

ФИО соискателя: Виль Вера Андреевна

Название диссертации: Ацилпероксиды и электрический ток: органический синтез с участием окислительных процессов

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/>:

17 июня 2025 года

Дата приема к защите:

25 июня 2025 года

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

27 июня 2025 года

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

На правах рукописи



Виль Вера Андреевна

**АЦИЛПЕРОКСИДЫ И ЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ ТОК:
ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ С УЧАСТИЕМ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ
ПРОЦЕССОВ**

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

Москва – 2025

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

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

Терентьев Александр Олегович

доктор химических наук, академик РАН,
заведующий Лабораторией исследования
гомомолитических реакций №13 ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ

Федин Матвей Владимирович

доктор физико-математических наук,
член-корреспондент РАН, директор Международного
Томографического Центра СО РАН (главный научный
сотрудник Лаборатории ЭПР спектроскопии)

Бермешев Максим Владимирович

доктор химических наук, член-корреспондент РАН,
заместитель директора по научной работе Института
синтетических полимерных материалов им. Н.С.
Ениколопова РАН

Магдесиева Татьяна Владимировна

доктор химических наук, профессор,
профессор кафедры органической химии Химического
факультета Московского государственного
университета имени М.В. Ломоносова

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр
«Институт катализа им. Г. К. Борескова Сибирского
отделения Российской академии наук»

Защита диссертации состоится «15» октября 2025 г. в 11⁰⁰ часов на заседании
Диссертационного совета Д 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 размещён на
официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и
науки Российской Федерации по адресу <https://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Автореферат разослан « » 2025 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

Д 24.1.092.01 ИОХ РАН

доктор химических наук



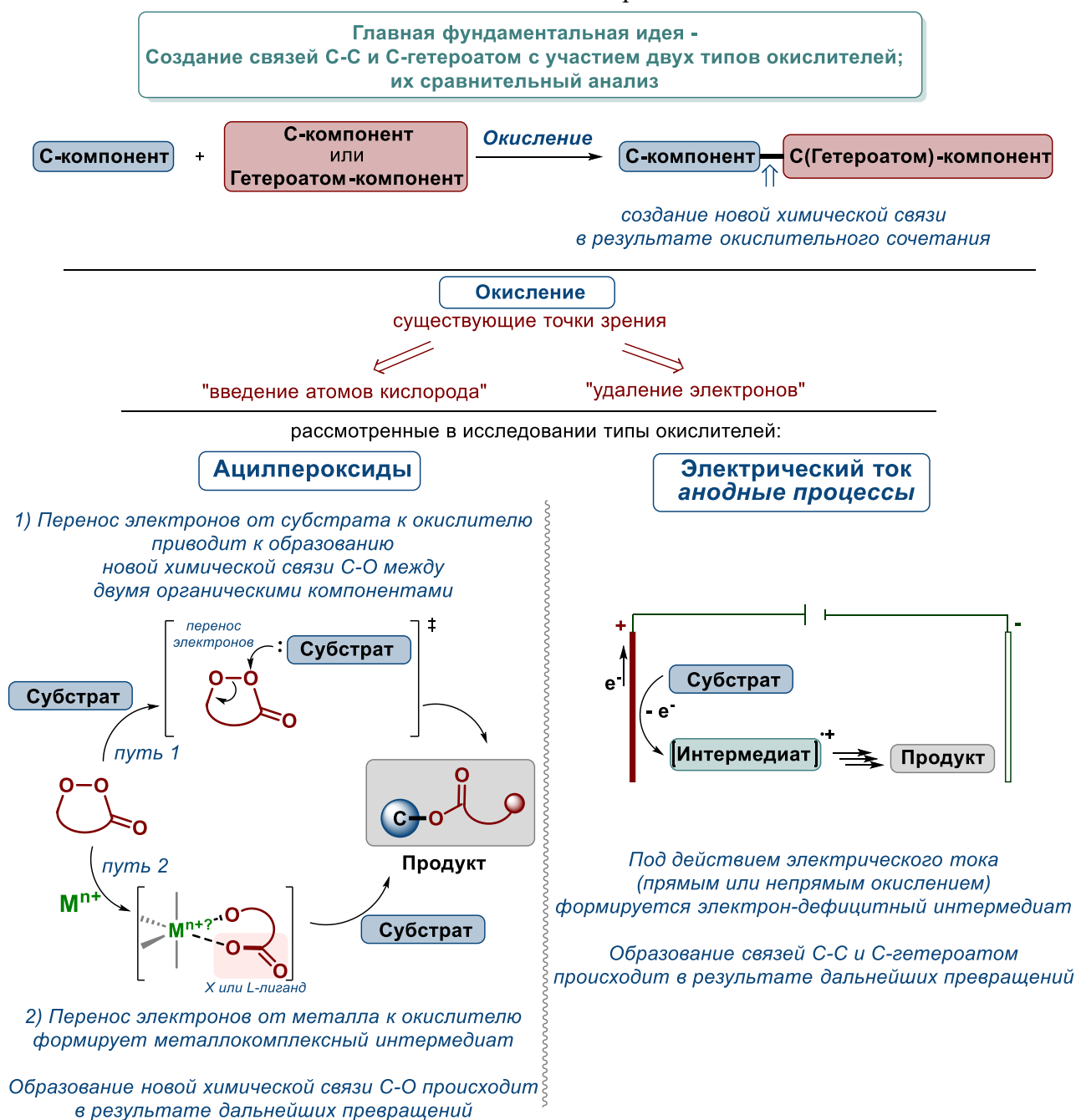
Г.А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В диссертационной работе исследовано применение двух типов окислителей: ацилпероксидов («вещественных» окислителей) и анодных процессов («чистых» акцепторов электронов) - в окислительном сочетании для создания связей С-С и С-гетероатом; рассмотрены общие и уникальные характеристики этих окислителей.

За прошедший век окружающий человечество индустриальный мир значительно изменился, и органический синтез, являясь одним из способов формирования материальной среды, внес в это преобразование большой вклад. Разнообразные синтетические материалы, лекарственные средства, агрохимикаты, красители, высокоэнергетические вещества, компоненты электронных систем в основе своей состоят из органических молекул, которые были получены в результате процессов создания новых химических связей. Одним из фундаментальных типов таких превращений являются реакции окисления (Схема 1).

Схема 1. Общая идея работы.



Процессы окисления, несмотря на свою повсеместность, имеют различную трактовку и физический смысл даже в пределах одной области химии. Так, согласно Gold Book IUPAC, «окисление» – это процесс, который удовлетворяет двум или более критериям: 1) удаление одного или нескольких электронов из молекулы; 2) увеличение степени окисления любого атома в пределах субстрата; 3) введение атома кислорода и/или отщепление атома водорода от органического субстрата. Такая точка зрения предлагает два различных подхода к пониманию процессов окисления и способности различных веществ участвовать в этих реакциях. Первый подход описывает окисление как процесс «удаления» электронов из субстрата и основывается на таких характеристиках, как потенциалы ионизации и окисления, которые можно определить с использованием расчетных и электрохимических методов. Второй подход предполагает введение атомов кислорода в результате взаимодействия двух или более молекул, в ходе которого одна из них переносит атом кислорода на окисляемый субстрат. В результате, возникает множество противоречий, поскольку реакционная способность субстрата по отношению к анодному окислению зачастую не соответствует его реакционной способности по отношению к другому веществу, окислителю.

Главная фундаментальная идея диссертационного исследования заключается в создании методов образования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом в результате окислительных процессов с участием двух видов окислителей: ацилпероксидов («вещественных» окислителей) и анодных процессов («чистых» акцепторов электронов).

Диацилпероксиды, обладая высокой окислительной способностью, выгодно отличаются от родственных соединений – надкислот, отсутствием кислого протона. Это фундаментальное различие определяет широкий набор необычных химических свойств диацилпероксидов – в отличие от большинства органических пероксидов, данные соединения позволяют осуществлять атом-экономичные реакции окислительного С-О сочетания в противовес традиционным процессам переноса активного кислорода (гидроксилирование, эпоксидование, оксигенирование) с использованием гидропероксидов и надкислот. Несмотря на обширную методологию окисления с переносом активного кислорода, инструментарий методов окислительной функционализации с образованием новой С-О связи между двумя органическими компонентами ограничен, и его расширение является **актуальной задачей**. Таким образом, одно из направлений данной диссертационной работы посвящено разработке новых подходов к введению в органические соединения с высокой атомной эффективностью функционализированных О-фрагментов.

Органический электросинтез в последнее десятилетие переживает свой «ренессанс» благодаря возросшему вниманию к более экономичным и безотходным химическим процессам, появлению доступных аппаратных решений для проведения электролиза. Однако, несмотря на значительный прогресс в этой области, остается нерешенной проблема селективности многостадийных процессов окисления/конденсации вследствие образования схожих по реакционной способности редокс-активных интермедиатов при использовании реагентов со множеством С(sp³)-Н связей. Таким образом, создание селективных электрохимических методов, открывающих доступ к сложным соединениям исходя из доступных субстратов, требует тонкой настройки электрохимической системы и является **актуальной задачей** междисциплинарного характера.

Наряду с методологией процессов окисления, в диссертационной работе получила развитие химия ацилпероксидов, а именно – разработка методов синтеза ацилпероксидов с вовлечением сложноэфирной группы в реакции пероксидирования. В последние десятилетия

наблюдается значительный рост интереса к химии органических пероксидов. Это обусловлено не только их традиционным применением в качестве инициаторов радикальной полимеризации и кросс-сшивки, но и стремительным развитием медицинской химии этих соединений благодаря обнаружению высокой противомаларийной, антигельминтной, цитотоксической активности. Подавляющее большинство методов синтеза органических пероксидов основано на взаимодействии электрофильных центров одного типа (карбонильных или карбоксильных соединений, карбокатионов, полученных из спиртов, галогенидов или алкенов) с пероксидом водорода или гидропероксидами. Синтез стабильных циклических ацилпероксидов из β - и γ -кетозэфиров является потенциально сложной задачей вследствие различной реакционной способности карбонильной и сложноэфирной групп по отношению к нуклеофильным агентам, а также возможности протекания широко известных кислотно-катализируемых перегруппировок Байера-Виллигера или Криге. Решение фундаментальной проблемы вовлечения сложноэфирной группы в реакции пероксидирования позволит открыть доступ к целому ряду новых классов органических пероксидов, что представляет собой **актуальную задачу**.

Цель работы. Создание селективных методов построения связей С-С и С-гетероатом с использованием различных по природе эффективных окислителей: ацилпероксидов и электрического тока. Разработка методов синтеза органических ацилпероксидов на основе взаимодействия кетозэфиров с пероксидом водорода с вовлечением в реакцию пероксидирования сложноэфирной группы.

Достижение поставленных целей предусматривает решение ряда взаимосвязанных задач:

1. Разработка подходов к селективному синтезу органических ацилпероксидов на основе взаимодействия кетозэфиров с пероксидом водорода. Развитие стратегии сборки циклических ацилпероксидов (пероксилактонов) на примере пероксидирования β - и γ -кетозэфиров. Исследование структурных особенностей циклических и ациклических ацилпероксидов, определяющих возможность их синтеза.

2. Поиск и исследование новых процессов образования С-О связи на основе взаимодействия субстратов широкого структурного ряда: β -дикарбонильных и *N*-гетероциклических соединений, простых эфиров, кетонов, алканов, бороновых кислот - с диацилпероксидами. Создание методов окислительного С-О сочетания диацилпероксидов с β -дикарбонильными и *N*-гетероциклическими соединениями, простыми эфирами, кетонами, алканами, и бороновыми кислотами с высокой атомной эффективностью как с применением металлокомплексного катализа, так и без него.

3. Создание селективных методов окислительной функционализации и конструирования *N*-гетероциклических соединений с участием электрического тока, в которых целевая молекула формируется в результате многостадийного каскада как химических, так и электрохимических стадий, на основе трансформаций доступных соединений с С=С и С-Н фрагментами.

Научная новизна.

В работе предложена методология построения связей С-С и С-гетероатом с использованием высокоэффективных окислительных систем различной природы – ацилпероксидов и электрического тока.

Исследование раскрывает фундаментальные закономерности окислительных процессов с участием двух типов окислителей – органических пероксидов и электрического тока:

- При окислении ацилпероксидами реализуется один из двух типов механизма: 1) Перенос электронов от субстрата к окислителю приводит к образованию новой химической связи углерод-кислород между двумя органическими компонентами. Примечательно, что в этом процессе отсутствует образование выраженного электрон-дефицитного интермедиата при формировании новой связи. 2) Металлокомплексный катализ, реализуемый через генерацию нестандартных высоковалентных активных металлокомплексных интермедиатов при взаимодействии металлов с окислителем. Этот интермедиат далее вступает во взаимодействие с субстратом, образуя новую связь С-О.

- В условиях электрохимического окисления механизм существенно отличается: происходит отрыв электронов от субстрата, что приводит к образованию электрон-дефицитного интермедиата. Этот интермедиат далее вступает во взаимодействие с другими компонентами реакции, образуя новые связи С-С или С-гетероатом в объеме реакционной смеси. Таким образом, окислитель инициирует формирование из субстрата реакционноспособного интермедиата, участвующего в построении новых химических связей через взаимодействие с другими компонентами системы.

Представленные концепции подчеркивают общности и различия в механизмах окислительных процессов и их влияние на формирование новых химических связей.

Проведено систематическое исследование возможностей сборки циклических ацилпероксидов на основе вовлечения сложноэфирной группы в реакции пероксидирования/циклизации. Открыты новые классы пяти- и шестичленных циклических ацилпероксидов. Впервые получены стабильные циклические интермедиаты Криге широко применяемой реакции Байера-Виллигера и их перокси-аналоги. Интермедиаты Криге на протяжении семи десятилетий оставались лишь теоретическим предположением, не поддаваясь экспериментальному обнаружению.

Разработан подход к синтезу β -гидроперокси- β -пероксилактонов, перокси-аналогов стабильных интермедиатов Криге, через кислотно-катализируемое пероксидирование/циклизацию различных субстратов: β -кетоефиров, их силиловых эфиров енолов, алкиловых эфиров енолов, ацетатов енолов и циклических ацеталей с пероксидом водорода. Показано, что несмотря на наличие более выгодных путей окисления, в реакциях образуются β -гидроперокси- β -пероксилактоны с выходами от хороших до высоких.

На основе обнаруженного селективного восстановления β -гидроперокси- β -пероксилактонов предложен способ синтеза β -гидрокси- β -пероксилактонов – циклических 5-членных стабильных интермедиатов Криге. Обнаружены структурные факторы, определяющие возможность получения β -гидрокси- β -пероксилактонов и стабилизирующие их структуру от перегруппировок.

Предложен подход к синтезу ранее неизвестного класса органических пероксидов – γ -гидроперокси- γ -пероксилактонов на основе взаимодействия γ -кетоефиров и пероксида водорода в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Впервые получен стабильный 6-членный интермедиат Криге – γ -гидрокси- γ -пероксилактон. Ранее считалось, что соединения такого строения неустойчивы и претерпевают перегруппировку Байера-Виллигера.

Впервые осуществлена трёхкомпонентная циклизация β -кетоефиров, пероксида водорода и спиртов с получением нового класса пероксидов – β -алкокси- β -пероксилактонов. В отличие от предыдущих работ, в которых спирты выступали инертными растворителями в реакциях карбонильных соединений с H_2O_2 , показано, что спирты могут играть роль второго нуклеофильного партнера в реакциях с бифункциональным (дикарбонильным) электрофилом.

Расширена область применения диацилпероксидов в реакциях окислительного С-О сочетания. Открыты подходы к образованию С-О связи в результате взаимодействия С-нуклеофилов с О-электрофилами на примере процессов сочетания β -дикарбонильных и родственных по свойствам *N*-гетероциклических соединений.

Впервые осуществлено окислительное С-О сочетание β -дикетонов, β -кетозэфиров и малоновых эфиров с диацилпероксидами. Установлено, что соли лантанидов эффективно катализируют окислительные сочетания с участием органических пероксидов. Обнаружено, что силикагель также обладает высокой каталитической активностью в процессах С-О сочетания и способствует последующему декарбоксилированию получаемых продуктов.

Разработан метод селективного С-О сочетания 3*H*-пиразол-3-онов, изоксазол-5(2*H*)-онов, пиразолидин-3,5-дионов и барбитуровых кислот с диацилпероксидами. Ранее окисление этих гетероциклов ограничивалось, главным образом, гидроксилированием или образованием оксо-фрагмента. Обнаружено, что эффективными катализаторами сочетания с гетероциклами являются фторированные спирты.

Разработан метод ацилоксилирования $C(sp^3)$ -Н субстратов – простых эфиров, кетонов и алканов – диацилпероксидами с применением соединений никеля в качестве катализатора. Предложенный метод расширяет спектр подходов к активации пероксидной связи металлсодержащими соединениями, в которых ранее использовались преимущественно такие металлы как медь, железо, кобальт.

Обнаружен процесс С-О сочетания арилбороновых кислот с диацилпероксидами, катализируемый комплексами палладия. Показано, что реакция, вероятно, проходит через высоковалентный комплекс палладия (IV) с диацилпероксидом. Ранее, для осуществления $C(sp^2)$ -О сочетания арилбороновых кислот необходимо было использовать О-нуклеофил и дополнительный окислитель.

Предложен ряд подходов к созданию связей С-С, С-О и С-Нal с участием электрического тока с использованием доступных дикарбонильных соединений, ацетатов енолов, и алкенов в качестве субстратов и карбоновых кислот, спиртов, солей сульфоновых и галогеноводородных кислот в качестве вторых компонентов.

Созданы селективные процессы электрохимического синтеза пяти- и шестичленных *N*-гетероциклических соединений с участием электрического тока, проходящие через многоступенчатые последовательности химических и электрохимических стадий.

Обнаружено, что активные цианирующие частицы могут быть сгенерированы из доступных неорганических тиоцианатов с помощью электрического тока и использованы в электросинтезе цианированных гетероциклических соединений.

Практическая значимость работы

Разработаны эффективные методы синтеза ранее недоступных циклических ацилпероксидов из доступных β - и γ -кетозэфиров и пероксида водорода.

Обнаружены ключевые особенности внутримолекулярных взаимодействий в структурах циклических ацилпероксидов, определяющие возможность их получения и устойчивость к перегруппировкам. Выявленные закономерности позволят прогнозировать вероятность сборки пероксидных циклов различного строения и их устойчивость к перегруппировкам.

Предложен удобный метод получения *спиро*-циклопропилмалоноилпероксида, который сделал его легко доступным окислителем в лабораторной практике.

Открыто окислительное С-О сочетание, в котором один из реагентов, циклический диацилпероксид, выступает одновременно в роли окислителя и О-компонента. Реакции

характеризуются 100% атом-экономичностью. Созданные методы окислительного С-О сочетания позволили получить с высокими выходами широкий ряд функционализированных кетонов, β -дикарбонильных и *N*-гетероциклических соединений, содержащих дополнительную карбоксильную группу, что открывает возможности для конструирования «гибридных» систем.

Предложен ряд подходов к созданию связей С-С, С-О и С-Hal с участием электрического тока. Разработаны методы синтеза фторированных кетонов, α -ацилокси- β -дикарбонильных соединений, галогенгидринов и их эфиров в неразделенной электрохимической ячейке в условиях постоянного тока.

Разработан комплекс удобных и эффективных для практической реализации синтетических решений для конструирования *N*-гетероциклических соединений с участием электрического тока, в которых целевая молекула формируется в результате многостадийного каскада как химических, так и электрохимических стадий, на основе трансформаций соединений с С=С и С-Н фрагментами.

Разработан электрохимический метод цианирования органических соединений с применением тиоцианатов в качестве цианирующих агентов, что обеспечивает значительно более высокий уровень безопасности процесса по сравнению с традиционными методиками, использующими токсичные неорганические цианиды.

Изучена фунгицидная активность серии синтезированных тетрагидрохинолинов, 1-циано-имидазо[1,5-*a*]пиридинов, и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пирозин-1-карбонитрилов. Выявлены соединения-лидеры, проявляющие высокую фунгицидную активность в отношении патогенных грибов различных таксономических классов, которые наносят ущерб сельскому хозяйству.

Предложенные методы синтеза органических пероксидов расширяют инструментальную базу для получения кросс-сшивающих агентов, инициаторов полимеризации и реагентов для осуществления радикальных превращений как в научных исследованиях, так и в промышленном производстве.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Методы синтеза β -гидроперокси- β -пероксилактонов, β -гидрокси- β -пероксилактонов, β -алкокси- β -пероксилактонов, γ -гидроперокси- γ -пероксилактонов и γ -гидрокси- γ -пероксилактонов на основе взаимодействия кетоэфиров с пероксидом водорода с вовлечением карбонильной и сложноэфирной групп в реакции пероксидирования.

- Реакции окислительного С-О сочетания диацилпероксидов с β -дикарбонильными, *N*-гетероциклическими соединениями, простыми эфирами, кетонами, алканами и бороновыми кислотами, в которых диацилпероксид выступает и как окислитель, и как О-компонент.

- Методы окислительной функционализации (ацилоксилирования, перфторалкилирования и оксигалогенирования) и построения *N*-гетероциклических систем на основе многостадийных процессов с участием электрического тока с использованием доступных субстратов с фрагментами С=С и С-Н.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на международных и российских конференциях и симпозиумах: IV Всероссийская конференция по органической химии ИОХ РАН (Москва, 2015), V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии (Владикавказ, 2018), II Всероссийская "Байкальская школа-конференция по химии" (Иркутск, 2018), International Congress of Young Chemists «YoungChem-2018s» (Быдгощ, Польша, 2018), Markovnikov Congress on Organic

Chemistry (Москва-Казань, 2019), 9th World Congress on Chemistry and Medicinal Chemistry (Прага, Чехия, 2019), International Conference "Catalysis and Organic Synthesis" ICCOS-2019 (Москва, 2019), Всероссийская научная конференция с международным участием "Современные Проблемы Органической Химии" (Новосибирск, 2021), Открытый конкурс-конференция научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров «ИНЭОС OPEN CUP 2021» (Москва, 2021), XII Международная конференция молодых ученых «Менделеев 2021» (Санкт-Петербург, 2021), Всероссийская конференция с международным участием "Современные проблемы органической химии" (Новосибирск, 2022), The XXIII International Conference on Organic Synthesis (23-ICOS) (Шанхай, Китай, 2023), 26th IUPAC Conference on Physical Organic Chemistry (26-ICPOC) (Пекин, Китай, 2024), VI Всероссийская конференция по органической химии (Москва, 2024), 11-й Международный Фрумкинский симпозиум по электрохимии (Сириус, 2024), II Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, 2024), Всероссийская конференция им. академика В.И. Овчаренко "Органические радикалы и органическая электрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты" (Новосибирск, 2024).

Публикации. Основное содержание работы отражено в 33 статьях в научных журналах, определенных ВАК и индексируемых библиографическими базами Scopus, Web of Science и RSCI, включая 8 обзоров, и четырех патентах РФ на изобретение. По материалам работы опубликованы тезисы 30 докладов на международных и всероссийских конференциях, конгрессах и симпозиумах.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в выборе направлений исследований, постановке конкретных задач и определении методов их решения. Все выводы работы основаны на результатах, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Автор руководил научно-исследовательскими и выпускными квалификационными работами студентов РХТУ им. Д.И. Менделеева, и осуществлял со-руководство научно-исследовательскими работами аспирантов ИОХ РАН. Под руководством и со-руководством автора по теме данной работы подготовлены и защищены 6 дипломных работ, а также 3 диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук: О.В. Битюков «Реакции пероксидирования, ацилоксилирования и галогенирования карбонильных соединений с использованием окислительных систем на основе пероксидов или электрического тока», Москва, 2020 г.; Я.А. Барсегян «Синтез циклических ацилпероксидов из β - и γ -кетозэфиров. Превращения диацилпероксидов», Москва, 2023 г.; С.С. Гришин «Синтез 5- и 6-членных N-гетероциклов с участием электрического тока: процессы создания связей C-C и C-гетероатом», Москва, 2025 г. Автором лично написана большая часть текстов статей и обзоров по теме диссертации.

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 500 страницах и состоит из введения, обзора литературы «Синтез и химические свойства пероксидов с биспероксидным и ацилперокси фрагментами», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список состоит из 712 наименований.

Диссертация выполнена как часть плановых научно-исследовательских работ, проводимых в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, в рамках проектов Государственного задания Минобрнауки РФ, Российского научного фонда (14-23-00150, 18-

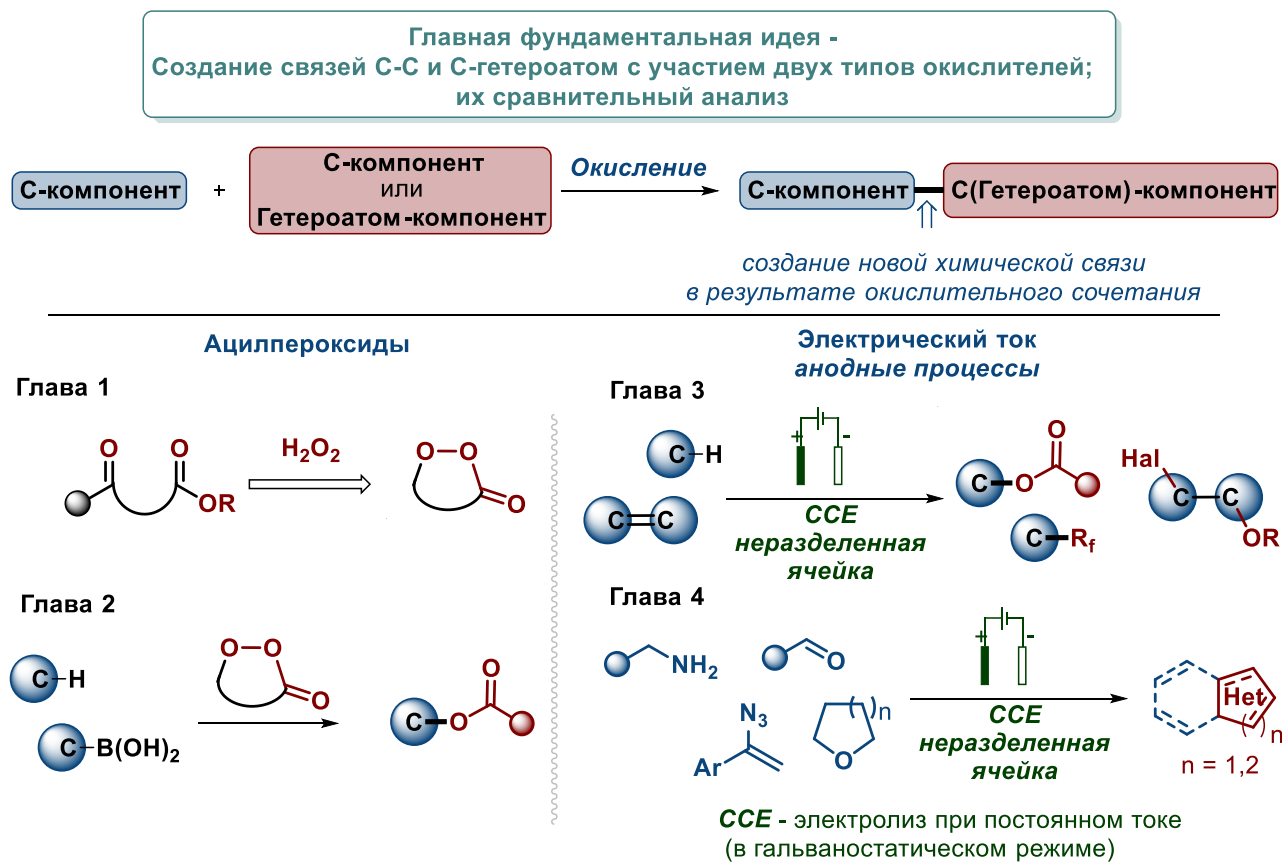
13-00027, 18-73-00315, 21-73-10016), Российского фонда фундаментальных исследований (13-03-12074 и 16-29-10678).

Автор выражает глубокую благодарность научному консультанту академику РАН, проф. РАН, д.х.н. Терентьеву Александру Олеговичу за бесценный опыт, всемерную помощь и поддержку; член-корр. РАН, д.х.н. Никишину Геннадию Ивановичу за ценные советы и предложения по ходу выполнения работы; профессору Игорю Владимировичу Алабугину за неоценимые рекомендации и проницательные советы, которые обогатили исследование; профессору, д.х.н. Пивницкому Казимиру Константиновичу за консультирование и помощь в процессе выполнения исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Содержание диссертационной работы представлено в четырех главах (Схема 2). В первой главе рассмотрены разработанные методы синтеза ранее неизвестных классов органических пероксидов, $\beta(\gamma)$ -гидроперокси- $\beta(\gamma)$ -пероксилактонов и $\beta(\gamma)$ -гидрокси- $\beta(\gamma)$ -пероксилактонов, а также обсуждаются причины их стабильности. Вторая глава посвящена открытым реакциям окислительного C-O сочетания с участием ацилпероксидов. В третьей главе описаны окислительные процессы создания связей C-C, C-O и C-Hal с участием электрического тока. Разработанные методы сборки сложных гетероциклических каркасов из доступных предшественников с участием электрического тока рассмотрены в главе 4.

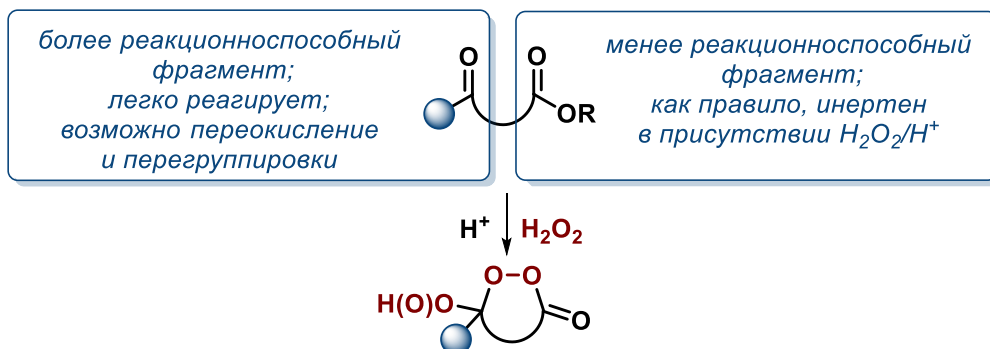
Схема 2. Основное содержание работы.



1. Процессы пероксидирования сложноэфирной группы. Синтез циклических ацилпероксидов из кетозэфиров и пероксида водорода

В диссертационном исследовании решена фундаментальная проблема синтеза органических пероксидов путем введения во взаимодействие двух функциональных групп с критически разной реакционной способностью по отношению к пероксидирующим агентам – карбонильной и сложноэфирной групп (Схема 1.1).

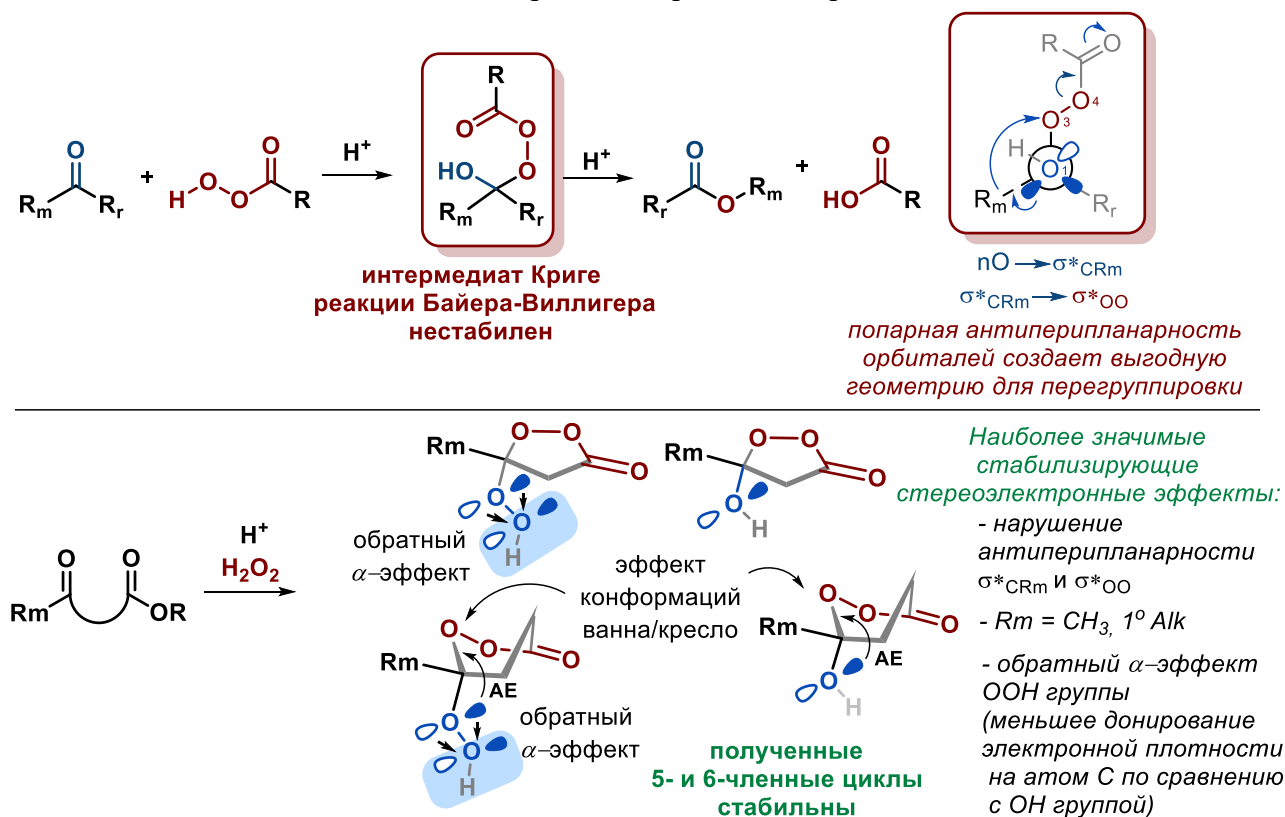
Схема 1.1. Фундаментальное ограничение сборки пероксилактонов, преодоленное в работе.



Ранее методы пероксидирования карбонильных соединений с получением циклических органических пероксидов не позволяли вовлечь в реакцию сложноэфирную группу. В свою очередь, для создания ацилперокси фрагмента пероксидированию подвергались карбоновые кислоты или хлорангидриды. В данной работе впервые созданы подходы к вовлечению сложноэфирной группы в реакции пероксидирования, на основе которых разработаны селективные методы синтеза циклических $\beta(\gamma)$ -гидроперокси- $\beta(\gamma)$ -пероксилактонов и $\beta(\gamma)$ -гидрокси- $\beta(\gamma)$ -пероксилактонов, ранее считавшихся нестабильными, из кетозэфиров и пероксида водорода.

До настоящего исследования неочевидной была сама возможность существования $\beta(\gamma)$ -гидроперокси- $\beta(\gamma)$ -пероксилактонов и $\beta(\gamma)$ -гидрокси- $\beta(\gamma)$ -пероксилактонов и, тем более, возможность выделить их в индивидуальном виде, поскольку эти соединения содержат гидрокси-ацилперокси фрагмент, являющийся ключевым звеном «неуловимого» интермедиата широко известной перегруппировки Байера-Виллигера (БВ) (Схема 1.2). Эта фундаментальная реакция открывает доступ к сложным эфирам и лактонам из кетонов и надкислот. На протяжении истории предлагалось несколько механизмов перегруппировки. В настоящее время общепринятым считается механизм, протекающий через тетраэдрический интермедиат Криге (Criegee). Удивительно, но этот интермедиат не был зафиксирован и охарактеризован до настоящего времени вследствие своей высокой реакционной способности. Однако, установление тонких взаимодействий в структуре интермедиата Криге – это ключ к пониманию механизма перегруппировки Байера-Виллигера и созданию новых типов пероксидных структур. В связи с этим, целью данного исследования стал также анализ внутримолекулярных взаимодействий, которые способствуют или препятствуют перегруппировке, на основе данных контрольных экспериментов, рентгеноструктурного анализа и расчетных методов.

Схема 1.2. Нестабильный интермедиат Криге vs. открытые стабильные циклы.



Обнаружено, что за стабилизацию $\beta(\gamma)$ -гидроперокси- $\beta(\gamma)$ -пероксилактонов и $\beta(\gamma)$ -гидрокси- $\beta(\gamma)$ -пероксилактонов отвечает ряд стереоэлектронных эффектов, наиболее значимые из которых:

- Нарушение антиперипланарности орбиталей nO , σ^*CR_m , σ^*OO вследствие образования циклов. Отклонения в значении двугранного угла $OO-C-R_m$ от 180° в случае линейного интермедиата до $160-170^\circ$ в случае 5- или 6-членных циклов оказывается достаточным для нарушения выгодных пространственных условий движения электронной плотности от донора ($O(O)H$ группы) к акцептору ($C=O$).

- Природа заместителя R_m . Как известно, перегруппировка Байера-Виллигера проходит эффективнее при $R_m = 3^\circ Alk, Ar$. Обнаружено, что в случае $\beta(\gamma)$ -гидроперокси- $\beta(\gamma)$ -пероксилактонов и $\beta(\gamma)$ -гидрокси- $\beta(\gamma)$ -пероксилактонов $R_m = CH_3, 1^\circ Alk$ способствуют стабилизации цикла, что согласуется с закономерностями протекания перегруппировки Байера-Виллигера.

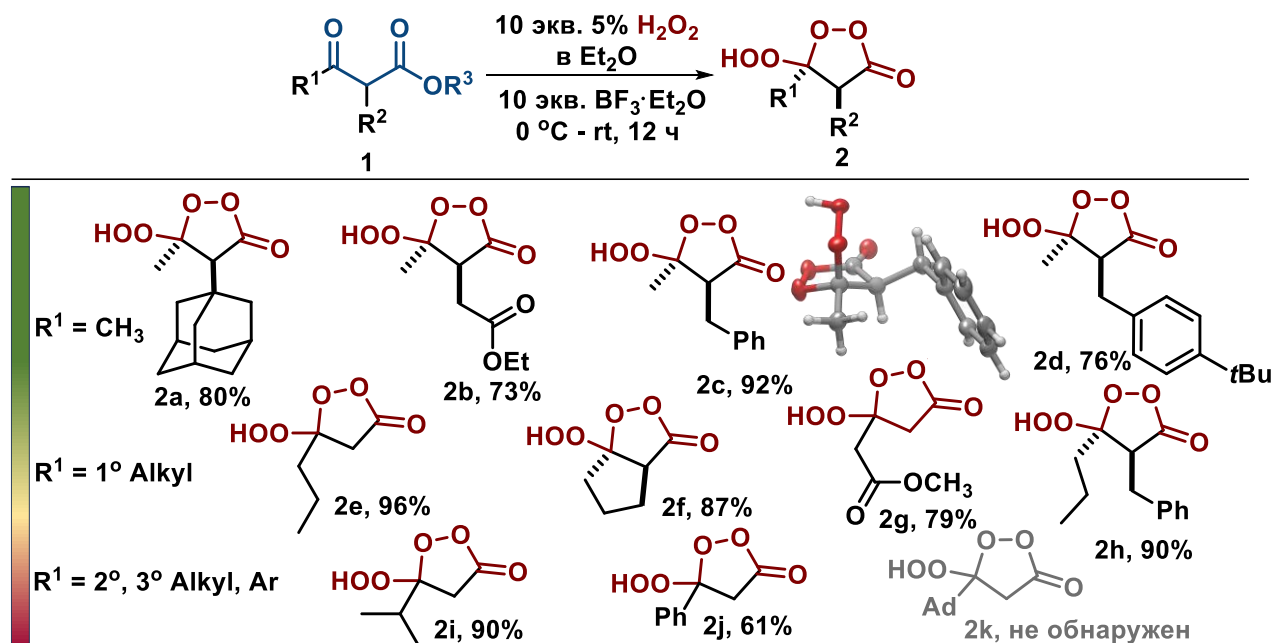
- Обратный α -эффект. $\beta(\gamma)$ -Гидроперокси- $\beta(\gamma)$ -пероксилактоны показывают более высокие температуры плавления и большую стабильность при хранении, чем $\beta(\gamma)$ -гидрокси- $\beta(\gamma)$ -пероксилактоны. Это объясняется обратным α -эффектом $C-O^1O^2H$ группы – отрицательное индуктивное влияние второго атома кислорода O^2 в перокси-группе снижает донирование электронной плотности на атом углерода.

- В случае γ -гидроперокси- γ -пероксилактонов и γ -гидрокси- γ -пероксилактонов, показано, что они преимущественно находятся в конформации «ванны», что препятствует созданию антиперипланарной системы связей $O-O$ и $C-R_m$. Также, как в γ -гидроперокси- γ -пероксилактонах, так и в γ -гидрокси- γ -пероксилактонах орбиталь неподеленной пары O^1 преимущественно занимает положение для перекрывания с $C-O$ связью (что может быть названо проявлением аномального эффекта), а не со связью $C-R_m$, что дополнительно увеличивает энергетический барьер для возможной перегруппировки.

1.1. Синтез β-гидроперокси-β-пероксилактонов из β-кетозэфиров и пероксида водорода

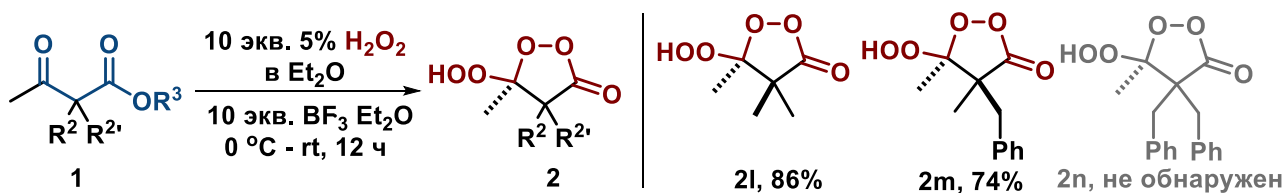
Был разработан метод синтеза β-гидроперокси-β-пероксилактонов **2** на основе взаимодействия β-кетозэфиров **1** с пероксидом водорода в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Схема 1.3).

Схема 1.3. Пероксидирование β-кетозэфиров **1** H_2O_2 в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.



Ключевым фактором, определяющим эффективность реакции, стал 10-кратный избыток эфирата трехфтористого бора. Необходимость использования настолько большого избытка сильной кислоты для селективного пероксидирования карбонильной и сложноэфирной группы крайне неожиданна, поскольку известно, что в схожих условиях протекают перегруппировки Криге, Удриса-Сергеева-Кружалова и др. Было установлено, что природа заместителя R^1 играет определяющую роль в возможности сборки β-гидроперокси-β-пероксилактонов **2**. Так, β-кетозэфиры **1a-j** с первичными, вторичными алкильными заместителями, фенильным фрагментом были успешно превращены в соответствующие β-гидроперокси-β-пероксилактоны **2a-j**, однако β-кетозэфир **1k** в предложенных условиях давал только продукты перегруппировки Байера-Виллигера. Природа второго заместителя в α-положении β-кетозэфиров **1** также в значительной степени влияет на процесс пероксидирования. Так, α,α-диметил-β-кетозэфир **1l** образует β-гидроперокси-β-пероксилактон **2l** с отличным выходом (86%), в то время как α-метил-α-бензил β-кетозэфир **1m** превращается в пероксид **2m** с несколько меньшим выходом (74%), а пероксидирование α,α-дибензил-β-кетозэфира **1n** не приводит к образованию **2n** (Схема 1.4).

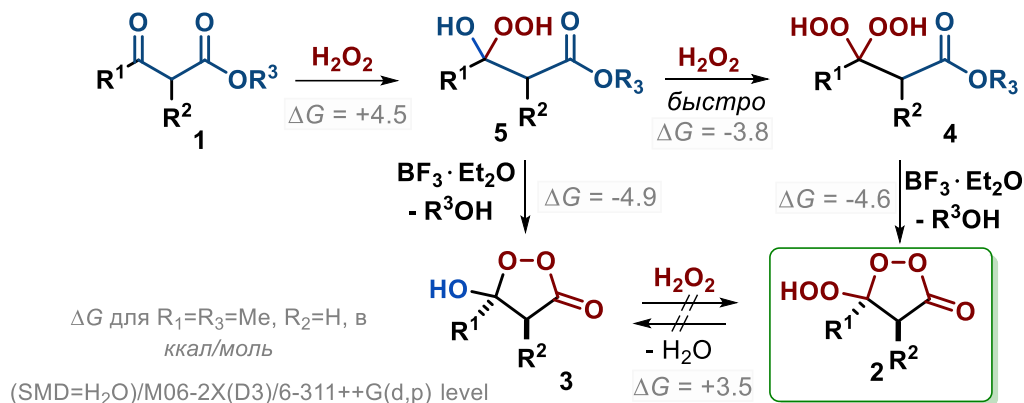
Схема 1.4. Пероксидирование α,α-дизамещенных β-кетозэфиров **1**.



На основании экспериментальных и расчетных данных был предложен механизм сборки β-гидроперокси-β-пероксилактонов **2** (Схема 1.5). На первой стадии кетозэфир **1** взаимодействует с H_2O_2 с получением нестабильного гидрокси-гидропероксида **5**, который реагирует со второй молекулой H_2O_2 , образуя бисгидропероксид **4**. Согласно контрольным

экспериментам β -гидрокси- β -пероксилактон **3** не превращается в β -гидроперокси- β -пероксилактон **2**, что указывает на путь образования целевого пероксида через циклизацию бисгидропероксида **4**, а не гидрокси-гидропероксида **5**.

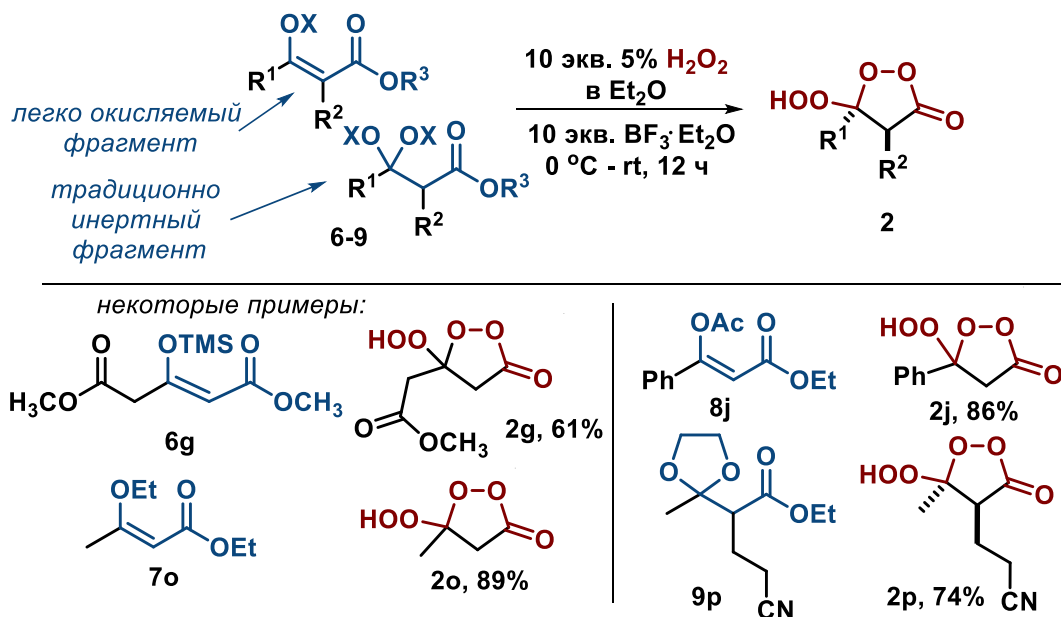
Схема 1.5. Предполагаемый механизм пероксидирования β -кетозэфиров **1** H_2O_2 в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.



1.2. Синтез β -гидроперокси- β -пероксилактонов из производных енолов β -кетозэфиров

Было показано, что β -гидроперокси- β -пероксилактоны **2** могут быть получены через кислотно-катализируемую циклизацию производных енолов β -кетозэфиров - силиловых эфиров енолов **6**, алкильных эфиров енолов **7**, ацетатов енолов **8** и циклических ацеталей **9** с H_2O_2 (Схема 1.6). Поразительно, что независимо от выбора исходного субстрата эти реакции сходятся к одним и тем же β -гидроперокси- β -пероксилактонам **2**. Эти реакции протекают в мягких условиях и открывают синтетический доступ к широкому набору β -гидроперокси- β -пероксилактонов **2**, которые образуются селективно даже в тех случаях, когда можно ожидать альтернативных путей окисления. Не наблюдалось образование α -оксигенированных продуктов, несмотря на тот факт, что согласно литературным данным, система $\text{H}_2\text{O}_2/\text{BF}_3$ проявляет себя как надкислота в реакциях окисления двойных связей, сульфидов и альдегидов. Даже в присутствии больших избытков сильного окислителя и кислоты, эфиры енолов **6-8** и ацетали **9** селективно превращаются в циклические пероксиды **2**.

Схема 1.6. Пероксидирование производных енолов β -кетозэфиров **6-9**.

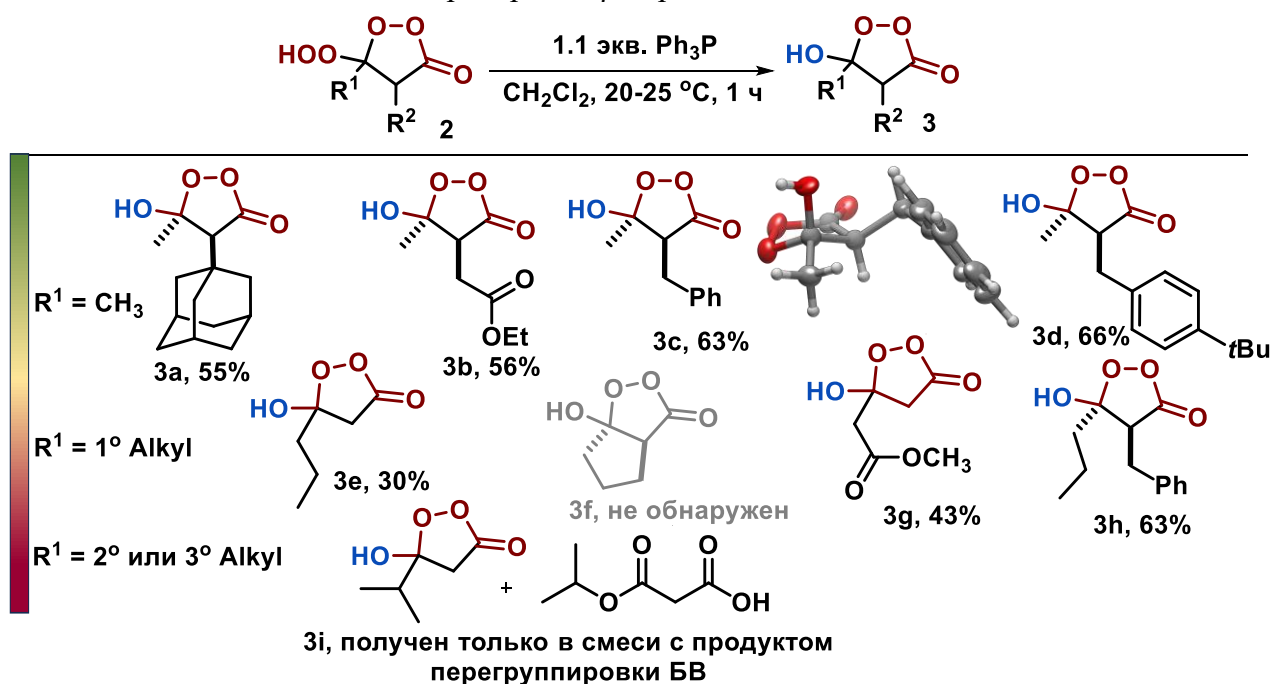


1.3. Синтез β -гидрокси- β -пероксилактонов – стабильных 5-членных интермедиатов Криге

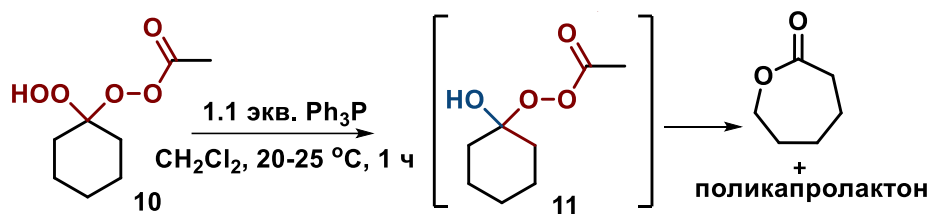
Стабильные 5-членные циклические интермедиаты Криге, β -гидрокси- β -пероксилактоны **3** были получены путем мягкого восстановления соответствующих гидропероксильных пероксиэфиров **2** (β -гидроперокси- β -пероксилактонов **2**) (Схема 1.7). В процессе реакции происходит селективное восстановление гидроперокси группы в присутствии эндоциклического пероксиацильного фрагмента.

Природа мигрирующего заместителя R^1 оказывает существенное влияние на стабильность β -гидрокси- β -пероксилактонов **3**. В то время как метильные производные **3a-d** стабильны, пропилзамещенное соединение **3e** было получено с низким выходом и только с 90% чистотой. Попытки выделить изопропилпероксид **3i**, образовавшийся при восстановлении **2i**, привели к его частичному разложению. Пероксид **3f** не был обнаружен в реакционной смеси после восстановления **2f**. Наличие акцепторной сложноэфирной группы в **3g** повышает стабильность β -гидрокси- β -пероксилактона и позволяет выделить его, хотя и с умеренным выходом. α -Замещенные- β -пероксилактоны **3a-d**, **3h** были получены с выходами 55-66%. Эти тенденции в реакционной способности согласуются с представлениями о миграционных склонностях заместителей в перегруппировке Байера-Виллигера в кислых и слабоосновных условиях, но отличаются от тенденций в сильноосновных условиях.

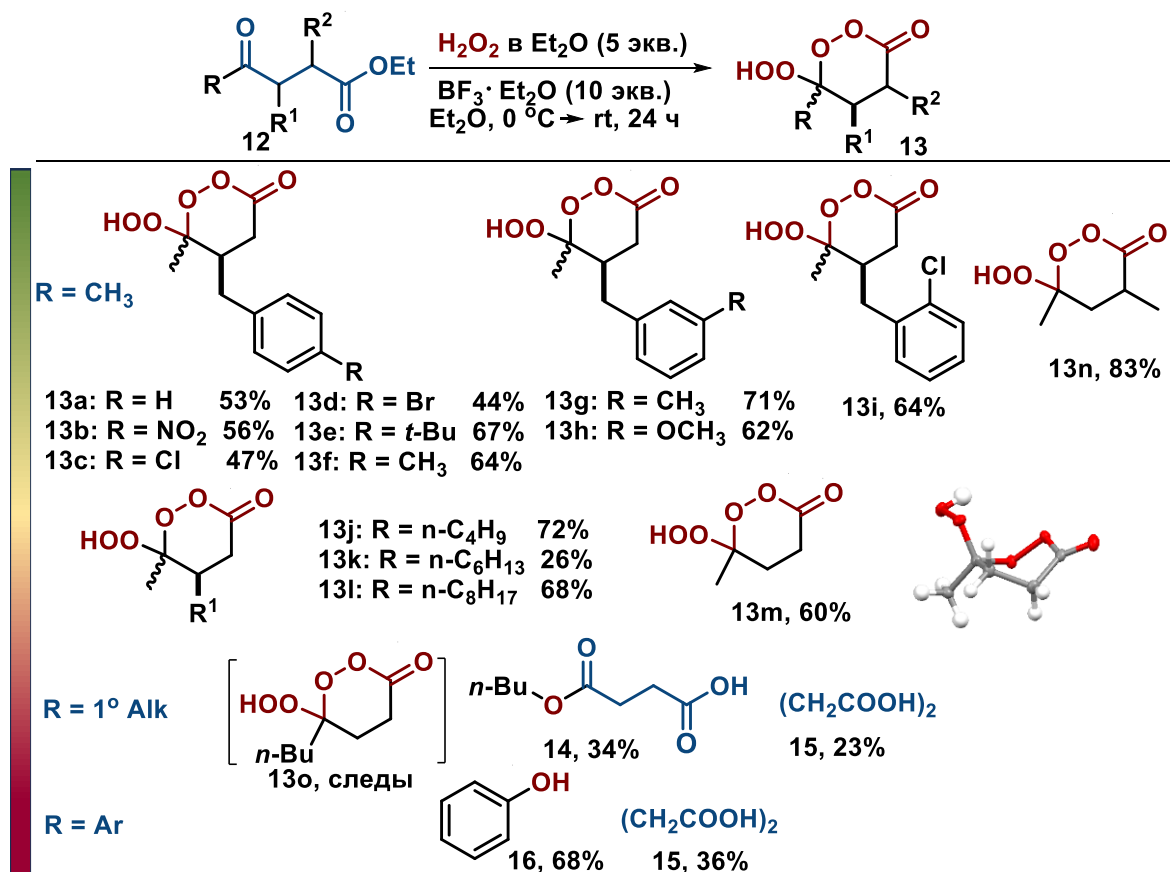
Схема 1.7. Синтез β -гидрокси- β -пероксилактонов **3** селективным восстановлением β -гидроперокси- β -пероксилактонов **2**.



Ключевая роль циклической структуры в стабилизации β -гидрокси- β -пероксилактонов **3** была продемонстрирована на примере процесса восстановления α -гидроперокси- α -ацилпероксициклогексана **10** (Схема 1.8). В результате восстановления Ph_3P образуются продукты реакции БВ, что подтверждает образование и распад нестабильного α -гидрокси-ацилпероксида **11**.

Схема 1.8. Восстановление α -гидроперокси- α -ацилпероксициклогексана **10**.1.4. Синтез γ -гидроперокси- γ -пероксилактонов из γ -кетозэфиров и H_2O_2

Был разработан метод синтеза γ -гидроперокси- γ -пероксилактонов **13** на основе взаимодействия γ -кетозэфиров **12** с пероксидом водорода в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Схема 1.9). Использование 5 экв. раствора H_2O_2 в Et_2O и 10 экв. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ приводит к наилучшим выходам γ -гидроперокси- γ -пероксилактонов **13**. В случае $\text{R}=\text{CH}_3$ в структуре γ -кетозэфира, γ -гидроперокси- γ -пероксилактоны **13a-n** получены с выходами от средних (44%, **13d**) до хороших (83%, **13n**). Исключением оказался гексил-замещенный γ -гидроперокси- γ -пероксилактон **13k**, выход которого составил 26%. γ -Гидроперокси- γ -пероксилактоны **13** представляют собой смесь двух диастереомеров с преобладанием *транс*-изомера. К примеру, пероксилактон **13a** образуется как смесь диастереомеров с соотношением 22:78 *цис:транс*. Согласно данным рентгеноструктурного анализа пероксилактон **13m** находится в конформации ванны. В случаях, когда R = первичный алкил или фенил, соответствующие γ -гидроперокси- γ -пероксилактоны не были получены. Для этих исходных соединений в реакционной смеси наблюдались продукты перегруппировки БВ **14** и последующего гидролиза **15**, **16**.

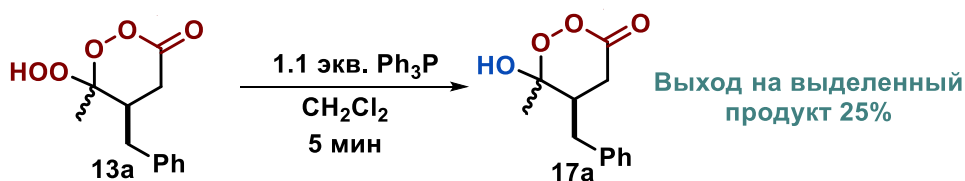
Схема 1.9 Синтез γ -гидроперокси- γ -пероксилактонов **13** из γ -кетозэфиров **12** и H_2O_2 

1.5. Синтез γ -гидрокси- γ -пероксилактона - стабильного 6-членного интермедиата Криге

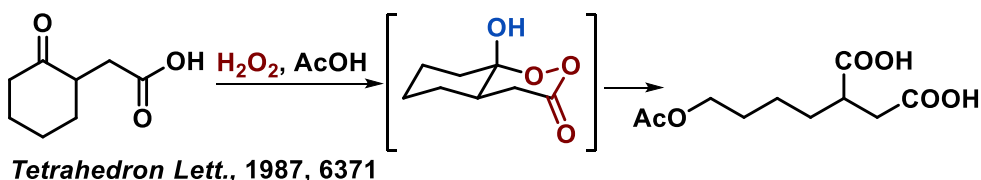
Обработка γ -гидроперокси- γ -пероксилактона **13a** 1.1 экв. Ph_3P в течение 5 минут с последующей хроматографической очисткой позволила получить и охарактеризовать крайне нестабильный γ -гидрокси- γ -пероксилактон **17a** – 6-членный интермедиат Криге реакции БВ с выходом 25% (Схема 1.10). Ранее считалось, что γ -гидрокси- γ -пероксилактоны являются неустойчивыми интермедиатами перегруппировки БВ и претерпевают быструю перестройку с образованием продуктов этой перегруппировки.

Схема 1.10 Получение γ -гидрокси- γ -пероксилактона **17a**.

Первый пример 6-членного интермедиата Криге

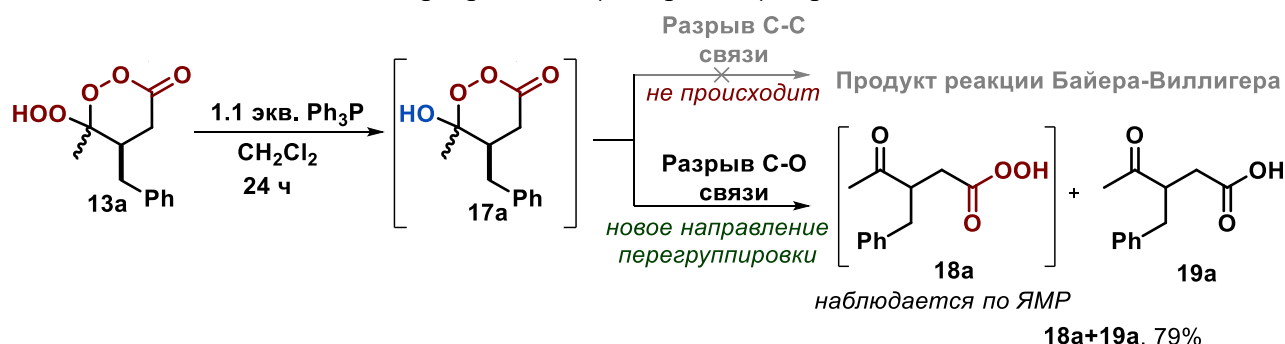


Ранее, такие структуры считались нестабильными интермедиатами перегруппировки Байера-Виллигера



Обнаружена ранее неизвестная перегруппировка геминального гидрокси-ацилперокси фрагмента (ключевого фрагмента интермедиата Криге) - при взаимодействии γ -гидроперокси- γ -пероксилактона **13a** с трифенилфосфином в реакционной массе обнаружена смесь γ -кетокислоты **19a** и нового соединения, которому мы приписываем структуру γ -кетоперкислоты **18a** (Схема 1.11). В результате взаимодействия **13a** с 1.1 экв. Ph_3P в течение 24 часов образовалась смесь нециклических продуктов **18a** и **19a** (на основании анализа ЯМР), а увеличение количества Ph_3P привело исключительно к γ -кислоте **19a** (68% на выделенный продукт). Продукты перегруппировки БВ при этом не наблюдались.

Схема 1.11 Превращения γ -гидрокси- γ -пероксилактона **13a**.



1.6 Трёхкомпонентная конденсация β -кетозэфиров, H_2O_2 и спиртов.

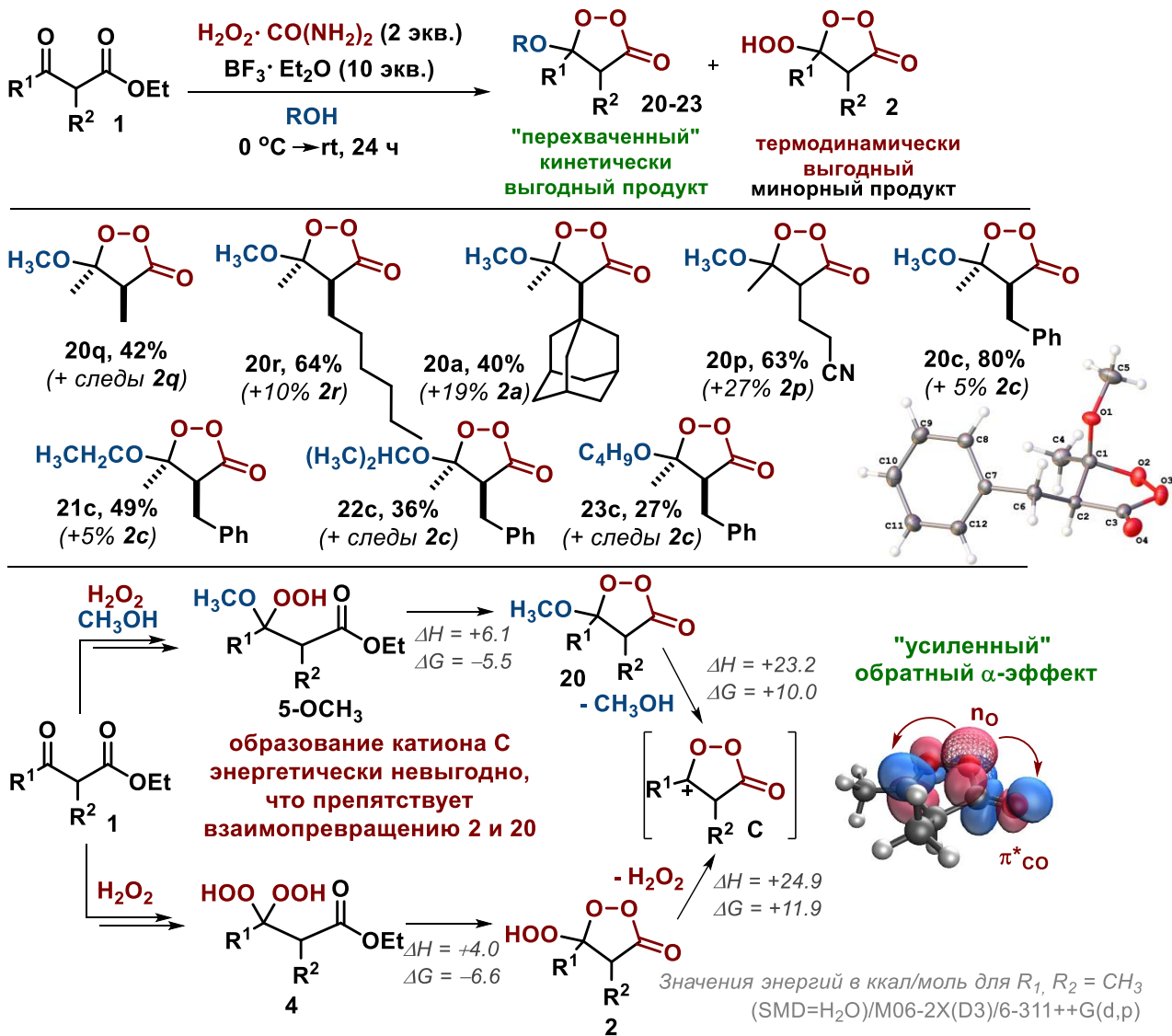
Синтез β -алкокси- β -пероксилактонов

Взаимодействие карбонильных соединений с H_2O_2 является широко применимым подходом к синтезу органических пероксидов. Введение второго нуклеофила (например, спирта) в эту систему для селективных многокомпонентных процессов является

нетривиальной задачей, ввиду выраженной нуклеофильности H_2O_2 . Более того, даже при использовании спиртов как растворителей взаимодействие карбонильных соединений с H_2O_2 приводит исключительно к биспероксидам различных классов. Хотя отдельные разрозненные примеры синтеза алкоксигидропероксидов известны, разработанная межмолекулярная трехкомпонентная конденсация β -кетоефиров **1**, H_2O_2 и спиртов является уникальной (Схема 1.12).

Разработан метод синтеза нового класса пероксидов – β -алкокси- β -пероксилактонов **20-23** – взаимодействие β -кетозэфиров **1** с 2 экв. клатрата пероксида водорода с мочевиной в присутствии 10 экв. эфирата трифторида бора и избытка спирта приводит к β -алкокси- β -пероксилактонам **20-23** с хорошими выходами (Схема 1.12). Пероксиды **20-23** получены в виде одного диастереомера, структура **20с** однозначно определена методом рентгеноструктурного анализа. Пероксидирование β -кетозэфиров **1** с заместителем $R^1 = CH_3$ приводило к преимущественному образованию β -метокси- β -пероксилактонов **20** (40-67%), в то время как более термодинамически выгодные β -гидроперокси- β -пероксилактоны **2** были получены с низкими или следовыми выходами. При переходе от метанола к этанолу, изопропанолу и бутанолу выход β -алкокси- β -пероксилактонов **21-23** (27-49%) уменьшался, по-видимому, по стерическим причинам.

Схема 1.12 Синтез β -алкокси- β -пероксилактонов **20-23** из β -кетозэфиров **1**, H_2O_2 и спиртов

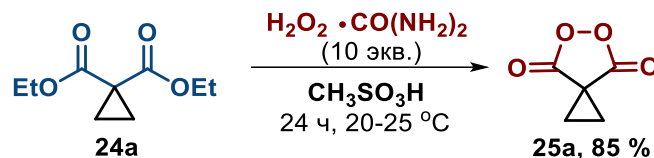


Контрольные эксперименты показали, что β -алкокси- β -пероксилактоны **20** не превращаются в более стабильные β -гидроперокси- β -пероксилактоны **2** в условиях реакции и обратно. Согласно проведенному квантово-химическому анализу, причина заключается, вероятно, в том, что этот гипотетический процесс требует образования энергетически невыгодного (высокоэнергетического) карбонилзамещенного пероксикарбениевого катиона **C**

1.7. Синтез *спиро*-циклопропилмалоноилпероксида

Обнаружено, что диацилпероксид **25a** может быть получен непосредственно из диэфира **24a** реакцией с клатратом пероксида водорода и мочевины в присутствии метансульфоновой кислоты с высоким выходом (85%) (Схема 1.13). Эта реакция - редкий пример синтеза пероксидов из сложных эфиров; как правило, пероксиды получают из кислот, ангидридов и хлорангидридов. Предложенный метод получения *спиро*-циклопропилмалоноилпероксида сделал этот пероксид легко доступным окислителем в лабораторной практике.

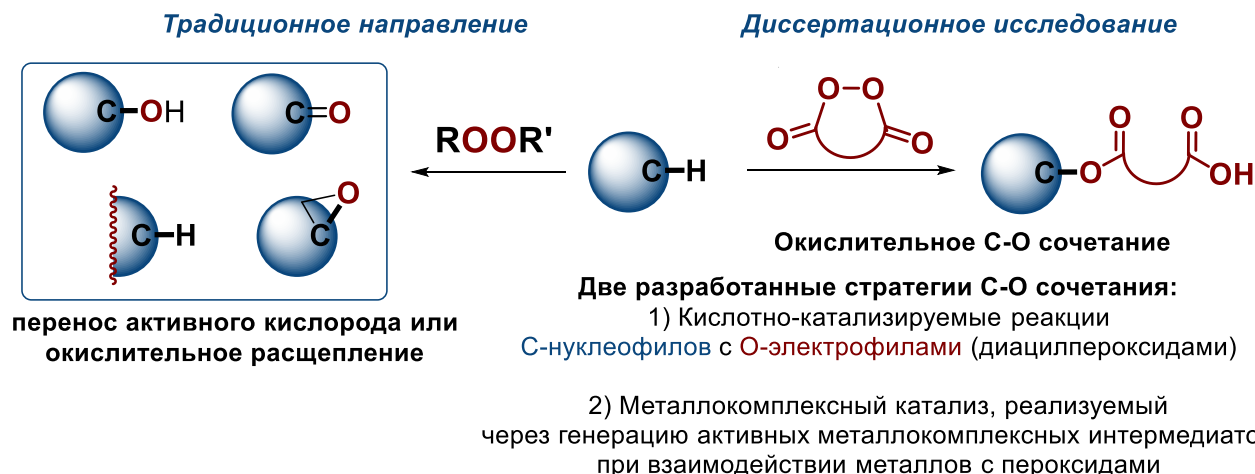
Схема 1.13 Синтез *спиро*-циклопропилмалоноилпероксида **25a**.



2. Создание С-О связи с использованием ацилпероксидов

В диссертационной работе получило развитие новое направление в области реакций сочетания — окислительное С-О сочетание с применением органических диацилпероксидов и как окислителей, и как реагентов для образования новой молекулы (Схема 2.1).

Схема 2.1 Диацилпероксиды vs. родственные пероксиды в процессах окисления.



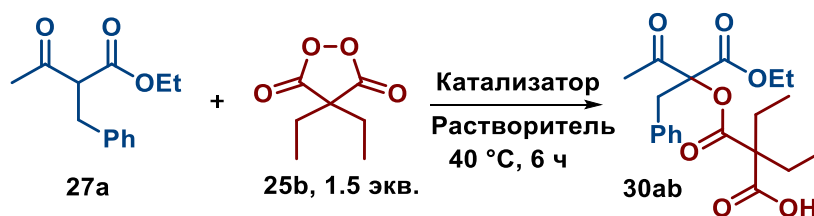
Циклические диацилпероксиды обладают значительно большей окислительной способностью, чем их линейные аналоги, и при этом не содержат зачастую приводящий к перегруппировкам кислотный протон при пероксидной группе, в отличие от надкислот. Эти фундаментальные различия определяют широкий набор необычных химических свойств циклических диацилпероксидов – в отличие от большинства органических пероксидов, они могут окислять субстрат с переносом не только атома активного кислорода, но и всей молекулы. В результате данные соединения позволяют осуществлять атом-экономичные реакции окислительного сочетания в противовес традиционным процессам переноса

активного кислорода (гидроксилирование, эпоксицирование, оксигенирование) с использованием гидропероксидов и надкислот. Разработаны две стратегии окислительного С-О сочетания с участием ацилпероксидов: 1) Кислотно-катализируемые реакции С-нуклеофильных компонентов с диацилпероксидами (О-электрофилами); 2) Металлокомплексный катализ, реализуемый через генерацию нестандартных высоковалентных активных металлокомплексных интермедиатов при взаимодействии металлов с пероксидами.

2.1 Окислительное сочетание β -дикарбонильных соединений с диацилпероксидами, катализируемое солями лантанидов

Разработан метод окислительного сочетания β -дикетонов **26**, β -кетозэфиров **27** и малоновых эфиров **28** с диацилпероксидами **25** с образованием продуктов **29-31**, содержащих свободную карбоксильную группу. Широко используемые кислоты Льюиса и Бренстеда - AlCl_3 (катализатор синтеза геминальных бисгидропероксидов и циклических трипероксидов), I_2 (катализатор пероксицирования алкенов, эфиров енолов и ацеталей), $p\text{-TsOH}$ (традиционный протонный катализатор в препаративной пероксидной химии) – были испытаны как катализаторы окислительного С-О сочетания (Таблица 2.1). В отсутствие катализатора С-О сочетание β -кетозэфира **27a** с пероксидом **25b** приводит к **30ab** с низким выходом. В свою очередь, все использованные соли лантанидов показали прекрасную каталитическую активность, продукт сочетания **30ab** был получен с высоким выходом (92-96%). Противоион (ацетат, хлорид или нитрат) в соли лантанида не оказывает влияния на выход продукта **30ab**.

Таблица 2.1. Каталитическая активность солей лантанидов в окислительном С-О сочетании в сравнении с кислотами Льюиса и Бренстеда.

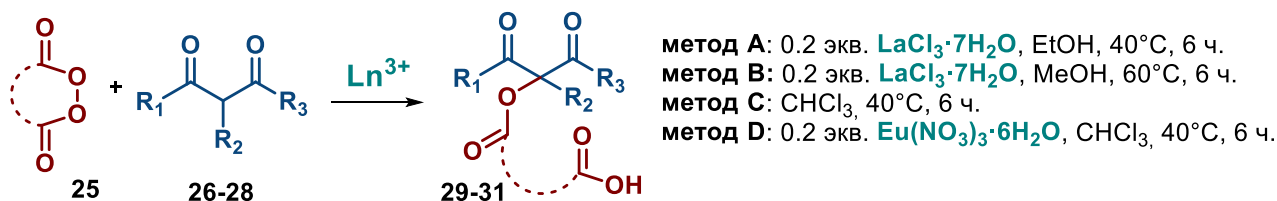


№ опыта	Катализатор (моль / моль 27a)	Растворитель	Конв. 27a , %	Выход (по ^1H ЯМР) 30ab , %
1	AlCl_3 (0.2)	CH_2Cl_2	>99	71 (79)
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.5)	Et_2O	80	30 (32)
3 ^c	I_2 (1)	CH_3CN	<5	0
4	$p\text{-TsOH}$ (0.5)	EtOH	32	25 (28)
5	-	EtOH	27	21 (25)
6	$\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.2)	EtOH	100	95 (97)
7	$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.2)	EtOH	100	96 (97)
8	$\text{PrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.2)	EtOH	100	92 (96)
9	$\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.2)	EtOH	100	93 (98)
10	$\text{Er}(\text{OAc})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.2)	EtOH	100	93 (97)
11	$\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.2)	EtOH	100	94 (96)

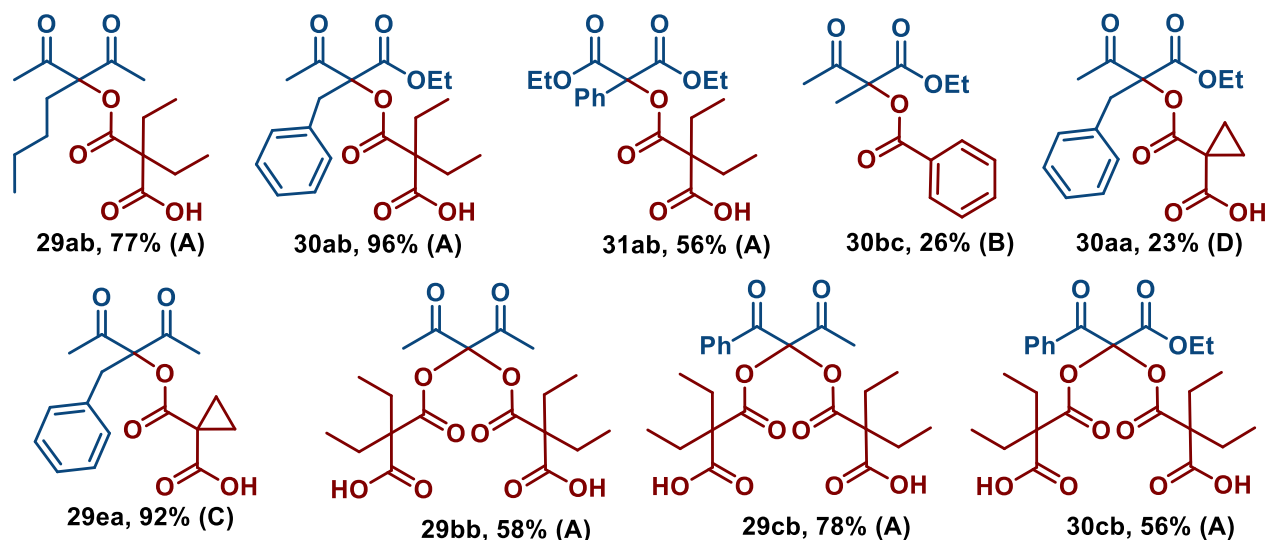
^c Реакционную смесь перемешивали 24 ч. при комн. температуре (20-25 °C).

Реакционная способность субстратов **26-28** в реакции окислительного С-О сочетания с диэтилмалоноилпероксидом **25b** уменьшается в ряду: β -дикетоны **26** $\approx$ β -кетоефиры **27** > малоновые эфиры **28** (Схема 2.2).

Схема 2.2 Лантанид-катализируемое окислительное С-О сочетание β -дикарбонильных соединений **26-28** с диацилпероксидами **25**.



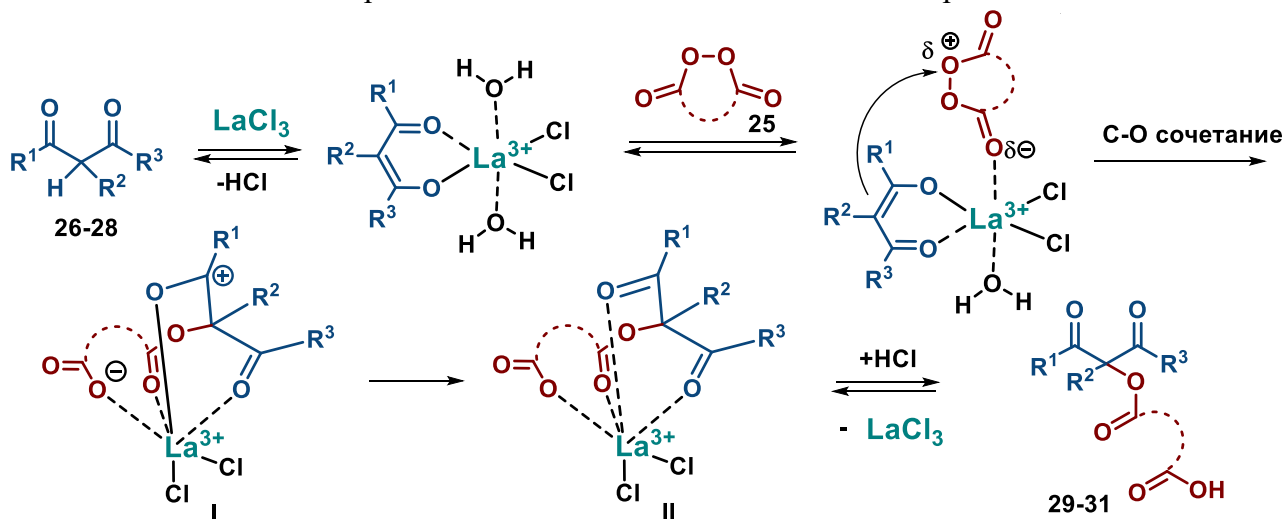
некоторые примеры:



В случае кетоефиров и малоновых эфиров катализ солями лантанидов оказывается необходимым. Реакционная способность дибензоилпероксида **25c** уступает активности циклических диацилпероксидов. Сочетание проводили как в отсутствие катализатора, так и с $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ или $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в зависимости от окисляющей способности пероксида. Окисление незамещенных β -дикарбонильных соединений диацилпероксидом **25b** в присутствии LaCl_3 позволяет получить продукты двойного окислительного С-О сочетания **29bb**, **29cb**, **30cb**.

Предполагаемый механизм лантанид-катализируемого окислительного С-О сочетания дикарбонильных соединений **26-28** с диацилпероксидами **25** представлен на схеме 2.3.

Схема 2.3. Предполагаемый механизм лантанид-катализируемого окислительного С-О сочетания дикарбонильных соединений **26-28** с диацилпероксидами **25**.



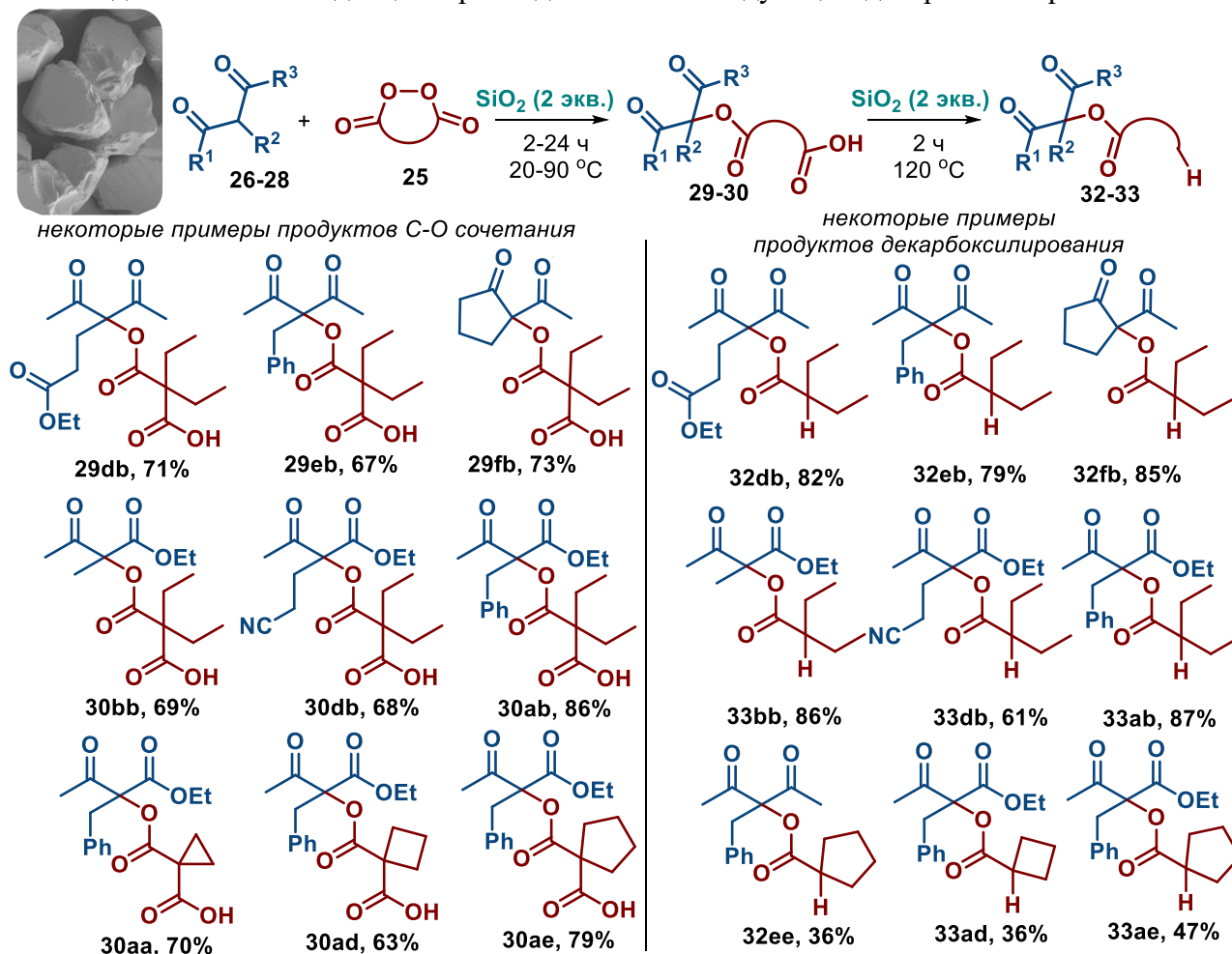
На первой стадии происходит координация дикарбонильного соединения и диацилпероксида с ионом металла. Следующая стадия - нуклеофильная атака енольной формы карбонильного соединения по активированной пероксидной связи диацилпероксида с образованием интермедиата **I**. Продукт С-О сочетания **29-31** образуется путем миграции протона и диссоциации комплекса с лантанидом.

2.2 SiO₂-Катализируемое окислительное С-О сочетание β-дикарбонильных соединений с диацилпероксидами с последующим декарбоксилированием

Продемонстрировано, что силикагель является эффективным гетерогенным катализатором окислительного С-О сочетания β-дикарбонильных соединений с циклическими диацилпероксидами в условиях отсутствия растворителя. Низкая стоимость, высокая стабильность и низкая токсичность силикагеля делают его перспективным материалом для разработки гетерогенных каталитических систем в соответствии с современными требованиями зеленой химии.

Окислительное С-О сочетание β-дикарбонильных соединений с циклическими диацилпероксидами, катализируемое силикагелем, представлено на схеме 2.4.

Схема 2.4. SiO₂-катализируемое окислительное С-О сочетание β-дикарбонильных соединений **26-28** с диацилпероксидами **25** с последующим декарбоксилированием.



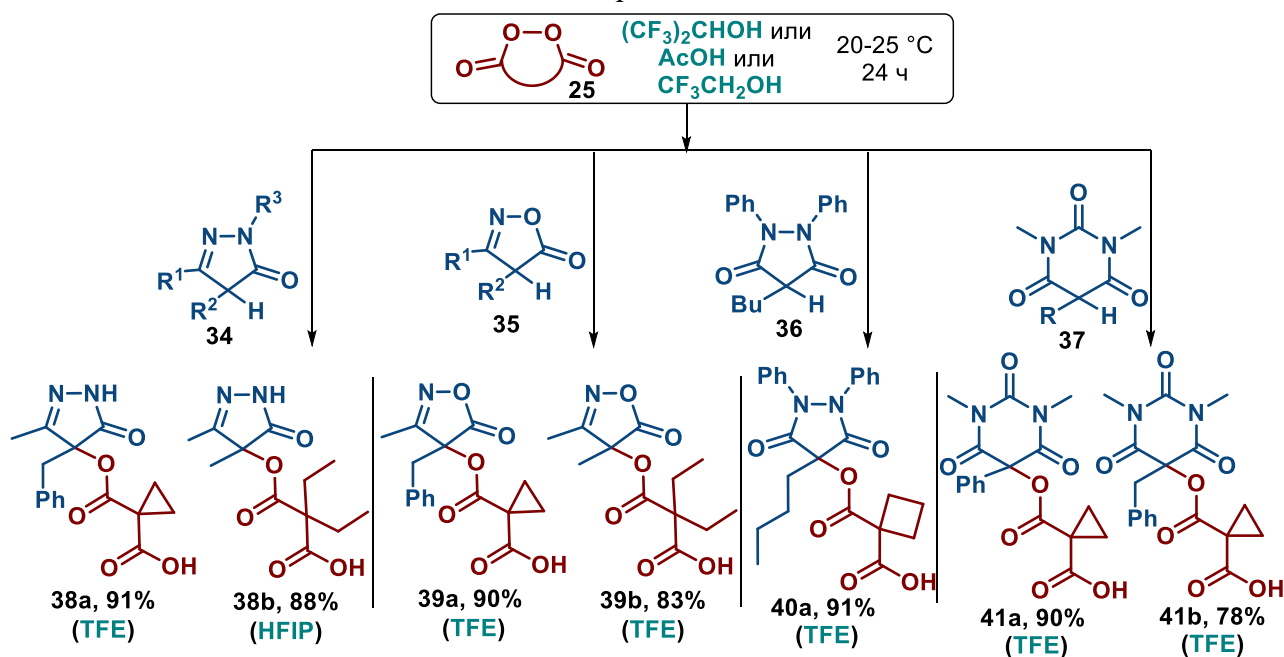
В качестве субстратов были выбраны β-дикарбонильные соединения **26-28**. В качестве окислителей (О-компонентов) использовались циклические диацилпероксиды **25**. Было

обнаружено, что образующиеся продукты **29-30** могут вступать в реакцию декарбоксилирования с образованием α -ацилокси- β -дикарбонильных соединений **32-33**. Декарбоксилирование тетракарбонильных соединений **29-30**, синтезированных *in situ* по реакции окислительного С-О сочетания β -дикарбонильных соединений **26-28** с диацилпероксидами **25** приводит к продуктам **32-33** (Схема 2.4).

2.3. Окислительное С-О сочетание *N*-гетероциклических соединений с циклическими диацилпероксидами

Процессы окисления широко используемых во многих областях пяти- и шестичленных *N*-содержащих гетероциклических соединений: *3H*-пиразол-3-онов **34**, изоксазол-5(2*H*)-онов **35**, пиразолидин-3,5-дионов **36** и барбитуровых кислот **37** ранее ограничивались процессами гидроксилирования, гидропероксидирования и окислительной димеризации. В исследовании разработан метод окислительного С-О сочетания *N*-гетероциклических соединений **34-37** с циклическими диацилпероксидами **25** с образованием полифункциональных продуктов **38-41** со 100% атомной эффективностью (Схема 2.5). Лучший выход был достигнут при использовании фторированных спиртов или уксусной кислоты в качестве растворителя. Стоит подчеркнуть полифункциональный характер полученных соединений и простор для их дальнейшей модификации.

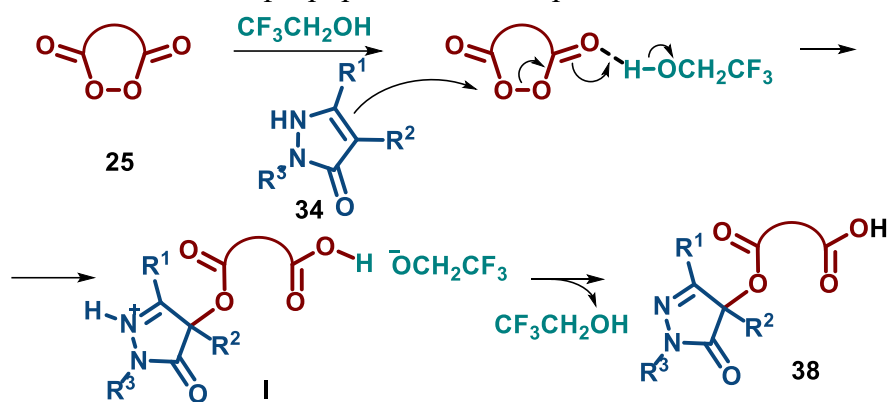
Схема 2.5. Окислительное С-О сочетание гетероциклических соединений **34-37** с диацилпероксидами **25**.



Высокая активирующая способность $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ по отношению к диацилпероксидам **25** была подтверждена данными циклической вольтамперометрии. Был предложен механизм окислительного С-О сочетания *N*-гетероциклических соединений **34-37** с циклическими диацилпероксидами **25** (представлено на примере *3H*-пиразол-3-она **34**) (Схема 2.6). На первой стадии окислительного сочетания происходит активация диацилпероксида **25** трифторэтанолом благодаря его высокой полярности и способности образовывать водородные связи. Последующая нуклеофильная атака енаминной формы субстрата **34** на активированный

диацилпероксид **25** приводит к интермедиату **I**. Конечный продукт С-О сочетания **38** образуется вследствие миграции протона.

Схема 2.6. Предполагаемый механизм окислительного С-О сочетания, катализируемого фторированными спиртами.

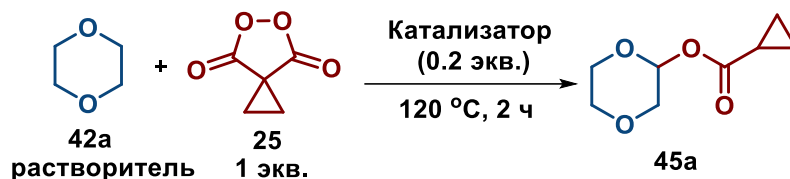


2.4. Ni-Катализируемое окислительное С-О сочетание простых эфиров, кетонов и алканов с диацилпероксидами

Традиционно, окислительная функционализация пероксидами осуществлялась с помощью соединений меди, железа, кобальта или марганца. Первым примером такой трансформации стала реакция Караша-Сосновского, где комбинация переходного металла и пероксида использовалась для ацилоксилирования С-Н связей. Никель, в свою очередь, оставался в стороне от использования в окислительных превращениях с пероксидами, отчасти потому, что высоковалентные комплексы никеля относительно нестабильны, что затрудняет реализацию Ni(II)/Ni(III) цикла в окислительных процессах с пероксидами по сравнению с соответствующими циклами Cu(I)/Cu(II), Fe(II)/Fe(III) и Mn(II)/Mn(III). Однако, в области металлокомплексного катализа системы на основе никеля приобретают всё большую популярность как экономичная альтернатива драгоценным металлам и благодаря способности участвовать как в одноэлектронных, так и в двухэлектронных окислительно-восстановительных процессах.

Настоящее исследование расширяет каталитический потенциал никеля в окислительной С-Н функционализации. Впервые показано, что соли никеля(II) могут быть катализаторами окислительного С-О сочетания $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ соединений с органическими пероксидами, предположительно, за счет образования комплексов окислительного присоединения никеля по связи О-О.

На примере реакции диоксана **42a** и *спиро*-циклопропилмалоноилпероксида показано, что продукт С-О сочетания **45a** не образуется в отсутствии катализатора (Таблица 2.2). Среди солей меди, кобальта, железа, марганца, никеля и палладия, наилучшие результаты продемонстрировали ацетаты марганца и никеля. Так, $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ обеспечивал 75% выход продукта сочетания **45a**.

Таблица 2.2. Ацилоксилирование диоксана *спиро*-циклопропилмаланоилпероксидом.

Опыт	Катализатор	Выход 45a по ^1H ЯМР (на выделенный продукт), %
1	-	не обн.
2	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	32
3	$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	19
5	$\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	48
6	$\text{Fe}(\text{OAc})_2 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	60
7	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	не обн.
9	$\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	78 (73)
10	$\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	не обн.
11	$\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	88 (75)
17	$\text{Ni}(\text{acac})_2$	следы
19	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	не обн.

Корреляция между восстановительным потенциалом металла $\text{M}^{3+}/\text{M}^{2+}$ и экспериментальным выходом позволяет предположить, что для реакции необходим металл, богатый электронами, чтобы способствовать раскрытию пероксидной связи О-О, но при этом способный противостоять окислению сгенерированным карбоксильным радикалом. Железо, по-видимому, находится за пределами оптимального окна, в то время как никель достигает тонкого баланса между этими противоположными требованиями (Рисунок 2.1).

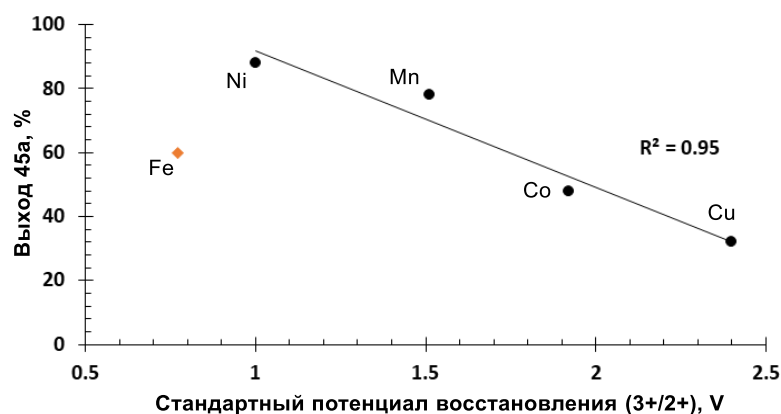
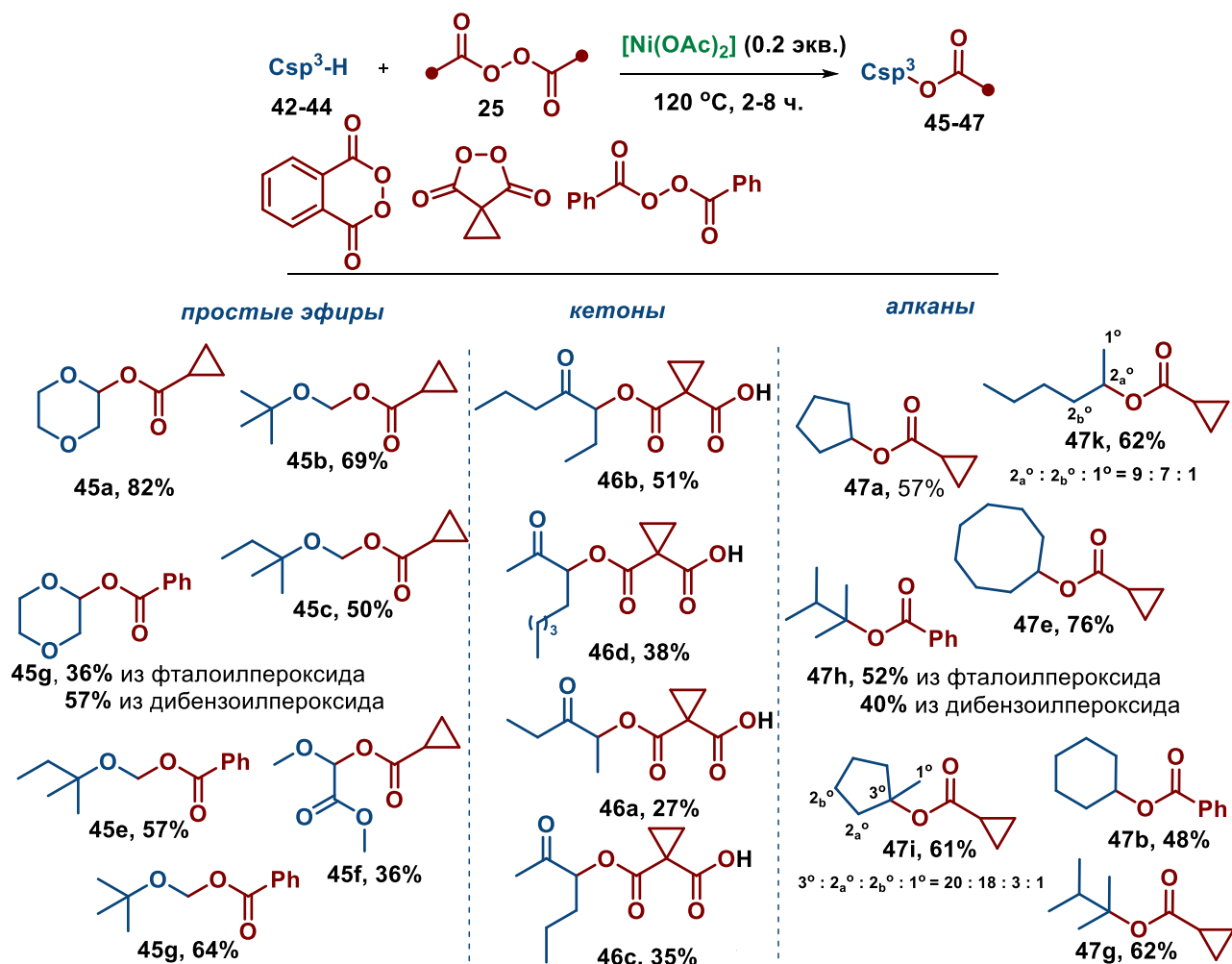


Рисунок 2.1. График зависимости стандартного восстановительного потенциала металлического катализатора от экспериментального выхода.

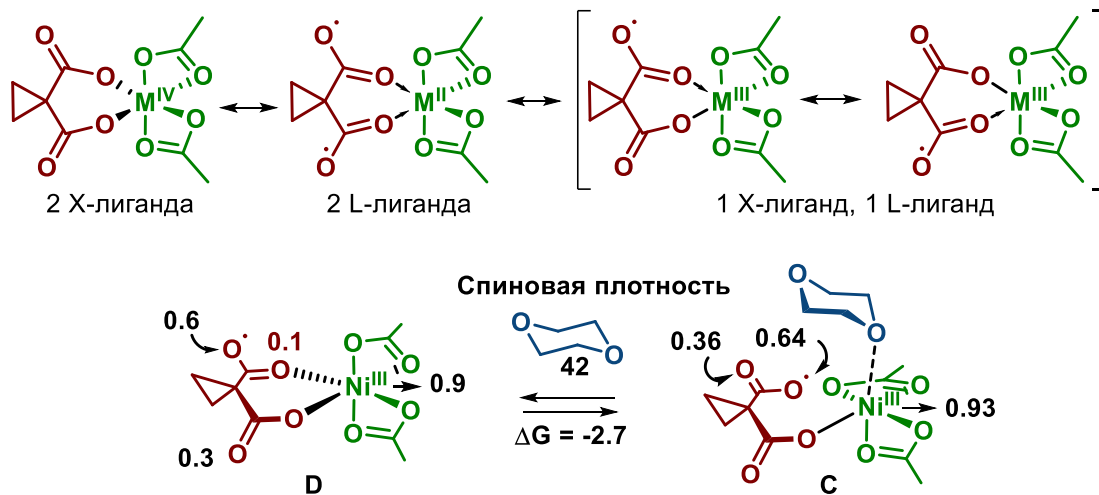
Разработана стратегия Ni-катализируемой селективной $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--H}$ функционализации простых эфиров **42**, кетонов **43** и алканов **44** диацилпероксидами **25** с получением сложных эфиров **45-47**. Ключевым открытием является неожиданная роль никеля как катализатора в реакциях окислительного С-О сочетания с пероксидами (Схема 2.7).

Схема 2.7 Ni-катализируемое окислительное C-O сочетание простых эфиров **42**, кетонов **43** и алканов **44** с диацилпероксидами **25**.



На основе расчетных данных, выполненных коллегами из Florida State University Лией Кун (Leah Kuhn) и Игорем Владимировичем Алабугиным, предложено строение активной частицы, катализирующей обнаруженный процесс C-O сочетания (Схема 2.8).

Схема 2.8 Вероятное строение активной каталитической частицы Ni-пероксид.

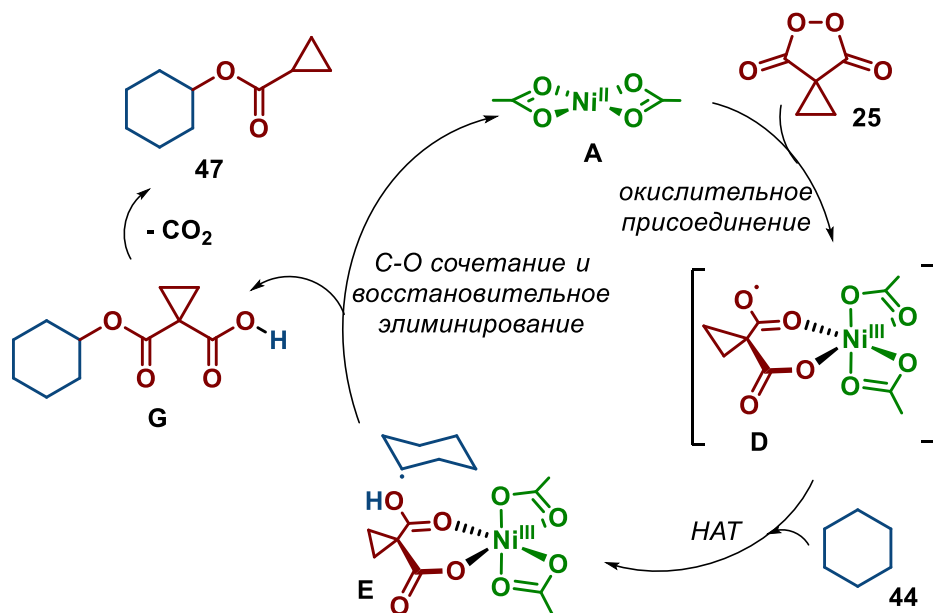


Спиновая плотность, B3LYP(D3)/6-31+G(d,p)/Def2SV Int=UF, SMD=1,4-dioxane

Вероятно, в результате окислительного присоединения пероксида **25** к ацетату никеля (II) происходит внедрение атома металла по связи O-O с образованием комплекса **D**, в котором одна карбоксильная группа действует как X-лиганд, а другая - как L-лиганд. В случае субстратов, способных к координации, например, простых эфиров, возможно раскрытие комплекса **D** с образованием комплекса **C**. Комбинация X- и L-лигандов приводит к металлу в степени окисления 3+, а на карбоксилатном лиганде сохраняется значительный радикальный характер, способный осуществлять процессы отрыва атома водорода.

Предложенный механизм Ni-катализируемого окислительного C-O сочетания алканов **44** с циклическими диацилпероксидами **25** представлен на примере ацилоксилирования циклогексана (Схема 2.9). Вероятно, реакция начинается с окислительного присоединения диацилпероксида **25** к Ni (II) с образованием комплекса Ni (III) **D**, в котором сохраняется радикальный характер на карбоксилатном лиганде. Комплекс **D** отрывает атом водорода от C-H субстрата с образованием C-центрированного радикала и комплекса **E**. Восстановительное элиминирование приводит к C-O сочетанию с образованием промежуточного продукта **G**. Декарбоксилирование последнего приводит к продукту **47**.

Схема 2.9 Предлагаемый механизм реакции Ni-катализируемого окислительного C-O сочетания алканов **44** с циклическими диацилпероксидами **25**.



2.5. Pd-Катализируемое окислительное C-O сочетание бороновых кислот с диацилпероксидами

Реакции кросс-сочетания, катализируемые переходными металлами, произвели революцию в методах построения как углерод-углерод, так и углерод-гетероатом связей и были отмечены Нобелевской премией в 2010 году. Как правило, для построения связей C-O через металл-катализируемое кросс-сочетание применяются два подхода: 1) использование C-электрофильного и O-нуклеофильного компонентов; или 2) использование C- и O-нуклеофилов в комбинации с дополнительно вводимым в реакцию окислителем. В диссертационном исследовании создан метод построения C-O связей на основе Pd-катализируемого кросс-сочетания C-нуклеофилов (арилбороновых кислот) с O-электрофилами (диацилпероксидами).

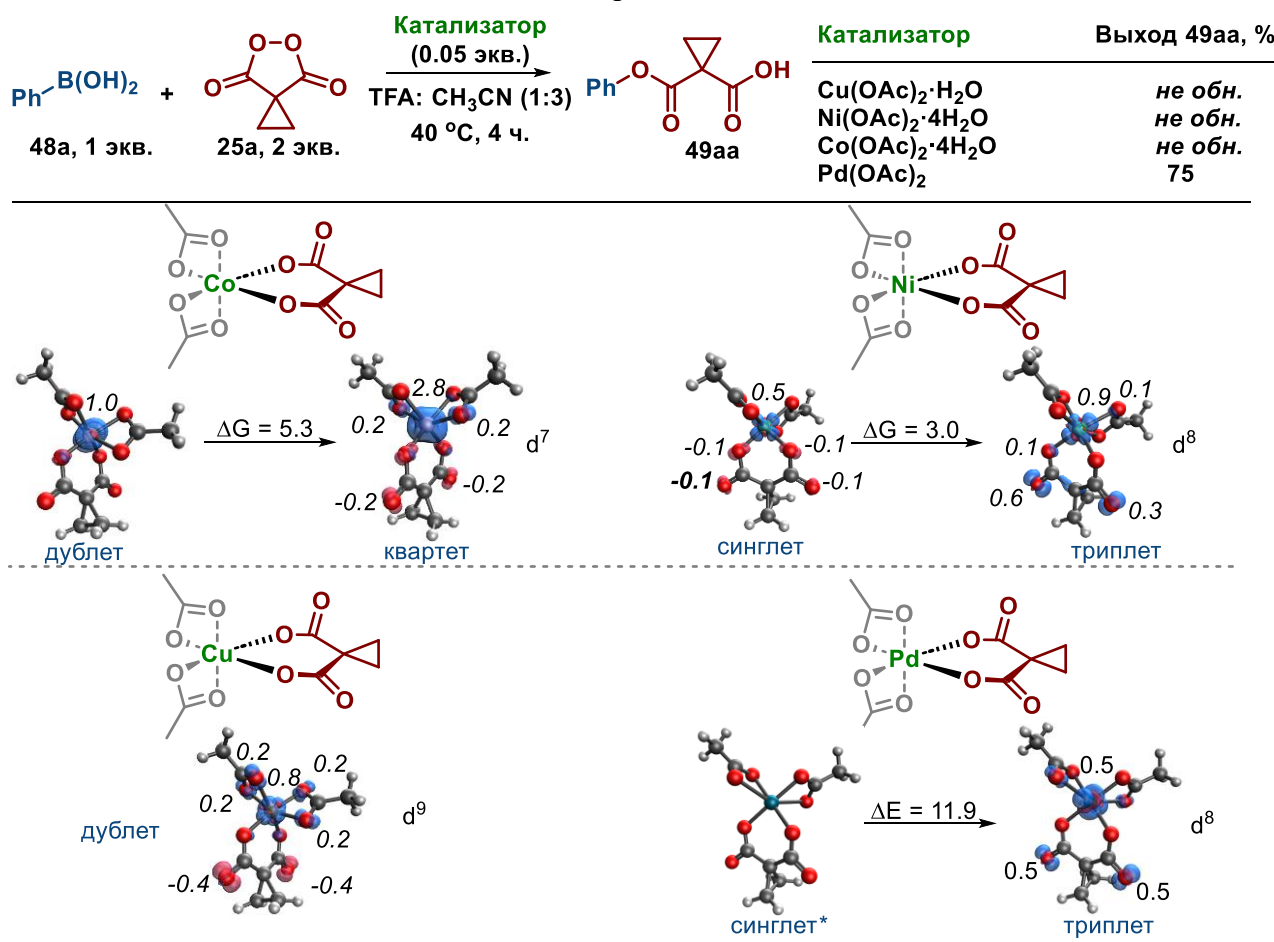
В отличие от широко известного Pd-катализируемого C-C кросс-сочетания Сузуки бороновых кислот с различными C-электрофилами, реакции C-O кросс-сочетания

встречаются гораздо реже из-за ограниченного числа практически применимых О-электрофилов. В настоящем исследовании продемонстрирована возможность использования циклических диацилпероксидов в качестве эффективных О-электрофилов для кросс-сочетания с бороновыми кислотами. В результате реакции образуются разнообразные ариловые эфиры, содержащие дополнительную карбоксильную кислотную группу, которая открывает возможности для дальнейшей функционализации продуктов.

На примере синтеза продукта **49аа** показано, что выход 75% достигается исключительно при использовании ацетата палладия, в то время как ацетаты меди, никеля и кобальта не привели к конверсии бороновой кислоты **48а** и образованию **49аа** (Схема 2.10).

Сравнение расчетных данных распределения спиновой плотности и термодинамических параметров для комплексов внедрения атомов металла из ацетатов Co, Ni, Cu и Pd в связь О-О пероксида **25а** показало, что для всех металлов, кроме палладия, образующиеся карбоксилатные комплексы проявляют радикальный характер. Уникальная каталитическая активность палладия в С-О сочетании арилбороновых кислот с циклическими диацилпероксидами может быть объяснена стабильностью синглетного состояния комплекса Pd(IV), образующегося при окислительном присоединении Pd(II) к циклическому диацилпероксиду (Схема 2.10).

Схема 2.10 Окислительное С-О сочетания фенилбороновой кислоты **48а** с диацилпероксидом **25а**.

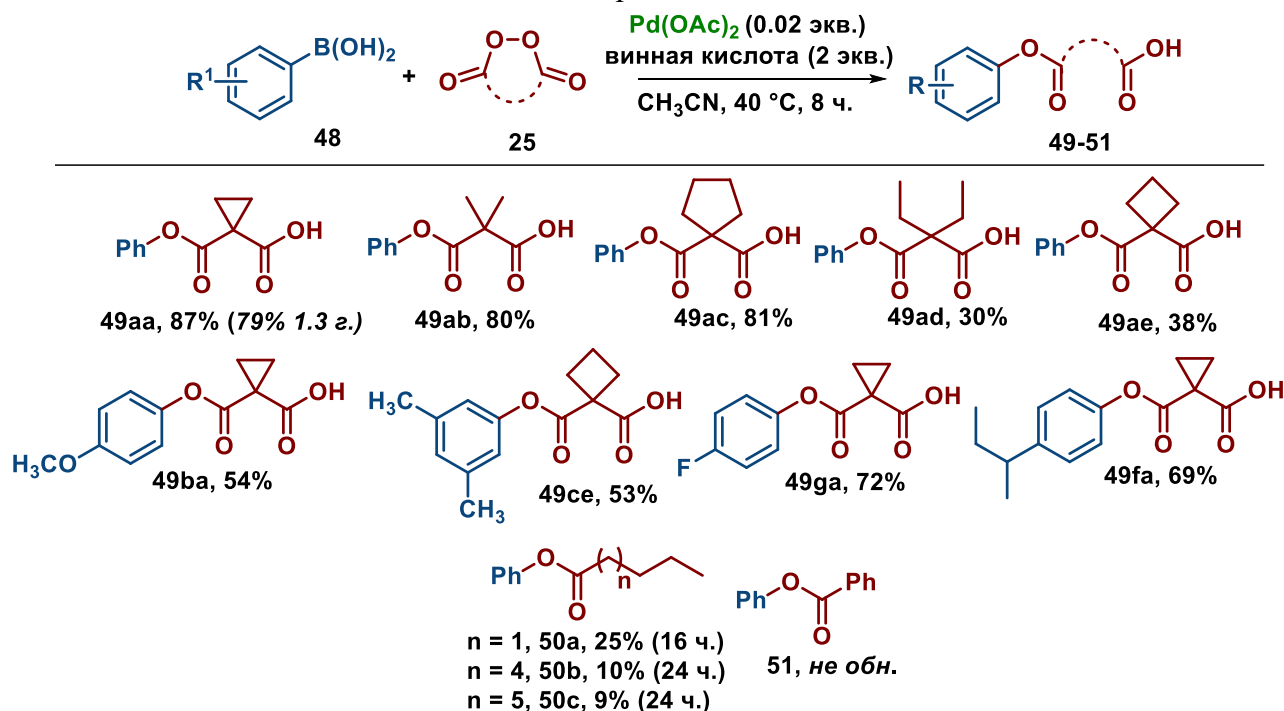


* нет радикального характера B3LYP(D3)/LANL2DZ (Pd)
kcal/mol, B3LYP(D3)/6-311++G(d,p)/Def2-TZVP//6-31+G(d,p)/Def2-SV
Int=UF, SMD=1,4-dioxane, energies using GoodVibes

Разработанный метод С-О сочетания применим к различным арилбороновым кислотам **48** с донорными и слабо акцепторными заместителями (Схема 2.11). Алифатические линейные

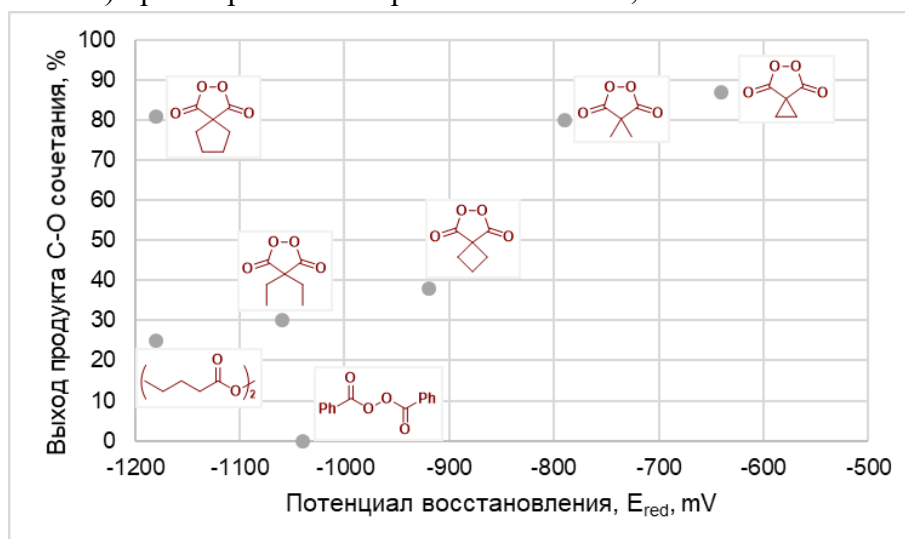
диацилпероксиды продемонстрировали меньшую эффективность в этом процессе, чем циклические.

Схема 2.11 Pd-катализируемое C-O сочетание арилбороновых кислот **48** с диацилпероксидами **25**.



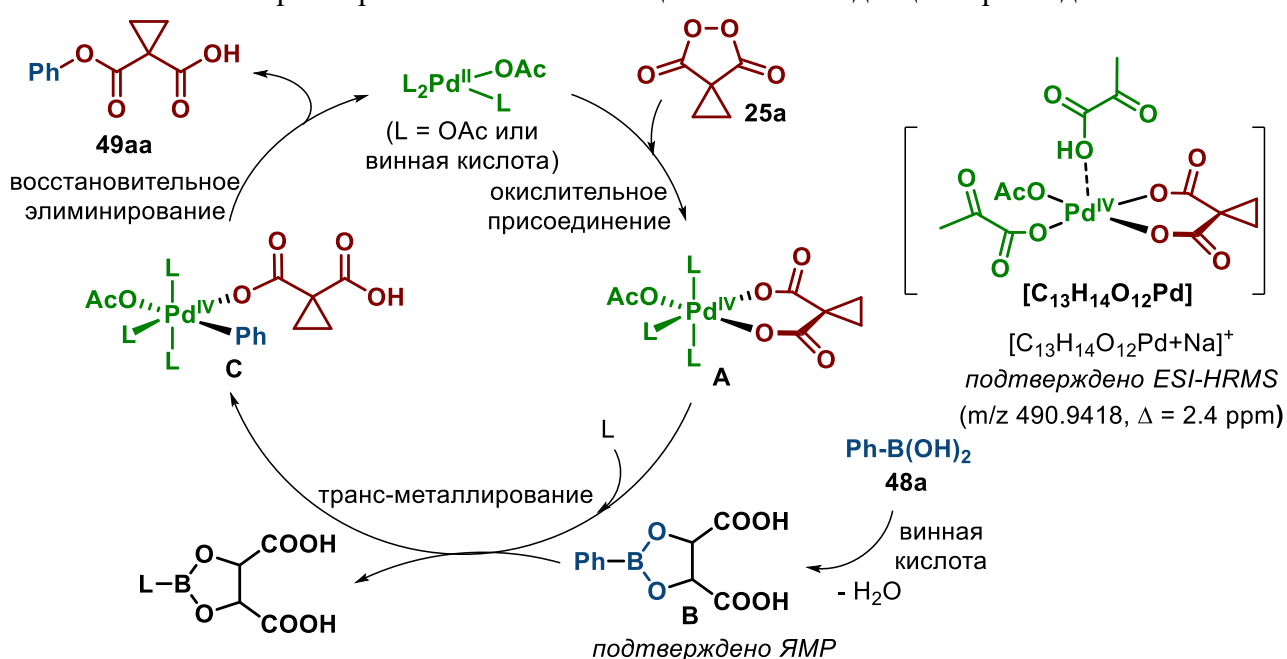
Исследование окислительной способности пероксидов методом циклической вольтамперометрии выявило интересную корреляцию между потенциалом восстановления и выходом продуктов сочетания (**49aa**>**49ab**≈**49ac**>**49ae**>**49ad**>**50a**) (Схема 2.12). Данное наблюдение подтверждает гипотезу, что для эффективной реакции необходим электронодефицитный О-электрофил, способный окислять Pd(II). Однако, некоторые отклонения от этой закономерности указывают на дополнительную роль внутримолекулярных взаимодействий в комплексе палладий-пероксид.

Схема 2.12 Корреляция выхода продукта C-O сочетания с потенциалом восстановления пероксидов. Потенциалы восстановления получены из ЦВА-кривых для 0.025М растворов пероксидов в 0.1М $n\text{-Bu}_4\text{NClO}_4$ в CH_3CN на рабочем стеклоуглеродном электроде ($d = 3.0$ мм) при скорости сканирования 100 мВ/с, $T = 298$ К.



Процесс, согласно полученным данным, протекает через каталитический цикл Pd(II)/Pd(IV) (Схема 2.13). Эффективность метода обусловлена двумя ключевыми факторами: высокой окислительной способностью циклических диацилпероксидов и отсутствием элиминирования CO₂ в высоковалентных комплексах палладия с диацилпероксидом. Особое значение имеет то, что комплекс Pd(IV) с циклическим диацилпероксидом находится в синглетном спиновом состоянии в основном состоянии, не проявляя радикальных свойств на ацетатных и карбоксилатных лигандах, что существенно облегчает стадию транс-металлирования. Образование комплекса пероксида **25a** с Pd(IV) подтверждено данными масс-спектрометрии высокого разрешения (тарتراتные лиганды под действием высокой температуры испарителя трансформируются в пируваты).

Схема 2.13 Предлагаемый механизм реакции Pd-катализируемого окислительного C-O сочетания арилбороновых кислот **48** с циклическими диацилпероксидами **25**.



3. Окислительные процессы с участием электрического тока.

Создание C-C и C-O связей

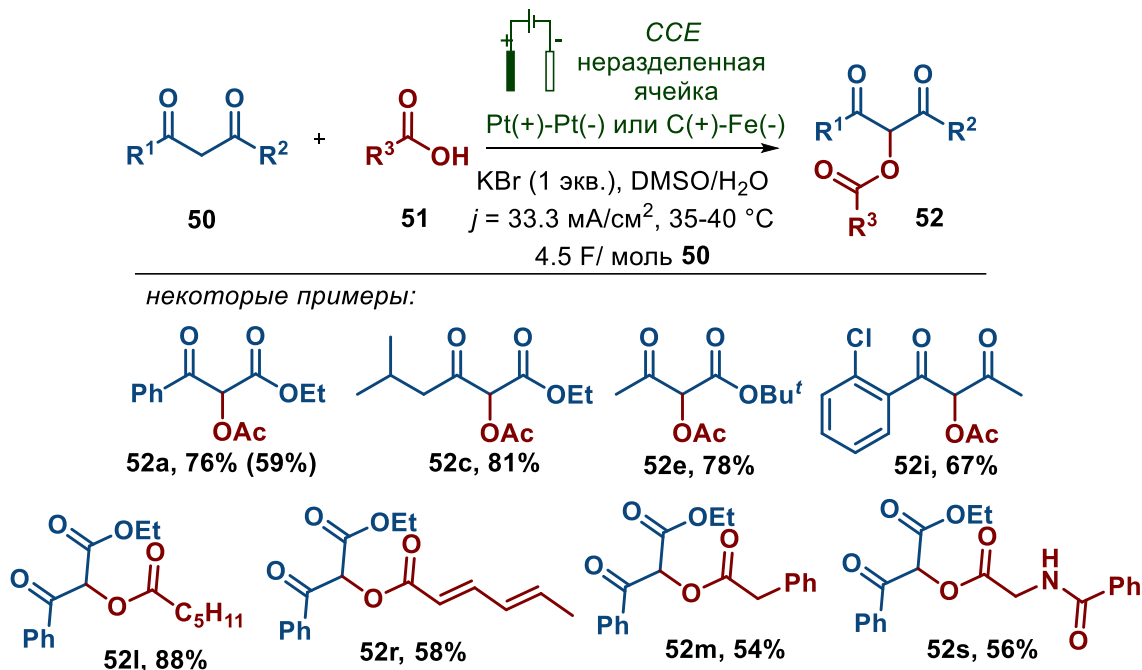
В работе развит подход к созданию новых химических связей в результате окислительных процессов с участием электрического тока. Отличительной особенностью является использование конструкционно простой двухэлектродной неразделенной электрохимической ячейки и проведение электролиза в гальваностатическом режиме, что позволяет достичь высокой производительности процессов. Несмотря на наличие в системе как сильного восстановителя (катода), так и окислителя (анода), а также многостадийность исследуемых процессов, созданные методы приводят к селективному образованию желаемых продуктов с высоким выходом.

3.1 Ацилоксилирование β -дикарбонильных соединений карбоновыми кислотами с участием электрического тока.

Разработан метод ацилоксилирования β -дикарбонильных соединений карбоновыми кислотами с участием электрического тока (Схема 3.1). Реакция проходит с использованием редокс-активного электролита KBr в среде ДМСО/ H_2O при плотности тока выше 30 мА/см².

Был получен широкий ряд продуктов окислительного С-О сочетания **52** различных β -дикарбонильных соединений **50** с карбоновыми кислотами **51** с выходом 29-92% (Схема 3.1). В качестве О-компонентов могут выступать как простые карбоновые кислоты, так и кислоты, содержащие двойные связи, бензильную группу, фрагмент аминокислоты.

Схема 3.1 Ацилоксилирование β -дикарбонильных соединений **50** карбоновыми кислотами **51** с участием электрического тока.



Предположительно, процесс начинается с окисления бромид аниона на аноде с образованием молекулярного брома или частиц электрофильного характера. Взаимодействие β -дикарбонильного соединения **50** с этими частицами или с Br_2 приводит к α -галоген производному, реакция которого с анионом карбоновой кислоты **51** приводит к α -ацилоксилированному β -дикарбонильному соединению **52**.

3.2 Электрохимический синтез галогенгидринов и их эфиров

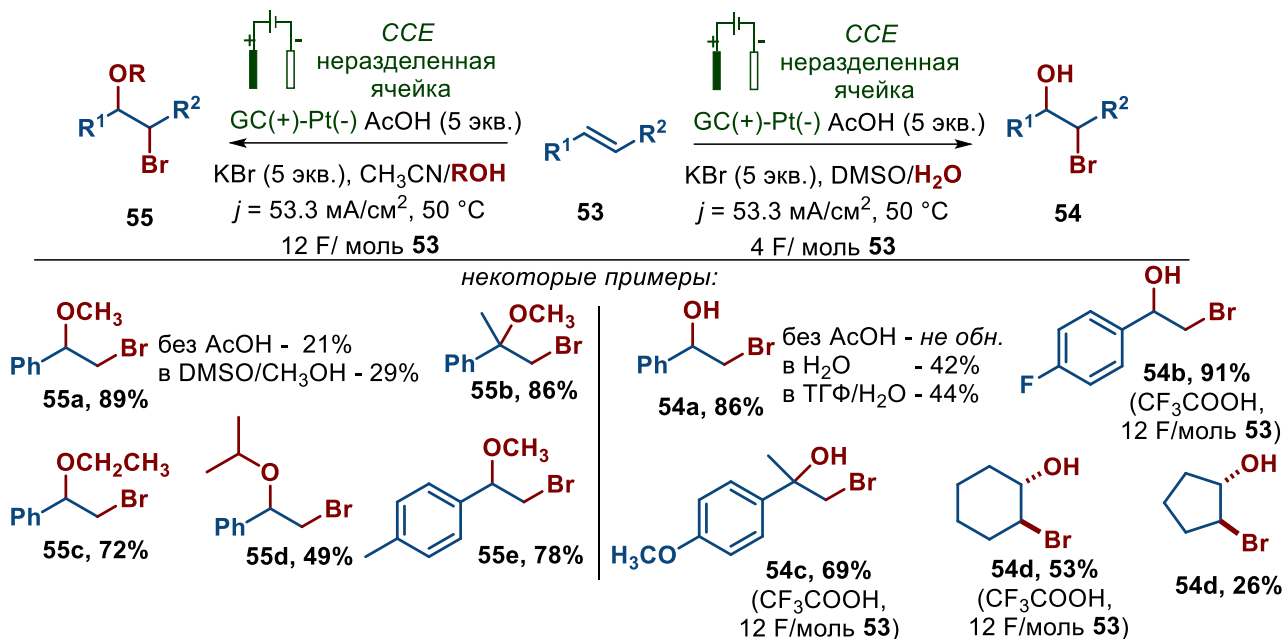
Принимая во внимание ранее проведённые детальные исследования в области электрохимического бромирования алкенов, трудно было ожидать существенных прорывов при использовании системы «алкен, бромид, ROH, электрический ток». Считалось, что добиться высокой селективности при получении бромгидринов и их эфиров практически невозможно, используя лишь стандартные компоненты реакции.

В настоящем исследовании разработан эффективный метод получения бромгидринов **54** и их эфиров **55**, основанный на электрохимическом окислении непредельных соединений **53** в присутствии бромида калия (Схема 3.2). Ключевым фактором, позволившим достигнуть высокой эффективности процесса, стало использование ДМСО в качестве растворителя в сочетании с кислотными добавками.

Особое преимущество метода заключается в том, что он позволяет получать целевые продукты **54**, **55** с высокой селективностью, несмотря на возможность образования побочных соединений, таких как эпоксиды, дибромиды и диолы. Реакция протекает с отличным выходом (до 96%) в электрохимической ячейке, оснащённой электродами из стеклоуглерода и платины, при повышенных плотностях тока. Важным достоинством разработанного подхода является

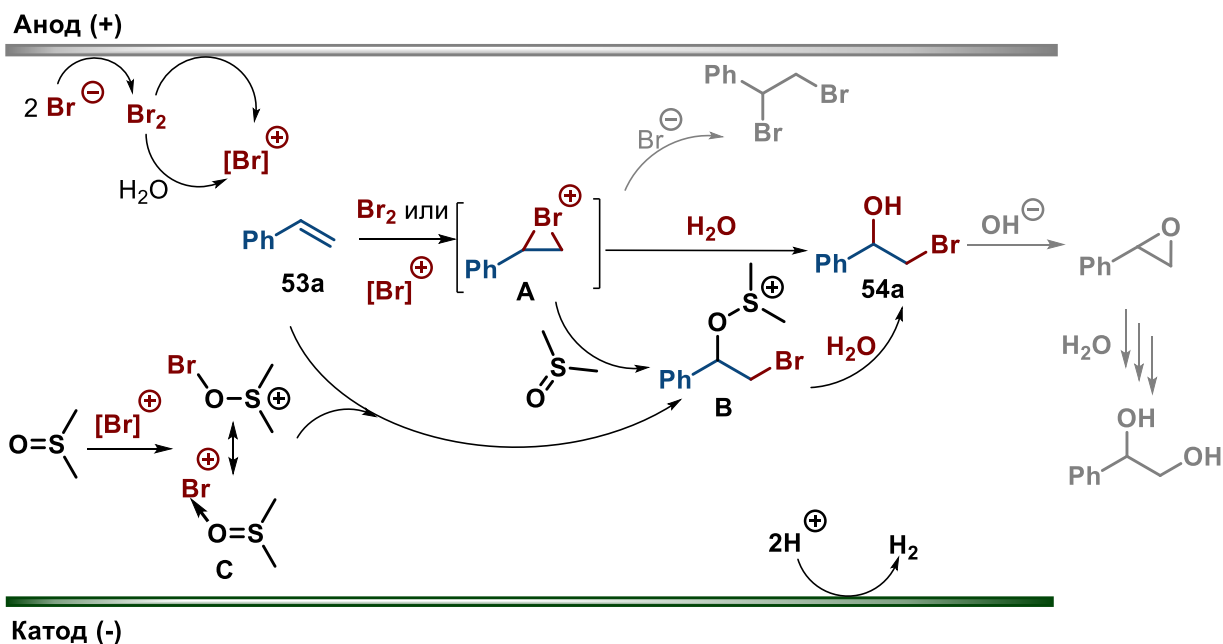
его универсальность — метод успешно применим к широкому спектру исходных соединений, что делает его ценным инструментом в синтетической химии.

Схема 3.2 Электрохимический синтез галогенгидринов **54** и их эфиров **55**.



Предложенный путь образования бромгидринов **54** через дифункционализацию алкенов **53** включает как электрохимические, так и химические стадии (Схема 3.3). Молекулярный бром электрохимически генерируется из бромид-анионов на поверхности анода, а затем может быть преобразован в $[\text{Br}]^+$. Кроме того, ДМСО может реагировать с $[\text{Br}]^+$ с образованием комплекса **С**. Атака электрохимически генерируемого брома или $[\text{Br}]^+$ приводит к циклическому бромониевому катиону **А**. Реакция стирола **53a** со стабилизированным катионом **С** приводит к сульфониевой соли **В**, которая также может быть образована в результате реакции **А** с ДМСО. Вода как нуклеофил может атаковать либо ион бромония **А**, либо сульфониевую соль **В**. В обеих реакциях образуется целевой продукт **54a**. Вода как нуклеофил может атаковать либо ион бромония **А**, либо сульфониевую соль **В**. В обеих реакциях образуется целевой продукт **54a**.

Схема 3.3 Предполагаемый механизм электрохимического синтеза галогенгидринов **54**.

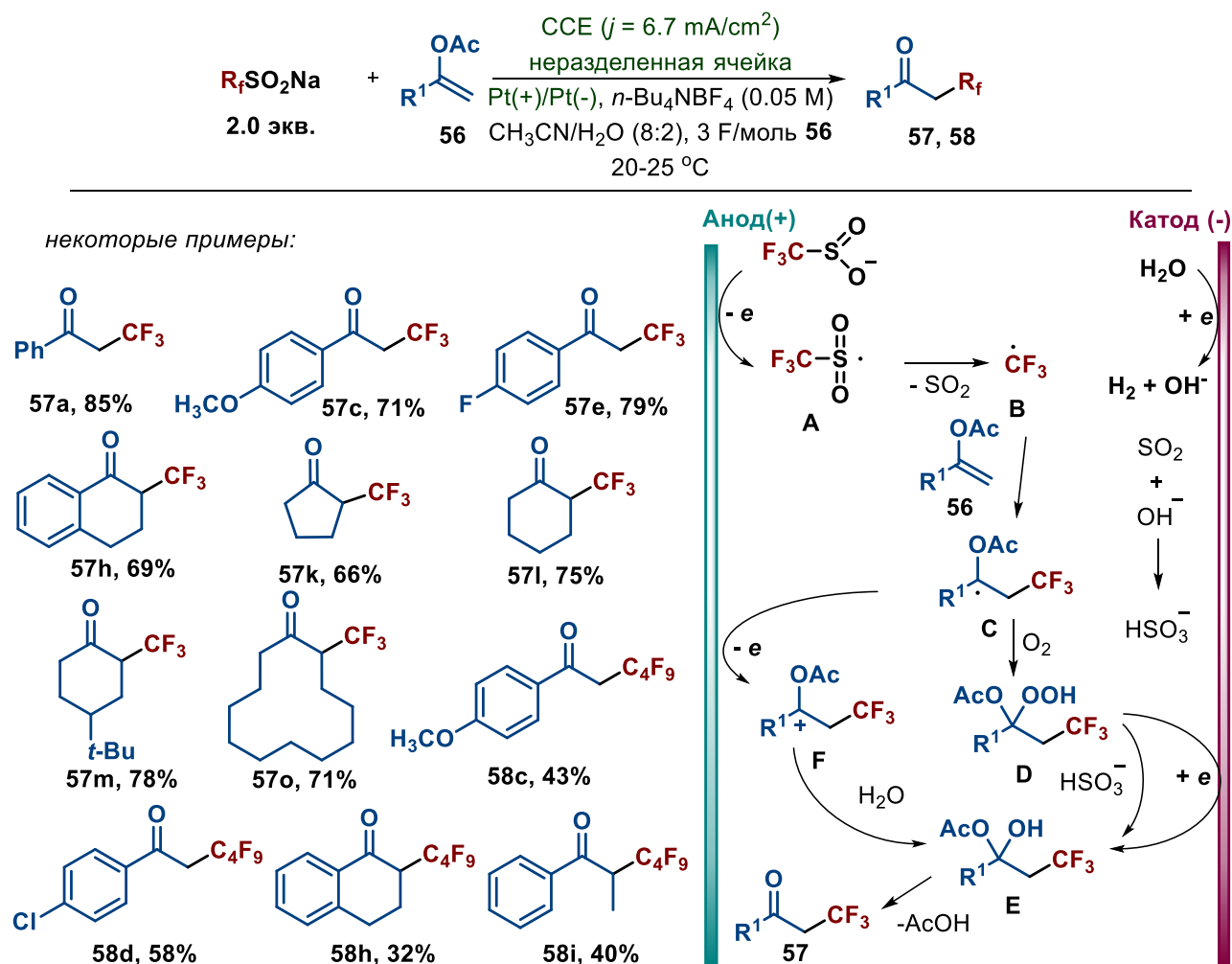


3.3 Электрохимический синтез фторированных кетонов из ацетатов енолов и перфторалкилсульфинатов натрия

Фторорганические соединения стали незаменимыми компонентами функциональных материалов и фармацевтических препаратов. Практически каждый новый медицинский препарат или средство защиты растений содержит как минимум один атом фтора. Долгое время в области введения F-содержащих алкильных групп доминировали два основных подхода: нуклеофильное и электрофильное перфторалкилирование. В последнее десятилетие на первый план во фторорганической химии вышли процессы радикального фторалкилирования. Основное преимущество радикальных реакций заключается в том, что они позволяют вводить фторированные группы в более широкий круг соединений, для которых создание соответствующих карбанионных или карбокатионных центров недоступно.

Разработан электрохимический метод синтеза фторированных кетонов **57**, **58** из ацетатов енолов **56** и перфторалкилсульфинатов натрия с умеренными и высокими выходами (Схема 3.4). Представленный метод позволяет вводить как CF_3 фрагмент, так и более длинные перфторалкилы. Процесс проводили в условиях постоянного тока в экспериментально простой неразделенной электрохимической ячейке в среде $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$.

Схема 3.4 Электрохимический синтез фторированных кетонов **57**, **58** из ацетатов енолов **56** и перфторалкилсульфинатов натрия.



С помощью циклической вольтамперометрии и контрольных экспериментов предложен возможный путь реакции (Схема 3.4). Процесс начинается с анодного окисления сульфинатного аниона с образованием сульфонильного радикала **A**, который далее отщепляет SO_2 с образованием трифторметильного радикала **B**. Радикал **B** присоединяется к двойной связи ацетата енола **56** с образованием С-центрированного радикала **C**. После этого существует несколько возможных путей. Реакция радикала **C** с растворенным кислородом приводит к ацетокси-гидропероксиду **D**. Устойчивость пероксида **D** к гидролизу объясняется стереоэлектронными факторами (в частности, обратным α -эффектом и аномерным $\text{nO} \rightarrow \sigma^* \text{C-O}$ взаимодействием). Гидропероксид **D** может быть превращен в α - CF_3 кетон **57** путем электрохимического восстановления или под действием сульфита натрия, образующегося *in situ*. Также нельзя исключить возможность прямого анодного окисления радикала **C** до катиона **F** с последующим присоединением воды и гидролизом ацетата **E**. Оптимальное количество электричества, пропускаемого через реакционную смесь, составляет 3 F/моль **56**, выход **57** составляет 85%. Таким образом, выход по току на примере синтеза **57a** находится в диапазоне от 28% до 57% в зависимости от вклада стадий $\text{C} \rightarrow \text{F}$ и $\text{C} \rightarrow \text{D}$.

4. Создание С-С и С-N связей с участием электрического тока.

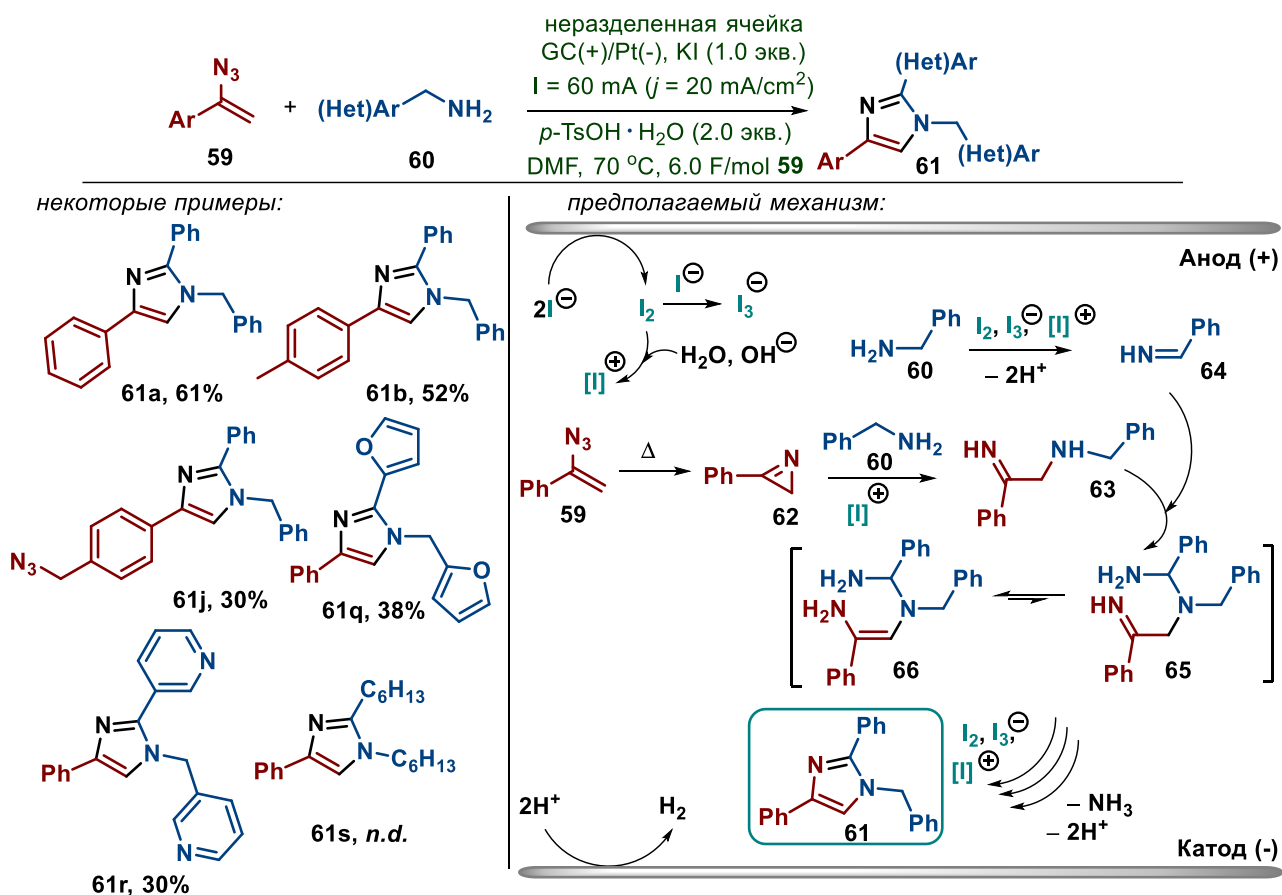
Синтез N-гетероциклических соединений

В работе созданы методы электрохимического синтеза пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклических соединений. Не будет преувеличением сказать, что N-гетероциклы – это «фундамент органической химии», на котором стоят многие области человеческой цивилизации от фармацевтики до информационных технологий. Разработанные подходы к синтезу имидазолов, тетрагидрохинолинов, имидазопиридинов и пиридопиразинов позволяют селективно получать эти структуры из доступных предшественников в результате многостадийных процессов с участием электрического тока.

4.1. Создание С-N связей под действием электрического тока. Сборка 1,2,4-тризамещенных имидазолов из бензиламинов и винилазидов.

Разработан электрохимический метод синтеза 1,2,4-тризамещенных имидазолов **61** из бензиламинов **60** и винилазидов **59** с выходами от средних до хороших (Схема 4.1). Удивительная особенность обнаруженного процесса заключается в том, что целевые имидазолы **61** селективно образуются в результате многостадийного каскада окислений/циклизаций интермедиатов со связью $\text{C}=\text{N}$, лабильных к катодному восстановлению. Процесс протекает в гальваностатическом режиме в неразделенной ячейке, снабженной платиновым катодом и стеклогуглеродным анодом. Иодид калия служит как поддерживающим электролитом, так и редокс-медиатором окислительных процессов. На основе проведенных контрольных экспериментов и изучения окислительных потенциалов компонентов системы был предложен механизм электрохимического процесса, включающий генерацию йода или иод-содержащих частиц в результате анодного окисления иодид аниона. В ходе протекания реакции иод-содержащие частицы окисляют бензиламин и интермедиаты с С-N связью до $\text{C}=\text{N}$ производных. Циклизация и ароматизация полученных интермедиатов приводит к целевым 1,2,4-тризамещенным имидазолам **61**.

Схема 4.1 Электрохимический синтез 1,2,4-тризамещенных имидазолов **61** из бензиламинов **60** и винилазидов **59**.



4.2. Создание C-C и C-N связей с участием электрического тока. Вовлечение простых эфиров в окислительный синтез. Метод получения тетрагидрохинолинов.

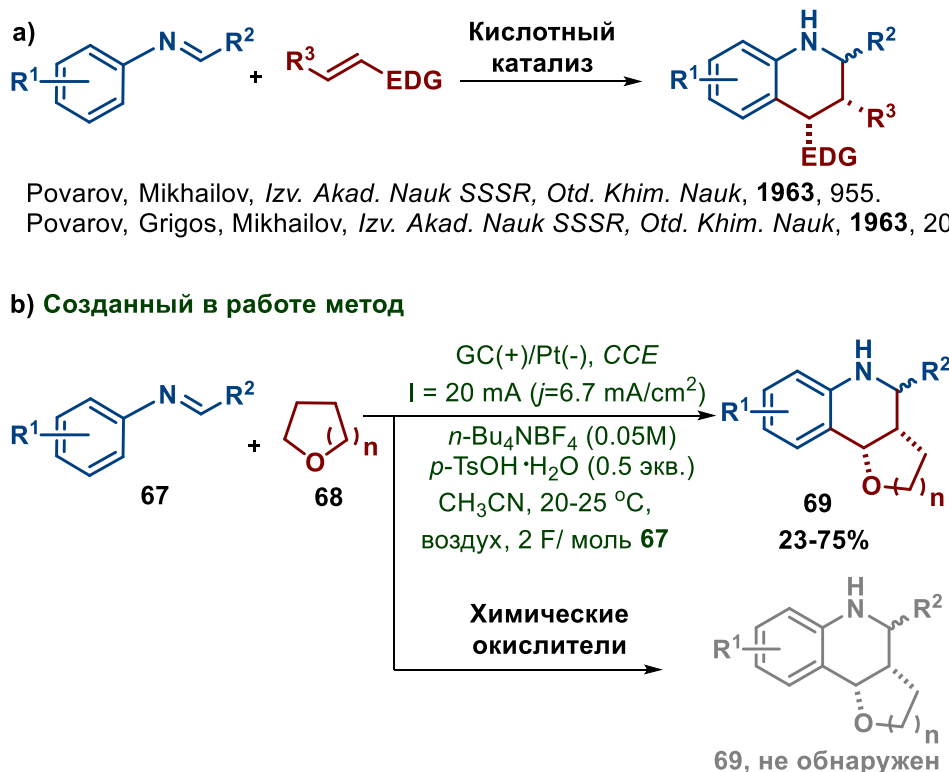
В области современной гетероциклической химии особое место занимает синтез производных тетрагидрохинолина и хинолина. Классическим подходом к получению данных соединений служит реакция Поварова, открытая в ИОХ РАН в 1960-х годах в лаборатории академика Б.М. Михайлова (Схема 4.2, а). Механизм этой реакции включает формальное аза-[4+2]-циклоприсоединение ароматических оснований Шиффа к активированным алкенам. В последние годы наблюдается тенденция к развитию окислительных вариантов данной реакции. Разработанные методики предусматривают как *in situ* образование имина в присутствии диенофила, так и формирование обоих компонентов из насыщенных предшественников под влиянием окислительных систем различного происхождения.

Представленное исследование демонстрирует оригинальный электрохимический метод синтеза тетрагидрохинолиновых производных **69** из иминов **67** и простых эфиров **68** (Схема 4.2, б). Нестандартность подхода заключается в использовании насыщенных простых эфиров в качестве субстратов окислительного аза-[4+2]-циклоприсоединения. Примечательно, что под воздействием электрического тока происходит селективное окисление простых эфиров, традиционно применяемых в качестве инертных растворителей. При этом электрохимически чувствительные имины демонстрируют устойчивость к нежелательным процессам на электродах.

Сравнительный анализ показал принципиальное преимущество электрохимического метода перед традиционными химическими окислителями (Схема 4.2, б). Использование

церий(IV) аммоний нитрата, ацетата марганца (III), фенилиодозоацетата или системы CuBr/TBHP приводило к существенной деградации исходного ими́на **67** без образования целевых продуктов циклоприсоединения **69**. Данный факт подчеркивает уникальность разработанного электрохимического подхода.

Схема 4.2 Реакция Поварова и разработанный электрохимический синтез тетрагидрохинолинов **69**.

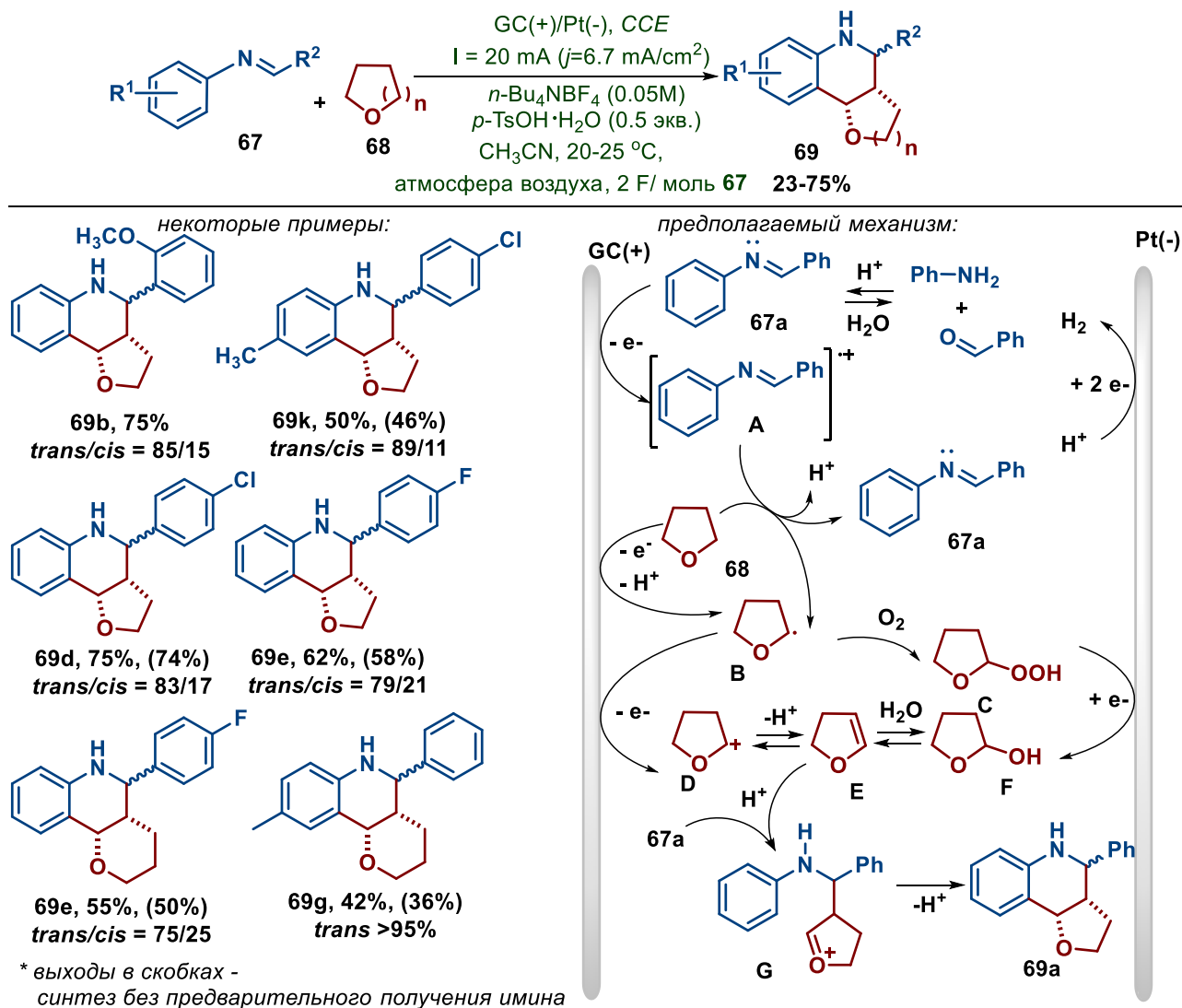


Исследование синтетического потенциала разработанного метода продемонстрировало его универсальность в отношении широкого спектра субстратов (Схема 4.3). Замещенные ими́ны **67**, содержащие арильные и гетероарильные фрагменты, вступали во взаимодействие с образованием целевых тетрагидрохинолинов **69**. Важным преимуществом метода является возможность избежать предварительного получения исходных ими́нов **67**, что упрощает препаративную схему. Как при использовании ими́нов в качестве стартовых реагентов, так и при использовании смеси соответствующих аминов и альдегидов наблюдалось сопоставимое значение выходов целевых тетрагидрохинолинов **69**. Была подтверждена возможность использования тетрагидропирана в качестве компонента электрохимического окислительного циклоприсоединения. При его взаимодействии с различными представителями класса арил- и гетероарилзамещенных ими́нов были получены соответствующие продукты **69e**, **69g** с удовлетворительными выходами, что расширяет субстратный профиль разработанного метода (Схема 4.3).

Анализ экспериментальных данных и результаты циклической вольтамперометрии позволили предложить механизм протекания процесса (Схема 4.3). Существует два варианта инициирования реакции: 1) анодное окисление ими́на **67** с образованием катион-радикального интермедиата **A**, который окисляет ТГФ до радикала **B**. В результате регенерируется исходный ими́н **67**; 2) прямое анодное окисление ТГФ до радикала **B** или катиона **D**, который после депротонирования превращается в эфир енола **E**. При наличии воды возможно образование соответствующего спирта **F**. Также возможна реакция радикала **B** с кислородом, растворенным в реакционной смеси, что ведет к формированию пероксидного радикала и

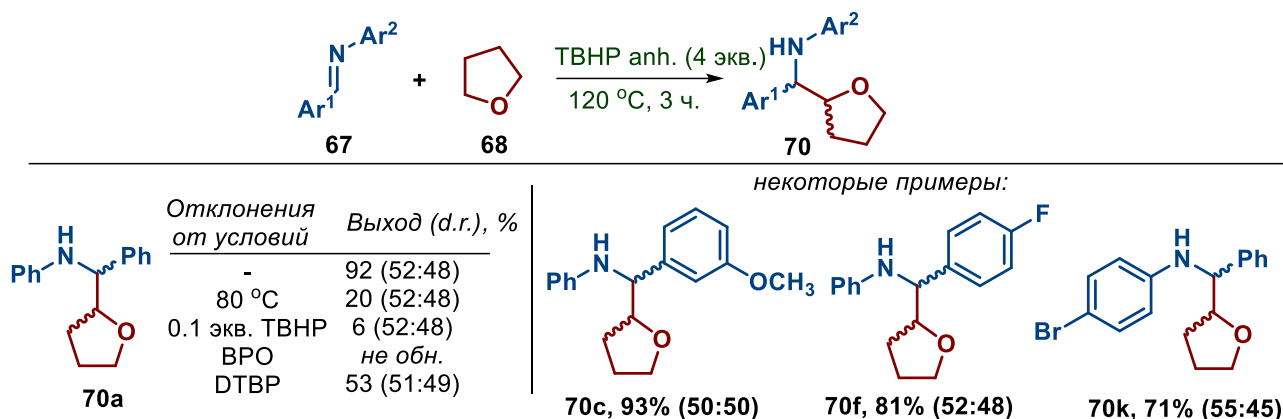
последующему образованию гидропероксида **C**. На катоде происходит восстановление протонов и восстановление гидропероксида **C** с образованием спирта **F**. Завершающей стадией является кислотно-катализируемое взаимодействие эфира енола **E** с имином **67**, приводящее к образованию катиона **G**. Последующая циклизация и депротонирование этого интермедиата дают целевой тетрагидрохинолин **69**.

Схема 4.3 Электрохимический синтез тетрагидрохинолинов **69** из иминов **67** и простых эфиров **68**.



В процессе исследования окислительных превращений системы имин / простой эфир, был разработан метод селективного радикального присоединения простых эфиров **68** к имином **67** с образованием β-аминоэфиров **70** (Схема 4.4). Максимальный выход продуктов присоединения **70** достигается при применении *трет*-бутилгидропероксида в роли иницирующего агента. Учитывая склонность как исходных соединений, так и конечных продуктов к окислительным превращениям, примечательно, что данная реакция характеризуется высокой селективностью, несмотря на присутствие значительного избытка сильного окислителя.

Схема 4.4 Синтез β-аминоэфиров 70.

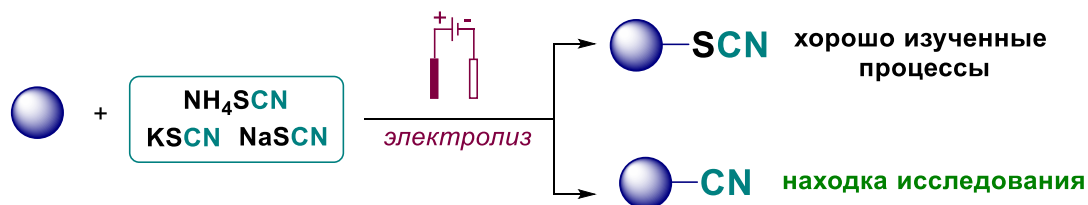


4.3 Электрохимический синтез CN-функционализированных гетероциклических соединений. Использование NH₄SCN в качестве цианирующего агента

Циано-группа является одной из фундаментальных функциональных групп в органическом синтезе, открывающей большие возможности для дальнейшей трансформации, и многие усилия были направлены на разработку методов цианирования. В подавляющем большинстве работ в качестве основных источников нитрильной группы используются высокотоксичная синильная кислота и её соли. Также известно несколько альтернативных подходов, использующих органические нитрилы или системы «соль аммония / ДМСО».

В исследовании открыто, что электрохимическое окисление тиоцианат аниона приводит к образованию цианирующих частиц (Схема 4.5). Примечательно, что данный результат противоречит общепринятому представлению о неорганических тиоцианатах исключительно как о реагентах для электрохимического тиоцианирования.

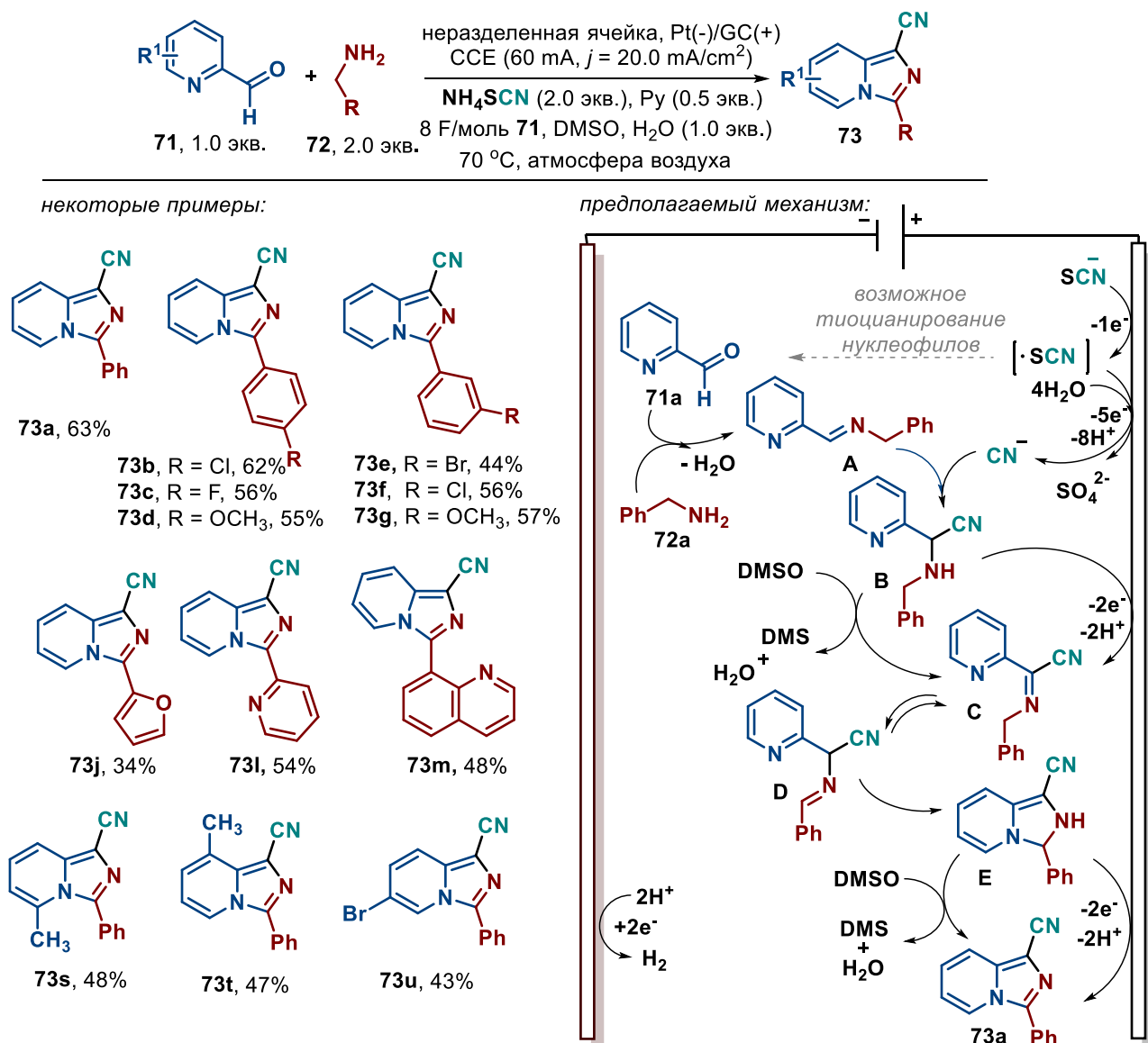
Схема 4.5 Использование тиоцианатов как цианирующих и тиоцианирующих агентов.



Обнаруженная способность генерации цианид анионов из тиоцианат анионов под действием электрического тока была использована для электрохимического синтеза CN-содержащих гетероциклических соединений на основе субстратов с C(sp³)-H фрагментами.

Разработан метод синтеза 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридинов **73** из пиридин-2-карбальдегидов **71**, аминов **72** и тиоцианата аммония как источника циано-группы (Схема 4.6). Уникальность предложенного подхода заключается в одновременном протекании двух параллельных процессов анодного окисления: 1) генерации цианирующего агента из тиоцианата, и 2) сборки гетероциклического каркаса имидазо[1,5-*a*]пиридина через последовательность стадий окисления и циклизации. С использованием представленного метода был получен широкий ряд 1-циано-имидазо[1,5-*a*]пиридинов **73** из пиридин-2-карбальдегидов **71** и аминов **72** с выходами 34-66%.

Схема 4.6. Электрохимический синтез CN-функционализированных имидазо[1,5-*a*]пиридинов **73**.

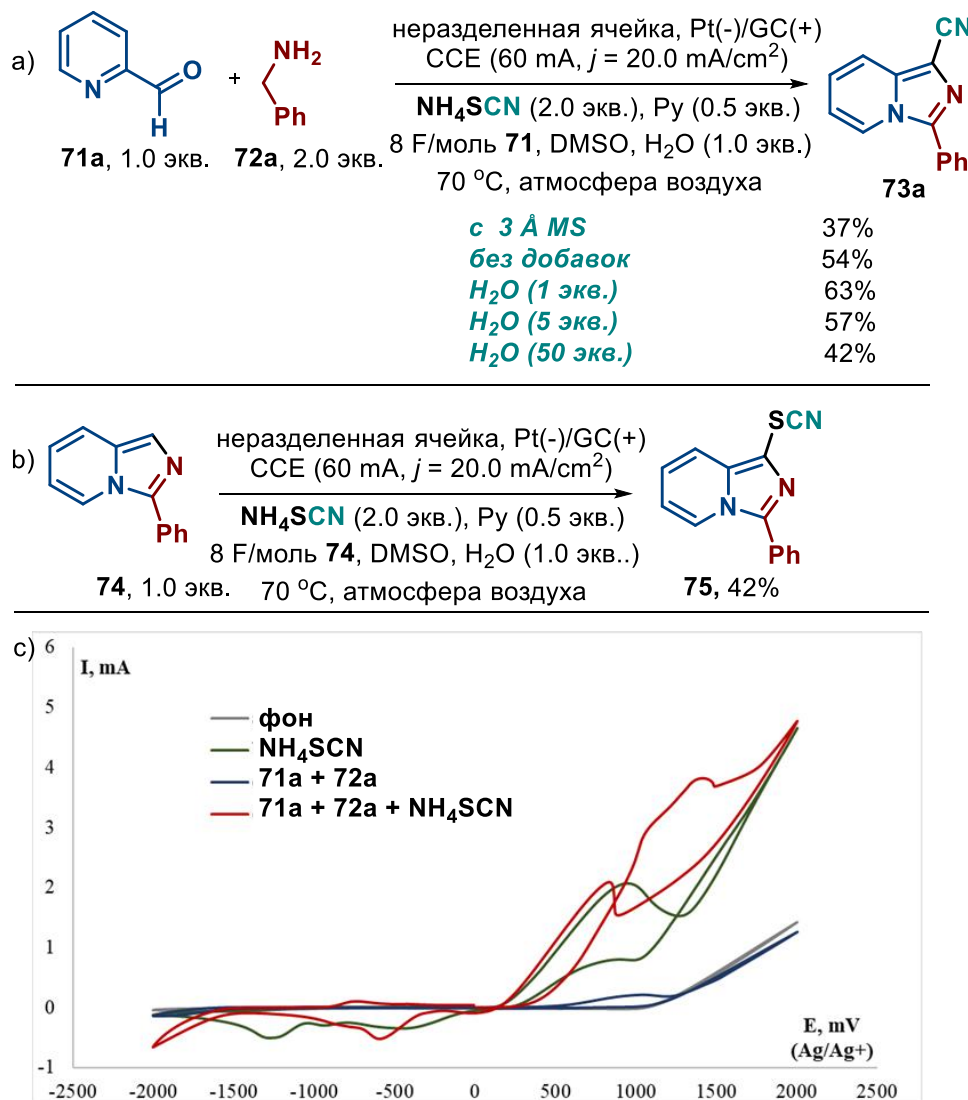


Предположительно, процесс начинается анодного окисления тиоцианат аниона, в результате которого генерируется SCN радикал или диродан (Схема 4.6). Данная частица, согласно литературным данным, легко вступает в реакции с подходящими нуклеофилами, образуя органические тиоцианаты. Поскольку в обсуждаемой системе подходящие нуклеофилы отсутствуют, SCN радикал или диродан претерпевают дальнейшее окисление на аноде, которому способствует наличие воды в растворе. Полученный цианид анион присоединяется к имину **A**, образуя амин **B**, который в результате анодного окисления или окисления под действием ДМСО превращается в циано-имин **C**. Циклизация изомера **D** происходит через нуклеофильную атаку атома азота пиридинового цикла на атом углерода C=N связи, давая интермедиат **E**, окисление которого приводит к целевому продукту **73**.

Влияние количества воды в системе на выход конечного 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридина **73a** подтверждено контрольными экспериментами (Схема 4.7, а). Электролиз предварительно синтезированного имидазо[1,5-*a*]пиридина **74** в предложенных условиях приводит к продукту тиоцианирования **75** с выходом 42%, что подтверждает гипотезу о промежуточном образовании SCN радикала или диродана и их возможном взаимодействии с нуклеофилами (которым в данном случае является имидазо[1,5-*a*]пиридин **74**) (Схема 4.7, б).

Данные циклической вольтамперометрии, снятые на рабочем стеклоуглеродном электроде ($d = 3$ мм) со скоростью сканирования $0.1 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$ при 20°C для компонентов реакции в 0.1 М $n\text{-Bu}_4\text{NClO}_4$ растворе ДМСО с 0.1 М H_2O , показали, что тиоцианат аммония является наиболее лабильным к окислению субстратом (Схема 4.7, с). Также было отмечено значительное изменение характера волны окисления тиоцианата в присутствии пиридин-2-карбальдегида и бензиламина, что подтверждает взаимодействие сгенерированных в процессе электроокисления частиц с компонентами смеси.

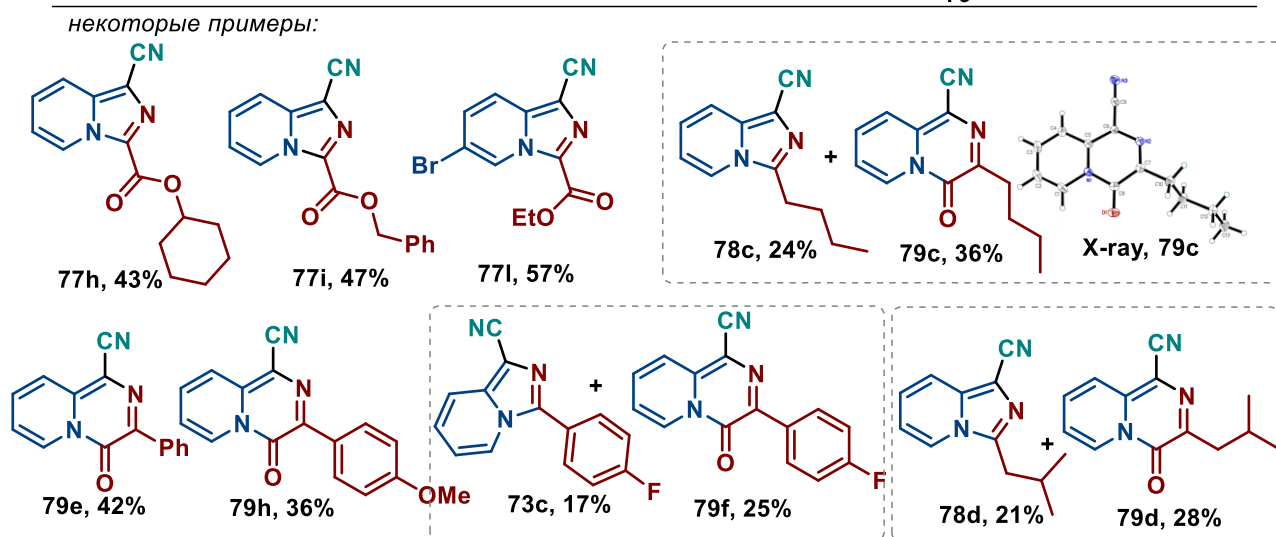
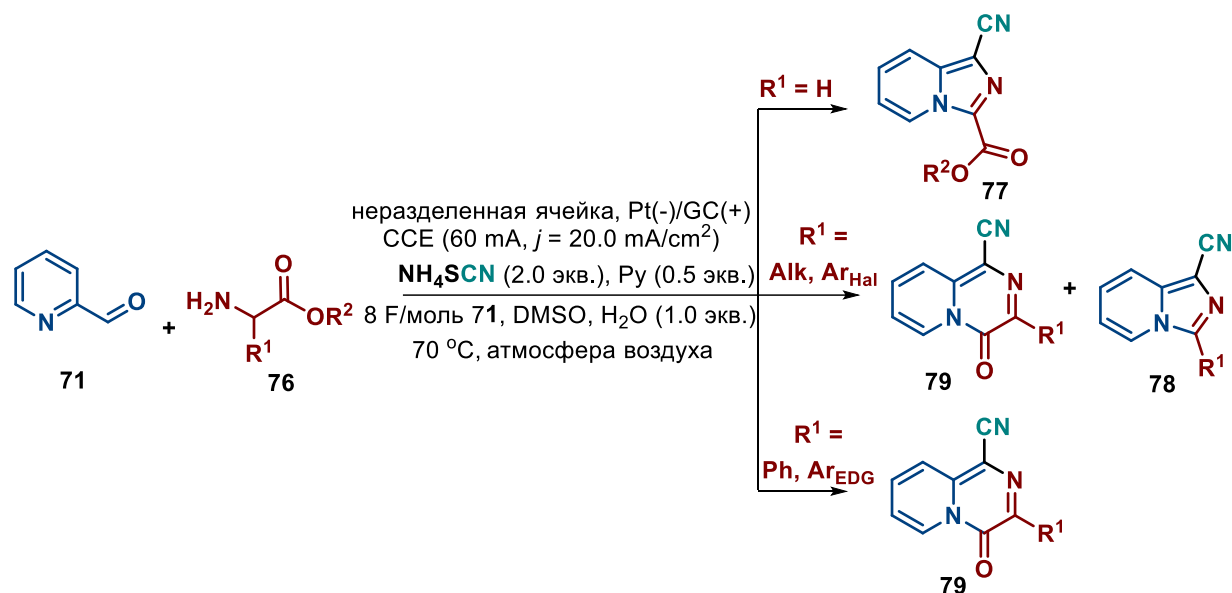
Схема 4.7. Контрольные эксперименты, подтверждающие механизм электрохимического цианирования/окисления.



Показано, что в качестве источника RCH_2NH_2 фрагмента возможно использовать не только бензиламина, но и эфиры аминокислот. Открыт процесс цианирования/аннелирования с *in situ* генерацией цианид-иона из NH_4SCN и многостадийным окислительным конструированием CN-функционализированных гетероциклов **77-79** из легкодоступных α -аминоэфиров **76** и пиридин-2-карбальдегидов **71** (Схема 4.8). В зависимости от природы α -аминоэфира **76** были получены 1-циано-имидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилаты **77**, 3-алкил- и 3-арил-имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилы **78**, а также впервые описанные 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазин-1-карбонитрилы **79**. Успех обнаруженного электрохимического синтеза

основан на успешном сочетании двух анодных процессов: окисления аниона SCN до аниона CN и окисления связей C-N до связей C=N при построении гетероцикла.

Схема 4.8. Электрохимический синтез 1-циано-имидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилатов **77**, 3-алкил- и 3-арил-имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилов **78** и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазин-1-карбонитрилов **79**.

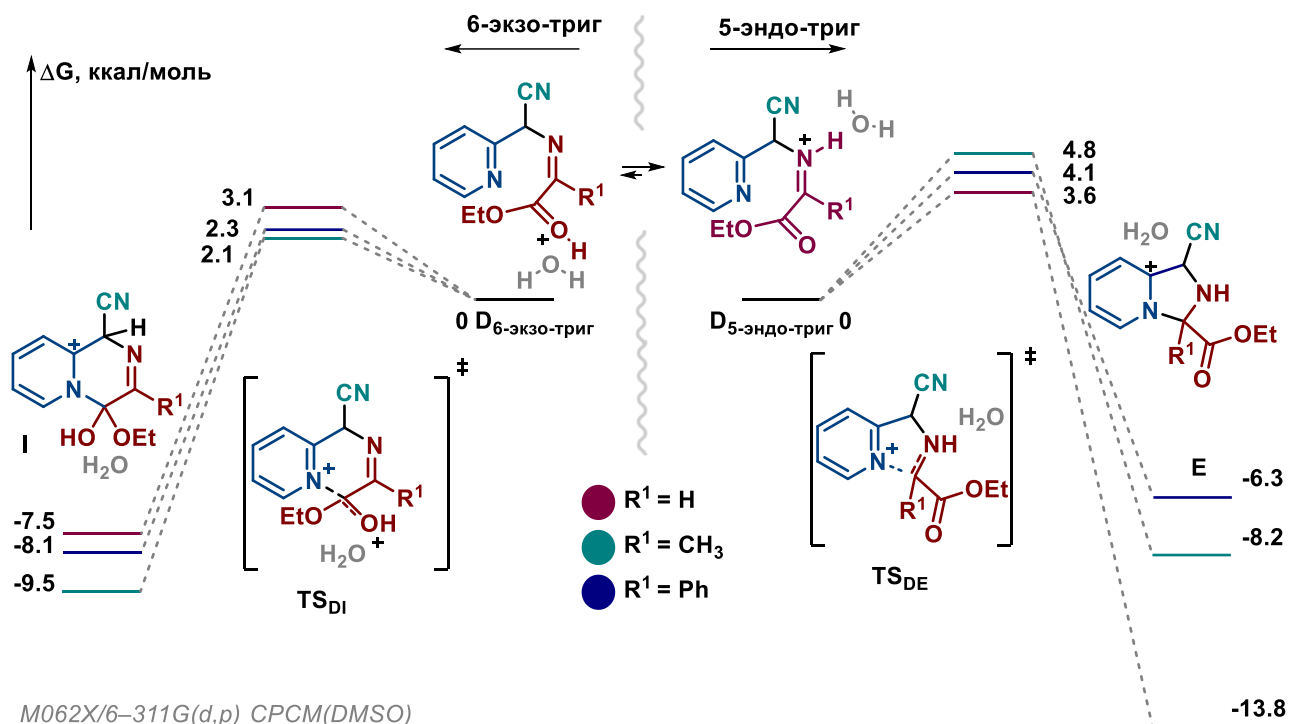


Образование двух различных гетероциклов - имидазо[1,5-*a*]пиридинов и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазинов в зависимости от природы заместителя R^1 может быть объяснено двумя возможными направлениями нуклеофильной атаки атома азота пиридина: на атом углерода связи C=N (путь I, 5-эндо-триг) и группы C(O)OR (путь II, 6-экзо-триг) в интермедиате **D** (Схема 4.9). Интермедиат **D** может существовать в двух протонированных формах **D**_{6-экзо-триг} и **D**_{5-эндо-триг}, соответствующих предпочтительным путям циклизации. Расчеты показали, что циклизация по 5-эндо-триг пути термодинамически и кинетически более благоприятна при $R^1=H$. Замена H на метильную или фенильную группу снижает общий энергетический выигрыш стадии 5-эндо-триг циклизации и увеличивает барьеры активации. Эта тенденция может быть объяснена снижением электрофильности атома углерода связи C=N в результате электронодонорного эффекта алкилов или сопряжения с арилами. Следует отметить, что, согласно первоначальному варианту правила Болдуина, 5-эндо-триг-

циклизация является неблагоприятным процессом. Однако, в нашем случае требуемое сильное искажение углов связей и расстояний может быть достигнуто благодаря термодинамическому характеру процесса (температура реакции 70 °С) и механизму нуклеофильной циклизации при содействии электрофила. Противоположная тенденция наблюдается при 6-экзо-триг циклизации: интермедиат **I** с $R^1=H$ имеет самый высокий барьер активации для 6-экзо-триг циклизации среди трех рассматриваемых заместителей.

Таким образом, для интермедиата **D** с $R^1=H$ термодинамически более благоприятной является 5-эндо-триг циклизация, а 6-экзо-триг - менее благоприятной, чем для других заместителей, что приводит к селективному образованию 1-циано-имидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилатов **77**. Для алкильных или арильных заместителей R^1 относительно возможны оба пути циклизации, приводящие к 3-алкил- и 3-арил-имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилам **78** и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазин-1-карбонитрилам **79**.

Схема 4.9 Электрохимический синтез CN-гетероциклов. Влияние заместителей на стадии 5-эндо-триг ($D \rightarrow E$) и 6-экзо-триг ($D \rightarrow I$) циклизации.



4.4 Фунгицидная активность полученных пяти- и шестичленных гетероциклических соединений.

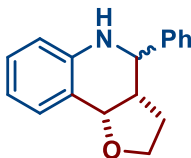
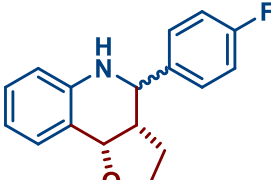
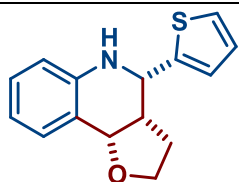
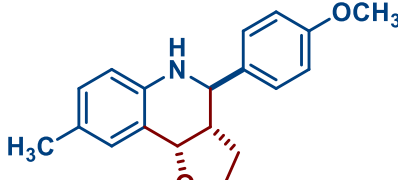
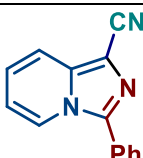
Современное сельское хозяйство невозможно представить без применения химических средств защиты растений. Фитопатогены, такие как грибы и оомицеты, бактерии, насекомые, нематоды, могут значительно снижать урожай, его качество и угрожать продовольственной безопасности страны. Актуальность разработки новых химических средств защиты растений обусловлена постоянно вырабатывающейся резистентностью к используемым агропрепаратам у фитопатогенных микроорганизмов и, как следствие, низкой эффективностью их применения, а также дороговизной импортных препаратов.

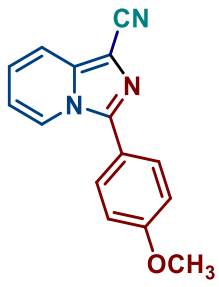
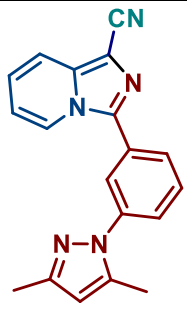
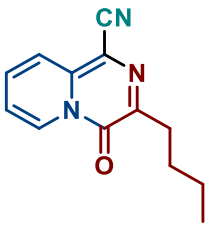
Полученные в работе гетероциклические соединения были протестированы на фунгицидную активность против патогенных грибов различных таксономических классов, которые наносят большой ущерб сельскому хозяйству и растениеводству: *Venturia inaequalis*

(*V.i.*), *Rhizoctonia solani* (*R.s.*), *Fusarium oxysporum* (*F.o.*), *Fusarium moniliforme* (*F.m.*), *Bipolaris sorokiniana* (*B.s.*), и *Sclerotinia sclerotiorum* (*S.s.*). В качестве препарата сравнения использовался коммерчески доступный фунгицид триадимефон. В таблице 4.1 представлены наиболее активные представители всех исследованных классов.

Фунгицидная активность, превышающая активность триадимефона по отношению к *V.i.*, *R.s.* и *B.s.*, была обнаружена у тетрагидрохинолинов **69a**, **69e**, **69f**, **69j**. Сравнимую активность показали 1-циано-имидазо[1,5-*a*]пиридины **77a**, **77d**, **77p**. Среди протестированных 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пирозин-1-карбонитрилов соединение **79c** продемонстрировало наилучшую фунгицидную активность, будучи наиболее эффективным против четырех из шести протестированных грибов (*Venturia inaequalis* (*V.i.*), *Rhizoctonia solani* (*R.s.*) *Fusarium oxysporum* (*F.o.*) и *Bipolaris sorokiniana* (*B.s.*). Полученные результаты демонстрируют перспективность данных классов соединений для дальнейшей разработки на их основе химических средств защиты растений.

Таблица 4.1. Ингибирование роста мицелия грибов полученными в работе гетероциклическими соединениями.^[a]

№	Соединение	Ингибирование роста мицелия, % (C = 30 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		46	95	30	57	50	19
2		71	100	44	59	69	31
3		51	96	51	59	45	21
4		61	100	38	56	49	23
5		81	100	71	81	56	23
6		74	64	44	54	66	72
7		74	73	44	49	69	48

№	Соединение	Ингибирование роста мицелия, % (C = 30 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>
8		71	78	47	51	54	26
9		52	51	59	49	64	23
10		69	84	83	63	56	34
11	триадимефон	41	43	77	87	44	61

^[a] Значения, выделенные жирным шрифтом, указывают на активность, превосходящую активность триадимефона

ВЫВОДЫ

1. Создано новое научное направление в области построения связей углерод-углерод и углерод-гетероатом, основанное на окислительных процессах с участием базовых окислительных систем различной природы – ацилпероксидов и электрического тока. Определены фундаментальные принципы этих процессов: При окислении ацилпероксидами образование новой связи между органическими компонентами происходит либо в результате переноса электронов от субстрата к окислителю без образования выраженного электрон-дефицитного интермедиата, либо через генерацию высоковалентного металлокомплексного интермедиата при взаимодействии металла с пероксидом. Электрический ток в результате анодных процессов, напротив, инициирует формирование из субстрата электрон-дефицитного интермедиата, участвующего в построении новых химических связей через взаимодействие с другими компонентами системы.

2. Разработанные синтетические методы демонстрируют высокую эффективность с точки зрения атомной экономичности и минимизации числа экспериментальных стадий при формировании новых связей C-C и C-гетероатом.

3. Предложена методология синтеза циклических ацилпероксидов на основе взаимодействия кетоэфиров с пероксидом водорода с вовлечением в реакции пероксидирования сложноэфирной группы. Обнаружены стереоэлектронные особенности строения циклических и ациклических ацилпероксидов, определяющие возможность их синтеза. Впервые получены стабильные 5- и 6-членные интермедиаты Криге – $\beta(\gamma)$ -гидрокси- $\beta(\gamma)$ -пероксилактоны, и их гидропероксидные аналоги - $\beta(\gamma)$ -гидроперокси- $\beta(\gamma)$ -пероксилактоны. Ранее считалось, что соединения такого строения неустойчивы и претерпевают перегруппировку Байера-Виллигера.

4. Разработан подход к синтезу ранее неизвестных классов органических пероксидов - β -гидроперокси- β -пероксилактонов и γ -гидроперокси- γ -пероксилактонов (предшественников стабильных циклических интермедиатов Криге реакции Байера-Виллигера), из кетоэфиров или производных их енолов и пероксида водорода. Несмотря на возможность протекания побочных процессов окисления и перегруппировок, созданные методы позволили получить широкий ряд $\beta(\gamma)$ -гидроперокси- $\beta(\gamma)$ -пероксилактонов с высокими выходами. Разработан метод, обеспечивающий доступ к $\beta(\gamma)$ -гидрокси- $\beta(\gamma)$ -пероксилактонам, заключающийся в селективном восстановлении трифенилфосфином гидроперокси группы $\beta(\gamma)$ -гидроперокси- $\beta(\gamma)$ -пероксилактонов в присутствии эндоциклического O-O фрагмента.

5. Показано, что спирты могут вступать в трёхкомпонентную циклизацию с β -кетоэфирами и пероксидом водорода, приводя к образованию нового класса пероксидов – β -алкокси- β -пероксилактонов.

6. Создан концептуально новый подход к процессам окислительного сочетания. Открыто нестандартное окислительное C–O сочетание, в котором диацилпероксид выступает одновременно в роли окислителя и O-компонента; процесс осуществлен на примере сочетания диацилпероксидов с β -дикарбонильными и *N*-гетероциклическими соединениями, простыми эфирами, кетонами, алканами и бороновыми кислотами.

7. Выявлены нестандартные способы активации органических пероксидов в окислительных процессах: использование солей лантанидов или фторированных спиртов способствует селективному образованию новой C–O связи.

8. Обнаружен процесс функционализации $C(sp^3)$ -H связей диацилпероксидами с использованием соединений никеля в качестве катализатора. Показано, что взаимодействие

диацилпероксида с никелем (II) приводит к образованию комплексов Ni(III), в которых один из карбоксилатных фрагментов пероксида сохраняет радикальный характер (т.е. карбоксилатный радикал выступает в роли «лиганда»), поэтому способен отрывать атом водорода от С-Н связей. На основе обнаруженного процесса разработан метод α -ацилоксилирования простых эфиров, кетонов и алканов.

9. Разработан метод Pd-катализируемого кросс-сочетания между С-нуклеофилами (арилбороновыми кислотами) и О-электрофилами (диацилпероксидами). В отличие от реакции Чан-Лама, где используются О-нуклеофилы и дополнительные окислители, или реакции Бухвальда-Хартвига, где О-нуклеофилы реагируют с С-электрофилами, разработанный подход позволяет образовывать С-О связь путём «обратного» сочетания С-нуклеофила с О-электрофилом, что является значительным отступлением от существующих стратегий. Ключевая особенность обнаруженного процесса заключается в образовании бидентантного карбоксилатного комплекса Pd(IV) при взаимодействии с диацилпероксидами.

10. Созданы методы ацилоксилирования, перфторалкилирования и оксигалогенирования дикарбонильных соединений, ацетатов енолов и алкенов с участием электрического тока. Разработанные процессы создания новых связей С-С и С-гетероатом осуществляются в гальваностатическом режиме в конструктивно простой неразделенной двухэлектродной ячейке.

11. Разработаны методы синтеза 5- и 6-членных *N*-гетероциклических соединений (тетрагидрохинолинов, имидазолов, 1-циано-имидазо[1,5-*a*]пиридинов, и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пирозин-1-карбонитрилов) из доступных С-Н соединений с участием электрического тока, протекающие через окислительные многостадийные процессы с высокой селективностью, несмотря на множество возможных процессов в неразделенной электрохимической ячейке.

12. Обнаружено, что активные цианирующие частицы могут быть сгенерированы из неорганических тиоцианатов с помощью электрического тока и использованы в электросинтезе цианированных гетероциклических соединений. Этот процесс уникален, поскольку ранее неорганические тиоцианаты, как правило, использовались в процессах электрохимического тиоцианирования. Предложенная методика цианирования, использующая тиоцианаты как менее токсичные и более доступные реагенты по сравнению с традиционными цианидами, характеризуется высокой технологичностью и экологической безопасностью, что открывает широкие возможности для её применения в химической технологии.

13. Показано, что лидерные синтезированные гетероциклические соединения обладают выраженным фунгицидным действием против различных грибковых возбудителей болезней растений. По своей активности они существенно превосходят коммерческий препарат триадимефон, что открывает перспективы их практического применения в качестве эффективных средств защиты сельскохозяйственных культур от грибковых заболеваний.

14. Предложенный комплекс методов синтеза органических пероксидов демонстрирует высокий потенциал для модернизации технологических процессов в области получения инициаторов полимеризации и кросс-сшивающих агентов.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

Обзоры:

1. Vil' V. A., Yaremenko I. A., Ilovaisky A. I., Terent'ev A. O. Synthetic strategies for peroxide ring construction in artemisinin // *Molecules* – **2017**. – V. 22. – I. 1 – P. 117.
2. Vil' V.A., Bityukov O.V., Terent'ev A.O. 38.11 Acyclic geminal bisperoxides // *Sci. Synthesis*. – **2019**. – V. 3. – P. 383.
3. Barsegyan Y.A., Vil' V.A. Malonyl peroxides in organic synthesis // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2019**. – T. 55. – I. 11. – P. 1035-1037.
4. Vil' V.A., Terent'ev A.O., Mulina O.M. Bioactive natural and synthetic peroxides for the treatment of helminth and protozoan pathogens: synthesis and properties // *Curr. Top. Med. Chem.* – **2019**. – V. 19. – P. 1201-1225.
5. Radulov P.S., Vil' V.A. Metal-based Lewis acids in the synthesis of cyclic organic peroxides // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2020**. – V. 56. – P. 299-301. [Khim. Geterotsikl. Soedin. – 2020. – V. 56. – P. 299.]
6. Barsegyan Y.A., Vil' V.A., Tomkinson N.C.O., Terent'ev A.O. 38.12 Product Class 12: Cyclic diacyl peroxides // *Sci. Synthesis*. – **2022**. – V. 38. – P. 221.
7. БИТЮКОВ О.В., ВИЛЬ В.А., ТЕРЕНТЬЕВ А.О. Синтез ациклических геминальных биспероксидов // *Ж. Орг. Х.* – **2021**. – Т. 57. – № 6. – С. 757–787.
8. Grishin S. S., Mulina O. M., Lv L., Vil' V. A., Li Zh., Terent'ev A. O. Ethers as building blocks for the synthesis and modification of N-heterocycles // *Asian J. Org. Chem.* – **2024**. – e202400456.

Статьи в рецензируемых журналах:

9. Terent'ev A. O., Vil' V. A., Mulina O. M., Pivnitsky K. K., Nikishin G. I. A convenient synthesis of cyclopropane malonyl peroxide // *Mend. Comm.* – **2014**. – V. 24. – I. 6 – P. 345.
10. Terent'ev A. O., Vil' V. A., Nikishin G. I., Adam W. Lanthanide-catalyzed oxidative C–O coupling of 1,3-dicarbonyl compounds with diacyl peroxides // *Synlett* – **2015**. – V. 26. – I. 6 – P. 802–806.
11. Lapitskaya M. A., Vil' V. A., Daeva E. D., Terent'ev A. O., Pivnitsky K. K. Alcoholysis of malonyl peroxides to give peracids // *Mend. Comm.* – **2016**. – V. 26. – I. 1 – P. 14–15.
12. Terent'ev A. O., Vil' V. A., Gorlov E. S., Nikishin G. I., Pivnitsky K. K., Adam W. Lanthanide-catalyzed oxyfunctionalization of 1,3-diketones, acetoacetic esters, and malonates by oxidative C–O coupling with malonyl peroxides // *J. Org. Chem.* – **2016**. – V. 81. – I. 3 – P. 810–823.
13. Lapitskaya M.A., Vil' V.A., Vasil'eva L.L., Daeva E.D., Terent'ev A.O., Pivnitsky K.K. Spontaneous reaction of malonyl peroxides with methanol // *Mendeleev Commun.* – **2017**. – V. 27. – I. 3. – P. 243-245.
14. Terent'ev A. O., Vil' V. A., Gorlov E. S., Rusina O. N., Korlyukov A. A., Nikishin G. I., Adam W. Selective oxidative coupling of 3H-pyrazol-3-ones, isoxazol-5(2H)-ones, pyrazolidine-3,5-diones, and barbituric acids with malonyl peroxides: an effective C–O functionalization // *ChemistrySelect*. – **2017**. – V. 2. – I. 11 – P. 3334–3341.
15. Vil' V.A., Gomes, G. d. P., Bityukov O.V., Lyssenko K.A., Nikishin G.I., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. Interrupted Baeyer–Villiger rearrangement: Building a stereoelectronic trap for the Criegee intermediate // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2018**. – V. 130. – I. 13. – P. 3430-3434.

16. Lapitskaya M.A., Vil' V.A., Daeva E.D., Terent'ev A.O., Pivnitsky K.K. Dimethylmalonoyl peroxide – the neglected lowest homologue: simple synthesis and high reactivity // *Mendeleev Commun.* – **2018**. – V. 28. – I. 5. – P. 505-507.
17. Vil' V.A., Gomes G.d.P., Ekimova M.V., Lyssenko K.A., Syroeshkin M.A., Nikishin G.I., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. Five roads that converge at the cyclic peroxy-Criegee intermediates: BF₃-catalyzed synthesis of β -hydroperoxy- β -peroxylactones // *J. Org. Chem.* – **2018**. – V. 83. – I. 21. – P. 13427–13445.
18. Bityukov O.V., Vil' V.A., Merkulova V.M., Nikishin G.I., Terent'ev A.O. Silica gel catalyzed oxidative C–O coupling of β -dicarbonyl compounds with malonyl peroxides in solvent-free conditions // *Pure Appl. Chem.* – **2018**. – V. 90. – I. 1 – P. 7-20.
19. Bityukov O.V., Vil' V.A., Lukashin N.V., Cherednichenko A.G., Nikishin G.I., Terent'ev A.O. Solvent-free silica gel mediated decarboxylation of C–O coupling products of β -diketones and β -oxo esters with malonyl peroxides // *Mendeleev Commun.* – **2018**. – V. 29. – I. 1 – P. 55-56.
20. Vil' V.A., Gorlov E.S., Bityukov O.V., Krylov I.B., Nikishin G.I., Pivnitsky K.K., Terent'ev A.O. Oxidative C–O coupling as a new idea in the 'click-like chemistry': malonyl peroxides for the conjugation of two molecules // *Mendeleev Commun.* – **2019**. – V. 29. – I. 2. – P. 132-134.
21. Vil' V.A., Barsegyan Y.A., Barsukov D.V., Korlyukov A.A., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. Peroxycarbenium ions as the "gatekeepers" in reaction design: assistance from inverse α -effect in three-component β -alkoxy- β -peroxylactones synthesis // *Chem. Eur. J.* – **2019**. – I. 25. – P. 14460-14468.
22. Bityukov O.V., Matveeva O.K., Vil' V.A., Kokorekin V.A., Nikishin G.I., Terent'ev A.O. Electrochemically induced intermolecular cross-dehydrogenative C–O coupling of β -diketones and β -ketoesters with carboxylic acids // *J. Org. Chem.* – **2019**. – V. 84. – I. 3. – P. 1448–1460.
23. Vil' V.A., Barsegyan Y.A., Kuhn L., Ekimova M.V., Semenov E.A., Korlyukov A.A., Terent'ev A.O., Alabugin I.V. Synthesis of unstrained Criegee intermediates: inverse α -effect and other protective stereoelectronic forces can stop Baeyer–Villiger rearrangement of γ -hydroperoxy- γ -peroxylactones // *Chem. Sci.*, – **2020**. – T. 11. – I. 20. – P. 5313–5322.
24. Vil' V.A., Grishin S. S., Baberkina E.P., Kostyagina V.A., Kovalenko A.E., Terent'ev A.O. Radical addition of tetrahydrofuran to imines assisted by tert-butyl hydroperoxide // *Tetrahedron Lett.* – **2020**. – V. 61. – P. 152150.
25. Bityukov O.V., Vil' V.A., Nikishin G.I., Terent'ev A.O. Alkene, bromide, and ROH – How to achieve selectivity? Electrochemical synthesis of bromohydrins and their ethers // *Adv. Synth. Catal.* – **2021**. – V. 363. – P. 3070-3078.
26. Vil' V.A., Merkulova V.M., Ilovaisky A.I., Paveliev S.A., Nikishin G.I., Terent'ev A.O. Electrochemical synthesis of fluorinated ketones from enol acetates and sodium perfluoroalkyl sulfinates // *Org. Lett.* – **2021**. – V. 23. – I. 13. – P. 5107–5112.
27. Kuhn L., Vil' V.A., Barsegyan Y.A., Terent'ev A.O., Alabugin I.V. Carboxylate as a non-innocent L-ligand: computational and experimental search for metal-bound carboxylate radicals // *Org. Lett.* – **2022**. – V. 24. – I. 21. – P. 3817-3822.
28. Vil' V.A., Grishin S.S., Baberkina E.P., Alekseenko A.L., Glinushkin A.P., Kovalenko A.E., Terent'ev A.O. Electrochemical synthesis of tetrahydroquinolines from imines and cyclic ethers via oxidation/aza-Diels-Alder cycloaddition // *Adv. Synth. Catal.* – **2022**. – V. 364. – P. 1098-1108
29. Vil' V.A., Grishin S.S., Terent'ev A.O. Electrochemically induced synthesis of imidazoles from vinyl azides and benzyl amines // *Molecules*. – **2022**. – V. 27. – P. 7721.

30. Vil' V.A., Barsegyan Y.A., Kuhn L., Terent'ev A.O., Alabugin I.V. Creating, preserving, and directing carboxylate radicals in Ni-catalyzed Csp³-H acyloxylation of ethers, ketones, and alkanes with diacyl peroxides // *Organometallics*. – **2023**. – V. 42. – I. 18. – P. 2598-2612.
31. Grishin S.S., Mulina O.M., Vil' V.A., Terent'ev A.O. Electrochemical synthesis of CN-substituted imidazo[1,5-*a*]pyridines *via* cascade process using NH₄SCN as both electrolyte and non-trivial cyanating agent // *Org. Chem. Front.* – **2024**. – V. 11. – P. 327-335.
32. Grishin S.S., Ustyuzhanin A.O., Vil' V.A., Terent'ev A.O. Electrochemically mediated synthesis of cyanated heterocycles from α -amino esters, pyridine-2-carbaldehydes and NH₄SCN as cyano group source // *Chem. A. Eur. J.* – **2025**. – e202404051.
33. Vil' V.A., Barsegyan Y.A., Chabuka B.K., Il'ovaisky A.I., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. Pd-catalyzed C-O bond formation: Coupling of aryl boronic acids with O-electrophiles // *ACS Catalysis*. – **2025**. – V. 15. – I. 5. – P. 3636-3646.

Патенты на изобретения:

1. Патент РФ 2557553. Способ получения циклопропилмалонил пероксида. Терентьев А.О., Виль В.А., Мулина О.М., Иловайский А.И. – № 2014129592/04 (047694); заявлено 18.07.2014; опубликовано 27.07.2015 Бюл. 21.
2. Патент РФ 2649146. Способ получения ацилоксизамещенных барбитуровых кислот. Терентьев А.О., Виль В.А., Битюков О.В., Горлов Е.С. – № 2017128551 заявлено 10.08.2017; опубликовано 30.03.2018. Бюл. 10.
3. Патент РФ 2752940. Способ получения замещенных 5-гидроперокси-5-алкил-1,2-диоксолан-3-онов. Барсегян Я.А., Виль В.А., Терентьев А.О. – № 2020141057 заявлено 14.12.2020; опубликовано 11.08.2021. Бюл. 23.
4. Патент РФ 2784323. Электрохимический способ получения производных тетрагидрохинолина, применение их в качестве фунгицидных средств и фунгицидные композиции на их основе. Виль В.А., Гришин С.С., Баберкина Е.П., Алексеенко А.Л., Глинушкин А.П., Коваленко А.Е., Терентьев А.О. – № 2022103403 заявлено 10.02.2022, опубликовано 21.11.2022. Бюл. 33.

Материалы конференции и прочие публикации:

По материалам работы опубликовано 30 тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях, конгрессах и симпозиумах (подробный список представлен в диссертации).