

ФИО соискателя Будников Александр Сергеевич

Название диссертации *Окислительное сочетание N,O-центрированных радикалов с соединениями, содержащими π-связи углерод-углерод и углерод-кислород*

Шифр специальности –1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

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

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института

<http://zioc.ru/>

18 июля 2023 года

Дата приема к защите

20 июля 2023 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

24 июля 2022 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

на правах рукописи

Будников Александр Сергеевич

**ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ *N,O*-ЦЕНТРИРОВАННЫХ
РАДИКАЛОВ С СОЕДИНЕНИЯМИ, СОДЕРЖАЩИМИ π -СВЯЗИ
УГЛЕРОД-УГЛЕРОД И УГЛЕРОД-КИСЛОРОД**

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Лаборатории исследования гомолитических реакций №13
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ **Крылов Игорь Борисович,**
кандидат химических наук, старший научный сотрудник
Лаборатории исследования гомолитических реакций
№13 Института органической химии им. Н.Д. Зелинского
РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ **Щекотихин Андрей Егорович,**
профессор РАН, доктор химических наук, директор
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по
изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе», зав.
Лабораторией химической трансформации антибиотиков
Воскресенский Леонид Геннадьевич,
профессор РАН, доктор химических наук, декан
факультета физико-математических и естественных
наук, заведующий кафедрой органической химии РУДН.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Институт «Международный томографический
центр» Сибирского отделения Российской академии наук
(МТЦ СО РАН)

Защита диссертации состоится «18» октября 2023 г. в 11⁰⁰ часов на заседании Диссертационного
совета 24.1.092.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте
органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н.Д.
Зелинского РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991
Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
24.1.092.01 ИОХ РАН
доктор химических наук

Г.А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Диссертационная работа направлена на поиск новых реакций окислительного сочетания с участием *N,O*-центрированных радикалов.

Одним из актуальных направлений современного органического синтеза является развитие методологии окислительного сочетания. За счет использования атомов водорода в качестве уходящих групп достигается высокая атомная эффективность, минимизируется количество стадий синтеза и отходов, что отвечает принципам зеленой химии и устойчивого развития. Среди различных типов окислительного сочетания, окислительное C–O сочетание является одним из самых сложных из-за большого количества возможных побочных окислительных процессов, таких как фрагментация, гидроксילирование и глубокое окисление исходных реагентов. Одним из возможных путей решения данной проблемы является применение свободных *O*-радикалов, которые до недавнего времени считались малоселективными интермедиатами. В настоящей диссертационной работе в качестве таких радикалов были предложены долгоживущие *N,O*-центрированные радикалы, в том числе генерируемые *in situ* из доступных *N*-гидроксисоединений.

Химия *N,O*-центрированных радикалов привлекает большой интерес благодаря широкому спектру их применения, включая живую радикальную полимеризацию, создание органических батарей и магнитных материалов, применение в качестве контрастных агентов в медицине, спиновых меток. В органическом синтезе *N*-окисильные радикалы традиционно используются в качестве селективных органокатализаторов окисления. В настоящем диссертационном исследовании развивается принципиально новое направление – использование свободных *N,O*-центрированных радикалов одновременно в качестве мягких окислителей и *O*- (*N*-) компонентов для селективных процессов окислительного C–O и C–N сочетания.

Цель работы. Развитие нового направления в химии *N,O*-центрированных радикалов – применение свободных радикалов как индивидуальных реагентов в органическом синтезе. Использование свободных радикалов, генерируемых из *N*-гидроксисоединений, для селективной окислительной функционализации органических соединений. Поиск и исследование новых процессов окислительного сочетания *N,O*-центрированных радикалов с различными классами органических соединений с образованием C–O или C–N связей.

Научная новизна и практическая значимость работы.

N,O-Центрированные радикалы, образующиеся из соответствующих *N*-гидроксисоединений (таких как *N*-гидроксиимиды, гидроксамовые кислоты, оксимы, *N*-гидроксибензотриазол) или использующиеся в свободном виде (диацетилиминоксил), предложены как *O*- (*N*-) реагенты для эффективного окислительного C–O (C–N) сочетания с моно- и дикарбонильными соединениями, гетероциклическими СН-кислотами, изоксазолонами, фенолами, а также для окислительной дифункционализации виниларенов и алифатических алкенов. Диоксид азота (IV) был использован для селективного введения нитрогруппы в пиразолоны.

До настоящего времени из-за низкой стабильности большинства оксимных радикалов не удавалось получить данные РСА для подтверждения их предполагаемой структуры. В настоящей работе установлено пространственное строение оксимных радикалов путем синтеза кристаллического комплекса диацетилиминоксильного радикала с солью меди (II). Полученный комплекс является первым примером участия σ -радикала в синтезе стабильных магнитных материалов.

Развито направление по использованию диацетилиминоксила как радикального реагента в органическом синтезе. Установлено, что диацетилиминоксил является селективным окислителем по отношению к субстратам, содержащим активированные C–H или Het–H связи, а также эффективным перехватчиком образующихся C-центрированных радикалов.

Осуществлено окислительное С–О сочетание β -дикарбонильных соединений и диацетилиминоксила, в котором последний выступает одновременно в роли окислителя и О-компонента для сочетания. Показано, что данная реакция катализируется добавками оснований, кислот и солей меди – нетипичными катализаторами для радикальных реакций. Открыт принципиально новый процесс в химии *N,O*-центрированных радикалов – окислительное С–О сочетание 3-замещенных ацетилацетонатных комплексов меди с диацетилиминоксилем.

Разработан метод окислительного С–О сочетания *N*-гидроксисоединений с барбитуровыми кислотами и кислотами Мельдрума. Показано, что *N*-оксильный радикал может выступать одновременно в качестве окислителя и О-компонента в обнаруженном С–О сочетании.

Открыт безметалльный подход к окислительному С–О сочетанию различных СН-субстратов, в том числе неактивированных, с *N*-гидроксиимидами под действием ди-*трет*-бутилпероксида. Разработанный метод применим для функционализации кетонов, сложных эфиров и карбоновых кислот, которые являются крайне сложными объектами для окислительной СН-функционализации.

Продемонстрировано селективное присоединение *N*-гидроксифталимида и кислорода воздуха к стирололам с использованием *трет*-бутилгидропероксида как радикального инициатора при комнатной температуре.

На примере диацетилиминоксила впервые осуществлено межмолекулярное присоединение оксимных радикалов по двойным С=С связям. Открыта необычная зависимость выхода продукта от степени замещения при двойной связи алкена: наиболее высокие выходы были получены со стерически загруженными алкенами. Показано, что диацетилиминоксил может вступать не только в реакции с образованием связей С–О и О–Н, но также выступать в качестве *N*-радикала с образованием связи С–N.

Разработан масштабируемый и атом-экономичный метод синтеза нового структурного класса фунгицидов – нитропиразолонов. Полученные вещества обладают высокой фунгицидной активностью, сравнимой с активностью современных коммерческих действующих веществ. Определены ключевые структурные закономерности, отвечающие за проявление наблюдаемой активности.

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 11 статей в ведущих международных журналах и 11 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на CHEMSCI 2019 (Всероссийская конференция "Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем", ИОХ РАН, Москва, 2019), ICCOS 2019 (Международная конференция "Катализ и органический синтез", ИОХ РАН, Москва, 2019), WSOC 2020 (Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней, МГУ, Красновидово, 2020), XXVII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2020» (МГУ, Москва, 2020), VII Междисциплинарном научном форуме с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии» (Москва, 2020), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2021» (МГУ, Москва, 2021), IX Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2021), I и II Всероссийской конференции «Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты» (ИОХ РАН, Москва, 2021–2022), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2022» (МГУ, Москва, 2022), Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2022).

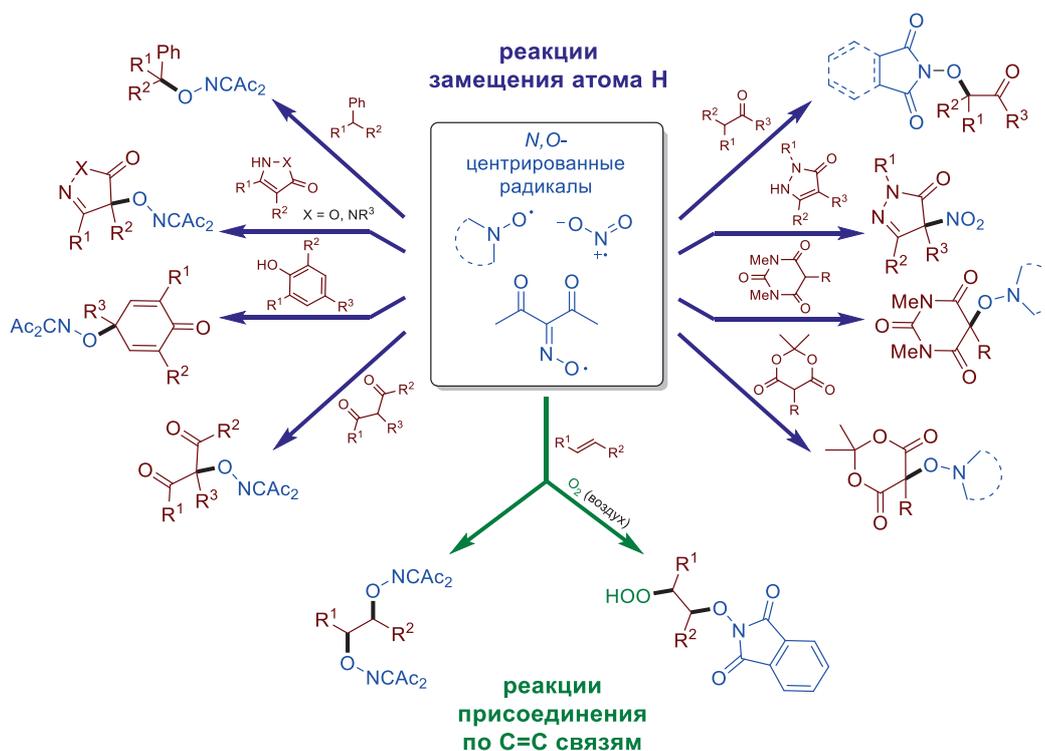
Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 274 страницах и состоит из введения, обзора литературы «СН-Функционализация гетероциклов с образованием связей С–О, С–N, С–S/Se и С–P за счет межмолекулярного присоединения гетероатом-центрированных радикалов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список включает 441 источник.

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю с.н.с., к.х.н. Крылову Игорю Борисовичу и чл.-корр. РАН, проф. РАН, д.х.н. Терентьеву Александру Олеговичу за предоставленную интересную тему работы, за неоценимую помощь и поддержку по ходу выполнения работы, за создание условий для самостоятельного научного творчества.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Содержание диссертационной работы представлено в 8 главах (Схема 1). В главе 2.1 показано применение диацетилиминооксида в качестве радикального реагента в реакциях отщепления атома водорода и перехвате стабилизированных С-центрированных радикалов. В главах 2.2 и 2.4 представлено окислительное С–О сочетание диацетилиминооксида и других N-окисльных радикалов с β-дикарбонильными соединениями, барбитуровыми кислотами и кислотами Мельдрума. В главе 2.3. приведены данные по пространственному строению оксимных радикалов путем синтеза кристаллического комплекса диацетилиминооксида с гексафторацетилацетонатом меди (II). В главе 2.5 представлен безметалльный метод окислительного С–О сочетания N-гидроксиимидов с трудно функционализируемыми СН-реагентами. Главы 2.6 и 2.7 посвящены окислительной дифункционализации виниларенов и алифатических алкенов с помощью системы *t*-BuOOH/NHPI/кислород воздуха и диацетилиминооксида. В главе 2.8 демонстрируется разработка препаративного синтеза нового структурного класса фунгицидов – нитропиразолонов.

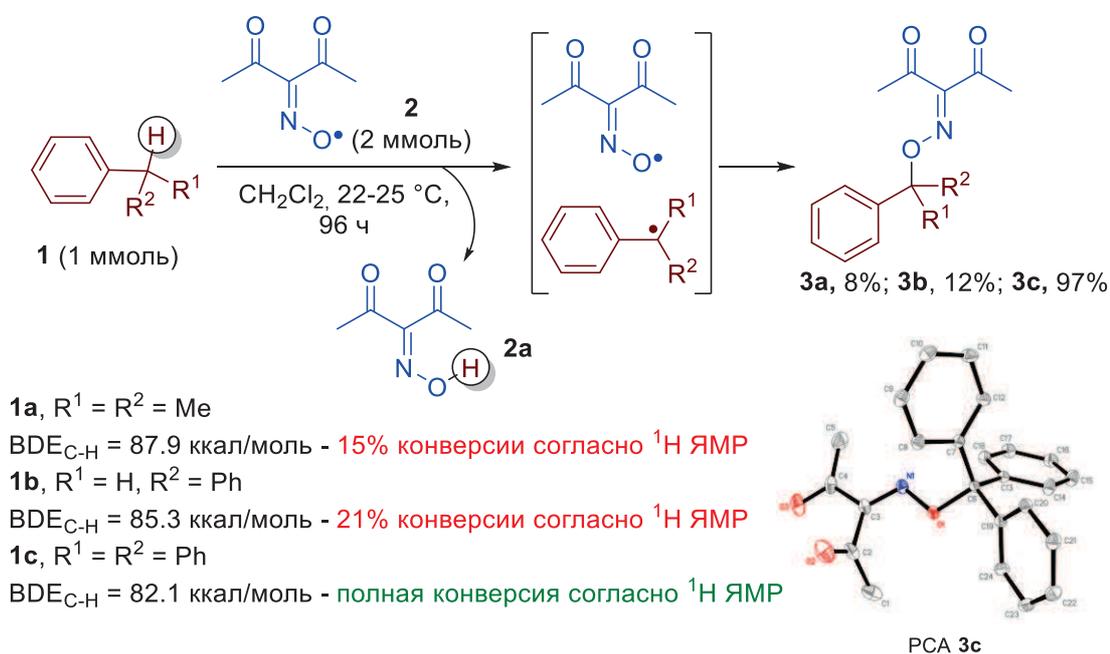
Схема 1. Общий план диссертационной работы



1. Применение диацетилиминоксильного радикала в качестве селективного окислителя (акцептора атома водорода) и *O*-реагента в окислительном С–О сочетании

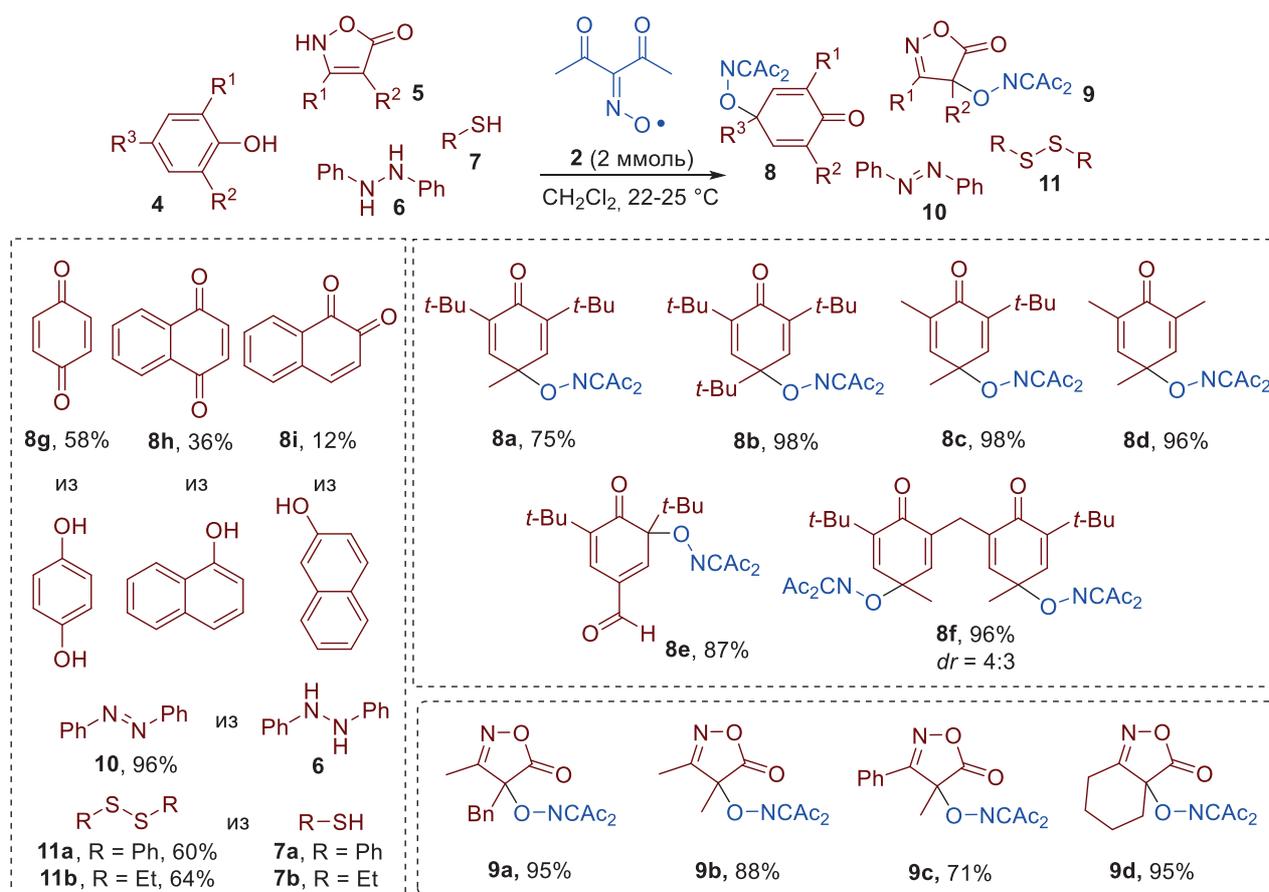
В работе обнаружено, что диацетилиминоксильный радикал **2** является селективным радикальным реагентом для окислительной функционализации органических соединений разных классов. На примере алкиларенов **1a–c** было показано, что диацетилиминоксил способен к расщеплению слабых С–Н связей с образованием продуктов С–О сочетания **3** (Схема 1.1). При этом один эквивалент оксимного радикала играет роль мягкого окислителя, а второй выступает в роли *O*-компонента для С–О сочетания. Наибольший выход наблюдался при использовании трифенилметана **1c**, имеющего самую слабую С–Н связь (продукт **3c**, выход 97%).

Схема 1.1 Реакционная способность диацетилиминоксила по отношению к алкиларенам



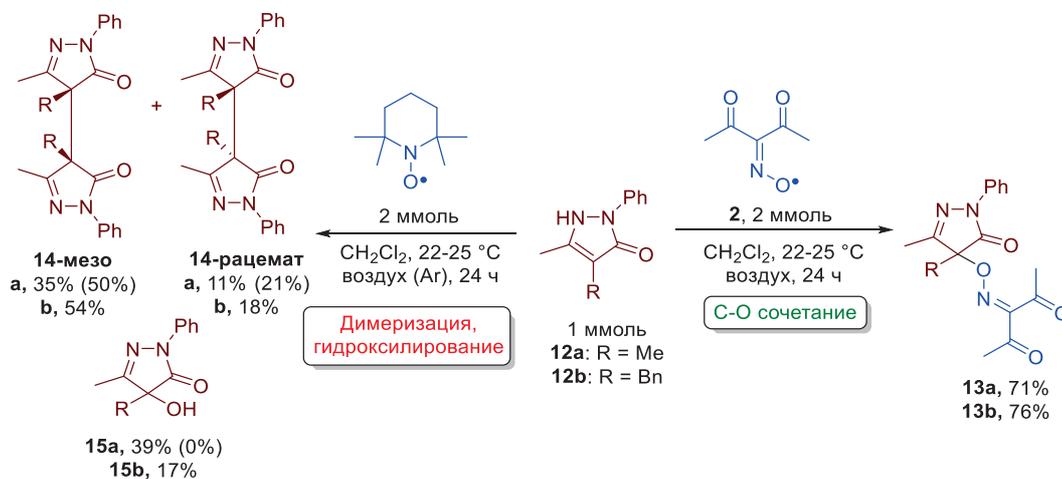
Приняв во внимание энергию связи в трифенилметане **1c**, мы предположили, что диацетилиминоксил может быть использован для функционализации легко окисляемых субстратов, содержащих слабые O–H, N–H и S–H связи (Таблица 1.1). На примере алкилированных фенолов **4** и изоксазолин-5-онов **5** нами было показано, что характерным маршрутом реакции с диацетилиминоксидом для этих субстратов является окислительное С–О сочетание, в то время как для гидрохинона **4g**, α- и β-нафтолов **4h,i**, 1,2-дифенилгидразина **6** и тиолов **7a,b** наблюдалось окислительное дегидрирование.

Таблица 1.1 Область применения диацетилиминоксила в качестве радикального реагента в реакциях окислительного C–O сочетания и дегидрирования



Поскольку диацетилиминоксильный радикал является первым стабильным стерически незатрудненным оксимным радикалом, было проведено сравнение его реакционной способности с ТЕМПО (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил), представителем известного класса стабильных аминоксильных радикалов, который широко используется в качестве мягкого окислителя и перехватчика C-центрированных радикалов. ТЕМПО был введен в реакцию с модельными пиразолонами **12** (Схема 1.2).

Схема 1.2 Реакционная способность диацетилиминоксила и ТЕМПО по отношению к пиразолонам

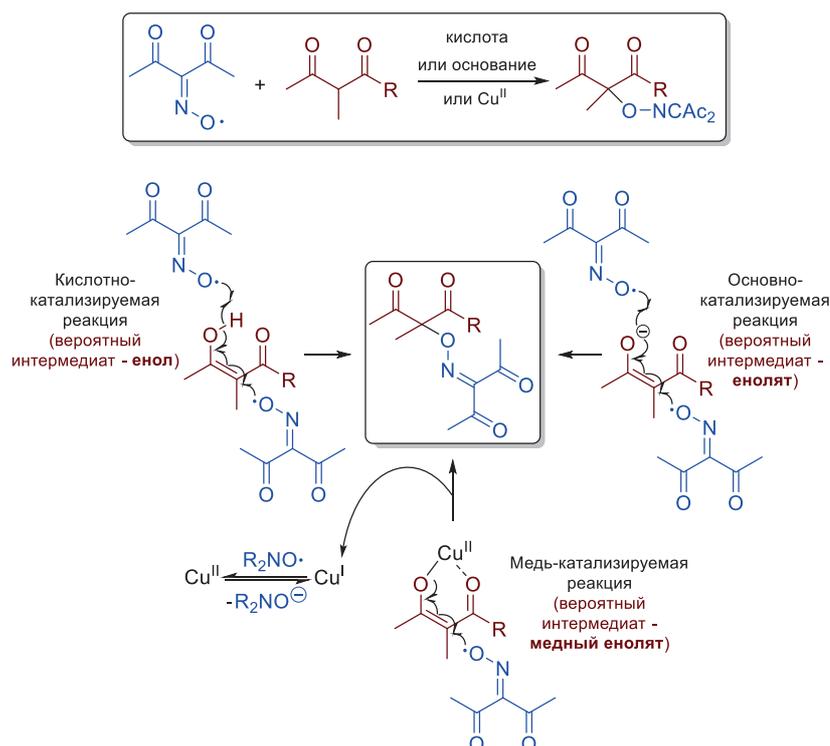


Обнаружено, что диацетилиминоксильный радикал является исключительно эффективным перехватчиком стабилизированных *C*-центрированных радикалов из пиразолонов (продукты **13a,b**), которые не перехватываются ТЕМРО. В отличие от реакций с диацетилиминоксидом, в случае ТЕМРО наблюдается образование трех основных соединений: продуктов окислительной димеризации (**14-мезо** и **14-рацемата**) и продукта гидроксирования **15**. Спирты **15a,b**, предположительно, образуются в результате перехвата *C*-центрированных радикалов кислородом воздуха. Данное предположение подтверждает отсутствие продукта гидроксирования **15a** при проведении реакции в атмосфере аргона.

2. Окислительное С–О сочетание β-дикарбонильных соединений и их комплексов с диацетилиминоксильным радикалом

Окислительное сочетание с участием β-дикарбонильных соединений представляет собой большую группу реакций в органическом синтезе, однако механизм этих процессов остается малоизученным. Ранее окислительное С–О сочетание β-дикарбонильных соединений с оксимами и другими предшественниками *O*-центрированных радикалов проводилось при использовании стехиометрических количеств металл-содержащих окислителей (соли Mn или Fe) или каталитических систем на основе *t*-BuOOH и солей Cu(II). Большой интерес представляет подтверждение ключевой предполагаемой стадии всей этой группы процессов – радикального С–О сочетания – и определение параметров, влияющих на протекание данного процесса. Это стало возможным в настоящей диссертационной работе благодаря применению диацетилиминоксида. Было обнаружено, что окислительное С–О сочетание диацетилиминоксильного радикала с дикарбонильными соединениями катализируется добавками кислот, оснований и солей Cu(II) (Схема 2.1). Неожиданным открытием для обнаруженного процесса является сильная зависимость выхода продукта от природы кислотных или основных добавок, что не характерно для реакций свободных радикалов.

Схема 2.1 Схематическая иллюстрация двойной роли диацетилиминоксида в радикальной функционализации β-дикарбонильных соединений в присутствии кислот, оснований и солей Cu(II).



В обнаруженный процесс окислительного сочетания вступают различные замещенные β -дикарбонильные соединения **1** (Таблица 2.1). Для обнаруженного сочетания наиболее эффективными катализаторами являются $\text{Cu}(\text{hfac})_2$ (hfac – гексафторацетилацетонат) и CF_3COOH (TFA). Как правило, наибольший выход продукта сочетания с кетоэфирами наблюдался при использовании $\text{Cu}(\text{hfac})_2$, а с дикетонами при катализе TFA. Дикарбонильные соединения с алкильным (**1a,e**) и бензильным (**1d**) заместителями дают продукты **3a,e** и **3d** с хорошими выходами (58–72%). Следует отметить, что аллилзамещенный кетоэфир **1c** также дает продукт сочетания **3c**, хотя и с умеренным выходом. Продукты C–O сочетания **3b,g–j** были получены из арилзамещенных дикарбонильных соединений **1b,g–j** с выходами от низких до хороших в присутствии $\text{Cu}(\text{hfac})_2$ или TFA (6–83%). Как правило, более низкие выходы были получены для стерически затрудненных субстратов **1i,j**. Эксперименты без добавок приводили к более низким выходам, во многих случаях продукты C–O сочетания не были обнаружены.

Таблица 2.1 Окислительное C–O сочетание β -дикарбонильных соединений **1a–j** с диацетилиминоксидом **2**

Продукт	R ¹	R ²	R ³	Добавка	Выход, % ^a
3a	Me	Me	OEt	-	7
				TFA	28
				$\text{Cu}(\text{hfac})_2$	58
				DMAP	65 ^b
3b	Ph	Me	OEt	-	0
				$\text{Cu}(\text{hfac})_2$	38
3c	Me	Allyl	OEt	$\text{Cu}(\text{hfac})_2$	36
3d	Me	Bn	OEt	$\text{Cu}(\text{hfac})_2$	69
3e	Me	Me	Me	-	21
				TFA	72
				$\text{Cu}(\text{hfac})_2$	60
				DMAP	54 ^b
3f	Me	Cl	Me	-	19
				TFA	35
3g	Ph	Me	Me	TFA	83
3h	Me	Ph	Me	-	8
				TFA	50
3i	Ph	Me	Ph	TFA	36
3j	Ph	Bn	Ph	TFA	6

^aВыход на выделенный продукт; ^bDMSO в качестве растворителя

Высокие выходы продуктов при использовании $\text{Cu}(\text{hfac})_2$ в качестве добавки могут быть связаны с тем, что в этом случае реакция протекает через образование хелатных комплексов β -дикарбонильных соединений с ионами $\text{Cu}(\text{II})$. Это предположение было подтверждено успешным взаимодействием диацетилиминоксильного радикала с 3-замещенными ацетилацетонатными комплексами меди (II), что является новым процессом в химии *N,O*-центрированных радикалов (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 Окислительное С–О сочетание медных 3-замещенных ацетилацетонатов **4e,f,k-m** с диацетилиминоксидом **2**

Продукт	R	Выход, ммоль ^a
3e	Me	1.2
3f	Cl	0.64
3k	Bn	1.44
3l	<i>n</i> -Bu	1.32
3m	-(CH ₂) ₃ -	1.28

^aВыход на выделенный продукт

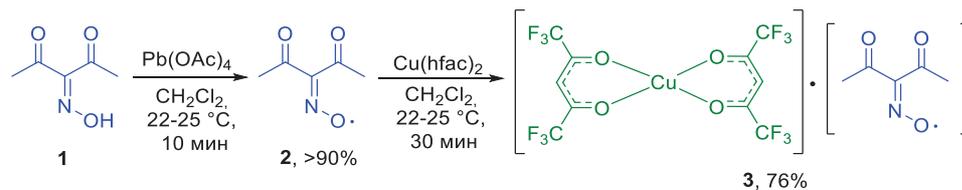
В связи с тем, что стехиометрия реакции является неочевидной, выходы в таблице приведены в ммоль. Полученные результаты показывают, что реакция имеет общий характер и успешно проходит с 3-замещенными ацетилацетонатами, содержащими алкильные (**3e,l,m**), бензильные (**3k**) заместители, а также атом хлора (**3f**).

3. Синтез комплекса диацетилиминоксида с гексафторацетилацетонатом меди (II)

Несмотря на то, что имин-*N*-оксильные (оксимные) радикалы неоднократно изучались различными методами (ИК, УФ-вид. и ЭПР-спектроскопия, квантово-химические расчеты, электрохимические измерения), до настоящего времени не удавалось точно определить их пространственное строение из-за низкой стабильности большинства оксимных радикалов и невозможности проведения рентгеноструктурного анализа. Получение оксимных радикалов или их комплексов с переходными металлами в кристаллической форме представляет интерес и еще и потому, что открывает новые перспективы для дизайна магнитных материалов на их основе.

Среди единичных представителей стабильных оксимных радикалов особое место занимает диацетилиминоксильный радикал ввиду своей повышенной стабильности и синтетической доступности. Отличительной чертой диацетилиминоксида является то, что в его случае стабилизация достигается за счет наличия электроноакцепторных ацетильных групп, а не благодаря традиционному экранированию радикального центра объемными заместителями. Данный радикал устойчив в растворе в CH₂Cl₂, однако удаление растворителя приводит к его разложению. Настоящая работа является первым примером прямого определения строения имин-*N*-оксильного радикала методом РСА, что стало возможным благодаря успешному синтезу и получению монокристалла комплекса **3** гексафторацетилацетоната меди (II) с диацетилиминоксильным радикалом (Схема 3.1). Поскольку диацетилиминоксил является слабым основанием Льюиса, для получения стабильного комплекса необходимы ионы металлов с сильно электроноакцепторными лигандами. В связи с этим, Cu(hfac)₂ был выбран в качестве матрицы для координации с диацетилиминоксидом.

Схема 3.1 Синтез комплекса диацетилиминооксила с $\text{Cu}(\text{hfac})_2$



Разработанный подход не требует проведения синтеза в инертной атмосфере или особых мер предосторожности при смешении реагентов. Кроме того, учитывая, что диацетилиминоксил склонен реагировать с 1,3-дикарбонильными соединениями в присутствии солей переходных металлов (глава 2.2), обнаруженное образование комплекса с $\text{Cu}(\text{hfac})_2$ является новым аспектом химии иминоксильных радикалов.

Строение комплекса **3** было подтверждено монокристалльным рентгеноструктурным анализом (Таблица 3.1)

Таблица 3.1 Данные РСА комплекса **3** и данные, полученные из расчета методом $\omega\text{B97M-D3BJ/def2-tzvp}$ для диацетилиминооксила **2** в растворе CH_2Cl_2

Данные РСА	Расчет		Данные РСА	Расчет	
	Расчет	Расчет		Расчет	Расчет
Длины связей, Å					
N1–O3	1.208	1.195	C2–O1	1.218	1.213
C3–N1	1.304	1.295	C4–O2	1.217	1.213
C3–C4	1.502	1.507	O1–Cu1	2.471	-
C3–C2	1.481	1.493	O2–Cu2	2.480	-
Углы, градусы					
C3–N1–O3	133.09	134.05	C2–C3–N1	115.78	115.57
C4–C3–N1	117.15	117.12			
Двугранные углы, градусы					
O2–C4–C3–N1	-5.82	-1.58	O1–C2–C3–N1	178.64	176.57

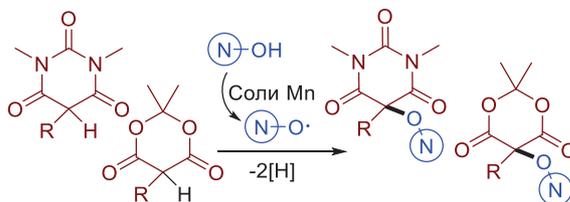
Анализ данных РСА показывает, что диацетилиминоксил **2** координирован с атомами меди гексафторацетилатонатного комплекса атомами кислорода карбонильных групп (O1 и O2), а не нитроксильным атомом кислорода O3. Большие значения длин связей O–Cu1 и O–Cu2 (2.480 и 2.471 Å) свидетельствуют о слабом связывании оксимного радикала с медной матрицей и объясняют разложение комплекса при хранении на воздухе. Экспериментальные значения длин связей, валентных и двугранных углов иминоксильного радикала в комплексе **3** хорошо согласуются со значениями, рассчитанными методом $\omega\text{B97M-D3BJ/def2-tzvp}$ для свободного **2** (раствор в CH_2Cl_2).

4. Окислительное C–O сочетание барбитуровых кислот и кислот Мельдрума с *N*-гидроксисоединениями

Окислительная функционализация гетероциклических соединений *N*-оксильными радикалами, полученными из соответствующих *N*-гидроксисоединений, является малоизученной областью, получившей значительное развитие в настоящей работе. В диссертационном исследовании на примере барбитуровых кислот и кислот Мельдрума разработан подход к функционализации гетероциклических CН-кислот с использованием *N*-оксильных радикалов (Схема 4.1). В данной реакции *N*-оксильные

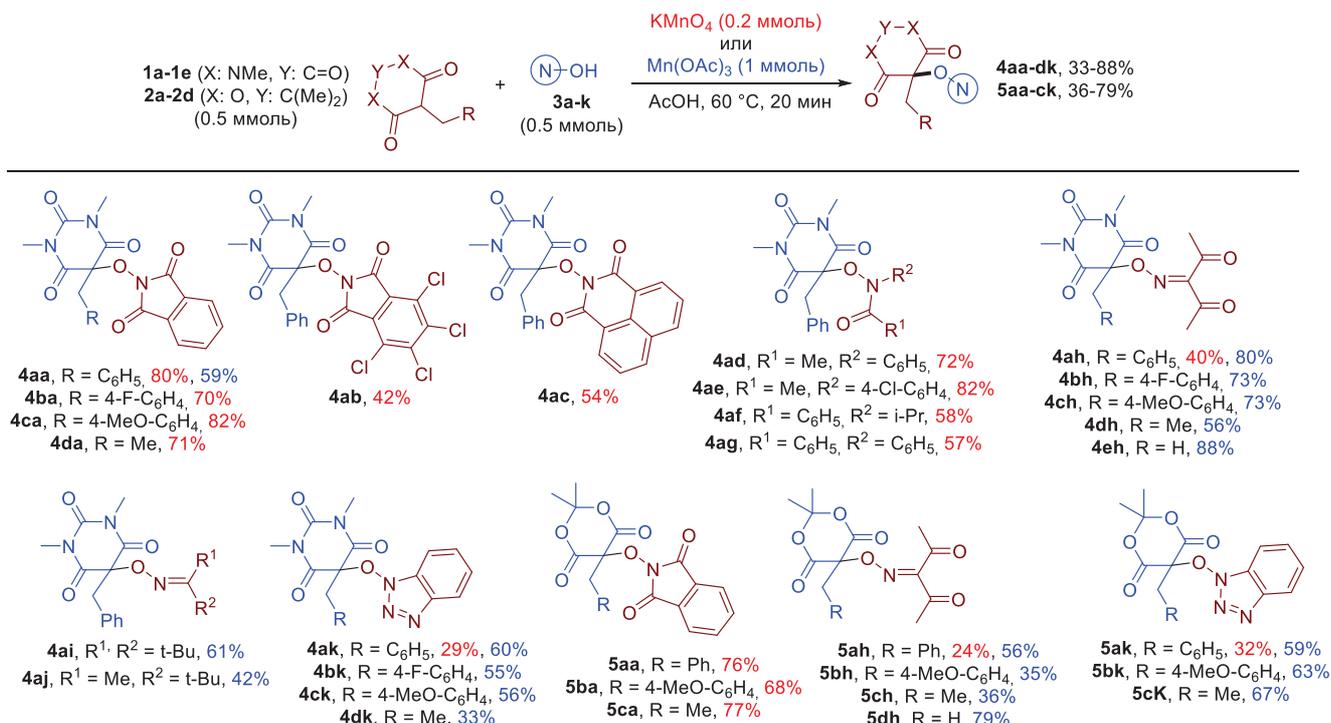
радикалы образуются *in situ* под действием окислителей на основе переходных металлов. Ранее, эти СН-кислоты рассматривались в основном в качестве субстратов для ионных реакций. Обнаружено, что в качестве эффективных окислителей для этого превращения могут выступать доступные соединения марганца. Разработанный подход отличается атомной эффективностью: каждый реагент теряет только один атом водорода.

Схема 4.1 Окислительное С–О сочетание барбитуровых кислот и кислот Мельдрума с *N*-гидроксисоединениями



На основании проведенной оптимизации условий реакции был синтезирован ряд продуктов С–О сочетания для определения границ применимости открытого подхода (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 Окислительное С–О сочетание гетероциклических СН-кислот с *N*-гидроксисоединениями

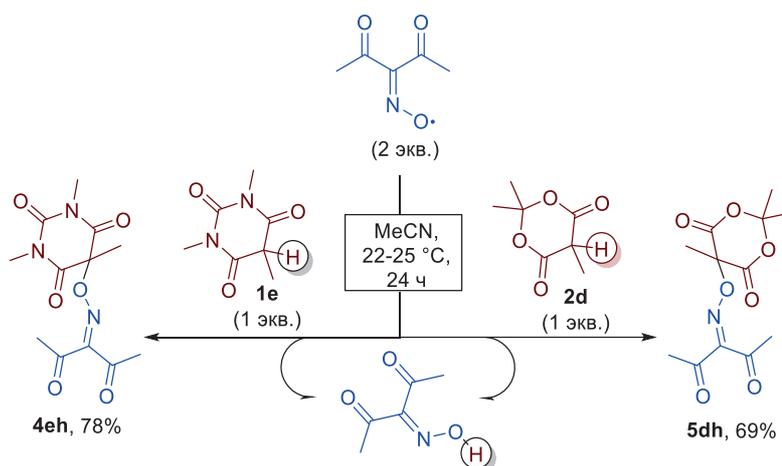


Разработанный метод применим к широкому кругу производных барбитуровой кислоты с различными *N*-гидроксисоединениями (*N*-гидроксиимиды, гидроксамовые кислоты, оксимы и *N*-гидроксибензотриазол). Предложенный подход также эффективен для функционализации гетероциклических СН-кислот другого класса – кислот Мельдрума. Обнаружено, что эффективность окислителя в данном сочетании зависит от типа *O*-реагента. Когда в качестве последних были выбраны оксимы или *N*-гидроксибензотриазол, при использовании KMnO₄ выход продуктов не превышал 40%. Однако смена окислителя на Mn(OAc)₃ привела к значительному увеличению выхода продуктов. Возможные причины эффективности Mn(OAc)₃ могут заключаться в более мягких окислительных свойствах для генерации *O*-центрированных радикалов.

Обнаружено принципиальное отличие реакционной способности производных барбитуровой кислоты и кислоты Мельдрума по сравнению с β-дикарбонильными соединениями. Как указывалось

выше (глава 2.2), β -дикарбонильные соединения плохо вступают в C–O сочетание с диацетилиминоксилом в отсутствие каталитически активных добавок. Для барбитуровой кислоты **1e** и кислоты Мельдрума **2d**, напротив, наблюдается образование продуктов C–O сочетания **4eh** и **5dh** с выходами 78 и 69% без внешних добавок (Схема 4.2). Этот результат является нетривиальным примером безметалльного окислительного C–O сочетания *N*-оксильного радикала с субстратами, являющимися циклическими аналогами β -дикарбонильных соединений.

Схема 4.2 Взаимодействие диацетилиминоксила с барбитуровой кислотой **1e** и кислотой Мельдрума **2d**

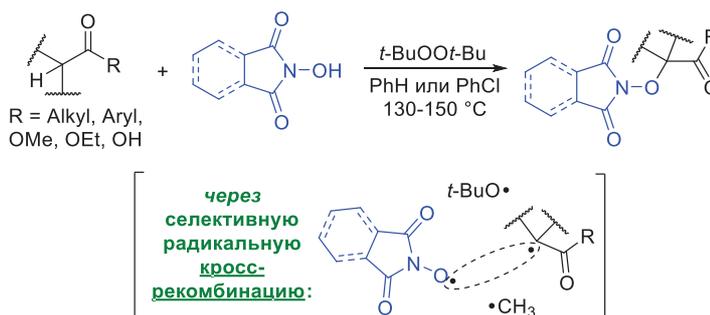


5. Безметалльное окислительное C–O сочетание различных СН-субстратов с *N*-гидроксиимидами

N-оксильные радикалы, генерируемые из соответствующих *N*-гидроксиимидов ранее были успешно использованы в качестве *O*-реагентов в окислительном C–O сочетании с бензильными и аллильными субстратами, альдегидами и простыми эфирами. Тем не менее, α -СН функционализация монокарбонильных соединений не получила широкого развития, предположительно из-за инертности СН-связей в α -положении по отношению к карбонильной группе. Круг субстратов в подобных реакциях ограничивался, в основном, β -дикарбонильными соединениями.

Монокарбонильные соединения без активирующих групп, в особенности карбоновые кислоты и сложные эфиры, являются чрезвычайно сложными СН-субстратами для окислительной функционализации из-за наличия электрооакцепторного заместителя в сочетании с относительно низкой СН-кислотностью, затрудняющей окисление через депротонирование или енолизацию. В настоящей диссертационной работе открыт новый безметалльный метод окислительного C–O сочетания неактивированных кетонов, эфиров и карбоновых кислот с *N*-гидроксиимидами (Схема 5.1). Идея, заложенная в основу настоящей диссертационной работы, состояла в том, чтобы генерировать высоко реакционноспособные имид-*N*-оксильные радикалы для окислительного сочетания с инертными субстратами при высокой температуре, что является необходимым для отрыва атома водорода от инертной C–H связи. Этот метод основан на использовании широкодоступного ди-*tert*-бутилпероксида в качестве окислителя и открывает прямой доступ к соединениям, получение которых другими методами является трудоемким и длительным.

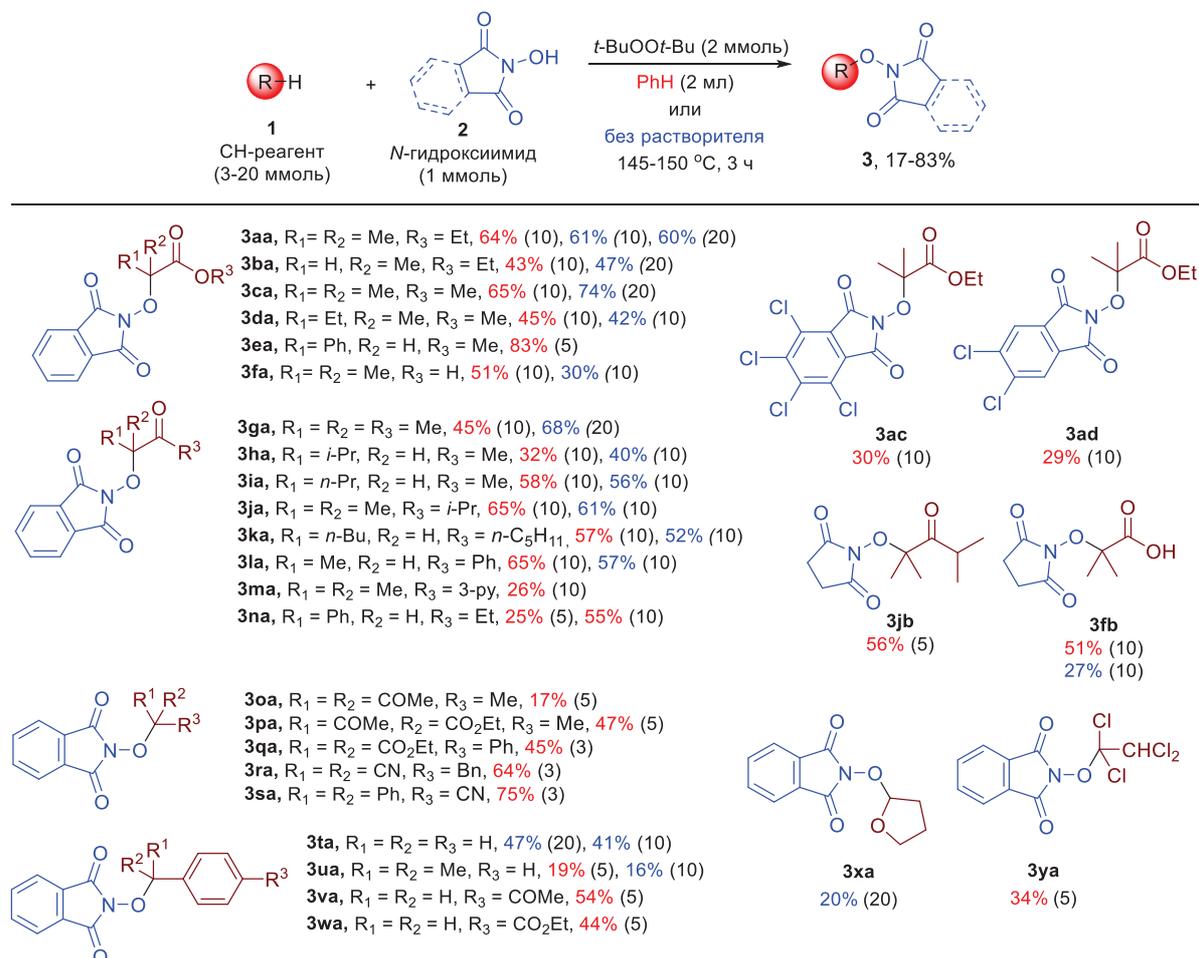
Схема 5.1 Окислительное С–О сочетание *N*-гидроксиимидов с неактивированными монокарбонильными соединениями



Для проверки границ применимости разработанного метода был синтезирован ряд продуктов окислительного С–О сочетания *N*-гидроксиимидов (NHPI, *N*-гидрохисукцинимид, тетрахлор-*N*-гидроксифталимид и 4,5-дихлор-*N*-гидроксифталимид) с различными СН-субстратами (сложные эфиры, кетоны, β-дикарбонильные соединения, нитрилы, алкиларены и простые эфиры) (Таблица 5.1).

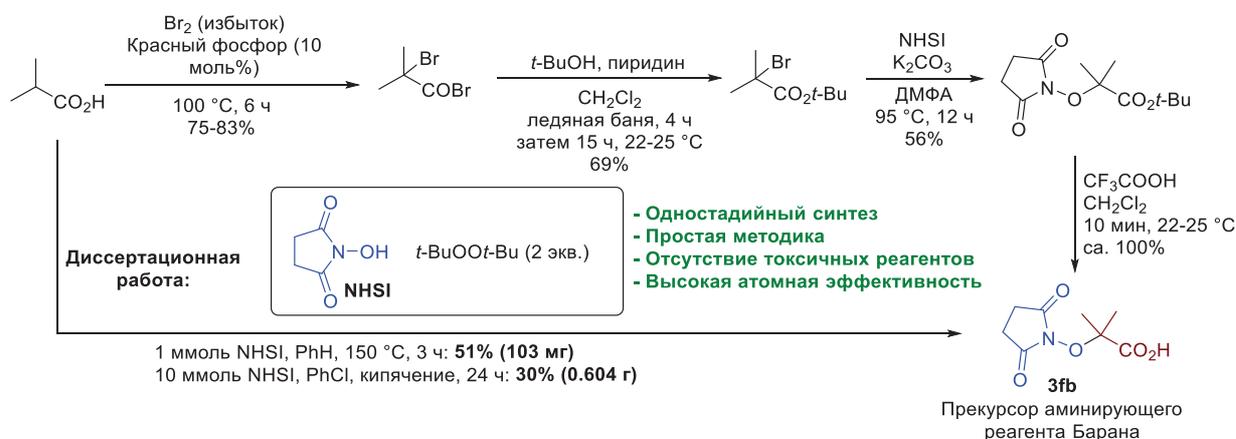
Были разработаны методики как с применением растворителя (PhH), так и без него. Избыток СН-субстрата (ммоль на ммоль NOH-реагента) зависел от удобства его отделения от целевого продукта и приведен в скобках после выхода продукта (Таблица 5.1). Важнейшим результатом являлось успешное С–О сочетание *N*-гидроксиимидов с неактивированными эфирами, карбоновыми кислотами и кетонами с функционализацией вторичного или третичного атома углерода. Стоит отметить, что подобные соединения являются труднодоступными традиционными синтетическими подходами.

Таблица 5.1 Окислительное С–О сочетание различных СН-субстратов (сложные эфиры, кетоны, β-дикарбонильные соединения, нитрилы, алкиларены и простые эфиры) с *N*-гидроксиимидами



Практическая значимость разработанного подхода была показана в одностадийном синтезе коммерчески доступного прекурсора аминирующего реагента Барана (Схема 5.2).

Схема 5.2 Применение разработанной методологии к синтезу прекурсора реагента Барана



Литературный синтез, начиная с изомасляной кислоты, состоит из 4 стадий; общий выход можно оценить в 29–32%. Используя разработанный в диссертационной работе метод, соединение **3fb** может быть получено из изомасляной кислоты в одну стадию с выходом 51% (Схема 5.2). Этот синтез был отмасштабирован до 10 ммоль *N*-гидроксисукцинимид с кипячением в PhCl при атмосферном давлении. Несмотря на то, что в этом случае был получен несколько более низкий выход (30%), предложенный способ остается привлекательным благодаря синтезу всего в 1 стадию.

6. Присоединение *N*-гидроксифталимида и кислорода воздуха к стиrolам с использованием *трет*-бутилгидропероксида в качестве инициатора

Селективная радикальная дифункционализация двойных связей C=C является одной из наиболее активно развивающихся областей исследований в органической химии, поскольку позволяет проводить синтез сложных структур из широкодоступных ненасыщенных субстратов. Среди этих процессов окиснение алкенов занимает особое место из-за сложности контроля селективности в процессах с участием *O*-центрированных радикалов. В настоящей работе система *N*-гидроксифталимид/*t*-BuOOH/кислород воздуха была использована для селективного (имидокси)гидропероксилирования стиrolов. Показано исключительное образование (имидокси)гидропероксидов в условиях реакции, при этом не наблюдается образования (имидокси)спиртов, которые ранее ошибочно считались основными продуктами в реакции NHPI, стиrolа и *t*-BuOOH из-за неверной интерпретации спектров ЯМР (Схема 6.1).

Образование гидропероксидов **2a-d** хорошо объясняется предложенным цепным механизмом реакции (Схема 6.2). *t*-BuOOH выступает в роли радикального инициатора, который при взаимодействии с NHPI генерирует фталимид-*N*-окисильный радикал (PINO). Последний присоединяется по двойной C=C связи стиrolа с образованием бензильного радикала **A**, который перехватывается кислородом воздуха. Образующийся пероксильный радикал **B** отрывает атом водорода от NHPI, регенерируя PINO. Доступ кислорода воздуха имеет существенное значение для образования продукта реакции. Показано, что выход продукта уменьшается при уменьшении объема реакционного сосуда и увеличивается при проведении реакции в атмосфере кислорода. Наличие гидропероксидной группы в синтезированных соединениях **2** было дополнительно подтверждено их восстановлением трифенилфосфином с образованием соответствующих (имидокси)спиртов.

Схема 6.1 (Имидокси)гидропероксидирование стиролов при помощи системы NHPI/*t*-BuOOH/кислород воздуха

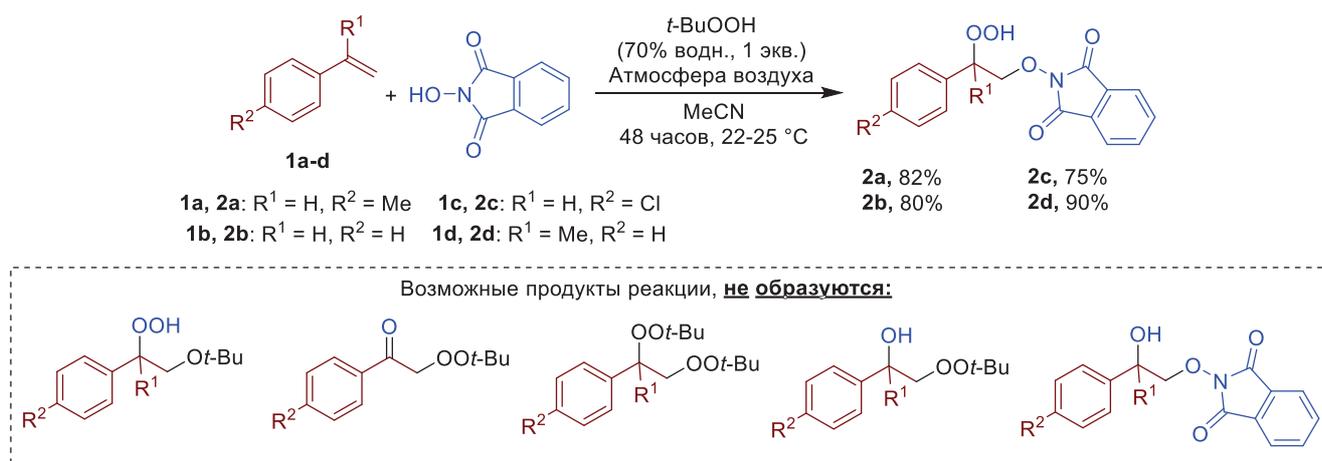
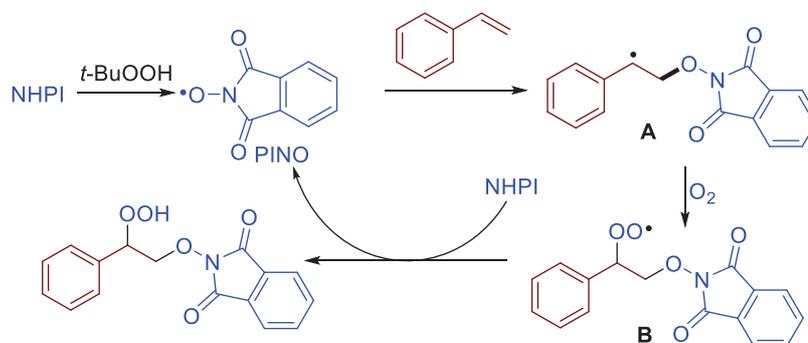


Схема 6.2 Вероятный механизм (имидокси)гидропероксидирования стиролов

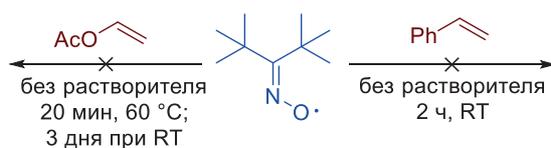


7. Окислительная функционализация алкенов диацетилиминоксильным радикалом

До настоящего времени оксимные радикалы не были известны в качестве индивидуальных радикальных реагентов в реакциях окислительной функционализации алкенов из-за их низкой стабильности. Химические свойства оксимных радикалов до настоящего исследования изучались на примере ди-*трет*-бутилиминоксила, который оказался инертен по отношению к таким активированным алкенам, как стирол или винилацетат, что объяснялось стерическими затруднениями при реакционном центре (Схема 7.1). Таким образом, присоединение оксимных радикалов к двойной связи C=C остается малоизученным процессом.

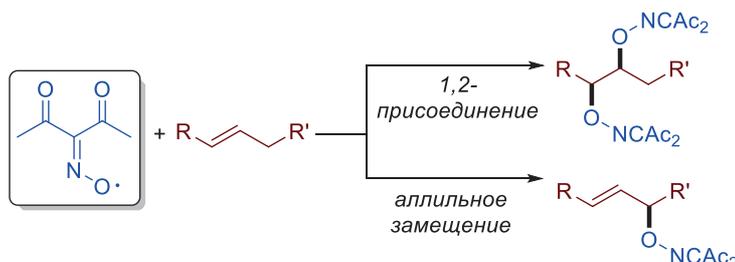
В настоящей диссертационной работе впервые реализовано присоединение оксимных радикалов к алкенам на примере стабильного диацетилиминоксильного радикала (Схема 7.1). В зависимости от структуры алкена наблюдалось 1,2- или 1,4-присоединение диацетилиминоксила или замещение атома водорода в аллильном положении на диацетилиминоксильный фрагмент без использования дополнительных реагентов или катализаторов.

Схема 7.1 Диоксииминирование и аллильное замещение алкенов с участием диацетилиминоксильного радикала



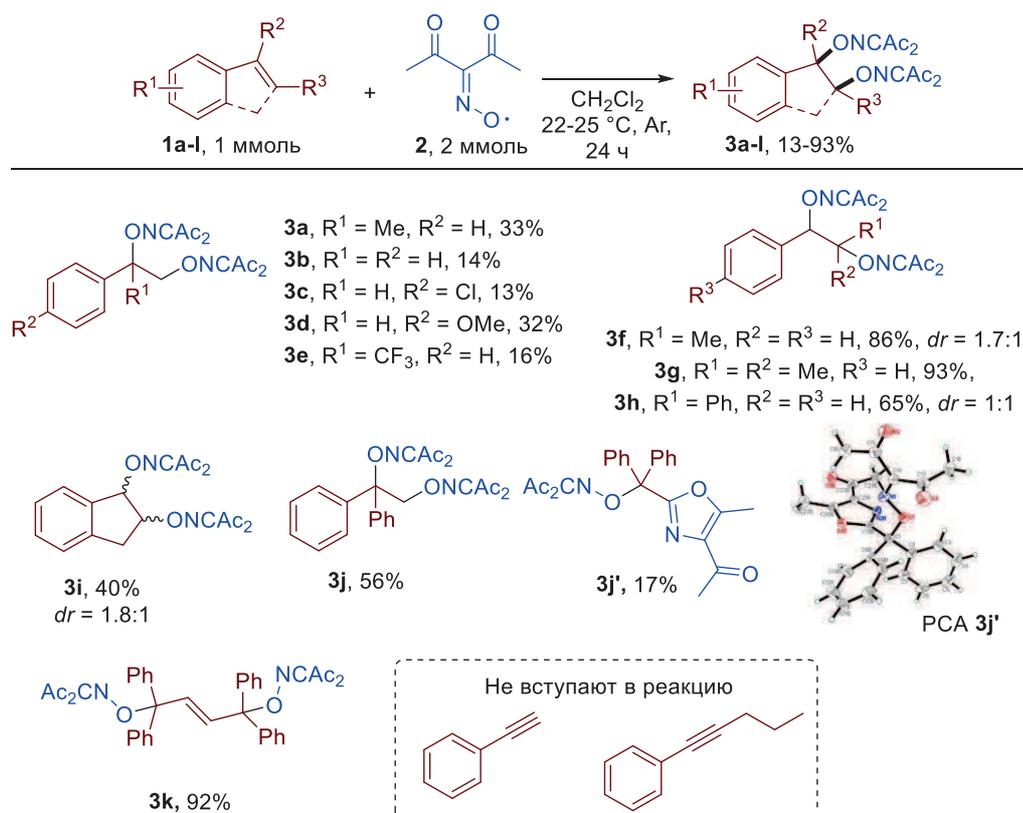
инертен по отношению к С=C связям даже при повышенных температурах

Диссертационная работа: межмолекулярное присоединение оксимных радикалов по С=C связям



На первом этапе работы исследовалось взаимодействие диацетилиминоксила с виниларенами **1** (Таблица 7.1). Обнаружено, что выход продукта присоединения **3** возрастает при увеличении степени замещения при двойной связи алкена **1**.

Таблица 7.1 Диоксииминирование виниларенов диацетилиминоксильным радикалом

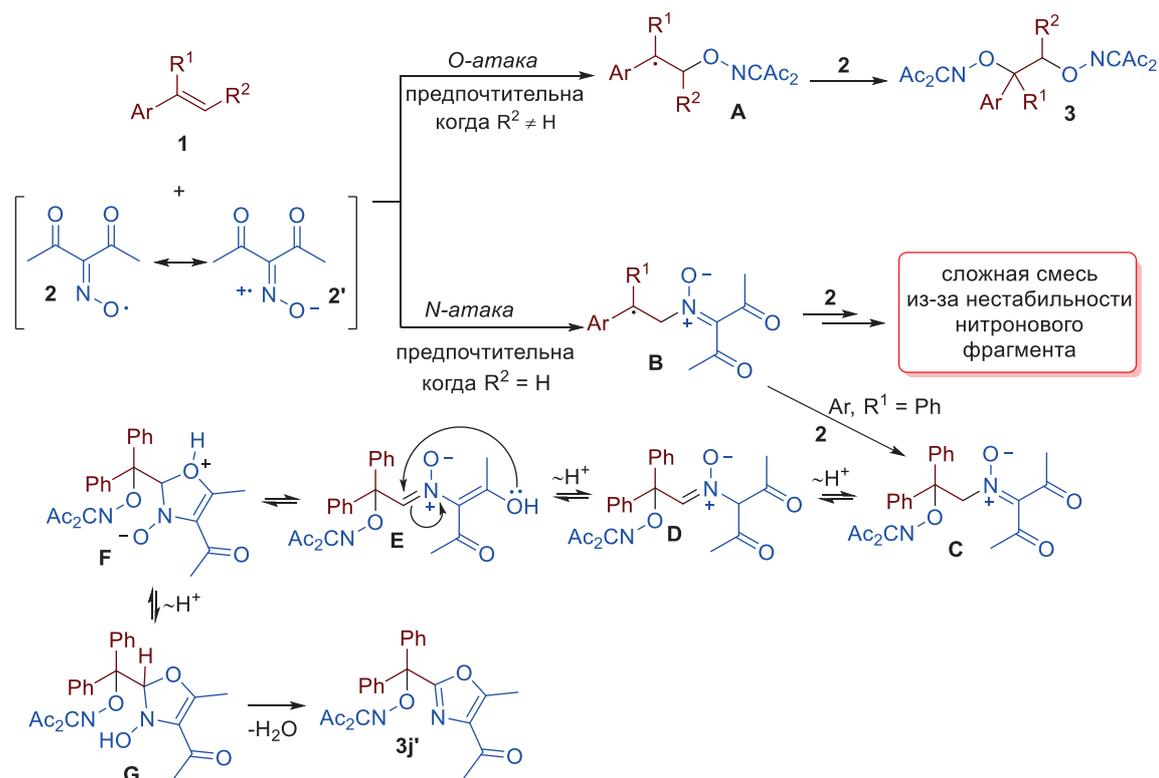


Так, реакция с β -замещенными стиrolами (β -метил- (**1f**) и β,β -диметил- (**1g**) стиrol) протекает с выходами от высоких до почти количественных. Это является весьма неожиданным результатом, т.к. известно, что радикальные реакции чувствительны к стерическим эффектам. В реакции с 1,1-дифенилэтиленом наряду с ожидаемым продуктом присоединения **3j** также образовывался оксазол **3j'**, строение которого было доказано при помощи PCA. В реакцию вступает также 1,1,4,4-тетрафенилбутadiен с образованием продукта 1,4-присоединения **3k**. Было обнаружено, что

фенилацетилен и 1-фенил-1-пентин оказались инертны по отношению к диацетилиминоксилу: нулевая конверсия исходных алкинов наблюдалась через 24 ч реакции согласно ЯМР-мониторингу реакционной смеси. Образование продукта **3j'** свидетельствует о способности оксимного радикала атаковать С=C связь алкена не только атомом кислорода, но и атомом азота.

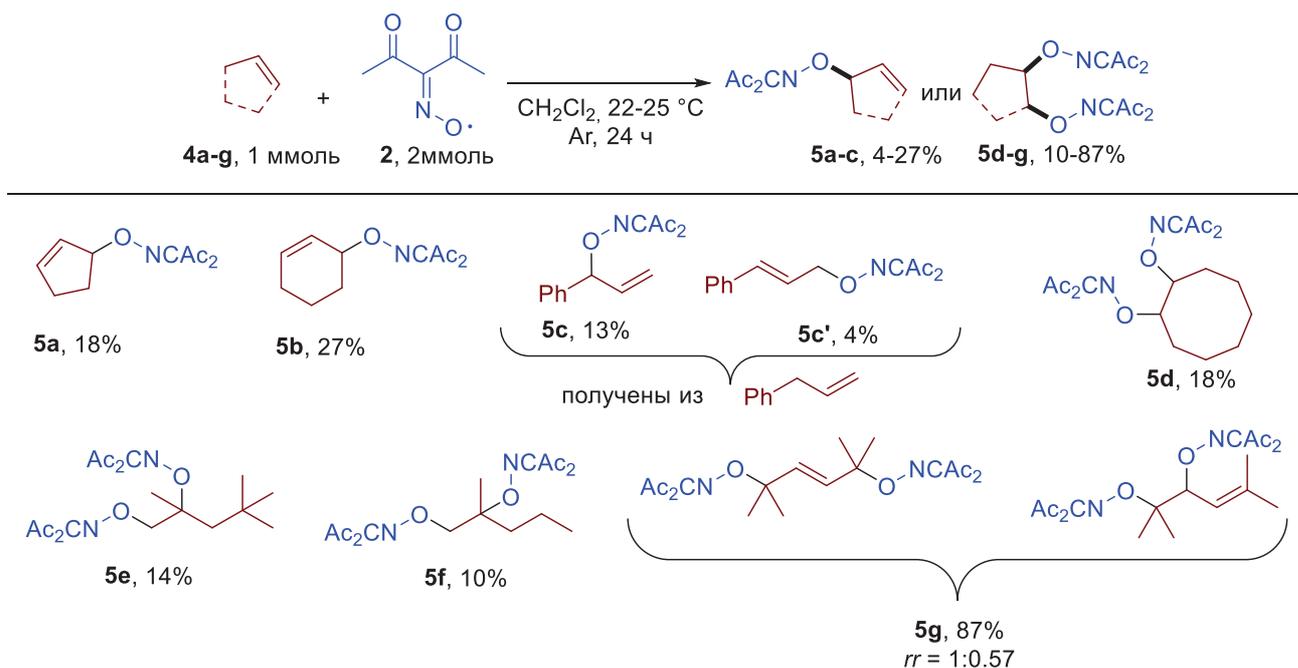
На основании полученных данных и анализа литературы по диоксигенированию виниларенов *N*-оксильными радикалами, был предложен следующий механизм (Схема 7.2). Известно, что максимальная спиновая плотность в оксимных радикалах делокализована на атомах кислорода и азота. Таким образом, диацетилиминкильный радикал может быть представлен двумя основными резонансными формами **2** и **2'**. В случае замещенных виниларенов присоединение оксимного радикала происходит как ожидается (*O*-атака) с образованием продуктов **3** с хорошими выходами. Предположительно, в случае незамещенных виниларенов становится возможной атака оксимного радикала по С=C связи атомом азота (стерически менее доступным по сравнению с атомом кислорода) с образованием нестабильного интермедиата **B**, содержащего нитроновый фрагмент. Нитроны известны как хорошие акцепторы радикалов (спиновые ловушки), образующие нитроксилы при присоединении радикалов. Таким образом могут быть объяснены низкие выходы продуктов 1,2-диприсоединения и образование сложной смеси продуктов в случае β-незамещенных виниларенов. Предположительно, в случае 1,1-дифенилэтилена **1j** интермедиат **B** оказывается достаточно устойчивым и далее реагирует со вторым эквивалентом **2** с образованием интермедиата **C**, который в результате серии переносов протона, циклизации и отщепления молекулы воды дает **3j'**.

Схема 7.2. Предполагаемый механизм присоединения диацетилиминоксила к виниларенам



На втором этапе работы исследовалось присоединение диацетилиминоксила к алифатическим алкенам (Схема 7.3). Анализ полученных продуктов реакций показал, что в общем случае с алифатическими алкенами возможно 3 маршрута реакции: 1,2- (продукты **5d-f**) или 1,4-диприсоединение (в случае 2,5-диметилгекса-2,4-диена, продукт **5g**) или аллильное замещение (продукты **5a-c**).

Схема 7.3 Оксимиинирование алифатически алкенов диацетилиминоксидом



8. Диоксид азота (IV) – неорганический аналог *N*-оксильных радикалов для синтеза нитропиразолонов – нового структурного класса фунгицидов для защиты растений в сельском хозяйстве

В данной части диссертационной работы полученные при исследовании органических *N*-оксильных радикалов наработки были применены для их неорганического аналога — диоксида азота. Был разработан масштабируемый способ синтеза нитропиразолонов путем нитрования пиразолонов оксидом азота (IV). Важной особенностью целевых веществ является их высокая фунгицидная активность и структурная новизна. Отсутствие схожих по структуре соединений (фрагмент $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-NO}_2$ нехарактерен для известных биоцидов с нитрогруппой), высокая активность, а также эффективность и экспериментальная простота предложенного в диссертационной работе метода синтеза делают нитропиразолоны перспективными фунгицидами в борьбе против фитопатогенных грибов.

На первом этапе нами была исследована применимость различных систем нитрования для синтеза нитропиразолона **2a** из модельного пиразолона **1a** (Таблица 8.1).

С использованием разработанной нами ранее системы $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/\text{NaNO}_2$ **2a** был получен с выходом 58% (опыт 1), однако наряду с целевым продуктом **2a** (58 %) наблюдалось образование продуктов окислительной димеризации **2a-мезо** и **2a-рацемата** (14 и 6% соответственно). Схожие результаты были получены с *трет*-бутилнитритом, который известен как мягкий нитрующий и окисляющий реагент (опыт 2). Азотная кислота в этой реакции также оказалась малоэффективной: целевой продукт **2a** был получен с выходом всего 34% вместе с продуктами окислительной димеризации (опыт 3). Тетрафторборат нитрония в качестве нитрующего агента приводит к образованию только 9% нитропиразолона **2a** и 12% динитропроизводного **2a'** (опыт 4). Таким образом, в большинстве случаев синтез нитропиразолона **2a** оказался малоэффективен из-за побочного процесса окислительной димеризации, предположительно протекающего через образование пиразолильных свободных радикалов из легко окисляемого пиразолона **1a**. Для минимизации гоморекombинации пиразолильных радикалов мы обратили внимание на неорганический аналог *N*-оксильных радикалов – диоксид азота (IV) (опыт 5), который может перехватывать *C*-центрированные

радикалы, являясь одновременно как электрофильным, так и радикальным нитрующим агентом. При его использовании продукт **2a** был получен с выходом 89%. При этом побочных продуктов окислительной димеризации или нитрования фенольного кольца не наблюдалось.

Таблица 8.1 Синтез нитропиразолона **2a** с применением различных нитрующих систем

Опыт	Условия	Выходы выделенных продуктов, %			
		2a	2a-мезо	2a-рацемат	2a'
1	Fe(NO ₃) ₃ (2 экв.), NaNO ₂ (1 экв.)	58	14	6	-
2	<i>t</i> -BuONO (2 экв.)	49	24	14	-
3	HNO ₃ (2 экв.)	34	37	23	-
4	NO ₂ BF ₄ (1.5 экв.) от -40 °C до RT	9	-	-	12
5	N₂O₄ (1.5 экв.)	89	-	-	-

В оптимальных условиях (Таблица 8.1, опыт 5) был осуществлен синтез широкого ряда замещенных 4-нитропиразолонов **2a–r** (Таблица 8.2). Разработанный нами метод делает возможным синтез 4-нитропроизводных как с электронодефицитными, так и с электронодонорными арильными заместителями при N1. *N*-Алкилзамещенные пиразолоны **1j–l** превращаются в соответствующие нитропродукты **2j–l** с выходами от умеренных до хороших (45–80%). Нитрование протекает гладко даже при легко окисляемой бензильной группе при реакционном центре (продукт **2r**).

Таблица 8.2 Синтез 4-нитропиразолонов с использованием N₂O₄ в качестве нитрующего агента

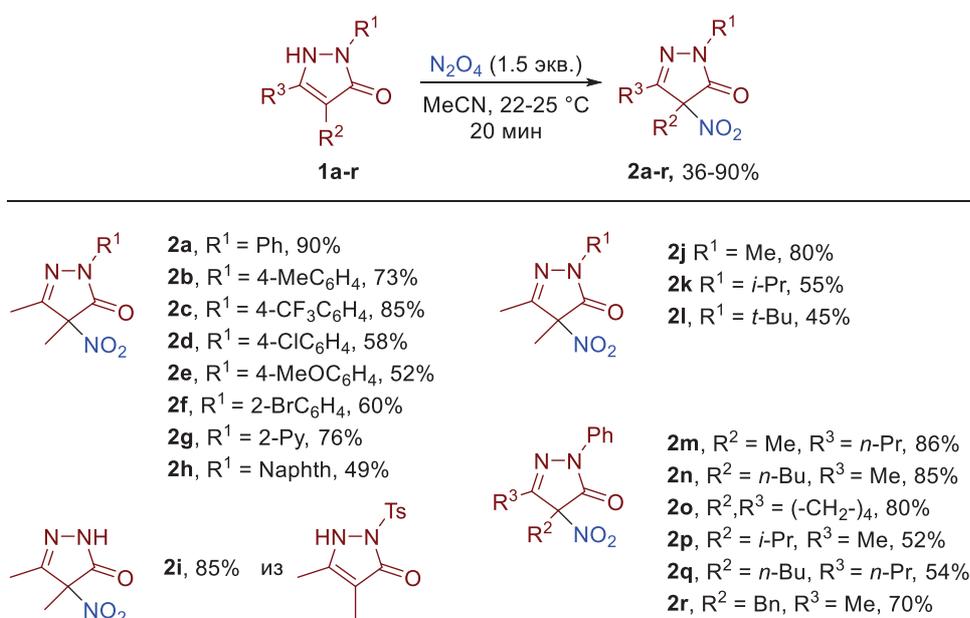


Схема 8.1 показывает практическую значимость разработанного метода для синтеза 4-нитропиразолона **2a** в мультиграммовых количествах.

Схема 8.1 Мультиграммовый синтез нитропиразолона **2a**



На следующем этапе работы синтезированные нитросоединения были протестированы на фунгицидную активность в концентрации 10 мг/л в отношении 6 фитопатогенных грибов из разных таксономических классов: *V.i.* - *Venturia inaequalis*, *R.s.* - *Rhizoctonia solani*, *F.o.* - *Fusarium oxysporum*, *F.m.* - *Fusarium moniliforme*, *B.s.* - *Bipolaris sorokiniana*, *S.s.* - *Sclerotinia sclerotiorum* (Таблица 8.3). В качестве эталонного соединения использовали коммерчески доступный фунгицид крезоксим-метил.

Таблица 8.3 *In vitro* фунгицидная активность синтезированных нитросоединений

№	Соединение	Ингибирование роста мицелия (%) при 10 мг/л					
		<i>V. i.</i>	<i>R. s.</i>	<i>F. o.</i>	<i>F. m.</i>	<i>B. s.</i>	<i>S. s.</i>
1	2a	100	83	76	68	95	68
2	2b	64	46	26	58	47	40
3	2c	78	57	80	80	91	35
4	2d	98	100	89	98	97	78
5	2e	24	89	17	30	35	1
6	2f	92	88	27	38	89	58
7	2g	11	41	11	15	30	10
8	2h	52	61	26	62	63	37
9	2i	14	30	14	21	29	7
10	2j	8	35	6	3	6	10
11	2k	4	35	6	0	6	10
12	2l	10	26	6	2	9	17
13	2m	62	63	50	64	75	17
14	2n	33	52	21	37	44	17
15	2o	71	45	46	66	72	58
16	2p	33	52	19	31	23	7
17	2q	22	56	25	29	40	6
18	2r	22	50	37	43	34	19
19	Крезоксим-метил	89	100	69	59	53	47

Как видно из таблицы 8.3, соединение **2d** проявляет наибольшую активность в отношении всех испытанных фитопатогенных грибов. В целом нитропиразолоны с электронодефицитными ароматическими системами при N1 (**2c**, **2d**, **2f**) демонстрируют более высокую активность по сравнению с нитропиразолонами с электронодонорными ароматическими заместителями при N1 (**2b**, **2e**). Нитропиразолоны **2i–j**, имеющие атом водорода или алкильный заместитель при N1, заметно уступают по активности нитропиразолонам, содержащим арильные заместители при N1 (**2a–2h**), вероятно, из-за недостаточной липофильности. Нитропиразолоны **2a**, **2d** превосходят по активности широко используемый в сельском хозяйстве коммерчески доступный фунгицид крезоксим-метил, что делает их перспективными фунгицидными действующими веществами для защиты растений.

Лидерные фунгицидные нитропиразолоны **2a** и **2d** были исследованы также на стандартных тест-культурах грибов и бактерий, патогенных для человека (Таблица 8.4). В качестве эталонных

соединений использовали флуконазол, клотримазол (антимикотики) и рифабутин (антибиотик широкого спектра действия).

Таблица 8.4 *In vitro* бактерицидная и фунгицидная активность синтезированных нитропиразолонов в отношении патогенов человека

№	соединение	Минимальная концентрация ингибирования (мкг/мл)			
		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
1	2a	8	>256	2	4
2	2d	4	>256	1	16
3	флуконазол	>256	>256	4	8
4	клотримазол	4	>256	1	1
5	рифабутин	0.0019	8	-	-

Активность нитропиразолонов **2a,d** в отношении *C. albicans* и *A. niger* сравнима с активностью широко используемых в настоящее время противогрибковых препаратов флуконазола и клотримазола. Как видно из данных таблицы, соединения **2a** и **2d** оказались неактивными в отношении грамотрицательных *E. coli*, но проявляют активность в отношении грамположительных *S. aureus*. Выявленная селективность фунгицидного действия нитропиразолонов **2a** и **2d** является перспективным признаком предотвращения дисбактериоза при возможном лечении грибковых заболеваний. Эти результаты показывают, что синтезированные в диссертационной работе нитропиразолоны не только представляют большой интерес для защиты растений, но также имеют потенциал для разработки противогрибковых препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Диациетилиминоксил предложен в качестве селективного радикального реагента для окислительной функционализации органических соединений. Показано его применение в качестве мягкого окислителя и *O*-реагента для окислительного С–О сочетания с изоксазолонами, фенолами, β-дикарбонильными соединениями, гетероциклическими СН-кислотами и алкенами.
2. Определено пространственное строение диациетилиминоксильного радикала методом РСА путем получения монокристалла его комплекса с гексафторацетилацетонатом меди (II). Данный результат вносит существенный вклад в химию оксимных радикалов, т.к. ранее представления об их пространственном строении строились на основе косвенных данных из-за невозможности получить пригодные для РСА образцы.
3. Продемонстрирована высокая эффективность диациетилиминоксила в перехвате стабилизированных С-центрированных радикалов, которые не перехватываются радикальной ловушкой ТЕМРО.
4. Осуществлено окислительное С–О сочетание β-дикарбонильных соединений и диациетилиминоксила, катализируемое кислотами, основаниями или солями меди (II). Продемонстрировано родственное сочетание диациетилиминоксила с 3-замещенными ацетилацетонатными лигандами в комплексах меди.
5. Реализовано окислительное С–О сочетание барбитуровых кислот и кислот Мельдрума с *N*-оксильными радикалами, генерируемыми *in situ* окислением *N*-гидроксисоединений солями марганца (Mn(OAc)₃•2H₂O или KMnO₄).

6. Разработан общий подход окислительному C–O сочетанию неактивированных кетонов, сложных эфиров и карбоновых кислот с *N*-гидроксиимидами. Особый интерес представляет применимость метода к карбоновым кислотам и сложным эфирам, окислительная α -СН функционализация которых трудноосуществима другими путями.
7. Осуществлено присоединение *N*-гидроксифтальмида и кислорода воздуха к стиrolам в присутствии *t*-BuOOH с получением гидропероксидов. Предложен цепной механизм обнаруженного процесса.
8. На примере диацетилиминоксильного радикала было впервые реализовано межмолекулярное присоединение оксимных радикалов к двойным C=C связям. В данной реакции диацетилиминоксил может выступать в качестве как *O*- так и *N*-центрированного радикала.
9. Разработан масштабируемый и атом-экономичный подход к синтезу нового структурного класса фунгицидов – нитропиразолонов. Лидерные соединения по активности сопоставимы или превосходят современные действующие вещества коммерческих фунгицидов.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. Крылов И.Б. Присоединение *N*-гидроксифтальмида и кислорода воздуха к стиrolам с использованием *трет*-бутилгидропероксида как радикального инициатора/ Крылов И. Б., **Budnikov A. S.**, Ластовко А. В., Ибатов Я. А., Никишин Г. И., Терентьев А. О. // *Известия Академии наук. Серия химическая* – **2019**. – Т. 68. – С. 1454-1457.
2. Krylov I. B. Metal-free cross-dehydrogenative C–O Coupling of carbonyl compounds with *N*-hydroxyimides: Unexpected selective behavior of highly reactive free radicals at an elevated temperature/ Krylov I. B., Lopat'eva E. R., **Budnikov A. S.**, Nikishin G. I., Terent'ev A. O. // *The Journal of Organic Chemistry*. – **2019**. – Т. 85. – С. 1935-1947.
3. **Budnikov A. S.** *N*-(Alkoxy)-and *N*-(acyloxy) phthalimides in organic synthesis: free radical synthetic approaches and applications/ **Budnikov A. S.**, Krylov I. B. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – **2020**. – Т. 56. – С. 36-38.
4. Krylov I. B. Oxime-Derived Iminyl Radicals in Selective Processes of Hydrogen Atom Transfer and Addition to Carbon-Carbon π -Bonds/ Krylov I. B., Segida O. O., **Budnikov A. S.**, Terent'ev A. O. // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – **2021**. – Т. 363. – С. 2502-2528.
5. **Budnikov A. S.** Stable and reactive diacetylinoxyl radical in oxidative C–O coupling with β -dicarbonyl compounds and their complexes/ **Budnikov A. S.**, Krylov I. B., Lastovko A. V., Paveliev S. A., Romanenko A. R., Nikishin G. I., Terent'ev A. O. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – **2021**. – Т. 19. – С. 7581-7586.
6. Krylov I. B. Hidden Reactivity of Barbituric and Meldrum's Acids: Atom-Efficient Free-Radical C–O Coupling with *N*-Hydroxy Compounds/ Krylov I. B., Paveliev S. A., **Budnikov A. S.**, Segida O. O., Merkulova V. M., Vil' V. A., Nikishin G. I., Terent'ev A. O. // *Synthesis*. – **2022**. – Т. 54. – С. 506-516.
7. **Budnikov A. S.** 4-Nitropyrazolin-5-Ones as Readily Available Fungicides of the Novel Structural Type for Crop Protection: Atom-Efficient Scalable Synthesis and Key Structural Features Responsible for Activity/ **Budnikov A. S.**, Lopat'eva E. R., Krylov I. B., Segida O. O., Lastovko A. V., Ilovaisky A. I., Nikishin G. I., Glinushkin A. P., Terent'ev A. O. // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – **2022**. – Т. 70. – С. 4572-4581.
8. **Budnikov A. S.** *N*-Alkoxyphthalimides as Versatile Alkoxy Radical Precursors in Modern Organic Synthesis/ **Budnikov A. S.**, Krylov I. B., Lastovko A. V., Yu B., Terent'ev A. O. // *Asian Journal of Organic Chemistry*. – **2022**. – Т. 11. – С. e202200262.

9. **Budnikov A. S.** Diacetylinoxyl as a selective radical reagent for organic synthesis: dehydrogenation and dehydrogenative C–O coupling reactions/ **Budnikov A. S.**, Krylov I. B., Kuzmin I. V., Segida O. O., Lastovko A. V., Shevchenko M. I., Nikishin G. I., Terent'ev, A. O. // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2023. – Т. 10. – С. 388–398.
10. **Budnikov A. S.** CH-Functionalization of Heterocycles with the Formation of C–O, C–N, C–S/Se, and C–P Bonds by Intermolecular Addition of Heteroatom-Centered Radicals/ **Budnikov A. S.**, Krylov I. B., Mulina O. M., Lapshin D. A., Terent'ev, A. O. // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2023. – Т. 365. – С. 1714–1755.
11. **Budnikov A. S.** Two Discoveries in One Crystal: σ -Type Oxime Radical as an Unforeseen Building Block in Molecular Magnetics and Its Spatial Structure/ **Budnikov A. S.**, Krylov I. B., Ushakov I. E., Subbotina I. R., Monin F. K., Nikishin G. I., Efimov N. N., Gorbunov D. E., Gritsan N. P., Tretyakov E. V., Terent'ev, A. O. // *Inorganic Chemistry*. – 2023. – Т. 62. – С. 10965–10972.
12. **Будников А.С.** Окислительная функционализация пиразолин-5-онов с участием радикалов с фрагментом N–O/ **Будников А. С.**, Лопатьева Е. Р., Павельев С. А., Крылов И. Б. // *Материалы Всероссийской конференции «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» (CHEMSCI-2019)*, Москва – 2019. – С. 38.
13. **Budnikov A. S.** Selective oxidative functionalization of organic compounds by iminoxyl radicals / **Budnikov A. S.**, Lopat'eva E. R., Lastovko A. V., Krylov I. B. // *The International Conference "Catalysis and Organic Synthesis" (ICCOS-2019)*, Russia, Moscow, – 2019. – P. 97.
14. **Будников А.С.** Селективная окислительная функционализация органических соединений стабильными иминоксильными радикалами/ **Будников А. С.**, Сегида О. О., Ластовко А. В., Крылов И. Б., Терентьев А.О. // *Материалы Шестого междисциплинарного форума с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии»*, Москва – 2020. – Т. 2 – С. 288–289.
15. **Будников А. С.** Селективная окислительная функционализация органических соединений под действием иминоксильных радикалов / **Будников А. С.**, Сегида О. О., Ластовко А. В., Крылов И. Б. // *Материалы Научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней»*, Красновидово, МГУ – 2020. – С. 41.
16. **Будников А. С.** 4-Нитропиразолин-5-оны – новый перспективный класс фунгицидов для защиты растений в сельском хозяйстве / **Будников А. С.**, Лопатьева Е. Р., Сегида О. О., Ластовко А. В., Романенко А. Р., Иловайский А. И. // *Материалы XXVII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020»*, Москва – 2020 – С. 717.
17. **Будников А. С.** Окислительное C–O сочетание диацетилиминоксильного радикала с β -дикарбонильными соединениями и их комплексами / **Будников А. С.**, Крылов И. Б., Ластовко А. В., Павельев С. А., Терентьев А. О. // *Материалы конференции «IX молодежная конференция ИОХ РАН»*, Москва – 2021. – С. 53.
18. **Будников А. С.** Имин-N-оксильные радикалы как индивидуальные реагенты в органическом синтезе / **Будников А. С.**, Ластовко А. В., Романенко А. Р., Павельев С. А., Крылов И. Б., Терентьев А. О. // *Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021»*, Москва – 2021 – С. 519.
19. **Будников А. С.** Окислительная функционализация β -дикарбонильных соединений и их гетероциклических аналогов N-оксильными радикалами / **Будников А. С.**, Крылов И. Б., Павельев С. А., Ластовко А. В., Сегида О. О., Терентьев А. О. // *Материалы I Всероссийской конференции «Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты»*, Москва – 2021. – С. 22.

20. **Будников А. С.** 4-Нитропиразолин-5-оны – новый легкодоступный класс фунгицидов для защиты растений / **Будников А. С.**, Лопатьева Е. Р., Сегида О. О., Ластовко А. В., Крылов И. Б., Иловайский А. И. // *Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022»*, Москва – **2022** – С. 451.
21. **Будников А. С.** Диацетилиминоксил – селективный радикальный реагент для окислительной функционализации в органическом синтезе / **Будников А. С.**, Крылов И. Б., Шевченко М. И., Ластовко А. В., Терентьев А. О. // *Материалы II Всероссийской конференции «Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты»*, Москва – **2022**. – С. 39.
22. **Будников А. С.** Диацетилиминоксил как селективный радикальный реагент для окислительной функционализации в органическом синтезе / **Будников А. С.**, Крылов И. Б., Шевченко М. И., Ластовко А. В., Терентьев А. О. // *Материалы Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии»*, Новосибирск – **2022**. – С. 43.