

ФИО соискателя Лопатьева Елена Романовна

Название диссертации *N- и O-центрированные радикалы в реакциях СН-окисления, окислительного сочетания и присоединения к С=С связям*

Шифр специальности –1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

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

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института

<http://zioc.ru/>

18 марта 2025 года

Дата приема к защите

24 марта 2025 года

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

31 марта 2025 года

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



на правах рукописи

Лопатьева Елена Романовна

***N*- И *O*-ЦЕНТРИРОВАННЫЕ РАДИКАЛЫ В РЕАКЦИЯХ СН-
ОКИСЛЕНИЯ, ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СОЧЕТАНИЯ И
ПРИСОЕДИНЕНИЯ К С=C СВЯЗЯМ**

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата 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 РУКОВОДИТЕЛЬ

Крылов Игорь Борисович,

кандидат химических наук, старший научный сотрудник
Лаборатории исследования гомолитических реакций
№13 ФГБУН Института органической химии им. Н.Д.
Зелинского РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ

Трофимов Алексей Владиславович,

доктор химических наук, заведующий Лабораторией
фото- и хемилюминесцентных процессов ФГБУН
Института биохимической физики им. Н.М. Эммануэля
РАН

Чусов Денис Александрович,

доктор химических наук, заведующий Лабораторией
эффективного катализа №103 ФГБУН Института
элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова
РАН

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Федеральный исследовательский центр Институт
катализа им. Г. К. Борескова Сибирского отделения
Российской академии наук.

Защита диссертации состоится «4» июня 2025 г. в 11⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета
24.1.092.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте
органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

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

Автореферат разослан «___» _____ 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
24.1.092.01 ИОХ РАН
доктор химических наук

Г.А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Диссертационная работа направлена на поиск новых селективных реакций СН-окисления, окислительного сочетания и присоединения к С=C связям с участием *N*-, *O*- и *N,O*-центрированных радикалов.

Реакции с участием *N*-, *O*- и *N,O*-центрированных радикалов представляют собой эффективные методы для функционализации органических соединений, обеспечивающие введение важных структурных элементов – азидных, пероксильных и гидроксилминовых групп. Перспективность синтетического применения этих радикалов обусловлена широким профилем их реакционной способности. Они могут выступать акцепторами атома водорода, тем самым служа эффективными катализаторами в процессах радикального цепного аэробного окисления и окислительного сочетания. Также они могут играть роль перехватчиков *C*-центрированных радикалов с образованием продуктов С–О и С–N сочетания. Кроме того, они способны присоединяться к алкенам с образованием продуктов радикальной дифункционализации.

Существующие реакции СН-окисления и окислительного сочетания с использованием *N*-, *O*- и *N,O*-центрированных радикалов зачастую требуют для их генерации повышенных температур, УФ-излучения или использования окислителей на основе солей переходных металлов. Целью настоящей диссертационной работы стала разработка новых селективных процессов с участием *N*-, *O*- и *N,O*-центрированных радикалов с использованием экологичных окислительных систем, не содержащих солей переходных металлов.

Разработка окислительных систем для проведения селективных радикальных процессов требует глубокого понимания процессов накопления и превращений радикалов. В настоящей работе на примере фталимид-*N*-оксильного радикала (PINO) проведено исследование факторов, влияющих на стабильность и концентрацию радикала, генерируемого в условиях фотокатализа или с использованием химических окислителей. Выбор фталимид-*N*-оксильного радикала в качестве модельной молекулы обусловлен его высокой значимостью как органокатализатора в реакциях радикального цепного окисления и окислительного сочетания, ценностью фрагмента фталимид-*N*-оксила для дальнейших синтетических превращений, а также доступностью его предшественника – *N*-гидроксифталимида (NHPI).

Наряду с традиционными методами генерирования *O*- и *N,O*-центрированных радикалов при помощи стехиометрических окислителей в последние годы активно развиваются фотохимические подходы, использующие возобновляемую энергию света для генерирования радикалов. Особенно привлекательным является гетерогенный фотокатализ. Гетерогенные фотокатализаторы доступны, не токсичны и могут быть повторно использованы, что отвечает принципам зеленой химии и устойчивого развития. К недостаткам гетерогенного фотокатализа относят низкую эффективность и низкую активность в видимом свете. Для решения этих проблем в настоящем диссертационном исследовании была разработана новая фотокаталитическая система *N*-гидроксифталимид/TiO₂, объединяющая гетерогенный фотокатализ на TiO₂ и гомогенный органокатализ парой NHPI/PINO.

Присоединение *N*- и *N,O*-центрированных радикалов к алкенам – это один из наиболее атом-эффективных подходов к созданию новых связей С–О или С–N. Он позволяет вводить в молекулу сразу две функциональные группы за одну стадию. Как правило, в реакциях радикальной дифункционализации алкенов используют только один тип радикалов, способных присоединяться к двойным связям, поскольку при введении двух радикалов процесс протекает неселективно с

образованием нескольких продуктов. В настоящей диссертационной работе найдены условия для селективной дифункционализации алкенов путем присоединения двух различных реакционноспособных радикалов.

Цель работы. Разработка фотокаталитической системы на основе оксида титана и предшественников *O*-центрированных радикалов для проведения селективных реакций под действием видимого света. Разработка атом-эффективных реакций окислительной CН-функционализации и дифункционализации алкенов с введением фрагментов *N*- и *O*-центрированных радикалов. Определение механизмов окислительного сочетания CН-субстратов с *N*-гидроксифталимидом и установление путей превращения фталимид-*N*-оксильного радикала.

Научная новизна и практическая значимость работы. При помощи комплекса физико-химических методов анализа, включающих ИК спектроскопию, ЯМР и ЭПР мониторинг, определены основные параметры, влияющие на стабильность фталимид-*N*-оксильного радикала: концентрация радикала, кислотно-основные свойства среды, наличие следов воды и образование оксидов азота. Установлены оптимальные условия для генерации растворов PINO высокой концентрации, которые могут быть использованы для реакций окислительного сочетания. Показано, что реакции окислительного сочетания с *N*-гидроксифталимидом, обычно протекающие по радикальному механизму через отщепление радикалом PINO атома водорода от наиболее слабой C–H связи, в системе *t*-BuOOH/Bu₄NI в диметилацетамиде проходят по ионному механизму и затрагивают енолизуемые положения.

Предложена новая фотокаталитическая система *N*-гидроксифталимид/TiO₂, совмещающая гетерогенный фотокатализ и гомогенный органокатализ. Смешение органического компонента, *N*-гидроксифталимида, и гетерогенного фотокатализатора, TiO₂, приводит к появлению поглощения системой видимого света. Под действием видимого света на поверхности TiO₂ образуются каталитически активные фталимид-*N*-оксильные радикалы, которые способны переходить в раствор и участвовать в радикальных цепных процессах. Вследствие этого на один поглощенный фотокатализатором фотон может приходиться несколько молекул продукта, за счет чего достигается высокая эффективность фотокатализа. Наличие и гетерогенного фотокатализатора, и органокатализатора позволяет регулировать селективность получения различных продуктов за счет изменения соотношения компонентов фотокаталитической системы. Показано, что в фотокаталитической системе NHPI/TiO₂ радикал PINO генерируется в низкой концентрации, что оптимально для осуществления катализируемых NHPI/PINO реакций без перехвата C-центрированных радикалов фталимид-*N*-оксильным радикалом: реакций аэробного окисления алкиларенов, реакции окислительного сочетания простых эфиров с π-дефицитными гетероциклами и присоединения простых эфиров, алкиларенов и альдегидов к азодикарбоксилатам.

Осуществлено региоселективное присоединение азидных и *N*-оксильных радикалов к алкенам. Полученные продукты обладают высоким синтетическим потенциалом: они могут быть превращены в *O*-замещенные гидроксиламины, амины и могут быть использованы в реакциях клик-химии. Определено, что для протекания региоселективной дифункционализации алкенов при помощи *N*- и *N,O*-центрированных радикалов необходимо руководствоваться не только разницей в реакционной способности радикалов в отношении присоединения к C=C связям, но также обеспечить их одновременную генерацию и накопление одного из радикалов в высокой концентрации для селективного перехвата промежуточных углерод-центрированных радикалов.

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 10 статей в ведущих международных журналах и 12 тезисов докладов на всероссийских и международных научных конференциях.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2022), I и II Всероссийской конференции «Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты» (ИОХ РАН, Москва, 2021 и 2022), Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2022), VI международной научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2022), VI Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2022) (Екатеринбург, 2022), X Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2023), «VII Всероссийской научной молодежной школы-конференции «Химия под знаком СИГМА: исследования, инновации, технологии» (Омск, 2023), Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием)» (Нижний Новгород, 2023 и 2024), «Всероссийской научной школы-конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2024), Всероссийской конференции «Химия неопределенных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов» (Санкт-Петербург, 2024).

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 136 страницах и состоит из введения, обзора литературы «*N*-окисильные радикалы в окислительном C–O сочетании и присоединении к C=C связям», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список включает 341 источник.

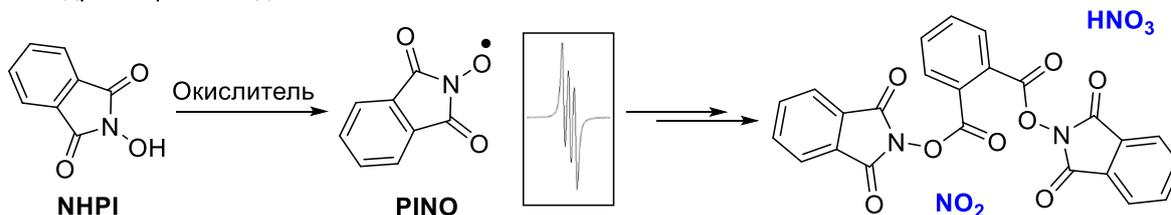
Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю с.н.с., к.х.н. Крылову Игорю Борисовичу и заведующему лабораторией чл.-корр. РАН Терентьеву Александру Олеговичу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

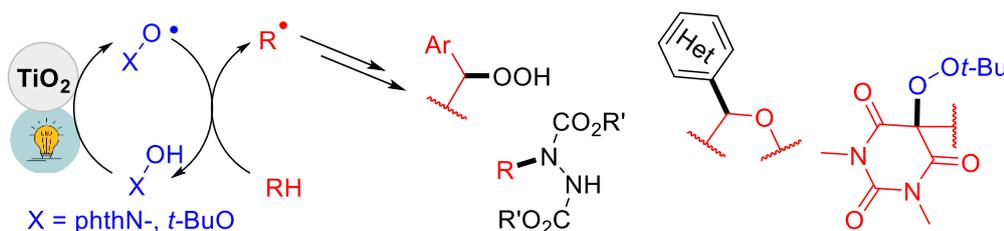
Содержание диссертационной работы представлено в трех главах (Схема 1). В главе 1 изучено накопление и превращения фталимид-*N*-окисильного радикала, а также установлены механизмы реакций окислительного сочетания NHPI с субстратами, содержащими бензильные и енолизуемые положения. Результаты этих исследований использованы для подбора оптимальных окислительных систем, обеспечивающих необходимые концентрации фталимид-*N*-окисильного радикала для целевых процессов, описанных в последующих главах. В главе 2 предложена новая фотокаталитическая система на основе оксида титана и *N*-гидроксифталимида и проиллюстрировано ее применение для реакций окислительного сочетания и CН-функционализации с участием *N,O*- и *O*-центрированных радикалов. Разработан метод генерирования пероксильных радикалов из органических гидропероксидов в условиях гетерогенного фотокатализа при облучении видимым светом и с его помощью осуществлен процесс CН-пероксидирования барбитуровых кислот. В главе 3 осуществлена селективная дифункционализация алкенов путем присоединения азидных и *N*-окисильных радикалов.

Схема 1. Общий план диссертационной работы

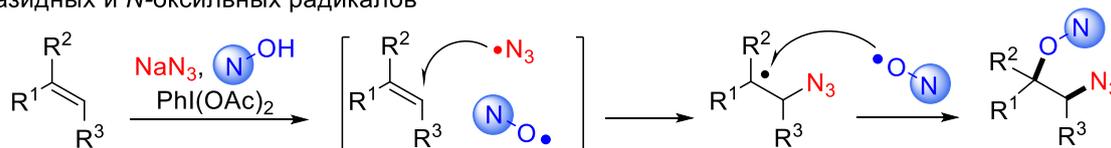
1. Исследование накопления и превращений фталимид-*N*-окисильного радикала в системе *N*-гидроксифталимид/окислитель



2. Фотокаталитическая система на основе TiO_2 и предшественников *O*-центрированных радикалов в процессах окислительной *CH*-функционализации и окислительного сочетания



3. Региоселективная дифункционализация $\text{C}=\text{C}$ связей алкенов путем присоединения азидных и *N*-окисильных радикалов



1. Исследование накопления и превращений фталимид-*N*-окисильного радикала в системе *N*-гидроксифталимид/окислитель.

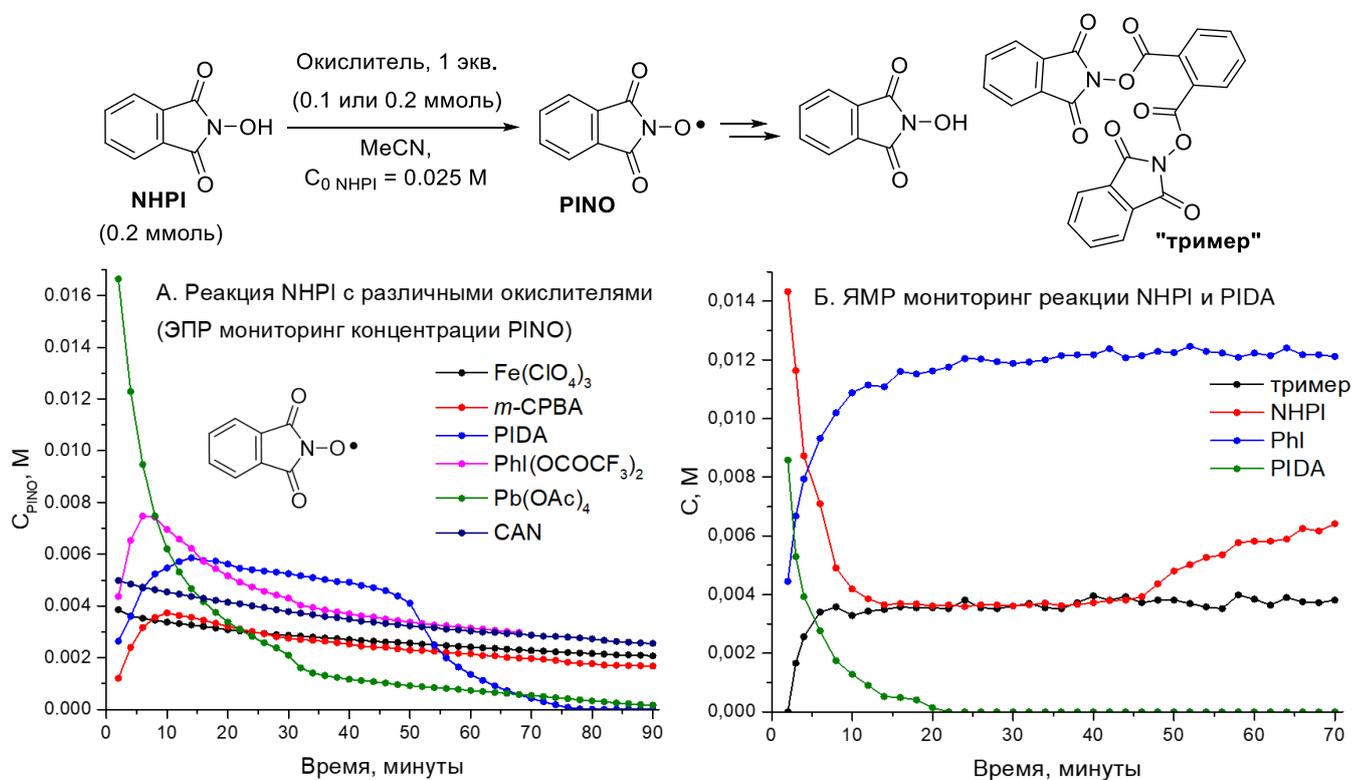
Фталимид-*N*-окисильные радикалы (PINO) являются ключевыми каталитически активными частицами во множестве процессов окисления и свободнорадикальной *CH*-функционализации, катализируемых *N*-гидроксифталимидом (NHPI). Несмотря на низкую цену и доступность NHPI, внедрению его как катализатора в промышленность препятствует его постепенная деградация в ходе реакции, что осложняет процесс его регенерации для повторного применения. Понимание путей саморазложения PINO важно для повышения эффективности реакций окислительного сочетания с *N*-гидроксифталимидом и разработки новых катализаторов с повышенной стабильностью. Исследования самораспада PINO активно ведутся с конца XX века, однако на настоящий момент не существует единого мнения относительно продуктов реакции, констант скоростей и механизма его распада. Кроме того, недостатком ранее опубликованных работ является отдаленность модельных кинетических исследований от условий, используемых в препаративной химии.

Чтобы заполнить пробел в этой области знаний, нами было проведено комплексное исследование распада PINO в условиях, максимально приближенных к применяемым для реакций окислительного сочетания с участием NHPI. Преимуществом нашего подхода в сравнении с ранее проведенными исследованиями является одновременное использование комплекса физико-химических методов анализа, таких как электронный парамагнитный резонанс (ЭПР), инфракрасная спектроскопия (ИК) и ядерный магнитный резонанс (ЯМР), для всестороннего исследования реакционных смесей в режиме реального времени.

На первом этапе работы при помощи ЭПР были определены концентрации фталимид-*N*-окисильного радикала, генерируемого под действием наиболее распространенных окислителей,

широко используемых для реакций окислительного C–O сочетания с *N*-гидроксиимидами (Схема 2, А). Было обнаружено, что наиболее высокий выход и наиболее высокая скорость генерирования фталимид-*N*-окисильного радикала наблюдается в случае использования $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. Самое продолжительное время жизни PINO достигается при помощи $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$ и *m*-CPBA. Гипervalентные соединения иода обеспечивают наиболее длительное существование высоких концентраций PINO, в связи с чем для дальнейших исследований был выбран окислитель $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (PIDA). Кроме того, в процессе реакции NHPI с PIDA не образуется осадков, а также отсутствуют ионы переходных металлов, которые затрудняют интерпретацию ЯМР спектров. По результатам ЯМР мониторинга (Схема 2, Б) определено, что бис(фталимидил)фталат, далее «тример», ранее отмечаемый как основной продукт распада PINO, образуется только в первые минуты реакции, когда концентрация PINO высока. Резкий распад PINO, начинающийся с 50-ой минуты, приводит к регенерации NHPI.

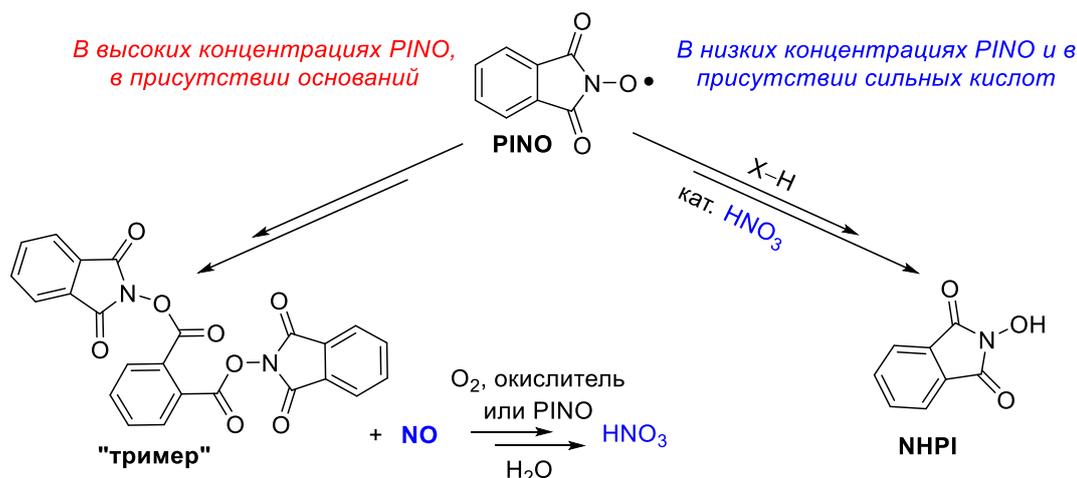
Схема 2. ЭПР и ЯМР мониторинги реакции NHPI с различными окислителями



Исследование влияния кислотно-основных свойств среды на распад PINO показало, что сильные кислоты, такие как трифторуксусная или HNO_3 , подавляют образование «тримера», и основным путем распада PINO становится окисление среды с регенерацией NHPI. Присутствие основания, например, пиридина, способствует увеличению выхода «тримера».

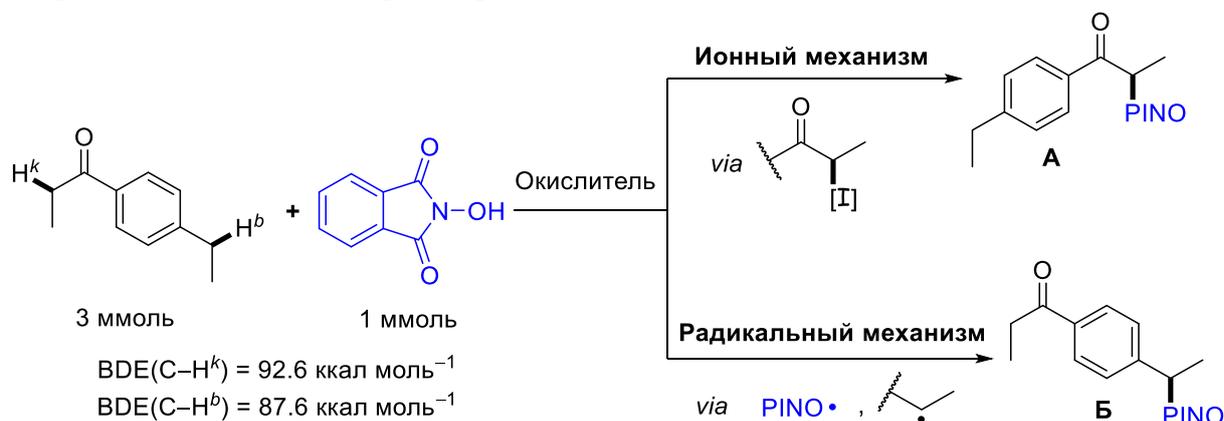
Полученные данные показывают, что распад PINO имеет сложный характер и протекает как минимум по двум маршрутам, приводящим к различным продуктам (Схема 3). Существование нескольких путей превращения PINO объясняет противоречия в литературе относительно порядка и скорости реакции. Так, в низких концентрациях, обычно используемых для кинетических измерений, PINO расходуется в основном на окисление среды с образованием исходного NHPI. Этот же процесс происходит в присутствии сильных кислот, таких как HNO_3 и TFA. Предположительно, сильная кислота усиливает окислительные свойства PINO, что приводит к его способности окислять растворитель или другие соединения, присутствующие в системе, с восстановлением NHPI.

Схема 3. Два пути превращений PINO.



Хотя образование PINO из NHPI под действием окислителей является экспериментально доказанным фактом, не все реакции окислительного сочетания с *N*-гидроксифталимидом проходят через образование фталимид-*N*-оксильного радикала, что было наглядно показано в настоящей работе. ЭПР исследования генерирования PINO в различных окислительных системах и различных растворителях, измерение кинетического изотопного эффекта и сравнение хемоселективности на примере модельной реакции NHPI с 4-этилпропиофеноном (Таблица 1) показали, что сочетание может проходить как по ионному механизму с образованием продукта А, так и по радикальному механизму с образованием продукта Б.

Таблица 1. Влияние окислительной системы на региоселективность реакции между *N*-гидроксифталимидом и 4-этилпропиофеноном



№	Окислительная система	Выход А ^a , %	Выход Б ^a , %
1	Bu_4NI (0.1 ммоль), <i>t</i> -BuOOH в декане (1 ммоль), ДМАА, 100 °С, 2 ч	66	— ^b
2	Bu_4NI (0.2 ммоль), <i>t</i> -BuOOH водн. (2 ммоль), MeCN, 100°С, 2 ч	27	16
3	<i>t</i> -BuOO <i>t</i> -Bu (2 ммоль), PhH, 150 °С, 3 ч	—	42
4	$(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (2 ммоль), ацетон– H_2O , 25 °С, 0.5 ч	—	27
5	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1 ммоль), CH_2Cl_2 , 25 °С, 4 ч	—	42

^a Выходы рассчитаны на основании данных ¹H ЯМР с использованием $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$ в качестве внутреннего стандарта; ^b «—» означает по данным ¹H ЯМР не обнаружено. BDE рассчитаны по методу CBS-QB3.

Так, енолизуемое α -положение к карбонильной группе (H^k) более предпочтительно реагирует с иод-содержащими электрофилами, образующимися в системе $Bu_4NI/t-BuOOH$ в диметилацетамиде (ДМАА, опыт 1). Вероятно, получаемые интермедиаты с хорошей уходящей группой затем участвуют в нуклеофильном замещении с $NHPI$, приводя к продукту **A**. Смена растворителя на ацетонитрил (опыт 2) приводит к образованию дополнительно продукта **B**, так как наряду с ионным осуществляется радикальный механизм. Слабые бензильные $C-H$ связи (H^b) легче расщепляются с участием фталимид- N -окисльных радикалов. В опытах 3–5 используются те окислительные системы, для которых было подтверждено образование фталимид- N -окисльных радикалов. В этом случае образуется исключительно продукт радикальной реакции **B**.

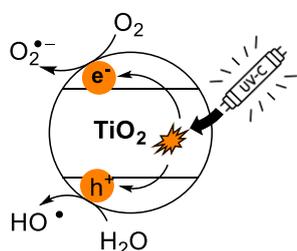
Таким образом, для вовлечения в реакцию слабых $C-H$ связей в субстрате, стоит выбирать окислители $t-BuOOt-Bu$, $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ или $PhI(OAc)_2$, а для реакции по CN -кислотным положениям оптимальным выбором является система $Bu_4NI/t-BuOOH$ в ДМАА.

2. Фотокаталитическая система на основе TiO_2 и предшественников O -центрированных радикалов в процессах окислительной CN -функционализации и окислительного сочетания

Применение гетерогенного фотокатализа в органическом синтезе является одним из динамично развивающихся направлений современной зелёной химии. Гетерогенные фотокатализаторы широкодоступны, нетоксичны, стабильны, могут быть легко отделены от органических продуктов и повторно использованы. Одним из наиболее распространенных гетерогенных фотокатализаторов является диоксид титана (TiO_2). TiO_2 широко используется как фотокатализатор для деградации органических загрязнителей, дезинфекции, восстановления CO_2 , разложения воды и генерации H_2 (Схема 4, А). Однако его значительным недостатком является активность только под действием УФ излучения. Использование УФ излучения для активации катализатора ведет за собой необходимость в использовании более дорогих источников света и специального кварцевого оборудования. Кроме того, свет УФ диапазона обладает довольно высокой энергией и поглощается многими органическими молекулами, включая растворители, из-за чего проведение селективных реакций в таких условиях является сложным и не универсальным. Большим шагом вперед стала разработка методов использования оксида титана под действием видимого света, таких как добавление органических и металлокомплексных красителей (Схема 4, Б), допирование различными элементами, использование пары полупроводников с подходящими энергиями зон, создание дефектов и прочие. Однако нерешенной остается проблема эффективности, поскольку скорость реакции лимитируется площадью поверхности фотокатализатора и рекомбинацией электрон-дырочных пар. Для одновременного увеличения активности TiO_2 в видимом свете и увеличения эффективности мы предложили новый тип фотокатализа, объединяющий гетерогенный фотокатализ и гомогенный органокатализ (Схема 4, В). В разработанной системе органический компонент одновременно увеличивает поглощение видимого света, и под действием света образует на поверхности гетерогенного фотокатализатора каталитически активные частицы, которые способны переходить в раствор и запускать гомогенный органокаталитический радикальный цепной процесс. Благодаря этому на один поглощенный фотокатализатором фотон может приходиться несколько молекул продукта, что значительно увеличивает эффективность реакции.

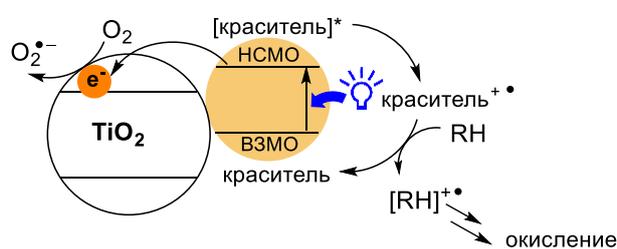
Схема 4. Различные варианты гетерогенного фотокатализа

А. TiO_2 - гетерогенный фотокатализатор
только в **УФ-области**



Скорость реакции лимитируется **площадью поверхности** гетерогенного фотокатализатора и быстрой рекомбинацией электрон-дырочных пар

Б. TiO_2 с добавлением красителей:
редокс-процессы под действием **видимого света**



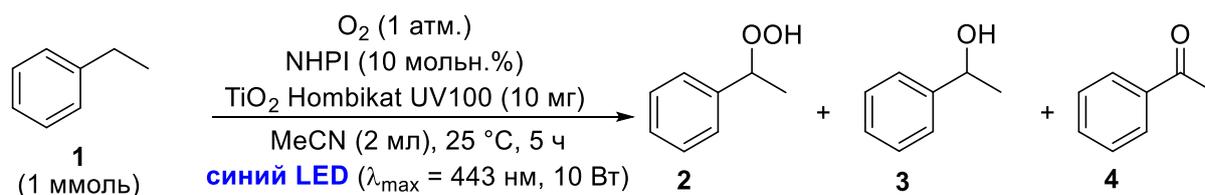
В. Гетерогенный фотокатализ и гомогенный органокатализ под действием **видимого света**



В качестве органического компонента в нашем исследовании был выбран *N*-гидроксифталимид. Было обнаружено, что при смешении оксида титана и *N*-гидроксифталимида суспензия приобретает желтую окраску, что свидетельствует о появлении поглощения в видимой области спектра. При воздействии синего света на суспензию NHPI/ TiO_2 на поверхности оксида титана генерируются фталимид-*N*-окисильные радикалы (PINO), что было нами зафиксировано методом ЭПР. Ключевой особенностью разработанной системы является то, что PINO радикалы могут переходить в раствор: сигнал PINO наблюдался в растворе после фильтрации облученной суспензии. Наличие иницируемого на поверхности оксида титана гомогенного процесса в растворе с участием пары NHPI/PINO значительно увеличивает эффективность катализа, благодаря чему для проведения реакций требуется меньшая мощность и меньшее время облучения. Переход к видимому свету позволяет использовать стандартное стеклянное оборудование и доступные светодиодные источники света и снижает вероятность побочных процессов за счет уменьшения энергии излучения.

На первом этапе работы нами были изучены факторы, определяющие активность открытой фотокаталитической системы NHPI/ TiO_2 на примере модельной реакции окисления этилбензола (Таблица 2). Выбор данной реакции обусловлен большой практической значимостью процессов окисления алкиларенов и ценностью получаемых продуктов, гидропероксидов, для химической промышленности и тонкого органического синтеза.

Основными продуктами, идентифицированными в реакционной смеси, были гидропероксид этилбензола **2** и ацетофенон **4**, также были обнаружены небольшие количества 1-фенилэтанола **3** (опыт 1). Окисление не происходило, если использовался TiO_2 без NHPI (опыт 2), а в присутствии только NHPI наблюдалась незначительная конверсия этилбензола **1** в пероксид **2** (опыт 3), что указывает на фундаментальную важность взаимодействия между NHPI и TiO_2 для эффективности фотоокисления.

Таблица 2. Оптимизация условий окисления этилбензола в системе NHPI/TiO₂

№	Изменения стандартных условий	Конв. 1, %	Селективность		
			2, %	3, %	4, %
1	нет	40	39	5	48
2	без NHPI	0	–	–	–
3	без TiO ₂	5	80	–	–
4	TiO ₂ был отфильтрован перед освещением	5	76	–	–
5	без освещения (в темноте)	<5	50	–	–
6	освещение фиолетовым LED ($\lambda_{\text{max}} = 405 \text{ нм, 10 Вт}$)	44	22	6	65
7	Освещение УФ LED ($\lambda_{\text{max}} = 373 \text{ нм, 10 Вт}$)	27	51	4	28
8	синие LED 5 Вт вместо 10 Вт	39	44	3	45
9	синие LED 1 Вт вместо 10 Вт	31	55	3	32
10	NHSI вместо NHPI	21	8	9	28
11	Cl ₄ -NHPI вместо NHPI	28	40	8	52
12	NHNPI вместо NHPI	26	3	11	53
13	TiO ₂ анатаз нанопорошок <25 нм	25	62	4	21
14	TiO ₂ P25 Aeroxide вместо Hombikat UV100	26	59	5	24
15	C ₂ H ₄ Cl ₂ в качестве растворителя	19	14	5	70
16	PhCl в качестве растворителя	13	6	8	85
17	MeNO ₂ в качестве растворителя	57	12	9	75
18	Атмосфера воздуха вместо O ₂	32	29	4	59
19	Атмосфера Ag вместо O ₂	<5	–	–	87
20	TiO ₂ 2.5 мг	31	67	3	23
21	TiO ₂ 40 мг	44	19	5	71

Конверсия **1** и селективности образования **2**, **3**, **4** были определены по ¹H ЯМР с использованием внутреннего стандарта C₂H₂Cl₄, “–” означает не обнаружено по ¹H ЯМР.

Чтобы доказать гетерогенный характер изучаемого процесса, реакционную смесь отфильтровали через слой Целита для удаления частиц TiO₂ перед облучением (опыт 4). После облучения полученного раствора существенной конверсии этилбензола **1** не наблюдалось. Этот эксперимент также показал, что каталитически активные наночастицы TiO₂ могут быть эффективно отделены от реакционной смеси фильтрованием через слой Целита, и вымывания активных форм катализатора TiO₂ в гомогенную фазу не происходит.

Без облучения реакционной смеси конверсия этилбензола **1** была незначительной, и наблюдались только следовые количества пероксида **2** (опыт 5). Уменьшение длины волны света до 405 нм не привело к значительному увеличению эффективности окисления этилбензола (опыт 6), а УФ светодиод (373 нм) был даже менее эффективен, чем синий светодиод (опыт 7). В дальнейших экспериментах использовался синий светодиод как более доступный источник света. Интересно, что значительное уменьшение мощности светодиода привело к неожиданно слабому снижению

конверсии (опыты 8–9): 10-кратное снижение потребляемой мощности (или примерно 6-кратное снижение мощности излучения) привело к снижению конверсии с 40% только до 31% (опыт 9) Такая энергоэффективность фотокаталитической системы очень важна для масштабирования синтеза.

Замена NHPI другими *N*-гидроксиимидами, такими как *N*-гидроксиисукцинимид (NHSI), 3,4,5,6-тетрахлор-*N*-гидроксифталимид (Cl_4 -NHPI) и *N*-гидрокси-1,8-нафталимид (NHNPI), привела к снижению конверсии этилбензола с 40% (опыт 1) до 21–28% (опыты 10–12). При использовании NHSI не наблюдалось окрашивания при смешивании реагентов, в отличие от характерного желтого цвета системы NHPI/TiO₂, что может обуславливать низкую конверсию в этом случае. Сравнительно низкая эффективность Cl_4 -NHPI и NHNPI по сравнению с NHPI может быть связана с их недостаточной растворимостью в ацетонитриле. По сравнению с TiO₂ Hombikat UV100 другие коммерческие образцы TiO₂ (опыты 13–14) показали аналогичную селективность образования **2** и **4**, но более низкую конверсию этилбензола. Вероятно, это связано с меньшим значением удельной поверхности этих двух образцов по сравнению с Hombikat UV100.

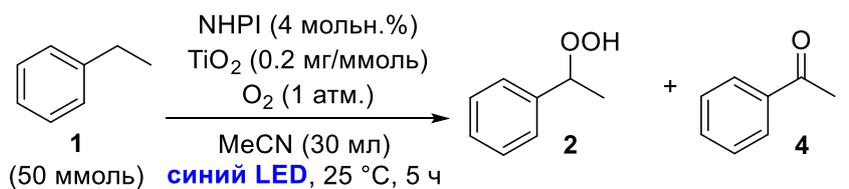
Выбор ацетонитрила в качестве растворителя был обусловлен его инертностью, относительно высокой устойчивостью к окислению и хорошей растворимостью в нем реагентов. Кроме того, ацетонитрил является одним из наиболее широко используемых растворителей для жидкофазных процессов окисления углеводородов в лаборатории. Когда ацетонитрил был заменен на неполярные растворители C₂H₄Cl₂ или PhCl, наблюдалось резкое снижение конверсии этилбензола (с 40% в опыте 1 до 13–19% в опытах 15–16), в то время как селективность образования ацетофенона **4** увеличилась. Более глубокое окисление в C₂H₄Cl₂ и PhCl по сравнению с ацетонитрилом можно объяснить увеличением степени адсорбции промежуточного пероксида **2** на TiO₂ из-за низкой полярности растворителя, вследствие чего он более подвержен разложению. Наибольшая конверсия этилбензола была получена при использовании нитрометана в качестве растворителя (57%, опыт 17), при этом ацетофенон **4** был основным продуктом. Высокая окислительная активность системы NHPI/TiO₂ в нитрометане может быть объяснена тем, что этот растворитель сам может выступать в качестве окислителя при облучении в присутствии TiO₂. Окисление этилбензола в присутствии системы NHPI/TiO₂ протекает также в атмосфере воздуха, хотя и с меньшей конверсией (опыт 18). В атмосфере аргона конверсия этилбензола закономерно падала и составила <5% (опыт 19).

Наличие двух компонентов каталитической системы открывает возможность к управлению селективностью окисления за счет изменения соотношения NHPI/TiO₂. Так, снижение загрузки TiO₂ до 2.5 мг (опыт 20) приводит к повышению селективности получения гидропероксида **2**, в то время как увеличение загрузки TiO₂ до 40 мг (опыт 21) смещает реакцию в сторону образования кетона **4**.

Таким образом, ключевыми факторами, определяющими эффективность окисления в системе NHPI/TiO₂, являются высокая площадь поверхности гетерогенного катализатора и длина волны облучения 443 нм, а для увеличения селективности получения гидропероксида необходимо снижение загрузки TiO₂ и использование полярного растворителя, препятствующего адсорбции гидропероксида на поверхности TiO₂.

На втором этапе было проведено масштабирование синтеза гидропероксида этилбензола **2** (Схема 5). Следует отметить, что мощность светодиода не была увеличена и составляла те же 10 Вт. Несмотря на это, реакция протекала эффективно: за 5 часов было получено 3.3 ммоль гидропероксида этилбензола **2** с селективностью 97 %. Оба компонента фотокаталитической системы можно рециклизовать для повторного использования. Постепенное снижение эффективности может быть связано с частичным вымыванием NHPI.

Схема 5. Селективный синтез гидропероксидов из алкиларенов в системе NHPI/TiO₂



Вид компонентов системы в ацетонитриле:

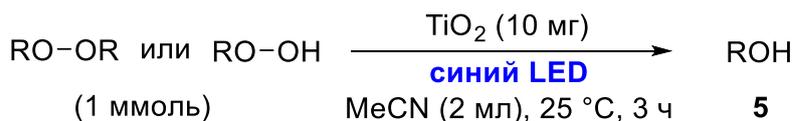


Повторное использование каталитической системы NHPI/TiO₂:

	Конверсия 1	Селективность 2	Селективность 4
первый раз:	7%	97%	3%
второй раз:	7%	97%	2%
третий раз:	6%	96%	4%

Поскольку данные о стабильности органических пероксидов на TiO₂ под действием видимого света в литературе представлены крайне отрывочно, нами было проведено исследование стабильности пероксидов различных классов, таких как гидропероксиды алканов и алкиларенов, пероксикислоты, диацил- и диалкилпероксиды в системе TiO₂/синий свет. (Таблица 3).

Таблица 3. Разложение органических пероксидов на поверхности TiO₂ под действием видимого света.



№	Пероксид	Конверсия, %	Выход ^a 5, %
1 ^{б,в}	PhCH(OOH)(CH ₃)	<5	—
2 ^{б,г}	PhCH(OOH)(CH ₃)	32	6
3 ^{б,д}	PhCH(OOH)(CH ₃)	<5	—
4	<i>t</i> -BuOOH	81	58
5 ^е	PhC(OOH)(CH ₃) ₂ (80%)	63	31
6	<i>m</i> -CPBA (75%)	40	40
7	BzOOBz (75%)	<5	следы
8	<i>t</i> -BuOO <i>t</i> -Bu	<5	—

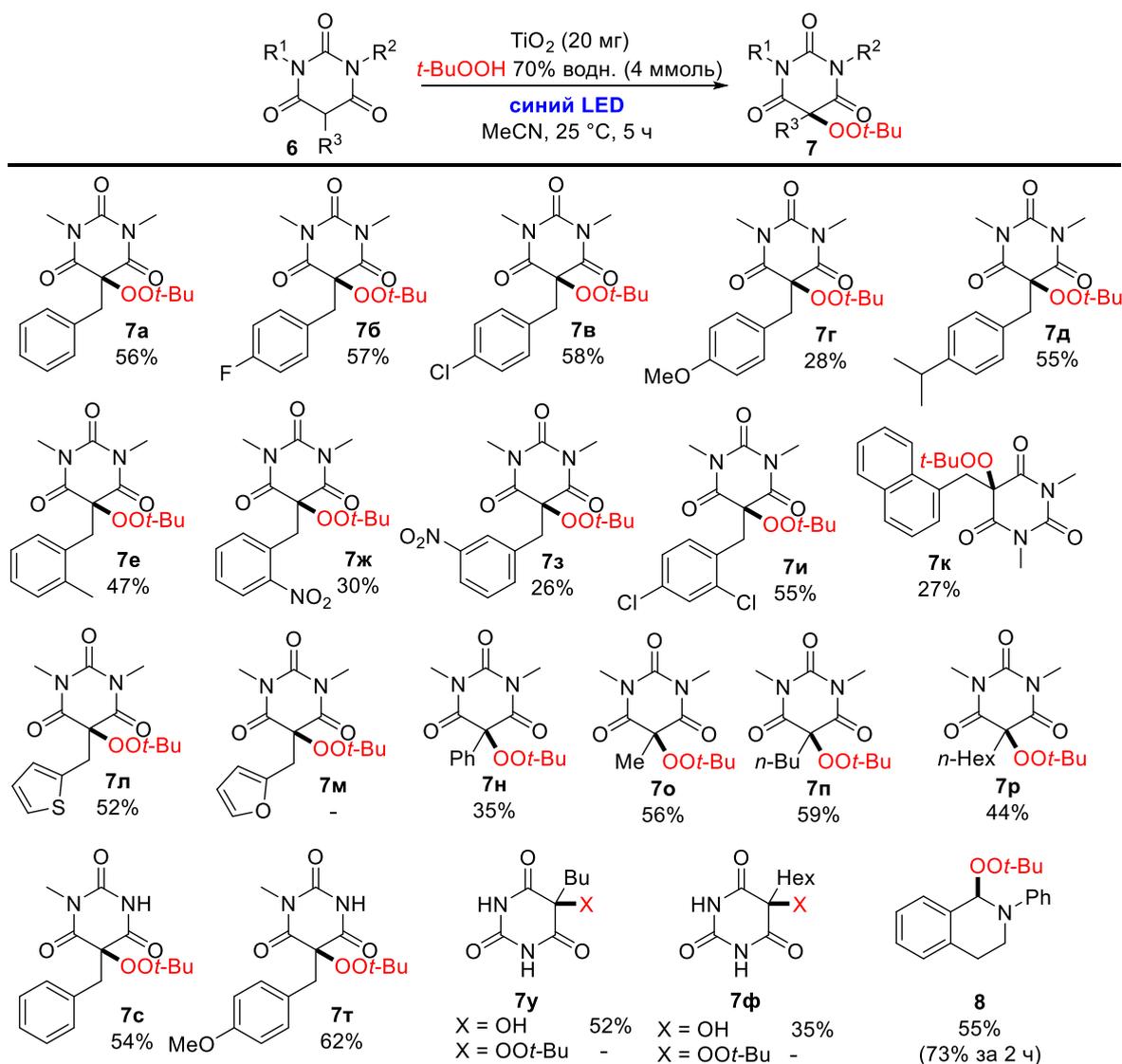
^a Выходы были определены по ¹H ЯМР с использованием внутреннего стандарта C₂H₂Cl₄, состав смесей был дополнительно подтвержден по ¹³C ЯМР. ^б 5 часов. ^в NHPI (10 мольн.%) вместо TiO₂. ^г 26% ацетофенона наряду с 5. ^д в темноте. ^е Обнаружено 11% ацетофенона наряду с 5. “—” означает не обнаружено по ¹H ЯМР.

Оказалось, что гидропероксид этилбензола 2 стабилен при облучении в отсутствие TiO₂ (опыт 1), в то время как при добавлении TiO₂ он подвергается разложению с образованием преимущественно ацетофенона 4 (опыт 2). При этом без облучения TiO₂ не катализирует распад пероксида (опыт 3). Этот факт объясняет, почему для увеличения селективности по гидропероксиду в аэробном окислении этилбензола, описанном выше, необходимо снижение загрузки TiO₂. В большей степени подвержен разложению на TiO₂ под действием видимого излучения гидропероксид *трет*-бутила (опыт 4). При разложении кумилгидропероксида наряду с соответствующим спиртом образуется ацетофенон, являющийся продуктом β-распада промежуточного алкоксильного радикала (опыт 5). *Мета*-хлорпербензойная кислота (*m*-CPBA, опыт 6) реагирует с меньшей конверсией, чем

гидропероксиды, образуя *мета*-хлорбензойную кислоту. Дибензоилпероксид и ди-*tert*-бутилпероксид оказались устойчивы в условиях реакции (опыты 7–8).

Найденный нами метод разложения органических гидропероксидов с использованием коммерчески доступного TiO_2 под действием синего света малой мощности является одним из самых мягких способов генерации пероксильных радикалов из гидропероксидов. Этот подход может быть использован для окисления веществ, содержащих относительно слабые связи C–H, с образованием несимметричных органических пероксидов, которые будут стабильны в условиях реакции. В качестве субстратов для селективного CН-пероксидирования нами были выбраны барбитуровые кислоты (Схема 6), отличающиеся низкими значениями энергии связи C–H по сравнению с другими β -дикарбонильными соединениями, и представляющие собой важный класс биологически активных соединений. Существующие методы пероксидирования барбитуровых кислот часто связаны с катализом солями переходных металлов или протекают при высоких температурах, поэтому разработка мягких безметалльных условий пероксидирования барбитуровых кислот при комнатной температуре является важной задачей.

Схема 6. Пероксидирование барбитуровых кислот в системе *t*-BuOOH/TiO₂ под действием видимого света

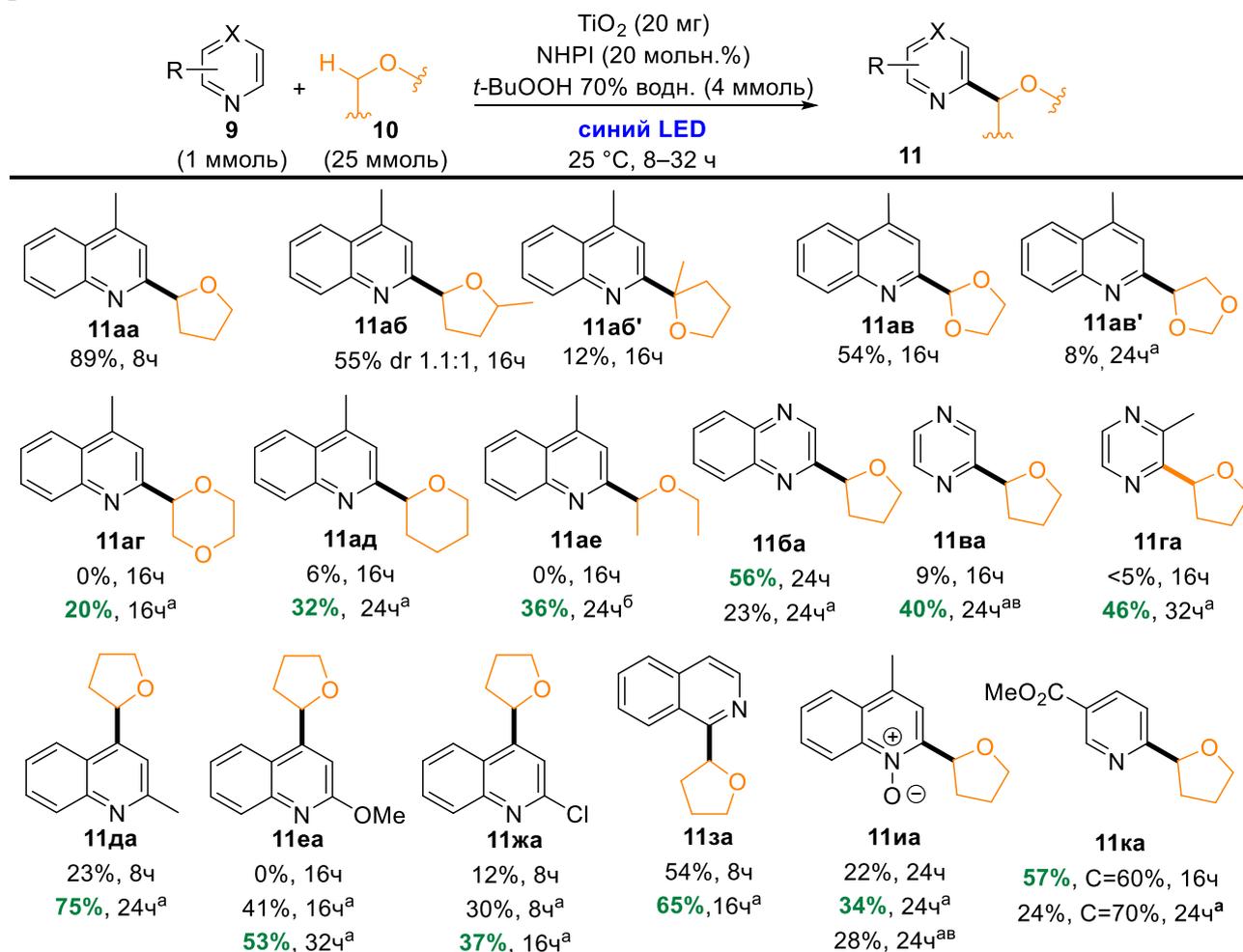


Выходы указаны на выделенный продукт. "-" означает не обнаружено по ¹H ЯМР.

Пероксидирование проходит гладко с *N,N*-дизамещенными и *N*-монозамещенными барбитуровыми кислотами, в то время как для незамещенных барбитуровых кислот основным продуктом оказывается гидроксипроизводное. Помимо СН-кислотных субстратов в реакцию был введен *N*-фенилтетрагидроизохинолин, из которого с высоким выходом был получен пероксид **8**. Другие СН-кислотные субстраты, такие как кислоты Мельдрума, оксиндолы и циклические β-кетоефиры, демонстрируют высокую стабильность к окислению в условиях реакции, показывая, что наш метод толерантен к легко окисляемым СН-кислотным или енольным группам.

Большой синтетический потенциал фотокаталитической системы NHPI/TiO₂ мы решили приложить к решению одной из наиболее востребованных задач органического синтеза – созданию связи С–С. В арсенале радикальных процессов одним из наиболее востребованных, удобных и атом-экономичных подходов к С–С сочетанию является присоединение C-центрированных радикалов к π-дефицитным *N*-гетероциклам. Мы предположили, что в фотокаталитической системе NHPI/TiO₂ C-центрированные радикалы возможно генерировать непосредственно из СН-субстратов, содержащих слабые связи С–Н, таких как алкиларены и простые эфиры, посредством отрыва атома водорода радикалом PINO. В качестве окислителей могут выступать пероксильные радикалы, генерируемые на TiO₂ из гидропероксидов. Подбор и оптимизация условий позволили нам успешно реализовать присоединение простых эфиров к π-дефицитным *N*-гетероциклам (Схема 7).

Схема 7. Окислительное С–С сочетание простых эфиров с π-дефицитными *N*-гетероциклами и в системе *t*-BuOOH/NHPI/TiO₂ под действием видимого света

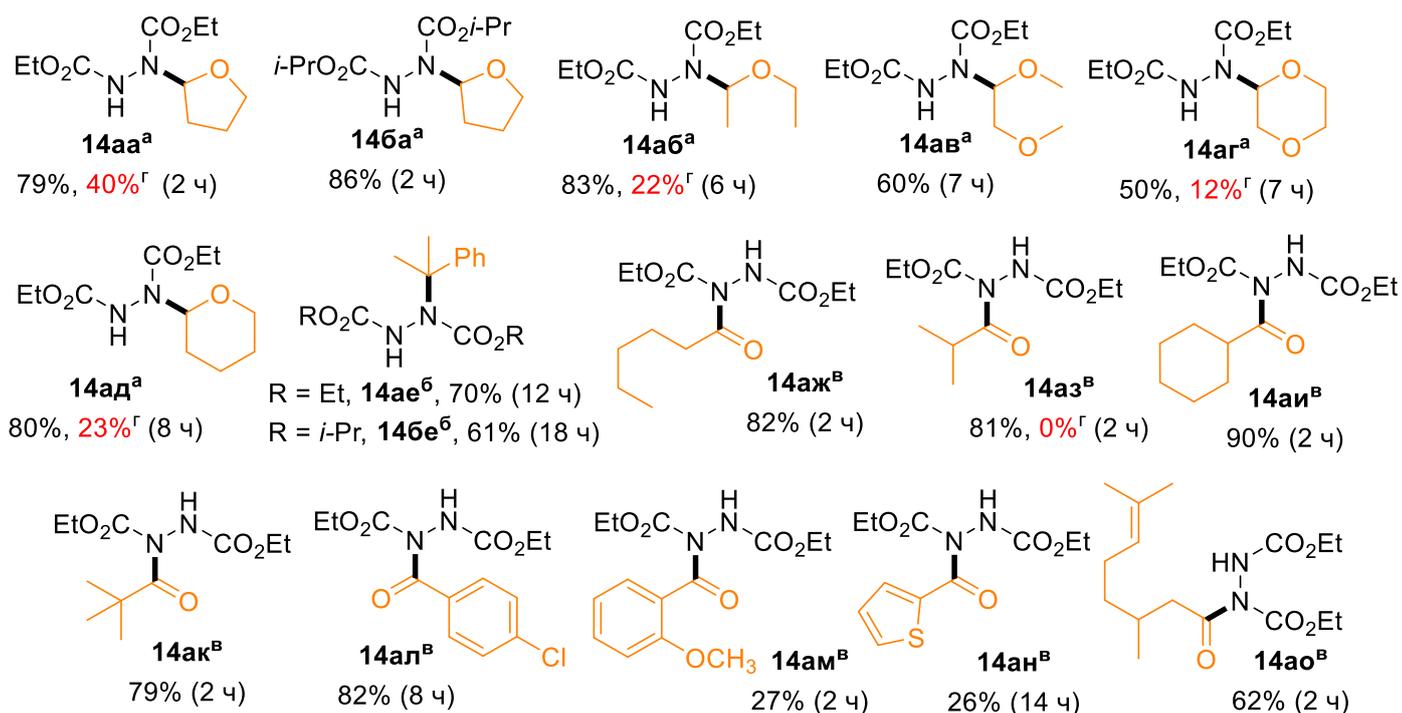
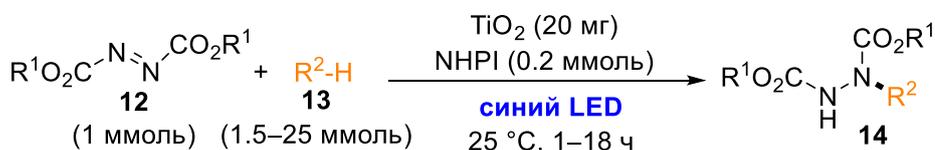


^a TFA 1.5 ммоль ^b *t*-BuOOH безводный. ^{ab} Атмосфера Ar.

Среди протестированных простых эфиров наилучший результат был получен для тетрагидрофурана (ТГФ); для других простых эфиров реакция, как правило, протекает медленнее и с меньшей селективностью. Основной сложностью в этом случае остается подавление окислительных процессов, таких как образование гидропероксидов и *трет*-бутилпероксипроизводных из простых эфиров, вследствие чего некоторые реакции были проведены в атмосфере аргона. В целом, реакция малоэффективна для пиридинов без заместителей или с электронодонорными заместителями (пиридин, пиколины, лутидин), но хорошие выходы могут быть получены для пиридинов с электроноакцепторными заместителями, как в случае метилового эфира пиридин-3-карбоновой кислоты (продукт **11ка**). *N*-гетероциклы с электронодонорными группами реагировали медленнее по сравнению с субстратами с электроноакцепторными группами, но в то же время наблюдалась более высокая селективность (продукты **11да**, **11еа** по сравнению с **11жа**). Стоит отметить, что разработанный подход применим к пиразинам: продукты **11ва** и **11га** были получены нами впервые. 4-Метилхинолин-*N*-оксид реагировал с сохранением функции *N*-оксида (продукт **11иа**). Хорошие выходы были получены в реакции с изохинолином (продукт **11за**). Добавление кислоты (TFA) в некоторых случаях способствовало увеличению выхода, однако это не является универсальным решением.

С более высокой эффективностью происходит реакция перехвата сгенерированных в системе NHPI/TiO₂ C-центрированных радикалов азодикарбоксилатами (Схема 8). Реакция проходит за короткое время, а в качестве источников C-центрированных радикалов могут выступать простые эфиры, алкиларены, ароматические и алифатические альдегиды, в том числе природные соединения.

Схема 8. Присоединение простых эфиров и альдегидов к азодикарбоксилатам



Время реакции указано в скобках ^a25 ммоль R²H ^b15 ммоль R²H ^г1.5 ммоль R²H ^гБез NHPI

Для простых эфиров, содержащих заместитель во 2-ом положении (например, 2-метилтетрагидрофуран, 1-этоксиэтилбензол), а также для ацеталей (диэтилацеталь ацетальдегида, 1,3-диоксан), продуктом реакции с выходом до 100% оказывается 1,2-дикарбоксиэтилгидразин, образующийся, вероятно, при гидролизе продукта присоединения **14**.

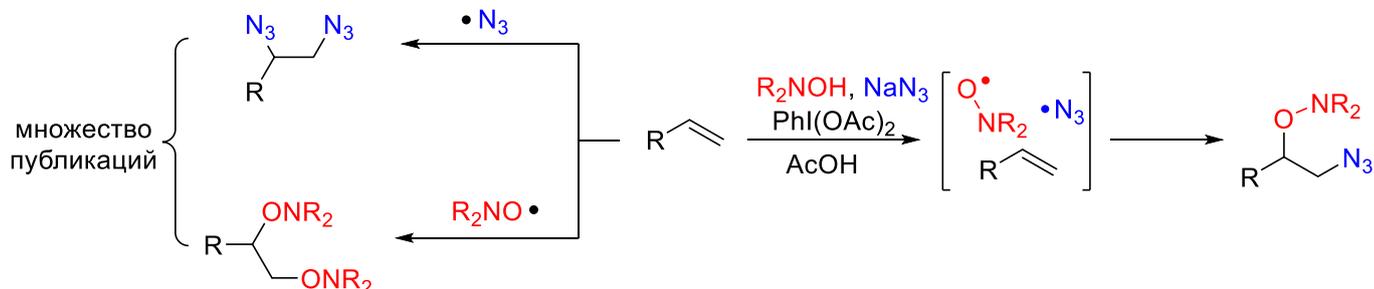
3. Региоселективная дифункционализация С=C связей алкенов путем присоединения азидных и *N*-оксильных радикалов

Радикальная дифункционализация алкенов – это удобный атом-экономичный подход для введения в молекулу двух функциональных групп за одну синтетическую стадию. Как правило, в реакциях радикальной дифункционализации участвует только один тип радикалов, способных присоединяться к двойным связям (Схема 9, А). При введении в реакцию двух радикалов в общем случае процесс идет неселективно и приводит к образованию нескольких продуктов. В нашей работе была исследована возможность селективной дифункционализации алкенов двумя различными радикалами: азидными и *N*-оксильными (Схема 9, Б). Выбор азидных и *N*-оксильных радикалов обусловлен тем, что ведение соответствующих функциональных групп представляет значительную синтетическую ценность, поскольку позволяет получать разнообразные труднодоступные амины, спирты, *O*-замещенные гидросиламины и проводить реакции клик-химии.

Схема 9. Радикальная дифункционализация алкенов с использованием нескольких реакционноспособных радикалов

А. Предыдущие работы: присоединение одного типа реакционных радикалов к алкенам

Б. Данная работа: селективное присоединение азидных и *N*-оксильных радикалов к алкенам

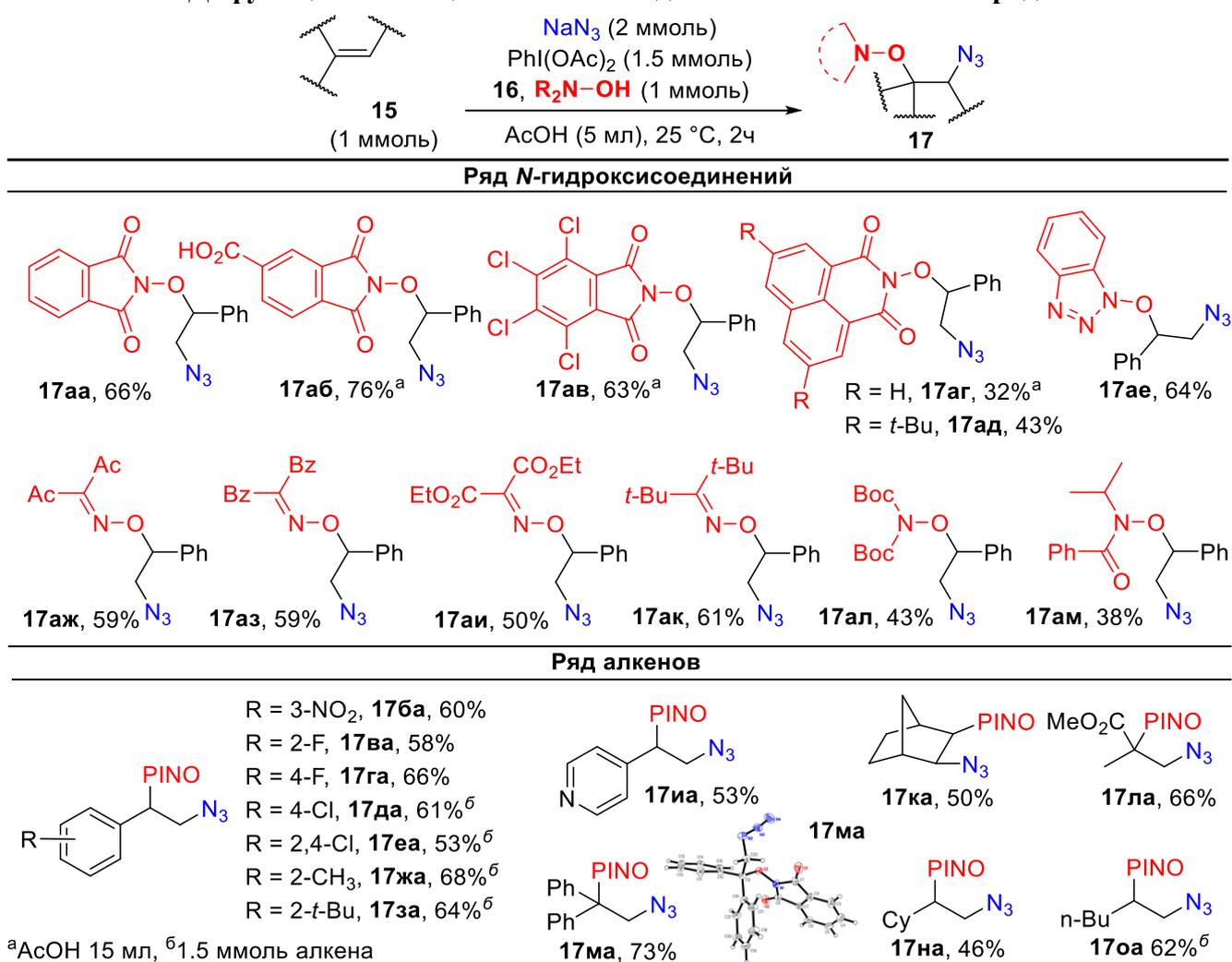


Согласно проведенным квантово-химическим расчетам, скорость присоединения азидных радикалов к С=C связям превосходит таковую для *N*-оксильных радикалов на несколько порядков, однако одного этого факта недостаточно для селективного присоединения сначала азидных, а затем *N*-оксильных радикалов. Необходимо подобрать условия, в которых радикалы будут сгенерированы одновременно, при этом концентрация *N*-оксильных радикалов в растворе должна превосходить концентрацию растворенного кислорода и азидных радикалов во избежание побочных процессов.

Наши предыдущие исследования (см. Глава 1) показали, что такие окислители, как гипервалентные соединения иода, например, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, позволяют добиться высокой концентраций *N*-оксильных радикалов. Для генерирования же азидных радикалов наиболее критичным фактором оказалась растворимость азид натрия. Путем оптимизации были найдены условия, в которых один окислитель, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, генерирует как те, так и другие радикалы, а растворитель, уксусная кислота, хорошо растворяет азид натрия и при этом не снижает стабильности *N*-оксильных радикалов. В оптимальных условиях в реакцию вступает широкий ряд *N*-гидроксисоединений, таких как *N*-гидроксимиды, оксимы, гидроксамовые кислоты и *N*-гидроксибензотриазол (Схема 10). Найденное

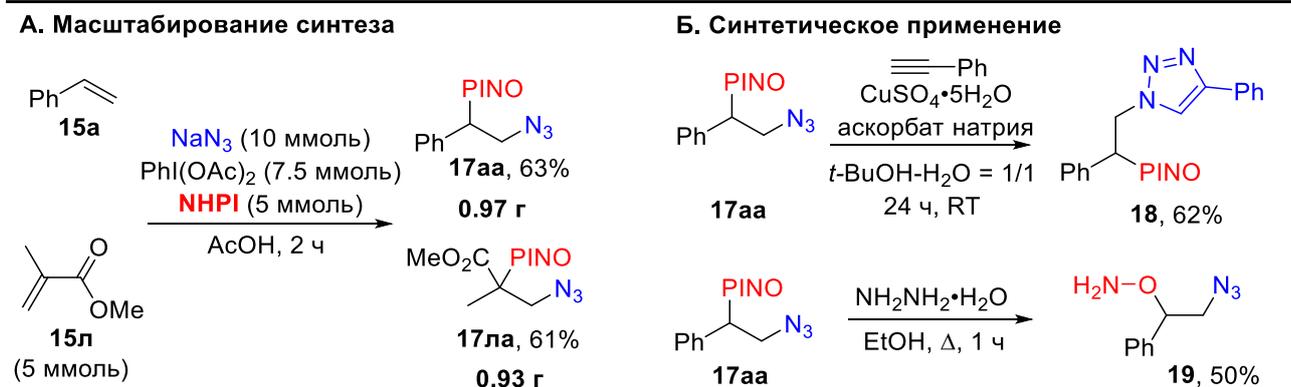
превращение имеет общий характер: в реакцию вступают стиролы с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями, а также алифатические алкены. Для *N*-гидроксиимидов **16б–16г** объем растворителя был увеличен до 15 мл из-за их низкой растворимости в AcOH, что помогло увеличить выходы продуктов **17аб–17аг**. Более легко растворимый ди-*трет*-бутил-*N*-гидроксиафталимид **16д** показал более высокие выходы по сравнению с незамещенным *N*-гидроксиафталимидом (43% **17ад** по сравнению с 32% **17аг**). *N*-гидроксибензотриазол **16е** (продукт **17ае**) успешно вступил в реакцию. Метод оказался универсальным для реакций как с электронодефицитными (продукты **17аж–17аи**), так и с электроноизбыточными оксимами (продукт **17ак**). В реакцию также вступают *N*-гидроксисоединения с объемными *трет*-бутильными и изопропильными группами: *N*-Вос-гидроксиламин **16л** (продукт **17ал**) и гидроксамовая кислота **16м** (продукт **17ам**).

Схема 10. Дифункционализация алкенов азидными и *N*-оксильными радикалами



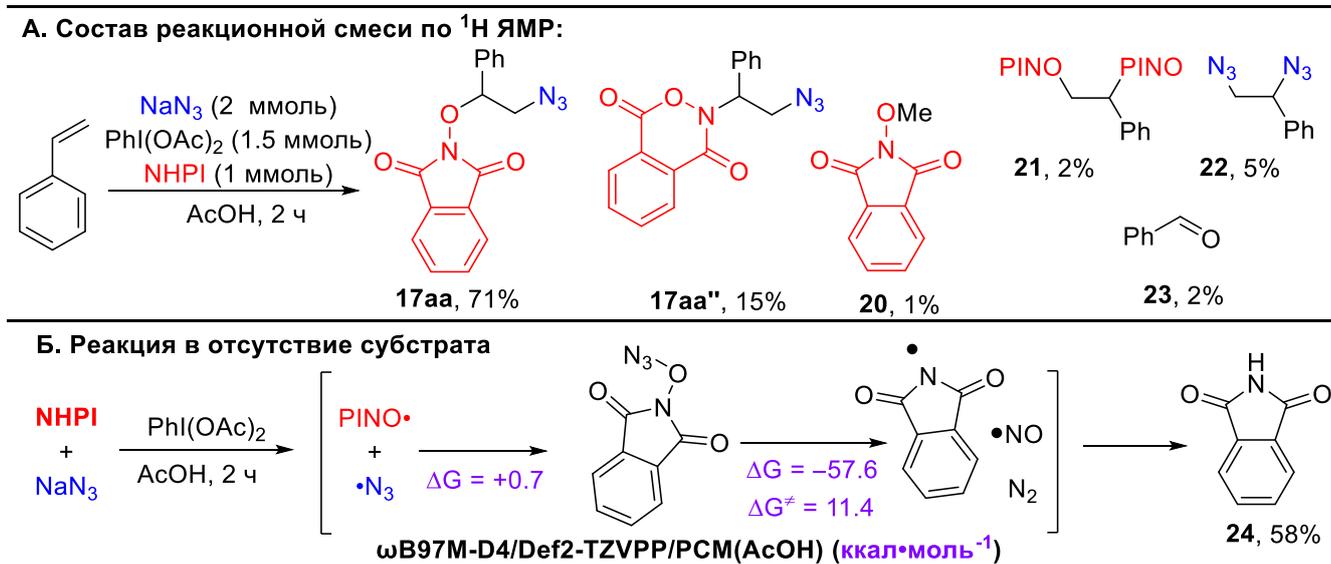
Разработанная нами методика успешно масштабируется для получения граммовых количеств вещества без потери в выходе (Схема 11, А). Получаемые продукты имеют высокий синтетический потенциал (Схема 11, Б). Так, азидный фрагмент может быть использован для проведения «клик-реакции» с алкинами с получением триазолов. Фрагмент фталимид-*N*-оксида может быть легко превращен в *O*-замещенный гидроксиламин – реагент в синтезе *O*-замещенных оксимов и других ценных продуктов.

Схема 11. Масштабирование и синтетическое применение реакции дифункционализации алкенов азидными и *N*-оксильными радикалами



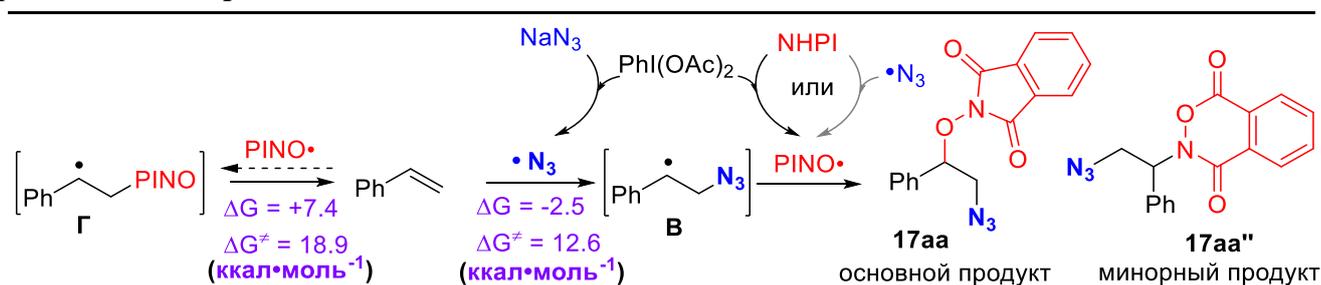
Анализ побочных продуктов дает важную информацию о механизме реакции (Схема 12, А). В реакциях алкенов с *N*-гидроксифталимидом образуется до 15% продукта присоединения фталимид-*N*-оксильного радикала по атому азота "17аа" (охарактеризован ^1H , ^{13}C , $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ НМВС, $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ НМВС, масс-спектрометрией высокого разрешения). Образование этого продукта является следствием делокализации неспаренного электрона в PINO между атомами кислорода и азота. Неожиданным стало обнаружение в реакционной смеси *N*-метоксифталимида, продукта рекомбинации фталимид-*N*-оксильных и метильных радикалов. Предположительно, метильные радикалы образуются при декарбоксилировании $\text{CH}_3\text{COO}\cdot$ радикалов, которые, как известно, образуются при гомолизе соединений гипервалентного йода, таких как PhIX(OAc) . В отсутствие алкена или в случаях, когда целевая реакция протекает медленно, в реакционной смеси нами фиксировался фталимид (Схема 12, Б). Квантово-химические расчеты показали, что азидный радикал может рекомбинировать с фталимид-*N*-оксильным радикалом, что в дальнейшем приводит к образованию фталимидного радикала, NO, N₂. Подтвердить образование фталимидного радикала удалось, перехватив его на бензол с образованием *N*-фенилфталимида.

Схема 12. Исследование побочных продуктов реакции дифункционализации алкенов и механизмов их образования



По совокупности проведенных контрольных экспериментов и квантово-химических расчетов, был предложен вероятный механизм реакции (Схема 13). Под действием $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ из азиды натрия и N -гидроксисоединения генерируются азидные и N -оксильные радикалы. Азидные радикалы могут также выступать акцепторами атома водорода от N -гидроксисоединения, чем поддерживается низкая концентрация азидных радикалов и подавляется диазидирование. До тех пор, пока в растворе присутствуют реакционноспособные азидные радикалы, концентрация радикала **B** будет значительно превышать концентрацию радикала **Г** за счет более низкой энергии активации присоединения к стирулу азидных радикалов.

Схема 13. Механизм реакции дифункционализации алкенов и ключевые факторы, определяющие ее региоселективность



За счет большей стабильности N -оксильных радикалов в сравнении азидными и C -центрированными радикалами, они могут накапливаться в высокой концентрации и селективно перехватывать радикалы **B** с образованием целевого продукта. В случае если в качестве N -оксильного радикала в реакции участвует фталимид- N -оксил, наряду с продуктом рекомбинации N -оксила по атому кислорода **17aa** образуется продукт рекомбинации по атому азота **17aa''** в силу делокализации неспаренного электрона по N - O фрагменту.

Несмотря на то, что присоединение к алкенам сначала более реакционноспособного радикала, а затем менее реакционноспособного представляется логичным, примеры реализации таких процессов в литературе до сих пор остаются единичными. Это подчеркивает тот факт, что для селективной дифункционализации алкенов двумя радикалами недостаточно руководствоваться их реакционной способностью в отношении присоединения к двойным связям. Критически важным является выбор окислительной системы. Необходимо обеспечить не только одновременное генерирование радикалов, но также достичь высокой концентрации одного из радикалов, превышающей концентрации других радикалов и кислорода на несколько порядков. Проведенные нами исследования накопления фталимид- N -оксильного радикала в различных окислительных системах (Глава 1) значительно облегчили поиск оптимальных условий для представленной реакции селективного присоединения азидных и N -оксильных радикалов к алкенам, и могут быть полезны для разработки других селективных процессов с участием N -оксильных радикалов.

ВЫВОДЫ

1. Предложены окислительные системы для генерирования N -оксильных, пероксильных и азидных радикалов при комнатной температуре, не содержащие солей переходных металлов. В присутствии этих окислительных систем указанные радикалы селективно вступают в реакции C-H окисления, окислительного сочетания и дифункционализации C=C связей.

2. С использованием количественного ЭПР, ЯМР и ИК мониторинга определены закономерности накопления и превращений фталимид-*N*-оксильного радикала (PINO). Показано, что фталимид-*N*-оксильный радикал в высоких концентрациях, особенно в присутствии оснований, превращается в бис(фталимидил)фталат. В низких концентрациях и в сильноокислых средах окисление среды приводит к регенерации *N*-гидроксифталимида (NHPI). Установлено, что высокие концентрации фталимид-*N*-оксильных радикалов способствуют процессам C–O сочетания с введением фрагмента PINO, а низкие – радикальным цепным процессам, катализируемым NHPI/PINO.

3. Показано, что окислительное сочетание NHPI с субстратами, содержащими слабую бензильную связь C–H и более прочную связь C–H в енолизуемом положении, протекает с различной хемоселективностью в зависимости от выбранной окислительной системы. В окислительной системе *t*-BuOOH/Bu₄NI в ДМАА реализуется ионный механизм без участия PINO, отличающийся селективностью в отношении енолизуемого положения. Напротив, в условиях, обеспечивающих генерирование PINO, селективно функционализируется бензильное положение, для которого характерна меньшая энергия связи C–H.

4. Разработана фотокаталитическая система NHPI/TiO₂ для проведения реакций селективной C–H-функционализации и окислительного сочетания при облучении видимым светом. Ее отличительным достижением является качественное улучшение эффективности фотокатализа за счет инициируемого на поверхности TiO₂ органокаталитического процесса с участием пары NHPI/PINO в растворе. За счет изменения соотношения компонентов фотокаталитической системы можно управлять селективностью реакции окисления алкиларенов: в реакции окисления этилбензола увеличение соотношения NHPI/TiO₂ позволяет селективно получать гидропероксид этилбензола, а снижение соотношения NHPI/TiO₂ приводит к разложению гидропероксида до карбонильного соединения.

5. Определено, что органические гидропероксиды разлагаются на TiO₂ при воздействии синего света, что было использовано для генерирования соответствующих пероксильных радикалов в мягких условиях. Осуществлено C–H-пероксидование барбитуровых кислот при облучении синим светом в системе *t*-BuOOH/TiO₂.

6. Продемонстрирована эффективность системы NHPI/TiO₂ для генерации углерод-центрированных радикалов из простых эфиров, алкиларенов и альдегидов при комнатной температуре при облучении синим светом. Эти радикалы были успешно введены в реакцию присоединения к азодикарбоксилатам.

7. Разработан метод окислительного сочетания простых эфиров с π-дефицитными *N*-гетероциклами с использованием системы NHPI/*t*-BuOOH/TiO₂. В этой системе из простых эфиров генерируются C-центрированные радикалы, которые присоединяются к π-дефицитным гетероциклам. Процесс завершается окислительной ароматизацией *N*-гетероцикла.

8. Реализована региоселективная дифункционализация алкенов с использованием двух различных реакционноспособных радикалов, каждый из которых способен присоединяться к двойным связям C=C. В обнаруженном процессе азидный и *N*-оксильный радикалы генерируются одновременно под действием (диацетоксиод)бензола, причем азидный радикал присоединяется в первую очередь, а *N*-оксильный накапливается в высокой концентрации и селективно перехватывает образующийся при присоединении азидного радикала к алкену углерод-центрированный радикал с образованием целевого продукта.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. Krylov I. B. Mixed hetero-/homogeneous TiO₂/*N*-hydroxyimide photocatalysis in visible-light-induced controllable benzylic oxidation by molecular oxygen/ Krylov I. B., **Lopat'eva E.R.**, Subbotina I. R., Nikishin G. I., Bing Yu, Terent'ev A. O. //Chinese Journal of Catalysis. – 2021. – Т. 42. – №. 10. – С. 1700-1711.
2. **Lopat'eva E. R.** Oxidative C–O Coupling: Radical and Ionic Pathways of Reaction in Bu₄Ni/*t*-BuOOH System/ **Lopat'eva E. R.**, Krylov I. B., Kuzmin I. V., Suchkov S. V., Terent'ev A. O. //Doklady Chemistry. – 2022. – Т. 504. – №. 1. – С. 67-73.
3. **Lopat'eva E. R.** Redox-active molecules as organocatalysts for selective oxidative transformations—an unperceived organocatalysis field/ **Lopat'eva E. R.**, Krylov I. B., Lapshin D. A., Terent'ev A. O. //Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2022. – Т. 18. – №. 1. – С. 1672-1695.
4. **Lopat'eva E. R.** Heterogeneous Photocatalysis as a Potent Tool for Organic Synthesis: Cross-Dehydrogenative C–C Coupling of *N*-Heterocycles with Ethers Employing TiO₂/*N*-Hydroxyphthalimide System under Visible Light/ **Lopat'eva E.R.**, Krylov I.B., Segida O.O., Merkulova V.M., Ilovaisky A.I., Terent'ev A.O. //Molecules. – 2023. – Т. 28. – №. 3. – С. 934.
5. **Lopat'eva E. R.** Free Radicals in the Queue: Selective Successive Addition of Azide and *N*-Oxyl Radicals to Alkenes/ **Lopat'eva E. R.**, Krylov I. B., Paveliev S. A., Emtsov D. A., Kostyagina V. A., Korlyukov A. A., Terent'ev A. O.//The Journal of Organic Chemistry. – 2023. – Т. 88. – №. 18. – С. 13225.
6. **Lopat'eva E. R.** *t*-BuOOH/TiO₂ Photocatalytic System as a Convenient Peroxyl Radical Source at Room Temperature under Visible Light and Its Application for the CH-Peroxidation of Barbituric Acids/ **Lopat'eva E. R.**, Krylov I. B., Terent'ev A. O. //Catalysts. – 2023. – Т. 13. – №. 9. – С. 1306.
7. **Lopat'eva E. R.** Re-Examination of Self-Decay Chemistry of Phthalimide-*N*-oxyl Redox-Organocatalyst for Free-Radical CH-Functionalization-Puzzle Begins to Come Together/ **Lopat'eva E. R.**, Krylov I. B., Subbotina I. R., Nikishin G. I., Terent'ev A. O. //ChemCatChem. – 2024. – Т. 16. – №. 20. – С. e202400793.
8. Subbotina I. R. Operando FT-IR spectroscopy as a useful tool for elucidating the fate of phthalimide-*N*-oxyl catalytically active species/ Subbotina, I. R., **Lopat'eva E. R.**, Krylov I. B., Terent'ev A. O. //New Journal of Chemistry. – 2024. – Т. 48. – №. 43. – С. 18392-18402.
9. **Lopat'eva E. R.** *N*-Oxyl Radicals in Oxidative C–O Coupling: Free-Radical Hydrogen Substitution and Addition to C=C Bonds/ **Lopat'eva E. R.**, Krylov I. B., Yu Bing, Terent'ev A. O. //Asian Journal Of Organic Chemistry. – 2025. – Т. 14. – №. 1. – С. e202400503.
10. **Lopat'eva E. R.** *N*-Hydroxyphthalimide/TiO₂ Catalyzed Addition of Ethers, Alkylarenes and Aldehydes to Azodicarboxylates under Visible Light/ **Lopat'eva E. R.**, Krylov I. B., Terent'ev A. O. //Chemistry – A European Journal. – 2025. – С. e202404687.
11. **Лопатьева Е.Р.** Новый тип гетеро-гомогенного фотокатализа в системе *N*-гидроксифталимид/TiO₂ / **Лопатьева Е.Р.**, Крылов И.Б., Терентьев А.О. // Материалы I Всероссийской конференции «Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты», Москва – 2021. – С. 51.
12. **Лопатьева Е. Р.** Система NHPI/TiO₂: синергизм гетерогенного и гомогенного фотокатализа для осуществления селективных радикальных процессов / **Лопатьева Е.Р.**, Крылов И. Б., Терентьев А. О. // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022», Москва – 2022 – С. 129
13. **Лопатьева Е. Р.** Новые возможности применения гетерогенного фотокатализа в органическом синтезе: селективные процессы в системе NHPI-TiO₂ / **Лопатьева Е.Р.**, Емцов Д. А.,

Крылов И. Б., Терентьев А. О. // Материалы *Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии»*, Новосибирск – 2022. – С. 59.

14. **Lopat'eva E.R.** Removing the barriers for application of heterogeneous photocatalysis in organic synthesis: new selective processes in NHPI-TiO₂ system / **Lopat'eva E.R.**, Krylov I.B., Terent'ev A.O. // Материалы *VI международной научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования»*, Москва – 2022. – С.102.

15. **Лопатьева Е. Р.** Гетерогенный фотокатализ как инструмент тонкого органического синтеза: реакция Миниши в системе NHPI/TiO₂ / **Лопатьева Е.Р.**, Крылов И. Б., Терентьев А. О. // Материалы *«Всероссийской конференции "Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты" (2022)»*, Москва – 2022. – С.46.

16. **Лопатьева Е. Р.** Реакции создания C–гетероатом и C–C связей в гетерогенной фотокаталитической системе TiO₂-NHPI / **Лопатьева Е.Р.**, Крылов И. Б., Терентьев А. О. // Материалы *VI Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2022)*, Екатеринбург – 2022. – С.1-13.

17. **Лопатьева Е. Р.** Гетерогенный фотокатализ в новом свете: применение TiO₂ для селективных органических превращений при облучении синим светом. / **Лопатьева Е.Р.**, Крылов И. Б., Терентьев А. О. // Материалы *XXVI Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием)*, Нижний Новгород – 2023. – С.81.

18. **Лопатьева Е. Р.** Селективное последовательное присоединение N- и O-центрированных радикалов к алкенам / **Лопатьева Е.Р.**, Крылов И. Б., Терентьев А. О. // Материалы *X Молодежной конференции ИОХ РАН*, Москва – 2023. – С.41.

19. **Лопатьева Е. Р.** Гетеро/гомогенная фотокаталитическая система NHPI/TiO₂ как зеленый инструмент тонкого органического синтеза / **Лопатьева Е.Р.**, Крылов И. Б., Терентьев А. О. // Материалы *«VII Всероссийской научной молодежной школы-конференции «Химия под знаком СИГМА: исследования, инновации, технологии»*, Омск – 2023. – С.153.

20. **Лопатьева Е. Р.** Оксид титана как эффективный гетерогенный фотокатализатор для органических превращений под действием видимого света / **Лопатьева Е.Р.**, Крылов И. Б., Терентьев А. О. // Материалы *«Всероссийской научной школы-конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней»*, Красновидово – 2024. – С.51

21. **Лопатьева Е. Р.** Новые горизонты применения оксида титана как фотокатализатора в органическом синтезе / **Лопатьева Е.Р.**, Крылов И. Б., Терентьев А. О. // Материалы *«XXVII Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием)»*, Нижний Новгород – 2024. – С.150

22. **Лопатьева Е. Р.** Селективная радикальная дифункционализация алкенов двумя реакционноспособными радикалами / **Лопатьева Е.Р.**, Крылов И. Б., Терентьев А. О. // Материалы *«Всероссийской конференции «Химия непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов», посвященная научному наследию Михаила Григорьевича Кучерова»*, Санкт-Петербург – 2024. – С.57