18. N 2. P. 132–136. DOI: 10.1016/j.crci.2014.06.005.
  19. **Fraile J.M., Gil C., Mayoral J.A., Muel B., Roldán L., Vispe E., Calderón S., Puente F.** Heterogeneous titanium catalysts for oxidation of dibenzothiophene in hydrocarbon solutions with hydrogen peroxide: On the road to oxidative desulfurization. *Appl. Catal. B: Environ.* 2016. V. 180. P. 680–686. DOI: 10.1016/j.apcatb.2015.07.018.
  20. **Nardello V., Barbillat J., Marko J., Witte P.T., Alsters P.L., Aubry J.M.** Lanthanum(III)-catalyzed disproportionation of hydrogen peroxide: a heterogeneous generator of singlet molecular oxygen –  $^1\text{O}_2$  ( $^1\Delta_g$ ) – in near-neutral aqueous and organic media for peroxidation of electron-rich substrates. *Chem. Eur. J.* 2003. V. 9. N 2. P. 435–441. DOI: 10.1002/chem.200390045.
  21. **Wahlen J., de Vos D.E., Jacobs P.A., Alsters P.L.** Solid materials as sources for synthetically useful singlet oxygen. *Adv. Synth. Catal.* 2004. V. 346. N 2–3. P. 152–164. DOI: 10.1002/adsc.200303224.
  22. **Malek B., Fang W., Abramova I., Walalawela N., Ghogare A.A., Greer A.** «Ene» reactions of singlet oxygen at the air-water interface. *J. Org. Chem.* 2016. V. 81. N 15. P. 6395–6401. DOI: 10.1021/acs.joc.6b01030.
  23. **Barbusiński K.** Fenton reaction – controversy concerning the chemistry. *Ecol. Chem. Eng. S.* 2009. V. 16. N 3. P. 347–358.
  24. **Freibichler W., Colivicchi M.A., Stefanini C., Bianchi L., Ballini C., Misini B., Weinberger P., Linert W., Varešlija D., Tipton K.F., Della Corte L.** Highly reactive oxygen species: detection, formation, and possible functions. *Cell. Mol. Life Sci.* 2011. V. 68. N 12. P. 2067–2079. DOI: 10.1007/s00018-011-0682-x.
  25. **Yamamoto N., Koga N., Nagaoka M.** Ferryl–oxo species produced from Fenton’s reagent via a two-step pathway: minimum free-energy path analysis. *J. Phys. Chem. B.* 2012. V. 116. N 48. P. 14178–14182. DOI: 10.1021/jp310008z.
  26. Бензилпенициллин в Регистре лекарственных средств (РЛС) России: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_221.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_221.htm).
  27. Сетевая база спектральных данных органических соединений SDBS: <https://sdb.db.aist.go.jp>.
  28. **Чумаков А.А., Баталова В.Н., Слижов Ю.Г., Минакова Т.С.** Обоснование механизма некаталитического диспропорционирования пероксида водорода методом анализа термодинамики одноэлектронных окислительно-восстановительных реакций. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2017. Т. 60. Вып. 6. С. 40–44. DOI: 10.6060/tcct.2017606.5529.
  14. **Mitra M., Nimir H., Hrovat D.A., Shteinman A.A., Richmond M.G., Costas M., Nordlander E.** Catalytic C-H oxidations by nonheme mononuclear Fe(II) complexes of two pentadentate ligands: Evidence for an Fe(IV) oxo intermediate. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2017. V. 426. Part B. P. 350–356. DOI: 10.1016/j.molcata.2016.10.010.
  15. **Silva G.C., Carvalho N.M.F., Horn Jr.A., Lachter E.R., Antunes O.A.C.** Oxidation of aromatic compounds by hydrogen peroxide catalyzed by mononuclear iron(III) complexes. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2017. V. 426. Part B. P. 564–571. DOI: 10.1016/j.molcata.2016.08.037.
  16. **Tyablikov I., Romanovsky B.** A heterogeneous organocatalyst for olefin epoxidation. *Catal. Today.* 2016. V. 278. Part 1. P. 40–44. DOI: 10.1016/j.cattod.2016.05.029.
  17. **Zhu Z., Xu H., Jiang J., Liu X., Ding J., Wu P.** Postsynthesis of FAU-type stannosilicate as efficient heterogeneous catalyst for Baeyer-Villiger oxidation. *Appl. Catal. A: Gen.* 2016. V. 519. P. 155–164. DOI: 10.1016/j.apcata.2016.04.001.
  18. **Nikbakht F., Heydari A.** Organotin–oxotungstate coordination polymer: An efficient catalyst for the selective oxidation of amines. *Comptes Rendus Chimie.* 2015. V. 18. N 2. P. 132–136. DOI: 10.1016/j.crci.2014.06.005.
  19. **Fraile J.M., Gil C., Mayoral J.A., Muel B., Roldán L., Vispe E., Calderón S., Puente F.** Heterogeneous titanium catalysts for oxidation of dibenzothiophene in hydrocarbon solutions with hydrogen peroxide: On the road to oxidative desulfurization. *Appl. Catal. B: Environ.* 2016. V. 180. P. 680–686. DOI: 10.1016/j.apcatb.2015.07.018.
  20. **Nardello V., Barbillat J., Marko J., Witte P.T., Alsters P.L., Aubry J.M.** Lanthanum(III)-catalyzed disproportionation of hydrogen peroxide: a heterogeneous generator of singlet molecular oxygen –  $^1\text{O}_2$  ( $^1\Delta_g$ ) – in near-neutral aqueous and organic media for peroxidation of electron-rich substrates. *Chem. Eur. J.* 2003. V. 9. N 2. P. 435–441. DOI: 10.1002/chem.200390045.
  21. **Wahlen J., de Vos D.E., Jacobs P.A., Alsters P.L.** Solid materials as sources for synthetically useful singlet oxygen. *Adv. Synth. Catal.* 2004. V. 346. N 2–3. P. 152–164. DOI: 10.1002/adsc.200303224.
  22. **Malek B., Fang W., Abramova I., Walalawela N., Ghogare A.A., Greer A.** «Ene» reactions of singlet oxygen at the air-water interface. *J. Org. Chem.* 2016. V. 81. N 15. P. 6395–6401. DOI: 10.1021/acs.joc.6b01030.
  23. **Barbusiński K.** Fenton reaction – controversy concerning the chemistry. *Ecol. Chem. Eng. S.* 2009. V. 16. N 3. P. 347–358.
  24. **Freibichler W., Colivicchi M.A., Stefanini C., Bianchi L., Ballini C., Misini B., Weinberger P., Linert W., Varešlija D., Tipton K.F., Della Corte L.** Highly reactive oxygen species: detection, formation, and possible functions. *Cell. Mol. Life Sci.* 2011. V. 68. N 12. P. 2067–2079. DOI: 10.1007/s00018-011-0682-x.
  25. **Yamamoto N., Koga N., Nagaoka M.** Ferryl–oxo species produced from Fenton’s reagent via a two-step pathway: minimum free-energy path analysis. *J. Phys. Chem. B.* 2012. V. 116. N 48. P. 14178–14182. DOI: 10.1021/jp310008z.
  26. Benzylpenicillin in Register of drugs of Russia: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_221.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_221.htm) (in Russian).
  27. Online Spectral Database for Organic Compounds SDBS: <https://sdb.db.aist.go.jp>.
  28. **Chumakov A.A., Batalova V.N., Slizhov Yu.G., Minakova T.S.** Verification of non-catalytic hydrogen peroxide disproportionation mechanism by thermodynamic analysis of one-electron redox reactions. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2017. V. 60. N 6. P. 40–44 (in Russian). DOI: 10.6060/tcct.2017606.5529.

Поступила в редакцию (Received) 01.03.2018

Принята к опубликованию (Accepted) 27.03.2018