

Здвижков Александр Тимурович

«Системы на основе  $\text{H}_2\text{O}_2$  и  $t\text{-BuOOH}$ , иода и его соединений для реакций окисления и получения структур с фрагментом O-O»

Специальность 02.00.03 (Органическая химия)

Химические науки

Д 002.222.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: [sci-secr@ioc.ac.ru](mailto:sci-secr@ioc.ac.ru)

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института  
<http://zioc.ru/>

4 февраля 2016 года

Дата приема к защите

9 февраля 2016 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК [vak2.ed.gov.ru](http://vak2.ed.gov.ru)

10 февраля 2016 года

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

**Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук  
(ИОХ РАН)**



*На правах рукописи*

Здвижков Александр Тимурович

**Системы на основе  $\text{H}_2\text{O}_2$  и  $t\text{-BuOOH}$ , иода и его соединений для  
реакций окисления и получения структур  
с фрагментом O-O**

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2016

Работа выполнена в Лаборатории исследования гомолитических реакций  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической  
химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

- Научный руководитель: **Терентьев Александр Олегович**  
доктор химических наук, заведующий Лабораторией  
исследования гомолитических реакций №13 ИОХ РАН
- Официальные оппоненты: **Трушков Игорь Викторович**  
кандидат химических наук, доцент, ведущий научный  
сотрудник кафедры химической кинетики Московского  
государственного университета имени М.В.Ломоносова
- Кочетков Константин Александрович**  
доктор химических наук, профессор, заведующий  
лабораторией гомолитических реакций  
элементоорганических соединений Института  
элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова  
РАН.
- Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской  
академии наук (ИХФ РАН)

Защита диссертации состоится «17» мая 2016 г. в 11<sup>00</sup> часов на заседании  
Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном  
учреждении науки Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской  
академии наук (ИОХ РАН) по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на сайте ИОХ РАН  
<http://zioc.ru>

Автореферат разослан «1» марта 2016г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета Д 002.222.01  
Доктор химических наук



Л. А. Родиновская

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Традиционно пероксиды широко применяются в полимерной химии в качестве инициаторов радикальной полимеризации и сшивающих агентов. Сравнительно новым и развивающимся направлением применения данного класса соединений является поиск природных и получение синтетических пероксидов с высокой противопаразитарной и противоопухолевой активностью.

Селективный синтез и регулируемая трансформация пероксидов остаются сложной задачей из-за их низкой стабильности (в сравнении с другими классами соединений) и склонности к легкому распаду по гомолитическому и гетеролитическому механизмам. В связи с необходимостью решения этих проблем поиск новых реагентов и методов синтеза пероксидов сохраняет свою актуальность.

Использование систем на основе органических пероксидов в сочетании с соединениями иода привлекает внимание, как для проведения реакций окисления, так и как новый инструмент создания связей C-O, C-Hal, C-S, C-N и C-C. Оказалось возможным использование системы источник иода / гидропероксид для активации и введения иода в процессах йодалкоксилирования алкенов, йодирования аренов, кетонов и алкинов. Эта же система была применена для окисления кетонов в лактоны по реакции Байера-Виллигера, в реакции сужения циклов 1,2-бензохинонов с образованием циклопентенонов и в процессах окислительной циклизации с получением гетероциклических соединений.

В литературе содержится несколько сообщений о применении данной системы для направленного синтеза соединений с фрагментом O-O. В реакции алкенов и эфиров енолов с системой I<sub>2</sub> / гидропероксид получали вицинальные йодпероксиды; известен также пример взаимодействия альдегидов с системой иодид-анион / гидропероксид с образованием ацилалкилпероксидов. Ограниченное число публикаций связано с тем, что в системах с иодом и пероксидами генерируются различные типы реакционноспособных частиц: иод- и кислородсодержащих ионы, свободные радикалы, синглетный кислород, что с одной стороны придает системам огромный потенциал для применения, с другой - определяет высокую сложность в разработке методов использования.

**Цель работы.** Введение в практику получения структур с фрагментом O-O систем на основе пероксида водорода и *трет*-бутилгидропероксида, иода и его соединений. Поиск новых реакций пероксидирования и окисления непредельных и карбонильных соединений.

**Научная новизна и практическая ценность работы.** Изучены закономерности взаимодействия моно- и бициклических эфиров енолов, содержащих атом кислорода в цикле, с системой I<sub>2</sub> / гидропероксид. Разработаны методы синтеза новых классов

органических пероксидов. Установлено, что в случае моноциклических эфиров енолов и пероксида водорода образуется смесь продуктов, состоящая из вицинального йодпероксида, йодполуацетала и йодлактона. Использование в качестве пероксидирующего агента *трет*-бутил- или тетрагидропиранилгидропероксида (ТННР) приводит к селективному образованию вицинальных йодпероксидов с выходом до 91%. Бициклические эфиры енолов под действием системы  $I_2 / H_2O_2$  превращаются в вицинальные йодпероксиды, а с использованием *трет*-бутилгидропероксида происходит гидропероксидирование двойной связи.

Впервые осуществлен синтез 1,2-тетрагидрофуродиоксолотов, соединений с конденсированными тетрагидрофурановым и 1,2-диоксолановым циклами, взаимодействием 2-аллил-1,3-дикетонов с системой  $I_2/H_2O_2$  с выходами 50-81%. Процесс необычен тем, что не происходит образования вполне ожидаемых мостиковых тетраоксанов, продуктов йодпероксидирования двойной связи и дигидропероксидирования карбонильных групп. Для образования циклов из дикетонов с ароматическими заместителями требуется использование фосфорномолибденовой кислоты.

В работе развит органокаталитический подход к получению пероксидов с использованием окислительного С-О-сочетания. Разработан метод пероксидирования различных СН-кислот: малоновых, ацетоуксусных и циануксусных эфиров, 9-метилфлуорена и 1-метилендена под действием системы  $Vu_4NI / t-BuOOH$ . Соответствующие *трет*-бутилпероксиды получены с выходом 31-92%.

**Апробация работы.** Отдельные материалы представлены на конференции «Наукоёмкие химические технологии», Москва 2013; Международной конференции «Molecular Complexity in Modern Chemistry (МСМС-2014)», Москва 2014, Международной конференции «XII European Congress on Catalysis – EuropaCat-XII», Казань 2015.

**Публикации.** Основное содержание работы изложено в 3-х статьях из перечня ВАК и 4-х тезисах докладов на научных конференциях.

**Благодарности.** Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 14-23-00150 и гранта РФФИ 14-03-00237а.

**Объём и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 119 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Библиография насчитывает 207 литературных источников.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Взаимодействие моно- и бициклических эфиров енолов с системой I<sub>2</sub> / гидропероксид

#### 1.1. Реакции 2,3-дигидрофурана **1a** и 3,4-дигидро-2*H*-пирана **1b** с системой I<sub>2</sub> / *t*-BuOOH и I<sub>2</sub> / тетрагидропиранилгидропероксид (ТНРНР).

Йодпероксицирование 2,3-дигидрофурана **1a** (опыты 1-4) и 3,4-дигидропирана **1b** (опыты 5-8) проводили в среде Et<sub>2</sub>O или CH<sub>3</sub>CN - Et<sub>2</sub>O, используя 4-кратный мольный избыток *t*-BuOOH и йод в соотношении 0.5-2 моль I<sub>2</sub>/ моль субстрата **1a,b**. С целью подавления побочных окислительных процессов реакции проводили при 0 °С (схема 1, таблица 1).

Схема 1.

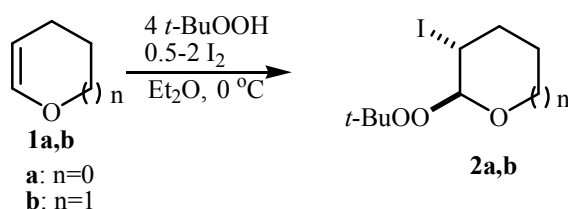


Таблица 1. Реакция 2,3-дигидрофурана **1a** и 3,4-дигидро-2*H*-пирана **1b** с системой I<sub>2</sub> / *t*-BuOOH; синтез пероксидов **2a,b**.<sup>a</sup>

№	Субстрат	Растворитель	Экв. I <sub>2</sub>	Время, мин	Выход <b>2a,b</b> <sup>b</sup> , %
1	<b>1a</b>	Et <sub>2</sub> O	0.5	30	<b>2a</b> , 28
2	<b>1a</b>	Et <sub>2</sub> O	1	30	<b>2a</b> , 76 (68)
3	<b>1a</b>	Et <sub>2</sub> O	2	30	<b>2a</b> , 56
4	<b>1a</b>	CH <sub>3</sub> CN - Et <sub>2</sub> O	2	30	<b>2a</b> , 52
5	<b>1b</b>	Et <sub>2</sub> O	1	30	<b>2b</b> , 91 (82)
6	<b>1b</b>	Et <sub>2</sub> O	1	120	<b>2b</b> , 88
7	<b>1b</b>	CH <sub>3</sub> CN - Et <sub>2</sub> O	1	30	<b>2b</b> , 56
8 <sup>c</sup>	<b>1b</b>	Et <sub>2</sub> O	1	30	<b>2b</b> , 17

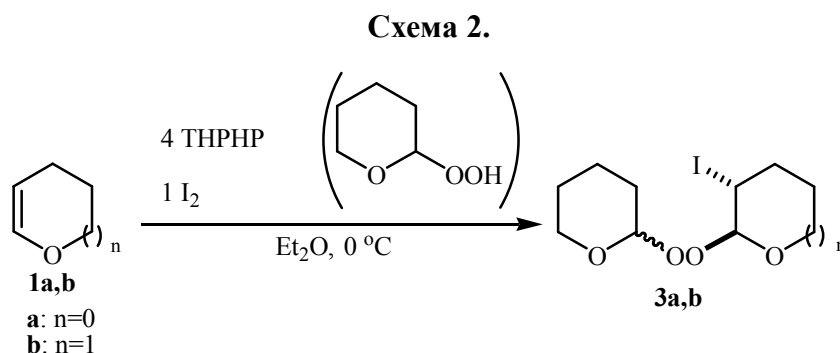
<sup>a</sup> **Общие условия реакции:** К 10 мл раствора I<sub>2</sub> (0.254 - 1.024 г, 1-4 ммоль) добавляли 51 % эфирный раствор *t*-BuOOH (1.386 г, 8 ммоль); к полученной смеси при перемешивании прикапывали раствор **1a** или **1b** (0.140 или 0.168 г, 2 ммоль) в 2 мл Et<sub>2</sub>O при 0 °С. Перемешивали 30 или 120 минут при 0 °С.

<sup>b</sup> Выход определен по данным ЯМР с использованием *n*-динитробензола в качестве стандарта. В скобках указан выход на выделенный продукт.

<sup>c</sup> Температура 20 °С.

Наибольший выход продуктов **2a** (76 %) и **2b** (91 %) наблюдали при продолжительности реакции 30 минут в присутствии эквивалентного количества йода (опыт 2). Двукратное увеличение или уменьшение количества йода приводит к снижению выхода **2a** (опыты 1 и 3). Увеличение продолжительности реакции до 2 часов не оказало существенного влияния на выход соединения **2b** (опыт 6). Использование смеси CH<sub>3</sub>CN / Et<sub>2</sub>O привело к резкому уменьшению выхода соединений **2a,b** (опыты 4, 7). Проведение реакции при комнатной температуре привело к образованию **2b** с выходом лишь 17 % (опыт 8).

Реакцию эфиров енолов **1a,b** с системой I<sub>2</sub> / ТНРНР проводили при 0 °С, используя стехиометрическое количество I<sub>2</sub> и 4-кратный мольный избыток ТНРНР (таблица 2, схема 2).



**Таблица 2.** Реакция 2,3-дигидрофурана **1a** и 3,4-дигидро-2*H*-пирана **1b** с системой I<sub>2</sub> / ТНРНР; синтез пероксидов **3a,b**.<sup>a</sup>

№	Субстрат	Растворитель	Время, мин	Выход <sup>b</sup> <b>3a,b</b> , %
1	<b>1b</b>	Et <sub>2</sub> O	30	<b>3b</b> , 42
2	<b>1b</b>	Et <sub>2</sub> O	120	<b>3b</b> , 86 (72)
3	<b>1b</b>	CH <sub>3</sub> CN-Et <sub>2</sub> O	120	<b>3b</b> , 46
4	<b>1a</b>	Et <sub>2</sub> O	120	<b>3a</b> , 78 (65)
5	<b>1a</b>	CH <sub>3</sub> CN-Et <sub>2</sub> O	120	<b>3a</b> , 35

<sup>a</sup> **Общие условия реакции:** К 10 мл раствора I<sub>2</sub> (0,508 г, 2 ммоль) добавляли ТНРНР (0,945 г, 8 ммоль) к полученной смеси при перемешивании прикапывали раствор **1a** или **1b** (0,140 или 0,168 г, 2 ммоль) в 2 мл Et<sub>2</sub>O при 0 °С. Перемешивали 30 или 120 минут при 0 °С.

<sup>b</sup> Выход определен по данным ЯМР с использованием *n*-динитробензола в качестве стандарта. В скобках указан выход на выделенный продукт.

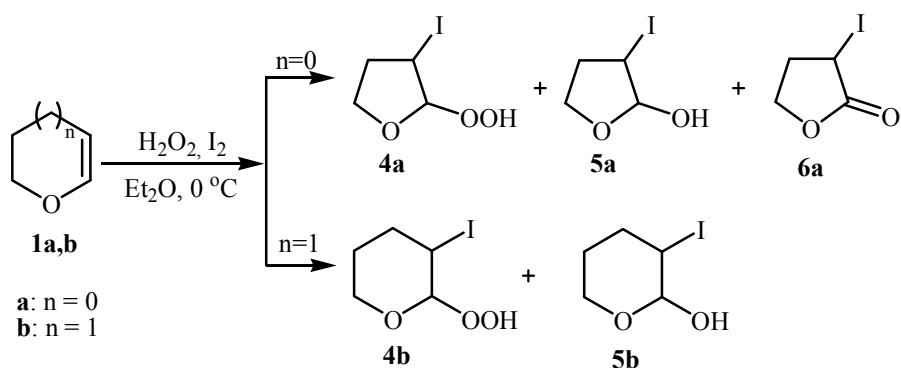
При использовании ТНРНР время реакции, необходимое для эффективного синтеза структур **3a,b** составляет 2 часа (опыты 1, 2). Наибольший выход **3a** и **3b** был достигнут в среде диэтилового эфира при  $T=0$  °С. Аналогично опытам в таблице 1, добавление в реакционную смесь ацетонитрила привело к существенному снижению выхода продуктов **3a,b**.

### 1.2. Реакции 2,3-дигидрофурана **1a** и 3,4-дигидро-2H-пирана **1b** с системой $I_2 / H_2O_2$

Реакции дигидрофурана и дигидропирана с системой  $I_2 / H_2O_2$  проводили в условиях опыта 2 (таблица 1) с использованием эфирного раствора пероксида водорода, чтобы минимизировать вероятность образования йодгидрина.

При взаимодействии дигидрофурана **1a** с системой  $I_2 / H_2O_2$  при 0 °С образуется сложная смесь продуктов (схема 3), состоящая из йодгидропероксида **4a** (выход 65%), полуацетала **5a** (выход 15%) и  $\alpha$ -йодлактона **6a** (выход 15%). В аналогичной реакции дигидропирана **1b** была получена смесь йодгидропероксида **4b** (выход 74%) и полуацетала **5b** (выход 12%). Стоит отметить, что в случае окисления дигидропирана **1b** не происходит образования ожидаемого йодвалеролактона. Выход соединений **4-6** определяли по данным ЯМР с использованием *n*-динитробензола в качестве стандарта.

Схема 3.

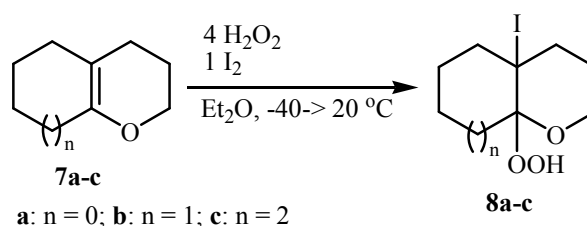


### 1.3. Реакция бициклических эфиров енолов **7a-c** системой $I_2/H_2O_2$ .

Принципиальное отличие бициклических эфиров енолов от их моноциклических аналогов заключается в отсутствии атомов водорода при двойной связи (схема 4). Вероятно, по этой причине образование йодгидропероксидов бициклических эфиров енолов **7a-c** происходит более селективно в сравнении с аналогичными пероксидами моноциклических эфиров енолов **1a,b**, которые претерпевают дальнейшие превращения.



Схема 4.



**Таблица 3.** Реакция бициклических эфиров енолов **7a-c** системой  $\text{I}_2 / \text{H}_2\text{O}_2$ ; синтез иодгидропероксидов **8a-c**<sup>a</sup>.

№	Субстрат	Растворитель	Т-ра начала реакции, °С	Продукт (выход, %)
1	<b>7a</b>	$\text{Et}_2\text{O}$	-40	<b>8a</b> , (42)
2	<b>7b</b>	$\text{Et}_2\text{O}$	20	<b>8b</b> , (10)
3	<b>7b</b>	$\text{Et}_2\text{O}$	0	<b>8b</b> , (43)
4	<b>7b</b>	$\text{Et}_2\text{O}$	-40	<b>8b</b> , (82)
5	<b>7b</b>	$\text{CH}_3\text{CN-Et}_2\text{O}$	20	<b>8b</b> , (следы)
6	<b>7b</b>	$\text{CH}_3\text{CN-Et}_2\text{O}$	-40	<b>8b</b> , (следы)
7	<b>7c</b>	$\text{Et}_2\text{O}$	-40	<b>8c</b> , (40)

<sup>a</sup> **Общие условия реакции:** В 10 мл.  $\text{Et}_2\text{O}$  или  $\text{CH}_3\text{CN}$  растворяли  $\text{I}_2$  (0.508 г., 2 ммоль), добавляли 2.53 М эфирный раствор  $\text{H}_2\text{O}_2$  (3.16 мл., 8 ммоль) к полученной смеси при перемешивании и указанной в таблице температуре по каплям прибавляли раствор эфира енола **7** (2 ммоль) в 2 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ . Перемешивали 1 час, равномерно повышая температуру до 20 °С. Выход указан на выделенный продукт.

Оптимизацию условий пероксидирования бициклических эфиров **7a-c** проводили на примере **7b** посредством изменения наиболее значимых параметров – температуры и растворителя. При понижении температуры от комнатной до -40 °С выход целевого продукта **8b** вырастает с 10 % до 82 % (опыты 2-4), что, по-видимому, связано с нивелированием влияния полимеризационных процессов с участием эфира енола. При проведении реакции в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (опыты 6, 7) иодпероксид **8b** практически не образуется.

Йодгидропероксиды **8a-c** являются малоустойчивыми соединениями и при хранении разлагаются в течение двух недель при температуре 0- 5 °С.

#### 1.4. Реакция бициклических эфиров енолов **7a-c** с системой $I_2 / t\text{-BuOOH}$ .

Реакции бициклических эфиров **7a-c** с системой  $I_2 / t\text{-BuOOH}$  проводили с использованием 4-х кратного мольного избытка  $t\text{-BuOOH}$  и эквимольного количества йода, что привело к образованию пероксидированных оксабициклоалканов **9a-c** (схема 5, таблица 4).  $t\text{-BuOOH}$ , в отличие от пероксида водорода, является значительно более объемным реагентом, что оказывает решающее влияние на строение продуктов реакции. Взаимодействие бициклических эфиров енолов с системой  $I_2 /$  приводит к региоселективному присоединению  $t\text{-BuOOH}$  к двойной связи, образования йодированных производных не наблюдалось ни в одном случае.

Схема 5.

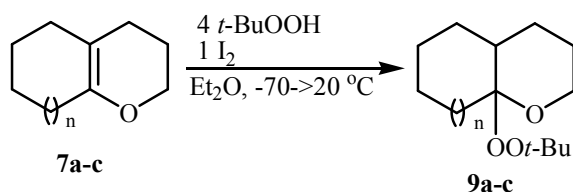


Таблица 4. Реакция бициклических эфиров **7a-c** с системой  $I_2 / t\text{-BuOOH}$ ; синтез пероксидов **9a-c**<sup>a</sup>.

№ опыта	Субстрат	Растворитель	Т-ра начала реакции, °С	Продукт (выход, %)
1	<b>7a</b>	Et <sub>2</sub> O	-70	<b>9a</b> , (89)
2	<b>7b</b>	Et <sub>2</sub> O	20	<b>9b</b> , (43)
3	<b>7b</b>	Et <sub>2</sub> O	0	<b>9b</b> , (51)
4	<b>7b</b>	Et <sub>2</sub> O	-40	<b>9b</b> , (70)
5	<b>7b</b>	Et <sub>2</sub> O	-70	<b>9b</b> , (75)
6	<b>7b</b>	CH <sub>3</sub> CN-Et <sub>2</sub> O	-70	<b>9b</b> , (следы)
7	<b>7c</b>	Et <sub>2</sub> O	-70	<b>9c</b> , (66)

<sup>a</sup>**Общие условия реакции:** В 10 мл Et<sub>2</sub>O или CH<sub>3</sub>CN растворяли I<sub>2</sub> (0.508 г, 2 ммоль), добавляли 51 % эфирный раствор  $t\text{-BuOOH}$  (1.386 г., 8 ммоль); к полученной смеси при перемешивании и указанной в таблице температуре прибавляли по каплям раствор эфира енола **7** (2 ммоль) в 2 мл Et<sub>2</sub>O. Перемешивали 1 час, равномерно повышая температуру до 20 °С. Выход указан на выделенный продукт.

В реакции с системой  $I_2 / t\text{-BuOOH}$ , как и в случае с  $I_2 / \text{H}_2\text{O}_2$ , температура и природа растворителя (опыты 2-6) играют ключевую роль в синтезе целевого пероксида **9**. В опытах 2-5 при понижении температуры от 20 °С до -70 °С выход целевого пероксида **9b**

вырос с 43% до 75%. Ацетонитрил (опыт 6) оказался непригодным растворителем для синтеза соединения **9b**. Продукты **9a-c** более стабильны в сравнении с пероксидами **8a-c**, однако, при хранении даже при 0 °С они заметно разлагаются в течение недели.

Таким образом, на данном этапе исследования был разработан метод синтеза различных монопероксиацеталей и кеталей. В реакции моноциклических эфиров енолов с системой  $I_2 / H_2O_2$  образуются йодпероксиды,  $\alpha$ -йодполуацетали и  $\alpha$ -йодлактоны, а при действии систем  $I_2 / t\text{-BuOOH}$  и  $I_2 / \text{THPH}$  получают только продукты йодпероксицирования. Бициклические эфиры енолов превращаются с выходом 40 - 82 % в вицинальные йодпероксиды только под действием системы  $I_2 / H_2O_2$ ; при использовании  $I_2 / t\text{-BuOOH}$  с выходом 66 - 89 % образуется продукт гидропероксицирования, йод не входит в состав целевой молекулы.

## 2. Взаимодействие 2-аллилдикетонов-1,3 с системой $I_2 / H_2O_2$ .

На следующем этапе исследования изучалось взаимодействие 2-аллил-1,3-дикетонов с системой  $I_2 / H_2O_2$ . Вместо ожидаемых мостиковых тетраоксанов образуются бициклические фурудиоксолы **11a-i**, содержащие конденсированные тетрагидрофурановый и 1,2-диоксолановый циклы.

Синтез пероксидов **11a-f** из 1,3-дикетонов **10a-f**, содержащих алкильные заместители при карбонильных группах, проводили в смеси  $CH_2Cl_2\text{-Et}_2O$  при комнатной температуре в присутствии 5-ти кратного избытка  $H_2O_2$  и 2-х кратного избытка  $I_2$  (схема 6, таблица 5). Введение различных заместителей в  $\alpha$ -положение исходных дикарбонильных соединений не оказывает существенного влияния на выход образующихся соединений, но влияет на соотношение образующихся стереоизомеров.

Схема 6.

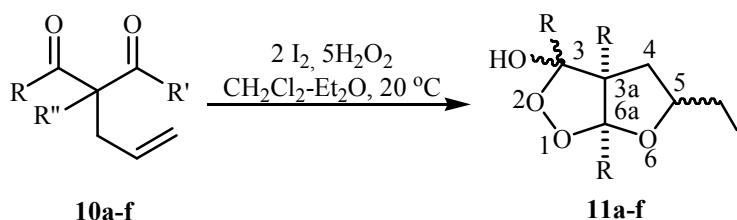
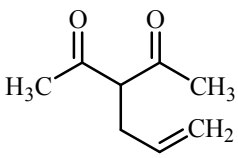
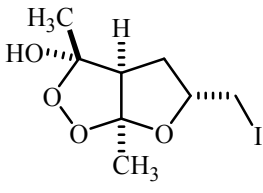
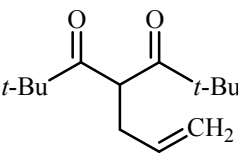
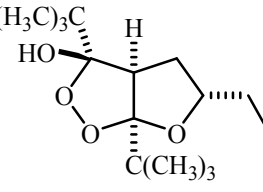
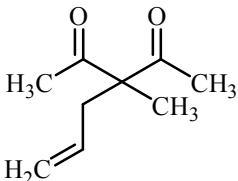
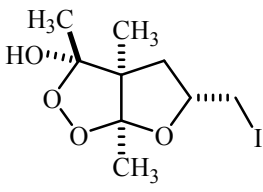
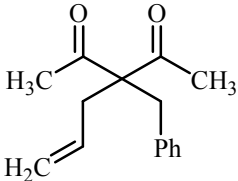
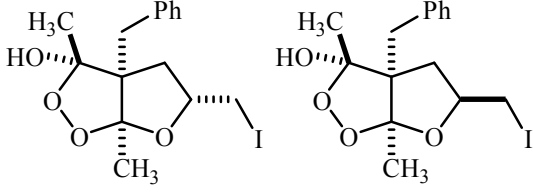
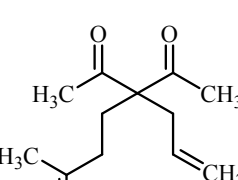
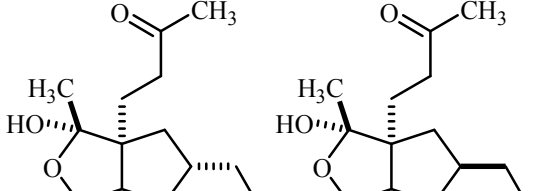
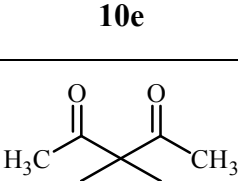
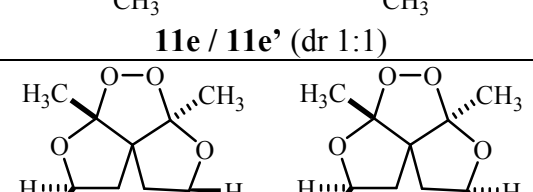


Таблица 5. Синтез 1,2-тетрагидрофурандиоксолотов **11a-f**<sup>a</sup>

	Дикетон <b>10a-f</b>	Продукт <b>11a-f</b>	Выход <b>11a-f</b> , % <sup>b</sup>
1	 <p><b>10a</b></p>	 <p><b>11a</b></p>	50
2	 <p><b>10b</b></p>	 <p><b>11b</b></p>	81
3	 <p><b>10c</b></p>	 <p><b>11c</b></p>	50
4	 <p><b>10d</b></p>	 <p><b>11d / 11d'</b> (dr 1:1.8)<sup>c</sup></p>	68
5	 <p><b>10e</b></p>	 <p><b>11e / 11e'</b> (dr 1:1)</p>	56
6	 <p><b>10f</b></p>	 <p><b>11f / 11f'</b> (dr 1:1)</p>	72

<sup>a</sup> **Общая методика:** К раствору I<sub>2</sub> (1.015 г, 4 ммоль) в 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли 1.88 М эфирный раствор H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (5.3 мл, 10 ммоль), к полученной смеси при перемешивании и комнатной температуре добавляли дикетон (2 ммоль). Смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре.

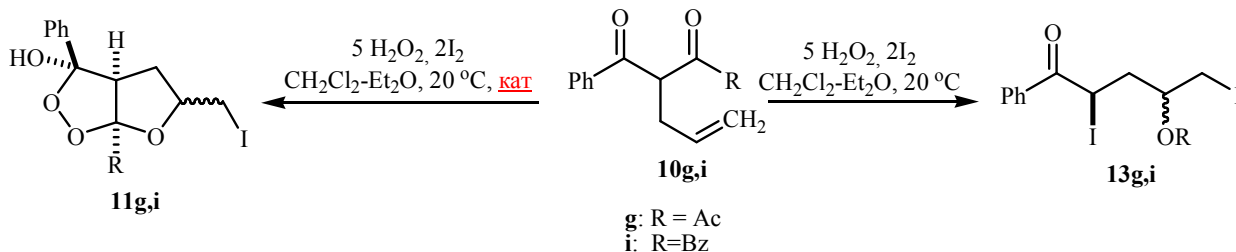
<sup>b</sup> Выход на выделенный продукт.

<sup>c</sup> Соотношение диастереомеров определяли по соотношению интегральных интенсивностей сигналов CHO и CH<sub>3</sub> групп в <sup>1</sup>H ЯМР спектрах.

В случае 3-аллил-2,4-пентандиона **10a** в присутствии 0-1 экв.  $\text{H}_2\text{O}_2$  наблюдалось образование 1-(4,5-дигидро-5-(йодометил)-2-метилфуранил-3-ил)этанона **12**. Дикетоны **10a-c**, содержащие в  $\alpha$ -положении атом водорода или метильную группу, образуют только один диастереомер. Наличие двух объёмных заместителей при кето-группах приводит к образованию тетрагидрофурудиоколлола **11b**, отличающегося от соединений **11a** и **11c** конфигурацией С(3)-атома. Увеличение размера заместителя в  $\alpha$ -положении субстрата способствует образованию смеси диастереомеров, отличающихся расположением  $\text{CH}_2\text{I}$ -группы. В случае стерически затрудненного 2-аллил-3-бензилпентан-2,4-диона **10d** наблюдалось образование диастереомерной смеси, обогащенной изомером **11d'**. Взаимодействие 3,3-диаллилпентадиона-2,4 с системой  $\text{I}_2 / \text{H}_2\text{O}_2$  была получена смесь диастереомеров **11f** и **11f'** с соотношением 1:1 и суммарным выходом 72 %.

При взаимодействии ароматических дикетонов **10g,i** с системой  $\text{I}_2 / \text{H}_2\text{O}_2$  в этих условиях вместо продуктов циклизации **11** были выделены лишь продукты окисления **13**. Данный процесс удалось полностью подавить добавлением в реакционную среду катализаторов – гетерополиоксидов: фосфорномолибденовой (ФМК) и фосфорновольфрамовой кислот (ФВК) (схема 7, таблица 6).

Схема 7



Таким образом, добавление 5-20 % гетерополиоксидов подавляет реакцию окисления и способствует образованию бициклических продуктов, причем селективность реакции зависит от типа и количества добавленного катализатора (Таблица 6).

**Таблица 6.** Взаимодействие 2-аллил-1,3-дифенил-1,3-пропандиона **10i** с системой I<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в присутствии гетерополикислот<sup>a</sup>.

	Кат, мольн. %	Выход <b>11i</b> , % <sup>b</sup>	Выход <b>13i</b> , % <sup>b</sup>
1	ФМК 20	66	-
2	ФМК 10	60	-
3	ФМК 5	52	-
4	ФМК 1	40	7
5	ФВК 5	55	37
6	-	-	24

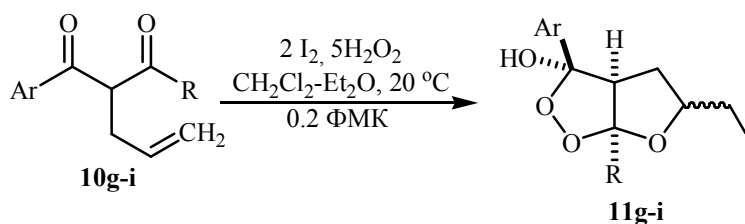
<sup>a</sup> **Общая методика:** К раствору I<sub>2</sub> (1.015 г, 4 ммоль) в 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли 1.88 М эфирный раствор H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (5.3 мл, 10 ммоль) и ФМК (0.0365-0.7301 г, 0.02-0.4 ммоль). К полученной смеси при перемешивании и комнатной температуре добавляли дикетон (2 ммоль). Смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре.

<sup>b</sup> Выход определен по данным ЯМР с использованием *n*-динитробензола в качестве стандарта.

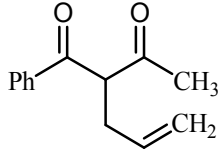
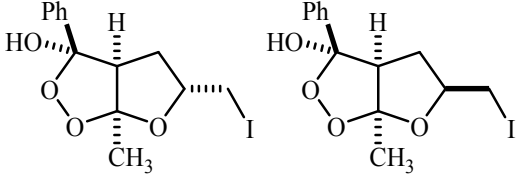
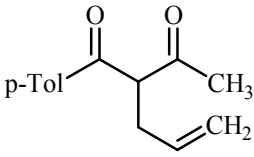
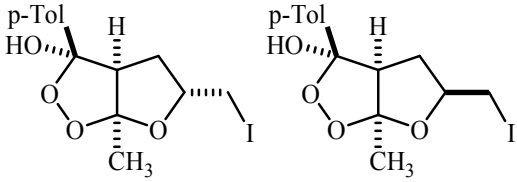
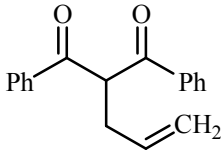
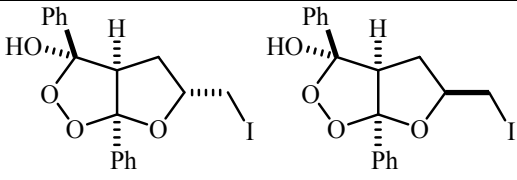
Так, при уменьшении количества ФМК с 20 до 5 мол.% выход продукта **11i** уменьшается с 66 до 52% (опыты 1-3). При использовании 1 мольного процента ФМК наряду с продуктом циклизации наблюдалось образование продукта окисления **13i** (опыт 4). ФВК, в отличие от ФМК, оказалась менее эффективным катализатором для данного превращения; при использовании 5 мольных % ФВК продукт циклизации **11i** и продукт окисления **13i** образуются в сопоставимых количествах (опыт 5).

В оптимальных условиях при комнатной температуре в смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O в присутствии двукратного избытка иода, 5-ти кратного избытка пероксида водорода и 20 мольных % ФМК была проведена реакция циклизации различных ацетил- и бензоилацетофенонов **10g-i** (таблица 7, схема 8).

**Схема 8.**



**Таблица 7.** Циклизация дикетонов **10g-i** под действием системы I<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, в присутствии ФМК.<sup>a</sup>

	Дикетон <b>10g-i</b>	Продукт <b>11g-i</b>	Выход <b>11g-i</b> , %
1	 <p><b>10g</b></p>	 <p><b>11g / 11g'</b> (dr 2:1)</p>	30
2	 <p><b>10h</b></p>	 <p><b>11h / 11h'</b> (dr 2:1)</p>	26
3	 <p><b>10i</b></p>	 <p><b>11i / 11i'</b> (dr 2:1)</p>	66

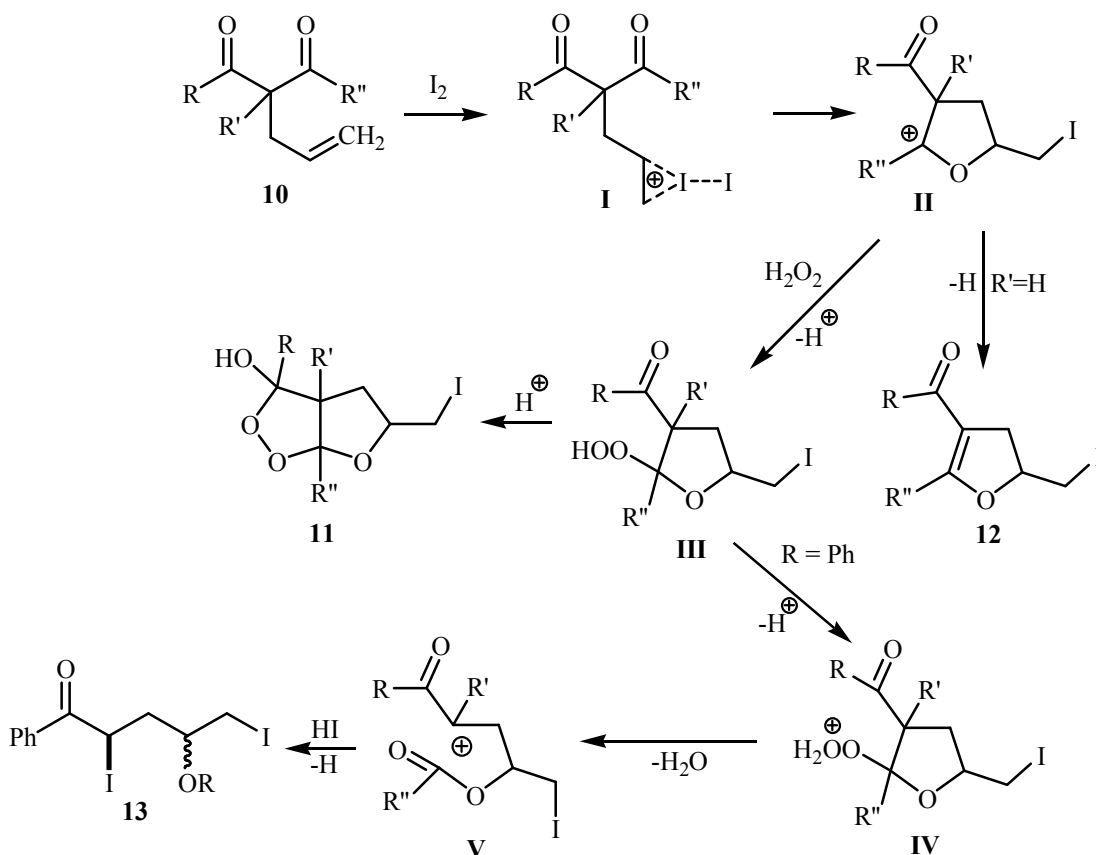
<sup>a</sup> **Общая методика:** К раствору I<sub>2</sub> (1.015 г, 4 ммоль) в 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли 1.88 М эфирный раствор H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (5.3 мл, 10 ммоль) и ФМК (0.7301 г, 0.4 ммоль). К полученной смеси при перемешивании и комнатной температуре добавляли дикетон **10g-i** (2 ммоль). Смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. Выход указан на выделенный продукт.

Продукты **11g-i** образуются в виде смеси диастереомеров с выходом 26-66%.

На основе имеющихся литературных данных мы предполагаем следующий механизм образования продуктов **11** (схема 9).

На первой стадии происходит атака двойной связи молекулой иода с образованием йодониевого катиона **I**, который циклизуется в тетрагидрофурановый интермедиат **II**, стабилизированный неподелённой электронной парой кислорода. Далее катион **II** присоединяет молекулу H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> с последующей циклизацией в продукт **11**. Данной циклизации способствует образование в ходе реакции сильной кислоты **III**.

## Схема 9



В случае монозамещенных дикетонов в отсутствие или при недостаточной концентрации пероксида водорода реализуется альтернативный путь - депротонирование катиона **II** с образованием продукта **12**. Протонирование промежуточного гидропероксида **III** приводит к реакции диспропорционирования с образованием кетоэфира **13**.

## Доказательство строения полученных соединений

Строение соединений **11**, **12** и **13** было доказано с помощью ЯМР-спектроскопии и HRMS. В  $^1H$  ЯМР спектрах наблюдается мультиплетный сигнал в области 4.0-4.5 м.д., соответствующий фрагменту  $CHO$ . Сигналы протонов при C6-атоме циклов лежат в интервале 1.5-2.5 м.д.

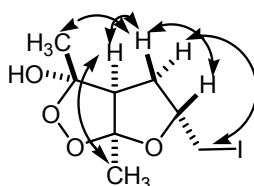
Согласно данным  $^{13}C$  ЯМР спектроскопии, сигналы монопероксикетальных фрагментов хорошо различимы по разнице значений химических сдвигов сигналов. Сигнал атома углерода C(6a) в сочленении циклов находится в области 112-123 м.д., тогда как химический сдвиг сигнала атома углерода C(3) - 106-110 мд. Сигнал фрагмента  $CHO$  находится в области 75-80 м.д. Фрагмент  $CH_2I$  идентифицировали по характерному сильнопольному сигналу в области 8-10 м.д. Сигналы атомов C(3a) и C(4) находятся в области 14-60 м.д.



Наблюдаемое усложнение спектров за счет появления большего количества сигналов объясняется наличием двух стереоизомеров. Соотношение диастереомеров определяли интегрированием сигналов CHO- или CH<sub>3</sub>-групп в протонных спектрах.

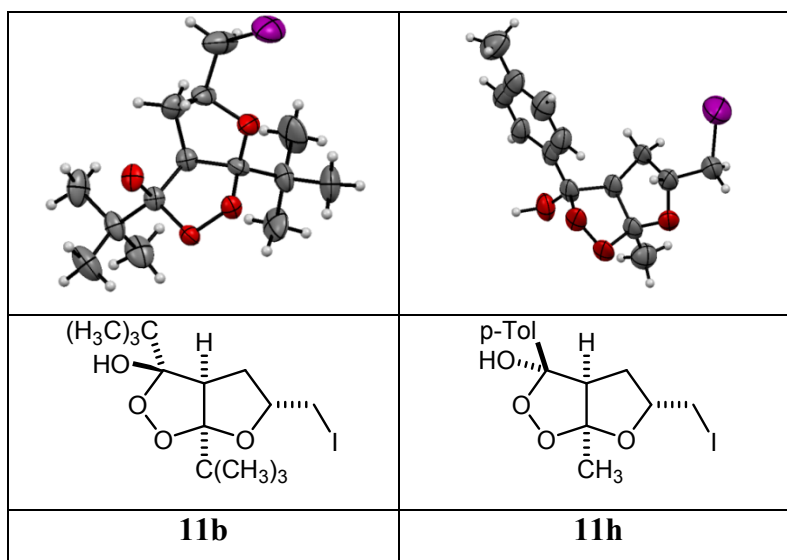
Для более точной идентификации веществ были использованы двумерные ЯМР методики:  $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$ COSY,  $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$ NOESY,  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$ HMBC и  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$ HSQC, что позволило не только установить структуру продуктов **11**, но и изучить их стереохимию. В качестве примера, на рисунке 1 представлены наблюдаемые корреляции в NOESY-ЯМР спектре соединения **11a**.

Рисунок 1.



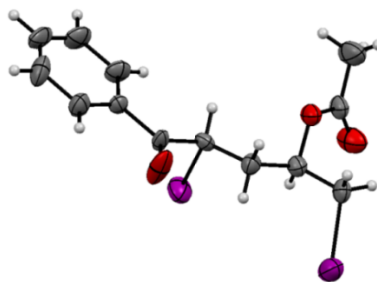
Соединения **11a-c** образуются в виде одного стереоизомера. Соединения **11d-i** – в виде смеси двух изомеров в различном соотношении. Для соединений **11b** и **11h** данные ЯМР исследования были подтверждены методом PCA (рисунок 2).

Рисунок 2.



Также для подтверждения данных ЯМР-спектроскопии нами был выполнен рентгеноструктурный анализ кетоэфира **12g** (рисунок 3).

Рисунок 3.



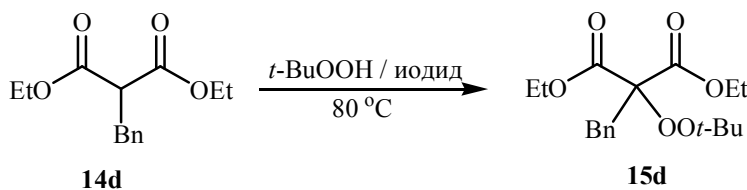
Таким образом, разработан *one-pot* метод сборки бициклов, содержащих 1,2-диоксолановый и тетрагидрофурановый циклы по реакции 2-аллил-1,3-дикетонров с системой  $I_2 / H_2O_2$ . Синтез этих структурно сложных молекул необычен тем, что не наблюдается образования ожидаемых мостиковых тетраоксанов, продуктов присоединения нескольких молекул  $H_2O_2$  к карбонильной группе и продуктов йодпероксирирования двойной связи. Несмотря на то, что ацетилацетофеноны под действием системы  $I_2 / H_2O_2$  окисляются в линейные структуры, данный процесс удалось полностью подавить добавлением в реакционную среду каталитических количеств гетерополикислот.

### 3. Взаимодействие диэтилмалоновых, ацетоуксусных и цианоуксусных эфиров с системой $Bu_4NI / t-BuOOH$

Заключительным этапом диссертационной работы стало исследование органокаталитического пероксирирования различных СН-кислот системой  $Bu_4NI / t-BuOOH$ . В последние пять лет интерес к данной системе неуклонно растёт, на сегодняшний день имеется несколько десятков сообщений о её применении в реакциях окислительного С-С, С-Н, С-О и С-S сочетания.

Поиск условий пероксирирования  $\alpha$ -бензилацетилацетона **14d** с получением  $\alpha$ -бензил-*а-трет*-бутилпероксималоната **15d** проводили с использованием разнообразных соединений йода в различных растворителях (схема 10, таблица 8).

Схема 10.



**Таблица 8.** Пероксидирование  $\alpha$ -бензилацетилацетона **14d** *трет*-бутилгидропероксидом.<sup>a</sup>

	Кат, мольн. %	Р-ль	Выход <sup>b</sup> , %
1	Bu <sub>4</sub> NI, 50	CH <sub>3</sub> CN	80
2	TMAI, 50	CH <sub>3</sub> CN	83
3	KI, 50	CH <sub>3</sub> CN	-
4	I <sub>2</sub> , 50	CH <sub>3</sub> CN	-
5	Bu <sub>4</sub> NI, 20	CH <sub>3</sub> CN	91 (85)
6	Bu <sub>4</sub> NI, 10	CH <sub>3</sub> CN	60
7	TBAI, 20	PhH	44
8	TBAI, 20	DMFA	-
9	TBAI, 20	1,2-ДХЭ	16
10	TBAI, 20	Этанол	19

<sup>a</sup> **Общая методика:** К 10 мл раствора диэтил бензилмалоната **14d** (0,541 г, 2 ммоль) добавляли 70 %-ный водный раствор *t*-BuOOH (0,773 г, 6 ммоль). Смесь нагревали до кипения и добавляли катализатор (0,2-1 ммоль). Раствор кипятили 2-8 ч.

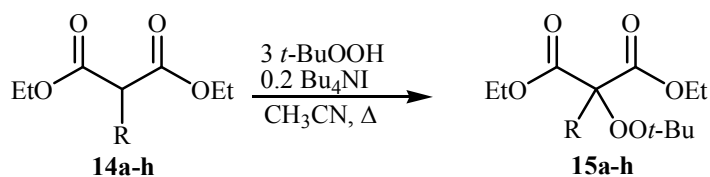
<sup>b</sup> Выход определен по данным ЯМР с использованием *n*-динитробензола в качестве стандарта. В скобках указан выход на выделенный продукт.

В опытах 1-4 в CH<sub>3</sub>CN исследовали влияние природы катализатора на выход пероксида **15d**. Органические соли тетрабутиламмоний иодид (опыт 1) и тетраметиламмоний иодид (опыт 2) показали сходную активность в реакции пероксидирования **14d**. Йодид калия (опыт 3), молекулярный йод (опыт 4) не проявили активности в исследуемом процессе. В опытах 1, 5, 6 варьировалось количество катализатора. Найдено, что наибольший выход соединения **15d** достигается в присутствии 20 мольн. % Bu<sub>4</sub>NI.

Максимальный выход **15d** получен в ацетонитриле (опыт 5). В бензоле, этиловом спирте, 1,2-дихлорэтано, ДМФА (опыты 7-10) выход **15d** падает до 0-44%.

В условиях опыта 5 (Таблица 8) осуществлен синтез пероксидов **15a-h** (схема 11, таблица 9), **17a-d**, **19a-d** (схема 12, таблица 10).

## Схема 11.

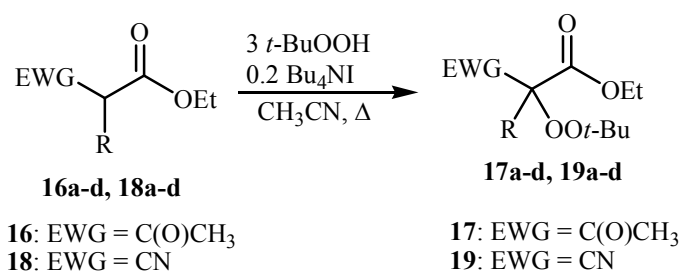
Таблица 9. Структура и выход пероксидов **15a-h**.<sup>a</sup>

 <b>15a</b> , 76 %	 <b>15b</b> , 73 %	 <b>15c</b> , 83 %	 <b>15d</b> , 85 %
 <b>15e</b> , 67 %	 <b>15g</b> , 89 %	 <b>15f</b> , 83 %	 <b>15h</b> , 83 %

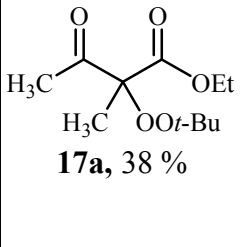
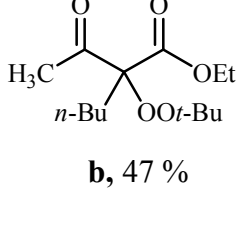
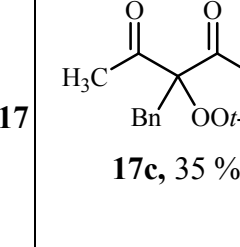
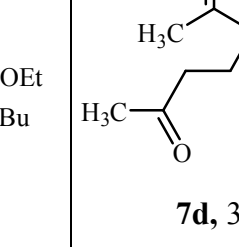
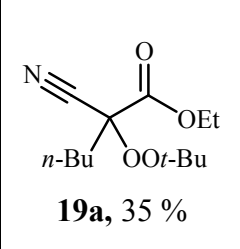
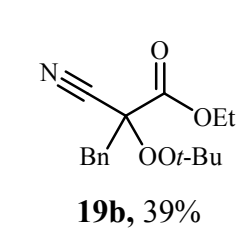
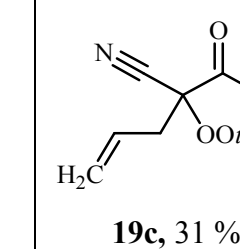
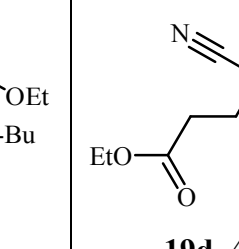
<sup>a</sup> Методика синтеза пероксидов **15a-h**: К раствору диэтилмалоната **14a-h** (2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 70 %-ный водный раствор *t*-BuOOH (0,773 г, 6 ммоль). Смесь нагревали до кипения и добавляли Bu<sub>4</sub>NI (0,148 г, 0,4 ммоль). Раствор кипятили 6 ч. Выход указан на выделенный продукт.

По результатам, представленным в таблице 9, можно сделать вывод, что предложенный метод пероксидирования применим к различным по строению  $\alpha$ -замещенным малоновым эфирам. Выход полученных пероксидов колеблется в диапазоне от 87 до 99%, несмотря на наличие других реакционноспособных групп, таких, как бензильная, аллильная, кето- и нитрильная группы.

## Схема 12.

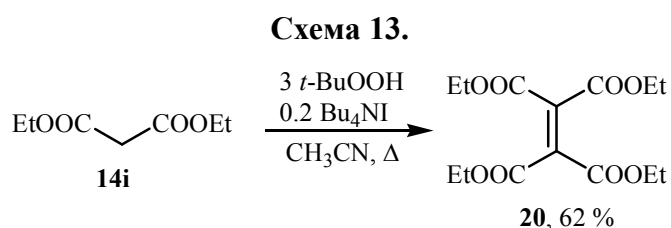


**Таблица 10.** Пероксидирование ацетоуксусных и циануксусных эфиров  
**16a-d** и **18a-d**.

 <p><b>17a</b>, 38 %</p>	 <p><b>17b</b>, 47 %</p>	 <p><b>17c</b>, 35 %</p>	 <p><b>17d</b>, 33%</p>
 <p><b>19a</b>, 35 %</p>	 <p><b>19b</b>, 39%</p>	 <p><b>19c</b>, 31 %</p>	 <p><b>19d</b>, 42 %</p>

Выходы пероксидов **17a-d** и **19a-d** находятся в диапазоне 31-47 %. Взаимодействие 1,3-дикетонев и малондинитрилов с системой *t*-BuOOH / Bu<sub>4</sub>NI привело к образованию сложноидентифицируемой смеси продуктов.

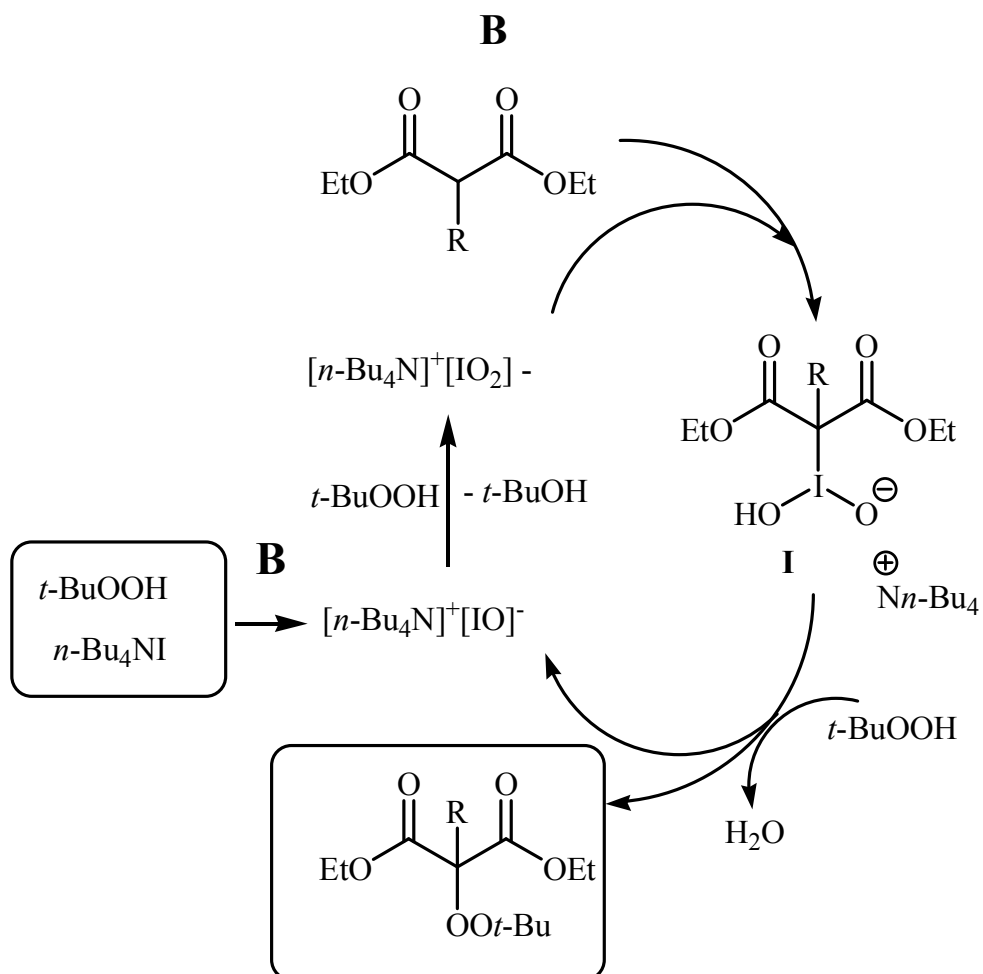
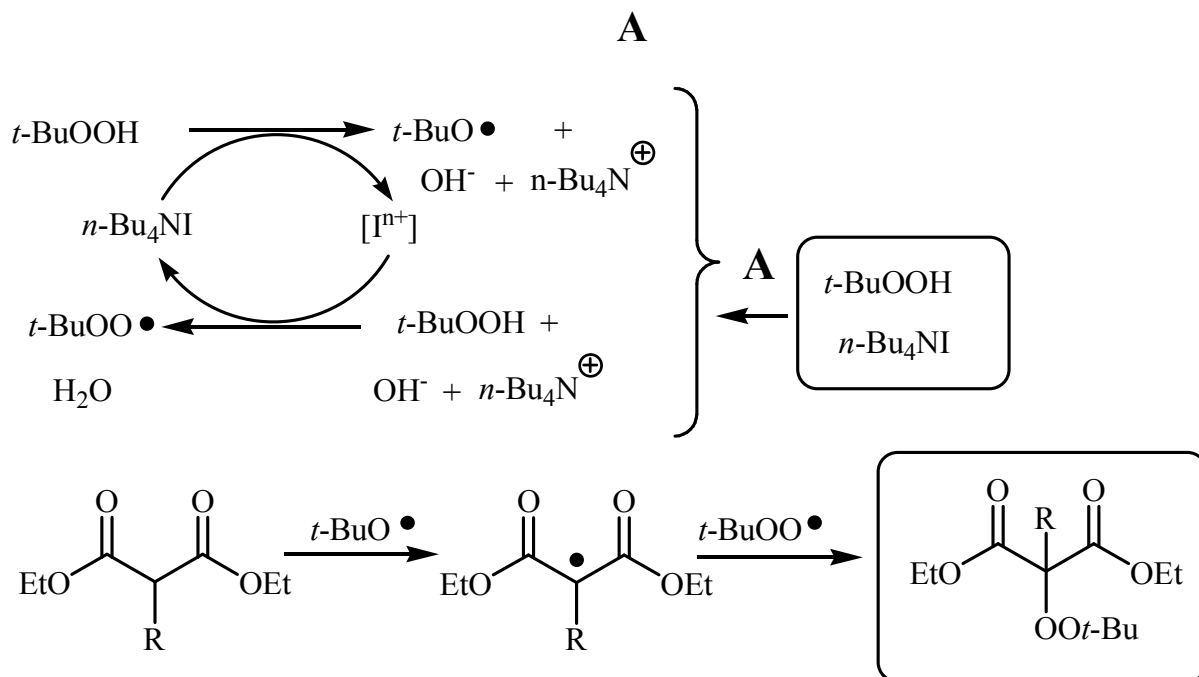
При взаимодействии незамещенного диэтилмалоната **14i** с системой *t*-BuOOH / Bu<sub>4</sub>NI был выделен продукт димеризации исходного субстрата **20** (схема 13).



Исходя из полученных данных, предполагается два альтернативных пути процесса (схема 14). Реакция начинается с окисления пероксидом йодид-аниона в гипойодит-анион. Согласно маршруту «А», IO<sup>-</sup>-анион окисляет молекулу *t*-BuOOH до *tert*-бутилперокси-радикала; образование С-центрированного радикала происходит путём отрыва атома водорода от молекулы субстрата *t*-BuO-радикалом. Продукт пероксидирования образуется путём рекомбинации образовавшихся радикалов.

По второму «В» маршруту [Bu<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>[IO<sup>-</sup>], окисляется избытком пероксида до [Bu<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>[IO<sub>2</sub><sup>-</sup>], который реагирует с малоновым эфиром по α-положению с образованием интермедиата **I**. Далее, в результате замещения *tert*-бутилгидропероксидом гипервалентного иода, связанного с органическим остатком, образуется целевой продукт.

Схема 14. Предполагаемые маршруты пероксидирования А и В.



### Взаимодействие 9-метилфлуорена и 1-метилендена с системой *t*-BuOOH / Bu<sub>4</sub>Ni.

В качестве субстратов были использованы также такие СН кислоты, как 9-метилфлуорен **21a**, 1-метиленден **21b** и 5-метилциклопентадиен **21c**. Реакцию проводили в среде кипящего ацетонитрила в течение 6 ч (схема 15, таблица 11).

Схема 15.

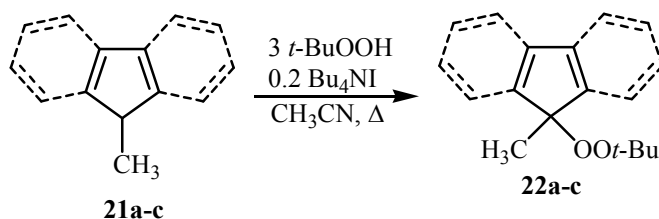


Таблица 11. Синтез пероксидов **22a-c**<sup>a</sup>.

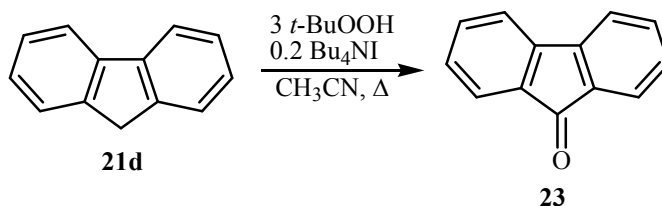
 <b>22a</b> , 92 %	 <b>22b</b> , 68 %	 <b>22c</b> , 0%
-----------------------	-----------------------	---------------------

<sup>a</sup> **Общая методика:** К раствору **21a-c** (2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 70 %-ный водный раствор *t*-BuOOH (0,773 г, 6 ммоль). Смесь нагревали до кипения и добавляли Bu<sub>4</sub>Ni (0,148 г, 0,4 ммоль). Раствор кипятили 6 ч. Выход определен на выделенный продукт.

Для метилфлуорена **21a** выход продукта составил 92 %, для метилиндена **21b** – 68 %. В случае метилциклопентадиена **21c** целевой продукт не обнаружен.

Взаимодействие незамещенного флуорена **21d** с системой *t*-BuOOH / Bu<sub>4</sub>Ni в данных условиях привело к количественному образованию флуоренона **23** (схема 16).

Схема 16.



Механизм образования продуктов **22a,b**, вероятно, аналогичен представленному на схеме 14; в случае **21d** происходит дальнейшее окисление продукта.

Таким образом, в этой части работы предложен органокаталитический подход к получению пероксидов с использованием окислительного СО-сочетания. На его основе разработан метод пероксидирования различных СН-кислот: малоновых, ацетоуксусных и циануксусных эфиров, 9-метилфлуорена и 1-метилендена под действием системы Bu<sub>4</sub>Ni / *t*-BuOOH в α-положение.

## ВЫВОДЫ

1. Изучены общие закономерности использования систем на основе пероксида водорода и *трет*-бутилгидропероксида, иода и его соединений.
2. Предложены методы окисления и пероксидирования непредельных и карбонильных соединений.
3. Разработаны методы синтеза новых классов органических пероксидов на основе взаимодействия моно- и бициклических эфиров енолов, 2-аллил-1,3-дикетонов с системами  $I_2 / H_2O_2$  и  $I_2 / t\text{-BuOOH}$ .
4. Установлено, что 2,3-дигидрофуран и 3,4-дигидропиран при взаимодействии с системой  $I_2 /$  гидропероксид ( $H_2O_2$ ,  $t\text{-BuOOH}$ , ТНРНР) образуют вицинальные йодпероксиды. Бициклические эфиры енолов под действием системы  $I_2 / H_2O_2$  также превращаются в вицинальные йодпероксиды, а с использованием системы  $I_2 / t\text{-BuOOH}$  протекает реакция гидропероксидирования двойной связи.
5. Впервые осуществлен синтез 1,2-тетрагидрофуродиоксоланов, соединений с конденсированными тетрагидрофурановым и 1,2-диоксолановым циклами, путем каскадной циклизации 2-аллил-1,3-дикетонов под действием системы  $I_2 / H_2O_2$  с выходом 50-81 %.
6. Разработан метод пероксидирования различных СН-кислот: малоновых, ацетоуксусных и циануксусных эфиров, 9-метилфлуорена и 1-метилендена под действием системы  $Bu_4NI / t\text{-BuOOH}$ . Соответствующие *трет*-бутилпероксиды получены с выходом 31-92%.



**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

1. A.O. Terent'ev, A.T. Zdvizhkov, A.N. Kulakova, R.A. Novikov, A.V. Arzumanyan, G.I. Nikishin Reactions of Mono- and Bicyclic Enol Ethers with the I<sub>2</sub> – Hydroperoxide System // *RSC Adv.* – **2014.** – V.4 – P. 7579-7587.
2. A.O. Terent'ev, A.T. Zdvizhkov, D.O. Levitsky, F.Fleury, R.A. Pototskiy, A.N. Kulakova, G.I. Nikishin Organocatalytic peroxidation of malonates, β-ketoesters, and cyanoacetic esters using n-Bu<sub>4</sub>NI/t-BuOOH-mediated intermolecular oxidative C(sp<sup>3</sup>)-O coupling // *Tetrahedron.* – **2015.** – V.71 – P. 8985-8990.
3. A.T. Zdvizhkov, A.O. Terent'ev, P.S. Radulov, R.A. Novikov, V.A. Tafeenko, V.V. Chernyshev, A.I. Ilovaisky, D.O. Levitsky, F. Fleury, G.I. Nikishin Transformation of 2-allyl-1,3-diketones to bicyclic compounds containing 1,2-dioxolane and tetrahydrofuran rings using the I<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> system // *Tetrahedron Letters.* – **2016.** – V. 57. – Issue 8. – P. 949-952.
4. A.N. Kulakova, A.T. Zdvizhkov, A.O. Terentev, R.A. Novikov, G.I. Nikishin Synthesis of new class of organic peroxides: iodoperoxycetals and iodoperoxiacetals, by treatment of enole ethers with iodine-hydroperoxide system // International Conference “Molecular Complexity in Modern Chemistry MCMC-2014”. – Москва. – 2014. – P. 192.
5. A.T. Zdvizhkov, A.N. Kulakova, R.A. Pototskiy, P.S. Radulov, A.O. Terentev, G.I. Nikishin New ways to haloperoxides, “Molecular Complexity in Modern Chemistry MCMC-2014”. – Москва. – 2014. – P. 299.
6. А.Н. Кулакова, А.Т. Здвижков, И.Б. Крылов, Р.А. Новиков, А.О. Терентьев, Г.И. Никишин Разработка метода синтеза 2-йодгидропероксиалканов – предшественников 2-гидроксигидропероксиалканов //“VI молодёжная конференция ИОХ РАН”. – Москва. – 2014. – С. 196-197.
7. A.O. Terent'ev, I.B. Krylov, A.T. Zdvizhkov, M. Yu. Sharipov New Cross-Dehydrogenative Coupling Reactions with Selective C-O Bond Formation // Международная конференция “XII European Congress on Catalysis “EuropaCat-XII”. – Казань. – 2015. – P. 1305.