

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

*на правах рукописи*

*СМ Сееу*

**ПАВЕЛЬЕВ СТАНИСЛАВ АЛЕКСЕЕВИЧ**

**Введение имин- и имид-*N*-оксильных радикалов  
в практику органического синтеза:  
окислительное С-О сочетание**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
член-корреспондент РАН, д.х.н.  
**Терентьев А.О.**

**Москва – 2019**

Выражаю особую благодарность научному руководителю член-корр. РАН, проф. РАН, д.х.н. Терентьеву Александру Олеговичу и к.х.н. Крылову Игорю Борисовичу за предоставленную интересную и актуальную тему работы, а также за неоценимую помощь и всемерную поддержку в ходе выполнения настоящего исследования.

Благодарю советника РАН, член-корр. РАН, д.х.н. Никишина Геннадия Ивановича за ценные рекомендации и конструктивную критику в ходе выполнения работы, к.х.н. Иловайского Алексея Игоревича, к.х.н. Виль Веру Андреевну, к.х.н. Ярёмченко Ивана Андреевича, аспиранта Мулину Ольгу Михайловну, аспиранта Битюкова Олега Вадимовича, аспиранта Радулова Петра Сергеевича за полезные советы и плодотворный научный диалог, к.х.н. Сыроешкина Михаила Александровича за проведение ЦВА-экспериментов, д.х.н. Шелимова Бориса Николаевича за помощь в проведении ЭПР-исследований, к.х.н. Даеву Елену Дмитриевну и к.х.н. Стручкову Марию Ивановну за регистрацию спектров ЯМР, к.х.н. Новикова Романа Александровича и инж. Фахрутдинова Артема Николаевича за регистрацию и интерпретацию двумерных спектров ЯМР, к.х.н. Борисову Ирину Александровну за регистрацию ИК-спектров, к.х.н. Колотыркину Наталью Георгиевну и к.х.н. Чижова Александра Сергеевича за регистрацию масс-спектров высокого разрешения, д.х.н. Корлюкова Александра Александровича (ИНЭОС РАН), Дороватовского Павла Владимировича и к.х.н. Зубавичуса Яна Витаутасовича (НИЦ "Курчатовский институт") за проведение рентгеноструктурных исследований, а также студента ВХК РАН Будникова Александра Сергеевича, студентов РХТУ имени Д.И. Менделеева Кузьмичеву Веронику Руслановну и Алимханову Лилию Саяровну за помощь при проведении химических экспериментов и написании литературного обзора.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ГЛАВА 1. Имин-<i>N</i>-оксильные радикалы: получение, свойства и применение в органическом синтезе (литературный обзор)</b> .....	9
1.1 Введение .....	9
1.2 Общие сведения об имин- <i>N</i> -оксильных радикалах (получение, строение, стабильность, спектральные данные) .....	10
1.2.1 Получение и распад имин- <i>N</i> -оксильных радикалов, спектральные данные .....	10
1.2.2 Электронное и пространственное строение имин- <i>N</i> -оксильных радикалов .....	16
1.3 Реакции имин- <i>N</i> -оксильных радикалов и их применение в органическом синтезе.....	18
1.3.1 Межмолекулярные реакции .....	19
1.3.2 Внутримолекулярные реакции.....	25
1.4 Заключение.....	55
<b>ГЛАВА 2. Применение имид-<i>N</i>-оксильных радикалов в органическом синтезе (литературный обзор)</b> .....	56
2.1 Введение .....	56
2.2 Реакции замещения атома водорода имид- <i>N</i> -оксильными радикалами.....	57
2.2.1 Замещение атома водорода в бензильном и аллильном положении.....	57
2.2.2 Замещение атома водорода при карбонильной группе .....	62
2.2.3 Другие примеры реакций замещения атома водорода .....	70
2.3 Реакции дифункционализации алкенов с участием имид- <i>N</i> -оксильных радикалов .....	74
2.3.1 Образование связей С-О/С-О .....	75
2.3.2 Образование связей С-О/С-С .....	98
2.3.3 Образование связей С-О/С-N .....	102
2.3.4 Образование связей С-О/С-Hal .....	103
2.4. Заключение.....	104
<b>ГЛАВА 3. Реакции С-О сочетания <i>N</i>-гидроксисоединений с пиразолонами, β-дикарбонильными соединениями и алкенами (обсуждение результатов)</b> .....	105

3.1 Окислительное сочетание <i>N</i> -гидроксисоединений с пиразолонами .....	105
3.2 Окислительное сочетание оксимов с $\beta$ -дикарбонильными соединениями.....	116
3.3 Окислительное диоксигенирование связи C=C с использованием <i>N</i> -гидроксифталимида	129
3.4 Окислительное иодо-оксиимидирование связи C=C с использованием <i>N</i> -гидроксиимидов .....	137
<b>ГЛАВА 4. Экспериментальная часть.....</b>	<b>149</b>
4.1 Экспериментальная часть к главе 3.1. Окислительное сочетание <i>N</i> -гидроксисоединений с пиразолонами.....	150
4.2 Экспериментальная часть к главе 3.2. Окислительное сочетание оксимов с $\beta$ - дикарбонильными соединениями.....	178
4.3 Экспериментальная часть к главе 3.3. Окислительное диоксигенирование связи C=C с использованием <i>N</i> -гидроксифталимида.....	189
4.4 Экспериментальная часть к главе 3.4. Окислительное иодо-оксиимидирование связи C=C с использованием <i>N</i> -гидроксиимидов.....	197
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>215</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>216</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>219</b>



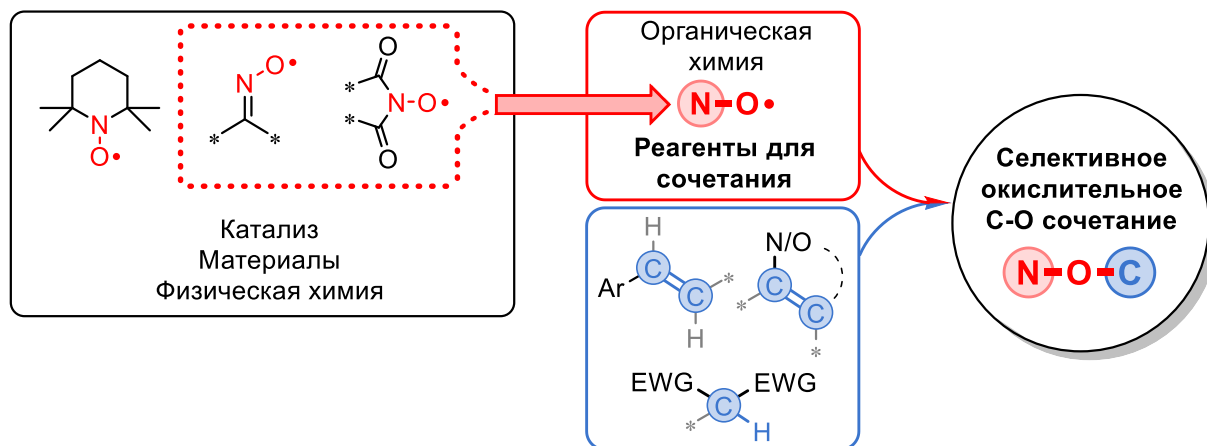
## ВВЕДЕНИЕ

Диссертационная работа посвящена созданию новых подходов к образованию связи углерод-кислород на основе селективного кросс-сочетания с участием *N*-оксильных радикалов. Объектом настоящего исследования является окислительное сочетание без предварительной функционализации исходных субстратов, традиционной для осуществления процессов кросс-сочетания.

Развитие методологии окислительного сочетания является одним из приоритетных направлений современного органического синтеза. [1-13] В последнее десятилетие особенно активно развивается подход к проведению окислительного сочетания, основанный на генерировании и присоединении радикальных частиц. Наряду с другими типами радикального окислительного сочетания, реакции с образованием связи С-О остаются наиболее сложными в проведении по причине легкости протекания побочных процессов окисления. [14-18] Проведение окислительного С-О сочетания с участием О-радикалов зачастую сопровождается образованием спиртов, карбонильных соединений и продуктов фрагментации. [19] Помимо этого, О-радикалы, как правило, малостабильны, для их генерирования применяются жесткие условия. В настоящей диссертационной работе в качестве О-компонентов для окислительного С-О сочетания использованы долгоживущие О-центрированные *N*-оксильные радикалы, образующиеся из доступных *N*-гидроксисоединений.

В химии стабильные нитроксильные радикалы нашли применение в качестве перехватчиков С-центрированных радикалов, инициаторов живой полимеризации и органокатализаторов в различных процессах окисления. Химия высокореакционноспособных имид-*N*-оксильных и имин-*N*-оксильных радикалов развита в меньшей степени. В большинстве известных реакций имид-*N*-оксильные радикалы служат для аэробного окисления С-Н связей. Имин-*N*-оксильные радикалы до недавнего времени почти не находили синтетического применения и являются, в основном, объектом успешных фундаментальных физико-химических исследований. Данное исследование направлено на развитие новой области применения *N*-оксильных радикалов, выходящей за пределы химии материалов и физической химии – введение их в практику органического синтеза. Идея работы заключается в использовании *N*-оксильных радикалов в качестве реагентов для окислительного С-О сочетания (Схема 1).

Схема 1.



**Цель работы.** Развитие новой стратегии создания связи C-O – использование *N*-оксильных радикалов как O-реагентов в окислительном C-O сочетании. Поиск и исследование новых селективных окислительных процессов с участием *N*-гидроксисоединений и *N*-оксильных радикалов.

**Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.** Имид-*N*-оксильные и имин-*N*-оксильные радикалы использованы как O-реагенты для окислительного C-O сочетания с пиразолонами и β-дикарбонильными соединениями, а также окислительной дифункционализации стиролов и непредельных сложных эфиров.

Впервые осуществлено окислительное C-O сочетание *N*-гидроксисоединений и пиразолонов. Предполагаемый ключевой интермедиат – диацетилиминооксильный радикал – был впервые синтезирован и использован как реагент для сочетания и модельный радикал для исследования механизма открытого процесса.

Установлено, что система, содержащая оксим, соль Cu(II) и *t*-BuOOH, является удобным источником иминоксильных радикалов. Ранее комбинация *t*-BuOOH и солей переходных металлов применялась для пероксидирования β-дикарбонильных соединений под действием *трет*-бутилпероксильных радикалов. Найдены условия, которые позволяют получать продукты C-O сочетания β-дикарбонильных соединений с иминоксильными, а не *трет*-бутилпероксильными радикалами.

Создан гибкий и универсальный подход к дифункционализации стиролов и непредельных сложных эфиров с использованием системы церий (IV) аммоний нитрат / *N*-гидроксифталимид. При варьировании природы растворителя, мольного соотношения исходных реагентов и температуры были синтезированы вицинальные оксинитро-оксифталиимиды и диоксифталиимиды.

Открыт процесс окислительного иодо-оксиимидирования стиролов под действием *N*-гидроксиимидов и иода. Использование свободнорадикальной стратегии позволяет осуществлять образование связей С-О и С-І с «антимарковниковской» региоселективностью. Иодо-оксиимиды получены с высокими выходами с использованием как соединений гипервалентного иода, так и церий (IV) аммоний нитрата в качестве окислителей.

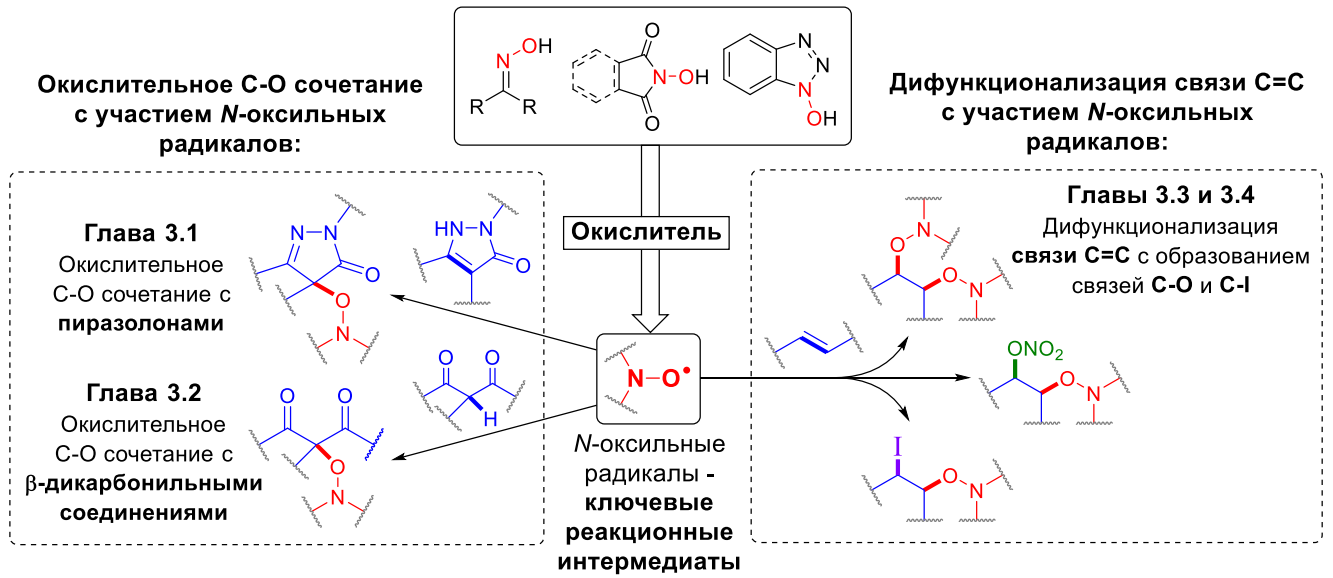
**Публикации.** По результатам работы опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, отвечающих требованиям ВАК, и 20 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы были представлены на Школе-конференции молодых ученых по органической химии «WSOC-2016» (Красновидово, 2016), Конференции по органической химии «Оргхим-2016» (Санкт-Петербург, 2016), Научной конференции «Фундаментальные химические исследования XXI-го века» (Москва, 2016), Школе-конференции молодых ученых по органической химии «WSOC-2017» (Красновидово, 2017), Молодежной школе-конференции по органической химии (Казань, 2017), Школе-конференции молодых ученых по органической химии «WSOC-2018» (Красновидово, 2018), V Всероссийской конференции по органической химии (Владикавказ, 2018), Международной научной конференции «Органические и гибридные функциональные материалы и аддитивные технологии» (Москва, 2018), Открытом конкурсе-конференции научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров «ИНЭОС OPEN CUP» (Москва, 2018), Международном конгрессе молодых учёных по химии и химической технологии МКХТ-2018 (Москва, 2018), Международном молодежном научном форуме «Ломоносов-2019» (Москва, 2019), Конференции Ломоносовские чтения Ломоносов 2.0 (Москва, 2019), Конференции «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» (Москва, 2019), Марковниковском конгрессе по органической химии (Москва-Казань, 2019).

**Структура и объем работы.** Материал диссертации изложен на 247 страницах и состоит из введения, двух обзоров литературы «Имин-*N*-оксильные радикалы: получение, свойства и применение в органическом синтезе» и «Применение имид-*N*-оксильных радикалов в органическом синтезе», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список состоит из 353 наименований. Основное содержание диссертационной работы представлено в четырех главах (Схема 2). Первые две главы (3.1 и 3.2) посвящены использованию *N*-гидроксисоединений и соответствующих им *N*-оксильных радикалов для окислительного С-О сочетания с пиразолонами и β-дикарбонильными соединениями. В главах 3.3 и 3.4 представлены обнаруженные процессы двойной функционализации соединений со связью С=С с образованием связей С-О и С-І.

## Схема 2.

*N*-гидроксисоединения - предшественники  
*N*-окисльных радикалов:

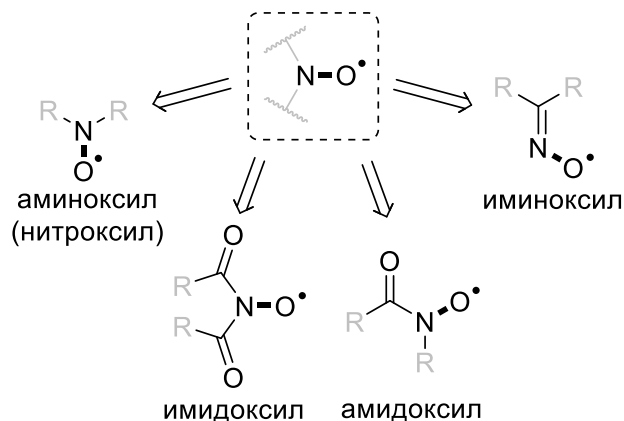


# ГЛАВА 1. Имин-*N*-окисильные радикалы: получение, свойства и применение в органическом синтезе (литературный обзор)

## 1.1 Введение

*N*-окисильные радикалы – это класс свободных радикалов, в которых неспаренный электрон локализован на фрагменте N-O. Они занимают особое место в органической химии по причине своей повышенной стабильности и легкости генерирования, богатому спектру структур, свойств и направлений применения. Среди всего разнообразия *N*-окисильных радикалов выделяют четыре основных типа: аминокисильные (нитрокисильные), имидокисильные, иминокисильные и амидокисильные (Схема 1).

Схема 1. Основные типы *N*-окисильных радикалов.



Наиболее изученным и широко применяемым классом *N*-окисильных радикалов являются аминокисильные (нитрокисильные) радикалы. Они используются при создании парамагнитных материалов, органических батарей, при получении полимеров методом живой полимеризации, в исследованиях поверхностей методом спинового зондирования. [20-31] Нитрокисильные радикалы применяются как медиаторы различных процессов окисления и полимеризации, [32-39] а также как перехватчики свободных C-центрированных радикалов. [40]

Относительно недавно, высокореакционноспособные имид-*N*-окисильные нашли широкое применение в процессах отрыва атома водорода с расщеплением связи C-H [33, 41-47] и в процессах функционализации связей C=C. [48, 49] Амид-*N*-окисильные радикалы также нашли свое применение в процессах функционализации двойной C=C связи [50-55] и мягкого окисления. [56] Из этого ряда структурных типов *N*-окисильных радикалов выделяются имин-*N*-окисильные (или оксимные) радикалы, в которых атом азота имеет двойную связь с атомом углерода. Существуют сведения о вовлеченности имин-*N*-окисильных радикалов в окислительно-

восстановительные процессы, протекающие в живых организмах, например, в микросомальном окислении *N*-гидроксиаргинина и других *N*-гидроксигуанидинов цитохромом P450, [57] ферментативном окислении тирозина в присутствии NO, [58, 59] реакциях фотосистемы II [60] и при взаимодействии циклооксигеназы-2 [61] с NO. [62] Предшественниками этих радикалов являются оксимы, широкодоступный фундаментальный класс органических соединений. Несмотря на это, до недавнего времени оксимные радикалы почти не находили синтетического применения, вероятно, из-за низкой стабильности большинства представителей этого типа радикалов.

В данном обзоре внимание сконцентрировано на синтетическом применении оксимных радикалов. Большинство работ по этой теме было опубликовано за последние 10 лет, в большинстве случаев это внутримолекулярные реакции окислительной циклизации, также приведены примеры межмолекулярных реакций оксимных радикалов, и дана краткая характеристика их строения, стабильности и спектральных свойств.

## **1.2 Общие сведения об имин-*N*-оксильных радикалах (получение, строение, стабильность, спектральные данные)**

### **1.2.1 Получение и распад имин-*N*-оксильных радикалов, спектральные данные**

Большинство имин-*N*-оксильных радикалов являются нестабильными интермедиатами, которые чаще всего генерируют путем одноэлектронного окисления соответствующих оксимов. Имин-*N*-оксильные радикалы впервые были обнаружены в 1964 году методом спектроскопии ЭПР как короткоживущие интермедиаты, образующиеся из оксимов как ароматических, так и алифатических кетонов и альдегидов, а также из оксимов хинонов под действием сильного одноэлектронного окислителя церий (IV) аммоний нитрата в метаноле. [63] Для регистрации ЭПР спектров использовали проточную систему, позволяющую наблюдать радикалы с временем жизни порядка  $10^{-2}$  с. [64] Для ЭПР спектров имин-*N*-оксильных радикалов характеристичны большие значения констант СТВ неспаренного электрона с ядром  $^{14}\text{N}$  ( $a^{\text{N}} \approx 28\text{--}33$  G), [63, 65, 66] которые сильно отличающиеся от констант для других *N*-оксильных радикалов, таких как имид-*N*-оксильные ( $a^{\text{N}} \approx 4.2\text{--}4.9$  G), [67] амид-*N*-оксильные ( $a^{\text{N}} \approx 5\text{--}8$  G), [68, 69] и амин-*N*-оксильные ( $a^{\text{N}} \approx 15$  G). [70] Характеристичность константы СТВ делает спектроскопию ЭПР удобным методом для идентификации имин-*N*-оксильных радикалов, а для многих из них ЭПР является единственным методом наблюдения вследствие низкой стабильности и, соответственно, низкой концентрации в исследуемых системах. Для наиболее стабильных имин-*N*-оксильных радикалов были получены достаточно концентрированные растворы, которые были исследованы методом

ИК-спектроскопии. В ИК-спектрах наблюдается отсутствие линии валентных колебаний ОН-связи, характерной для соответствующих оксимов, а также появление новой интенсивной полосы, соответствующей ассимметрическим колебаниям фрагмента  $C=N-O\cdot$  ( $1595\text{ см}^{-1}$  для ди-(1-адамантил)имин-*N*-оксильного и  $1610\text{ см}^{-1}$  для ди-*трет*-бутилимин-*N*-оксильного радикала [71]).

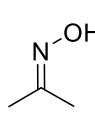

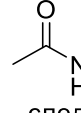
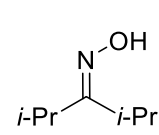
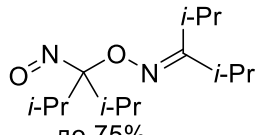
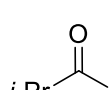
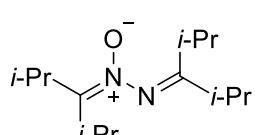
Химия имин-*N*-оксильных радикалов, включая их образование, структуру, ЭПР-спектроскопию и реакции, была рассмотрена в 1978 году до открытия широкого синтетического потенциала имин-*N*-оксильных радикалов. [72] Ранее в виде главы в книге была освящена химия стабильных ди-*трет*-алкил-имин-*N*-оксильных радикалов. [65] Кинетические характеристики [73] и данные ЭПР [66] имин-*N*-оксильных радикалов были скомпилированы ранее в табличном виде.

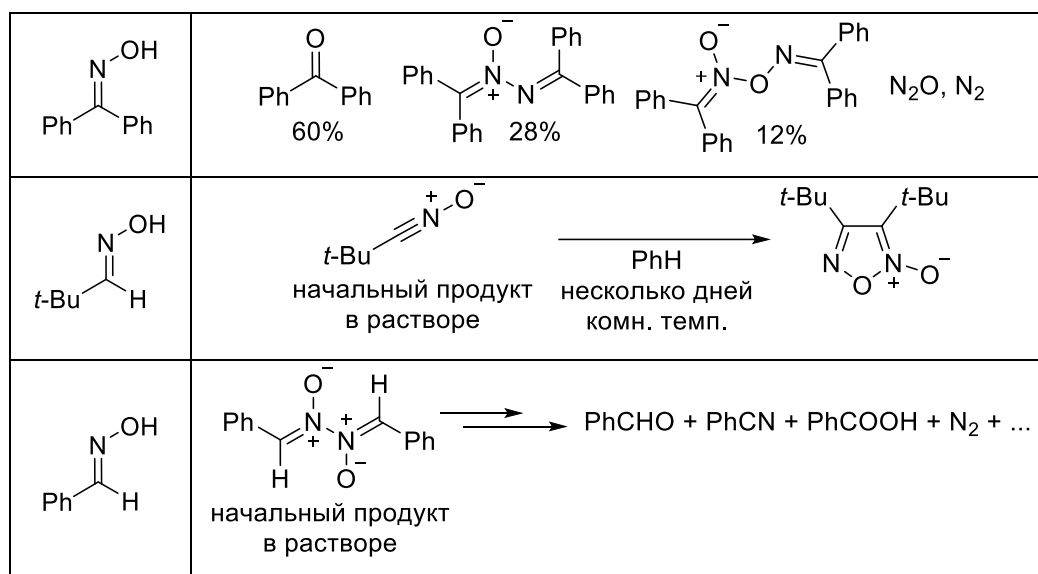
Для генерирования имин-*N*-оксильных радикалов из оксимов использовали различные соединения переходных металлов:  $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ , [63, 74]  $Fe(ClO_4)_3$ , [74]  $Cu(ClO_4)_2$ , [74]  $Pb(OAc)_4$ , [74-77]  $PbO_2$ , [78-82]  $Mn(OAc)_3$ , [74]  $KMnO_4$ , [74]  $Ag_2O$ , [83] а также пероксидаза хрена/ $H_2O_2$ , [84] безметалльные окислители  $PhI(OAc)_2$ , [74] *t*-BuOO*t*-Bu [83] или хиноны [85] при УФ облучении, анодное окисление. [86]

Задача установления путей самораспада имин-*N*-оксильных радикалов затруднена образованием большого числа продуктов, различающихся в зависимости от заместителей при фрагменте  $C=N-O\cdot$ , нестабильностью первично образующихся продуктов, а также возможным участием окислителя не только в процессе генерирования радикала, но также и в других побочных процессах. [87] В работе [83] были изучены продукты, образующихся при разложении имин-*N*-оксильных радикалов, генерируемых из оксимов под действием  $Ag_2O$  (Таблица 1).

**Таблица 1.** Продукты, образующихся при разложении имин-*N*-оксильных радикалов, генерируемых из соответствующих оксимов.

$$R^1-C(=N-OH)-R^2 \xrightarrow[N_2, \text{комн. темп.}]{Ag_2O, PhH} R^1-C(=N-O\cdot)-R^2 \rightleftharpoons \text{Продукты}$$

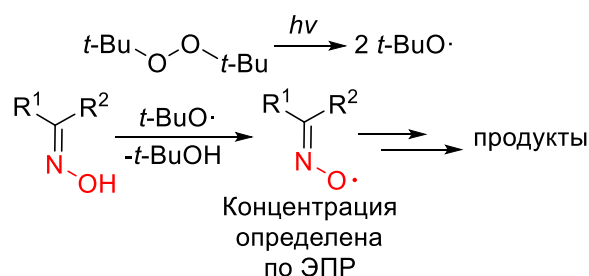
Оксим	Опознанные продукты
	  $N_2O, N_2$ 20%      следы
	 до 75%  2-5%  $N_2O, N_2$



В большинстве случаев реакция сопровождалась выделением  $N_2$  и  $N_2O$ , а также соответствующих карбонильных соединений. Также наблюдалось образование продуктов димеризации имин-*N*-оксильных радикалов с образованием связи C-O (при окислении диизопропилоксида), N-O (при окислении оксима бензофенона) и N-N (при окислении бензальдегида, см. также [88]). Как правило, первичные димерные продукты разложения имин-*N*-оксильных радикалов нестабильны, что затрудняет их анализ. C-O димер диизопропилиминоксильного радикала нестабилен при комнатной температуре даже в растворе и при этом дает достаточно сильный ЭПР сигнал, соответствующий свободному имин-*N*-оксильному радикалу, что свидетельствует в пользу обратимости димеризации. [83] При окислении оксима пивалового альдегида  $Ag_2O$  наблюдалось образование нитрилоксида, который далее медленно димеризовался с образованием фуроксана.

В работе [83] также была изучена кинетика распада диалкил-, арилалкил- и диарилоксимных радикалов методом спектроскопии ЭПР. Радикалы генерировали в инертной атмосфере непосредственно в резонаторе прибора путем фотолиза добавленного ди-*tert*-бутилпероксида (Схема 2).

**Схема 2.** Генерирование оксимных радикалов и изучение кинетики их распада путем фотолиза раствора  $t\text{-BuOO}t\text{-Bu}$  и оксима в резонаторе ЭПР спектрометра.





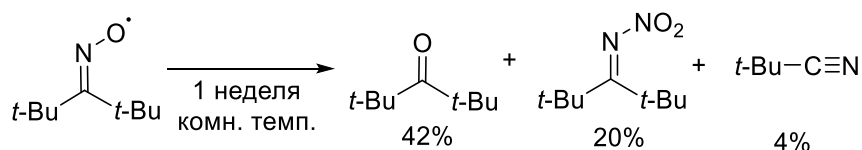
Авторы отмечают сложность протекающих процессов разложения имин-*N*-оксильных радикалов и невозможность однозначной интерпретации полученных данных. [83] При ЭПР мониторинге генерирования и разложения имин-*N*-оксильных радикалов наблюдалось образование ряда свободнорадикальных продуктов неимин-*N*-оксильного типа, вероятно, общей формулы  $R^1R^2NO\bullet$ . Удалось установить, что исследованные имин-*N*-оксильные радикалы обратимо димеризуются в растворе. Для стерически незагруженных диалкилимин-*N*-оксильных радикалов быстро устанавливается равновесие радикал-димер, смещенное в сторону димера, при этом наблюдается кинетика распада первого порядка по имин-*N*-оксильному радикалу. Для стерически затрудненных *трет*-бутилметилимин-*N*-оксильного и ди-изопропилимин-*N*-оксильного радикалов, а также для большинства диарил- и алкиларил-имин-*N*-оксильных радикалов равновесие радикал-димер устанавливается медленно и смещено в сторону радикала, при этом наблюдается кинетика распада второго порядка.

Первым синтезированным долгоживущим имин-*N*-оксильным радикалом, который не подвергался распаду и димеризации в растворе в течение времени, достаточного для его использования в качестве реагента, был ди-*трет*-бутилимин-*N*-оксильный радикал. [71] Его получали окислением ди-*трет*-бутилкетоксима оксидом серебра (I) ( $Ag_2O$ ) в бензоле при 25 °С. Результаты проведенных физико-химических анализов показали, что ди-*трет*-бутилимин-*N*-оксил не подвергается димеризации в растворе даже при низких температурах. Такое поведение контрастирует с поведением менее стерически загруженных диалкилимин-*N*-оксильных радикалов, для которых имеются многочисленные кинетические доказательства обратимой димеризации при комнатной температуре. [83]

Данный радикал стабилен при 25 °С в растворе *n*-гексана, а в чистом виде устойчив лишь при -78 °С в виде твердого вещества, при комнатной температуре представляет собой масло голубого цвета.

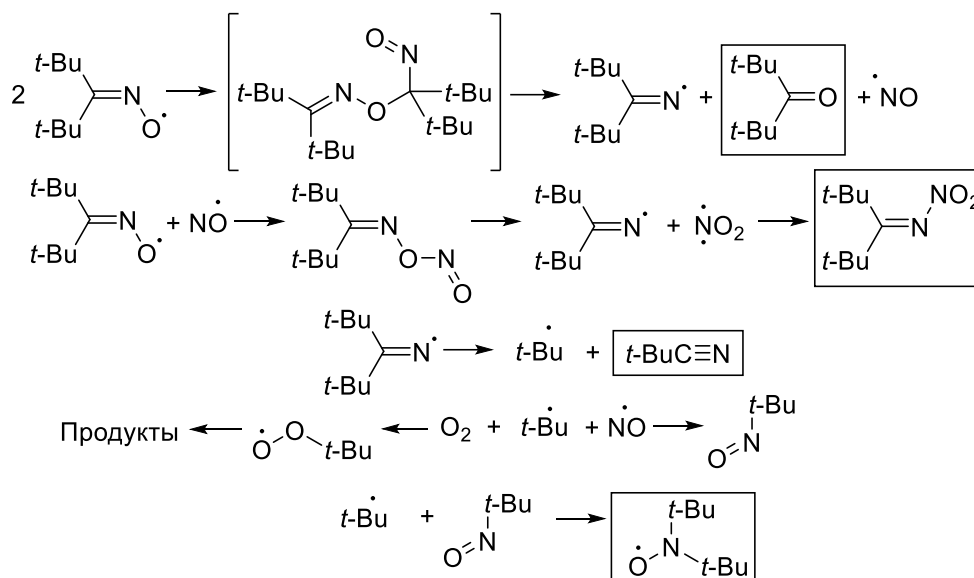
При хранении ди-*трет*-бутилиминоксильного радикала в темноте без растворителя при 25 °С в течение недели были идентифицированы следующие продукты распада: ди-*трет*-бутилкетон (42%), ди-*трет*-бутил-нитроимин (20%) и пивалонитрил (4%) (Схема 3). [71]

**Схема 3.** Продукты разложения ди-*трет*-бутилиминоксильного радикала.



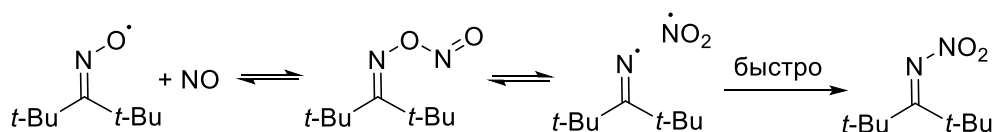
Предложенная схема распада ди-*трет*-бутилимин-*N*-оксильного радикала представлена на Схеме 4.

**Схема 4.** Предполагаемый путь реакции разложения ди-*трет*-бутилимин-*N*-оксильного радикала (экспериментально идентифицированные продукты обведены).

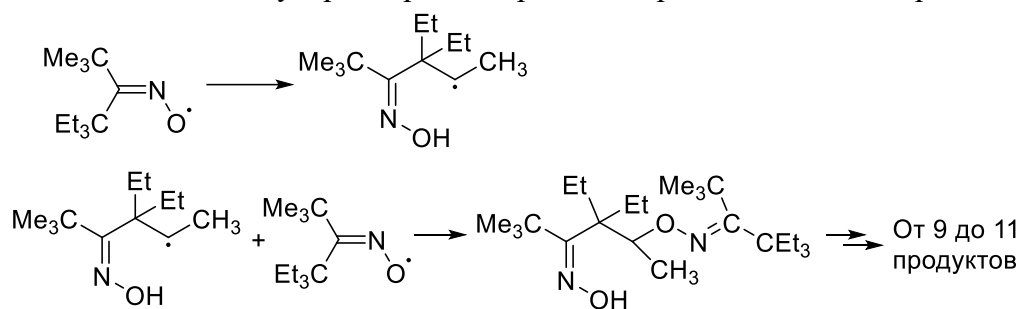


Установлено, что ди-*трет*-бутилимин-*N*-оксильный радикал нестабилен в атмосфере NO, реакция проходит в течение часа при комнатной температуре, при этом образуется *N*-нитроимин. Вероятная схема образования нитроимина приведена на Схеме 5. [71]

**Схема 5.** Образование нитроимина из ди-*трет*-бутилимин-*N*-оксильного радикала в атмосфере NO.

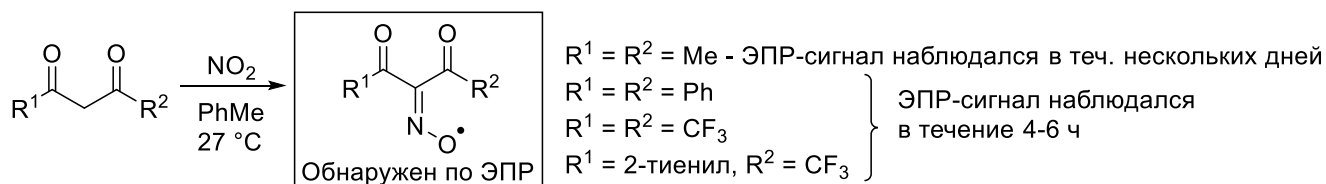


Попытка увеличения стабильности радикала путем замены *трет*-бутильного заместителя на более объемный триэтилметильный или другие ациклические *трет*-алкильные заместители не привела к успеху. В случае  $\text{Me}_3\text{C}(\text{Et}_3\text{C})\text{C}=\text{NO}^{\bullet}$  радикала был предложен мономолекулярный процесс распада, связанный с внутримолекулярным отрывом атома водорода имин-*N*-оксильным радикалом (Схема 6). [65]

**Схема 6.** Мономолекулярный распад триметил-триэтил-оксимного радикала.

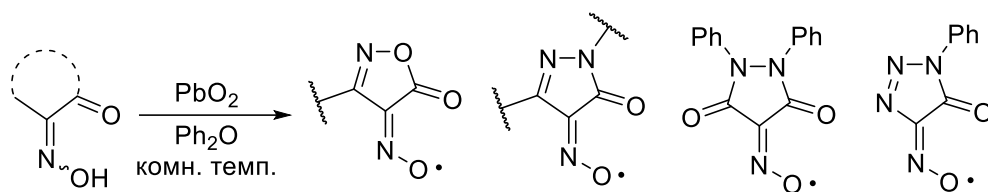
В 1974 году был синтезирован ди-(1-адамантил)имин-*N*-оксильный радикал, кристаллическое и стабильное при комнатной температуре вещество бледно-голубого цвета. [89] Ди-(1-адамантил)имин-*N*-оксильный радикал охарактеризован методами ИК, УФ-вид, ЭПР и ЯМР-спектроскопии, был измерен его дипольный момент в бензольном растворе (2.90 Д). [65]

Помимо стерически затрудненных имин-*N*-оксильных радикалов, повышенной стабильностью по сравнению с диалкил- и диарилимин-*N*-оксильными радикалами обладает ряд имин-*N*-оксильных радикалов с электроноакцепторными заместителями при C=NO• фрагменте. Например, ряд долгоживущих диацелоксимных радикалов был сгенерирован при действии C(NO<sub>2</sub>)<sub>4</sub> [90] или NO<sub>2</sub> [91] на соответствующие β-дикетоны или барбитуровую кислоту (Схема 7). Образование и распад радикалов в работе [91] изучали методом спектроскопии ЭПР. Время жизни радикалов в растворе составляло от нескольких часов до нескольких дней. [90]

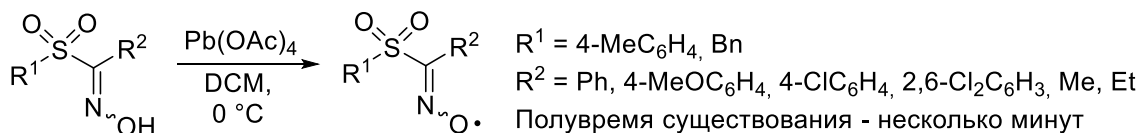
**Схема 7.** Образование имин-*N*-оксильных радикалов из β-дикетонов под действием NO<sub>2</sub>.

Известны также другие долгоживущие оксимные радикалы с электроноакцепторными заместителями, например, на основе N-содержащих гетероциклов (изоксазолонов, пиразолонов, пиразолидин-3,5-диона и 1,2,3-триазолонов), [82] сульфонов, [92] фосфонатов [93] (Схема 8).

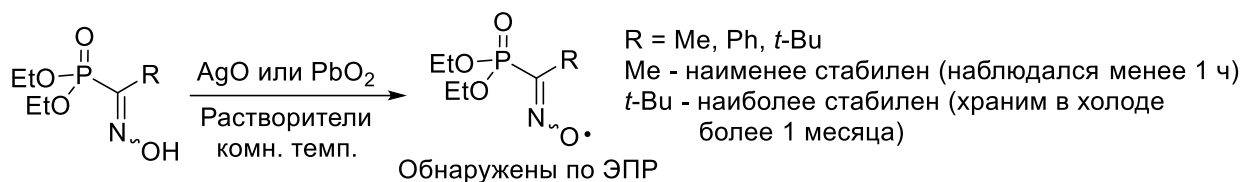
**Схема 8.** Примеры долгоживущих оксимных радикалов с электроноакцепторными группами и условия их генерирования.



Обнаружены по ЭПР, наблюдались в течение нескольких часов при комнатной температуре



Обнаружены по ЭПР

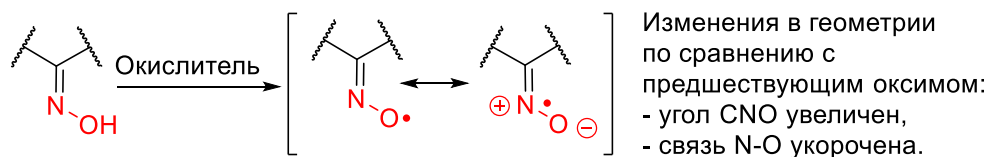


Обнаружены по ЭПР

### 1.2.2 Электронное и пространственное строение имин-*N*-оксильных радикалов

На основании данных спектроскопии ЭПР [63, 65, 75, 79, 94] и квантово-химических расчетов [80] был сделан вывод о том, что максимальная спиновая плотность в имин-*N*-оксильных радикалах находится на атомах кислорода и азота. При этом в делокализации неспаренного электрона, находящегося на атоме кислорода, участвует неподеленная электронная пара азота, находящаяся в плоскости C=N-O фрагмента. Иными словами, неспаренный электрон локализован на орбитали, ортогональной  $\pi$ -связи C=N, в связи с чем оксимные радикалы относят к  $\sigma$ -радикалам. [65] Электронное строение имин-*N*-оксильного радикала может быть представлено двумя основными резонансными формами, представленными ниже (Схема 9). Расчетные и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что локализация неспаренного электрона на фрагменте NO справедлива в том числе для арилалкил и диариллоксимов – сопряжения радикального центра с  $\pi$ -системами арильных циклов не наблюдается. [75, 78-80]

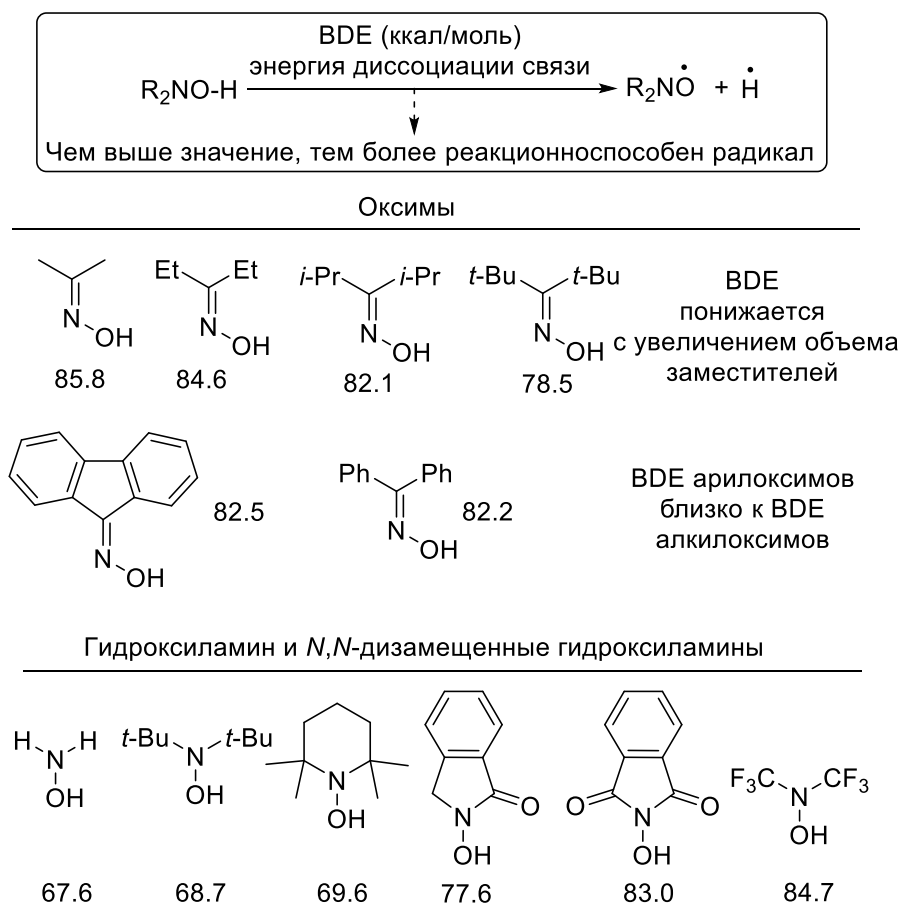
**Схема 9.** Электронное строение имин-*N*-оксильного радикала.



Известно, что для фрагмента CNO оксимных радикалов характерно уголковое строение, и в случае различающихся заместителей при атоме углерода возможно существование двух изомеров (*E* и *Z*). Изомеризация оксимных радикалов протекает значительно легче, чем для соответствующих оксимонов, наблюдение индивидуальных изомеров возможно только при пониженных температурах (около 190 К). [95, 96] Согласно расчетным данным, по сравнению с соответствующими оксимами, в оксимных радикалах имеет место увеличение угла C=N-O и укорочение связи N-O. [81, 82]

Одной из важных количественных величин, определяющих реакционную способность оксимных радикалов, является энергия связи O-H в соответствующих оксимах. Данная величина влияет как на легкость генерирования радикалов из оксимонов, так и на окислительные свойства оксимных радикалов. Расчетными [80, 81, 97] и экспериментальными [81, 98] методами были определены значения энергий связи O-H в ряде оксимонов (Схема 10).

**Схема 10.** Энергии диссоциации связей (ккал/моль) в оксимах и *N,N*-дизамещенных гидросиламинах, вычисленные на UB3LYP/6-311+G(d,p) уровне с использованием изодемической реакции относительно экспериментального значения BDE в феноле.



Установлено, что энергия связи уменьшается с увеличением объема заместителей при фрагменте C=NOH, что согласуется с данными по пространственному строению оксимных радикалов – увеличение угла C=N-O в радикале по сравнению с оксимом приводит к уменьшению стерического отталкивания между заместителями при атоме углерода и атомом кислорода. Также следует отметить отсутствие заметного уменьшения энергии связи O-H при переходе от диалкилоксимов к диарилоксимам, что согласуется с представлением о том, что неспаренный электрон делокализован за счет сопряжения с неподеленной парой электронов атома азота, а не за счет сопряжения с  $\pi$ -системой молекулы. На схеме 10 приведены расчетные значения энергий связи O-H ряда оксимов и других известных примеров соединений с фрагментом NOH. [97] Как видно из приведенных примеров, в оксимах связь O-H прочнее, чем в близких по строению гидросиламинах, за исключением гидросиламинов с сильными электроноакцепторными группами (такими как карбонильные и CF<sub>3</sub>).

### 1.3 Реакции имин-*N*-оксильных радикалов и их применение в органическом синтезе

Долгое время с момента открытия в 1964 году оксимные радикалы не находили широкого применения в органическом синтезе и являлись, в основном, объектом фундаментальных физико-химических исследований. Низкая стабильность большинства имин-*N*-оксильных радикалов не позволяет проводить селективные межмолекулярные процессы с их участием. Лишь для относительно стабильного ди-*трет*-бутилимин-*N*-оксильного радикала были собраны данные по его взаимодействию с различными типами органических субстратов (ненасыщенные углеводороды, фенолы, амины, металлоорганические соединения). Прорыв в синтетическом применении имин-*N*-оксильных радикалов произошел в последние годы, когда они нашли широкое применение во внутримолекулярных процессах окислительной циклизации, функционализации связей C-H и C=C.

В большинстве работ, посвященных синтезу с использованием оксимных радикалов, речь идет о внутримолекулярных реакциях. Возможно, это связано с низкой стабильностью большинства оксимных радикалов, из-за которой эти интермедиаты не успевают реагировать с функциональными группами других молекул, не сближенных с радикальным центром. Основные препаративные реакции с участием оксимных радикалов включают присоединения оксимного радикала по двойной связи C=C, отщепление атома водорода оксимным радикалом и рекомбинацию оксимного радикала с C-центрированным радикалом. Благодаря делокализации неспаренного электрона между атомами кислорода и азота в оксимных радикалах они могут образовывать как связи C-O, так и C-N. В межмолекулярных реакциях, как правило, образуется

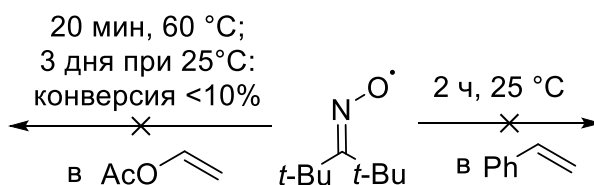
связь С-О; внутримолекулярные циклизации, как правило, происходят с образованием пятичленного цикла изоксазолина (образование связи С-О) или нитрона (образование связи С-Н).

### 1.3.1 Межмолекулярные реакции

Селективные межмолекулярные реакции с участием оксимных радикалов сравнительно редки по сравнению с внутримолекулярными реакциями. Как правило, это реакции с участием стабильного ди-*трет*-бутилимин-*N*-оксильного радикала, которые рассмотрены ниже.

Ди-*трет*-бутилимин-*N*-оксильный радикал показал себя инертным по отношению к субстратам с двойной С=С связью, считающимися эффективными перехватчиками свободных радикалов. Ди-*трет*-бутилимин-*N*-оксильный радикал не проявлял активности будучи растворенным в стироле (2 ч, 25 °С) или винилацетате (20 мин, 60 °С; разлагается менее чем на 10% за 3 дня при 25 °С) (Схема 11). [71] Инертность ди-*трет*-бутилимин-*N*-оксильного радикала по отношению к упомянутым субстратам с двойной С=С связью была объяснена стерической загруженностью имин-*N*-оксильного радикала.

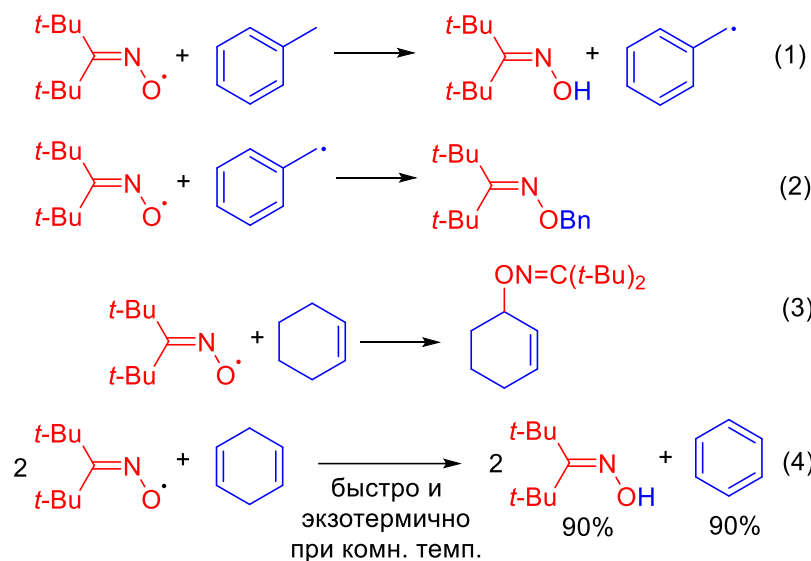
**Схема 11.** Инертность ди-*трет*-бутилимин-*N*-оксильного радикала по отношению к субстратам с активированными двойными связями.



Бензильные атомы водорода довольно легко отщепляются при повышенных температурах, затем происходит рекомбинация двух радикалов (Схема 12, уравнения 1 и 2). [65, 71] Далее было показано, что ди-*трет*-бутилимин-*N*-оксильный радикал способен взаимодействовать с ненасыщенными углеводородами, отрывая атом водорода от аллильного положения (уравнение 3). 1,4-гексадиен дегидрируется до бензола (уравнение 4). [71]

В источнике [99] было показано, что реакция с алкенами идет быстрее, чем с алкилароматическими углеводородами. С 1,4-циклогексадиеном происходит быстрая экзотермическая реакция, которая идет при комнатной температуре и приводит к образованию стехиометрических количеств оксима и бензола (уравнение 3). [71]

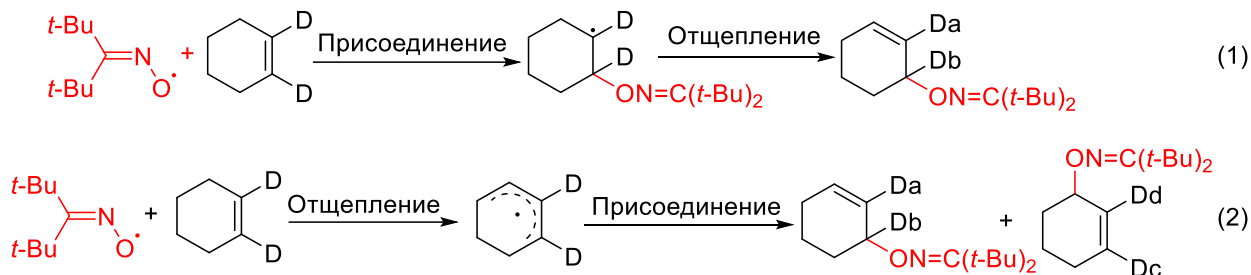
**Схема 12.** Взаимодействие ди-*tert*-бутилимин-*N*-оксильного радикала с бензильными и ненасыщенными углеводородами.



Реакции этого имин-*N*-оксила с моноалкенами (уравнение 3) представляют особый интерес, поскольку они протекают по двум параллельным, но разным механизмам, приводящим к одинаковым конечным продуктам – О-аллильным производным оксима (Схема 13). [100]

**Схема 13.** Механизмы взаимодействия

ди-*tert*-бутилимин-*N*-оксильного радикала с алкенами.



Первый механизм (Схема 13, уравнение 1): присоединение имин-*N*-оксильного радикала к двойной связи с последующим отщеплением атома водорода от полученного алкильного радикала. Второй механизм (уравнение 2): отщепление аллильного атома водорода с последующим присоединением имин-*N*-оксильного радикала к образовавшемуся аллильному радикалу. Для подтверждения протекания реакции по двум механизмам было проведено избирательное дейтерирование алкенов в двух винильных позициях. А затем для определения положения двойной связи и добавленного фрагмента была использована  $^2\text{H}$  ЯМР-спектроскопия. [100] Как показано для циклогексена на Схеме 13, присоединение + отщепление (уравнение 1) приводит к образованию одного дейтерированного продукта, тогда как отщепление +



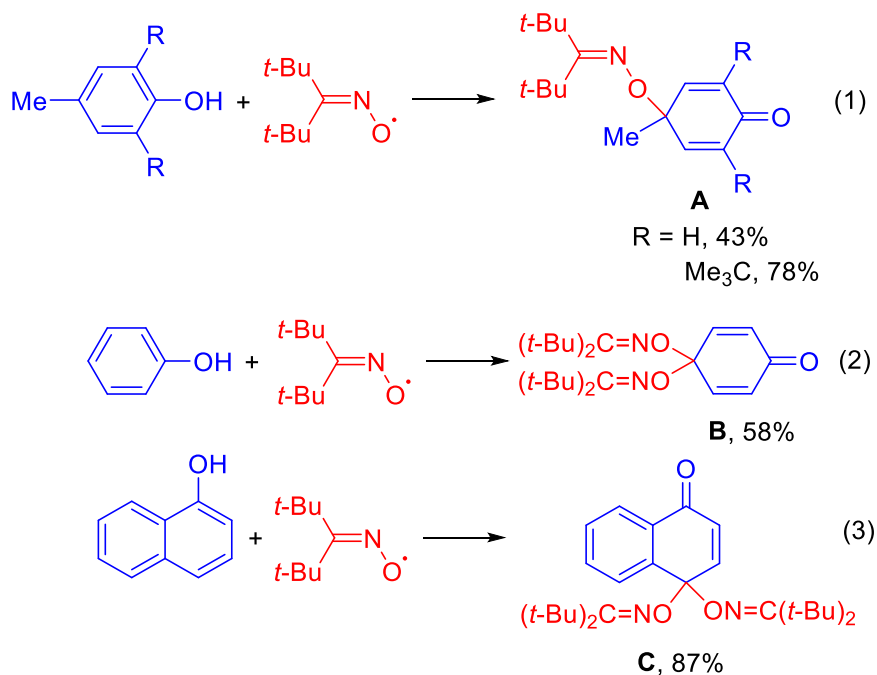
присоединение (уравнение 2) дает два продукта: продукт, полученный по механизму 1, а также продукт, уникальный для этого механизма (продукт, содержащий Dd и Dc).

Процесс отщепление + присоединение (уравнение 2) является доминирующим в трех исследованных алкенах: циклогексене, циклооктене и 3-гексене. 90-92% общей реакции, протекает по этому механизму. [101] Также оба эти механизма были идентифицированы в реакциях этих трех ди-дейтерированных алкенов с 4-гидрокси-ТЕМПО и с фталимид-*N*-оксильным радикалом, и для всех этих шести реакций около 90% общего процесса происходит по механизму отщепление + присоединение. [100]

Реакции ди-*трет*-бутилимин-*N*-оксильного радикала с фенолом и его производными проходит быстрее, чем с алкенами. Причем скорость реакции возрастает по мере того, как заместитель (Y) в 4-YS<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH меняется от электроноакцептора до электронодонора. [102] Это ускоряющее действие электронодонорных заместителей является нормальным для атома водорода, так как энергии диссоциации связи 4-YS<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH резко снижаются, когда Y становится более сильным электронодонором. [103-108]

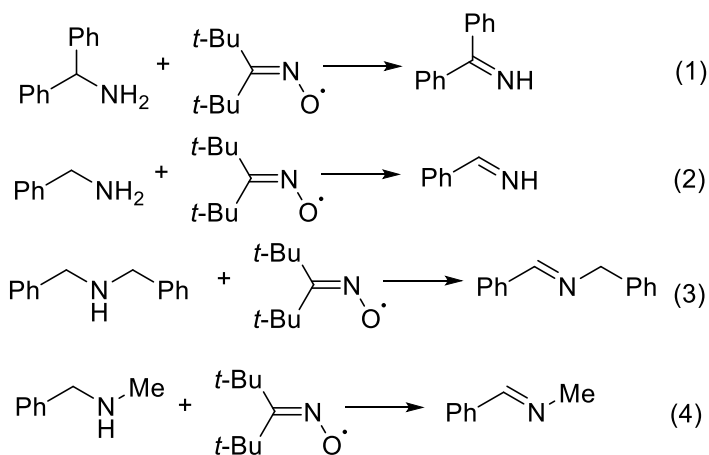
Продукты этих реакций сильно зависят от структуры фенола. Например, 4-метил-4-имин-*N*-оксициклогексанионы **A** (Схема 14) были образованы с паракрезолом и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенолом с выходами 43 и 78%, соответственно; фенол и 1-нафтол давали 4,4-бисоксимы **B** и **C** с выходами 58 и 87%, соответственно. [102]

**Схема 14.** Продукты реакции ди-*трет*-бутилимин-*N*-оксильного радикала с производными фенола.



Из первичных и вторичных аминов были получены имины в течение нескольких часов при комнатной температуре в пентане или гексане с хорошими выходами (Схема 15, уравнения 1-3). [101] Из-за низкой стабильности большинства иминов большую их часть не выделяли в чистом виде, а превращали *in situ* в 2,4-динитрофенилгидразоны. Например, выходы 2,4-динитрофенилгидразонов из  $\text{Ph}_2\text{CHNH}_2$ ,  $\text{PhCH}_2\text{NH}_2$  и  $(\text{PhCH}_2)_2\text{NH}$  составляли 79, 68 и 78%, соответственно. [101] Зависимость выхода реакции от времени и температуры была показана на примере *N*-бензилиденметиламина,  $\text{PhCH}=\text{NMe}$ , который был получен по реакциям  $\text{PhCH}_2\text{NHMe}$  с  $(\text{Me}_3\text{C})_2\text{C}=\text{NO}\cdot$  (Схема 15, уравнение 4) с выходами 49% (30 мин, 69 °С), 64% (4 ч, 25 °С) и 76% (24 ч, -5 °С). [101]

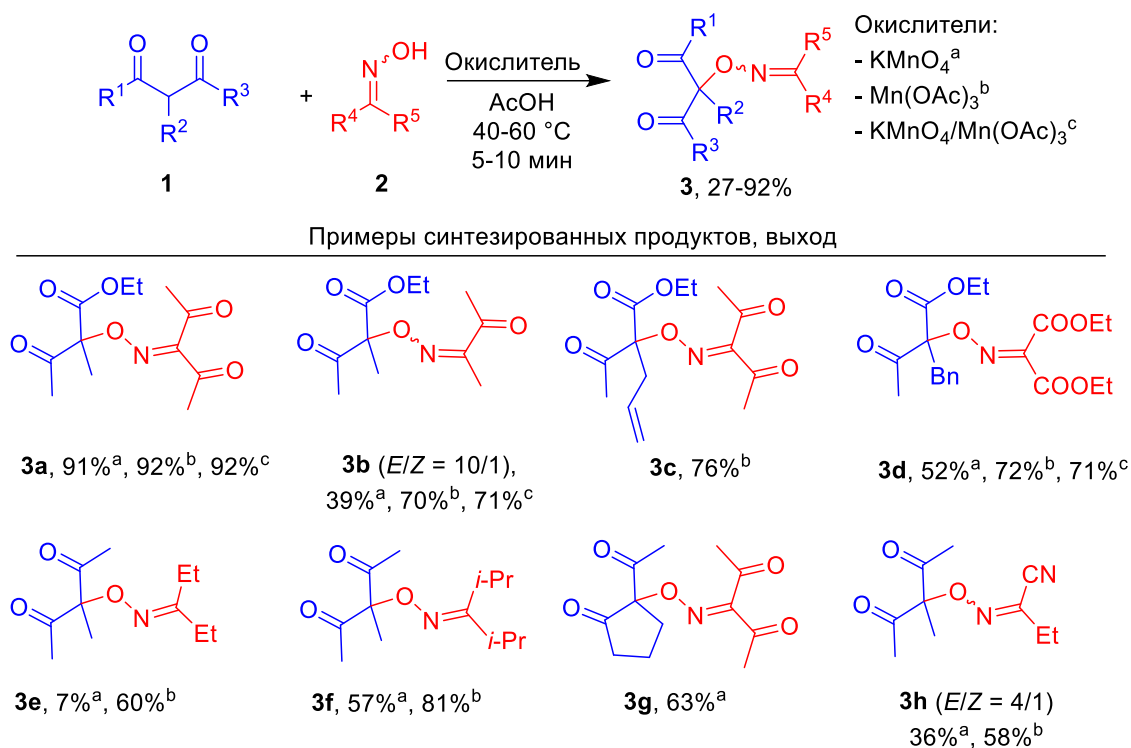
**Схема 15.** Взаимодействие ди-*tert*-бутилимин-*N*-окисильного радикала с аминами.



Недавно были опубликованы примеры селективного межмолекулярного сочетания с участием оксимных радикалов, генерируемых *in situ*, в реакции 1,3-дикетонов и 1,3-кетозэфиров **1** с оксимами **2** под действием таких окислителей как  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  или системы  $\text{KMnO}_4/\text{Mn}(\text{OAc})_3$  (Схема 16). [74] Авторы предполагают радикальный механизм, в котором окислитель служит для генерирования оксимных радикалов и осуществляет одноэлектронное окисление 1,3-дикарбонильных соединений. Образование оксимных радикалов под действием различных окислителей было подтверждено методом ЭПР-спектроскопии.

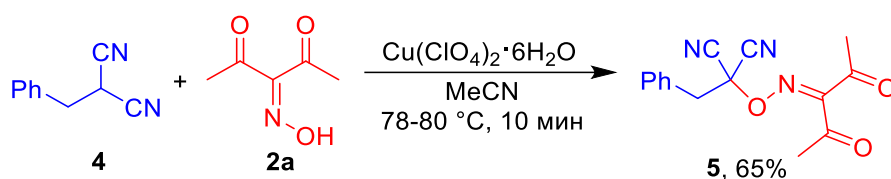
1,3-дикетоны и 1,3-кетозэфиры с легкоокисляемыми группами, такими как аллильная, бензильная, вступают в данное сочетание, давая хорошие выходы (**3c**, **3d**, 71-76%). Авторы отмечают, что выход продуктов С-О сочетания повышается с увеличением размера заместителей при фрагменте  $\text{C}=\text{NOH}$  (**3e** – 60%, **3f** – 81%).

**Схема 16.** Окислительное кросс-сочетание 1,3-дикарбонильных соединений **1** с оксимами **2**.



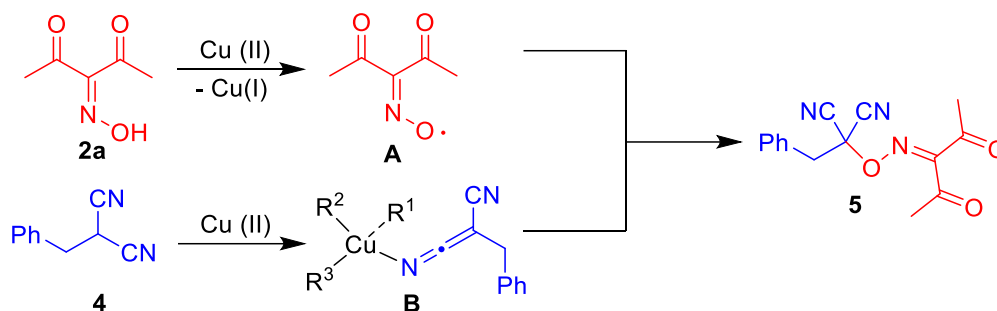
Бензилмалононитрил **4**, как гетероаналог 1,3-дикарбонильных соединений, также вступает в окислительное C-O сочетание с диацетилоксимом **2a** (Схема 17). [109]

**Схема 17.** Окислительное C-O сочетание бензилмалононитрила **4** с 3-(гидроксиимино)пентан-2,4-дионом **2a**.



Авторы предполагают радикальный механизм, в котором ионы  $\text{Cu}(\text{II})$  реагируют с оксимом **2a**, давая оксимный радикал **A**, а также образуют комплекс **B** с динитрилом **4**. Оксимный радикал **A** реагирует с комплексом **B**, давая продукт **5** (Схема 18). Образование оксимных радикалов под действием  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$  было доказано ранее. [74]

**Схема 18.** Предполагаемый механизм окислительного сочетания бензилмалононитрила **4** с оксимом **2a**.



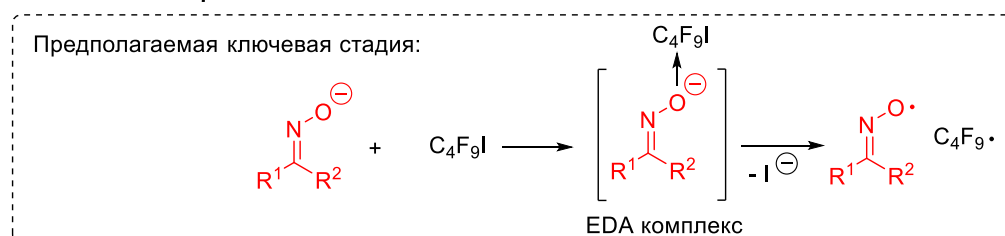
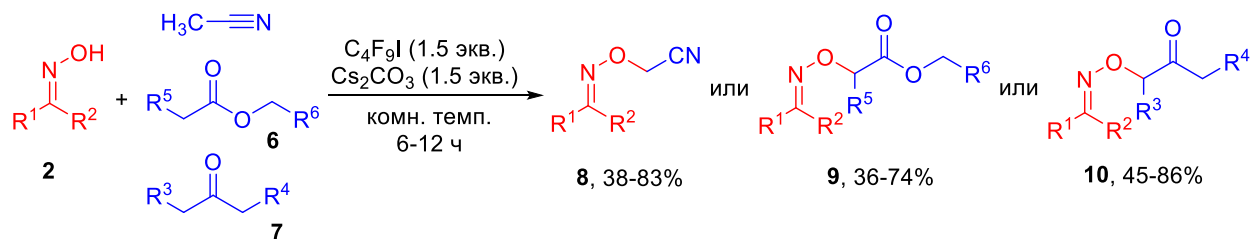
Недавно было осуществлено окислительное С-О сочетание оксимов **2** с ацетонитрилом, кетонами **8** и сложными эфирами **9** (Схема 19). [110] Авторы предполагают радикальный механизм, в котором имин-*N*-оксильный радикал генерируется из аниона оксима под действием перфторбутилиодида через образование комплекса с переносом заряда. Образующийся на этой стадии перфторбутильный радикал служит для отщепления атома водорода от СН-реагента (MeCN, **6** или **7**).

В разработанное сочетание с ацетонитрилом вступают оксимы кетонов как ароматического (продукты **8a-c**, 82-88%), так и алифатического строения (**8d-e**, 55-70%). С низким выходом был получен продукт сочетания ацетонитрила с оксимом бензальдегида (продукт **8f**, 38%).

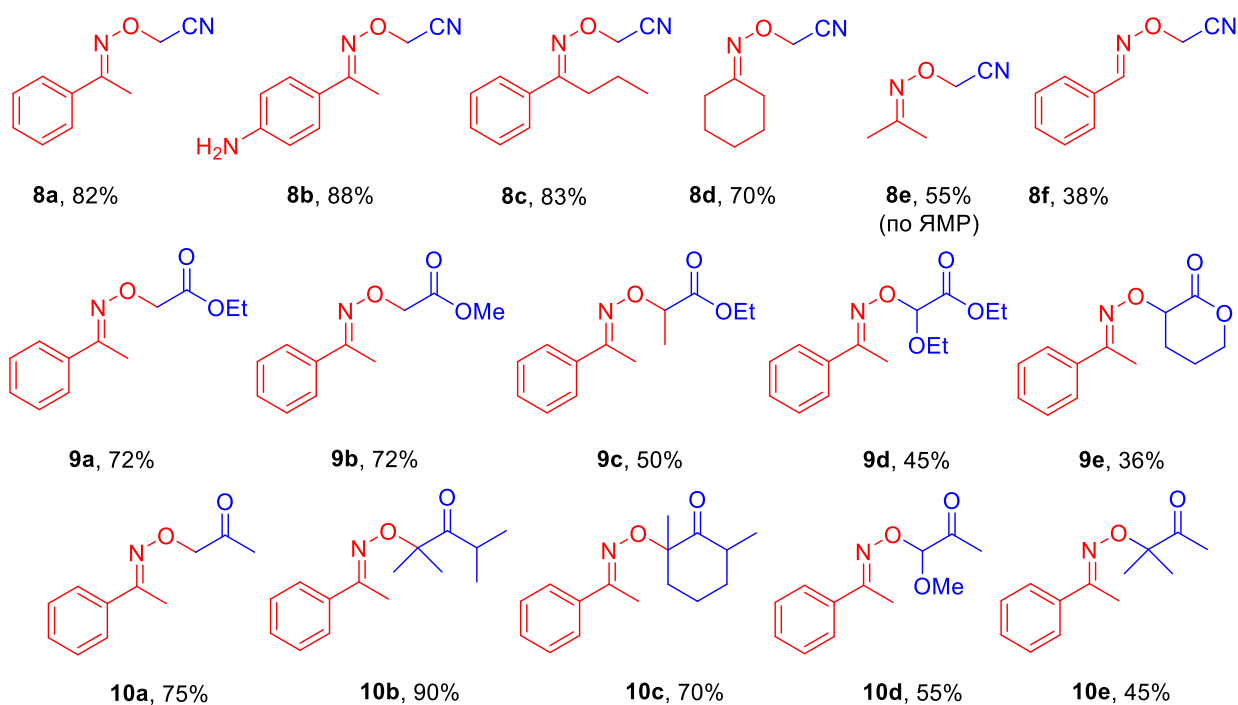
Ароматические оксимы вступают в реакцию со сложными эфирами, давая продукты окислительного сочетания с выходами от низких до умеренных (продукты **9a-e**, 36-72%). Сочетание проходит по  $\alpha$ -положению сложного эфира. Также был получен продукт сочетания оксима ацетофенона с лактоном (пример **9e**, 36%).

Схожим образом в данную реакцию вступают кетоны (продукты **10a-e**, 45-90%). При использовании несимметричных кетонов, сочетание проходит по вторичному (продукт **10d**) и по третичному (продукт **10e**) атомам углерода в  $\alpha$ -положении.

**Схема 19.** Окислительное С-О сочетание оксимов **2** с ацетонитрилом, эфирами **6** и кетонами **7**.



Примеры синтезированных продуктов, выход



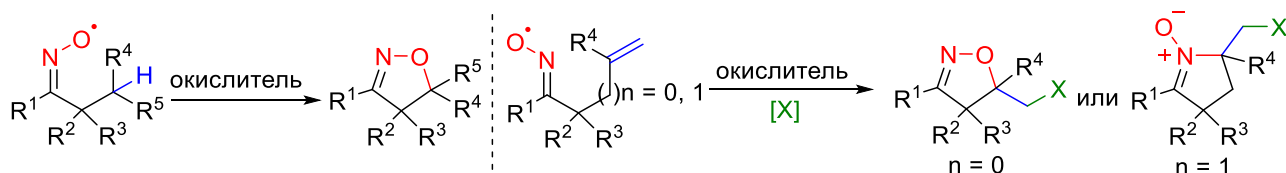
### 1.3.2 Внутримолекулярные реакции

Во внутримолекулярных реакциях с участием оксимных радикалов используется их способность к отщеплению атома водорода или присоединению по связи C=C. В результате реакции происходит формирование 5-членного цикла за счет создания связи C-O или C-N в соответствии со способностью оксимных радикалов выступать в роли O- или N-радикалов (Схема 20).

Образование изоксазолинового/изоксального цикла из неперелеченных оксимов может быть осуществлено разными способами (металл-катализируемые циклизации, [111-117] циклизации под действием фотокатализаторов, [118, 119] органокатализаторов [120, 121] и др. [122-124]), в

данной части обзора рассмотрены работы, в которых подтверждено или предполагается участие имин-*N*-окисльных радикалы в реакциях циклизации.

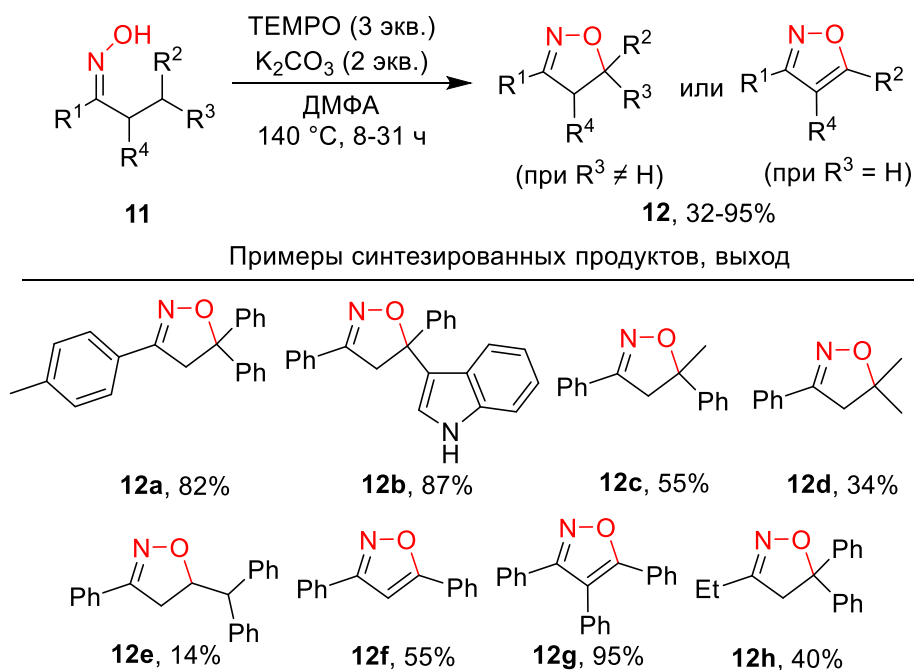
**Схема 20.** Внутримолекулярная циклизация оксимных радикалов с образованием замещенных изоксазолинов или циклических нитронов/



**1.3.2.1 Окислительная циклизация с разрывом связи С-Н**

Под действием TEMPO оксимины **11**, в  $\beta$ -положении которых присутствует активированная С-Н связь, претерпевают окислительную циклизацию с образованием изоксазолинов **12** (Схема 21). [125]

**Схема 21.** С-Н окислительная циклизация оксимов **11** под действием TEMPO.

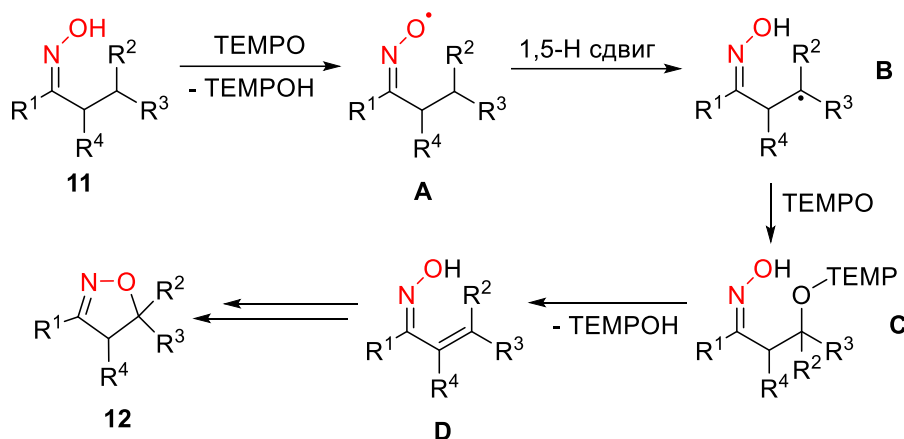


Присутствие арильных заместителей в  $\beta$ -положении оксима способствует высоким выходам целевых продуктов (**12a-c** 55-87%), в случае наличия только метильных заместителей наблюдается умеренный выход (**12d**, 34%). Реакция проходит исключительно с замыканием 5-членного цикла с участием С-Н связи, находящейся в  $\beta$ -положении по отношению к оксимной группе. Эта закономерность сохраняется даже в случае наличия активированной фенильными заместителями С-Н связи в  $\gamma$ -положении по отношению к оксимной группе (пример **12e**, выход

14%). При наличии только одного заместителя в  $\beta$ -положении ( $R^3 = H$ ) и дальнейшей обработке реакционной смеси кислородом воздуха происходит ароматизация с образованием изоксазолов (**12f**, **12g**, 55-95%). В большинстве примеров при оксимной группе находится арильный заместитель ( $R^1 = Ph$  или замещенный фенил), продукт **12h** с  $R^1 = Et$  получен с умеренным выходом 40%.

Предположительно, при взаимодействии TEMPO с оксимом **11** образуется имин-*N*-оксильный радикал **A** (Схема 22). 1,5-НТГ в радикале приводит к образованию  $\beta$ -центрированного радикала **B**, который перехватывается TEMPO с образованием интермедиата **C**. Элиминирование TEMPOH приводит к  $\beta$ -ненасыщенному оксиму, который может претерпевать циклизацию как по ионному, так и по радикальному механизму, давая изоксазолин **12**. [125, 126]

**Схема 22.** Предполагаемый механизм окислительной циклизации оксимов **11** под действием TEMPO.

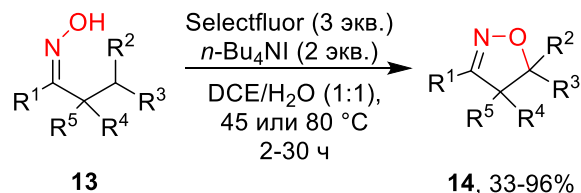


Подобная циклизация с образованием изоксазолинов **14** наблюдается [127] при окислении оксимов **13** системой Selectflour/*n*-Bu<sub>4</sub>NI (Схема 23). На примере синтеза продукта **14a** авторы показали также применимость других иод-содержащих окислительных систем для осуществления данной окислительной циклизации. Предложен радикальный механизм, в котором образующийся из оксима гипоиодит претерпевает гомолитический разрыв связи O-I с образованием имин-*N*-оксильного радикала. Как правило,  $R^1 = Ar$ , причем выход целевого продукта слабо зависит от электронных эффектов заместителей в ароматическом кольце (продукты **14a-d**) и хорошие выходы были получены даже при окислении сравнительно инертных не бензильных C(sp<sup>3</sup>)-H связей (продукты **14f-h**, 42-83%). Также были получены с хорошими выходами продукты с двумя заместителями в  $\alpha$ -положении к оксимной группе (**14i**,

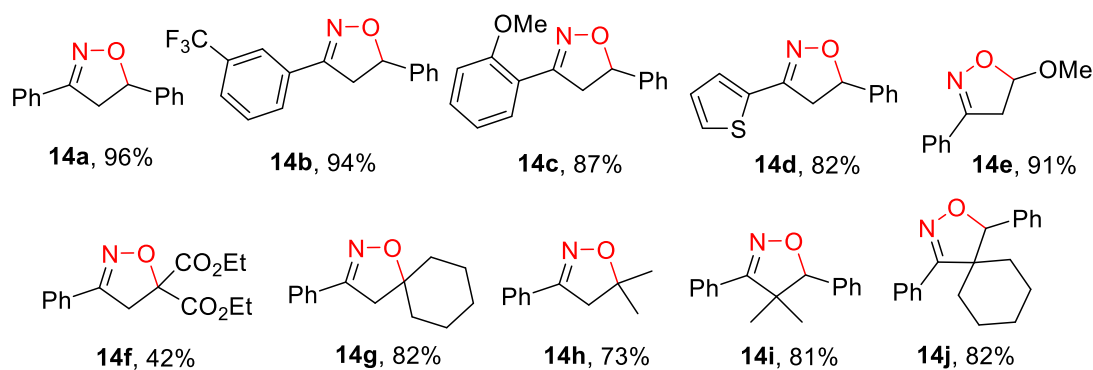
**14j**, 81-82%) образование которых невозможно через интермедиат, подобный интермедиату **D** на Схеме 22.

### Схема 23. С-Н окислительная циклизация оксимов **12**

под действием системы Selectfluor/*n*-Bu<sub>4</sub>NI.

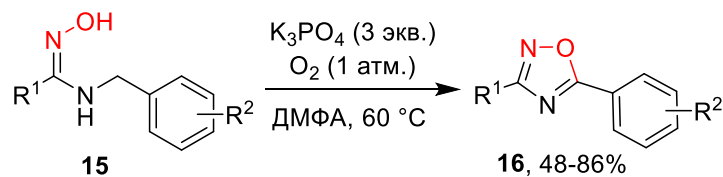


Примеры синтезированных продуктов, выход

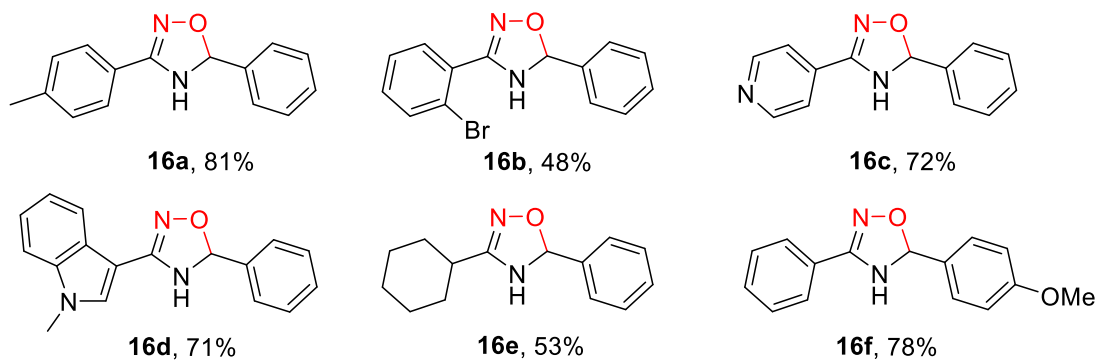


*N*-Бензиламидоксимы **15** претерпевают окислительную циклизацию под действием молекулярного кислорода с образованием либо 1,2,4-оксадиазолов **16**, либо хиназолинонов **17** в зависимости от условий реакции. Так, в среде ДМФА, 1 атм. O<sub>2</sub>, при 60 °С и в присутствии избытка K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> происходит селективное замыкание 1,2,4-оксадиазолонового цикла (Схема 24). [128]

### Схема 24. Окислительная циклизация *N*-бензиламидоксимов **15** в 1,2,4-оксадиазолы **16**.



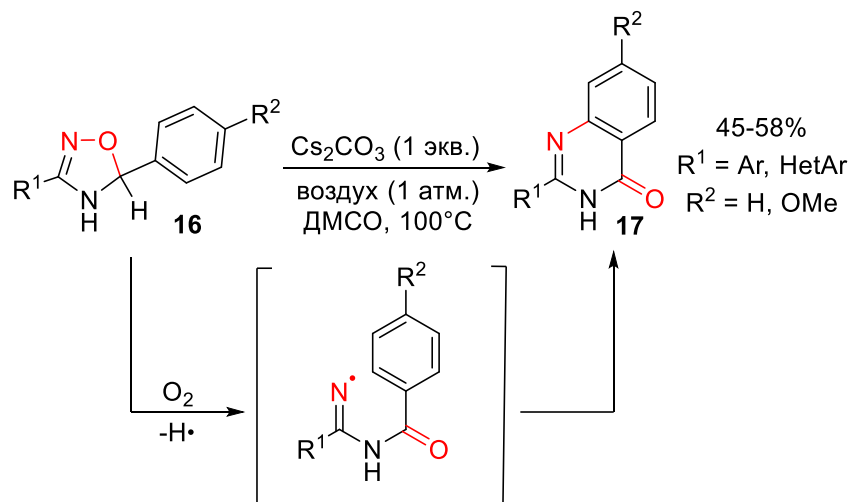
Примеры синтезированных продуктов, выход





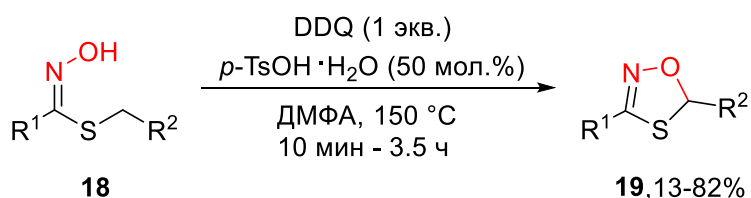
В среде ДМСО в атмосфере воздуха при 100 °С и в присутствии Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> селективно образуются хиназолиноны **17** (Схема 25).

**Схема 25.** Образование хиназолинонов **17** под действием кислорода воздуха.

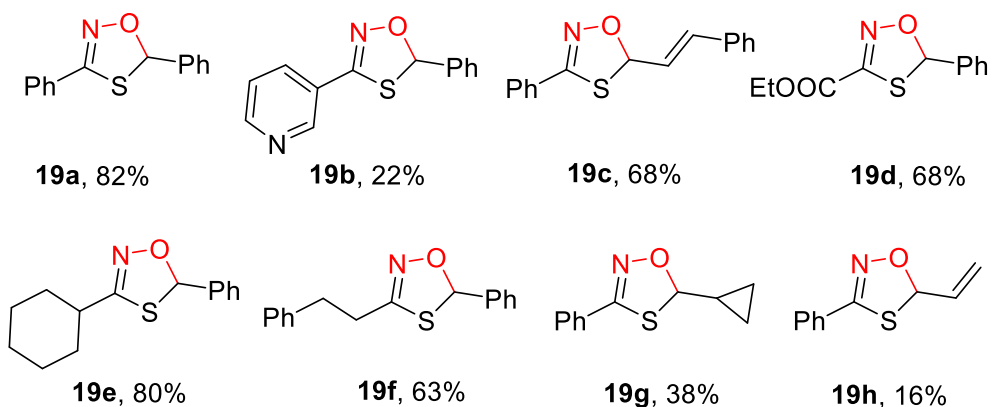


Окислительная циклизация тиогидроксимовых кислот **18** под действием DDQ проходит с образованием соответствующих 1,4,2-оксадиазолов **19** (Схема 26). [129]

**Схема 26.** Окислительная циклизация тиогидроксамовых **18** кислот в присутствии DDQ.



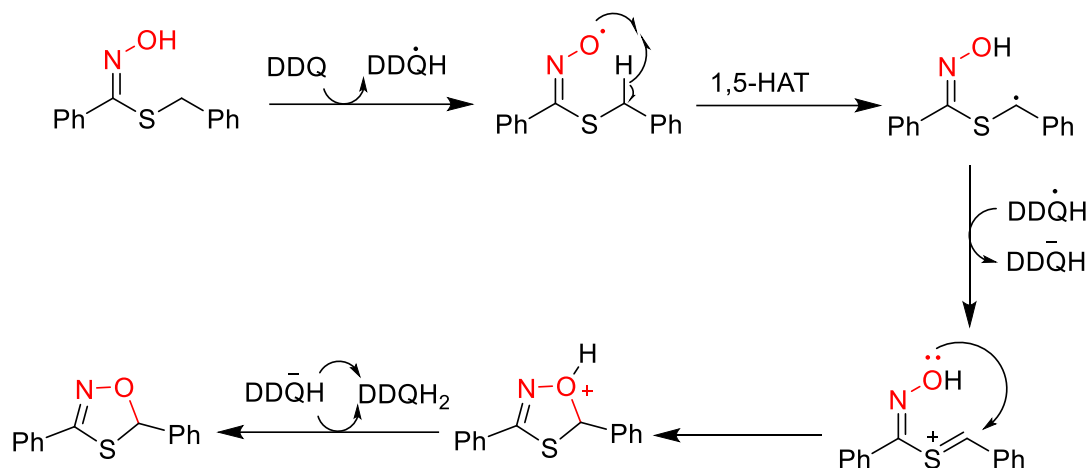
Примеры синтезированных продуктов, выход



Авторы отмечают, что добавление 50 мольных процентов *p*-TsOH приводит к некоторому увеличению выхода, однако реакция идет и в отсутствие *p*-TsOH. Предполагается радикальный механизм, в котором оксимный фрагмент окисляется DDQ до имин-*N*-оксильного радикала,

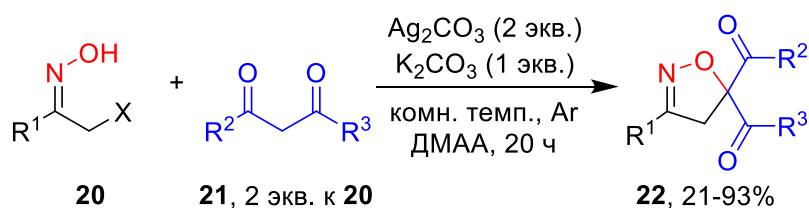
который претерпевает 1,5-НАТ, давая стабилизированный атомом серы С-центрированный радикал. Последний окисляется DDQ до карбокатиона с последующим замыканием оксатиозольного кольца (Схема 27).

**Схема 27.** Предполагаемый механизм окислительной циклизации тиогидроксамовых кислот.

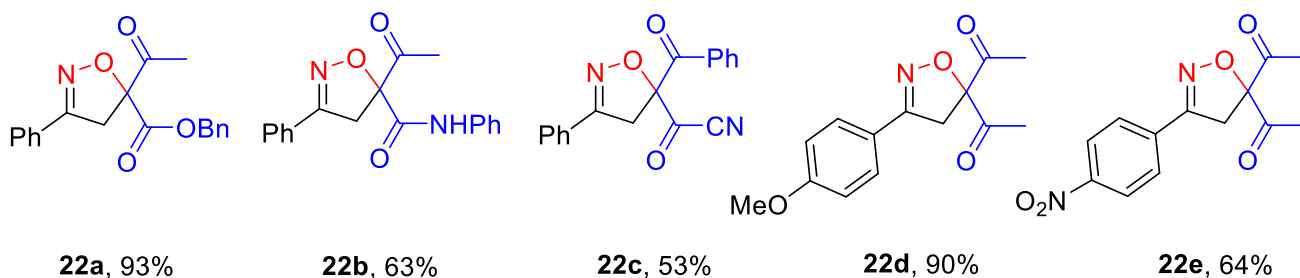


«One-pot» последовательность, включающая замещение галогена в  $\alpha$ -галогенооксиме **20** дикарбонильным соединением **21** и окислительную циклизацию, позволила получить  $\Delta^2$ -изоксазолины **22** (Схема 28). [130]

**Схема 28.** Окислительная циклизация  $\alpha$ -галоген кетоксимов **19** и 1,3-дикарбонильных соединений **20**.



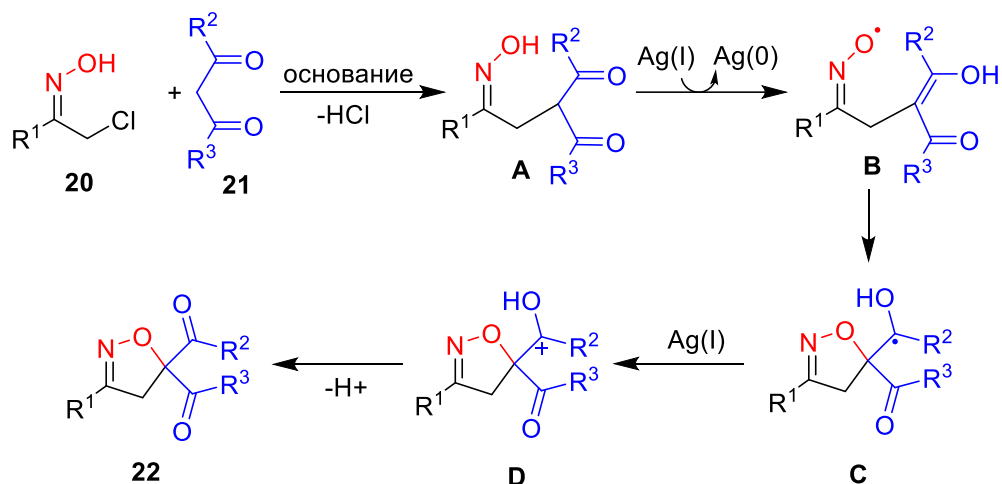
Примеры синтезированных продуктов, выход



Введение EDG-заместителей в бензольное кольцо оксима увеличивает выход продукта реакции (пример **22d**, 90%), а EWG-заместителей – уменьшает (пример **22e**, 64%). Согласно

предполагаемому пути протекания реакции, в присутствии основания протекает нуклеофильное замещение галогена с образованием интермедиата **A** (Схема 29).

**Схема 29.** Предполагаемый механизм one-pot окислительной циклизации  $\alpha$ -галоген кетоксимов **20** и 1,3-дикарбонильных соединений **21**.



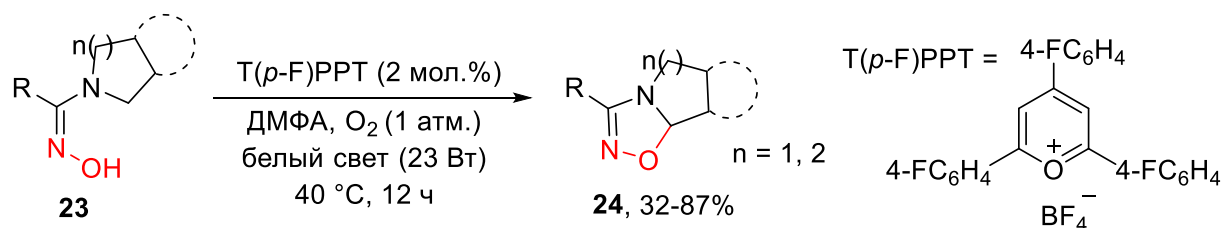
Далее, при окислении **A** серебром (I) образуется имин-*N*-оксильный радикал **B**, который претерпевает циклизацию с образованием **C**. Последующее окисление приводит к интермедиату **D**, который депротонируется с образованием целевого продукта **22**.

Удобным методом синтеза 1,2,4-оксадиазолинов **24** является окислительная циклизация оксимов **23** под действием молекулярного кислорода и видимого света в присутствии каталитических количеств 2,4,6-трис(4-фторфенил)пирилий тетрафторбората (Т(*p*-F)PPT) (Схема 30). [131]

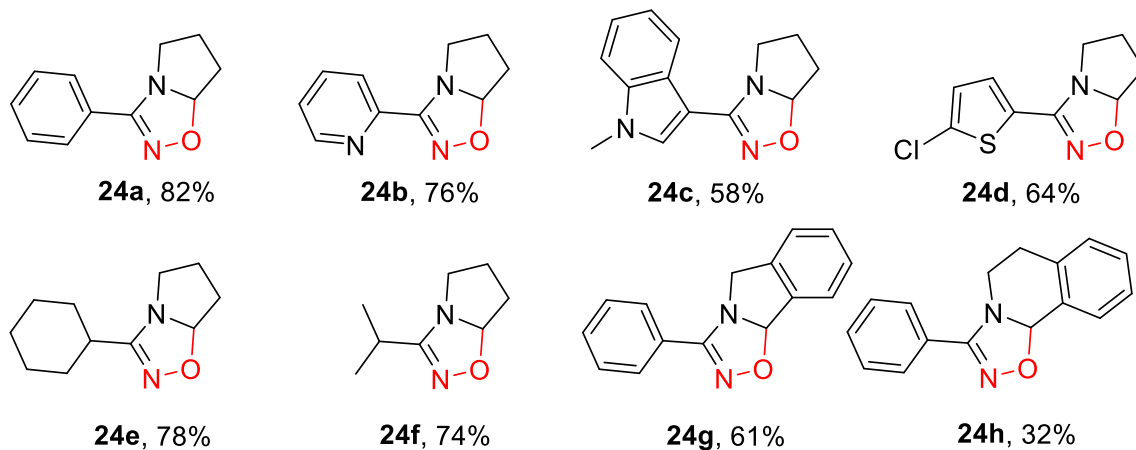
В реакцию вступает широкий ряд производных пирролидинилоксима, имеющих в своем строении как ароматические заместители при фрагменте R (продукты **24a-d**), так и алифатические (продукты **24e,f**). Оксимы с изоиндолиновым или тетрагидроизохинолиновым фрагментом также подвергаются данному превращению с образованием замещенных оксадиазолинов (продукты **24g,h**).

Авторы отмечают, что Т(*p*-F)PPT играет роль фотокатализатора, способствующего появлению оксимного радикала, который претерпевает 1,5-НАТ с образованием продукта реакции.

**Схема 30.** Т(*p*-F)PPT-катализируемая фотоокислительная циклизация оксимов **23** с образованием 1,2,4-оксадиазолинов **24**.



Примеры синтезированных продуктов, выход



### 1.3.2.2 Окислительная циклизация с разрывом $\pi$ -связи $\text{C}=\text{C}$

Впервые протекание окислительной циклизации имин-*N*-оксильных радикалов с атакой по двойной  $\text{C}=\text{C}$  связи было исследовано в 1982 году, однако строение продуктов не было однозначно доказано (Схема 31). [132]

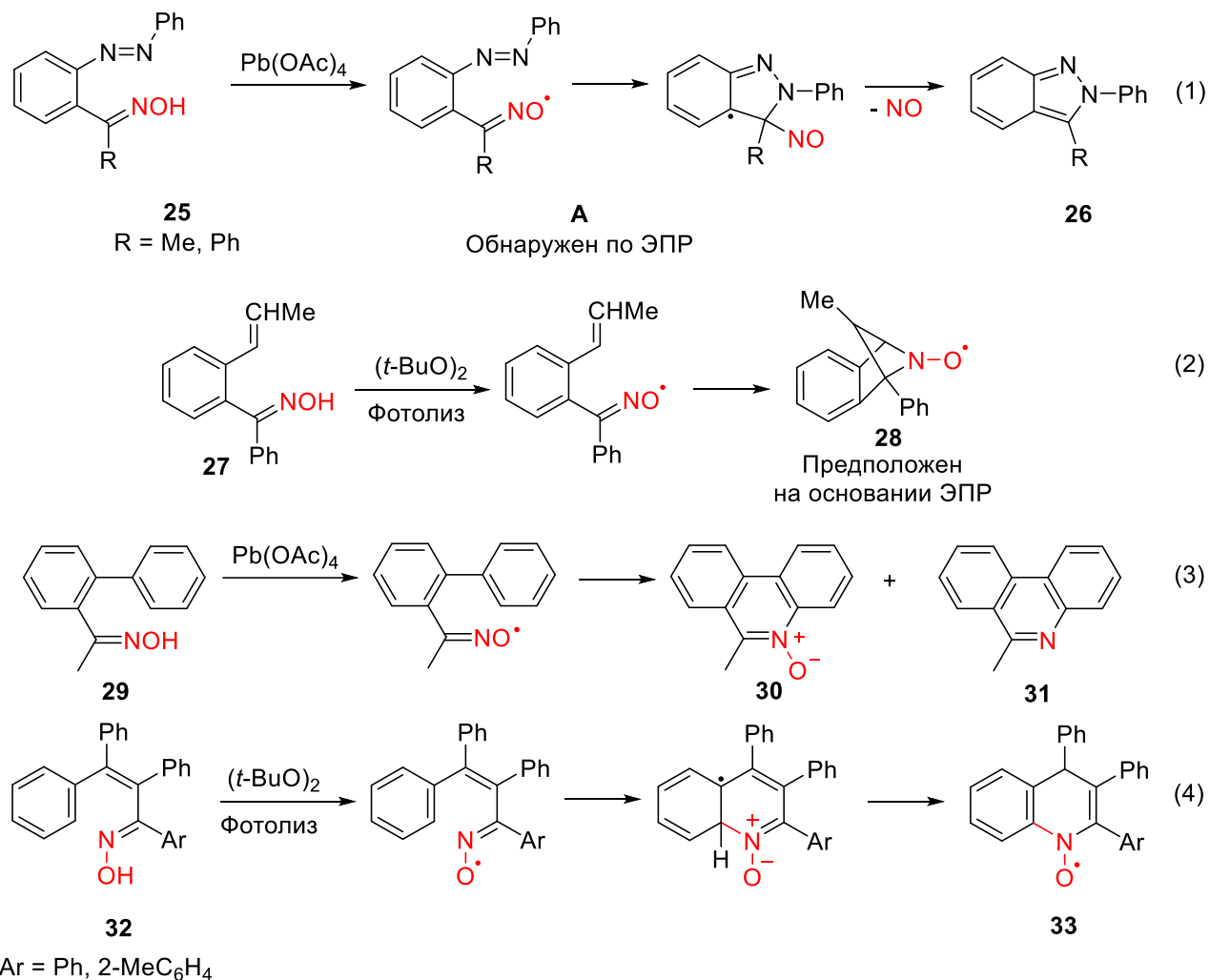
При действии ацетата свинца (IV) непосредственно в резонаторе прибора на оксим **25** с азофрагментом при  $-60$  °C наблюдали сигнал с константой СТВ  $a^N = 31$  G, что свидетельствовало об образовании имин-*N*-оксильного радикала **A**. Образующийся радикал претерпевал 5-экзо-триг-циклизацию по аза-группе с образованием индазола **26** (Уравнение 1).

При фотолизе смеси ди-*трет*-бутилпероксида с оксимом **27**, содержащим алкенильный фрагмент, при температуре от  $-30$  до  $-10$  °C в спектрометре ЭПР наблюдали два сигнала с константой СТВ  $a^N = 30$  G и 32 G, соответствующие имин-*N*-оксильным радикалам. При повышении температуры до  $10$  °C наблюдали только один сигнал с константой  $a^N = 19.75$  G. Такое значение константы СТВ характерно для бициклических нитроксильных радикалов. [133] Авторы предположили, что образующийся имин-*N*-оксильный радикал претерпевает 5-экзо-триг-циклизацию, в результате которой образуется бициклический нитроксильный радикал **28** (Уравнение 2).

При окислении оксима **29** ацетатом свинца(IV) наблюдали образование продуктов **30** и **31** (Уравнение 3).

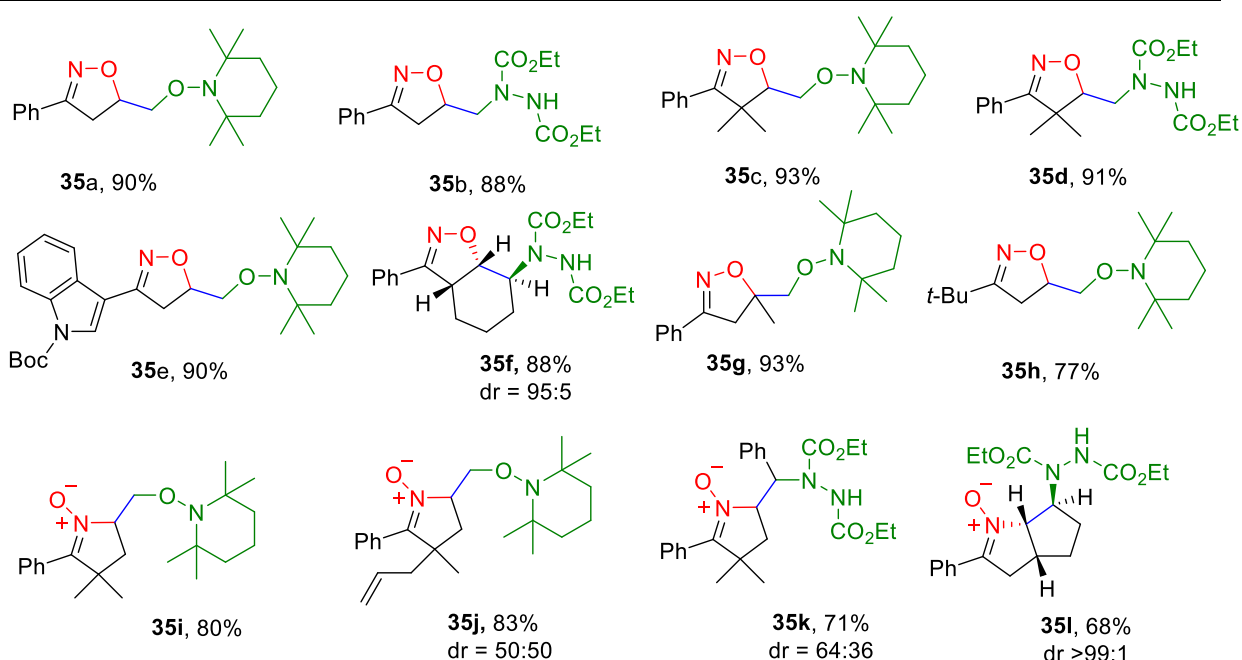
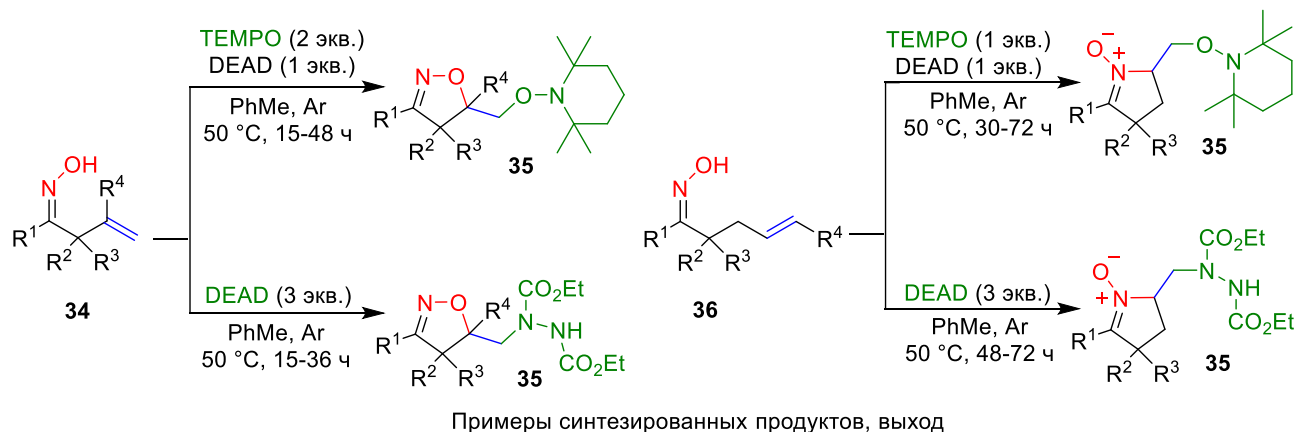
Согласно данным ЭПР авторы предполагают, что подобно иминильным радикалам, имин-*N*-оксильные радикалы из оксимов **32** при их окислении ди-*tert*-бутилпероксидом дают нитроксиды фенантридинов **33** (Уравнение 4).

**Схема 31.** Внутримолекулярная циклизация имин-*N*-оксильных радикалов с участием кратных связей C=C и N=N.



В одной из первых работ, положивших начало широкому применению имин-*N*-оксильных радикалов в органическом синтезе, было реализовано окисление  $\beta,\gamma$ - и  $\gamma,\delta$ -непредельных оксимов с использованием системы TEMPO/DEAD или только DEAD, приводящее к 5-экзо-триг-радикальной циклизации с образованием соответствующих изоксазолинов или циклических нитронов (Схема 32). [133]

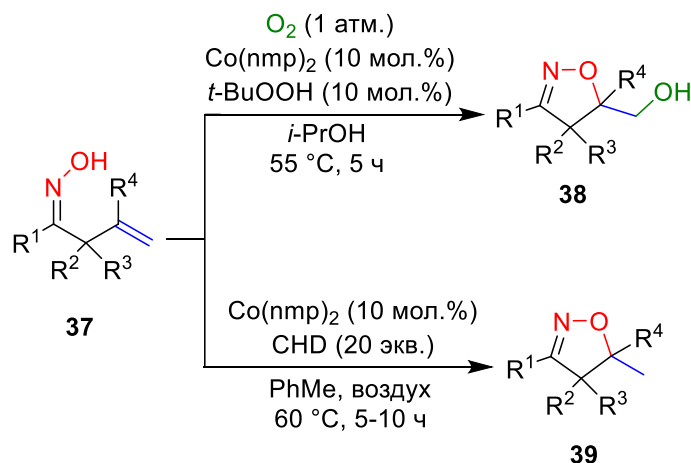
**Схема 32.** Внутримолекулярное диоксигенирование, оксиаминирование и диаминирование с участием имин-*N*-оксильных радикалов.



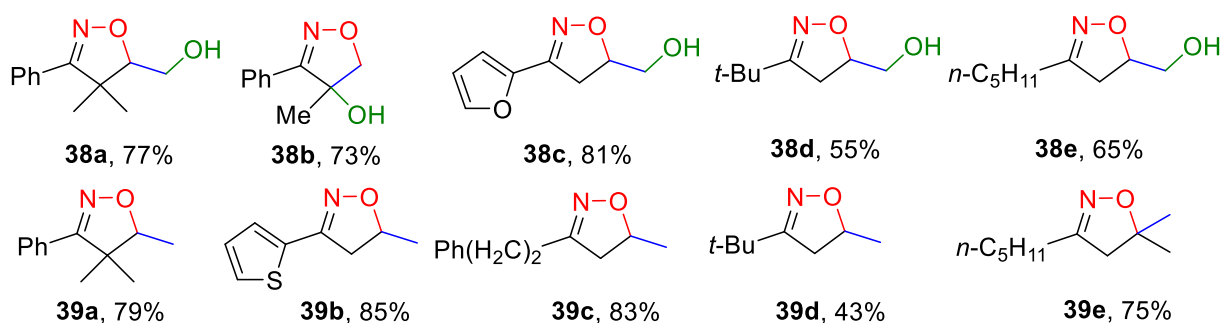
В реакцию с образованием изоксазолинов вступают разнообразные  $\beta,\gamma$ -непредельные оксимины **34** с ароматическим заместителем при C=NOH группе (продукты **35a-g**), также синтезирован пример с неароматической *tert*-бутильной группой R<sup>1</sup> (продукт **35h**). При введении в реакцию  $\gamma,\delta$ -непредельных оксимов **36** наблюдается образование циклических нитронов (продукты **35e-h**). Полученные результаты авторы объясняют тем, что образующиеся оксимные радикалы в данном случае выступают в качестве N-центрированных радикалов, что согласуется с расчётными данными, приведенными авторами в работе. В случае нахождения двойной связи исходного оксима в цикле наблюдается высокая стереоселективность с образованием транс-продуктов (примеры **35f**, **35l**).

Осуществлена окислительная циклизация  $\beta,\gamma$ -непредельных оксимов под действием молекулярного кислорода с использованием каталитических количеств бис(5,5-диметил-1-(4-метилпиперазин-1-ил)гексан-1,2,4-трион) кобальта(II) ( $\text{Co}(\text{nmp})_2$ ) (Схема 33). [134]

**Схема 33.** Катализируемая кобальтом аэробная окислительная циклизация  $\beta,\gamma$ -непредельных оксимов **37**.



Примеры синтезированных продуктов, выход



В зависимости от растворителя и добавок происходит образование различных изоксазолинов **38** и **39**. При проведении реакции в *i*-PrOH в атмосфере кислорода с добавлением 10 мол.% *t*-BuOOH наблюдается образование изоксазолинов **38**, а при проведении реакции в толуоле и атмосфере воздуха с добавлением 20 эквивалентов циклогекса-1,4-диена (CHD, донор атома водорода) наблюдается образование изоксалинов **39**. Как ароматические (примеры **38a-c**, **39b-e**), так и алифатические (**38d-e**, **39d-e**)  $\beta,\gamma$ -непредельные оксимы вступают в данную циклизацию.

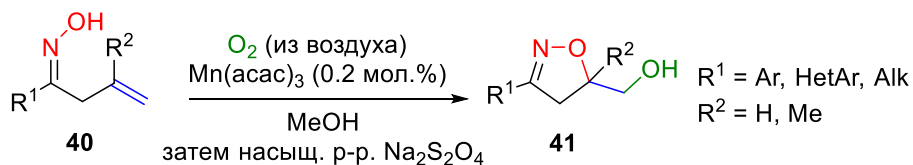
Другим подходом к синтезу замещенных изоксазолинов с гидроксильной группой **41** является катализируемое ацетилацетонатом марганца взаимодействие  $\beta,\gamma$ -непредельных оксимов **40** с кислородом воздуха (Схема 34). [135]

Первоначально образующийся пероксид в реакции восстанавливается обработкой насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ . Образование пероксида подтверждается авторами

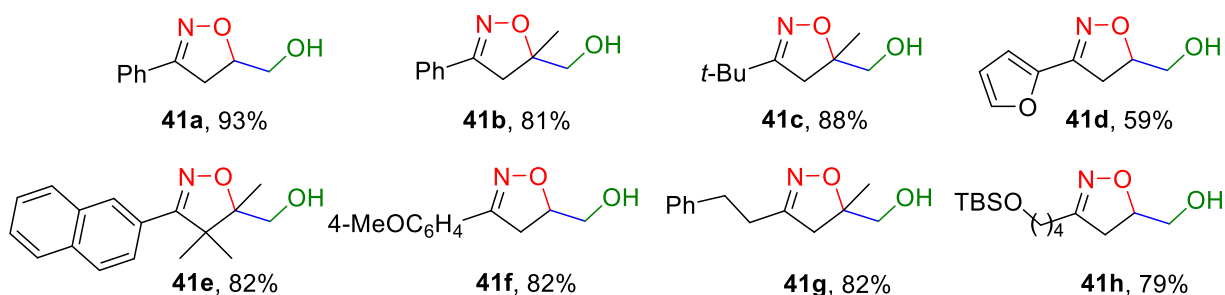
экспериментом, в котором в индивидуальном состоянии был выделен пероксид из оксима **40a** без обработки реакционной смеси дитионитом натрия. В данное превращение с хорошими выходами вступают оксимы как с дизамещенной двойной связью, так и с монозамещенной (продукты **41a,b**). Стерически затрудненные оксимы, а также оксимы с гетероарильными заместителями вступают в реакцию (продукты **41c,e** и **41d**). Алифатические оксимы также претерпевают данное превращение с высокими выходами (продукты **41c,g,h**).

**Схема 34.** Mn(III)-катализируемая аэробная окислительная циклизация

$\beta,\gamma$ -ненасыщенных оксимов **40**.



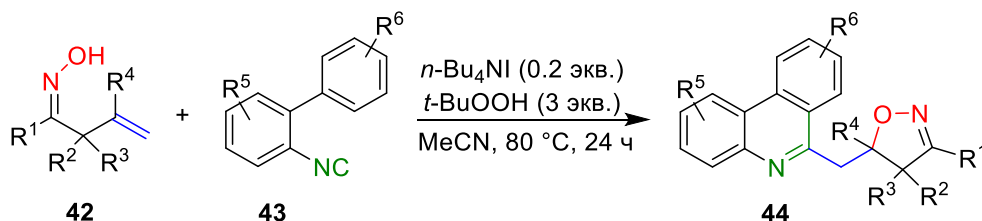
Примеры синтезированных продуктов, выход



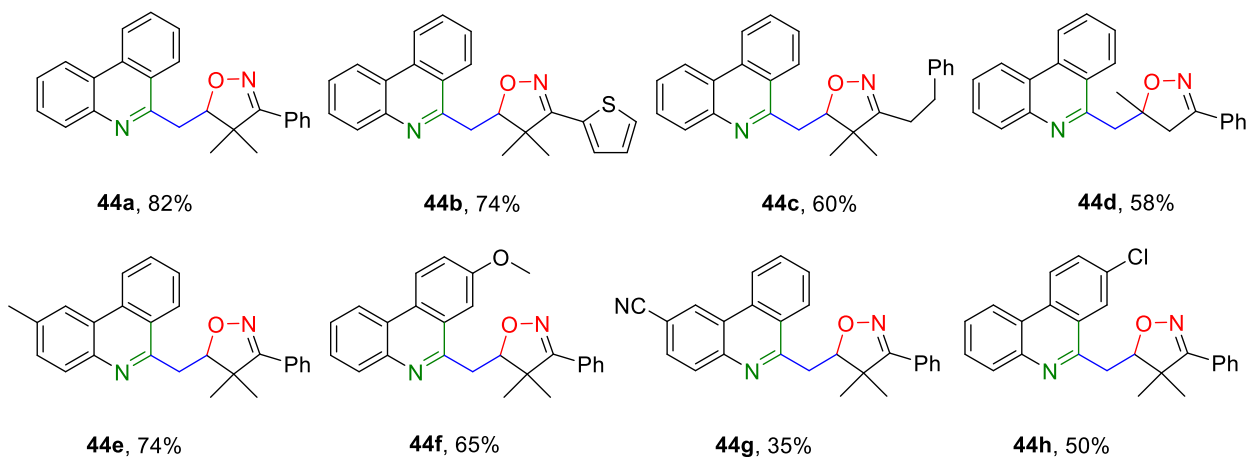
Перехват С-центрированных радикалов, образующихся в результате 5-экзо-триг циклизации  $\beta,\gamma$ -непредельных оксимов **42** при окислении системой ТВАI/ТВНР, изонитрильной группой 2-арилфенилизонитрилов **43** позволяет синтезировать замещенные фенантридины **44** (Схема 35). [136]

**Схема 35.** Радикальная циклизация  $\beta,\gamma$ -непредельных оксимов

под действием системы ТВАI/ТВНР.



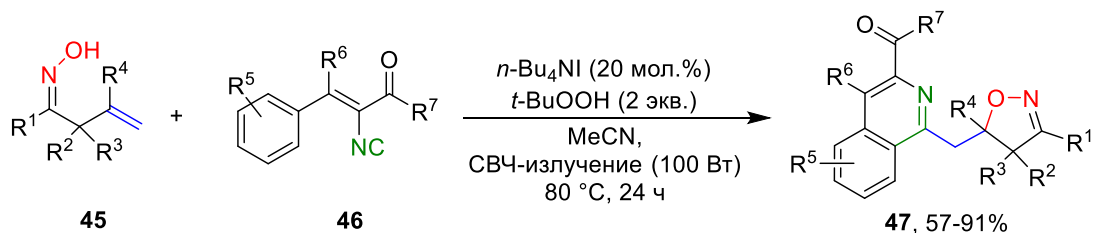




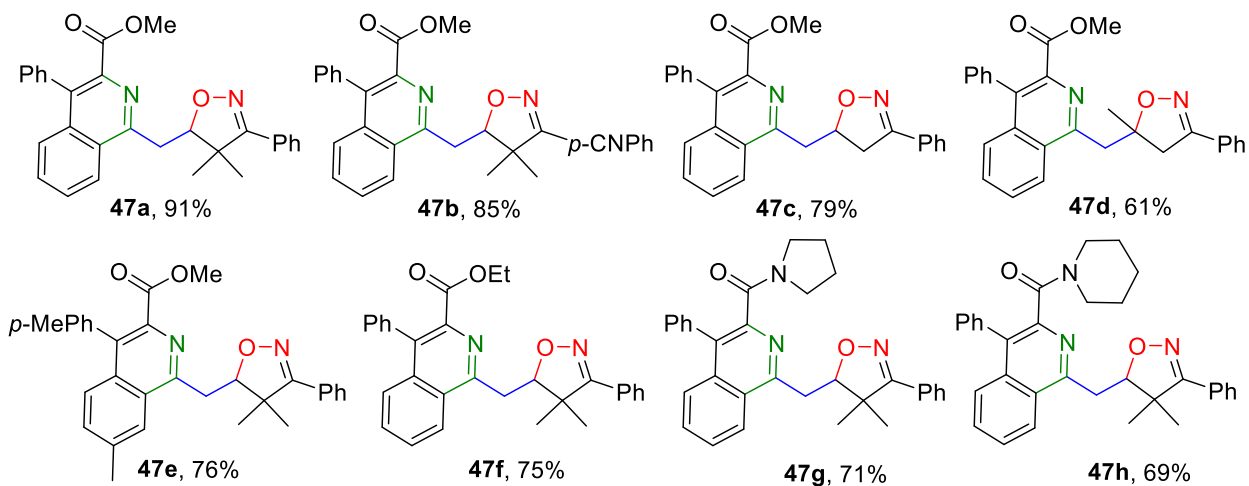
Как алифатические (**44c**), так и ароматические (**44a,b,d-h**)  $\beta,\gamma$ -непредельные оксими вступают в данную циклизацию. Сравнительно низкие выходы были получены при наличии EWG-заместителей в субстрате **43** (пример **44g,h**).

Другим примером окислительной циклизации с участием изонитрильной группы служит взаимодействие  $\beta,\gamma$ -непредельных оксимов **45** с винилизоцианидами **46** с образованием замещенных изохинолинов **47** (Схема 36). [137]

**Схема 36.** Радиальная каскадная циклизация винилизоцианидов **46** с  $\beta,\gamma$ -непредельными оксимами **45** под действием ТВАИ/ТВНР.



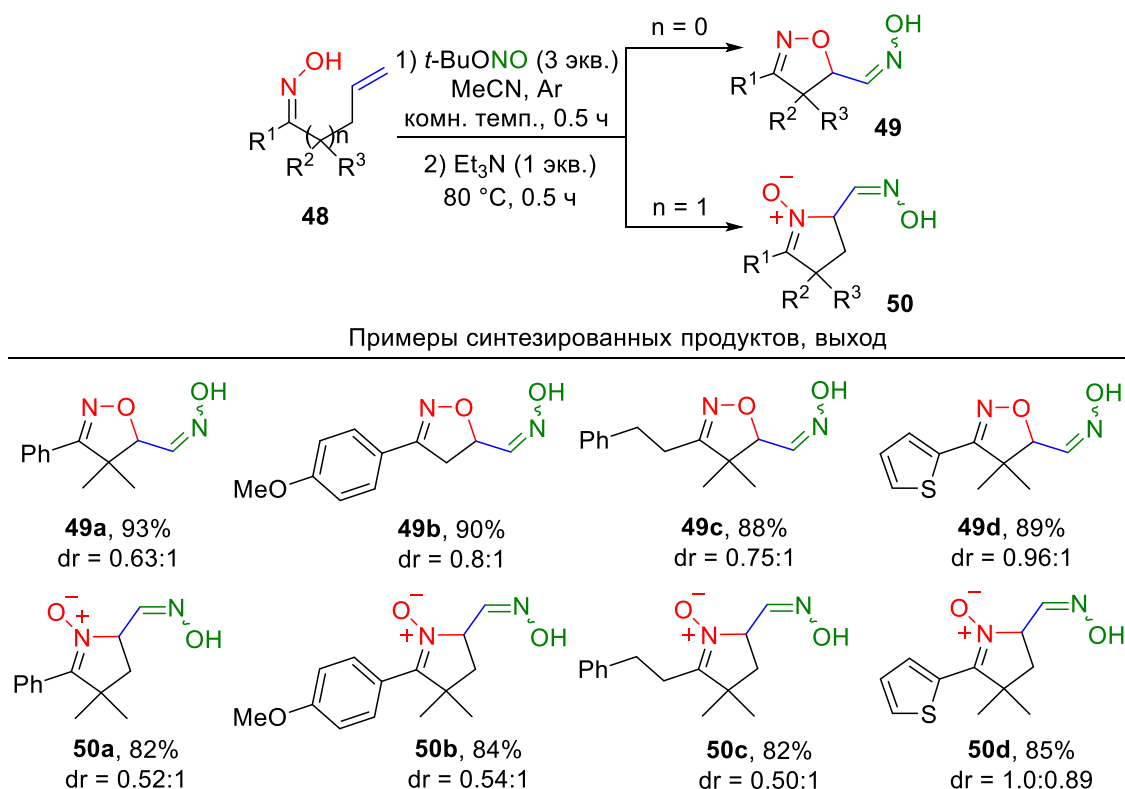
Примеры синтезированных продуктов, выход



В реакцию вступают как  $\alpha,\alpha$ -замещенные ароматические оксимы (продукты **47a,b,e-h**), так и незамещенные ( $R^2=R^3=H$ , продукты **47c,d**). Оксимы с дизамещенной двойной связью также вступают в данную превращение (пример **47d**). Авторы отмечают влияние заместителей в фенильном фрагменте  $R^1$ : высокие выходы были получены с *para*- и *meta*-замещенными субстратами, однако при наличии *ortho*-заместителей не наблюдалось образование продукта **47**. Винилизоцианиды **46** с сложноэфирной или амидной группой дают продукты циклизации с высокими выходами (продукты **47a-f**, **47g,h**). Однако в случае  $R^6 = H$ , Alk образования продукта окислительной циклизации практически не наблюдалось.

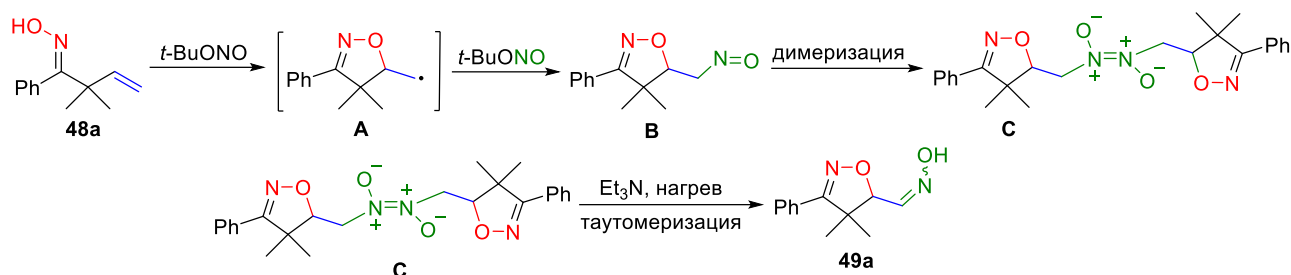
Окислительная циклизация непердельных оксимов **48** под действием *t*-BuONO (TBN), с последующей обработкой  $Et_3N$  приводит к образованию соответствующих изоксазолинов **49** или циклических нитронов **50**, с образованием оксимной группы (Схема 37). [138]

**Схема 37.** Внутримолекулярное вицинальное оксисимирование и аминоксимирование алкенов **48** с участием имин-*N*-окисильных радикалов.



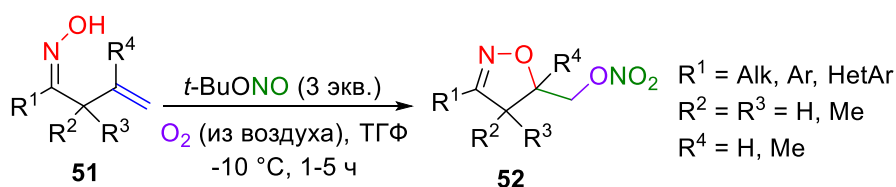
На примере **49a** показано, что продуктом окислительной циклизации оксимов под действием TBN является димер нитрозосоединения **C**, образующийся, предположительно, в результате нитрозирования **C**-центрированного радикала **A**. Под действием  $Et_3N$  нитрозосоединение превращается в более стабильную оксимную таутомерную форму (Схема 38).

**Схема 38.** Внутримолекулярное оксиоксимирование, протекающее через образование нитрозо-димера.

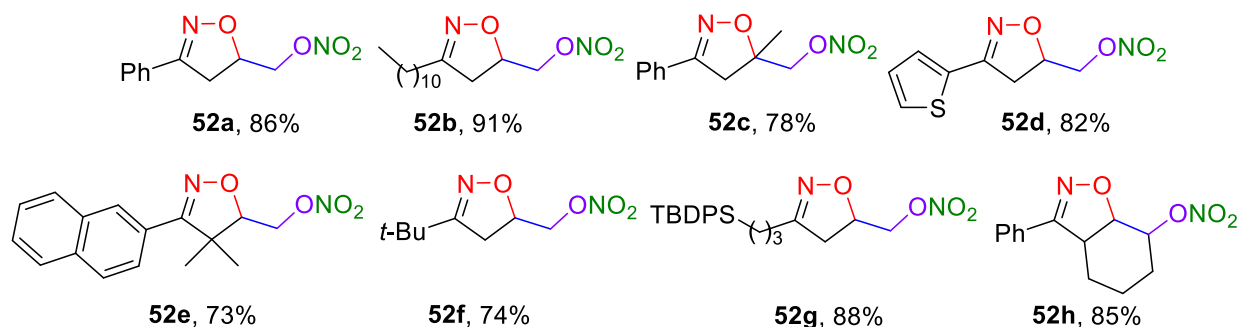


Под действием кислорода воздуха и TBN  $\beta,\gamma$ -непредельные оксимины **51** претерпевают автоокислительную циклизацию с образованием замещенных изоксазолинов **52** (Схема 39). [139]

**Схема 39.** Нитроокисление неактивированных алкенов **51** с участием иминоксильных радикалов.



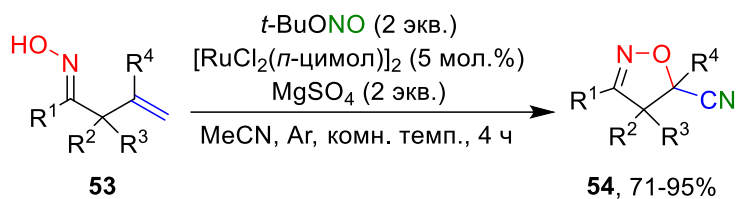
Примеры синтезированных продуктов, выход



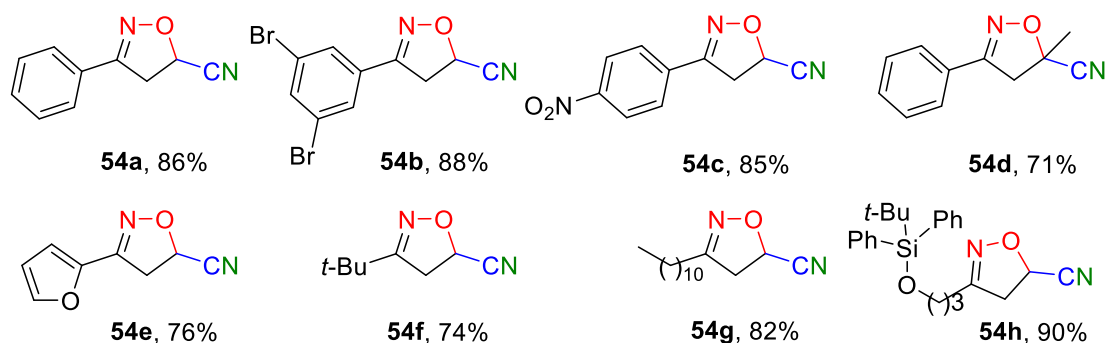
Данной циклизации могут быть подвергнуты как алифатические (**52b,f,g**), так и ароматические (**52a,c,d,e,h**) непредельные оксимины. Оксимины, содержащие дизамещенные двойные связи, также дают соответствующие изоксазолины **52c,h**.

В качестве альтернативного маршрута для синтеза цианзамещенных оксазолинов **54** может выступать метод с использованием *t*-BuONO и рутениевого катализатора (Схема 40). [140] Вероятно, первоначально образующаяся оксимная группа изоксазолина [138] под действием рутениевого катализатора переходит в нитрильную, что подтверждается контрольным экспериментом, в котором наблюдалось превращение предварительно синтезированного оксима в нитрил под действием  $[\text{RuCl}_2(\textit{n}\text{-цимол})_2]$ .

**Схема 40.** Ru(II)-катализируемая окислительная циклизация и цианирование ненасыщенных оксимов **53**.



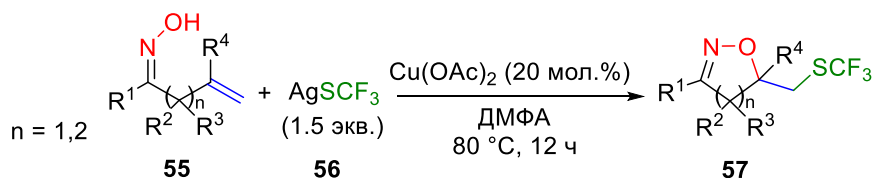
Примеры синтезированных продуктов, выход



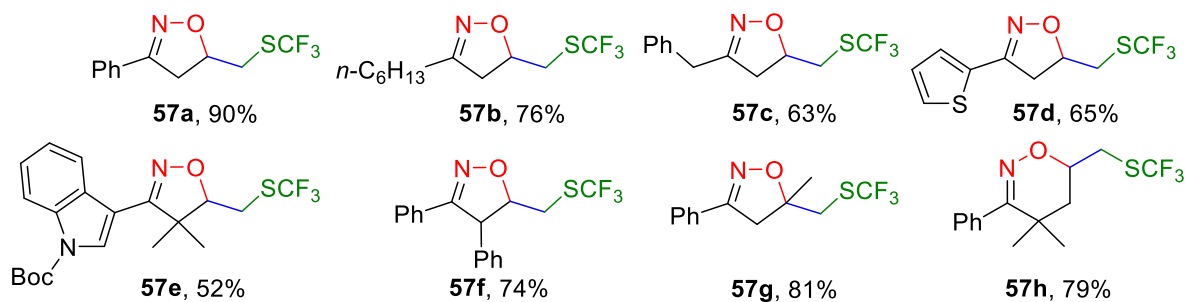
Ароматические оксимы с различными заместителями, а также гетероароматические оксимы дают продукты циклизации с хорошими выходами (продукты **54a-e**). Алифатические оксимы также вступают в данное превращение, в том числе оксим содержащий TBDPS-защитную группу (продукты **54f-h**).

Использование трифторметантиолята серебра **56** и каталитических количеств  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  для окисления непредельных оксимов **55** приводит к образованию изоксазолинов **57** с трифторметилтиольной группой (Схема 41). [141]

**Схема 41.** Меж-/внутримолекулярное окситрифторметилтиолирование неактивированных алкенов **55**.



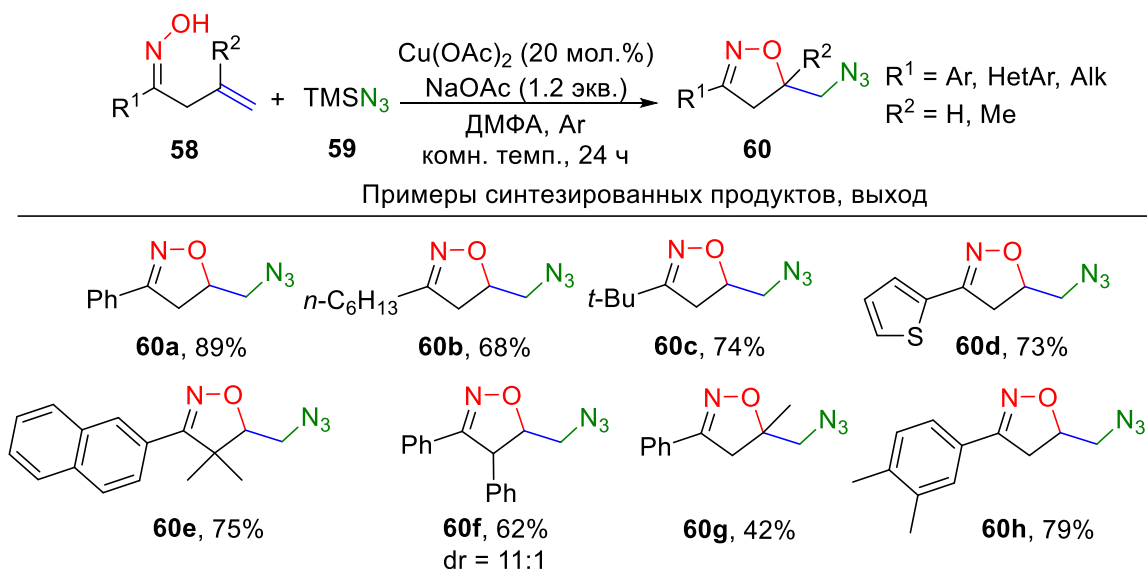
Примеры синтезированных продуктов, выход



В качестве заместителей при фрагменте R<sup>1</sup> могут выступать как арильные (**57a,c-h**), так и алкильные заместители (**57b**). Предполагаемый радикальный механизм реакции включает образование оксимного радикала и его 5-экзо-триг циклизацию с образованием C-центрированного радикала, который далее подвергается трифторметилтиолированию. Данный путь реакции нашел подтверждение в опытах с перехватом C-центрированного радикала ТЕМРО. При использовании  $\gamma,\delta$ -непредельного оксима наблюдается образование шестичленного оксазина **57h**.

Подобного рода циклизация с введением азидной группы осуществлено при использовании TMSN<sub>3</sub> **59** в качестве азидирующего агента (Схема 42). [142]

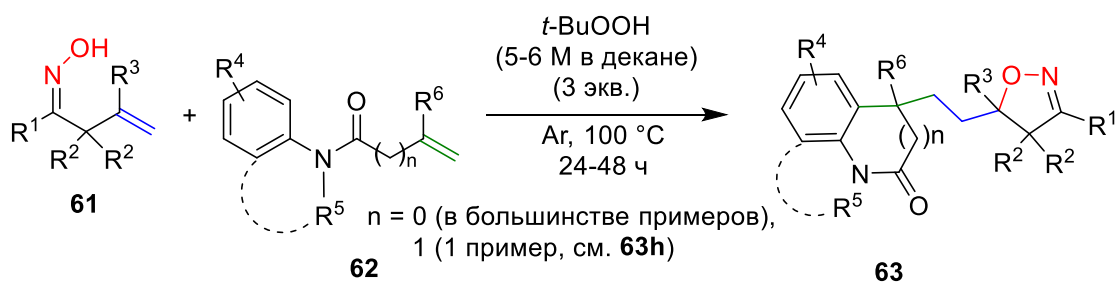
**Схема 42.** Cu(II)-катализируемая окислительная циклизация и оксиазидирование  $\beta,\gamma$ -непредельных оксимов **58**.



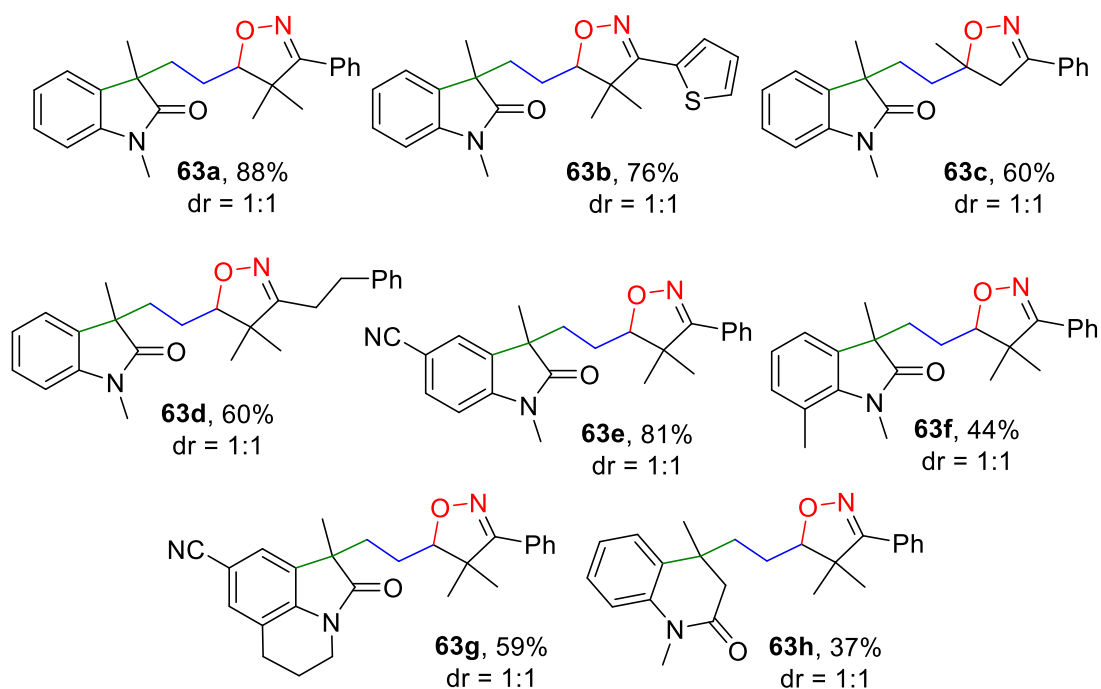
В реакцию вступают  $\beta,\gamma$ -непредельные оксимы, имеющие при фрагменте R<sup>1</sup> как арильные (**60a,d-h**), так и алкильные заместители (**60b,c**). Оксим с замещенной двойной связью (R<sup>2</sup> = Me) также вступает в реакцию с образованием изоксазолина **60g**, имеющего четвертичный центр.

Под действием *t*-BuOOH (ТВНР)  $\beta,\gamma$ -непредельные оксимы **61** вступают в каскадную циклизацию с *N*-арил-*N*-метилметакриламидами с образованием замещенных оксииндолов **62** (Схема 43). [143]

**Схема 43.** Окислительная циклизация  $\beta,\gamma$ -ненасыщенных оксимов **61** и *N*-арил-*N*-метилакриламидов **62** с использованием *t*-BuOOH.



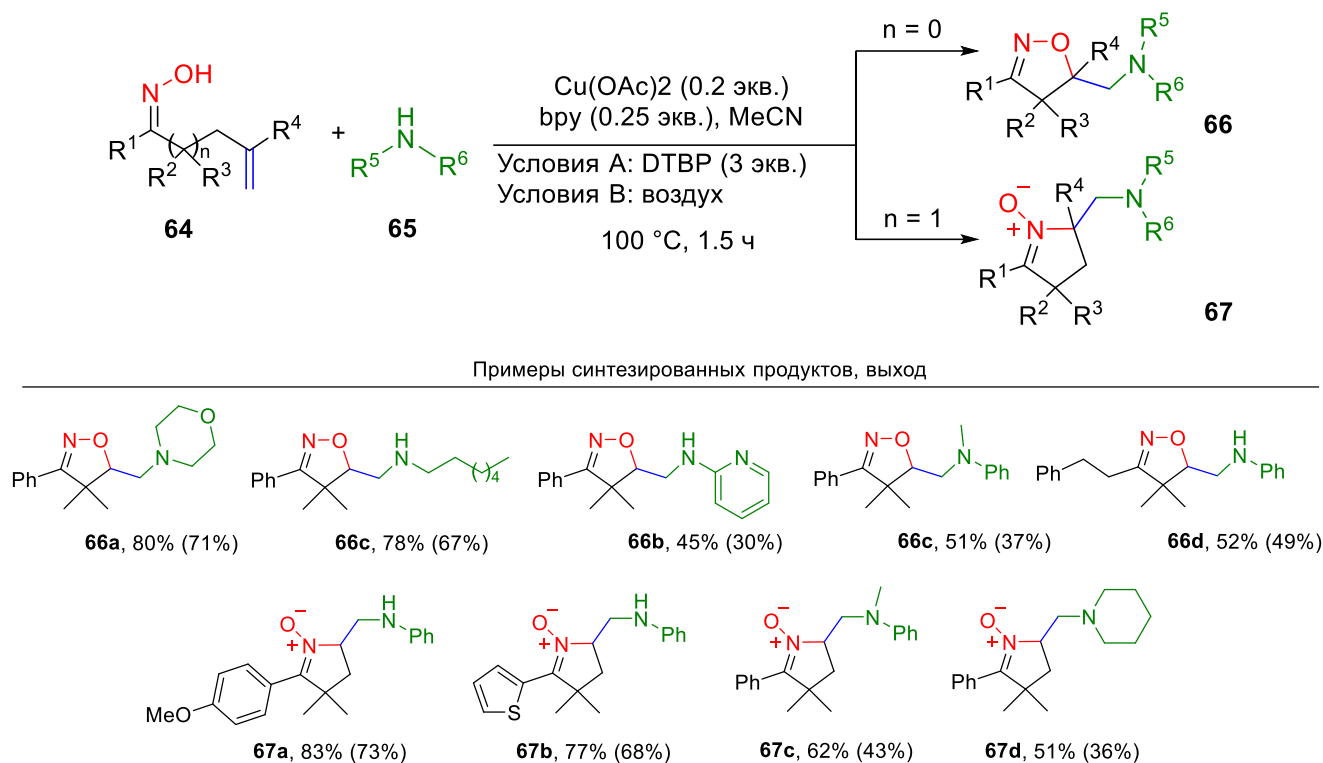
Примеры синтезированных продуктов, выход



В большинстве примеров были задействованы ароматические  $\beta,\gamma$ -непредельные оксими (**63a-c,e-h**). Оксими, имеющие дизамещенную двойную связь, также могут быть использованы (**63c**). *N*-фенильное кольцо также может подвергаться замещению. Сравнительно низкий выход (**63f**, 44%) был получен при наличии *орто*-заместителя в амиде **62**. Данный факт авторы объясняют возникающими стерическими затруднениями.

Катализируемая  $Cu(OAc)_2$  с добавкой бипиридина (bpy) окислительная циклизация непредельных оксимов **64** с образованием изоксазолинов **66** и циклических нитронов **67** позволяет использовать разнообразные по структуре амины **65** для введения в структуру конечного продукта (Схема 44). [144]

**Схема 44.** Cu(II)-катализируемая окислительная циклизация  
непределённых оксимов **64** с простыми аминами **65**.



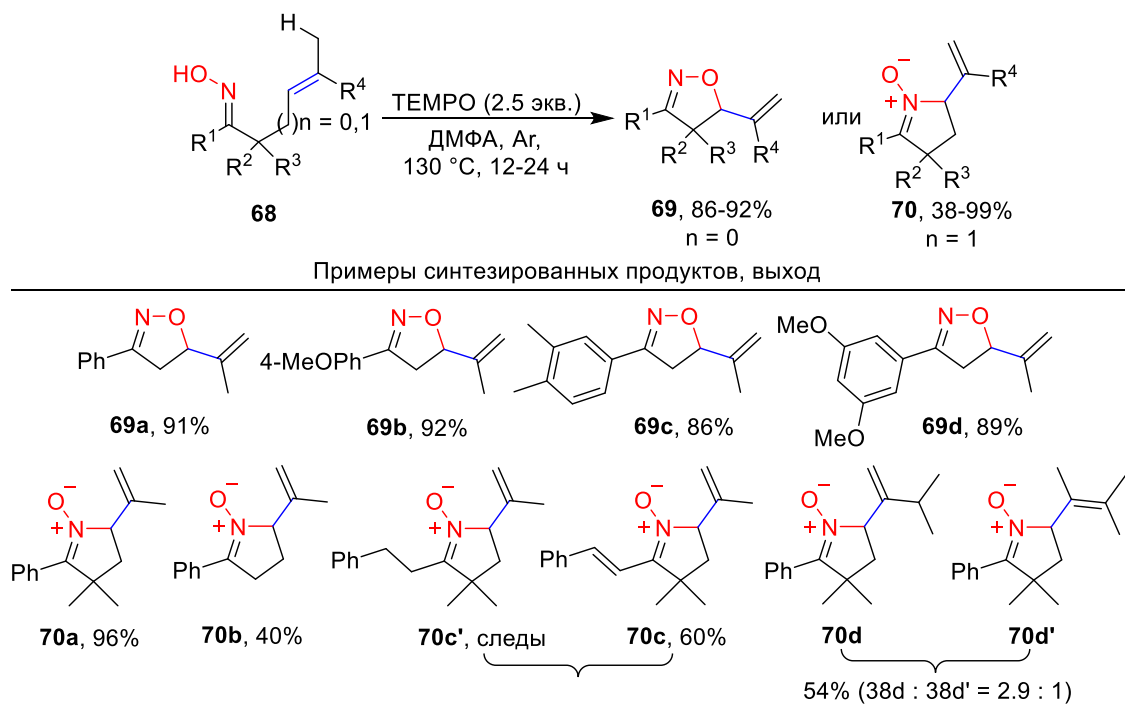
Наилучшие результаты были получены с использованием в качестве окислителя DTBP или кислорода воздуха. В реакцию вступают первичные (**66b,d**, **67a,b**) и вторичные амины (**66a,c**, **67c,d**), причем как ароматические, так и алифатические.

Взаимодействие TEMPO с  $\beta,\gamma$ - и  $\gamma,\delta$ -непределёнными оксимами **68** приводит к замещённым непределённым изоксазолинам **69** и циклическим нитронам **70** соответственно (Схема 45). [145]

Предположительно, образующийся после 5-экзо-триг циклизации оксимного радикала C-центрированный радикал рекомбинирует с TEMPO, затем образующийся аддукт претерпевает  $\beta$ -элиминирование TEMPO с образованием конечных непределённых соединений. Промежуточный продукт перехвата C-центрированного радикала TEMPO наблюдался в случае проведения реакции при более низкой температуре (80 °C).

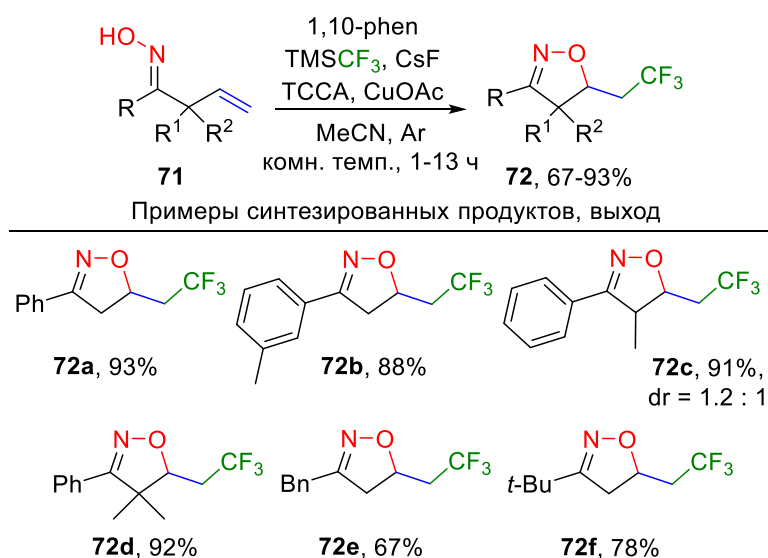
$\beta,\gamma$ -непределённые оксимы с арильными заместителями при R<sup>1</sup> дают изоксазолины с хорошими выходами (продукты **69**). Взаимодействие  $\gamma,\delta$ -непределённых оксимов с TEMPO приводит к циклическим нитронам (продукты **70**). При отсутствии заместителей во втором положении оксима выход нитрона значительно падает (продукт **70b**). При наличии фенэтильного заместителя при R<sup>1</sup>  $\gamma,\delta$ -непределённого оксима наблюдалось дегидрирование этого фрагмента с образованием продукта **70c**. При наличии изопропильного заместителя у двойной C=C связи оксима наблюдалось образование двух региоизомеров **70d** и **70d'** в соотношении 2.9 к 1.

**Схема 45.** Окислительная циклизация и элиминирование непредельных оксимов **68**.



Под действием системы  $\text{TMSCF}_3$ /трихлоризоциануровая (ТССА)/ $\text{CuOAc}$ / $\text{CsF}$   $\beta,\gamma$ -непредельные оксимины **71** претерпевают окислительную циклизацию с образованием замещенных изоксазолинов **72** с трифторметильной группой (Схема 46). [146] Авторы отмечают, что наличие 1,10-фенантролина в реакции необходимо для стабилизации образующегося  $\text{CuCF}_3$ .

**Схема 46.** Окситрифторметилирование неативированных алкенов **71** с участием иминоксильных радикалов.

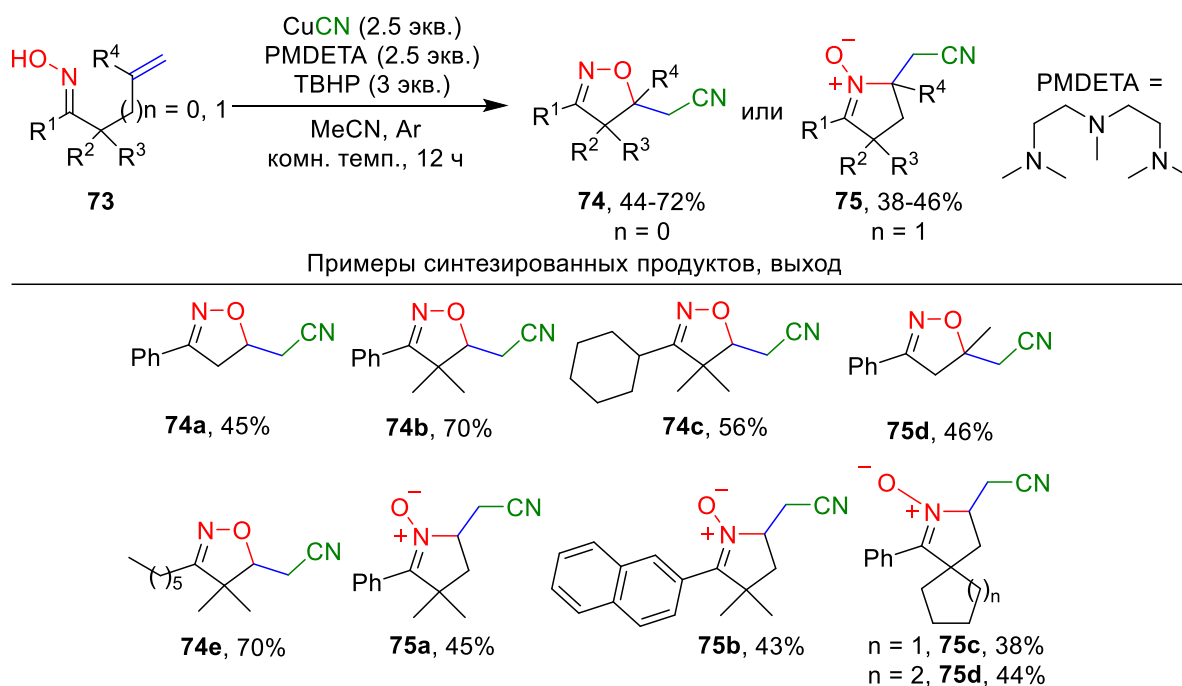




В реакцию вступают ароматические оксими с разнообразными EWG- и EDG-группами в кольце с высокими выходами образующихся оксазолинов (продукты **72a-d**). Кроме арилоксимов в реакцию введены бензил- и *трет*-бутил-замещенные оксими (продукты **72e,f**).

Введение нитрильной группы в изоксазолиновый цикл было достигнуто взаимодействием  $\beta,\gamma$ -непредельных оксимов **73** с системой CuCN/ТВНР (Схема 47). [147]

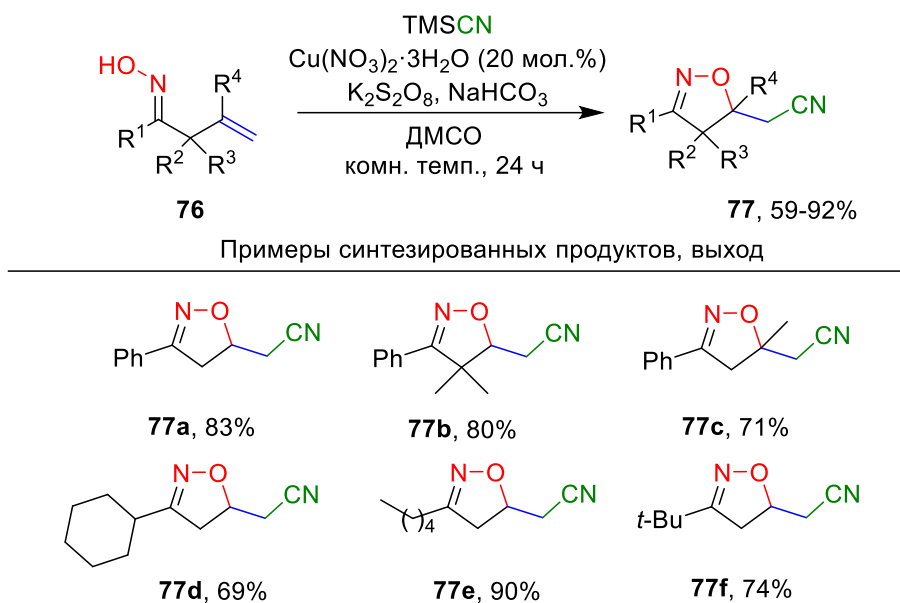
**Схема 47.** Оксидианирование и аминидианирование неактивированных алкенов **73** с помощью иминоксильных радикалов.



По результатам оптимизации условий проведения синтеза пентаметилдиэтилететрамин (PMDETA) был выбран в качестве лиганда, обеспечивающего наибольший выход целевого продукта. Как ароматические (продукты **74a,b,e**), так и алифатические оксими (продукты **74c,d**) вступают в данное превращение с образованием изоксазолинов. Оксими с дизамещенной двойной связью также вступают в данную реакцию (продукт **74e**). 5-Экзо-триг циклизация  $\gamma,\delta$ -непредельных оксимов в данных условиях приводит к замещенным циклическим нитронам с умеренными выходами (продукты **75a-d**).

Подобного рода превращение реализовано при использовании TMSCN в качестве источника нитрильной группы и окислительной системы Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (Схема 48). [148]

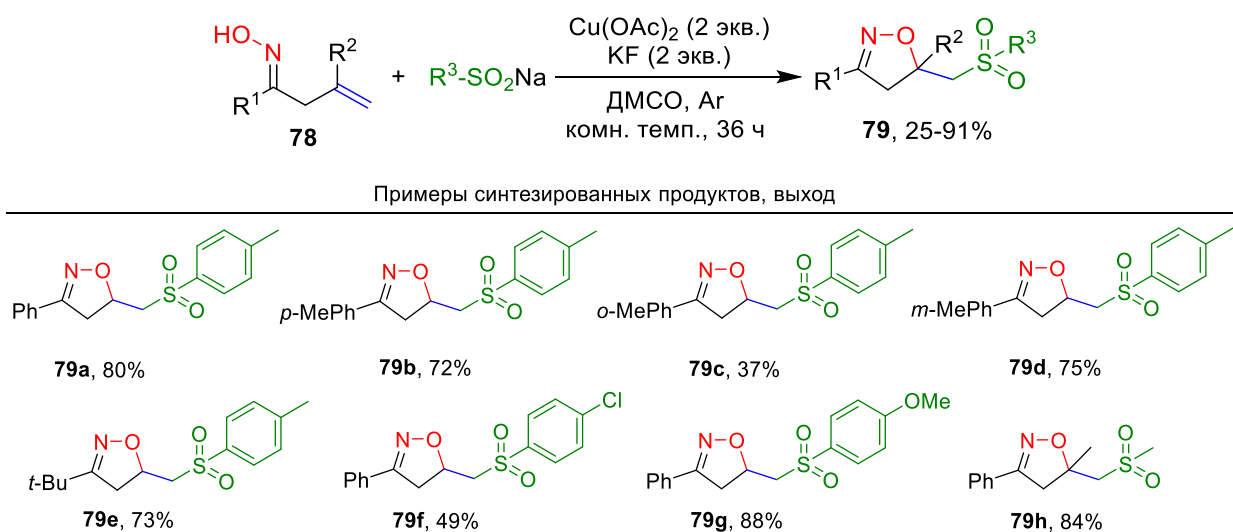
**Схема 48.** Внутримолекулярное оксидианирование неактивированных алкенов **76** с использованием  $\text{TMSCN}$  в качестве источника циано-группы.



Данному превращению подвергаются  $\beta, \gamma$ -непредельные оксими имеющие при  $\text{R}^1$  как ароматические заместители (продукты **77a-c**), так и алифатические (продукты **77d-f**). Замещенные по  $\alpha$ -положению оксими ( $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Me}$ ), а также оксими, имеющие дизамещенную двойную связь, также дают продукты циклизации с хорошими выходами (продукты **77b,c**).

Взаимодействие  $\beta, \gamma$ -непредельных оксимов **78** с сульфинатами натрия в присутствии ацетата меди (II) приводит к замещенным изоксазолинам с сульфоной группой **79** (Схема 49). [149]

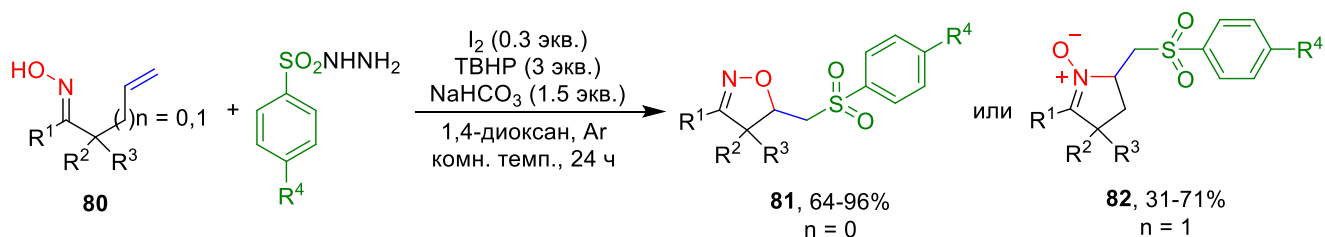
**Схема 49.** Оксисульфонилирование неактивированных алкенов **78** с участием иминоксильных радикалов.



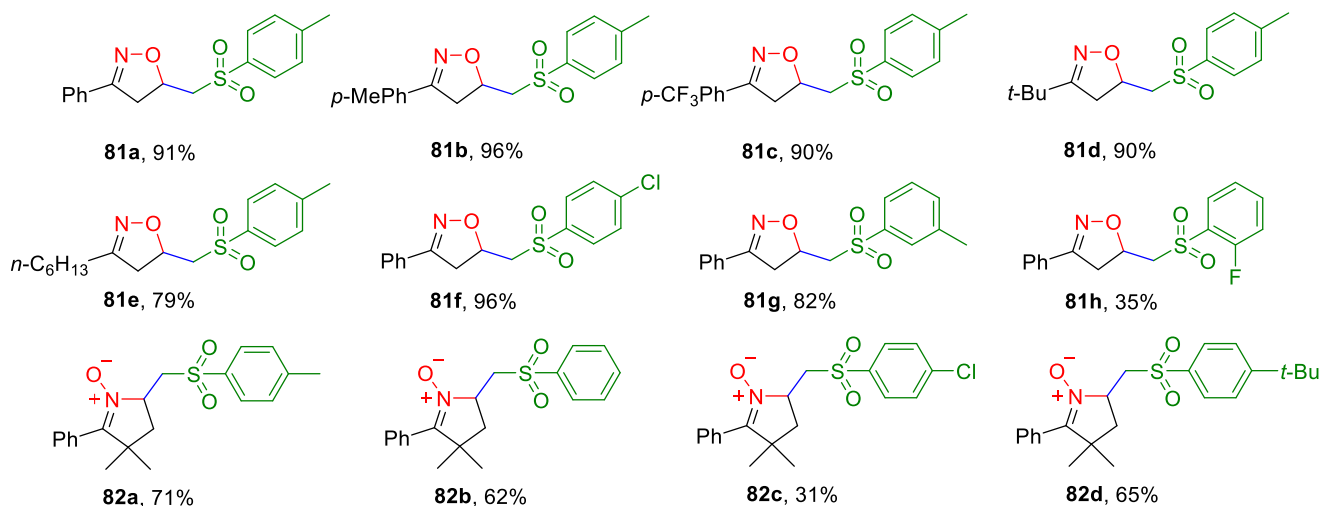
Ароматические оксими претерпевают циклизацию в замещенные оксазолины с хорошими выходами (продукты **79a-d,f-h**). На примере продуктов **79b,c,d** можно наблюдать влияние заместителей в фенильном фрагменте R<sup>1</sup> на выход продукта: при наличии заместителя в *орто*-положении фенильного кольца выход снижается по сравнению с *пара*- и *мета*-положениями. Помимо арилсульфинатов натрия с хорошим выходом вступает в реакцию метилсульфинат натрия (продукт **79h**). Наличие EWG-группы в ароматическом кольце сульфината снижает выход (продукт **79f** в сравнении с продуктом **79a**), а наличие EDG-группы повышает выход изоксазолина (продукт **79g** в сравнении с продуктом **79a**).

Другим подходом к синтезу изоксазолинов с сульфоновым фрагментом является взаимодействие оксимов **80** с сульфонилгидразидами под действием ТВНР и каталитического количества иода (Схема 50). [150]

**Схема 50.** Внутримолекулярное радикальное оксисульфонилирование и аминосульфонилирование неактивированных алкенов **80**.



Примеры синтезированных продуктов, выход

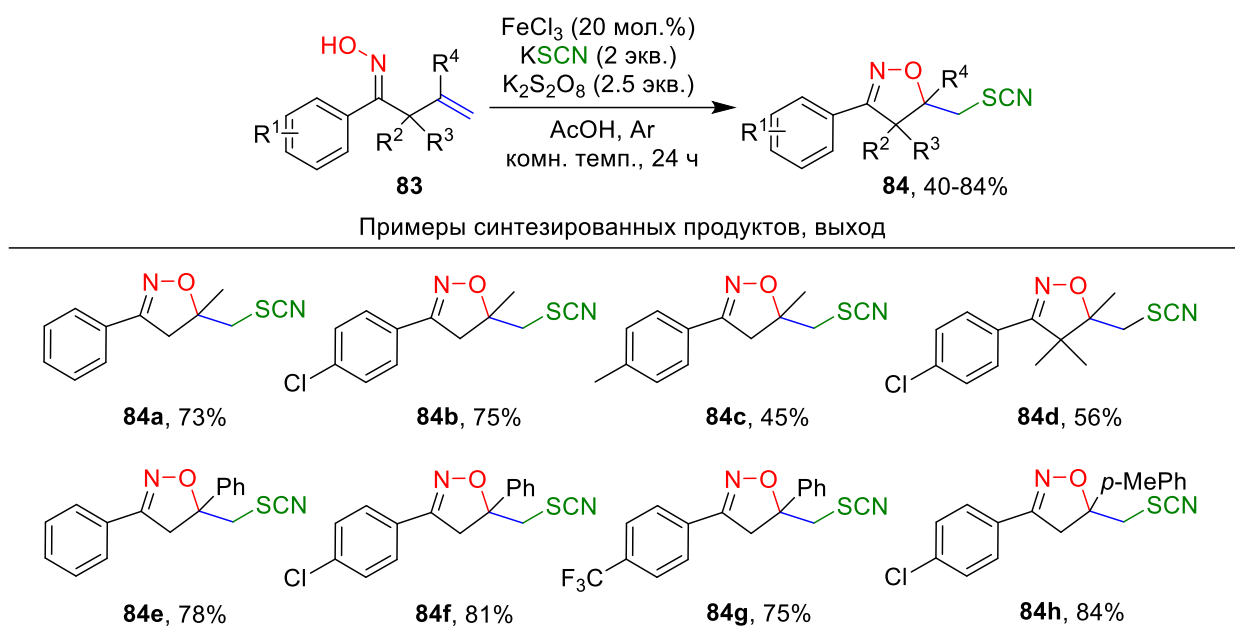


Ароматические  $\beta,\gamma$ -непредельные оксими, содержащие в фенильном кольце как EDG-, так и EWG-группы, вступают в реакцию и дают продукты циклизации с хорошими выходами (продукты **81a-c**). Алифатические оксими также подвергаются данному превращению с высокими выходами (продукты **81d,e**). Ароматические  $\gamma,\delta$ -непредельные оксими в условиях реакции дают сульфонилзамещенные циклические нитроны (продукты **82a-d**). Наибольший

выход наблюдается при наличии EDG-заместителя в ароматическом кольце сульфонилгидразина (продукты **82a,d**).

Другим примером окислительной циклизации оксимов с образованием изоксазолинового цикла и связи C-S служит взаимодействие ароматических  $\beta,\gamma$ -непредельных оксимов **83** с системой  $\text{FeCl}_3/\text{KSCN}/\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (Схема 51). [151]

**Схема 51.** Внутримолекулярное окситиоцианирование неактивированных алкенов **83**.



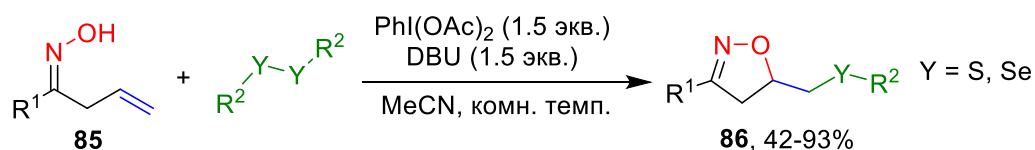
Выход продукта реакции слабо зависит от заместителя в фенильном кольце, однако сравнительно низкий выход был получен при наличии *para*-метильной группы (**84c**). Замещенные по  $\alpha$ -положению оксимы ( $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Me}$ ) также вступают в реакцию (**84d**)

Под действием PIDA ( $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ )  $\beta,\gamma$ -непредельные оксимы **85** вступают в реакцию с диселенидами и дисульфидами с образованием замещенных оксазолинов **86** (Схема 52). [152]

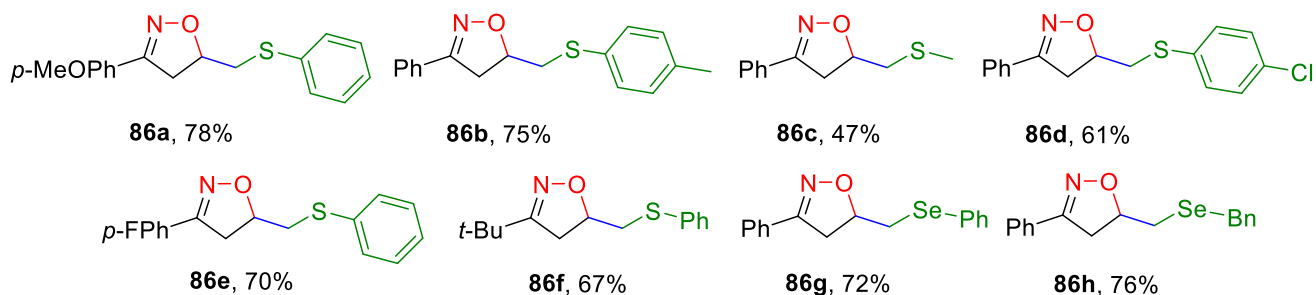
В реакцию с непредельными оксимами вступают различные дисульфиды как ароматического (продукты **86a,b,d-f**), так и алифатического ряда (продукт **86c**). Наличие донорных групп в *para*-положении фенильного кольца дисульфида увеличивает выход продукта (**86b**), а наличие акцепторных групп уменьшает (продукт **86d**). Аналогично дисульфидам диселениды приводят к соответствующим оксазолинам с высокими выходами (продукты **86g,h**).

**Схема 52.** Сульфено- и селено-окислительная циклизация оксимов **85**

под действием иода (III).



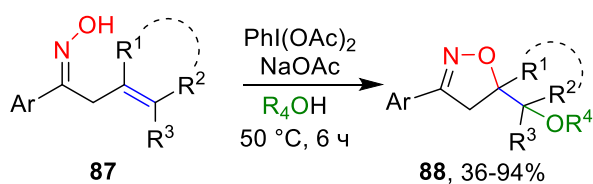
Примеры синтезированных продуктов, выход



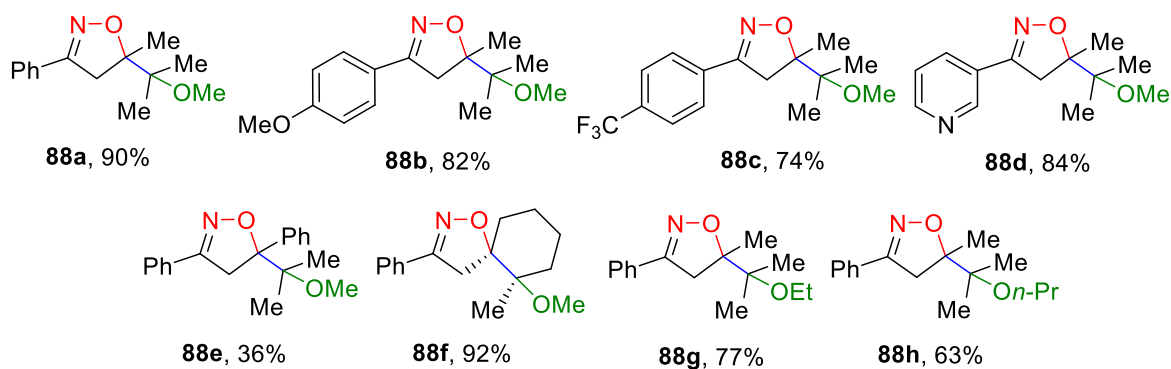
Подобно оксимум в реакцию с дисульфидами и диселенидами вступают  $\beta,\gamma$ -непредельные тозилгидразоны. [153]

Под действием системы PIDA/NaOAc/ROH  $\beta,\gamma$ -непредельные оксимы **87** претерпевают окислительную циклизацию с образованием замещенных изоксазолинов **88** с эфирной группой (Схема 53). [154] Выступающий в качестве растворителя спирт также является и реагентом в данном превращении.

**Схема 53.** Диоксигенирование неактивированных алкенов **87** под действием иода (III).



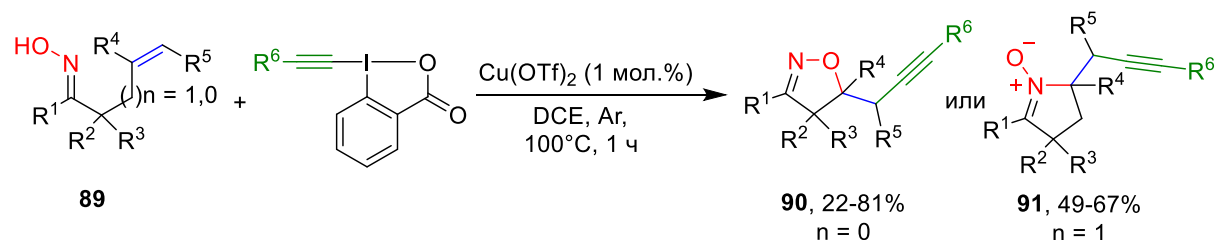
Примеры синтезированных продуктов, выход



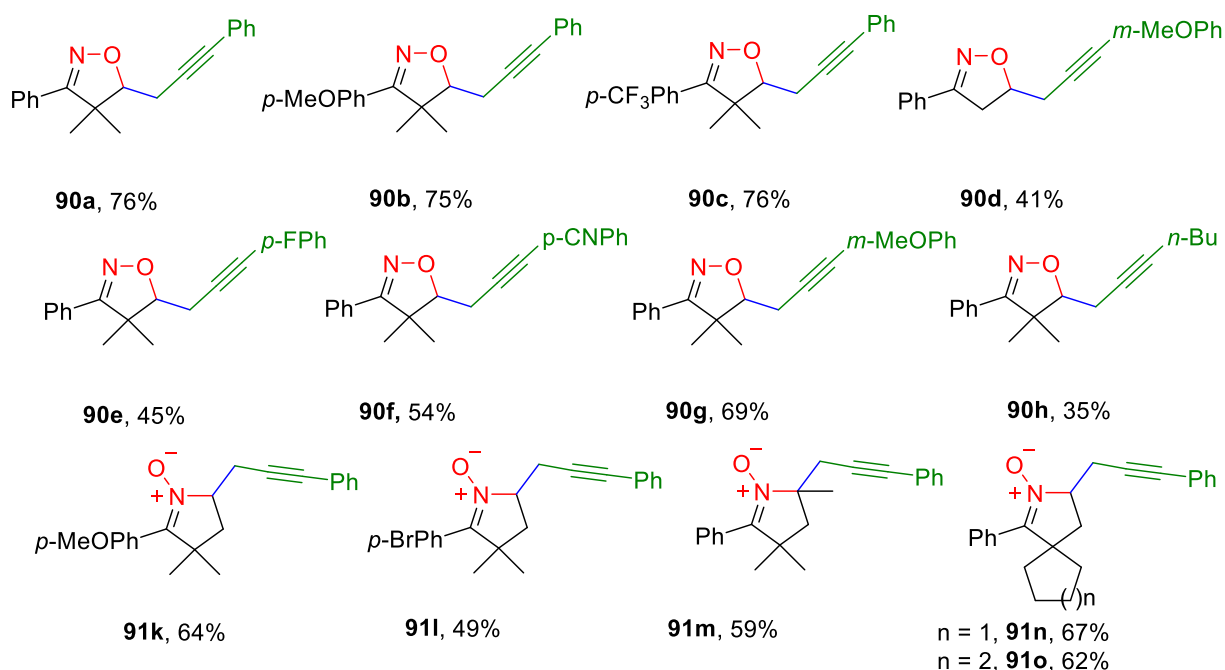
В реакцию вступают различные ароматические оксими, как с электронодонорными, так и электроноакцепторными заместителями в кольце (продукты **88a-c**), а также гетероароматические оксими (пример **88d**). Авторы отмечают, что при изменении заместителя при R<sup>1</sup> с метильной группы на другие типы заместителей, выход продукта снижается (пример **88e**). В реакцию также вступают оксими с эндоциклической двойной связью (пример **88f**). В качестве заместителей при R<sup>4</sup> могут выступать различные спирты (продукты **88g,h**).

Взаимодействие β,γ-непредельных оксимов с производными EBX в присутствии трифлата меди (II) приводит к замещенным изоксазолинам и циклическим нитронам с алкиновой группой (Схема 54). [155]

**Схема 54.** Оксиалкинилирование и аминоалкинилирование неактивированных алкенов **89**.



Примеры синтезированных продуктов, выход

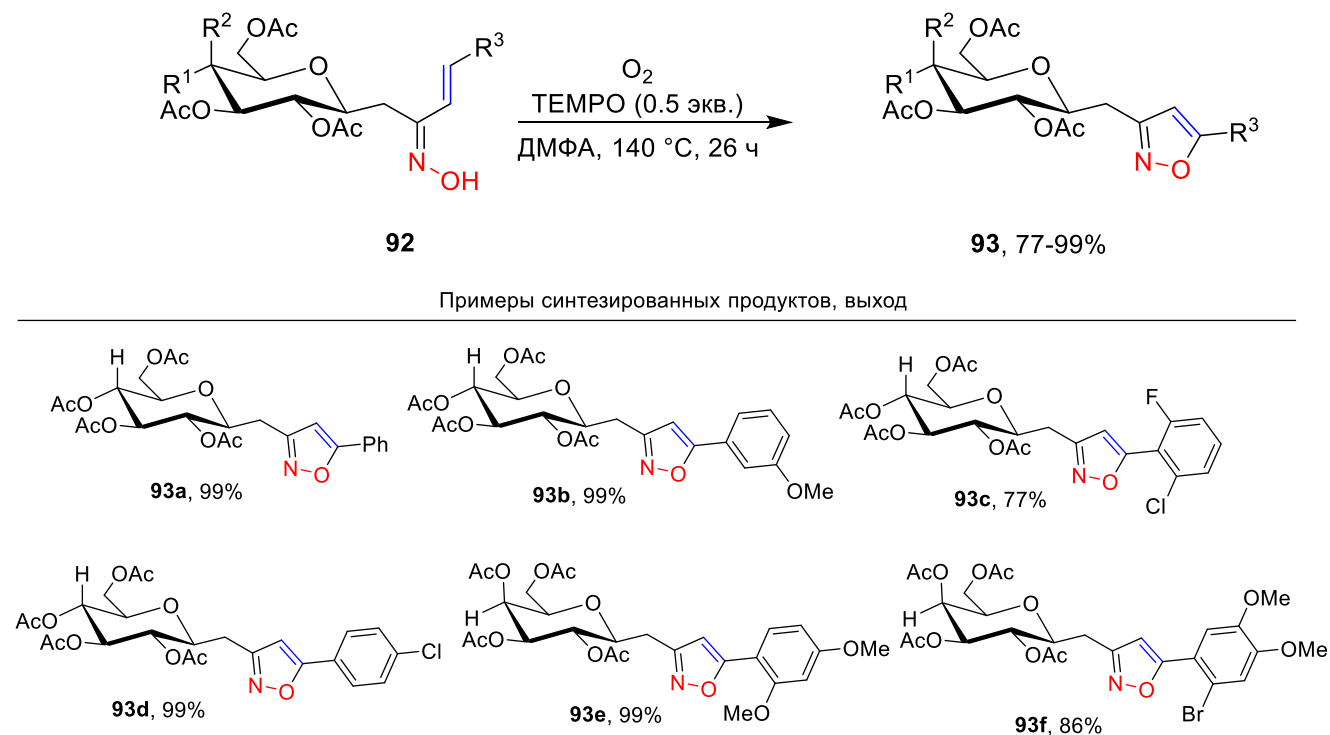


В реакцию вступают различные ароматические оксими (продукты **90a-h**). Выход продукта реакции слабо зависит от заместителя в фенильном кольце (примеры **90b,c**). Незамещенные по α-положению оксими (R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H) также вступают в данное превращение (пример **90d**). В производных EBX при R<sup>6</sup> могут выступать как различные ароматические заместители (продукты

**90e-g**), так и алкильные (пример **90h**). В условиях реакции  $\gamma,\delta$ -непредельные оксимины дают замещенные циклические нитроны (продукты **91k-o**).

Осуществлена окислительная циклизация С-гликозид кетоксиминов **92** под действием TEMPO и кислорода воздуха с образованием замещенных изоксазолов **93** (Схема 55). [156]

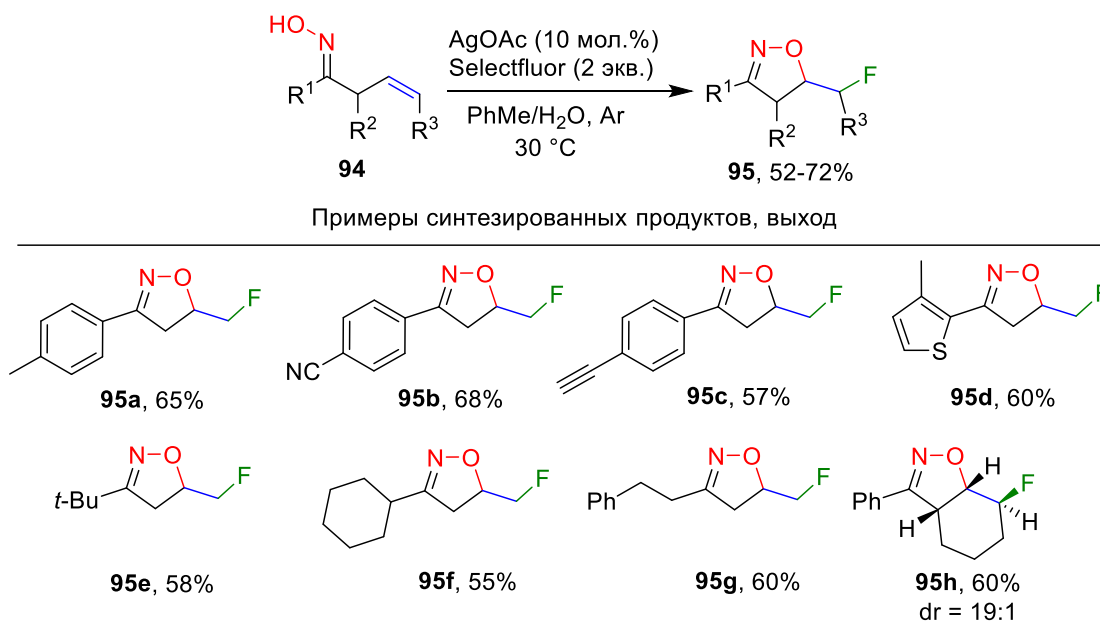
**Схема 55.** Аэробная окислительная циклизация С-гликозид кетоксиминов **92** под действием TEMPO.



В данную реакцию вступают как С-гликозилметил кетоксимины (продукты **93a-d**), так и С-галактозил кетоксимины (примеры **93e,f**). Выход продукта реакции слабо зависит от заместителей в фенильном кольце при  $R^3$ , умеренные выходы были получены при наличии атома галогена в *орто*-положении фенильного кольца (продукт **93f**).

Под действием системы Selectfluor/AgOAc  $\beta,\gamma$ -непредельные оксимины претерпевают окислительную циклизацию с образованием фторзамещенных изоксазолинов (Схема 56). [156]

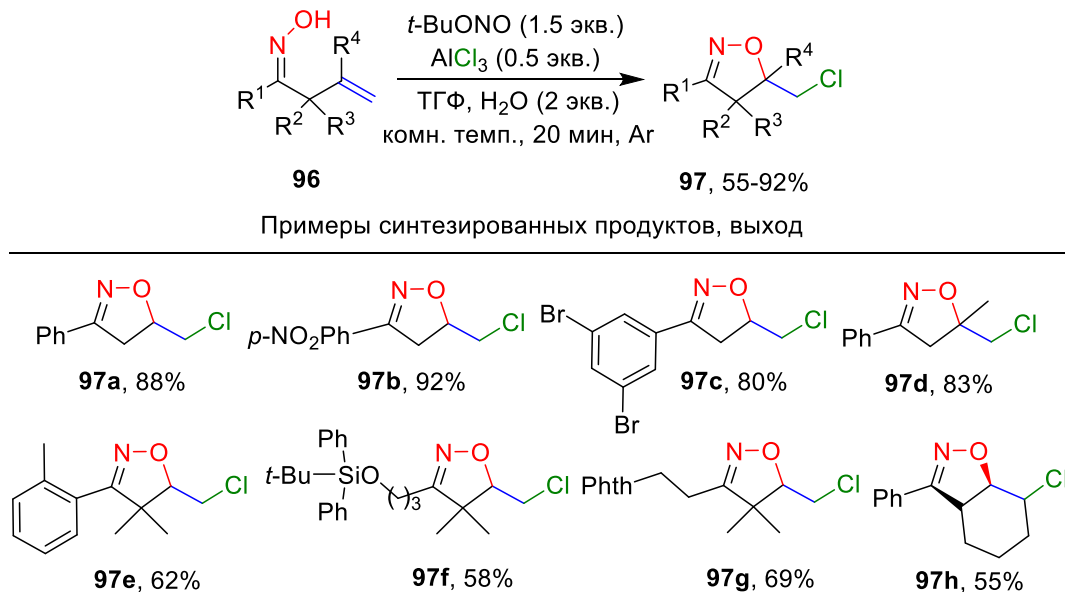
**Схема 56.** Ag(I)-катализируемое оксифторирование неактивированных алкенов **94**.



В реакцию вступают ароматические и гетероароматические непредельные оксиды, выход продукта реакции слабо зависит от заместителей в ароматическом кольце при  $R^1$  (продукты **95a-d**). С хорошими выходами были получены изоксазолины из алифатических оксидов (продукты **95e-g**). Оксиды с эндоциклической двойной связью также вступают в данное превращение с высоким показателем dr (пример **95h**).

Подобного рода превращение с образованием хлорзамещенных изоксазолинов наблюдается при взаимодействии  $\beta,\gamma$ -непредельных оксидов с системой TBN/ $AlCl_3$  (Схема 57). [157]

**Схема 57.** Оксихлорирование неактивированных алкенов **96** в присутствии  $t$ -BuONO.

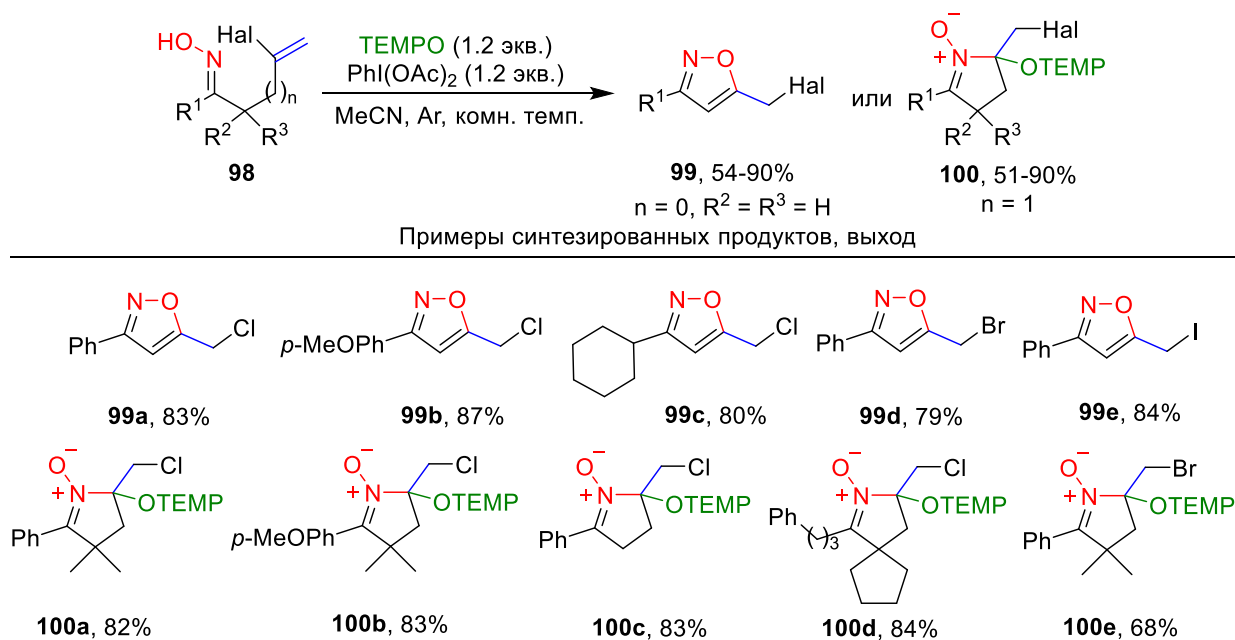




В реакцию вступают как ароматические (продукты **97a-e,g**), так и алифатические оксимы (примеры **97f,g**). Выход продукта реакции слабо зависит от заместителей в ароматическом кольце при  $R^1$  (продукты **97a,b,c**). Оксимы с дизамещенной двойной связью ( $R^4=Me$ ), а также оксимы незамещенные по  $\alpha$ -положению ( $R^2=R^3=H$ ) также дают изоксазолины с высокими выходами (продукты **97d** и **97a-d**). Также для некоторых субстратов авторами было осуществлено оксигалогенирование и оксидирование оксимов с использованием  $CBr_4$  и  $CHI_3$  вместо  $AlCl_3$ .

Под действием системы PIDA/TEMPO на галогензамещенные непредельные оксимы **98** образуются галогензамещенные изоксазолы **99** и циклические нитроны **100** (Схема 58). [158] Авторы отмечают, что реакция протекает через 1,2-миграцию атома галогена с последующей ароматизацией изоксального кольца. В реакцию вступают как  $\beta,\gamma$ -непредельные хлорзамещенные оксимы (продукты **99a-c**), так и бром-/иодзамещенные оксимы (продукты **99d,e**). При переходе к  $\gamma,\delta$ -непредельным оксимам наблюдается образование циклических нитронов с фрагментом TEMPO (продукты **99f-g**). Данному превращению подвергаются также Cl,Br-замещенные оксимы, однако, как отмечают авторы, при использовании иодзамещенных оксимов продукты реакции наблюдались в следовых количествах.

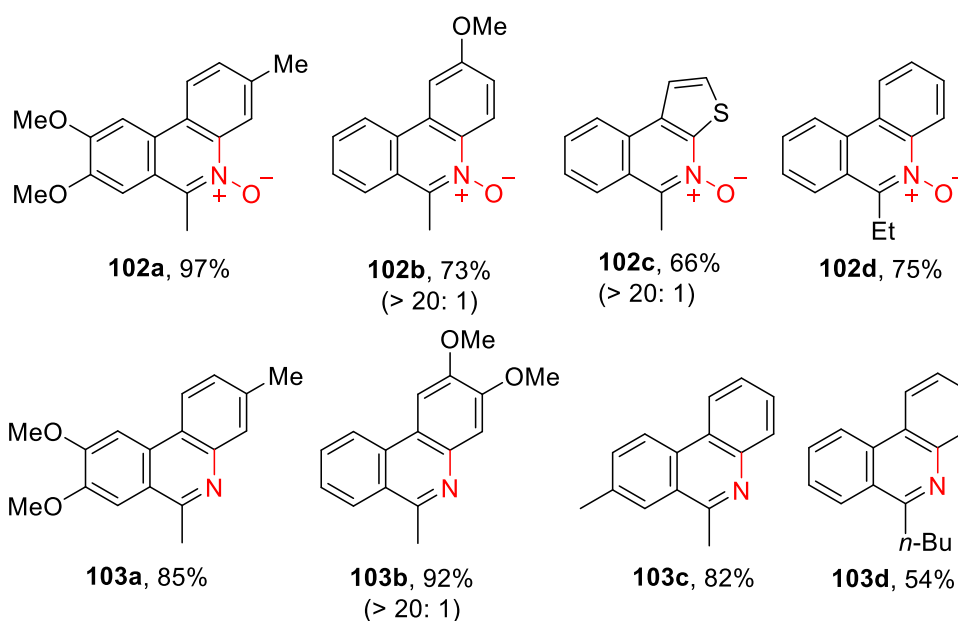
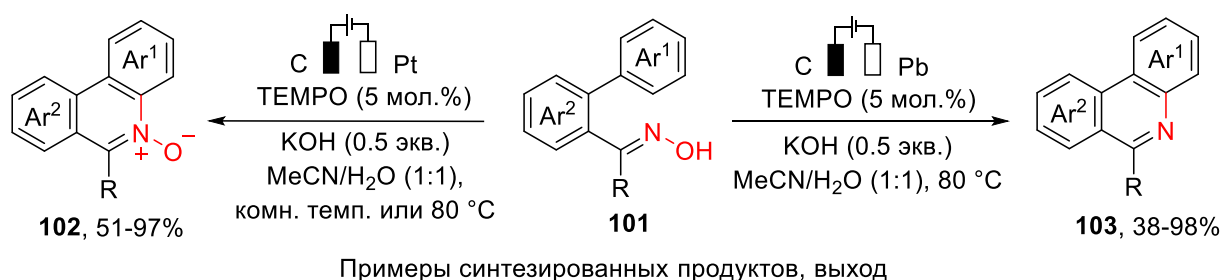
**Схема 58.** Оксигалогенирование непредельных алкенов **98** с участием иминоксильных радикалов.



Под действием электрического тока диарилоксимы **101** подвергаются окислительной циклизации с образованием *N*-гетероциклических *N*-оксидов (продукты **102**) с использованием Pt-анода или с образованием *N*-гетероароматических соединений (продукты **103**) при использовании Pb-анода (Схема 59). [159]

Бензольное кольцо  $Ar^1$  может содержать различные заместители в *para*- или *meta*-положении по отношению к  $Ar^2$  (продукты **103a,b** и **104a,b**). При наличии заместителей в *meta*-положении наблюдалось региоселективная циклизация по менее стерически затрудненному *para*-положению относительно заместителя в  $Ar^1$  (продукты **103b,c** и **104b**). В качестве заместителя R помимо метильной группы могут выступать этильная и бутильная группы (продукты **103d** и **104d**).

**Схема 59.** Электрохимическая окислительная циклизация биарилоксимов **101**.

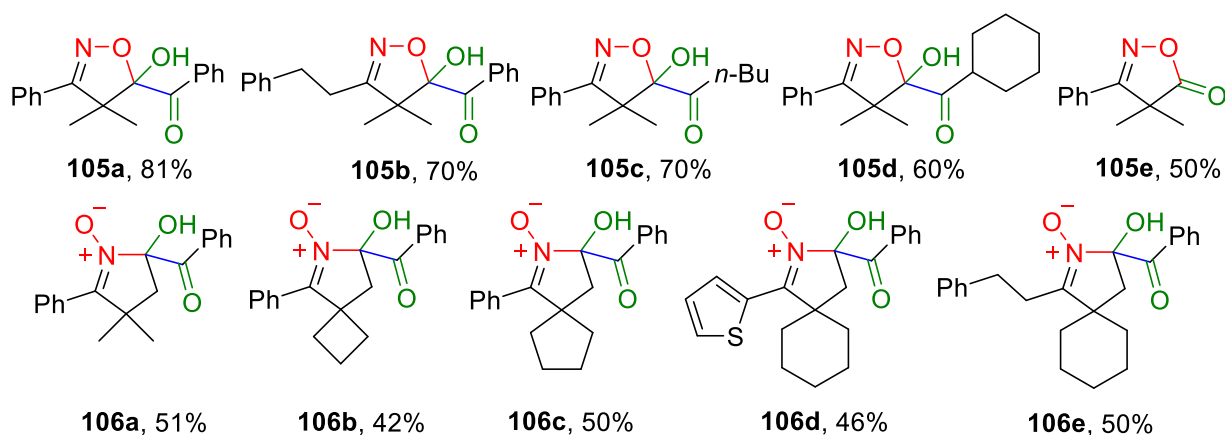
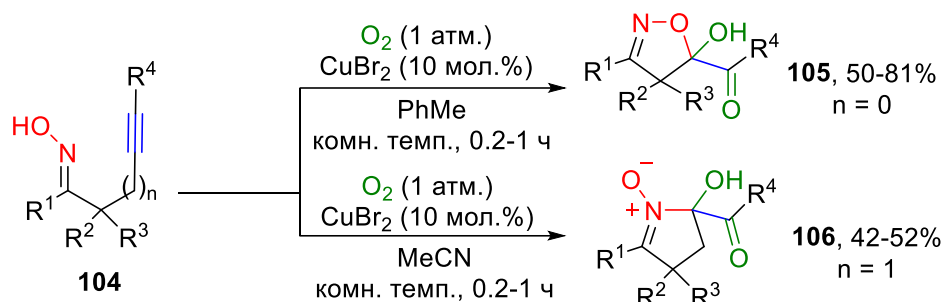


Единственным примером внутримолекулярной циклизации имин-*N*-оксильных радикалов на тройную связь является работа, в которой в присутствии каталитических количеств меди (II) происходила 5-экзо-диг циклизация непредельных оксимов **104** под действием кислорода воздуха (Схема 60). [160]

В реакцию с образованием замещенных изоксазолиновых  $\alpha$ -кетолов **105** вступают различные  $\beta,\gamma$ -непредельные оксимы как с ароматическими заместителями при  $R^1$  (продукты **105a,c-e**), так и с алифатическими (пример **105b**). В качестве фрагмента при  $R^4$  также могут выступать ароматические и алифатические заместители (продукты **105a,b** и **105c,d**). При

использовании оксима с терминальной тройной связью был получен изоксазолон **105e**. При переходе к  $\gamma,\delta$ -непредельным оксимам в условиях реакции образуются циклические нитроны **106** с умеренными выходами (продукты **106a-e**).

**Схема 60.** Cu(II)-катализируемое диоксигенирование неактивированных алкинов **104**.



## 1.4 Заключение

Обзор приведенной литературы показывает, что реакции с участием имин-*N*-оксильных радикалов привлекают все больше интереса химиков-органиков в последние годы. За последнее десятилетие был накоплен огромный объем экспериментальных данных.

Недостатком использования имин-*N*-оксильных радикалов в органическом синтезе является то, что реакции с их участием представлены в основном внутримолекулярными реакциями из-за относительной неустойчивости большинства оксимных радикалов.

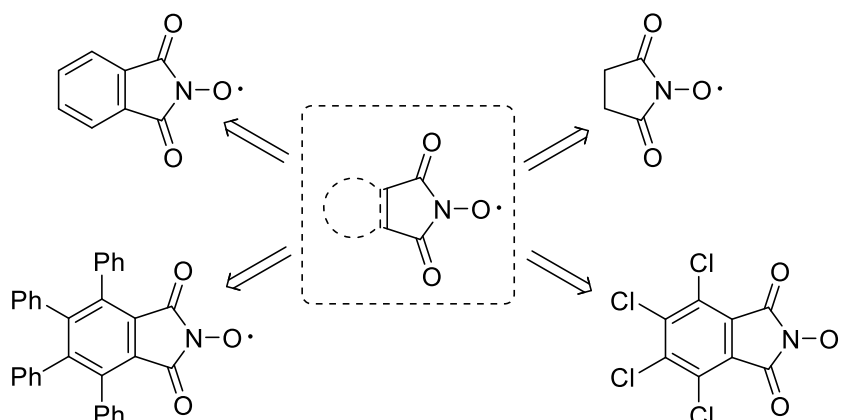
Основными задачами в развитии химии имин-*N*-оксильных радикалов являются: (1) развитие и разработка межмолекулярных реакций с оксимными радикалами; (2) разработка новых окислительных систем для генерирования оксимных радикалов; (3) поиск новых стабильных оксимных радикалов, которые можно использовать в качестве индивидуальных реагентов.

## ГЛАВА 2. Применение имид-*N*-оксильных радикалов в органическом синтезе (литературный обзор)

### 2.1 Введение

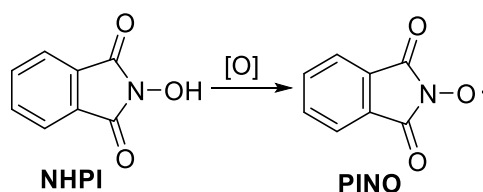
На протяжении более 30 лет имид-*N*-оксильные радикалы (Схема 1) используются в селективной активации С-Н связей с получением разнообразных оксигенированных продуктов. [33, 161-174]

**Схема 1.** Наиболее распространенные имид-*N*-оксильные радикалы.



Простейший представитель имид-*N*-оксильных радикалов (фталимид-*N*-оксильный радикал, PINO) может быть сгенерирован из дешевого предшественника (*N*-гидроксифталимида, NHPI) (Схема 2), что делает имид-*N*-оксильные радикалы перспективными медиаторами не только для тонкого органического синтеза, но и для крупнотоннажных процессов. [41, 43, 44, 175]

**Схема 2.** *N*-гидроксифталимид и соответствующий ему фталимид-*N*-оксильный радикал.

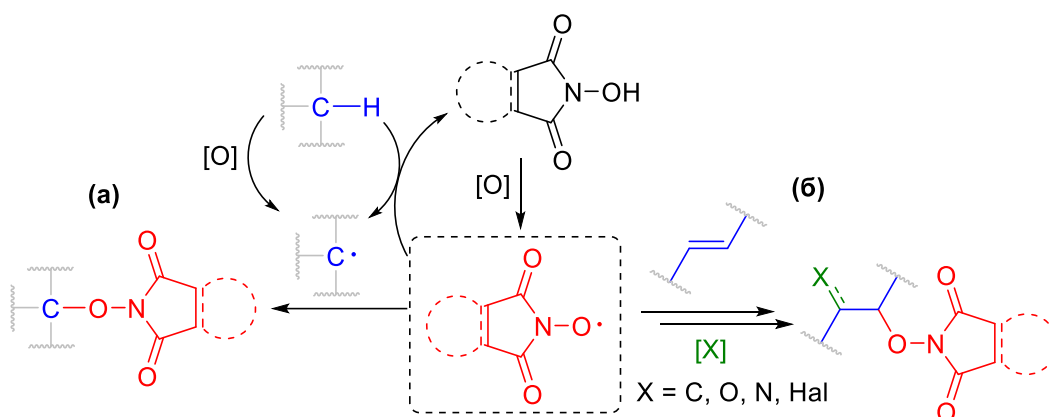


Из-за своей невысокой по сравнению с нитроксильными радикалами стабильности, имид-*N*-оксильные радикалы обладают большей реакционной способностью, но в то же время их химия обладает бóльшим потенциалом. Сравнительно недавно имид-*N*-оксильные радикалы стали использоваться как присоединяющиеся реагенты в реакциях окислительного С-О сочетания. Настоящий обзор включает примеры использования имид-*N*-оксильных радикалов

как присоединяющихся агентов для селективной функционализации связей C-H и C=C с образованием новой связи C-ON.

Реакционная способность имид-*N*-оксильных радикалов включает присоединение по связи C-H через радикальное замещение атома водорода (Схема 3, направление а) и присоединение к двойной связи C=C с последующими превращениями образующегося радикального центра, реализующими двойную функционализацию алкена (Схема 3, направление б).

**Схема 3.** Имид-*N*-оксильные радикалы в функционализации связей C-H и C=C.



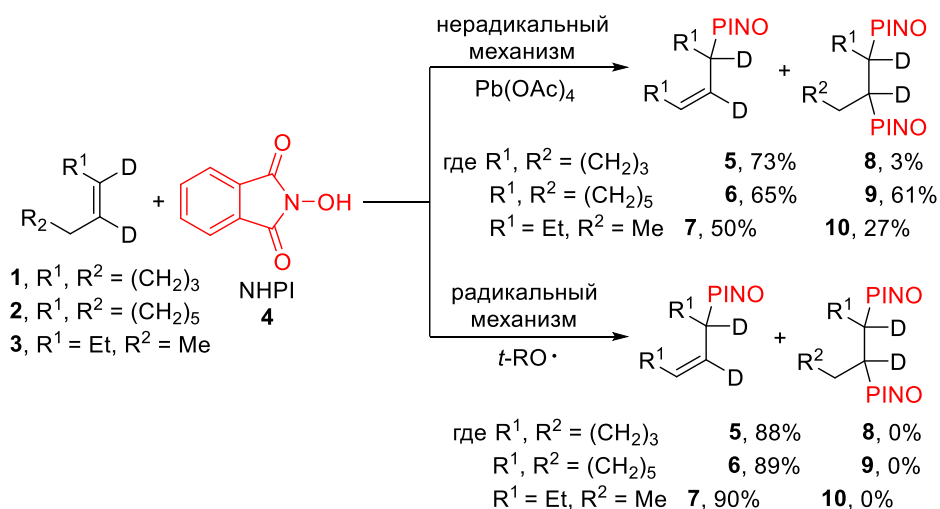
## 2.2 Реакции замещения атома водорода имид-*N*-оксильными радикалами

### 2.2.1 Замещение атома водорода в бензильном и аллильном положении

В последнее время растет число работ, посвященных развитию свободнорадикальной методологии окислительного C-O сочетания с использованием *N*-оксильных радикалов, а также поиску новых реакционноспособных *N*-оксильных радикалов. В отличие от процессов окисления, в которых происходит перенос активного кислорода на активированное аллильное или бензильное положение, [45, 176-179] окислительное C-O сочетание позволяет проводить прямое присоединение различных органических структур с фрагментом гидросиламина.

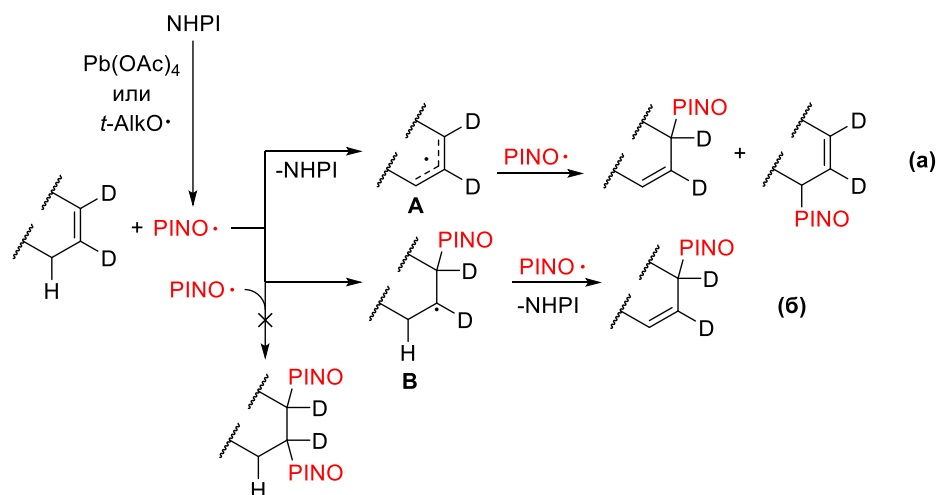
В 2005 году установлено, что в реакции меченных дейтерием аллильных алкенов (1,2-дидейтероциклогексена **1**, 1,2-дидейтероциклооктена **2** и транс-3,4-дидейтерогекс-3-ена **3**), с *N*-гидроксифталиимидом (NHPI) **4** при действии тетраацетата свинца (IV) и *трет*-алкоксильных радикалов образуется два различных типа продуктов (Схема 4). [100]

**Схема 4.** Взаимодействие алкенов **1-3** с *N*-гидроксифталимидом **4** в присутствии  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  и *t*- $\text{RO}\cdot$ .



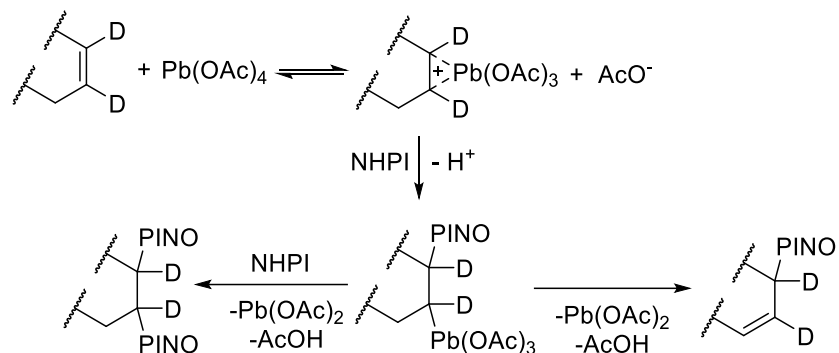
При использовании в качестве окислителя  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  наблюдалось образование продуктов замещения атома водорода в аллильном положении **5-7** с выходами 50-73%, а также продуктов двойного вицинального присоединения NHPI по связи C=C **8-10** (3-61%). Детальный анализ продуктов, образующихся в системе алкен/NHPI/ $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  показал, что образование продуктов замещения атома водорода может происходить по двум маршрутам (Схема 5). С помощью  $^2\text{H}$  ЯМР спектроскопии установлено, что 88-92% моноаддукта образуется при отрыве PINO атома водорода из аллильного положения и последующего перехвата образующегося аллильного радикала **A** вторым эквивалентом PINO (Схема 5, направление а), остальные же 8-12% продукта образуются при присоединении PINO по связи C=C и дальнейшего окисления радикального интермедиата **B** под действием PINO (Схема 5, направление б).

**Схема 5.** Возможные маршруты образования продуктов замещения аллильного атома водорода в алкенах под действием PINO-радикала.



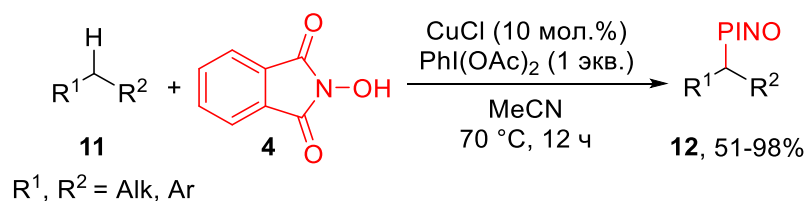
Поскольку такой продукт не образовывался под действием  $\text{NHPI}/t\text{-RO}\cdot$ , был предложен ионный механизм, аналогичный механизму ацетоксилирования алкенов в присутствии  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (Схема 6).

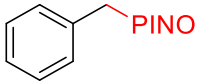
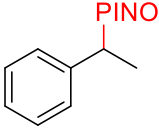
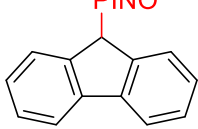
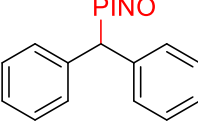
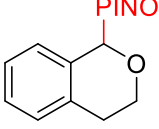
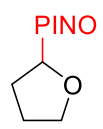
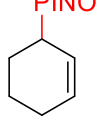
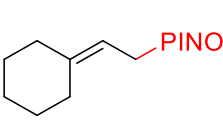
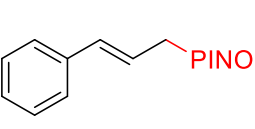
**Схема 6.** Механизм взаимодействия алкенов с  $\text{NHPI}$  под действием  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ .



Позднее обнаружен процесс бензильной и аллильной  $\text{C-H}$ -функционализации алифатических и ароматических субстратов **11** с использованием  $N$ -гидроксифталимида **4**,  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  в качестве окислителя и катализатора  $\text{CuCl}$  (Схема 7). [180]

**Схема 7.**  $\text{Cu}(\text{I})$ -катализируемое окислительное  $\text{C-O}$  сочетание  $N$ -гидроксифталимида **4** с алифатическими и ароматическими субстратами **11**.

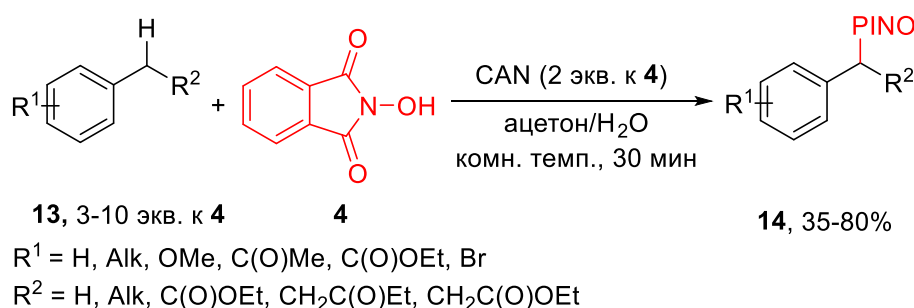


 98%	 78%	 72%
 54%	 71%	 70%
 76%	 70%	 54%

В этом процессе PINO-радикал выполнял двойную функцию – медиатор отрыва атома водорода и стехиометрический присоединяющийся реагент для сочетания с образующимися C-радикалами. Реакция применима для функционализации алкиларенов, аллильных субстратов и циклических простых эфиров, выходы полученных продуктов C-О сочетания **12** – 51-98%.

Для генерирования и окислительного C-О сочетания PINO-радикала с алкиларенами **13** также использовался церий (IV) аммоний нитрат в качестве одноэлектронного окислителя. [181] В реакцию вступают различные замещенные терминальные и интернальные алкиларены, содержащие в своей структуре алкильные, OMe и сложноэфирные группы (Схема 8). Целевые продукты сочетания **14** получены с выходами от 35% до 80%. Процесс успешно масштабируется на граммовые загрузки реагентов.

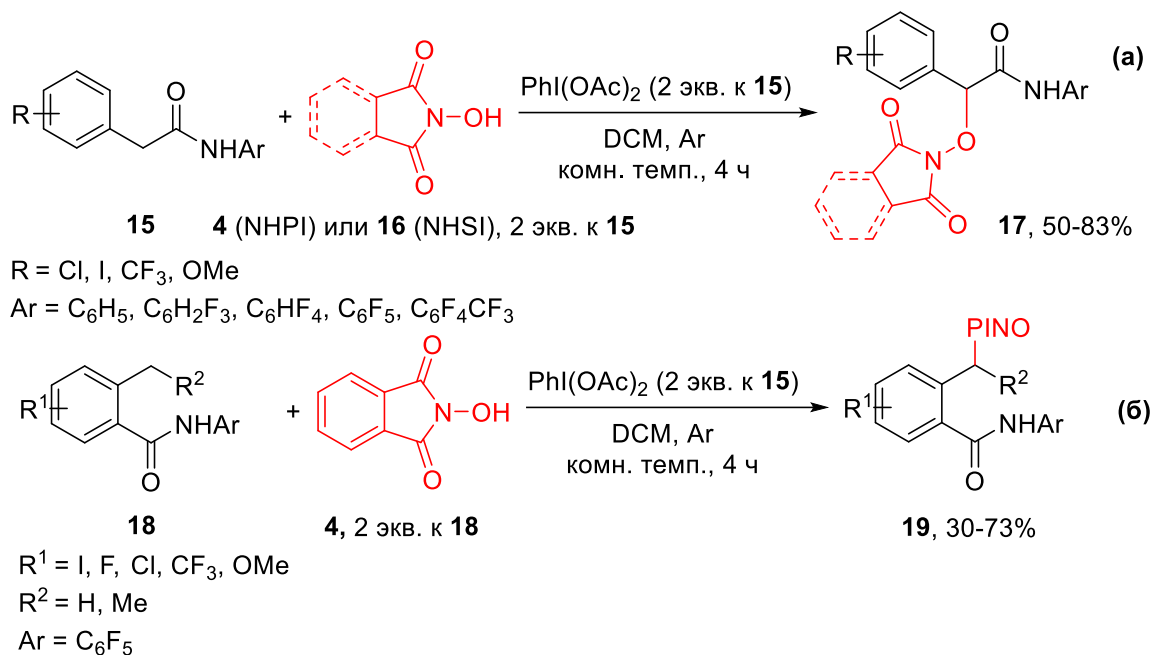
**Схема 8.** Окислительное сочетание алкиларенов **13** с NHPI **4** под действием CAN.



Результатами дальнейших исследований в этой области стало создание безметалльного подхода к окислительному C-О сочетанию *N*-гидроксифталимида **4** и *N*-гидрохисукцинимида (NHSI) **16** с активированными бензильными субстратами [182] с образованием продуктов **17** (выходы 50-83%) и **19** (выходы 30-73%). В реакцию под действием PhI(OAc)<sub>2</sub> в качестве окислителя вступает широкий ряд 2-ариалцетамидов **15** и бензамидов **18**, содержащих в своей структуре полифторфениламидную группу, активирующую окисление C(sp<sup>3</sup>)-H связи (Схема 9).

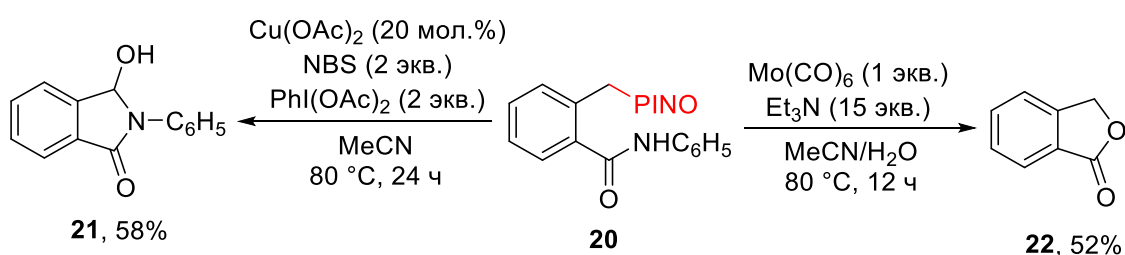


**Схема 9.** Окислительное С-О сочетание алкиларенов **13** с NHPI **4** и NHSI **15** под действием PhI(OAc)<sub>2</sub>.



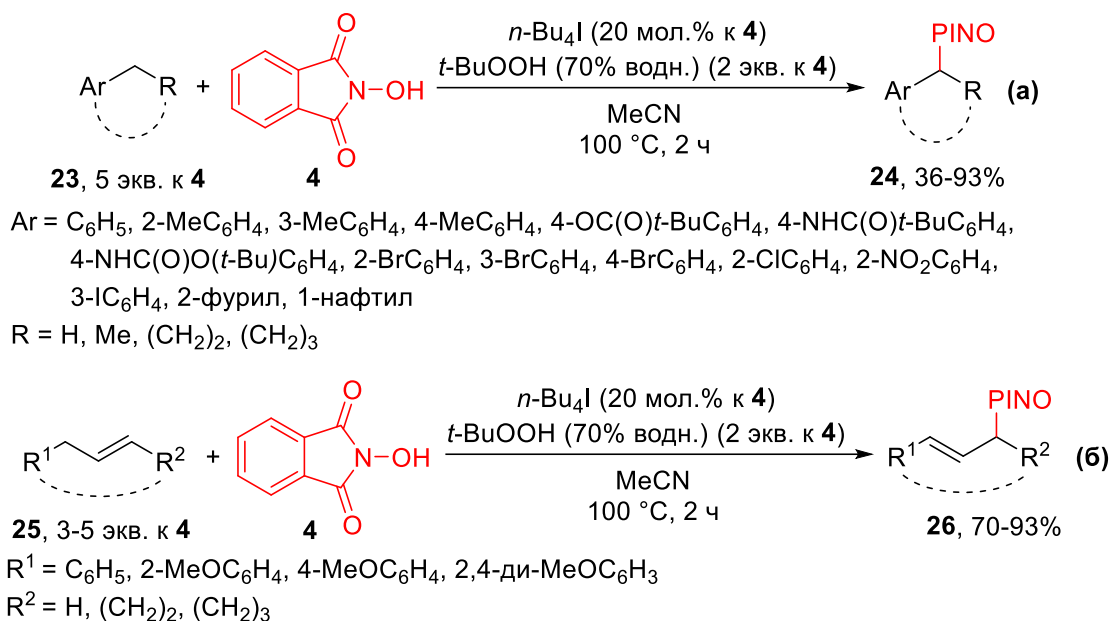
Образующиеся продукты окислительного С-О сочетания на примере соединения **20** могут быть использованы как стартовые реагенты для сборки гетероциклических структур – изоиндолин-1-онов **21** и изобензофуранонов **22** (Схема 10).

**Схема 10.** Синтетическое применение продукта окислительного С-О сочетания **20**.



Окислительная система *n*-Bu<sub>4</sub>I<sub>кат.</sub>/*t*-BuOOH, нашедшая большую популярность в органической химии, [183] использована для окислительного С-О сочетания широкого круга бензильных **23** (Схема 11, а) и аллильных **24** субстратов (Схема 11, б) с *N*-гидроксифталимидом **4**. [184]

**Схема 11.** Окислительное С-О сочетание бензильных **23** и аллильных **25** субстратов с NHPI **4** с использованием системы ТВАИ/ТВНР.

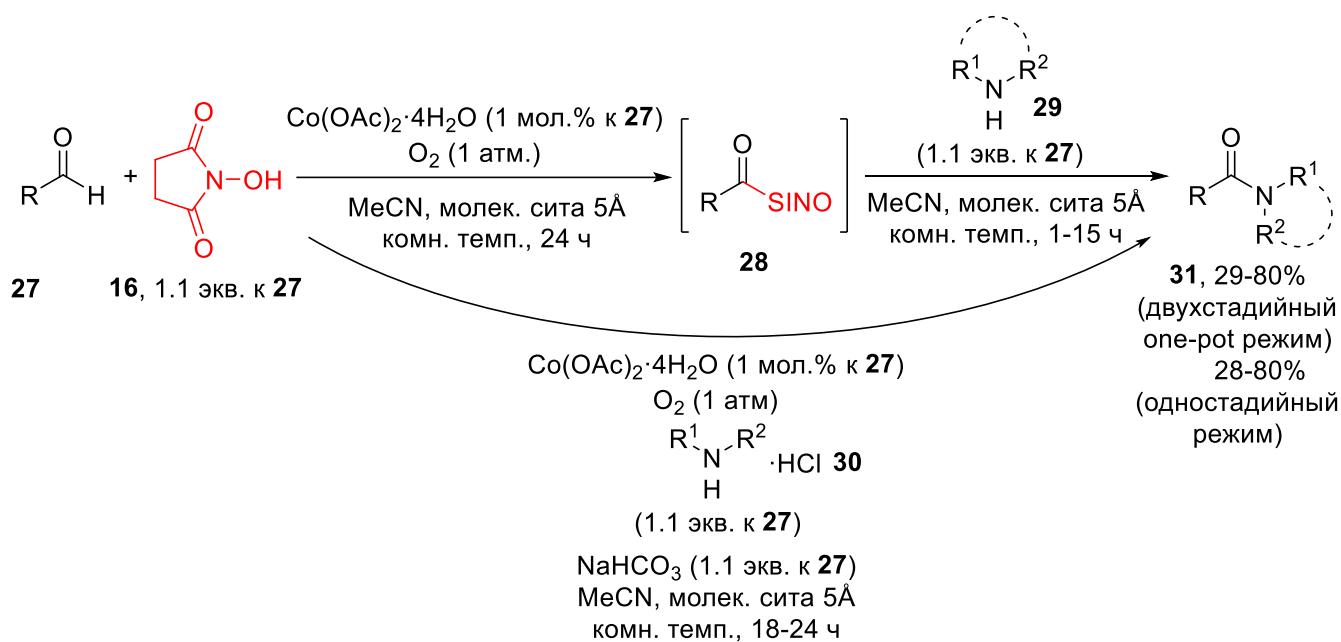


Одновременно проведено окислительное С-О сочетание различных алкиларенов и аллильных углеводородов с *N*-гидроксифталимидом в схожих условиях – 10 мол.% *n*-Bu<sub>4</sub>I, 3 экв. *t*-BuOOH (70% водн.) в MeCN при 75 °С в течении 1-24 часов. [185] Выходы продуктов окислительного С-О сочетания варьировались в пределах 53-99% для бензильных и 50-72% для аллильных субстратов.

### 2.2.2 Замещение атома водорода при карбонильной группе

Окислительное С-О сочетание альдегидов с *N*-гидроксиимидами является актуальным направлением, поскольку образующиеся в результате реакции *N*-(ацилокси)имида являются ценными полупродуктами, нашедшими широкое применение в качестве С-реагентов для кросс-сочетания. [186] По реакции окислительного С-О сочетания альдегидов **27** с *N*-гидроксиисукцинимидом **16** *N*-(ацилокси)имида **28** впервые получены с использованием окислительной системы Со(II)/O<sub>2</sub>. [187] Образующиеся *N*-(ацилокси)имида **28** без выделения использовались для дальнейшего превращения в амиды **30** по реакции с различными аминами **29** с выходами 28-80% в двухстадийном one-pot режиме или одностадийном варианте (Схема 12).

**Схема 12.** Окислительное С-О сочетание альдегидов **27**  
с *N*-гидроксисукцинидидом **16** с последующим образованием амидов **29**  
под действием окислительной системы Co(II)/O<sub>2</sub>.



R = *t*-Bu, Cy, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

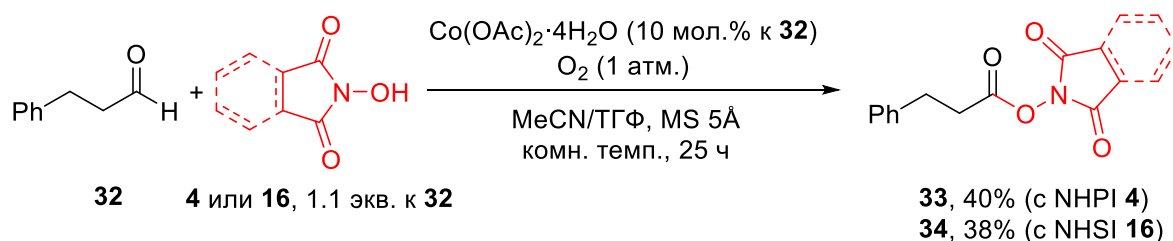
R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, OMe, CH(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>C(O)OMe, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, CH(*i*-Pr)CH<sub>2</sub>OH

R<sup>2</sup> = H, Me

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)

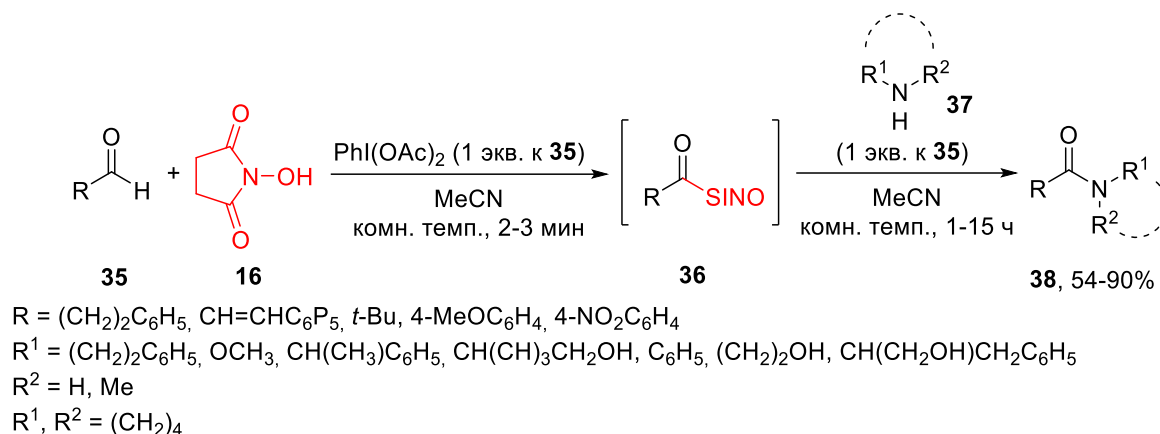
В дополнительных экспериментах при исключении из реакционной системы амина *N*-(ацилокси)имида **33** и **34** получены с выходом 40% и 38% по реакции окислительного С-О сочетания альдегида **32** с NHPI **4** и NHSI **16**, соответственно (Схема 13).

**Схема 13.** Окислительное С-О сочетание 3-фенилпропиональдегида **32**  
с *N*-гидроксифталимидом **4** и *N*-гидроксисукцинидидом **16** под действием  
окислительной системы Co(II)/O<sub>2</sub>.



Той же группой аналогичный процесс осуществлен в режиме one-pot с использованием PhI(OAc)<sub>2</sub> в качестве окислителя (Схема 14). [188]

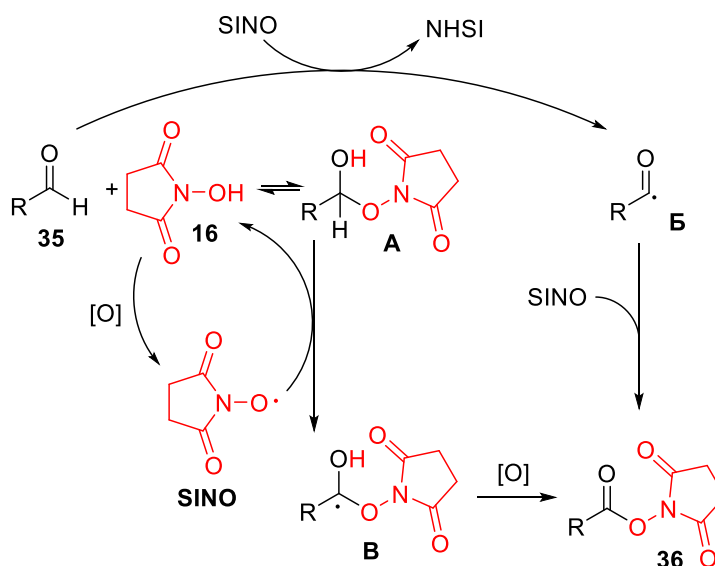
**Схема 14.** Окислительное С-О сочетание альдегидов **35** с *N*-гидрокси-сукцинимидом **16** под действием  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  с последующим образованием амидов **38**.



Предложенный процесс, отличающийся меньшим временем проведения, успешно распространен на различные алифатические и ароматическое альдегиды **35**, а также широкий круг аминов **37**.

Для этого превращения предложен механизм, в котором сукцинимид-*N*-оксильный радикал (SINO) играет ключевую роль (Схема 15). Первый реакционный маршрут включает в себя нуклеофильное присоединение *N*-гидрокси-сукцинимид к альдегиду **35** и дальнейшее окисление образующегося спирта **A** до конечного *N*-(ацилокси)имида **36** под действием SINO и стороннего окислителя. Помимо этого, продукт **36** может образовываться в результате рекомбинации SINO-радикала и ацильного радикала **B**, образующегося из альдегида **35** в результате отрыва атома водорода SINO-радикалом.

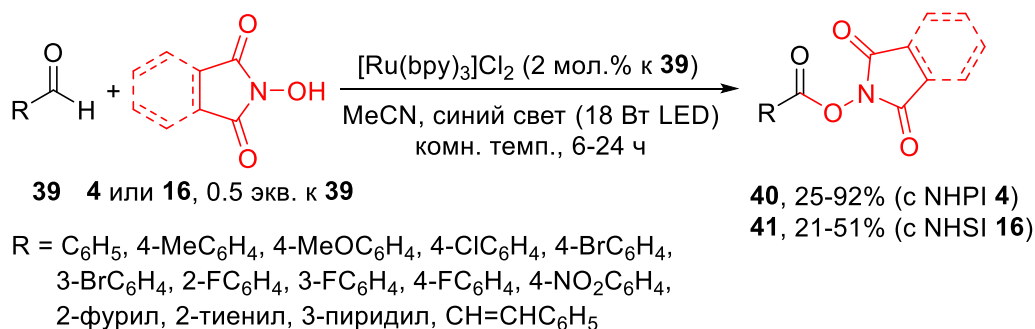
**Схема 15.** Предполагаемый механизм окислительного С-О сочетания альдегидов **35** с *N*-гидрокси-сукцинимидом **16** с образованием *N*-(ацилокси)имида **36**.



Существование в реакционной системе радикальных частиц SINO и **B** подтверждено с помощью спектроскопии ЭПР.

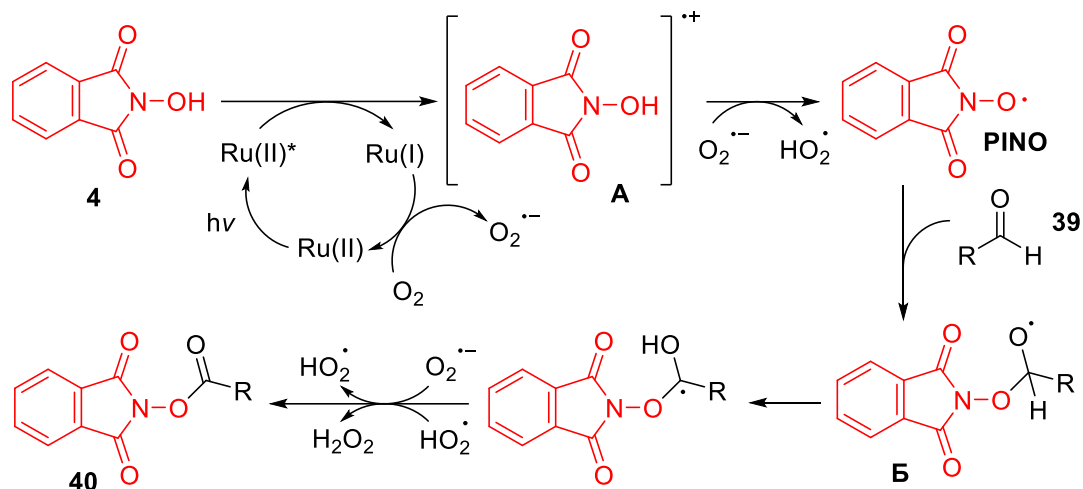
Первый пример направленного окислительного C-O сочетания альдегидов с *N*-гидроксиимидами с целью получения *N*-(ацилокси)имидов осуществлен с применением фотохимического подхода. С использованием 2 мол.% [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> в качестве фотокатализатора в при комнатной температуре и облучении синим светодиодным светом, *N*-(ацилокси)имиды **40** и **41** получены с выходами от хороших до высоких из широкого круга ароматических альдегидов **39**, *N*-гидроксифталимида **4** и *N*-гидрохисукцинимида **16** (Схема 16). [189]

**Схема 16.** Фотохимическое окислительное C-O сочетание альдегидов **39** с *N*-гидроксиимидами **4** и **16** с образованием *N*-(ацилокси)имидов **40** и **41**.



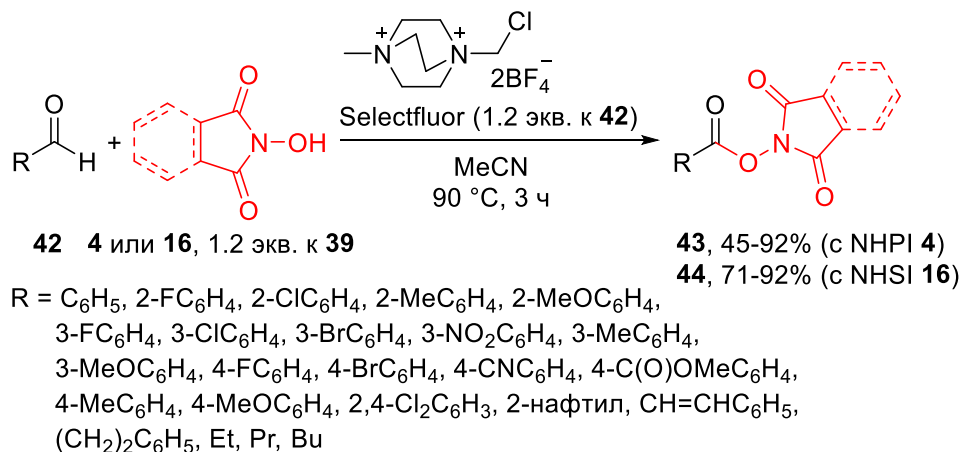
Предполагаемый механизм процесса (Схема 17) начинается с окисления *N*-гидроксифталимида **4** в присутствии фотовозбужденного Ru(II)\* до катион-радикала **A**, депротонирование которого приводит к образованию фталимид-*N*-оксильного радикала. PINO-радикал присоединяется к альдегиду **39**, давая гемиаминовый радикал **B**, дальнейшее окисление которого приводит к образованию конечного эфира **40**.

**Схема 17.** Предполагаемый механизм фотокаталитического окислительного С-О сочетания альдегидов **39** с *N*-гидроксифталиимидом **4** с образованием *N*-(ацилокси)имидов **40**.



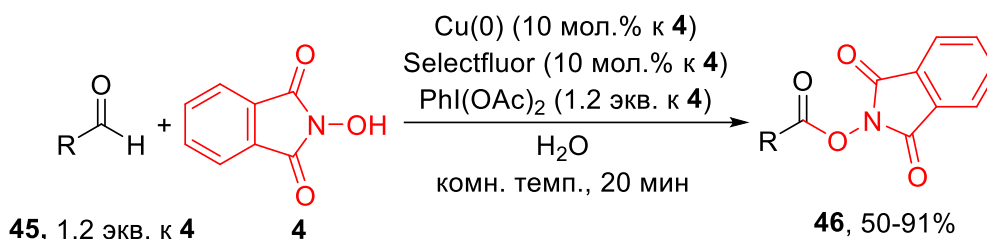
Окислительное С-О сочетание широкого круга алифатических и ароматических альдегидов **42** с *N*-гидроксиимидами **4** и **16** осуществлено с применением Selectfluor в качестве окислителя (Схема 18). [190] Процесс характеризуется достаточно высокими выходами и малым временем проведения реакции (3 часа).

**Схема 18.** Окислительное С-О сочетание алифатических и ароматических альдегидов **42** с *N*-гидроксиимидами **4** и **16** под действием Selectfluor.



С использованием окислительной системы Cu(0)<sub>кат.</sub>/Selectfluor<sub>кат.</sub>/PhI(OAc)<sub>2</sub> проведено С-О сочетание различных альдегидов **45** с NHPI **4** с образованием соответствующих эфиров **46** с выходами от умеренных до высоких (Схема 19). [191] Методика отличается мягкими условиями проведения, поскольку в качестве растворителя используется вода, а также малым временем проведения реакции и широким рядом применимых субстратов.

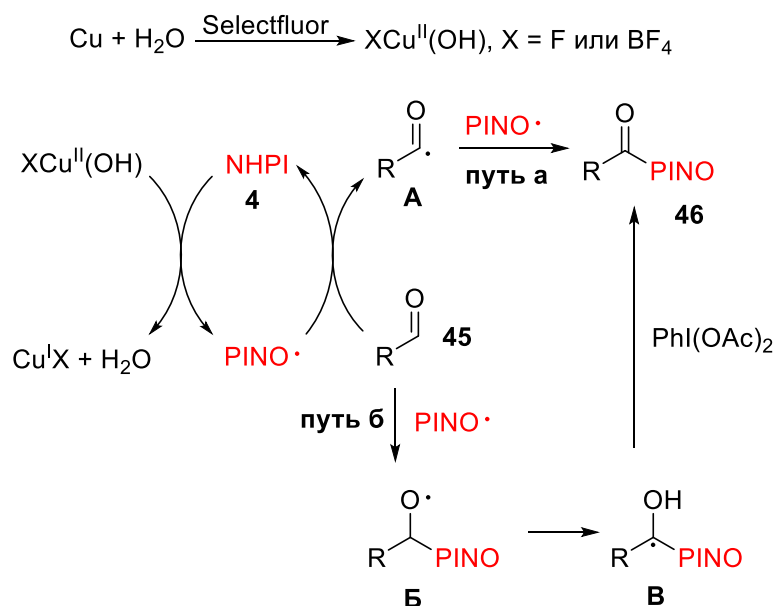
**Схема 19.** Окислительное С-О сочетание альдегидов **45** с *N*-гидроксифталимидом **4** с использованием окислительной системы  $\text{Cu}(0)_{\text{кат.}}/\text{Selectfluor}_{\text{кат.}}/\text{PhI}(\text{OAc})_2$ .



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-C(O)OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-Me<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4,6-Me<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>,  
 3,4,5-Me<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, 1-нафтил, 2-тиенил, CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, *n*-Pr

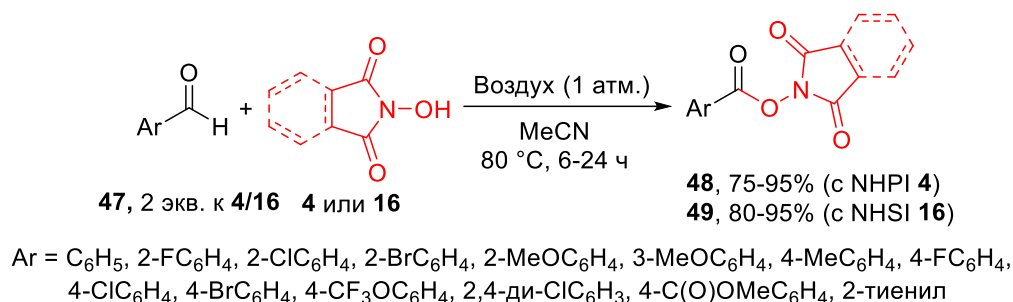
Предполагаемый механизм реакции (Схема 20) начинается с генерирования активной  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -частицы, непосредственно участвующей в генерировании PINO-радикала. Взаимодействие альдегида **45** с PINO может проходить по двум маршрутам: отрыв атома водорода от карбонильного атома углерода и последующая рекомбинация образующегося С-радикала **A** с PINO (Схема 20, путь а), либо присоединение PINO к альдегиду **45** с образованием промежуточной частицы **Б**, и дальнейшее окисление радикального интермедиата **В** до конечного продукта **46** (Схема 20, путь б).

**Схема 20.** Механизм окислительного С-О сочетания альдегидов **46** с NHPI **4** под действием системы окислительной системы  $\text{Cu}(0)_{\text{кат.}}/\text{Selectfluor}_{\text{кат.}}/\text{PhI}(\text{OAc})_2$ .



Описано окислительное С-О сочетание ароматических альдегидов **47** с *N*-гидроксиимидами **4** и **16** с использованием молекулярного кислорода в качестве терминального окислителя (Схема 21). [192]

**Схема 21.** Аэробное окислительное С-О сочетание ароматических альдегидов **47** с *N*-гидроксиимидами **4** и **16**.



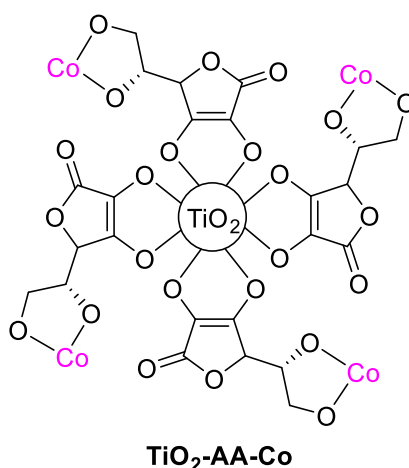
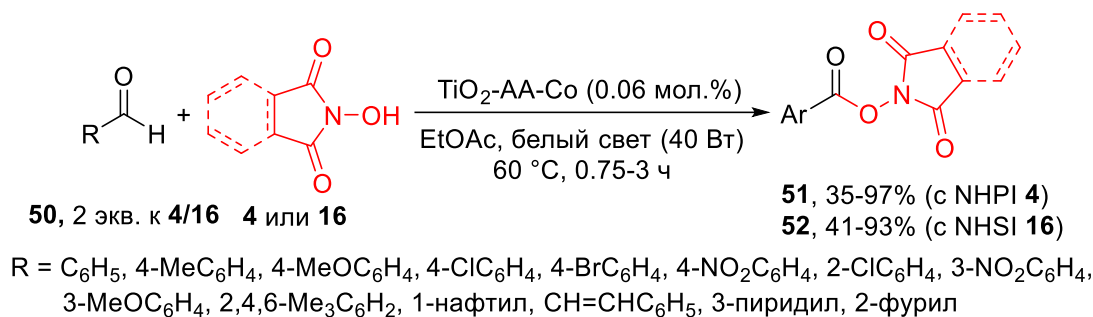
Целевые *N*-(ацилокси)имиды **48** и **49** могут быть получены с выходами до 95% и очищены простой перекристаллизацией из этанола. Этот метод также применим для синтеза амидов с высокими выходами.

Предложено окислительное С-О сочетание ароматических альдегидов **50** с NHPI **4** и NHSI **16** при действии видимого света с использованием гибридного гетерогенного фоторедокс-катализатора на основе диоксида титана, аскорбиновой кислоты и ацетата кобальта (II) (Схема 22). [193]

Малые загрузки катализатора, простота его приготовления и отделения, использование видимого света и небольшая продолжительность процесса (до 3 часов) делают предложенный подход удачной альтернативой известным методам проведения окислительного С-О сочетания между *N*-гидроксиимидами и альдегидами.

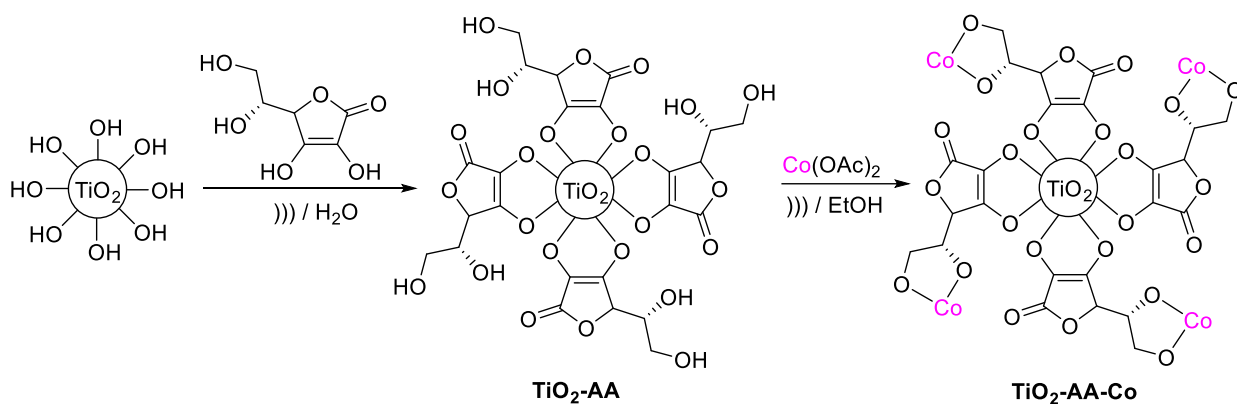


**Схема 22.** Гетерогенное фотокаталитическое окислительное C-O сочетание альдегидов **50** и *N*-гидроксиимидов **4** и **16**.



Приготовление гетерогенного катализатора включает две последовательные стадии: сшивка аскорбиновой кислоты с поверхностными гидроксильными группами в диоксиде титана, и допирование ацетатом кобальта (II) с последующим кальцинированием (Схема 23).

**Схема 23.** Последовательность приготовления гетерогенного фотокатализатора TiO<sub>2</sub>-AA-Co.

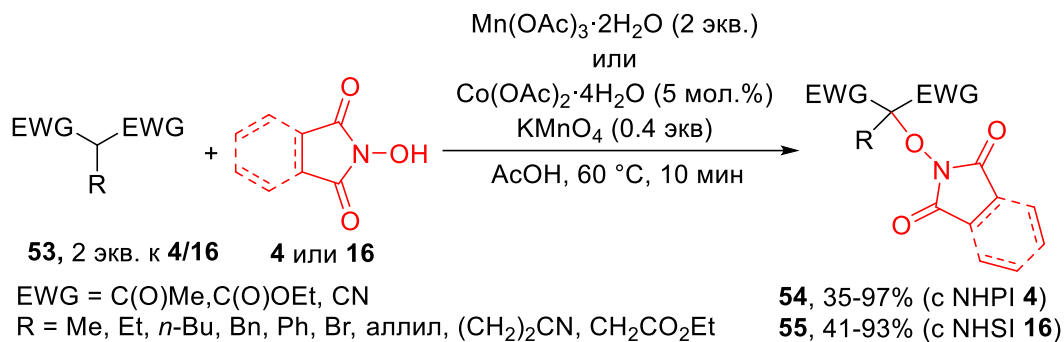


Используемый катализатор выдерживает до пяти операций рецикла без значительного снижения выхода целевых продуктов.

### 2.2.3 Другие примеры реакций замещения атома водорода

Описано окислительное C-O сочетание 1,3-дикарбонильных соединений и их гетероаналогов – замещенных малонитрилов и циануксусных эфиров **52** – с *N*-гидроксиимидами **4** и **16** (Схема 24). [194]

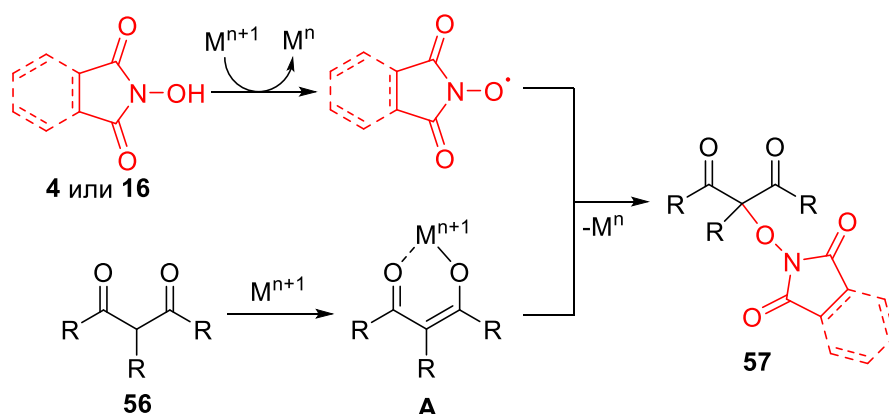
**Схема 24.** Окислительное C-O сочетание C-H кислот **53** с *N*-гидроксиимидами **4** и **16**.



Наилучшие результаты получены с использованием  $\text{Mn(OAc)}_3$  или системы  $\text{Co(OAc)}_{2\text{кат}}/\text{KMnO}_4$  в качестве окислителя. Синтез может быть масштабирован до граммовых количеств, выходы продуктов сочетания составляют 30-94%.

Реакция протекает через образование имид-*N*-оксильного радикала из соответствующего *N*-гидроксиимида **4** или **16**, который взаимодействует со связью C=C енольной формы А 1,3-дикарбонильного соединения **56** с образованием конечного продукта сочетания **57** (Схема 25).

**Схема 25.** Механизм окислительного C-O сочетания 1,3-дикарбонильных соединений **56** с *N*-гидроксиимидами **4** и **16**.



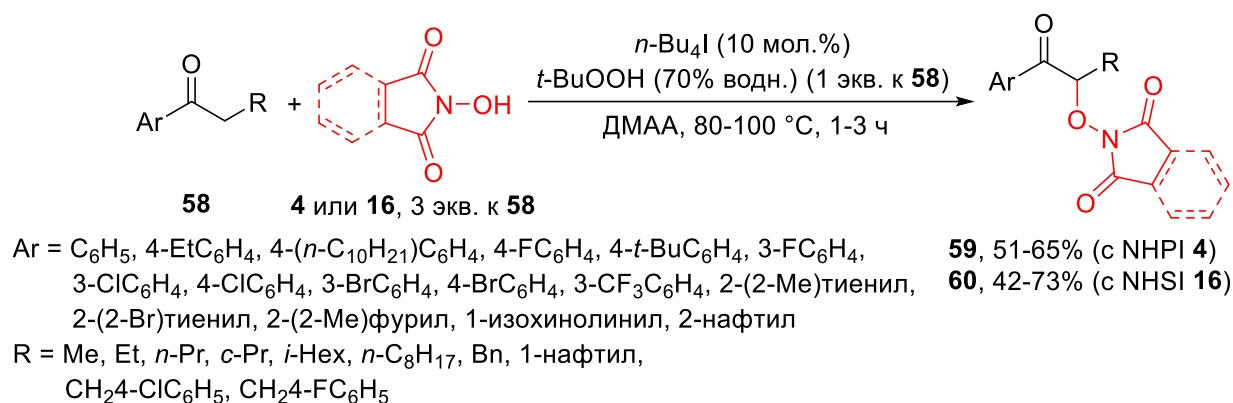
Образование PINO-радикала подтверждено с помощью спектроскопии ЭПР при исследовании реакции сочетания NHPI **4** с 2-ацетилгексаноатом.

Примечательно, что окислительное сочетание протекает только с 1,3-дикарбонильными соединениями, содержащими заместитель в положении C-2. Это объясняется тем, что, по-

видимому, продукты сочетания с 2-незамещенными 1,3-дикарбонильными соединениями претерпевают фрагментацию в условиях реакции.

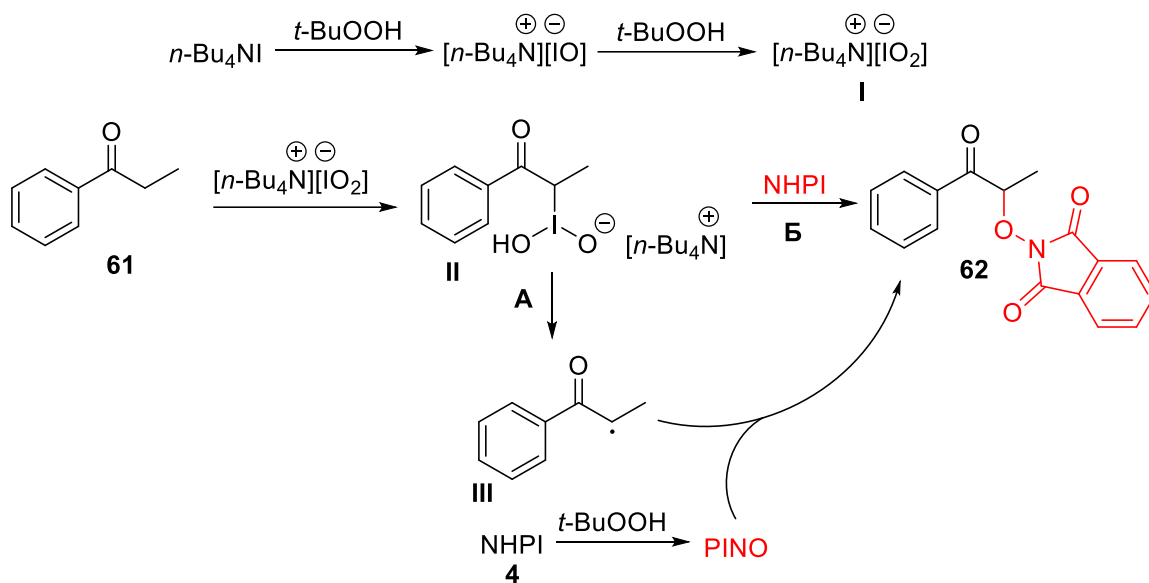
Окислительное С-О сочетание с ароматических кетонов **58** с *N*-гидроксифталимидом **4** и *N*-гидроксиинданимидом **16** осуществлено с использованием окислительной системы *n*-Bu<sub>4</sub>I<sub>кат.</sub>/*t*-BuOOH (Схема 26). [195]

**Схема 26.** Окислительное С-О сочетание ароматических кетонов **58** с *N*-гидроксиимидами **4** и **16** с использованием системы ТВАИ/ТВНР.



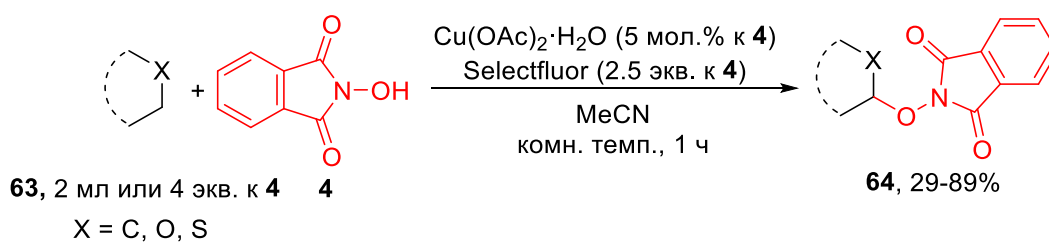
Предполагается, что под действием *t*-BuOOH из *n*-Bu<sub>4</sub>I образуется иодит [Bu<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>[IO<sub>2</sub>]<sup>-</sup> **I**, электрофильное присоединение которого к пропиофенону **61** приводит к образованию промежуточного дигипоидата **II**. В дальнейшем интермедиат **II** может претерпевать гомолитическую фрагментацию с образованием радикальной частицы **III** (Схема 27, направление А), рекомбинация которой с PINO-радикалом приводит к образованию конечного продукта сочетания **62**. Помимо этого, образование продукта **62** может происходить по реакции нуклеофильного замещения интермедиата **II** с NHPI (Схема 27, направление Б).

**Схема 27.** Механизм окислительного C-O сочетания пропиофенона **61** с *N*-гидроксифталиимидом **4** с использованием системы ТВАИ/ТВНР.

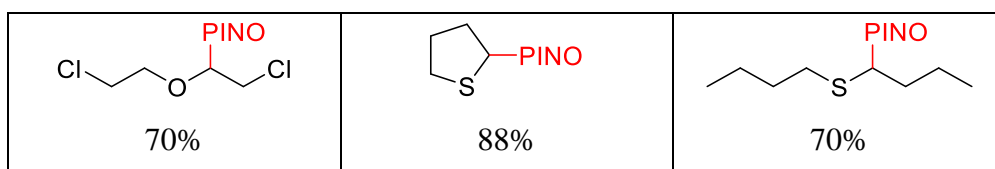


Предложено окислительное C-O сочетание субстратов с неактивированной C(sp<sup>3</sup>)-H связью с NHPI **4** с использованием системы Cu(OAc)<sub>2</sub> кат./Selectfluor в качестве окислителя (Схема 28). [196]

**Схема 28.** Окислительное C-O сочетание эфиров и циклоалканов **63** с *N*-гидроксифталиимидом **4** с использованием окислительной системы Cu(II)<sub>кат.</sub>/Selectfluor.



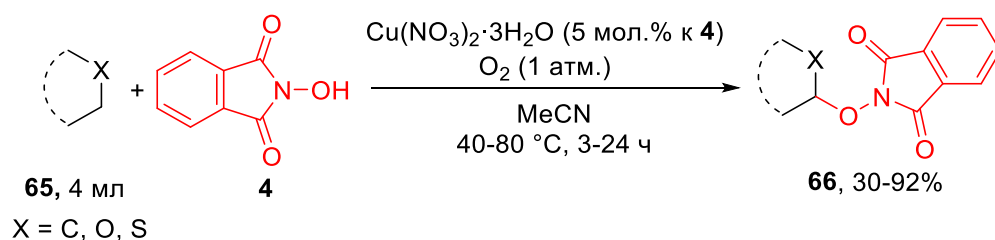
60%	58%	42%
89%	70%	71%
78%	58%	61%



В реакцию вступают циклические и ациклические эфиры, тиоэфиры и циклоалканы. Высокие значения выхода продуктов сочетания достигаются за счет использования большого избытка Н-реагента, выступающего в роли соразтворителя.

В последствии было предложено Cu(II)-катализируемое аэробное окислительное С-О сочетание схожего круга С-Н реагентов с NHPI **4** (Схема 29). [197]

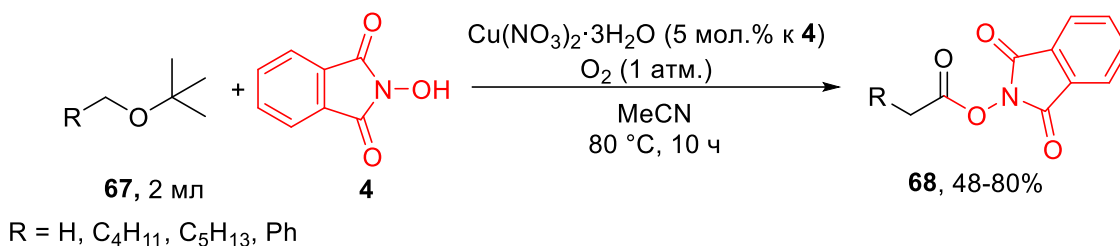
**Схема 29.** Cu(II)-катализируемое аэробное окислительное С-О сочетание эфиров и циклоалканов **65** с *N*-гидроксифталимидом **4**.



 42%	 30%	 42%
 62%	 76%	 35%
 92%	 58%	 65%
 62%	 50%	 88%

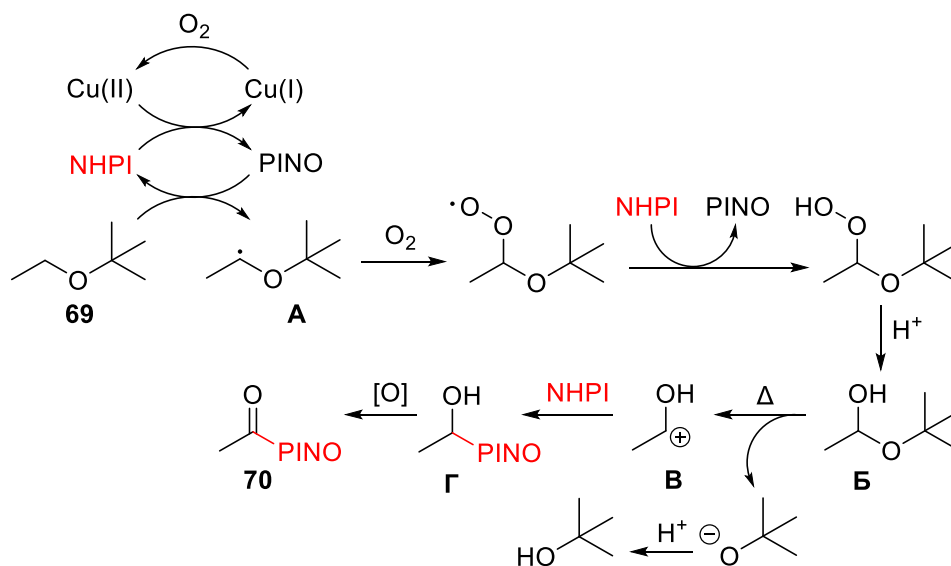
Также в работе было обнаружено, что при введении в реакцию *tert*-бутиловых эфиров **67** с NHPI **4** образуются *N*-(ацилокси)имиды **68** с хорошими выходами (Схема 30).

**Схема 30.** Образование *N*-(ацилокси)имидов **68** по реакции *tert*-бутиловых эфиров **67** с NHPI **4** под действием системы Cu(II) / O<sub>2</sub>.



Предполагается, что образование *N*-(ацилокси)имидов начинается с отрыва атома водорода от эфира **69** под действием PINO-радикала. Образующийся при этом C-радикальный интермедиат **A** претерпевает последовательное окисление/протонирование до спирта **Б**. Фрагментация спирта **Б** при нагревании ведет к образованию карбокатиона **В**, который присоединяет NHPI, а дальнейшее окисление дает конечный продукт **70**.

**Схема 31.** Механизм образования *N*-(ацилокси)имида **70** по реакции *tert*-бутилэтилового эфира **69** с NHPI **4** под действием системы Cu(II) / O<sub>2</sub>.



### 2.3 Реакции дифункционализации алкенов с участием имид-*N*-оксильных радикалов

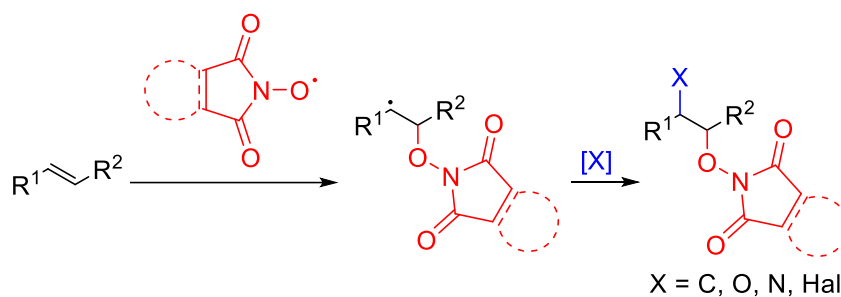
Селективная функционализация алкенов является одной из наиболее привлекательных областей исследований в органической химии. Разработанные в последние годы методы несимметричной дифункционализации алкенов с образованием связей C-O, C-N, C-Hal, C-S, C-P

позволяют в одну стадию получать широкий спектр ценных полупродуктов органического синтеза. [198, 199]

В последние годы радикальные реакции 1,2-функционализации алкенов привлекают большой интерес как эффективные и надежные подходы к получению многофункциональных, в том числе оксигенированных соединений. [48, 49, 200, 201]

В последнее время растет интерес к реакциям, в которых имид-*N*-окисьные радикалы, генерируемые *in situ*, присоединяются по кратной связи алкена, образуя при этом C-центрированный радикал, который взаимодействует с кислородом или другим радикальным или ионным интермедиатом (Схема 32). Таким образом, два радикала вициально присоединяются по кратной связи.

**Схема 32.** Имид-*N*-окисьные радикалы в двойной функционализации алкенов.

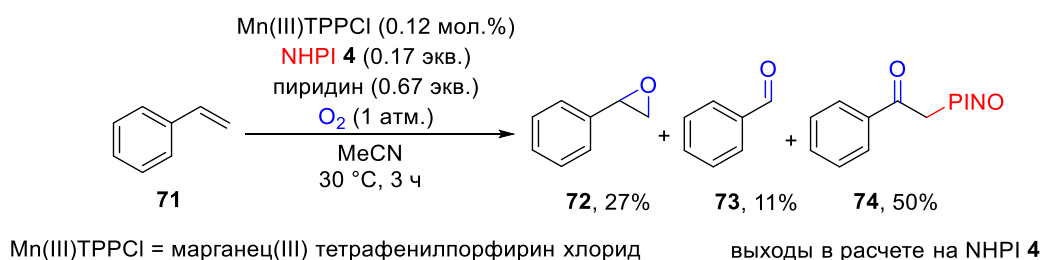


В присутствии кислорода или *трет*-бутилгидропероксида протекает окисление с образованием C-O или C=O фрагмента. Использование более сложных реагентов и реакционных систем позволяет проводить реакции с образованием связей C-C, C-N и C-Hal.

### 2.3.1 Образование связей C-O/C-O

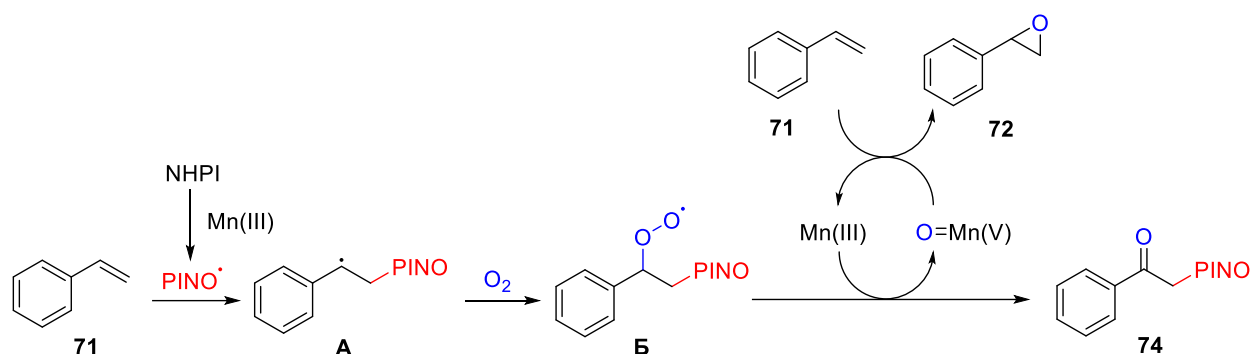
В работе, посвященной аэробному эпоксированию алкенов (в частности, стирола **71**) с использованием системы Mn(III)/NHPI/пиридин, наряду с целевым оксидом стирола **72** и бенальдегидом **73**, наблюдалось образование кето-оксифталимида **74** с выходом 50% (в расчёте на NHPI) (Схема 33). [202]

**Схема 33.** Аэробное диоксигенирование стирола **71** с использованием системы Mn(III)/NHPI **4**/пиридин.



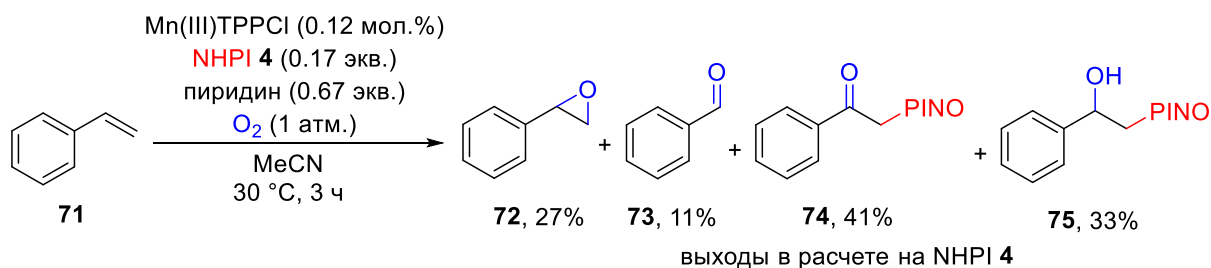
Предполагалось, что процесс начинается с образования PINO-радикала под действием Mn(III), который присоединяется к терминальному атому углерода двойной C=C связи стирола **71**, при этом образуется бензильный радикал **A**. Взаимодействие радикала **A** с кислородом дает пероксильный радикал **Б**, который переносит активный кислород на Mn(III) с образованием реакционноспособной частицы Mn(V)=O, непосредственно участвующей в пероксидировании стирола **71**, давая оксид стирола **72** и кето-оксифталиимид **74** (Схема 34).

**Схема 34.** Предполагаемый механизм аэробного диоксигенирования стирола **71** с использованием системы Mn(III)/NHPI/пиридин.



В последствии той же группой при более детальном изучении этого процесса было установлено, что двумя основными продуктами реакции являются кето-оксифталиимид **74** (выход 41%) и гидрокси-оксифталиимид **75** (выход 33%) (Схема 35). [203]

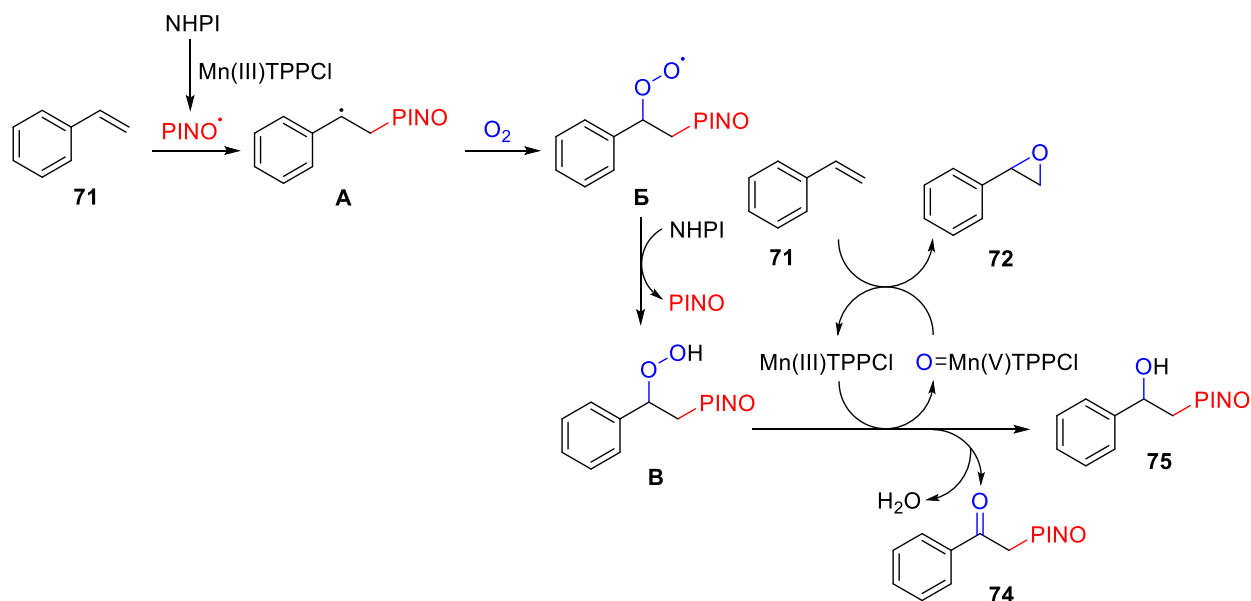
**Схема 35.** Аэробное диоксигенирование стирола **71** с использованием системы Mn(III)/NHPI/пиридин.



На основании данных об образующихся продуктах, предполагаемый механизм был расширен (схема 36).

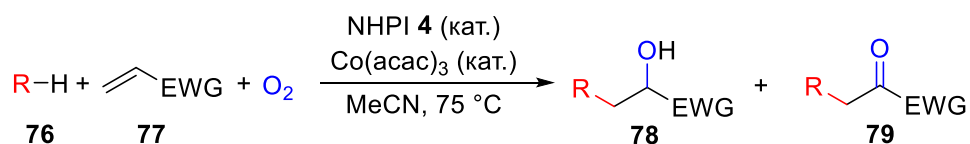


**Схема 36.** Предполагаемый механизм аэробного окиснения стирола **71** с использованием системы Mn(III)/NHPI **4**/пиридин.



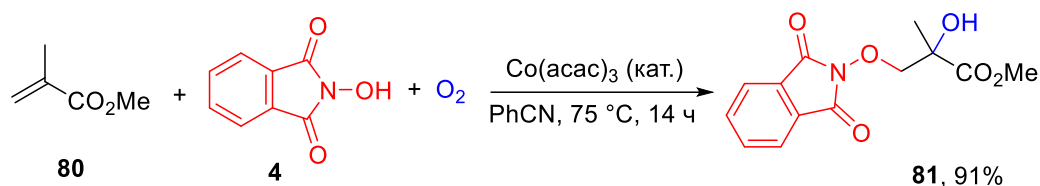
При исследовании каталитического радикального присоединения алканов **76** и кислорода к электронодефицитным алкенам **77** в качестве катализатора использовался *N*-гидроксифталимид в сочетании с солями Co(III) (Схема 37). [204]

**Схема 37.** Радикальное присоединение алканов **76** и кислорода к алкенам **77** в присутствии каталитических количеств *N*-гидроксифталимида **4** и ацетилацетоната кобальта (III).



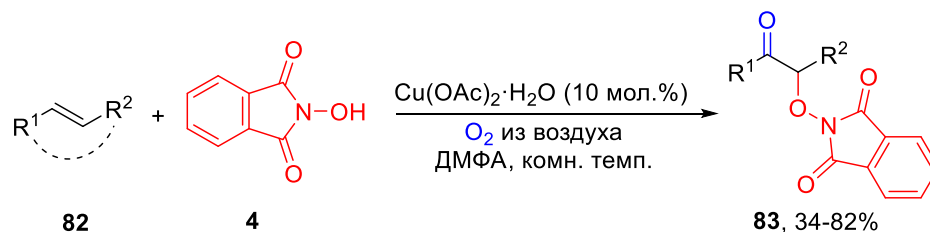
Было замечено, что метилметакрилат **80**, помимо соответствующего продукта окислалкилирования, давал также метиловый эфир  $\alpha$ -гидрокси- $\alpha$ -метил- $\beta$ -оксифталимидпропионовой кислоты, который, по-видимому, образовывался при присоединении радикала PINO к исходному алкену. При проведении контрольного эксперимента со стехиометрическими количествами NHPI, аддукт **81** был выделен с 91% выходом (Схема 38).

**Схема 38.** Реакция метилметакрилата **80** со стехиометрическими количествами NHPI **4** и кислородом.



Несколько лет спустя было разработано катализируемое медью (II) прямое диоксигенирование алкенов **82** в присутствии *N*-гидроксифталимида **4** в атмосфере воздуха, как источника кислорода, приводящая к β-кето-*N*-алкоксифталимидам. [205]

**Схема 39.** Аэробный Cu(II)-катализируемый синтез β-кето-*N*-алкоксифталимидов **83** из алкенов **82** и NHPI **4**.

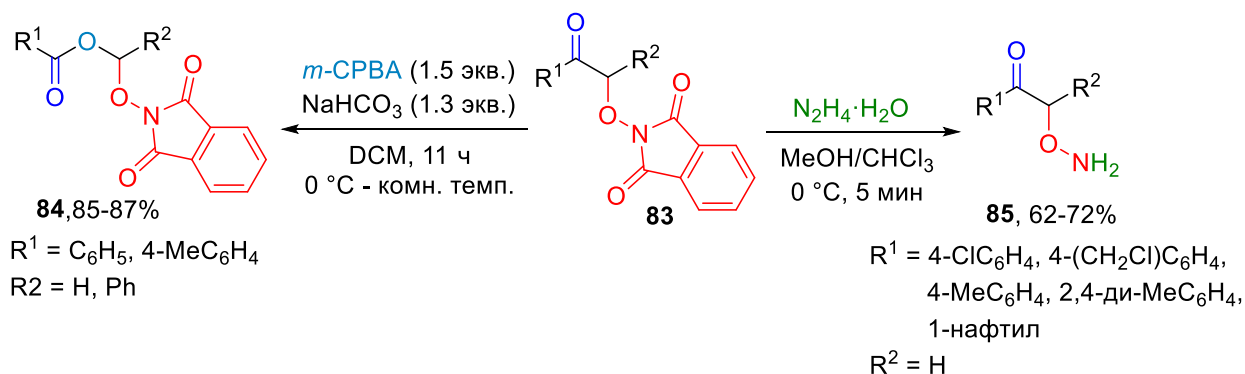


$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-OAcC}_6\text{H}_4, 4\text{-(CH}_2\text{Cl)C}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-PhC}_6\text{H}_4, 2,4\text{-Br}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3,4,5\text{-Me}_3\text{OC}_6\text{H}_2, 2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2, 1\text{-нафтил}, 2\text{-нафтил}, n\text{-Hex}$   
 $\text{R}^2 = \text{H, Me, Ph, CH}_2, (\text{CH}_2)_2$   
 $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{CH=CH(CH}_2\text{)}_2$

В реакцию успешно вступает широкий ряд алкенов – производных стирола, а также 1,3-циклогексадиен.

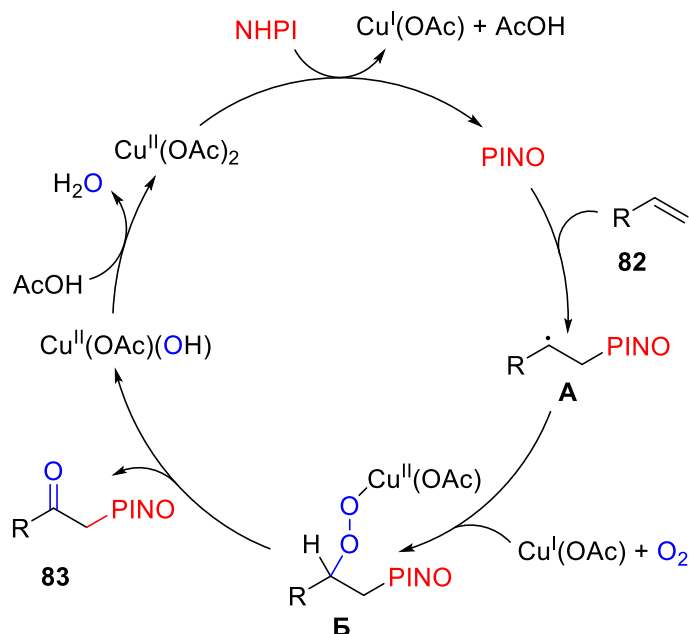
При дальнейшем использовании *m*-CPBA, продукты могут быть окислены в сложные эфиры **84** по Байеру-Виллигеру, а результатом взаимодействия с гидразином становятся ацилалкоксиамины **85** (Схема 40).

**Схема 40.** Синтетическое применение β-кето-*N*-алкоксифталимидов **83**.



На основании опытов по перехвату радикалов и созданию  $^{18}\text{O}$ -метки, был предложен механизм реакции (Схема 41).

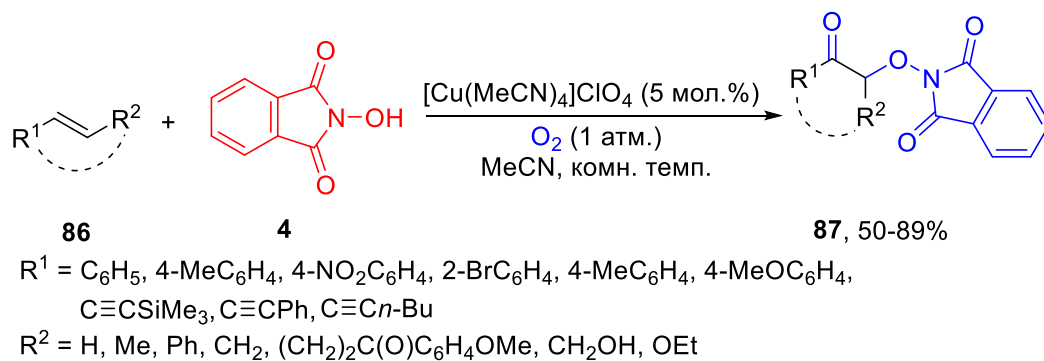
**Схема 41.** Предполагаемый механизм образования  $\beta$ -кето-*N*-алкоксифталиимидов.



*N*-гидроксифталиимид **4**, взаимодействуя с  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , дает радикал  $\text{PINO}$ , который взаимодействует с алкеном **82** с образованием более стабильного вторичного радикала **A**. На следующей стадии ацетат меди (I) реагирует с воздухом и при взаимодействии с интермедиатом **A** может дать пероксобензин **Б**, который в свою очередь подвергается перегруппировке с образованием целевого продукта **83**. На этой же стадии образуется  $\text{Cu}(\text{OAc})(\text{OH})$ , который обрабатывают  $\text{AcOH}$  для регенерации катализатора, с образованием воды в качестве побочного продукта.

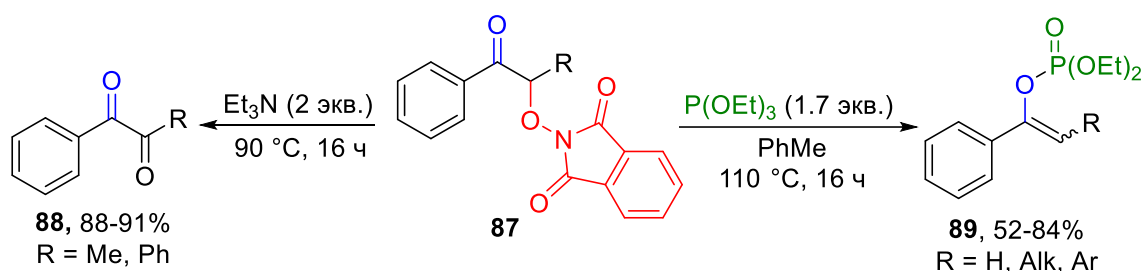
При катализе медью (I), окисление алкенов **86** молекулярным кислородом и *N*-гидроксифталиимидом **4** дает  $\alpha$ -оксигенированные кетоны **87** с выходами от 50 до 89%. [206] Окисление, вероятно, протекает через радикальный процесс, при котором молекулярный кислород включается в полученный кетон. Реакция является общей для стиролов и енинов.

**Схема 42.** Получение  $\alpha$ -оксигенированных кетонов **87** при катализе медью (I).



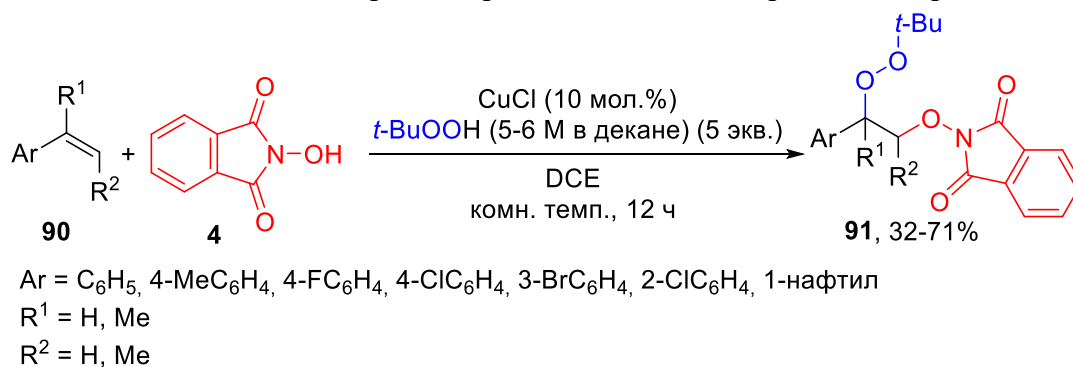
Производные *N*-гидроксифталимида **87** могут быть дополнительно профункционализированы с получением синтетически полезных продуктов, таких как 1,2-дикетоны **88** и винилфосфаты **89** (Схема 43).

**Схема 43.** Функционализация производных *N*-гидроксифталимида.



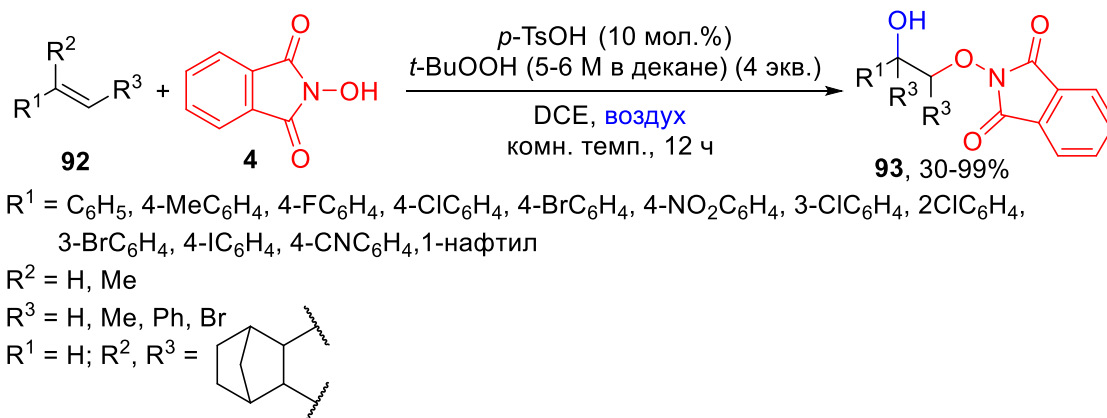
Использование различных каталитических систем позволило разработать эффективный подход для синтеза замещенных пероксидов, спиртов и кетонов из стиролов. [207] Так, при использовании хлорида меди (I) из стиролов **90** был получен новый структурный ряд пероксидов **91** (Схема 44).

**Схема 44.** Тандемное пероксидирование / оксимицирование стиролов **90**.



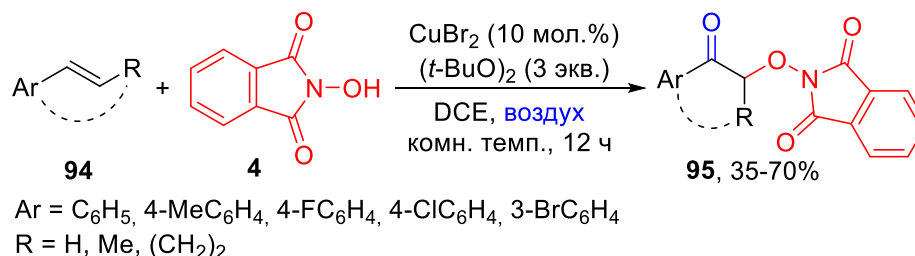
Смена катализатора на *p*-TsOH позволила получить ряд спиртов **93** из соответствующих замещенных стиролов **92** с хорошими выходами (Схема 45). Нестирольные субстраты, такие как норборнен, позволяют получить целевой продукт, в то же время *N*-аллилфталимид и циклогексен не вступали в реакцию.

**Схема 45.** Получение  $\alpha$ -оксифталимид-замещенных спиртов **93** из стиролов **92**.



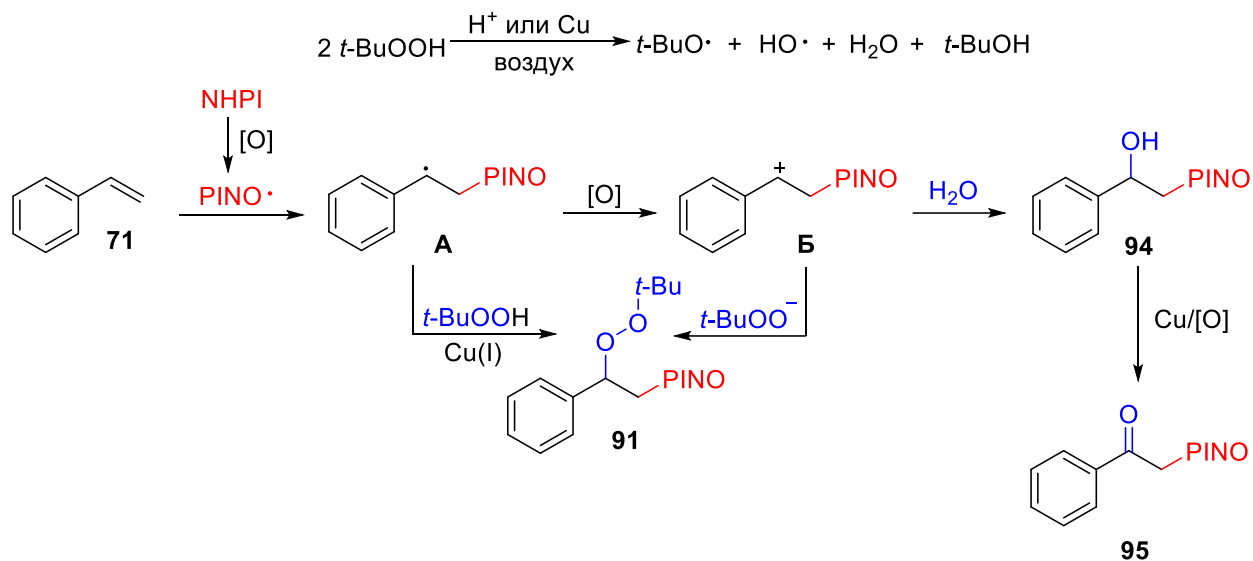
Когда в качестве окислителя использовался ди-*трет*-бутилпероксид, был получен ряд арилкетонов **95** с умеренными или хорошими выходами (Схема 46).

**Схема 46.** Катализируемый медью (II) синтез арилкетонов **95** из стиролов **94**.



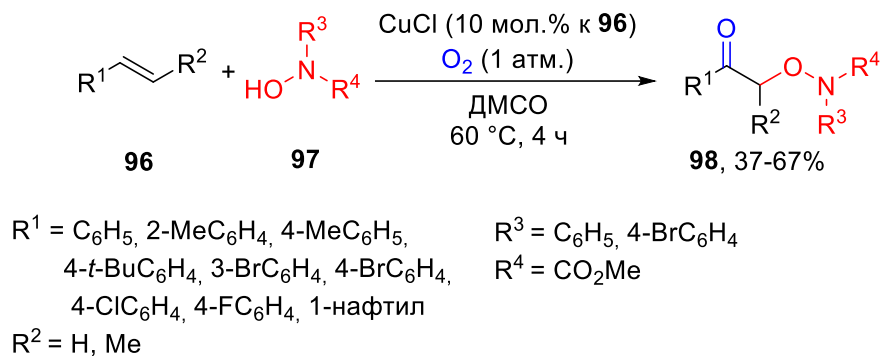
На основании полученных данных был предложен механизм реакции (Схема 47), согласно которому NHPI **4** легко превращается в *O*-центрированный радикал PINO, который затем присоединяется к стиролу **71**, давая радикал **A**. Промежуточный радикал **A** при воздействии пероксидов дает катион **B**, который может быть подвергнут воздействию воды с образованием продукта **93**. Спирт **93** может быть дополнительно окислен в присутствии меди (II), давая соответствующий кетон **95**. С другой стороны, предложены два возможных пути образования продукта **91**: посредством рекомбинации радикала **A** с *трет*-бутилпероксильным радикалов или перехват карбкатиона **B** анионом *трет*-бутилгидропероксида.

Схема 47. Предполагаемый механизм реакции диоксигенирования стиролов.



Использование медь-содержащих катализаторов позволило разработать высокоселективный процесс диоксигенирования ароматических алкенов **96** с использованием гидроксамовых кислот **97** и  $\text{O}_2$  (схема 48). [208]

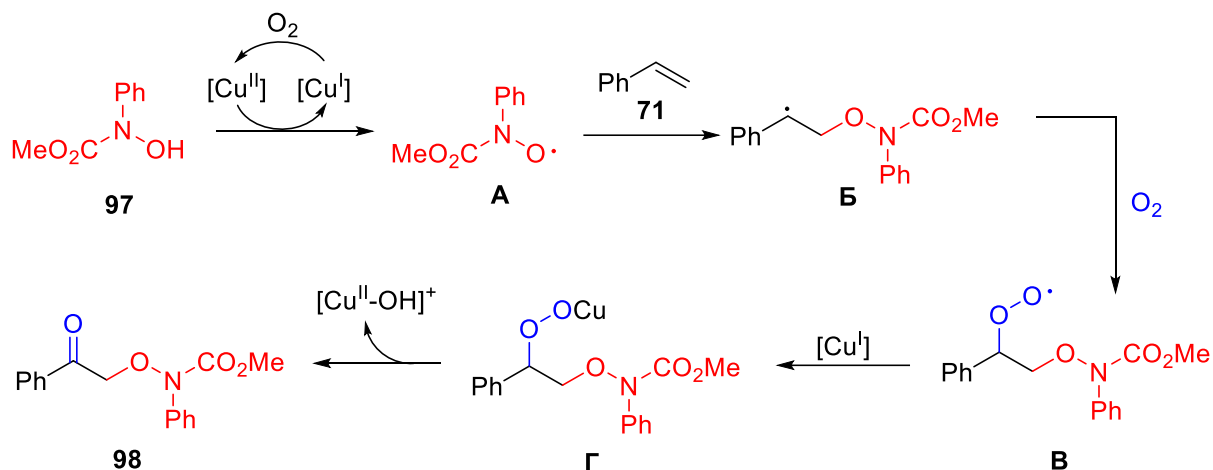
Схема 48. Радиальное диоксигенирование алкенов **96** гидроксамовыми кислотами **97**.



В работе представлен лишь один пример кетона **98** с участием *N*-гидроксифталимида **4**, полученный из незамещенного стирола с выходом 74%.

Механистические исследования показали, что в реакции присутствует Cu(I) и Cu(II), причем их соли работают с  $\text{O}_2$  синергетически, вызывая радикальную каскадную реакцию (Схема 49).

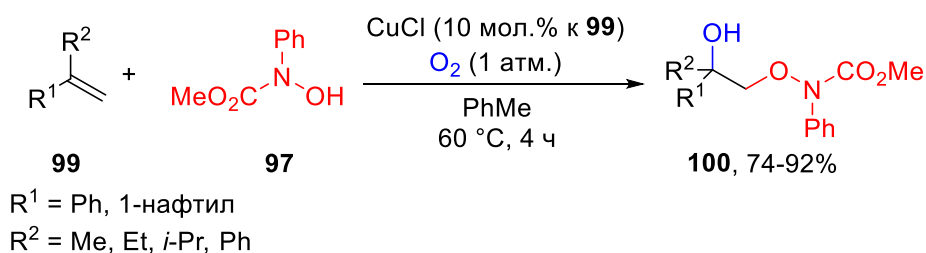
**Схема 49.** Механизм Cu(I)/Cu(II)-катализируемого аэробного диоксигенирования алкенов.



Первоначально медь (I) окисляется до меди (II) под действием  $O_2$ . Затем медь (II) / медь (I) работают совместно с  $O_2$ , активируя гидроксамовую кислоту **97**, генерируя имидоксильный радикал **A**. Последующее присоединение радикала **A** к стиrolу приводит к образованию C-центрированного радикала **Б**, который может реагировать с  $O_2$  и медью (I) с образованием промежуточного соединения **В**. Наконец, **В** подвергается фрагментации с получением продукта **98** путем удаления  $[CuOH]^+$ .

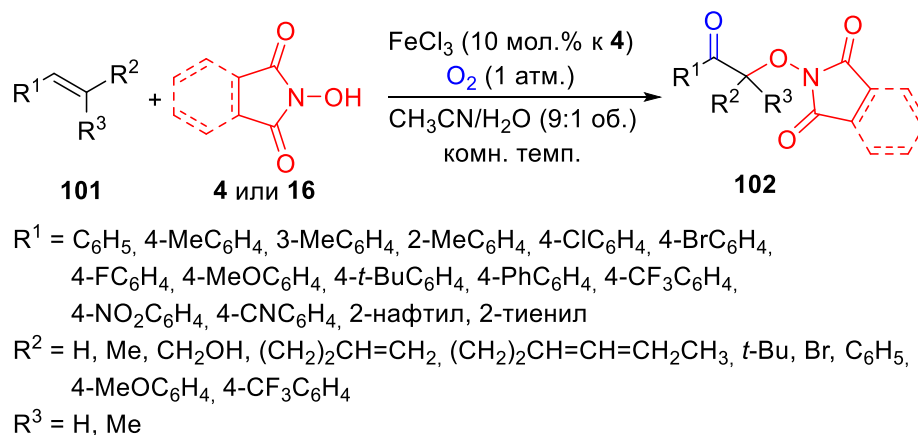
С применением солей кобальта (II) в качестве катализаторов это же превращение было успешно реализовано для  $\alpha$ -замещенных алкенов **99** с получением спиртов **100** (Схема 50).

**Схема 50.** Радикальное диоксигенирование алкенов **99**, катализируемое ацетатом кобальта (II).



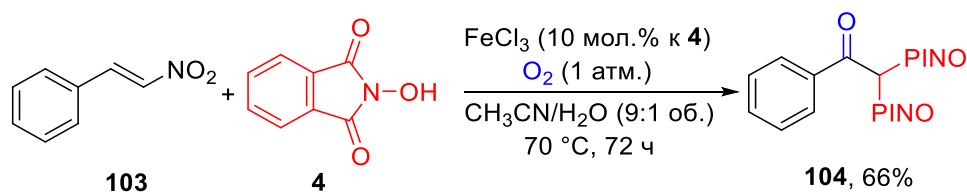
Синтез  $\alpha$ -оксифталимида кетонов **102** удалось провести посредством простой окислительной функционализации стиrolов **101**, катализируемой хлоридом железа (III) (Схема 51). [209]

**Схема 51.** Синтез  $\alpha$ -оксифталиимид кетонов **102** из стиролов **101** и NHPI **4**.



Примечательно, что наличие нитрогруппы в  $\beta$ -положении стирола не позволило получить продукт **102**. Однако, как только температура была повышена до  $70^\circ C$ , нитрогруппа уходила, позволяя получить бис-PINO-замещенный кетон **104** с выходом 66% (Схема 52).

**Схема 52.** Получение бис-PINO-замещенного кетона **104**.

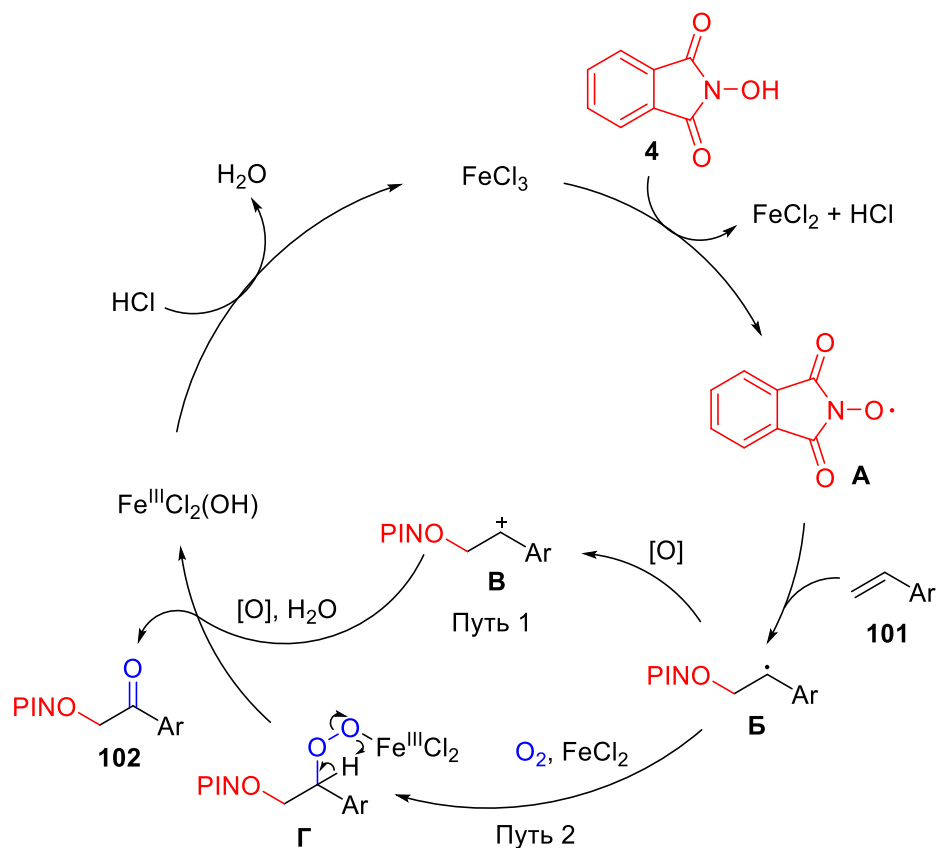


Впоследствии были исследованы другие гидроксиламины в аналогичных условиях реакции. Окисление стиролов NHSI **14** также дает соответствующие кетоны.

Был предложен механизм образования **102**, показанный на Схеме 53. После инициирования реакции посредством образования амидоксильного радикала **A**  $FeCl_3$ , добавление стирола дает C-центрированный радикал **B**, который может преобразовываться двумя путями. На пути 1 **B** может окисляться до промежуточного катиона **B** и в конечном итоге превращаться в **Г** в присутствии  $H_2O$ . На пути 2 **B** реагирует с кислородом и  $Fe(II)$  с образованием пероксидного промежуточного соединения **Г**, который впоследствии перегруппировывается с образованием  $\alpha$ -оксифталиимидкетона **102** и комплекса  $Fe(III)$ , который реагирует с  $HCl$  с образованием  $Fe(III)$  и  $H_2O$ .

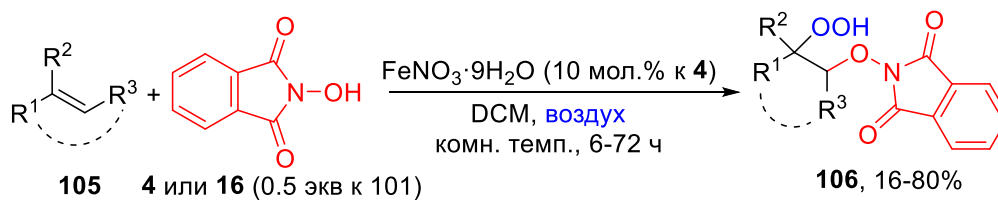


**Схема 53.** Предполагаемый механизм реакции Fe(III)-катализируемого окисления стиролов.



При катализе железом удалось провести диоксигенирование виниларенов с использованием *N*-гидроксифталимида **4** при комнатной температуре (Схема 54). [210]

**Схема 54.** Диоксигенирование алкенов **105**, катализируемое нитратом железа (III).



$R^1 = \text{C}_6\text{H}_5, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-OAcC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-PhC}_6\text{H}_4, 2\text{-нафтил}, n\text{-Hex}$

$R^2 = \text{H}, \text{C}_6\text{H}_5$

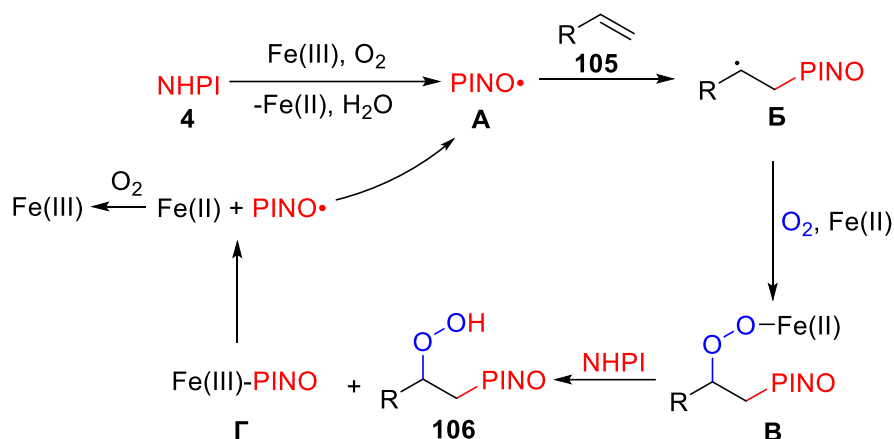
$R^3 = \text{H}, \text{Me}$

$R^2, R^3 = (\text{CH}_2)_5$

Продукты **106** могут быть легко превращены в 1,2-визициальные диолы с использованием  $\text{PPh}_3$  и  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ . Предполагается, что реакция протекает через пероксильный промежуточный радикал (Схема 55). NHPI **4** с Fe(III) и воздухом может образовывать радикал **A**, который

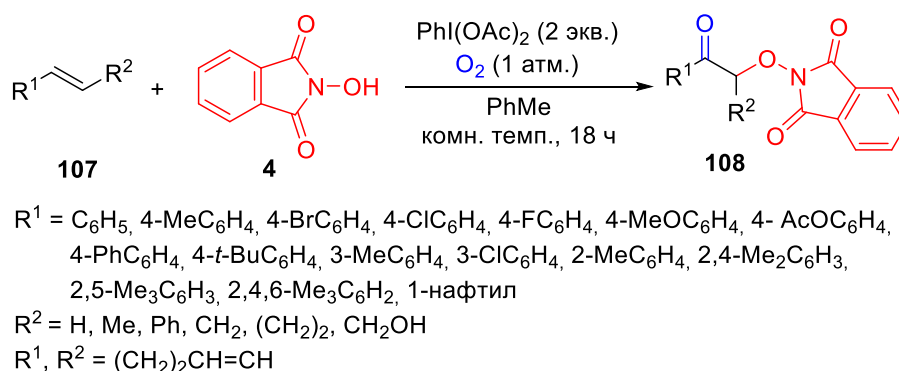
взаимодействует с алкеном **105** с образованием вторичного радикала **Б**. Радикал **Б** может реагировать с кислородом и Fe(II) с образованием **В**, который дает с *N*-гидроксифталимидом продукта **106** и частиц PINO-Fe(III) **Г**. Последние могут подвергаться гомолитическому расщеплению с образованием радикалов PINO• и Fe(II), которые могут быть окислены до Fe(III) воздухом для завершения каталитического цикла.

Схема 55. Предполагаемый каталитический цикл.



Под действием диацетоксиидбензола (PhI(OAc)<sub>2</sub>) осуществлен синтез α-оксигенированных кетонов **108** из стиролов **107** в присутствии *N*-гидроксифталимида **4** (Схема 56). [211] Настоящий способ применим для широкого спектра стиролов с различными функциональными группами в условиях отсутствия металлов.

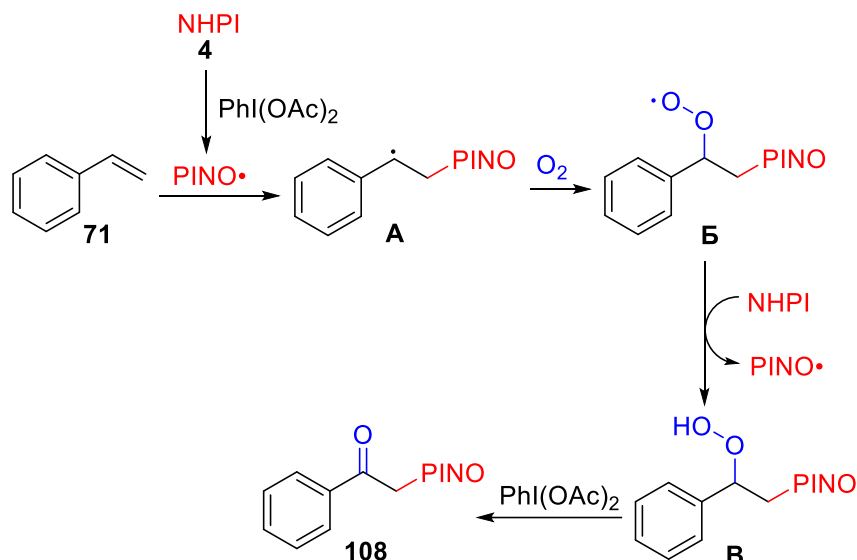
Схема 56. Получение α-оксигенированных кетонов **108** из стиролов **107** под действием PhI(OAc)<sub>2</sub>.



Был предложен вероятный механизм реакции (Схема 57). Первоначально реакция NHPI **4** с PhI(OAc)<sub>2</sub> генерирует радикал PINO•. Реакция PINO• с олефином приводит к образованию промежуточного соединения – алкильного радикала **А**. В присутствии кислорода **А** превращается

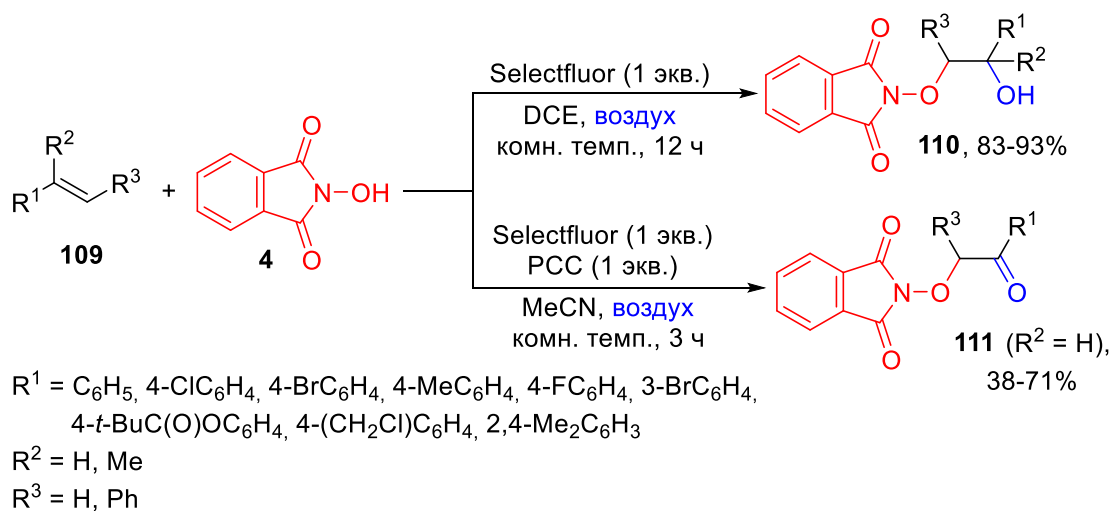
в пероксирадикал **Б**, который в результате реакции с NHPI **4** образует промежуточный пероксид **В**. Наконец, окисление **В** в присутствии PhI(OAc)<sub>2</sub> приводит к желаемому продукту **108**.

**Схема 57.** Механизм получения  $\alpha$ -оксигенированных кетонов из стиролов под действием диацетоксиидбензола.



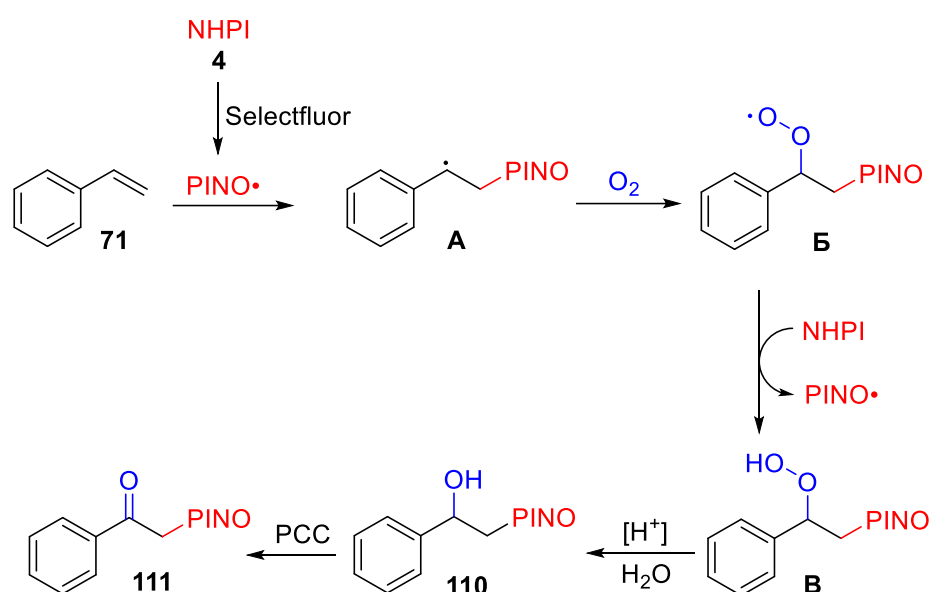
Сообщалось о селективном радикальном диоксигенировании ароматических алкенов **109** в мягких условиях с использованием Selectfluor в качестве окислителя. *N*-гидроксифталимид **4** может реагировать с алкенами с образованием  $\beta$ -фталимидоксиспиртов **110** и  $\alpha$ -фталимидоксикетонов **111** (Схема 58). [212]

**Схема 58.** Получение  $\beta$ -оксиспиртов **110** и  $\alpha$ -оксикетонов **111** из алкенов **109**.



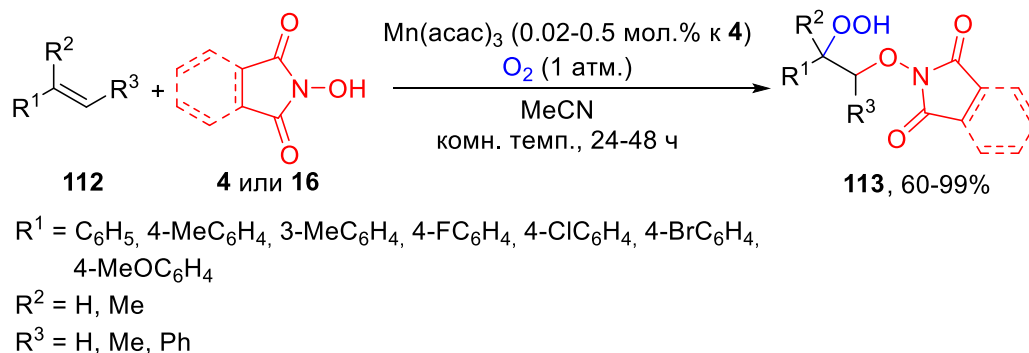
Был предложен возможный механизм (Схема 59). Первоначально, Selectfluor реагирует с NHPI **4** с образованием радикала PINO•. Затем присоединение радикала PINO• к стирилу дает С-центрированный радикал **A**, который в дальнейшем быстро реагирует с кислородом и превращается в пероксильный радикал **B**. Затем между NHPI **4** и **B** происходит процесс с отщеплением атома водорода с образованием радикала PINO• и промежуточного соединения **B**. Наконец, интермедиат **B** может в дальнейшем превращается в желаемый продукт **110** в кислотных условиях. При использовании пиридиния хлорохромата (PCC) в качестве добавки, β-оксоспирты **110** могут быть дополнительно окислены с образованием α-оксокетонов **111**.

Схема 59. Предполагаемый механизм образования β-оксоспиртов и α-оксокетонов.



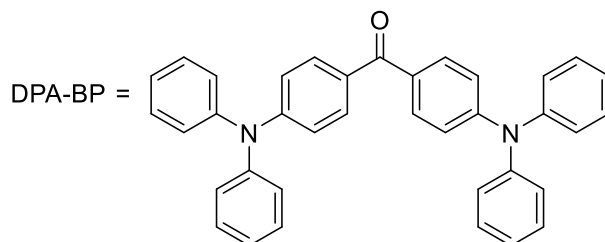
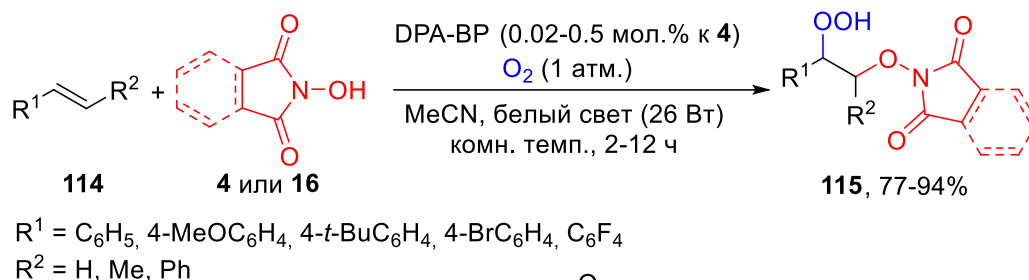
Было разработано высокоэффективное катализируемое марганцем (III) гидроперекисное окисление производных стирола **112** с использованием *N*-гидроксифталимида **4** или *N*-гидроксисукцинимиды **14** (Схема 60). [213] Эта реакция протекала при комнатной температуре через прямое включение молекулярного кислорода, присутствующего в воздухе. Требуемая загрузка ацетилацетоната марганца (III) является чрезвычайно низкой (обычно 0.02–0.5 мол.%).

**Схема 60.** Гидроперекисное окисление производных стирола **112**, катализируемое солями марганца.



Радикалы PINO• эффективно генерируются в присутствии электрононасыщенных ароматических кетонов с помощью фотоиндуцированного протон-связанного процесса переноса электронов, и впоследствии используются для функционализации олефинов **114** с получением гидропероксидов **115** (Схема 61). [214]

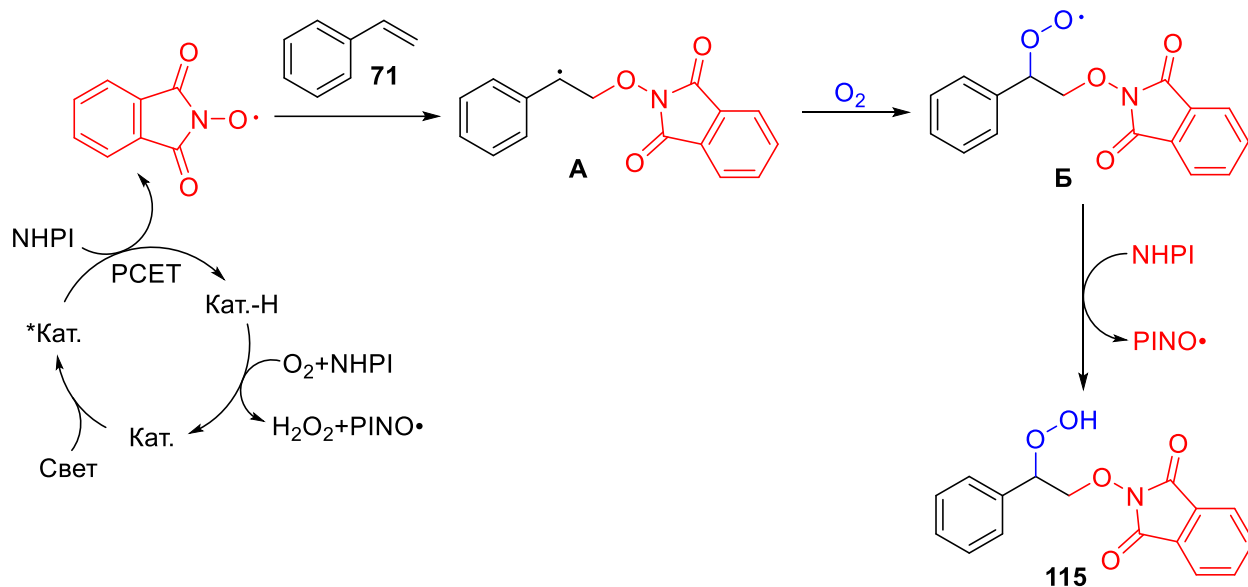
**Схема 61.** Фотоиндуцированный синтез гидропероксидов **115**.



На основании квантово-химических расчетов, был предложен механизм реакции (Схема 62). Во-первых, фотовозбужденный кетон \*Кат отрывает атом водорода от NHPI **4** через сопряженную реакцию переноса протона (PCET), образуя радикалы кетила Кат.-Н и PINO•. Затем последний быстро присоединяется к стирулу **71** с образованием бензильного радикала **A**, который реагирует с O<sub>2</sub>, давая пероксильный радикал **Б**. Радикал **Б** который отщепляет атом водорода от другой молекулы NHPI **4** с получением продукта 1,2-диоксигенирования **115**. Кетоновый фотокатализатор Кат. регенерируется из кетильного радикала Кат.-Н путем

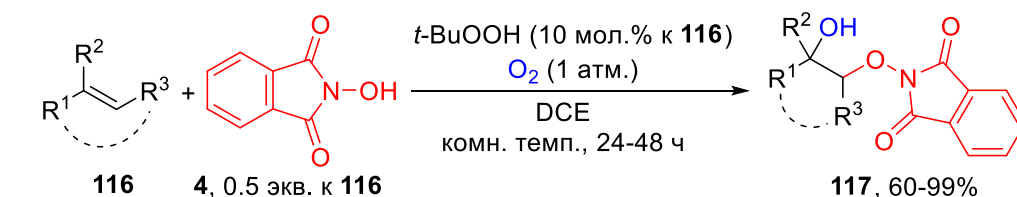
взаимодействия с  $O_2$ , и генерируемый пероксильный радикал подвергается аналогичному отщеплению водорода от NHPI **4**, высвобождая радикал PINO и  $H_2O_2$ .

**Схема 62.** Предполагаемый механизм фотоиндуцированной функционализации стиролов.



Радикальное диоксигенирование алкенов **116** с использованием NHPI **4** и  $O_2$  было проведено с использованием 5-10 мол.% *tert*-бутилгидропероксида в качестве катализатора. На основе этой методики можно эффективно синтезировать широкий спектр производных фенилэтанола **117** с различными функциональными группами (Схема 63). [215]

**Схема 63.** Катализируемое *tert*-бутилгидропероксидом диоксигенирование алкенов **116**.



$R^1 = C_6H_5, 4-MeC(O)C_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-t-BuC_6H_4, 3-ClC_6H_4, 4-CNC_6H_4,$   
 $3-BrC_6H_4, 4-FC_6H_4, 2\text{-нафтил}$

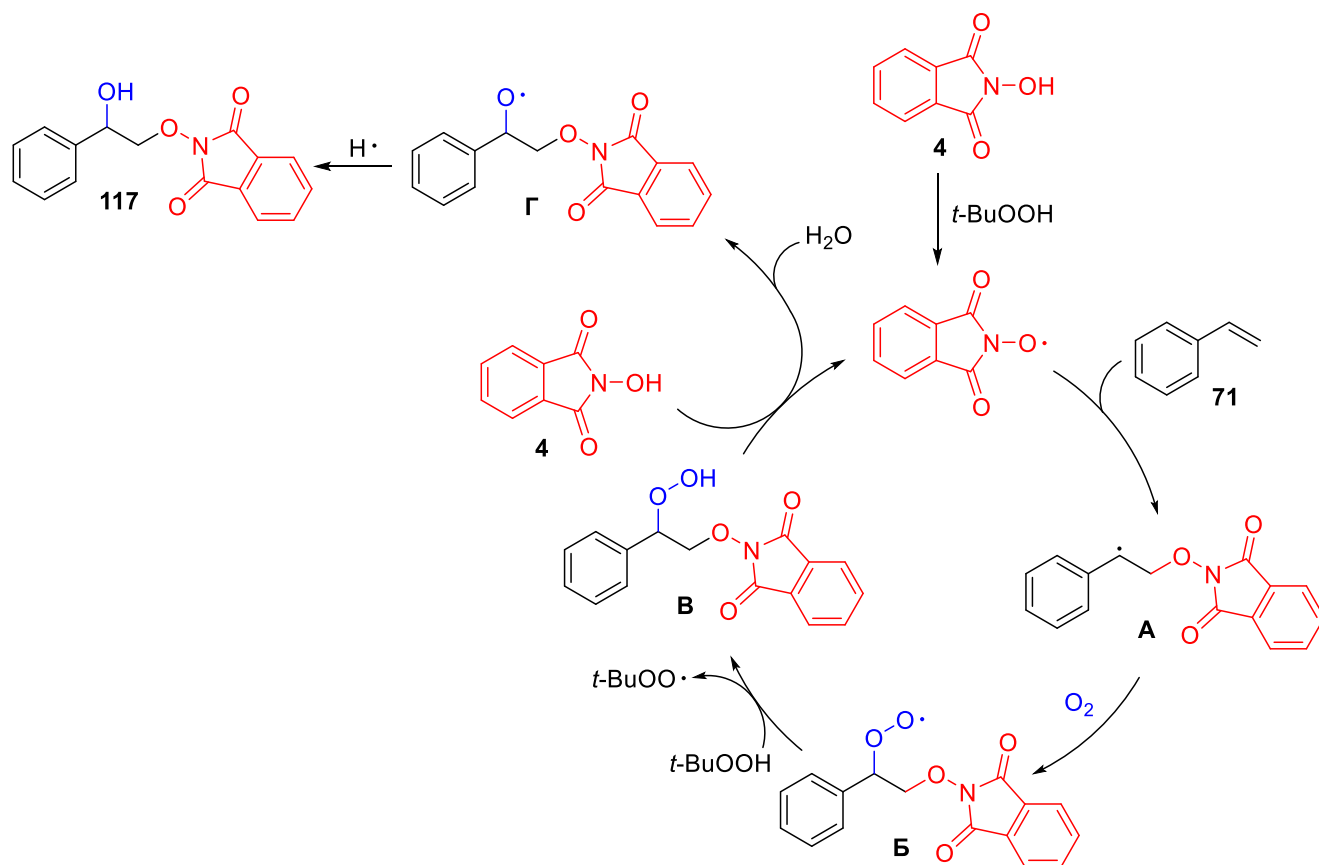
$R^2 = H, Me, Ph$

$R^3 = H, Me, Ph, CH=CHC_6H_5, (CH_2)_2$

Возможный механизм представлен на Схеме 64. Вначале радикал  $PINO\cdot$ , инициированный ТВНР, присоединяется к стирилу **71**, образуя промежуточный бензильный радикал **A**. Молекулярный кислород взаимодействует с промежуточным соединением **A** с образованием перокси-радикала **B**, который отрывает атом водорода из ТВНР, образуя

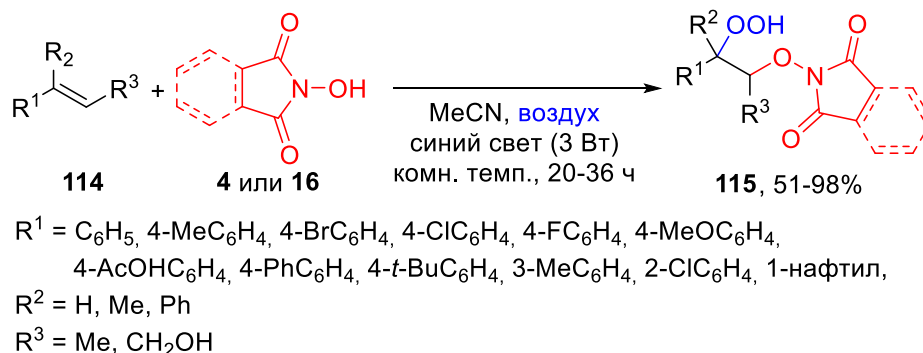
гидропероксид **B**. Промежуточное соединение **B** реагирует с NHPI **4** с образованием радикала **Г**, который затем присоединяет атом водорода с получением продукта **117**.

**Схема 64.** Предполагаемый механизм катализируемого *трет*-бутилгидропероксидом диоксигенирования алкенов.



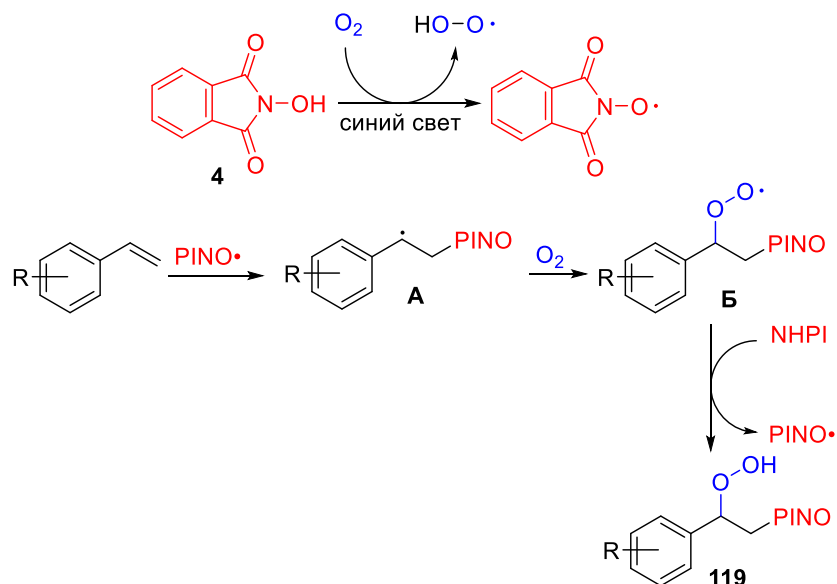
Видимый свет способствует гидроперекисному окислению стиролов **118** с использованием *N*-гидроксифталимида **4** и молекулярного кислорода из воздуха (Схема 65). [216] Гидропероксиды **115** далее превращались в соответствующие спирты под действием диметилсульфида и  $\alpha$ -оксигенированные кетоны под действием  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  с высокими выходами в мягких условиях.

**Схема 65.** Гидроперекисное окисление стиролов **118** с использованием *N*-гидроксифталимида **4**.



Вероятный механизм реакции диоксигенирования олефинов представлен на Схеме 66. Первоначально радикал PINO• может генерироваться из NHPI **4** в условиях видимого света в присутствии кислорода. Радикал PINO• взаимодействует с олефином, в результате чего генерируется C-центрированный промежуточный радикал **A**. Региоселективность реакции определяется образованием стабилизированного бензильного радикала. В присутствии кислорода **A** превращается в пероксирадикал **Б**, который может реагировать с *N*-гидроксифталимидом **4** с получением желаемого продукта.

**Схема 66.** Механизм фотохимической реакции диоксигенирования олефинов.

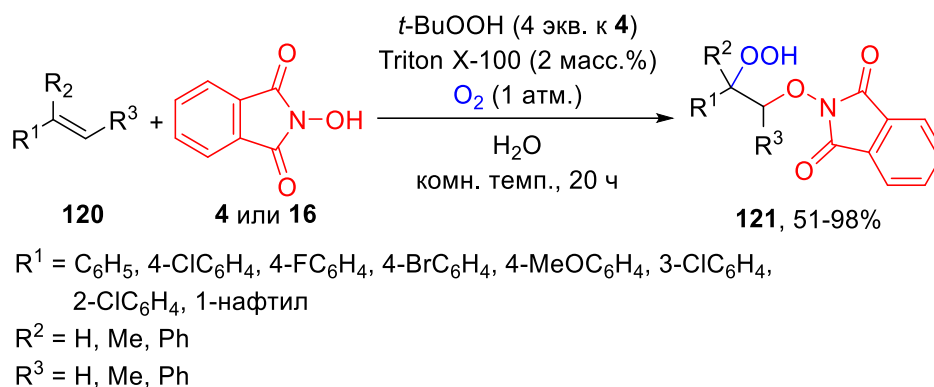


Используя Triton X-100 в качестве поверхностно-активного вещества в воде при комнатной температуре, удалось осуществить гидроксилирование/оксиимидирование стиролов молекулярным кислородом и *N*-гидроксифталимидом **4** в присутствии *трет*-бутилгидропероксида с получением соответствующих диоксигенированных продуктов. Этот



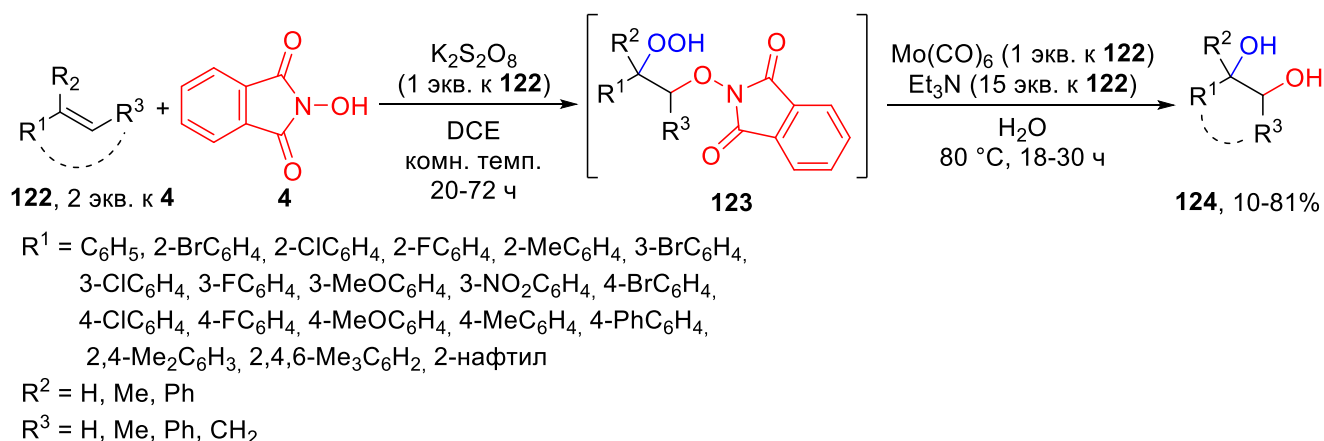
простой метод хорошо масштабируется, и применим к широкому спектру производных стирола с различными функциональными группами (Схема 67). [217]

**Схема 67.** Диоксигенирование виниларенов **120** молекулярным кислородом и *N*-гидроксифталиимидом **4**.



Видиальное диоксигенирование арилалкенов осуществлено с использованием *N*-гидроксифталиимида **4** и воздуха в присутствии персульфата калия ( $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ) (Схема 68). [218] Алкены **122** сначала окисляются до  $\beta$ -аминооксиалкилгидропероксидов **123**, которые *in situ* восстанавливаются до диолов **124** с использованием гексакарбонила молибдена [ $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ] и основания.

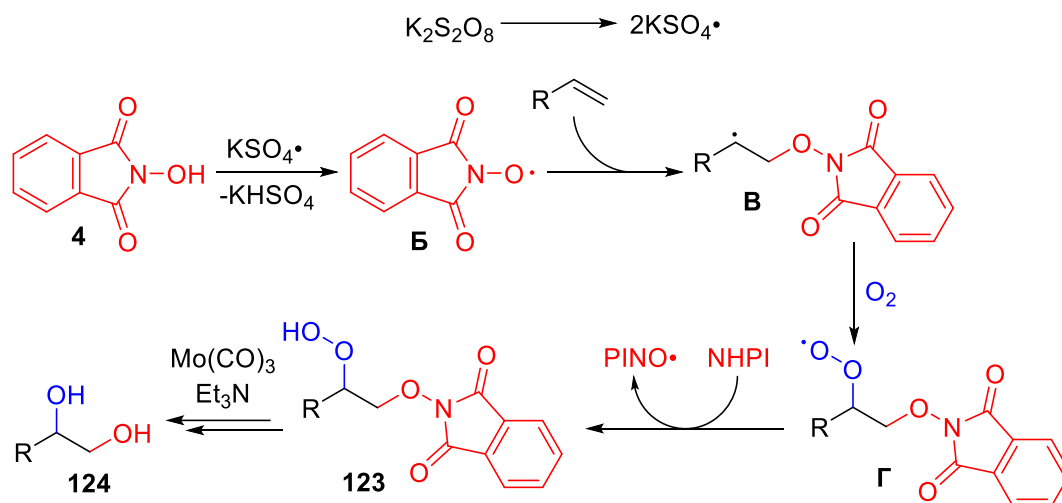
**Схема 68.** Видиальное диоксигенирование арилалкенов **122** в присутствии персульфата калия ( $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ).



Гомолитическое расщепление  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  может генерировать радикал  $\text{KSO}_4^\bullet$ , который может реагировать с *N*НПИ **4** с образованием радикала *PINO*• **A** (Схема 69). Последний может подвергаться присоединению к менее стерически затрудненному положению алкена с получением стабильного бензильного радикала **B**. Радикал **B** может подвергаться

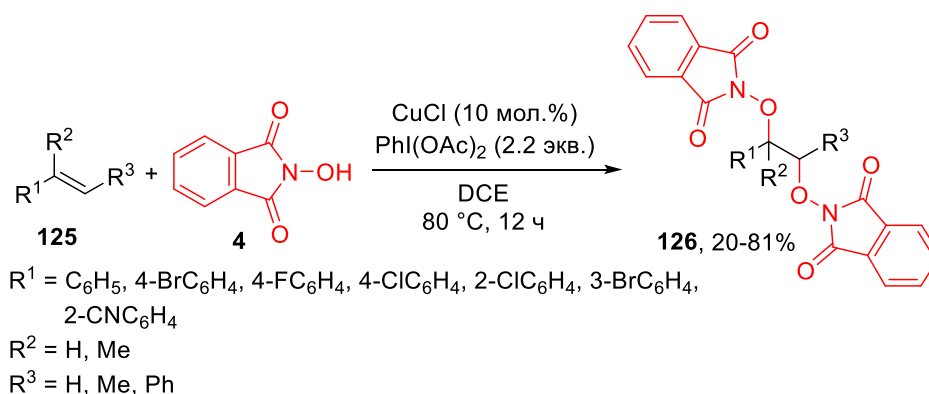
взаимодействию с кислородом (из воздуха) с образованием пероксирадикала **B**, который может реагировать с NHPI **4** с образованием β-оксиаминоалкилпероксида **123**. Восстановление **123** дает диол **124**.

**Схема 69.** Механизм вицинального диоксигенирования арилалкенов в присутствии  $K_2S_2O_8$ .



Был разработан эффективный способ катализируемого медью 1,2-диоксиимидирования алкенов **125** в атмосфере воздуха с использованием  $PhI(OAc)_2$  в качестве окислителя для получения диоксифталимидов **126**. Продукт может быть далее преобразован в диол в восстановительных условиях (Схема 70). [219]

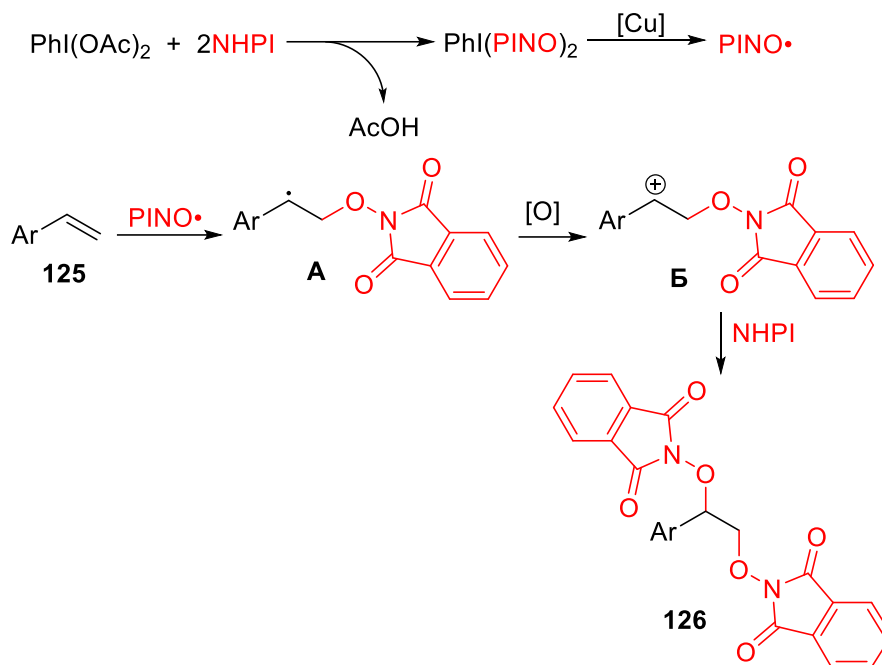
**Схема 70.** Диоксиимидирование алкенов в атмосфере воздуха с использованием  $PhI(OAc)_2$ .



Возможный путь реакции показан на Схеме 71. Сначала NHPI **4** окисляется с образованием O-центрированного радикала PINO• в присутствии медного катализатора и  $PhI(OAc)_2$ . Затем PINO• быстро реагирует со стиролом **125** с образованием радикала **A**, который

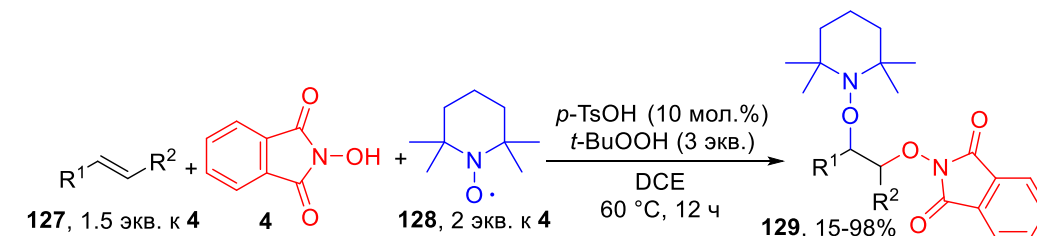
может быть в дальнейшем окислен до катиона **Б** в присутствии  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ . Наконец, катион **Б** подвергается нуклеофильной атаке  $\text{NHPI}$  **4** с получением продукта **126**.

**Схема 71.** Механизм диоксиимирирования алкенов в атмосфере воздуха с использованием  $\text{Cu}(\text{I})$  и  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ .



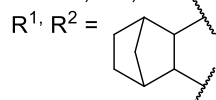
Было продемонстрировано, что в реакции алкенов **127** с *N*-гидроксифталимидом и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-*N*-оксидом (TEMPO) **128**, катализируемом *para*-толуолсульфокислотой, образуются диоксигенированные продукты **129** (Схема 72). [220]

**Схема 72.** 1,2-оксиаминирование алкенов **127** с  $\text{NHPI}$  **4** и TEMPO **128**.



$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-MeC}_6\text{H}_5, 4\text{-ClC}_6\text{H}_5, 4\text{-FC}_6\text{H}_5, 4\text{-C(O)OMeC}_6\text{H}_5, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_5, 3\text{-BrC}_6\text{H}_5, 3\text{-ClC}_6\text{H}_5, 4\text{-CNC}_6\text{H}_5, 2\text{-нафтил}$

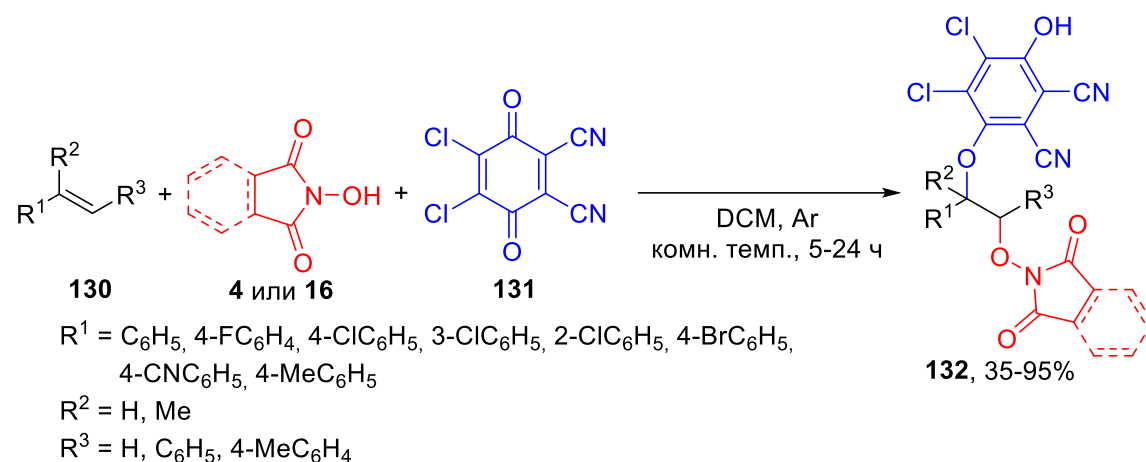
$\text{R}^2 = \text{H, Me, Ph}$



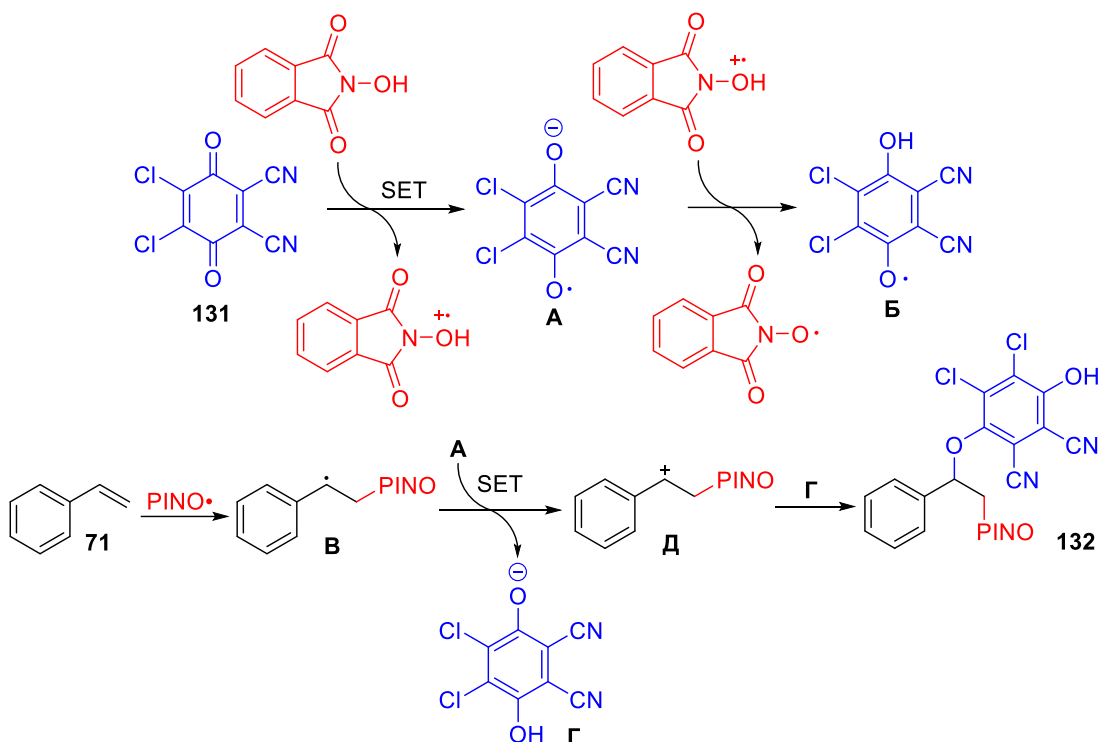
Продукты **129** могут быть легко превращены  $\alpha$ -оксифталимидкетоны с использованием 3-хлорпербензойной кислоты (*m*-CPBA) в качестве окислителя.

Было предложено трехкомпонентное диоксигенирование алкенов **130**, обеспечивающее прямой доступ к функционализированным производным 4,5-дихлор-3-гидроксифталонитрила **132** в мягких условиях. В этом процессе DDQ **131** играет двойную роль: как окислитель и O-компонент в сочетании, позволяя образовывать две новые связи C-O с высокой атомной эффективностью (Схема 73). [221]

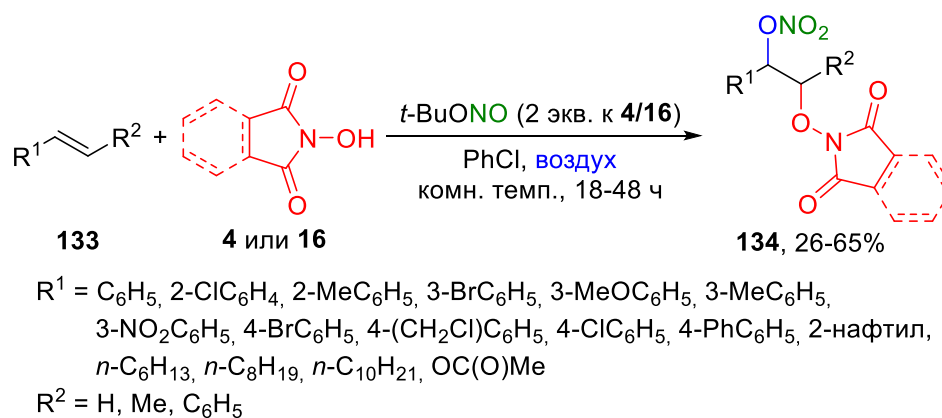
**Схема 73.** Трехкомпонентное диоксигенирование алкенов **130** под действием DDQ **131** и *N*-гидроксиимидов **4**, **16**.



Механизм образования продуктов **130** показан на Схеме 74. На первом этапе одноэлектронный перенос (SET) от NHPI **4** к DDQ **131** генерирует катион-радикал NHPI и анион-радикал DDQ **A**. Анион-радикал DDQ **A** отрывает протон от катион-радикала NHPI и дает радикал PINO• и радикал DDQ **B**. Затем присоединение PINO• к стирулу **71** дает C-центрированный радикал **B**, который подвергается SET с **A** для доступа к C-центрированному катиону **Г** и аниону DDQ **Д**. Затем атака **Г** на катион **Д** генерирует аддукт **130**.

Схема 74. Механизм трехкомпонентного диоксигенирования алкенов **128**.

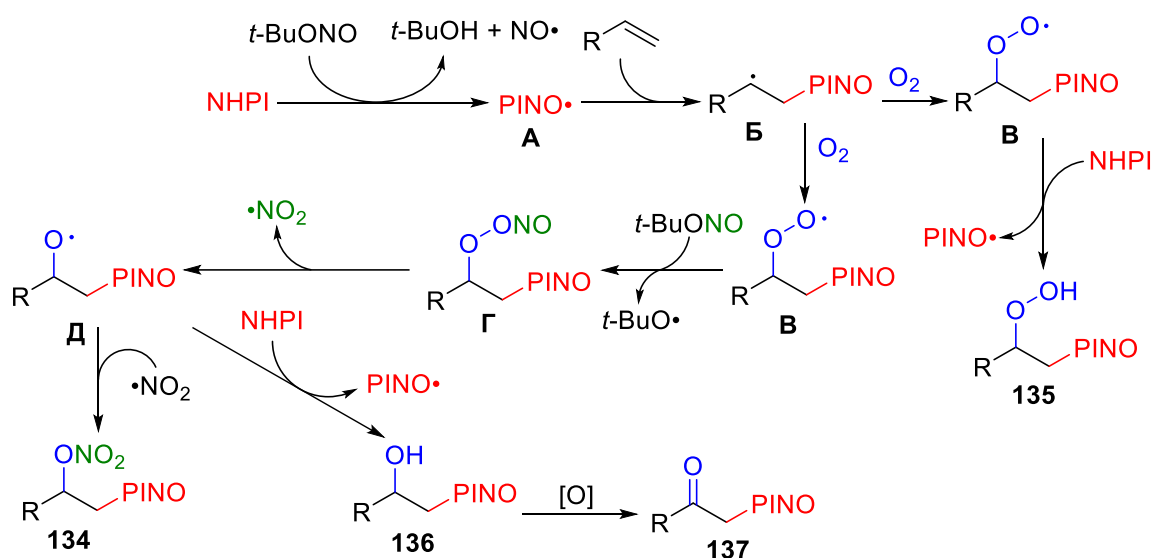
Разработано диоксигенирование алкенов **133** с помощью *трет*-бутилнитрита и *N*-гидроксиимидов (*N*-гидроксифталимид **4** и *N*-гидрохисукцинимид **14**) с получением нитроэфиров **134** и использованием воздуха в качестве окислителя (Схема 75). [222] В реакцию помимо *N*-гидроксиимидов вступает *N*-гидроксибензотриазол. Получаемые органические нитраты могут быть легко превращены в 1,2-диоли и 1,2-дикетоны с широким разнообразием функциональных групп.

Схема 75. Диоксигенирование алкенов **133** с помощью *трет*-бутилнитрита.

Механизм реакции начинается следующим образом: реакция *t*-BuONO с NHPI **4** может давать радикал PINO• **A** в атмосфере воздуха (Схема 76). Взаимодействие **A** с алкеном может

давать вторичный радикал **Б**, который вместе с кислородом (из воздуха) может генерировать пероксид радикал **В**. Последний, реагируя с *t*-BuONO, может продуцировать радикал *t*-BuO• и пероксид **Г**. Гомолиз **Г** может привести к образованию алкоксирадикала **Д**, который может реагировать с радикалом NO<sub>2</sub>• с образованием целевого нитратного эфира **134**. Радикал **В** может реагировать с NHPI с образованием пероксида **135**, тогда как алкоксирадикал **Д** с NHPI может привести к образованию спирта **136**, который может окисляться до кетона **137**. В этих реакциях *t*-BuONO с воздухом действует как радикальный инициатор и источник NO<sub>2</sub>.

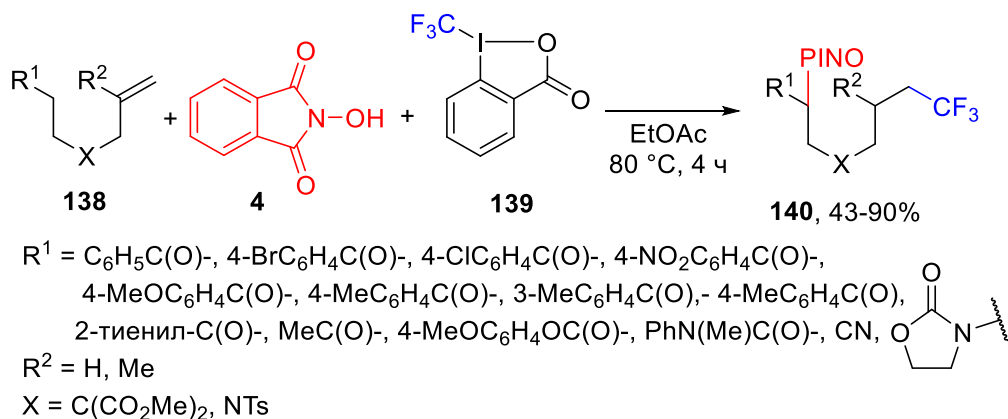
**Схема 76.** Механизм диоксигенирования алкенов с помощью *tert*-бутилнитрита и *N*-гидроксифталимида.



### 2.3.2 Образование связей C-O/C-C

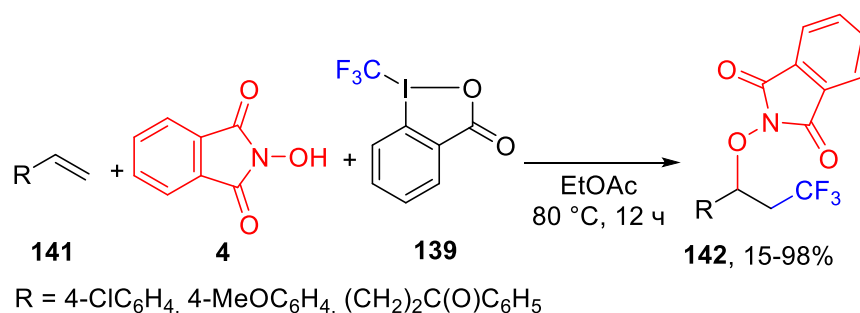
Предложена прямая удаленная C-H-функционализация с использованием NHPI **4** и 1-трифторметил-1,2-бензиодоксол-3(1*H*)-она (реагент Тони II) **140**, инициируемая радикальным трифторметилированием алкенов **138**, в результате чего была осуществлена высокоселективная 1,6-дифункционализация с образованием связей C-CF<sub>3</sub> и C-O (Схема 77). [223]

**Схема 77.** 1,6-окситрифторметилирование алкенов **138**.



Наблюдаемая региоселективность обуславливается 1,5-гидридным сдвигом. Помимо этого, предложенный подход также применим для межмолекулярного региоселективного 1,2-окситрифторметилирования алкенов **141** (Схема 78).

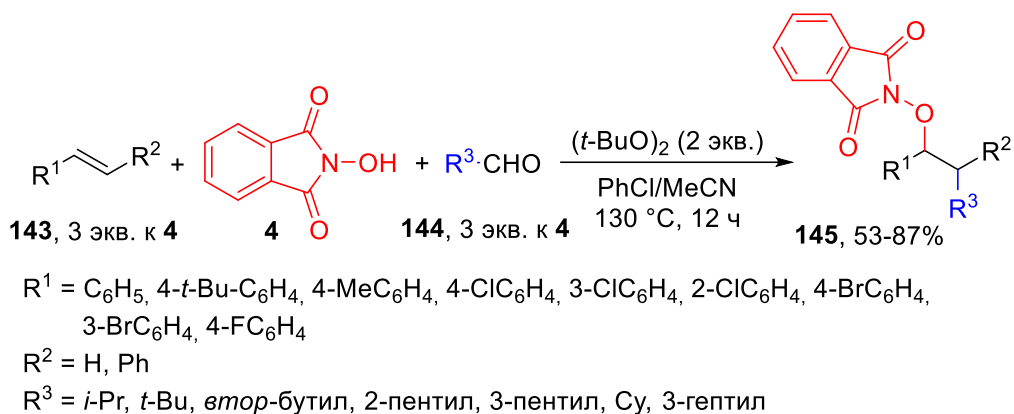
**Схема 78.** Радикальное 1,2-окситрифторметилирование алкенов **136**.



Отличительной особенностью этих процессов является то, что в подобранных специальным образом условиях трифторметильный радикал присоединяется по связи C=C алкена быстрее, чем радикал PINO.

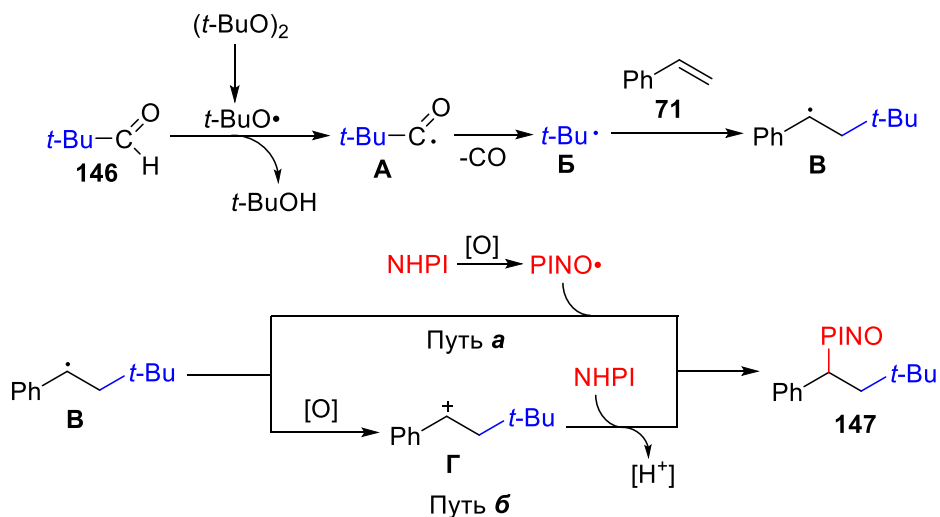
Было разработано безметалльное трехкомпонентное декарбонилирующее алкилирование-оксиимидирование производных стирола **143** алифатическими альдегидами **144** и NHOPI **4** для получения защищенных алкоксиаминов **145** (Схема 79). [224] При использовании DTBP в качестве окислителя и радикального инициатора в этом процессе доступные  $\alpha$ -монозамещенные и  $\alpha$ -дизамещенные алифатические альдегиды эффективно превращались во вторичные и третичные алкильные радикалы для каскадного создания C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) и C(sp<sup>3</sup>)-O связей.

**Схема 79.** Трехкомпонентное декарбонилирующее алкилирование-оксиимидирование производных стирола **143**.



Был предложен механизм для понимания этого трехкомпонентного декарбонилирующего алкилирования-оксиимидирования с использованием в качестве примера реакции стирола **71** и пивальдегида **146** (Схема 80). Во-первых, при гомолитическом расщеплении DTBP образуется *трет*-бутоксирадикал, который отщепляет карбонильный атом водорода с образованием пивалоил-радикала **A**. Затем пивалоил-радикал **A** подвергается декарбонилированию с образованием *трет*-бутильного радикала **Б**, который легко встраивается в С=С связь стирола **71** с образованием бензильного радикала **В**. Далее, есть два возможных пути образования связи С-О. На пути *a* NHPI превращается в радикал PINO•, и последующая рекомбинация бензильного радикала **В** и PINO• дает продукт **147**. Альтернативно, бензильный радикал **В** дополнительно окисляется с образованием бензильного катиона **Г** (путь *б*), и последующее нуклеофильная атака NHPI **4** приводит к образованию связи С-О.

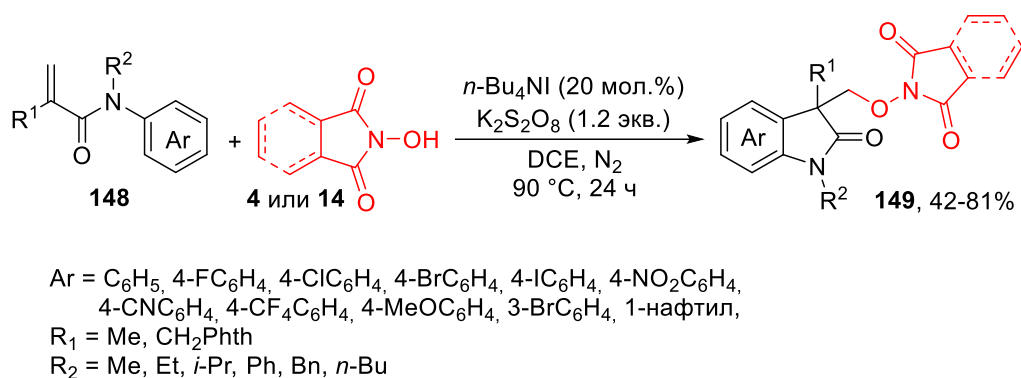
**Схема 80.** Механизм трехкомпонентного декарбонилирующего алкилирования-аминоксидирования стирола **71**.





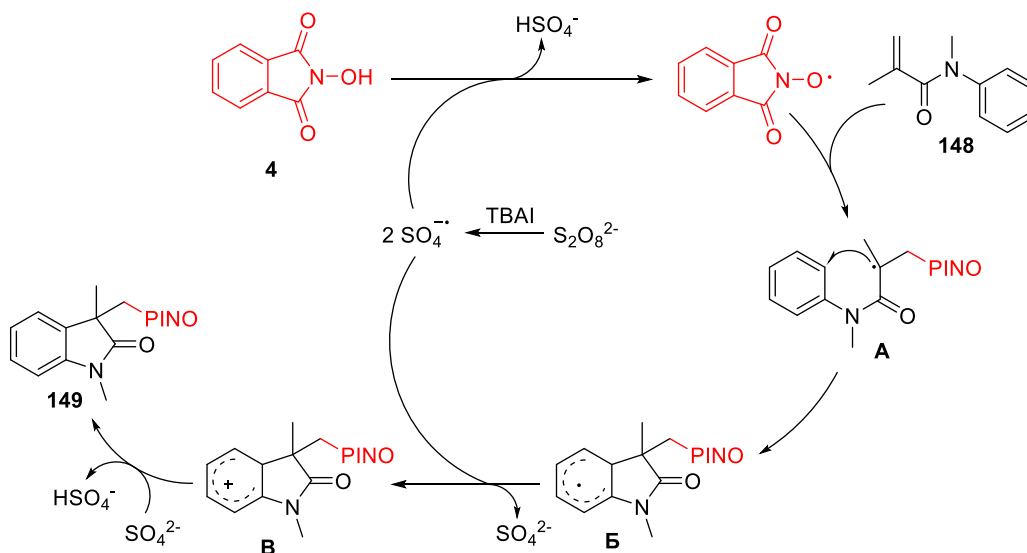
Описано эффективное окислительное иминооксиариллирование алкенов в отсутствие переходных металлов. [225] В условиях реакции *N*-гидроксифталимид **4** и *N*-гидроксисукцинимид **14** взаимодействовали с *N*-арилакриламидами **148** с образованием циклических продуктов **149** (Схема 81).

**Схема 81.** Окислительное каскадное меж-/внутримолекулярное иминооксиариллирование алкенов **148**.



Вероятный механизм этой реакции изображен на Схеме 82. ТВАИ может действовать в качестве инициатора для получения анион-радикалов SO<sub>4</sub><sup>•-</sup>. Радикал PINO• образуется из NHPI **4** под действием сульфатных анион-радикалов. Присоединение *N*-окисльного радикала к двойной С=C связи *N*-арилакриламида **148** приводит к образованию алкильного радикала **A**. Радикал **A** затем циклизуется на ароматическое кольцо с образованием арильного радикала **Б**. Одноэлектронное окисление **Б** сульфатными анион-радикалом SO<sub>4</sub><sup>•-</sup> приводит к карбокатиону **В**, который депротонируется сульфат-анионом, давая желаемый продукт **149**.

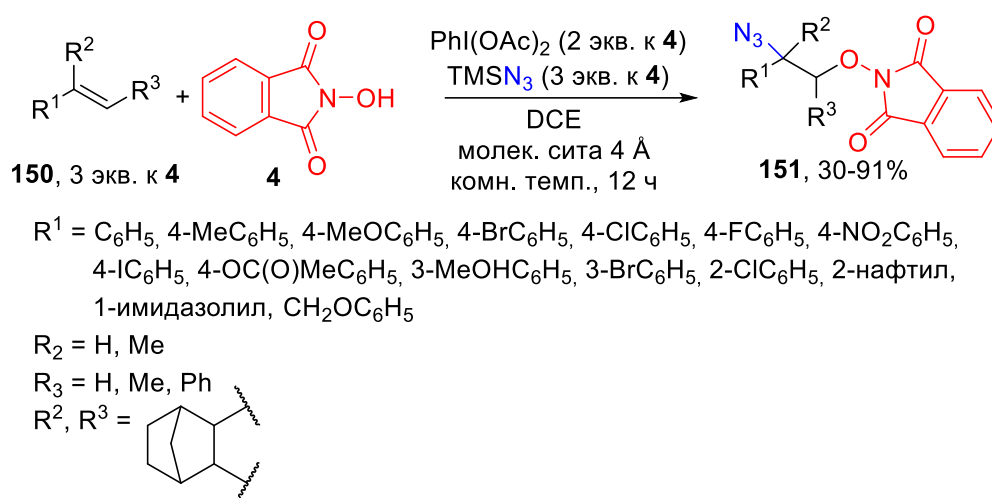
**Схема 82.** Механизм окислительного аминоксарилирования алкенов.



### 2.3.3 Образование связей C-O/C-N

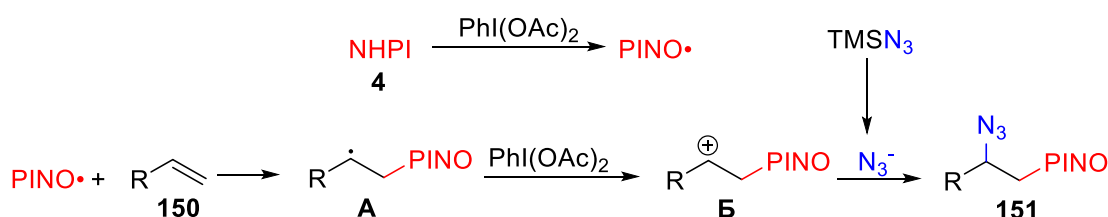
Было разработано эффективное безметалльное оксиазидирование активированных и неактивированных алкенов **150** для синтеза алкилазидов **151** (Схема 83). [226] Примечательной особенностью разработанного процесса является последовательное построение связей C-O и C-N за одну синтетическую стадию. Реакция позволяет быстро и селективно собирать алкилазид из легко доступных исходных субстратов, при этом *N*-гидроксифталимид **4** был использован в качестве предшественника O-радикала, а триметилсилилазид (TMSN<sub>3</sub>) – в качестве источника азидо-группы.

**Схема 83.** Оксиазидирование активированных и неактивированных алкенов **150**.



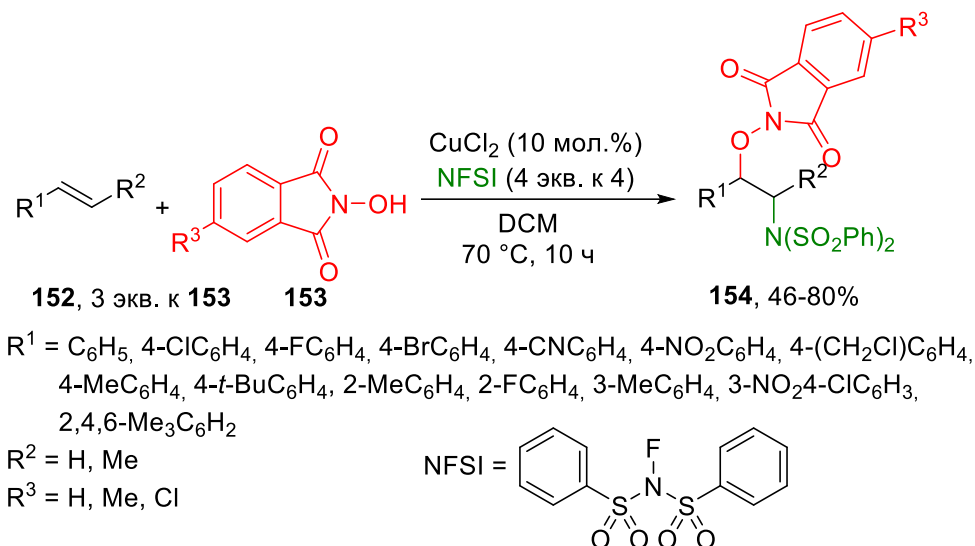
Возможный механизм реакции представлен на Схеме 84. Сначала NHPI **4** окисляется с образованием O-центрированного радикала PINO•. Затем PINO• реагирует со алкеном **150** с образованием радикала **A**, который может быть дополнительно окислен до катиона **B** в присутствии PhI(OAc)<sub>2</sub>. Наконец, катион **B** взаимодействует анионом N<sub>3</sub><sup>-</sup> с получением продукта **151**.

**Схема 84.** Механизм оксиазидирования активированных и неактивированных алкенов **150** под действием NHPI **4**, TMSN<sub>3</sub> и PhI(OAc)<sub>2</sub>.



Было предложено аминоксигенирование стиролов **152** *N*-гидроксиимидами **153** и *N*-фторбензолсульфамидом, для которого авторы предполагают нерадикальный механизм (схема 85). [227]

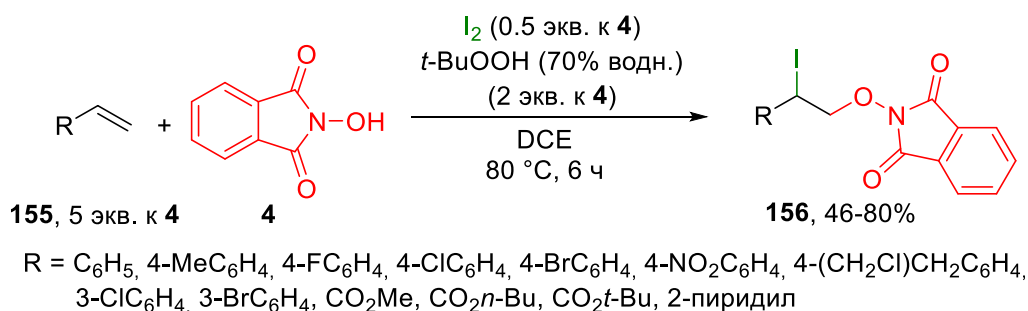
**Схема 85.** 1,2-Иодооксигенирование алкенов *N*-гидроксифталимидом.



### 2.3.4 Образование связей C-O/C-Hal

Одновременно с выполнением диссертационного исследования было описано региоселективное 1,2-иодооксигенирование алкенов **155** *N*-гидроксифталимидом **4** в присутствии молекулярного иода и *t*-BuOOH в качестве окислителя (Схема 86). [228]

**Схема 86.** 1,2-Иодооксигенирование алкенов **155** *N*-гидроксифталимидом **4**.



В реакцию вступают как замещенные стиролы, так и эфиры акриловой кислоты. Процесс является масштабируемым, и полученные продукты имеют универсальную синтетическую полезность.

## 2.4. Заключение

Анализ литературы позволяет сделать вывод о том, что окислительное С-О сочетание с участием *N*-гидроксиимидов в качестве О-реагентов является одной из активно развивающихся областей органической химии. За последние несколько накоплен существенный экспериментальный материал; тем не менее, по сравнению с другими типами окислительного С-О сочетания, сочетание с производными гидроксиламина остается сравнительно малоизученным несмотря на то, что фрагмент С-О-*N* широко встречается в органических соединениях различных классов и доступно большое число разнообразных О-реагентов для сочетания.

Основными задачами в развитии химии имид-*N*-оксильных радикалов являются: (1) разработка новых окислительных систем для генерирования имид-*N*-оксильных радикалов; (2) поиск новых классов субстратов для радикального окислительного С-О сочетания с *N*-гидроксиимидами; (2) расширение синтетического потенциала процессов присоединения имид-*N*-оксильных радикалов к алкенам с последующей функционализацией образующегося радикального центра.

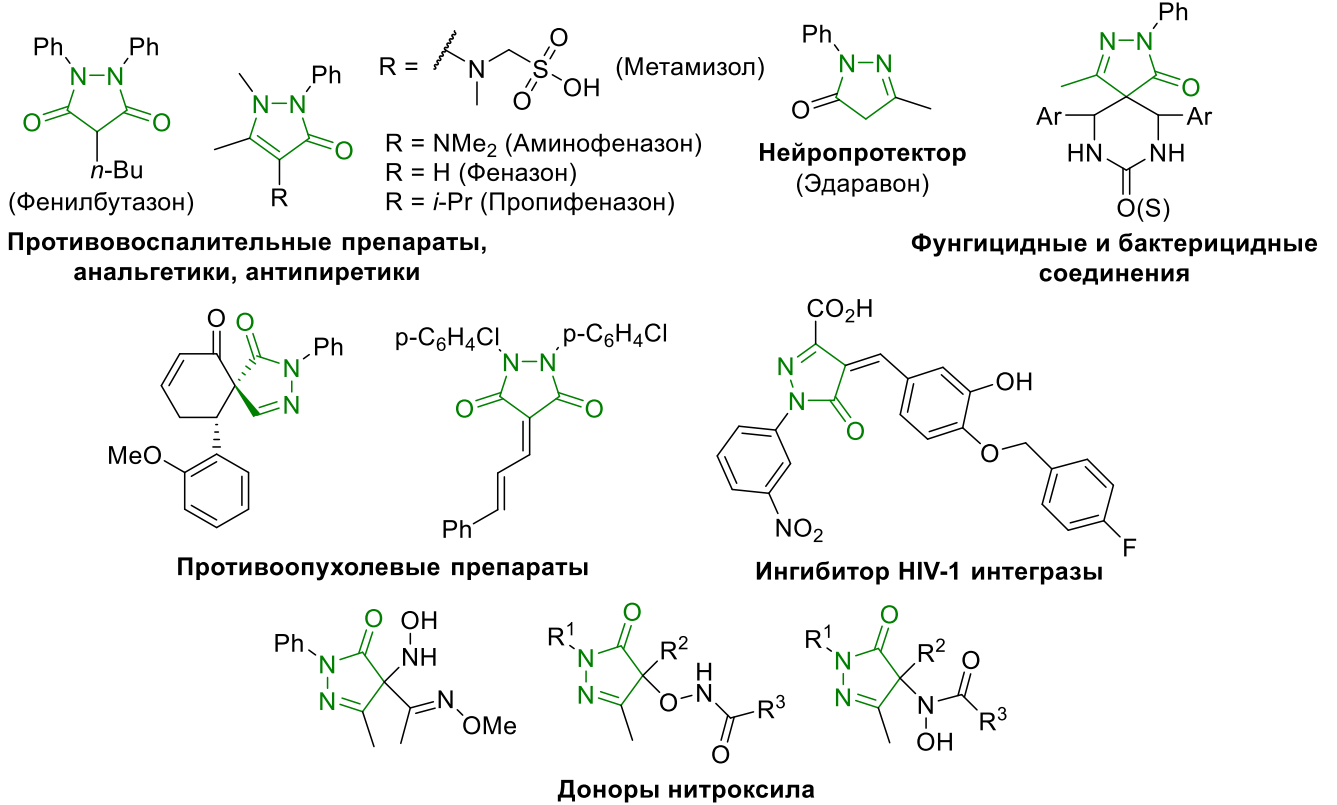
## ГЛАВА 3. Реакции С-О сочетания *N*-гидроксисоединений с пиразолонами, $\beta$ -дикарбонильными соединениями и алкенами (обсуждение результатов)

### 3.1 Окислительное сочетание *N*-гидроксисоединений с пиразолонами

Из обзора литературы следует, что *N*-окисльные радикалы, образующиеся при окислении соответствующих *N*-гидроксисоединений, способны вступать в реакции функционализации связи С=C, окисления, окислительного С-О сочетания с алкиларенами, моно- и дикарбонильными соединениями, простыми эфирами и альдегидами.

Тем не менее, структурное разнообразие С-реагентов и *N*-окисльных интермедиатов для сочетания остается ограниченным. Большинство реакций с участием имин-*N*-окисльных радикалов – внутримолекулярные процессы; примеры селективных межмолекулярных реакций с их участием единичны. Нами была показана применимость *N*-окисльных радикалов для межмолекулярного окислительного С-О сочетания с гетероциклическими соединениями. Пиразолоны были выбраны в качестве репрезентативной гетероциклической структуры для сочетания, поскольку они, с одной стороны, являются сложными субстратами для радикального окислительного сочетания по причине легкости их окисления и окислительной димеризации, а с другой стороны, пиразолоны – важные вещества для медицинской химии (Схема 1). Пиразолин-5-оны и пиразолидин-3,5-дионы известны в качестве противовоспалительных препаратов (Фенилбутазон), нейропротекторов и антиоксидантов (Эдаравон), противовирусных, [229-231] противоопухолевых, [232, 233] фунгицидных и бактерицидных веществ, [234] доноров нитроксила и нитрозокарбониллов, [235-237] агонистов фарнезоидного X-рецептора (XFR), [238] антагонистов рецепторов АТ<sub>1</sub> ангиотензина II, [239] а также ингибиторов Dyrk1A [240] и UDP-N-ацетиленолпирувил глюкозаминредуктазы. [241]

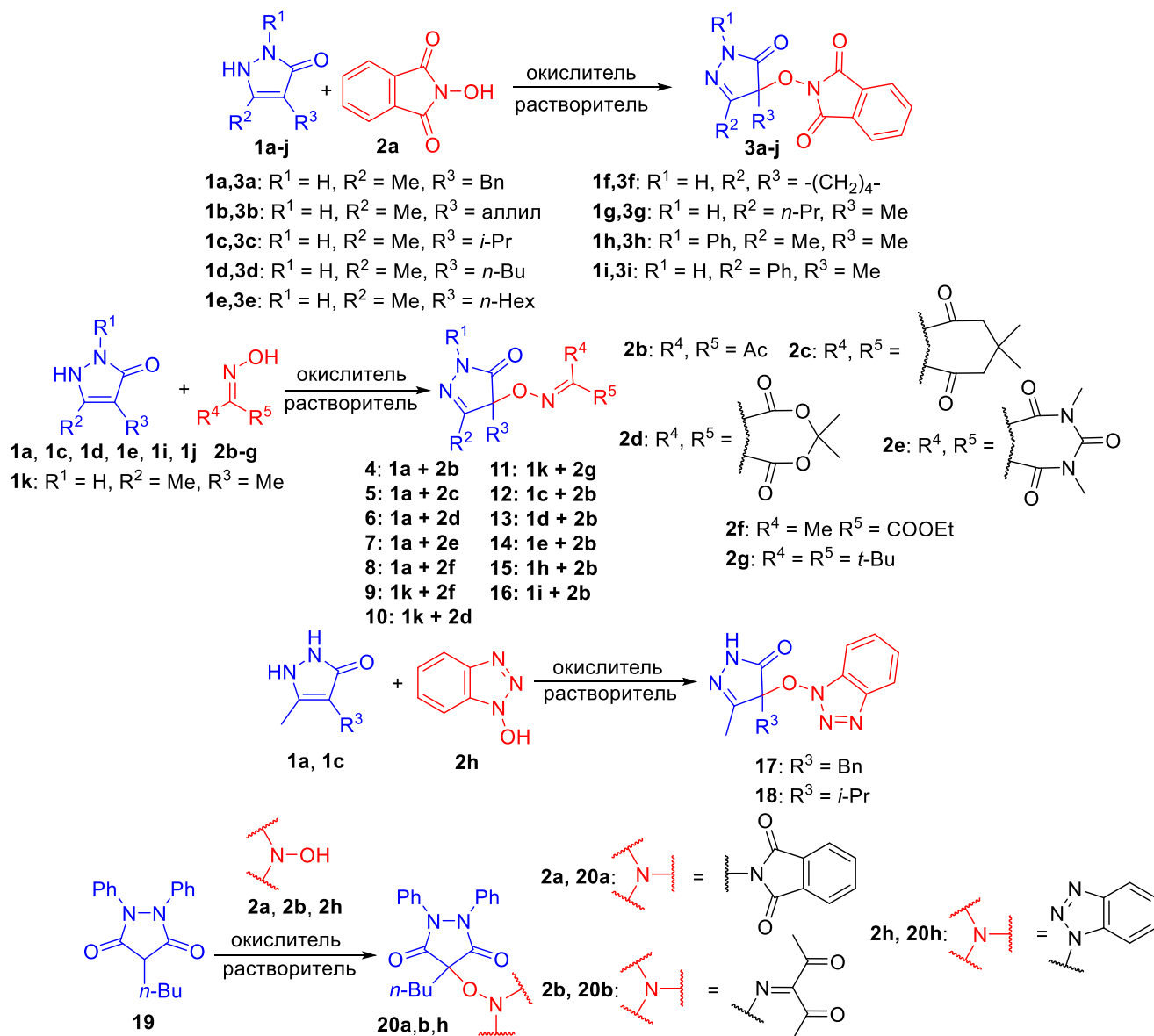
**Схема 1.** Примеры биоактивных соединений и лекарственных средств с фрагментом пиразолона.



За последние несколько лет методы функционализации пиразолонов получили значительное развитие, однако большинство из них концептуально основаны на одном и том же принципе – электрофильном присоединении. Диарилиодониевые соли, [242] нитроалкены, [243] 4-оксо-4-арилбутеноаты, [244] алкиноны, [245] азодикарбоксилаты, [246] N-Вос-замещенные кетимины класса оксиндолы [247] и ацилпероксиды [248] были использованы в качестве электрофилов. В литературе известны единичные примеры селективных свободнорадикальных процессов с участием пиразолонов: окислительное сочетание с тиофенолами [249] и алкенами. [250]

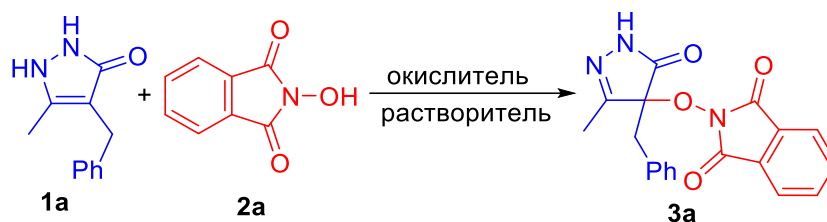
В настоящей работе впервые осуществлено окислительное С-О сочетание пиразолонов с *N*-гидроксисоединениями. В качестве стартовых реагентов были использованы пиразолин-5-оны **1a-j** и пиразолидин-3,5-дион **19** в сочетании с *N*-гидроксифталимидом **2a**, оксимами **2b-g** и *N*-гидроксибензотриазолом **2h** (Схема 2).

**Схема 2.** Окислительное C-O сочетание пиразолин-5-онов **1a-j** и пиразолидин-3,5-диона **19** с *N*-гидроксисоединениями **2a-h**.



С использованием 4-бензил-3-метилпиразолин-5-она **1a** и *N*-гидроксифталимида **2a** в качестве модельных субстратов, изучали влияние реакционных условий на выход продукта C-O сочетания **3a** (Таблица 1). В процессе оптимизации варьировалась природа используемых окислителя и растворителя, а также температура и время проведения реакции.

**Таблица 1.** Влияние природы окислителя, растворителя, температуры и времени реакции на выход продукта **3а** окислительного С-О сочетания 4-бензил-3-метилпиразолин-5-она **1а** с *N*-гидроксифталимидом **2а**.<sup>a</sup>



Опыт	Окислитель (моль на моль <b>1а</b> )	Растворитель	Температура, °C	Время реакции, мин	Выход <b>3а</b> , % <sup>b</sup>
1	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ·nH <sub>2</sub> O (2)	MeCN	60	5	90
2	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ·nH <sub>2</sub> O (2)	MeCN	60	10	90
3	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ·nH <sub>2</sub> O (2)	MeCN	20-25	20	72
4	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ·nH <sub>2</sub> O (2)	MeCN	80	10	80
5	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·9H <sub>2</sub> O (2)	MeCN	60	20	<5
6	FeCl <sub>3</sub> (2)	DCE	60	20	<5
7	FeCl <sub>3</sub> (2)	MeCN	60	20	15
8	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Ce(NO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> (2)	MeCN	60	10	87
9	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Ce(NO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> (2)	MeCN	20-25	20	87
10	Pb(OAc) <sub>4</sub> (1)	MeCN	60	20	84
11	PhI(OAc) <sub>2</sub> (1)	MeCN	60	20	69
12	PhI(OAc) <sub>2</sub> (1)	AcOH	60	20	38
13	Cu(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O (2)	MeCN	60	20	24
14	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2)	AcOH	60	20	9
15	KMnO <sub>4</sub> (0.4)	AcOH	60	20	35
16	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (2)	MeCN	60	20	6
17	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ·nH <sub>2</sub> O (0.1); O <sub>2</sub>	MeCN	60	10	5
18	Co(OAc) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O (0.05); H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (34% водн.) (1)	AcOH	60	20	9
19	Co(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O (0.05); O <sub>2</sub>	MeCN	60	20	<5
20	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NI (0.2); <i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (1)	MeCN	60	20	<5

<sup>a</sup> **Общие условия реакции:** к перемешиваемой при указанной температуре (20-25 или 60 °C) смеси 4-бензил-3-метилпиразолин-5-она **1а** (150 мг, 0.797 ммоль), *N*-гидроксифталимида **2а** (130 мг, 0.797 ммоль) и растворителя (5 мл) в течение 5-20 с прибавляли окислитель (9.9-874 мг, 0.05-



2 моль на моль **1a**), после чего смесь перемешивали указанное время (5-20 мин) при той же температуре. В опытах 18 и 20  $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (9.9 мг, 0.0399 моль) или  $n\text{-Bu}_4\text{NI}$  (58.9 мг, 0.159 ммоль) добавляли первыми, затем спустя 30 с добавляли  $\text{H}_2\text{O}_2$  (34% водн.) (79.7 мг, 0.797 ммоль) или  $t\text{-BuOOH}$  (70% водн.) (103 мг, 0.797 ммоль) в течение 30 с, после чего смесь перемешивали 20 мин при той же температуре. В опытах 17 и 19 после прибавления  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (43.4 мг, 0.0797 ммоль) или  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (11.6 мг, 0.0399 ммоль) кислород барботировали через смесь (0.3 мл/с) до окончания реакции.

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

В отличие от ранее описанного в литературе сочетания ННПИ **2a** с  $\beta$ -дикетонильными соединениями, [194] реакция с пиразолонами протекает под действием как одноэлектронных ( $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ , опыты 1-4, 8, 9), так и двухэлектронных окислителей ( $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ,  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , опыты 10-12). Наибольший выход продукта **3a** был получен с  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$  (опыты 1 и 2, 90%), тогда как хлорид и нитрат железа (III) оказались неэффективными окислителями (опыты 3 и 4). Низкие выходы (6-35%) наблюдались при использовании  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$  и марганец-содержащих окислителей (опыты 13-16). Каталитические системы на основе экологичных органических и неорганических терминальных окислителей – кислорода, пероксида водорода и *трет*-бутилгидропероксида (опыты 17-20), обладают крайне низкой эффективностью в исследуемом процессе, в случае их использования выход продукта **3a** не превышал 9%.

При введении оксима **2b** в реакцию с пиразолоном **1a** наблюдался другой порядок распределения эффективности окислителей (Таблица 2).

**Таблица 2.** Влияние природы окислителя, растворителя, температуры и времени реакции на выход продукта **4** окислительного С-О сочетания 4-бензил-3-метилпиразолин-5-она **1a** с 3-(гидроксиимино)-2,4-пентандионом **2b**. <sup>a</sup>



Опыт	Окислитель (моль на моль <b>1a</b> )	Растворитель	Температура, °C	Время реакции, мин	Выход <b>4</b> , % <sup>b</sup>
1	$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (2)	MeCN	60	10	94
2	$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (2)	MeCN	60	60	92

3	$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (2)	MeCN	20-25	20	93
4	$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (2)	MeCN	20-25	5	69
5	$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (2)	5 мл MeCN 0.25 мл $\text{H}_2\text{O}$	60	10	81
6	$\text{KMnO}_4$ (0.4)	AcOH	60	10	85
7	$\text{KMnO}_4$ (0.4)	AcOH	20-25	5	69
8	$\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2)	AcOH	60	10	52
9	$\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2)	MeCN	60	60	20
10	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2)	MeCN	60	10	36
11	$(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (2)	MeCN	60	10	24
12	$\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (1)	MeCN	60	10	43
13	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1)	MeCN	60	10	30
14	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.05); $t\text{-BuOOH}$ (70% водн.) (1)	MeCN	60	10	<5

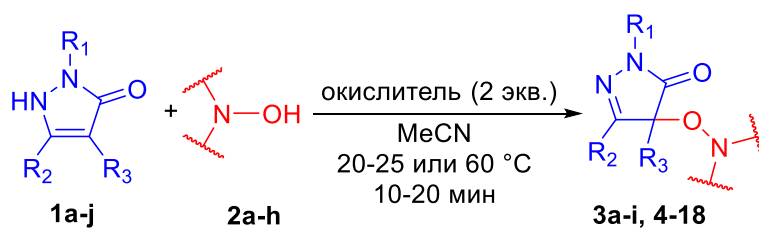
<sup>a</sup> **Общие условия реакции:** к перемешиваемой при указанной температуре (20-25 или 60 °С) смеси 4-бензил-3-метилпиразолин-5-она **1a** (150 мг, 0.797 ммоль), 3-(гидроксиимино)-2,4-пентандиона **2b** (103 мг, 0.797 ммоль) и растворителя (5 мл) в течение 5-20 с прибавляли окислитель (14.8-874 мг, 0.05-2 моль на моль **1a**), после чего смесь перемешивали указанное время (5-60 мин) при той же температуре. В опыте 14  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (14.8 мг, 0.0399 моль) добавляли первым, затем спустя 30 с добавляли 70% водн.  $t\text{-BuOOH}$  (103 мг, 0.797 ммоль) в течение 30 с, после чего смесь перемешивали 10 мин при 60 °С.

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

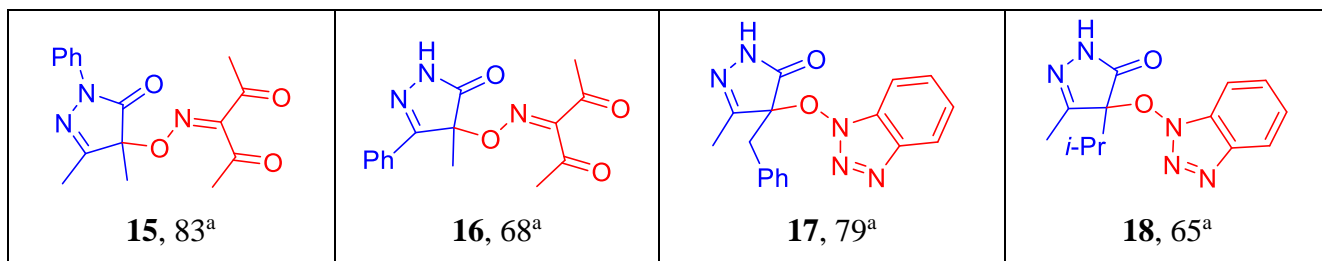
Реакция оксима **2b** с пиразолоном **1a** проходила с выходами от умеренных до высоких при использовании как  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$  (опыты 1-4, выходы **4** 69-94%), так и солей марганца (опыты 6-9, выходы **4** 20-85%). В случае  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ , низкий выход продукта **4** может быть связан с недостаточной стабильностью иминоксильного радикала, образующегося из оксима **2b**, в присутствии  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ . [74] Двухэлектронные окислители  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  и  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , как и каталитическая система  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2/t\text{-BuOOH}$  (опыты 12-14), показали недостаточную эффективность в исследуемом процессе; выход **4** не превышал 43%.

С использованием оптимальных условий мы исследовали область применимости открытого процесса (Таблица 3).

**Таблица 3.** Окислительное С-О сочетание пиразолонов **1a-j** с *N*-гидроксисоединениями **2a-h** под действием  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  или  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  с образованием продуктов сочетания **3a-i, 4-18**.<sup>e</sup>



 <b>3a</b> , 90 <sup>a</sup> , 87 <sup>b</sup>	 <b>3b</b> , 78 <sup>a</sup>	 <b>3c</b> , 80 <sup>a</sup> , 82 <sup>b</sup>	 <b>3d</b> , 80 <sup>a</sup>
 <b>3e</b> , 85 <sup>a</sup>	 <b>3f</b> , 68 <sup>a</sup>	 <b>3g</b> , 69 <sup>a</sup> , 41 <sup>b</sup>	 <b>3h</b> , 36 <sup>a</sup> , 34 <sup>b</sup> , 57 <sup>c</sup> , 45 <sup>d</sup>
 <b>3i</b> , 36 <sup>b</sup> , 60 <sup>c</sup>	 <b>4</b> , 91 <sup>a</sup>	 <b>5</b> , 29 <sup>a</sup>	 <b>6</b> , 45 <sup>a</sup>
 <b>7</b> , 66 <sup>a</sup>	 <b>8</b> , 72 <sup>a</sup>	 <b>9</b> , 18 <sup>a</sup> (смесь <i>E</i> и <i>Z</i> изомеров 1:8)	 <b>10</b> , 75 <sup>a</sup>
 <b>11</b> , 65 <sup>a</sup>	 <b>12</b> , 77 <sup>a</sup>	 <b>13</b> , 84 <sup>a</sup>	 <b>14</b> , 77 <sup>a</sup>



<sup>a</sup>  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (3 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси пиразолона (1.5 ммоль) и NHPI (1.5 ммоль) в MeCN (5 мл) при 60 °С, время реакции 10 мин.

<sup>b</sup>  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  (3 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси пиразолона (1.5 ммоль) и NHPI (1.5 ммоль) при 20-25 °С, время реакции 20 мин.

<sup>c</sup> Пиразолон (1.5 ммоль) добавляли порционно к перемешиваемой смеси NHPI (1.5 ммоль) и  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  (3 ммоль) в MeCN (5 мл) при 20-25 °С.

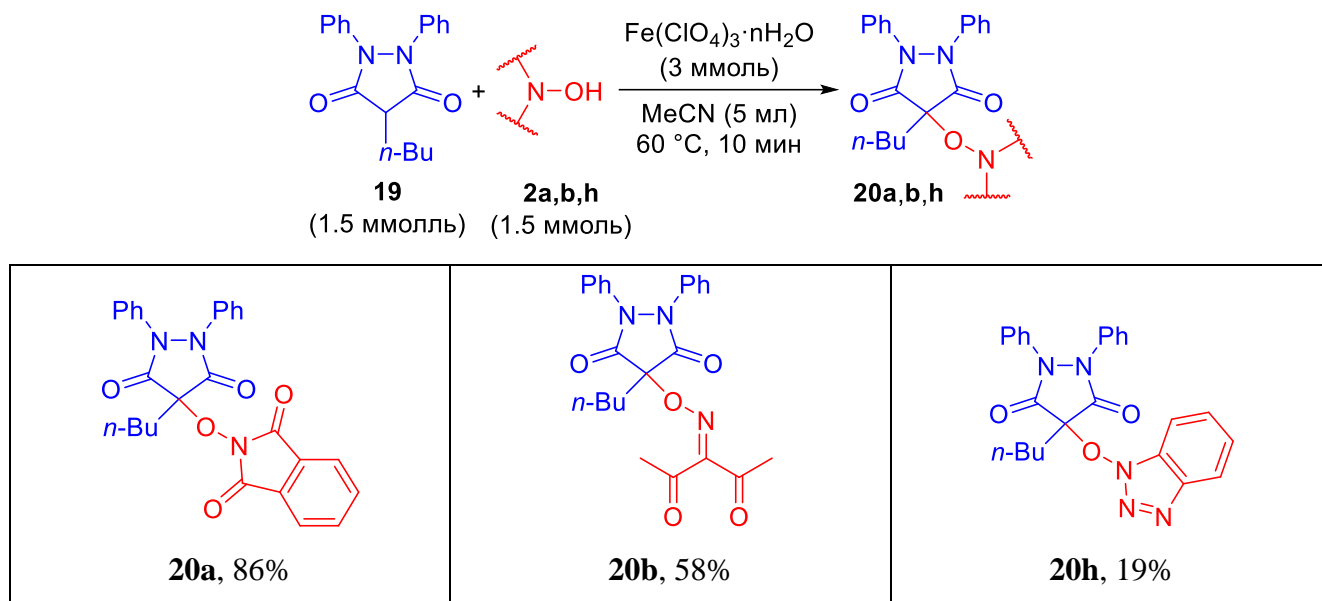
<sup>d</sup> Пиразолон (1.5 ммоль) прибавляли к перемешиваемой смеси NHPI (1.5 ммоль) и  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (1.5 ммоль) в MeCN (5 мл) при 60 °С.

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

В универсальных условиях ( $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$  в качестве окислителя, 60 °С, 10 мин) пиразолоны **1a-j** успешно вступают в сочетание с *N*-гидроксисоединениями различных классов: *N*-гидроксифталимид (NHPI) **2a** (продукты **3a-i**), оксимы **2b-g** (продукты **4-16**), и *N*-гидроксибензотриазол **2h** (продукты **17-18**). Подход одинаково эффективен для сочетания как с алкил-замещенными (Me, *i*-Pr, *n*-Bu, *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>) пиразолонами (выходы 18-85%), так и пиразолонами с легкоокисляемым аллильным или бензильным заместителем (выходы 29-91%). Умеренные выходы (36%) наблюдались в реакции NHPI **2a** с пиразолонами, содержащими в фенильный заместитель в положениях C-3 и N-5 (продукты **3h** и **3i**). Предположительно, что эти пиразолоны окисляются быстрее, чем NHPI **2a**, давая побочные продукты. В самом деле, при изменении порядка добавления реагентов и смешении NHPI **2a** с окислителем для генерирования *N*-оксильных радикалов перед добавлением пиразолонов, выход продуктов **3h** и **3i** значительно вырос (Таблица 3, выходы с пометками *c* и *d*). В ряду *N*-гидроксисоединений выходы продуктов сочетания зависят от стабильности соответствующих *N*-оксильных радикалов. Наименьший выход был получен с оксимом этилпирувата (18%, продукт **9**).

Пиразолидин-3,5-дион **19**, известный как противовоспалительный препарат Фенилбутазон, реагирует с NOH-соединениями **2** аналогично пиразолин-5-онам **1** (Таблица 4), давая продукты сочетания **20a,b,h** с выходами 19-86%.

**Таблица 4.** Окислительное С-О сочетание пиразолидин-3,5-диона **19** с *N*-гидроксисоединениями **2a,b,h**.<sup>a,b</sup>

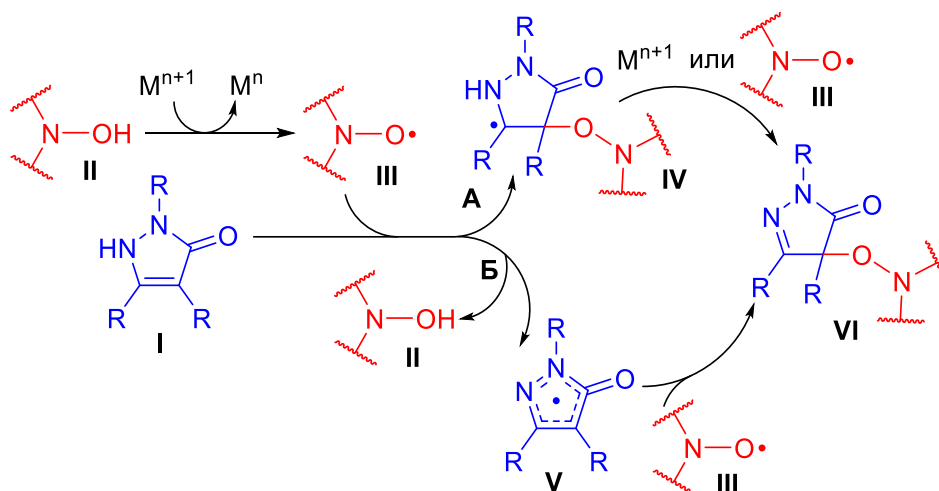


<sup>a</sup> **Общие условия реакции:** к перемешиваемой в атмосфере воздуха при 60 °С смеси пиразолидин-3,5-диона **19** (462 мг, 1.5 ммоль), *N*-гидроксисоединения **2a,b,h** (194-245 мг, 1.5 ммоль) и MeCN (5 мл) добавляли  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (1386 мг, 3.0 ммоль), после чего смесь перемешивали при 60 °С в течение 10 мин.

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

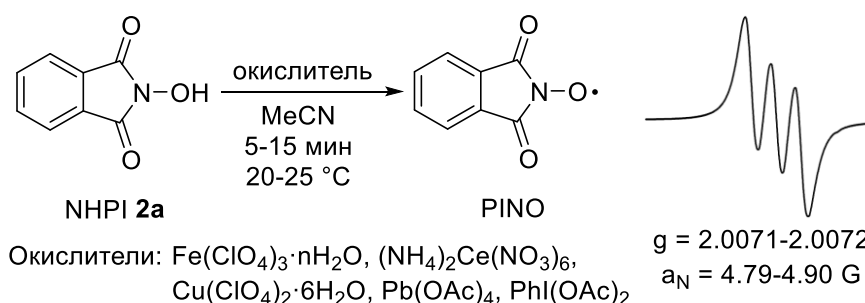
Предполагаемый механизм окислительного сочетания пиразолонов с *N*-гидроксисоединениями представлен на схеме 3.

**Схема 3.** Предполагаемые маршруты реакции пиразолонов с *N*-гидроксисоединениями.



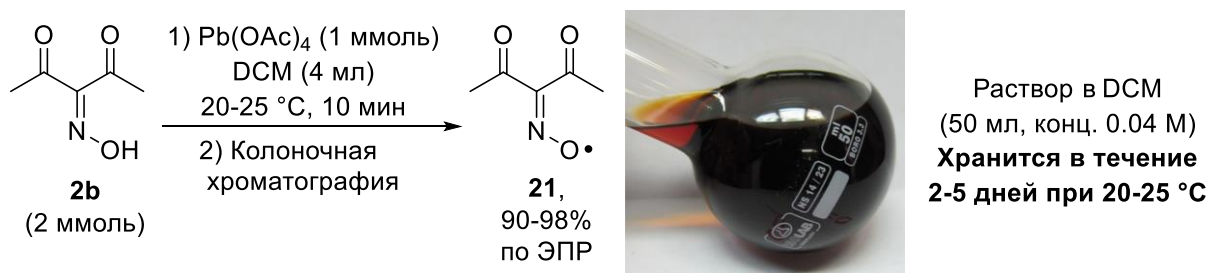
Вначале происходит образование *N*-оксильного радикала **III** из *N*-гидроксисоединения **II** под действием окислителя. Затем возможна реализация двух маршрутов: атака *N*-оксильного радикала **II** на пиразолон **I** (направление **A**) с образованием радикального интермедиата **IV** и его дальнейшим окислением, либо окисление пиразолон **I** до радикала **V** (направление **B**) и присоединение *N*-оксильного радикала **III** с образованием конечного продукта **VI**. Образование *N*-оксильных радикалов из NHPI **2a** под действием использованных окислителей было подтверждено спектроскопией ЭПР (Схема 4 и см. главу 4 «Экспериментальная часть»). Образование иминоксильных радикалов из оксима **2b** в аналогичных условиях было описано ранее. [74]

**Схема 4.** Генерирование фталимид-*N*-оксильного радикала (PINO) из NHPI **2a**.



Регистрация свободных радикалов в реакционной системе не подтверждает их участия в процессе и не дает полного представления о его фактической роли. Всегда желаемой является возможность прямого наблюдения «индивидуальной» реакционной способности радикального интермедиата в отсутствие других реагентов, таких как окислитель для его генерирования, что обычно не представляется возможным по причине высокой реакционной способности свободных радикалов, в том числе и стерически незагруженных *N*-оксильных радикалов с акцепторными группами, использованных в настоящей работе. Для решения этих проблем нами был разработан метод синтеза предполагаемого ключевого реакционного интермедиата реакции С-О сочетания – диацетилиминоксильного радикала **21** (Схема 5).

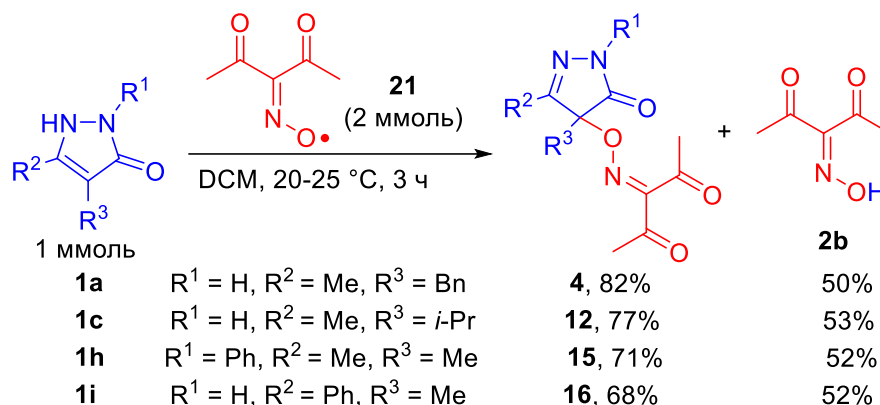
**Схема 5.** Синтез диацетилиминоксильного радикала **21**.



Окислением оксима **2b** ацетатом свинца (IV) был получен оксимный радикал **21** с практически количественным выходом, что было подтверждено с помощью спектроскопии ЭПР (см. главу 4 «Экспериментальная часть»). Радикал **21** оказался неожиданно стабильным, несмотря на отсутствие объемных заместителей, наличие которых ранее считалось необходимым условием для стабилизации оксимных радикалов; он выдерживает колоночную хроматографию на силикагеле, и получаемый темно-красный раствор радикала **21** в DCM (концентрация 0.04 М) можно хранить при комнатной температуре в течение 2-5 дней без значительного разложения согласно данным ЭПР и ИК-спектроскопии. Насколько нам известно, это рекордная стабильность для стерически незатрудненного оксимного радикала.

Оксимный радикал **21** взаимодействует с пиразолонами **1a,c,i,h** с образованием продуктов C-O сочетания **4, 12, 15, и 16**, соответственно, и оксима **2b** (Схема 6).

**Схема 6.** Взаимодействие диацетилиминоксильного радикала **21** с пиразолин-5-онами **1a,c,h,i**.<sup>a</sup>

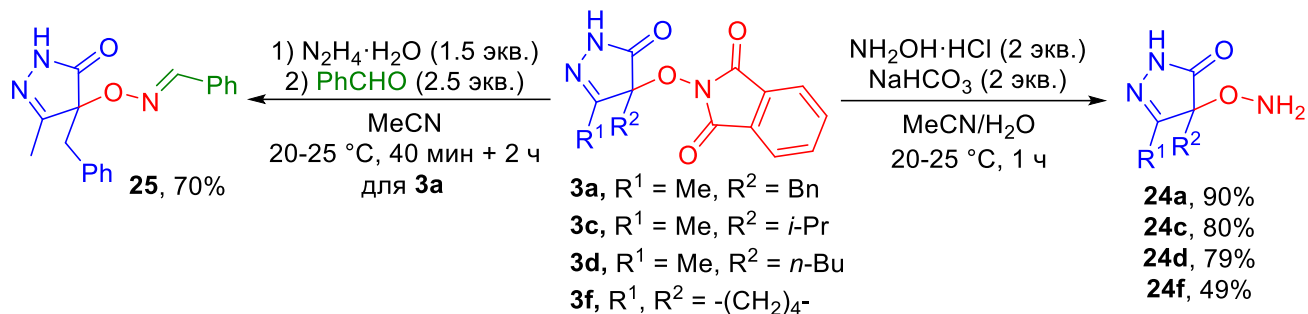


<sup>a</sup> Выходы на выделенный продукт.

Один эквивалент радикала **21** идет на образования продукта C-O сочетания, а второй выполняет роль окислителя. Выходы продуктов реакции схожи с полученными при *in situ* генерировании иминоксильных радикалов под действием  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (см. Таблицу 3). Эти результаты являются убедительным доказательством в пользу радикального механизма, представленного на Схеме 3.

Нами были показаны возможности для дальнейших синтетических трансформаций некоторых полученных продуктов (Схема 7).

**Схема 7.** Синтетическое применение синтезированных продуктов окислительного С-О сочетания **3a,c,d,f**.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Выходы на выделенный продукт.

*O*-замещенные гидроксиламины **24a,c,d,f** были синтезированы из продуктов **3a,c,d,f** без хроматографической очистки. В случае продукта **3a** для получения эфира оксима **25** была реализована «one-pot» последовательность снятия фталевой группы и конденсации с бензальдегидом.

Продукты **3a-h**, **4-18**, **20a-c** являются новыми соединениями, они были охарактеризованы методами  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии ЯМР, элементного анализа, ИК спектроскопии, массспектрометрии (ионизация электронным ударом) и масс-спектрометрии высокого разрешения (ионизация электрораспылением). Структура продукта **3h** была дополнительно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (CCDC-1411623).

### Заключение

Нами был разработан новый тип окислительного С-О сочетания, применимый для широкого круга *N*-гидроксисоединений и пиразолонов. *N*-оксильные радикалы были идентифицированы как ключевые интермедиаты, которые селективно присоединяются к С-4 положению кольца пиразолона. Предложен первый метод синтеза диацетилиминоксильного радикала в растворе. Этот радикал может быть использован как легкодоступный реагент и модельный радикал для механистических исследований.

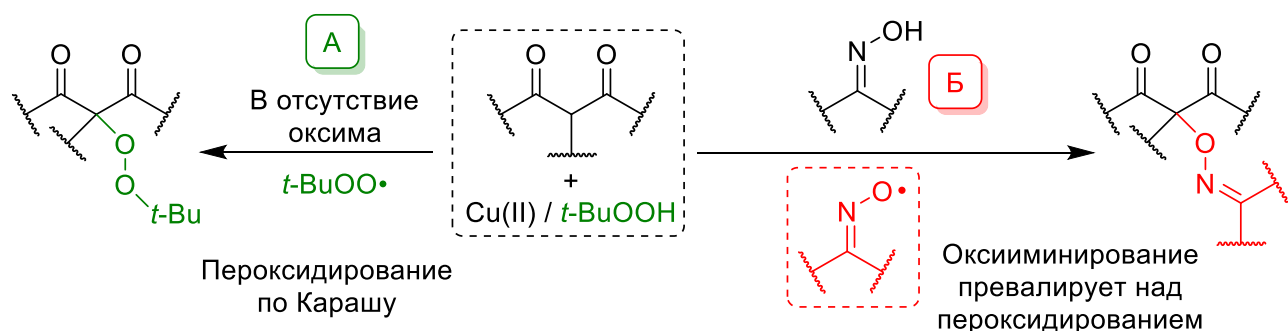
### 3.2 Окислительное сочетание оксимов с $\beta$ -дикарбонильными соединениями

Из анализа литературы следует, что одной из наиболее важных проблем проведения окислительного сочетания является подбор окислителя, способного селективно расщеплять определенные связи С-Н и гетероатом-Н. Стехиометрические или избыточные количества солей металлов переменной валентности, [74, 181, 194, 251, 252] соединений гипервалентного иода [253-257] и 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ) [258, 259] часто используются в качестве окислителей. Использование таких окислителей повышает количество образующихся



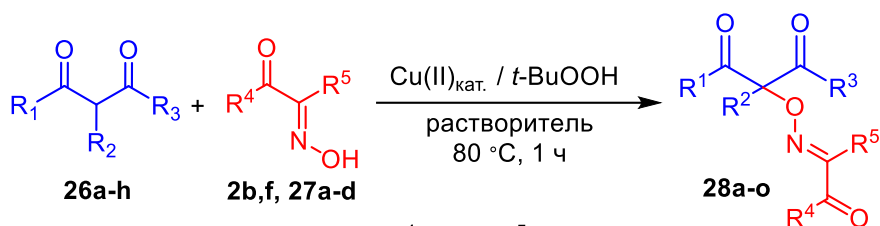
отходов и стоимость производства, что накладывает ограничения при масштабировании синтеза. Важной фундаментальной задачей развития окислительного сочетания является переход от стехиометрических реагентов к каталитическим системам, основанным на доступных и экологичных окислителях, таких как молекулярный кислород или пероксиды. [260, 261] При этом предпочтительным является использование недорогих и малотоксичных солей металлов 3d-группы. [262] Одним из примеров, удовлетворяющим этим принципам, является система Cu(II)/*t*-BuOOH, нашедшая свое применение в радикальном пероксидировании гетероциклических соединений [263, 264], β-дикарбонильных соединений и их гетероаналогов, [265, 266] которое протекает через образование *трет*-бутилпероксильных радикалов (реакция Караша, Схема 8, направление А). [265, 266] В рамках настоящего исследования нами было установлено, что в системе, включающей β-дикарбонильные соединения, оксими, соли Cu(II) и *t*-BuOOH (Схема 8) происходит селективное окислительное С-О сочетание β-дикарбонильных соединений с оксимами (направление Б) с практически полным подавлением конкурентного процесса пероксидирования по Карашу (направление А).

**Схема 8.** Пероксидирование по Карашу (А) и открытое окислительное С-О сочетание β-дикарбонильных соединений с оксимами (Б).



Ранее сочетание β-дикарбонильных соединений с оксимами удавалось провести лишь при использовании стехиометрических количеств металл-содержащих окислителей. Нами впервые осуществлено окислительное С-О сочетание β-дикарбонильных соединений **26a-h** с α-кетооксимами **2b,f**, **27a-d** с каталитических количеств соединений металлов переменной валентности (Схема 9):

**Схема 9.** Окислительное C-O сочетание β-дикарбонильных соединений **26a-h** с α-кетоксимами **2b,g,27a-d**.

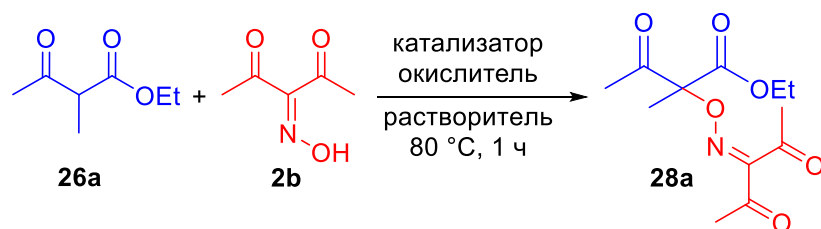


- 26a:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = OEt  
**26b:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; R<sup>3</sup> = Me  
**26c:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-; R<sup>3</sup> = OEt  
**26d:** R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>COOEt; R<sup>3</sup> = OEt  
**26e:** R<sup>1</sup> = *i*-Pr; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = OEt  
**26f:** R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Bn; R<sup>3</sup> = OEt  
**26g:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = Me  
**26h:** R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Bn
- 2b:** R<sup>4</sup> = Me; R<sup>5</sup> = Ac  
**2f:** R<sup>4</sup> = OEt; R<sup>5</sup> = Ac  
**27a:** R<sup>4</sup> = OEt; R<sup>5</sup> = COOEt  
**27b:** R<sup>4</sup> = OEt; R<sup>5</sup> = Me  
**27c:** R<sup>4</sup> = Ph; R<sup>5</sup> = Bz  
**27d:** R<sup>4</sup> = *t*-Bu; R<sup>5</sup> = Piv

- 28a:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = OEt; R<sup>4</sup> = Me; R<sup>5</sup> = Ac  
**28b:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = OEt; R<sup>4</sup> = OEt; R<sup>5</sup> = Ac  
**28c:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = OEt; R<sup>4</sup> = OEt; R<sup>5</sup> = COOEt  
**28d:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = OEt; R<sup>4</sup> = OEt; R<sup>5</sup> = Me  
**28e:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = OEt; R<sup>4</sup> = Ph; R<sup>5</sup> = Bz  
**28f:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = OEt; R<sup>4</sup> = *t*-Bu; R<sup>5</sup> = Piv  
**28g:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; R<sup>3</sup> = Me; R<sup>4</sup> = Me; R<sup>5</sup> = Ac  
**28h:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; R<sup>3</sup> = Me; R<sup>4</sup> = OEt; R<sup>5</sup> = Ac
- 28i:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-; R<sup>3</sup> = OEt; R<sup>4</sup> = Me; R<sup>5</sup> = Ac  
**28j:** R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>COOEt; R<sup>3</sup> = OEt; R<sup>4</sup> = Me; R<sup>5</sup> = Ac  
**28k:** R<sup>1</sup> = *i*-Pr; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = OEt; R<sup>4</sup> = Me; R<sup>5</sup> = Ac  
**28l:** R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Bn; R<sup>3</sup> = OEt; R<sup>4</sup> = Me; R<sup>5</sup> = Ac  
**28m:** R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Bn; R<sup>3</sup> = OEt; R<sup>4</sup> = OEt; R<sup>5</sup> = Ac  
**28n:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = Me; R<sup>4</sup> = Me; R<sup>5</sup> = Ac  
**28o:** R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Bn; R<sup>4</sup> = Me; R<sup>5</sup> = Ac

В модельной реакции сочетания этил 2-метилацетоацетата **26a** с 3-(гидроксиимино)пентан-2,4-дионом **2b** в качестве катализаторов были опробованы соли Cu(I, II), Mn(II, III), Fe(III) и Ni(II). Молекулярный кислород, органические и неорганические пероксиды были использованы как окислители в исследуемой реакции (Таблица 5).

**Таблица 5.** Влияние природы катализатора, окислителя и растворителя на выход продукта **28a** окислительного C-O сочетание кетоэфира **26a** с оксимом **2b**.<sup>a</sup>



Опыт	Катализатор (моль на моль <b>26a</b> )	Окислитель (моль на моль <b>26a</b> )	Растворитель	Выход <b>28a</b> , % <sup>b</sup>
1	Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O (0.1)	O <sub>2</sub>	MeCN	14
2	Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O (0.1)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (2)	MeCN	38

3	$\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1)	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2)	MeCN	46
4	$\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1)	$2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ (Oxone) (2)	MeCN	28
5	$\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1)	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (3)	MeCN	64
6	$\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1); bpy (0.1)	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (3)	MeCN	64
7 <sup>c</sup>	$\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1)	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (3)	MeCN	64
8	$\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1)	( <i>t</i> -BuO) <sub>2</sub> (2)	MeCN	39
9	$\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1)	PhI(OAc) <sub>2</sub> (2)	MeCN	<5
10	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1)	O <sub>2</sub>	MeCN	24
11	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (2)	MeCN	21
12	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1)	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2)	MeCN/H <sub>2</sub> O (3:2 об.)	54
13	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1)	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (2)	MeCN/H <sub>2</sub> O (3:2 об.)	56
14	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1)	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (3)	MeCN	51
15	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1)	<i>t</i> -BuOOH (5.0-6.0 М в декане) (3)	MeCN	50
16	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.05)	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (3)	MeCN	45
17	CuCl <sub>2</sub> (0.1)	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (3)	MeCN	58
18	CuI (0.1)	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (3)	MeCN	13
19	CuCl (0.1)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (34% водн.) (3)	MeCN	35
20	CuCl (0.1)	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (3)	MeCN	40
21	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.1)	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2)	MeCN/H <sub>2</sub> O (3:2 об.)	43
22	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.1)	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (3)	MeCN	11
23	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.1)	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (2)	MeCN/H <sub>2</sub> O (3:2 об.)	<5
24	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.1)	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (3)	MeCN	27
25	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0.1)	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (3)	MeCN	50
26	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CuCl <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O (0.1)	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (3)	MeCN	3
27	$\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.1)	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (3)	AcOH	26
28	$\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.1)	<i>t</i> -BuOOH (5.0-6.0 М в декане) (3)	AcOH	45

29 <sup>d</sup>	Mn(OAc) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O (0.1)	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (3)	AcOH	20
30	Mn(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O (0.1)	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (3)	MeCN	-
31	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ·11H <sub>2</sub> O (0.1)	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (3)	MeCN	34
32	Ni(OAc) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O (0.1)	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (3)	MeCN	-
33	AgNO <sub>3</sub> (0.1)	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (2)	MeCN	<5
34	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NI (0.1)	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (3)	MeCN	<5
35	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NI (0.1)	<i>t</i> -BuOOH (5.0-6.0 М в декане) (3)	MeCN	<5

<sup>a</sup> **Общие условия реакции:** к перемешиваемой в атмосфере воздуха при 80 °С смеси этил 2-метилацетоацетата **26a** (144 мг, 1.0 ммоль), 3-(гидроксиимино)-2,4-пентандиона **2b** (129 мг, 1.0 ммоль), катализатора (10-55 мг, 0.1 ммоль, 10 мол.% к **26a**) и растворителя (5 мл; в опытах со смесью растворителей объемное соотношение указано в скобках) в течение 10 с прибавляли окислитель (200-615 мг, 2-3 ммоль), после чего смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч.

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

<sup>c</sup> *t*-BuOOH (70% водн.) прикапывали в течение 30 мин, затем смесь перемешивали в течение 30 мин.

<sup>d</sup> Смесью 2-метилацетоацетата **26a** (144 мг, 1.0 ммоль), оксима **2b** (194 мг, 1.5 ммоль), Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O (27 мг, 0.1 ммоль, 10 мол.%), *t*-BuOOH (70% водн.) (386 мг, 3.0 ммоль) и MeCN (5 мл) перемешивали при 20-25 °С в течение 48 ч.

Лучшие выходы продукта **28a** (до 64%) были достигнуты с использованием Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O в качестве катализатора (Таблица 5, опыты 1-9). O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и Oxone были неэффективными окислителями в сочетании с этой солью, выход **28a** не превышал 40% (Таблица 5, опыты 1, 2, 4). Возможной причиной сравнительно низких выходов может являться окислительное расщепление связей С-С в молекуле исходного β-кетозфира **26a**, [267-271] а также гидроксильное расщепление в α-положение. [272-274] Удовлетворительный выход **28a** (46%) получен с K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (Таблица 5, опыт 3).

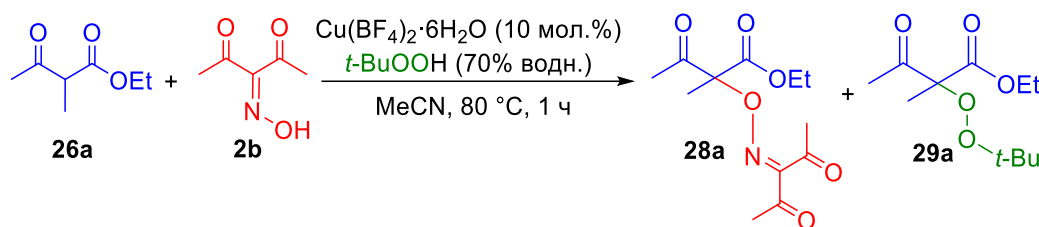
Наибольший выход **28a** (до 64%) был достигнут с использованием *t*-BuOOH (Таблица 5, опыты 5-7). Низкая окислительная способность ди-*трет*-бутилпероксида в исследуемом процессе может быть связана с тем, что оптимальный температурный диапазон его активации лежит выше температуры проведения реакции (Таблица 5, опыт 8, выход **28a** 39%).

Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, CuCl<sub>2</sub> и Cu(OTf)<sub>2</sub> проявили активность, в среднем сравнимую с Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (Таблица 5, опыты 10-16, 17, 25). Другие соли меди (Таблица 5, опыты 18-24, 26), как и соли Mn(II), Mn(III), Fe(III) и Ni(II) (Таблица 5, опыты 27-32) в сочетании с

пероксидисульфатами и *t*-BuOOH не были достаточно эффективны, выход продукта **28a** не превышал 45%. Сочетание Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O, *t*-BuOOH и MeCN ранее использовалось для генерирования *t*-BuOO• радикалов при комнатной температуре. [275] С использованием этой окислительной системы продукт **28a** был получен с выходом лишь 20% (Таблица 5, опыт 29) при конверсии β-кетоестера **26a** ≈27%. Использование каталитических количеств AgNO<sub>3</sub> и TBAI в сочетании с перекисными окислителями приводило к образованию **28a** в следовых количествах (Таблица 5, опыты 33-35).

Было обнаружено, что протекание реакции значительным образом зависит от мольного соотношения стартовых реагентов **26a,b** и *t*-BuOOH (Таблица 6).

**Таблица 6.** Влияние мольного соотношения β-кетоестера **26a**, оксима **2b** и *t*-BuOOH на выход продуктов **28a** и **29a**.<sup>a</sup>



Опыт	Мольное соотношение <b>26a</b> , <b>2b</b> и <i>t</i> -BuOOH	Выход <b>28a</b> , % <sup>b</sup>	Выход <b>29a</b> , % <sup>b</sup>
1	1 : 1 : 2	61	<5
2	1 : 1 : 3	70 (64)	<5
3	1 : 1.5 : 2	81 (77)	-
4	1 : 2 : 2	76	<5
5	1 : 3 : 2	60	-
6	1 : 3 : 3	57	<5
7	1.5 : 1 : 2	74	18
8	1.5 : 1 : 3	76	20
9	2 : 1 : 3	51	34

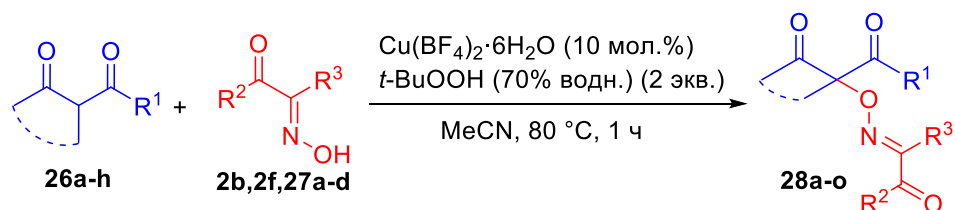
<sup>a</sup> **Общие условия реакции:** к перемешиваемой в атмосфере воздуха при 80 °C смеси этил 2-метилацетоацетата **26a** (144-288 мг, 1.0-2.0 ммоль), 3-(гидроксиимино)-2,4-пентандиона **2b** (129-386 мг, 1.0-3.0 ммоль), Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (35 мг, 0.1 ммоль) и MeCN (5 мл) в течение 10 с прибавляли *t*-BuOOH (70% водн.) (129-386 мг, 2.0-3.0 ммоль), после чего смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 ч.

<sup>b</sup> Выходы **28a** и **29a** определены по <sup>1</sup>H ЯМР с использованием *n*-метоксиацетофенона в качестве внутреннего стандарта; в опытах 2 и 3 выход **28a** на выделенный продукт в расчете на β-кетоефир **26a** указаны в скобках.

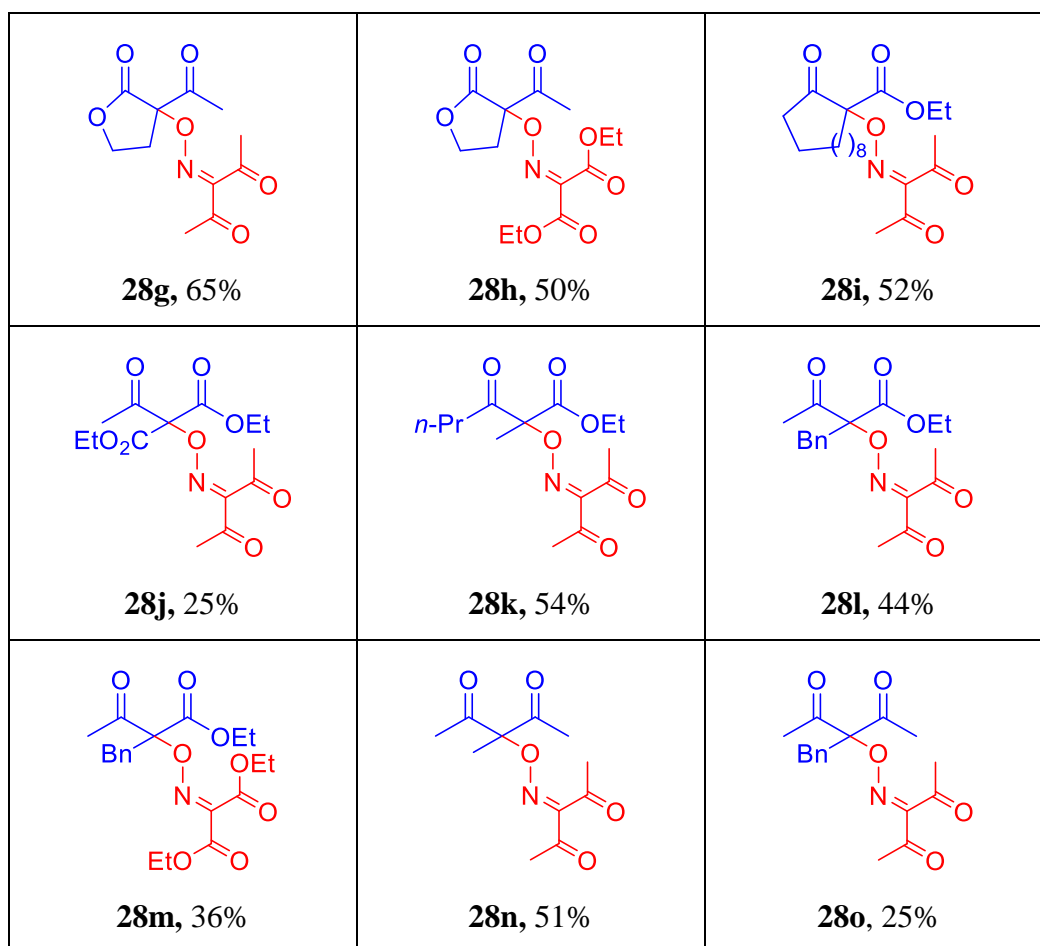
Выход продукта **28a** повышается в случае 1.5-3-кратного избытка оксима **27a** по отношению к β-кетоефиру **26a** (Таблица 6, опыты 3-6). Предположительно, избыток оксима промодулирует перехват пероксильных радикалов, образующихся в системе Cu(II) / *t*-BuOOH. При проведении реакции с избытком β-кетоефира **26a**, наряду с основным продуктом **28a** наблюдалось образование значительных количеств побочного продукта пероксидирования **29a** (Таблица 6, опыты 7-9).

Таким образом, оптимальными условиями, в которых был достигнут выход целевого продукта **28a**, равный 77%, являются: мольное соотношение β-кетоефир **26a** : оксим **2b** : *t*-BuOOH = 1:1.5:2 в присутствии 10 мол.% Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O в MeCN при 80 °C (Таблица 6, опыт 3). Эти условия были использованы для сочетания ряда β-дикарбонильных соединений с различными оксимами (Таблица 7).

**Таблица 7.** Окислительное C-O сочетание β-дикарбонильных соединений **26a-h** с оксимами **2b,f, 27a-d**. <sup>a,b</sup>



 <b>28a</b> , 77%	 <b>28b</b> , 35% (смесь <i>E</i> и <i>Z</i> изомеров 1:1)	 <b>28c</b> , 54%
 <b>28d</b> , 38% (смесь <i>E</i> и <i>Z</i> изомеров 10:1)	 <b>28e</b> , 40%	 <b>28f</b> , 25%



<sup>a</sup> **Общие условия реакции:** к перемешиваемой в атмосфере воздуха при 80 °С смеси β-дикарбонильного соединения **26a-h** (114-254 мг, 1.0 ммоль), оксима **2b,f, 27a-d** (194-380 мг, 1.5 ммоль), Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (35 мг, 0.1 ммоль, 10 мол.%) и MeCN (5 мл) в течение 10 с прибавляли *t*-BuOOH (70% водн.) (257 мг, 2.0 ммоль), после чего смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч.

<sup>b</sup> Выход на выделенный продукт в расчете на β-дикарбонильное соединение.

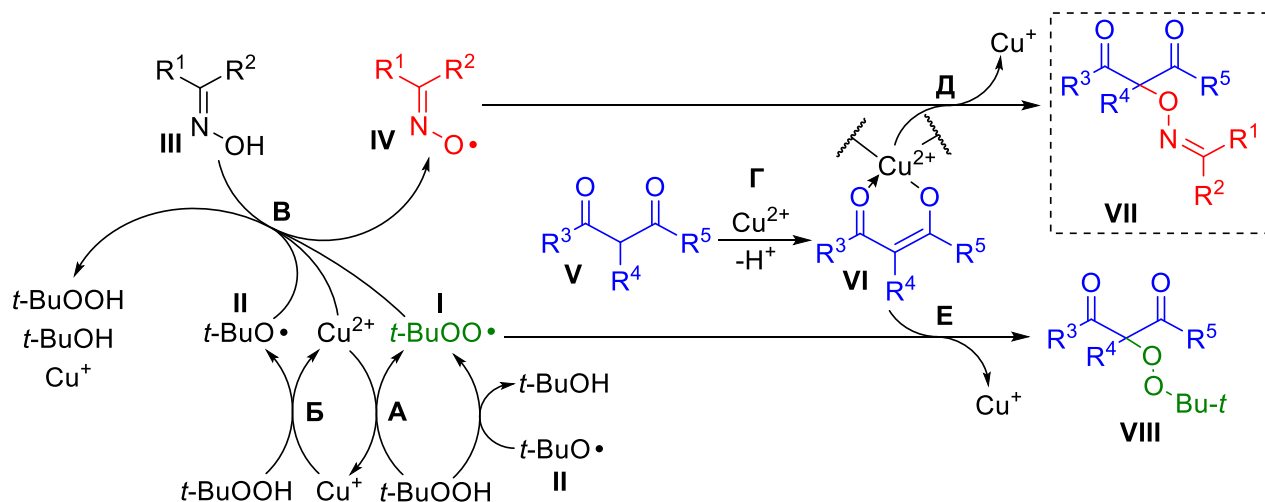
Окислительное С-О сочетание протекает с оксимами, содержащими в своей структуре одну (продукт **28d**, выход 38%) или две (**28a-c, 28e-o**, выходы 25-77%) электроноакцепторные сложноэфирную или кето-группы.

Диацетилоксим **2b** в сочетании с этил 2-метилацетоацетатом **26a** (продукт **28a** в сравнении с **28b-f**) показал себя как наиболее эффективный ОН-реагент в исследуемом сочетании, предположительно, из-за повышенной стабильности соответствующего иминоксильного радикала. Сочетание с β-дикетонами протекает с меньшими выходами по сравнению с β-кетоефирами – продукты **28n** и **28o** получены с выходами 52% и 25%, соответственно, в сравнении **28a** и **28l** (выход 77% и 44%).

Основываясь на литературных данных нами был предложен механизм окислительного С-О сочетания β-дикарбонильных соединений с оксимами под действием системы Cu(II)/*t*-BuOOH

(Схема 10). Он включает в себя три принципиальные части: образование пероксильных и алкоксильных радикалов **I** и **II** из  $t\text{-BuOOH}$  в присутствии  $\text{Cu(I,II)}$ , [264-266, 276-280] окисление оксима **III** до радикала **IV** [74, 83] и сочетание  $\beta$ -дикарбонильного соединения **V** с радикалами **I** и **IV** с образованием продуктов **VII** и **VIII**. [266]

**Схема 10.** Предполагаемый механизм окислительного С-О сочетания  $\beta$ -дикарбонильных соединений с радикалами, образующимися в системе оксим/ $\text{Cu(II)}$ / $t\text{-BuOOH}$ .



На стадии **A**, *трет*-бутилгидропероксид взаимодействует с  $\text{Cu}^{2+}$ , давая  $\text{Cu}^+$  и *трет*-бутилпероксильный радикал **I**.  $t\text{-BuOOH}$  окисляет  $\text{Cu}^+$  с образованием  $\text{Cu}^{2+}$  и *трет*-бутоксильного радикала **II** (стадия **B**). К тому же, генерирование *трет*-бутилпероксильного радикала **I** может происходить при отрыве атома водорода от  $t\text{-BuOOH}$  *трет*-бутоксильным радикалом **II**.

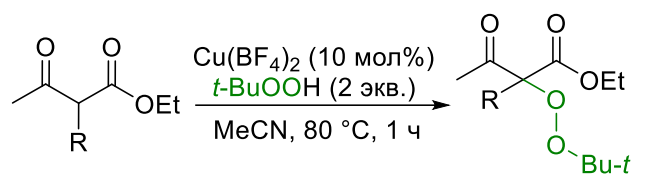
Генерирование иминоксильного радикала **IV** (стадия **V**) может протекать как через окисление оксима **III**  $\text{Cu}^{2+}$ , так и под действием радикалов **I** и **II**, образованных из  $t\text{-BuOOH}$ . На стадии **G**  $\beta$ -дикарбонильное соединение **V** образует хелатный комплекс с  $\text{Cu}^{2+}$  **VI**, [281] который взаимодействует с иминоксильным радикалом **IV** с образованием конечного продукта сочетания **VII** (стадия **D**).

Образование пероксидированного продукта **VIII** происходит на стадии **E** путем взаимодействия комплекса **VI** с *трет*-бутилпероксильным радикалом **I**. Несмотря на то, что в реакционной системе происходит одновременное образование иминоксильного радикала **IV** и *трет*-бутилпероксильного радикала **I**, ответственного за побочное пероксидирование  $\beta$ -дикарбонильного соединения, основным направлением реакции является целевое оксиминование. Было показано, что в отсутствие оксима пероксидированные продукты **29a,f** образуются с умеренными выходами (41-47%) (Схема 11).



**Схема 11.** Взаимодействие  $\beta$ -кетоефиров с системой Cu(II)/*t*-BuOOH

(в отсутствие оксима) с образованием пероксидов **29a,f.**<sup>a,b</sup>



**26a**, R = Me

**26f**, R = Bn

**29a**, R = Me, 47%

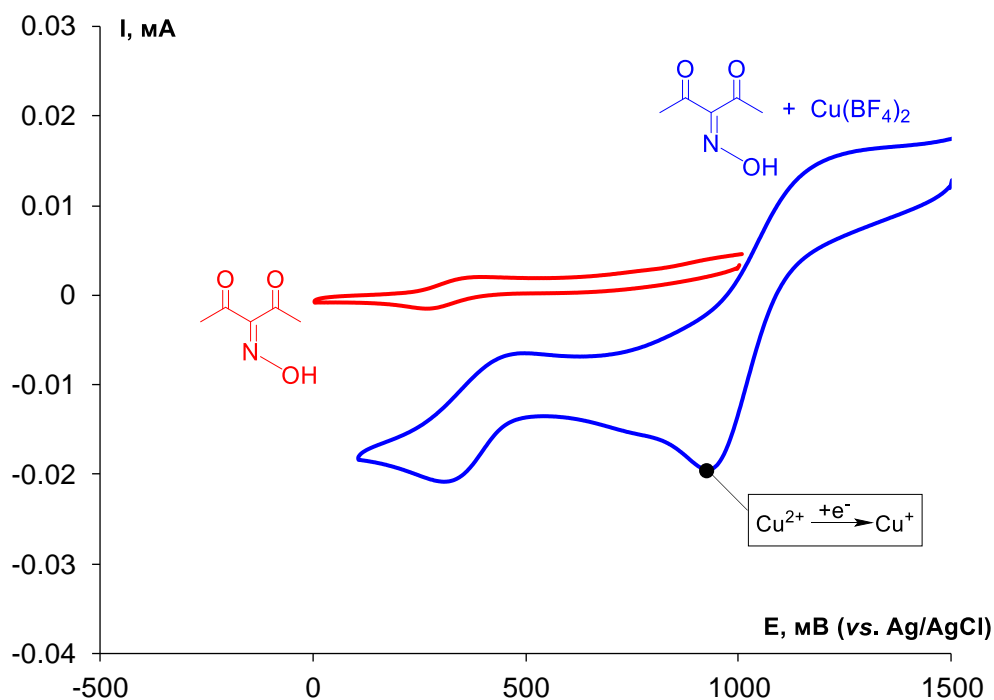
**29f**, R = Bn, 41%

<sup>a</sup> **Общие условия реакции:** к перемешиваемой в атмосфере воздуха при 80 °С смеси  $\beta$ -кетоефира **26a,f** (144-220 мг, 1.0 ммоль), Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (35 мг, 0.1 ммоль, 10 мол.%) и MeCN (5 мл) в течение 10 с прибавляли *t*-BuOOH (70% водн.) (257 мг, 2.0 ммоль), после чего смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч.

<sup>b</sup> Выход на выделенный продукт в расчете на  $\beta$ -кетоефир **26a,f.**

Окислительно-восстановительные свойства оксима **2b** в присутствии Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> были изучены с помощью метода циклической вольтамперометрии (ЦВА) (Рисунок 1).

**Рисунок 1.** ЦВА кривые 5 ммоль/л оксима **2b** в присутствии (синяя кривая) и отсутствие (красная кривая) эквимольного количества Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> в 0.1 М *n*-Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>/MeCN при скорости развертки потенциала 100 мВ/с и 298 К (рабочий электрод – стеклоуглерод).

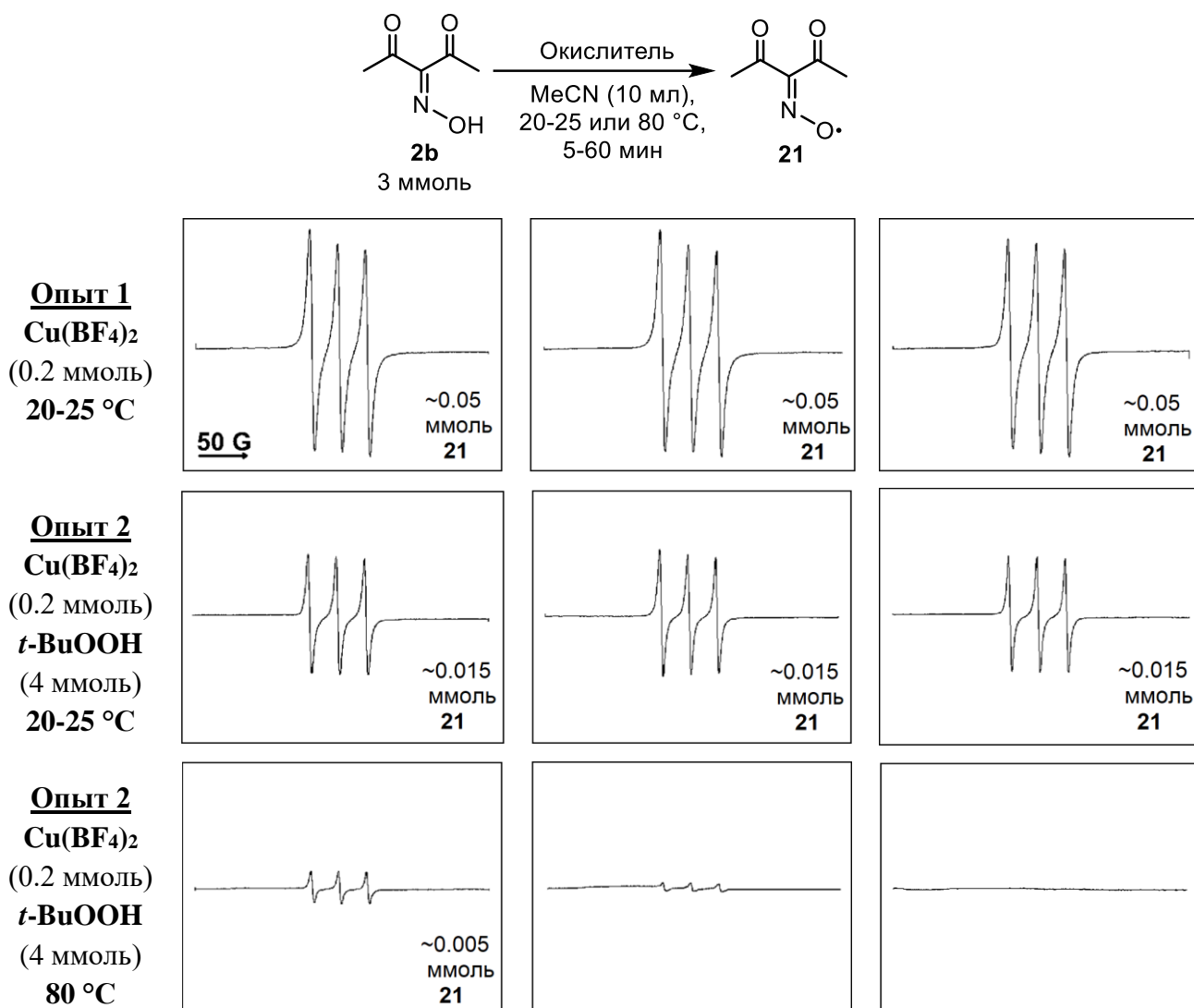


В отсутствие меди наблюдался незначительный обратимый пик окисления оксима при потенциале 0.32 В. При добавлении соли меди пик окисления оксима значительно возрос, а также наблюдался пик восстановления  $\text{Cu}^{2+}$  до  $\text{Cu}^+$  в более анодной области ( $E = 0.97$  В).

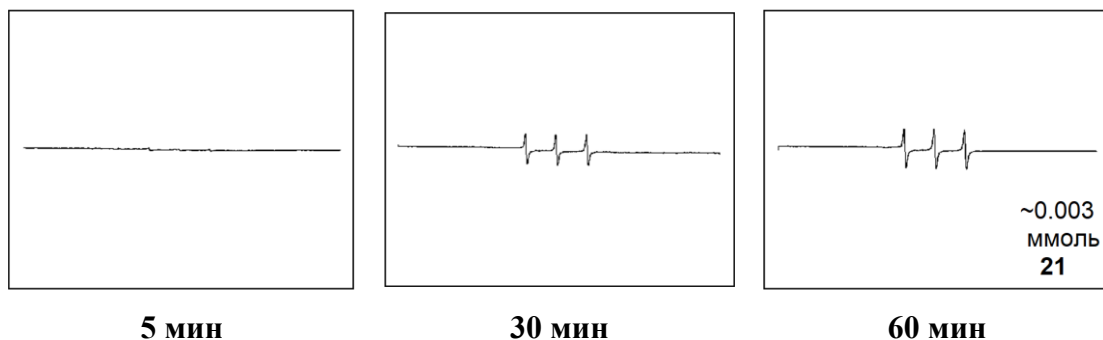
Таким образом,  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  является сильным окислительным агентом для окисления оксимов до иминоксильных радикалов, а также он может выступать как эффективный медиатор для электрохимического генерирования иминоксильных радикалов.

Конверсия оксима **2b** в радикал **21** под действием  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  и *t*-BuOOH (по отдельности и вместе) была изучена с помощью спектроскопии ЭПР (Рисунок 2).

**Рисунок 2.** ЭПР-мониторинг образования иминоксильного радикала **21** из оксима **2b** под действием  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  и *t*-BuOOH.



**Опыт 2**  
***t*-BuOOH**  
(4 ммоль)  
80 °С



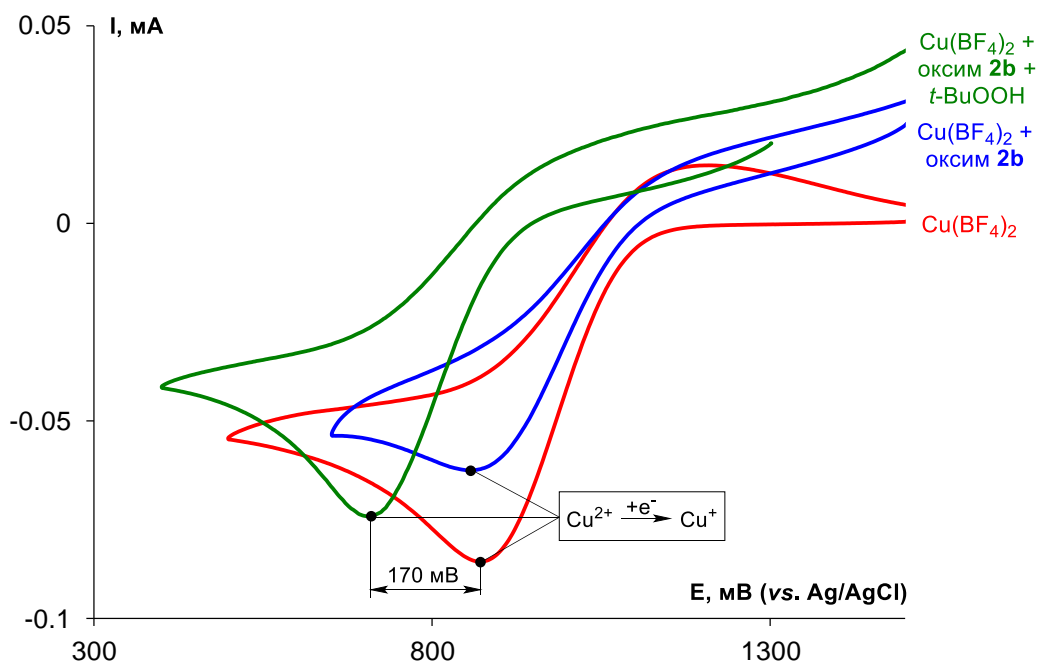
Концентрация реагентов была аналогичной общим условиям проведения С-О сочетания (Таблица 7). Наибольшее количество иминоксильного радикала было получено в присутствии  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  (Опыт 1). Смешение реагентов при комнатной температуре приводило к быстрой смене окраски раствора с бесцветного на красный, что типично для радикала **21**. Концентрация **21** была установлена с использованием 0.002М раствора 4-бензоилокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксила в MeCN в качестве внешнего стандарта. Концентрация **21**, согласно ЭПР, не изменялась во временном интервале 5-60 мин после начала реакции. Установленное количество иминоксильного радикала **21** составило 0.05 ммоль, что соответствовало 25% конверсии  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  (восстановления  $\text{Cu}^{2+}$  до  $\text{Cu}^+$ ).

Неожиданным стал факт, что количество иминоксильного радикала, образующегося в присутствии  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  и *t*-BuOOH вместе (Опыт 2, 0.015 ммоль **21**) было ниже, чем в присутствии только  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  (Опыт 1, 0.05 ммоль **21**). По-видимому, добавление *t*-BuOOH повлияло на координирующую способность ионов  $\text{Cu}^{2+}$ , что приводило к понижению окислительного потенциала  $\text{Cu}^{2+}$ . Это предположение было подтверждено методом ЦВА (Рисунок 3).

Добавление *t*-BuOOH к раствору оксима **2b** и  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  приводило к отрицательному сдвигу пика восстановления  $\text{Cu}^{2+}$  на 170 мВ.

Реокисление  $\text{Cu}^+$  до  $\text{Cu}^{2+}$  под действием *t*-BuOOH, предположительно, проходит медленно при комнатной температуре, поэтому был проведен ЭПР-эксперимент с системой  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2/t$ -BuOOH при 80 °С (Рисунок 2, опыт 3). В этом случае концентрация **IV** значительно понизилась, предположительно, из-за его распада. [282-286] В присутствии *t*-BuOOH без  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  иминоксильный радикал **21** образуется очень медленно при 80 °С; максимальная концентрация наблюдалась после 60 мин после начала опыта (Рисунок 2, опыт 4, 0.003 ммоль **21**). Генерирование радикала **21** в этом опыте можно объяснить взаимодействием оксима **27a** с радикалами, образующимися при гомолитическом распаде связи O–O в *t*-BuOOH.

**Рисунок 3.** ЦВА кривые  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  (красная кривая),  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  в присутствии оксима **2b** (синяя кривая) и  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  в присутствии оксима **2b** и *t*-BuOOH (70% водн.) (зеленая кривая) в 0.1 М *n*-Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>/MeCN при скорости развертки потенциала 100 мВ/с и 298 К (рабочий электрод – стеклоуглерод).



Результаты ЭПР-мониторинга и ЦВА-экспериментов указывают на комплексный характер взаимодействия между оксимом,  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  и *t*-BuOOH, но во всех случаях иминоксильный радикал **21** является доминирующим среди всех O-центрированных радикалов, существующих в реакционной системе.

### Заключение

В реакционной системе, включающей β-дикарбонильные соединения, иминоксильные и пероксильные радикалы, были найдены условия реакции, которые позволяют синтезировать продукты C-O сочетания с иминоксильными радикалами предпочтительно над пероксильными радикалами. Нами было показано, что система, содержащая оксим, Cu(II) и *t*-BuOOH является удобным источником иминоксильных радикалов. Первый пример окислительного C-O сочетания дикарбонильных соединений был осуществлен с использованием предложенной системы с каталитическими количествами металл-содержащих окислителей. Пероксидирование по Карашу β-дикарбонильных соединений под действием *трет*-бутилпероксильных радикалов наблюдалось в отсутствие оксима. По-видимому, оксимы являются эффективными перехватчиками O-центрированных радикалов в исследуемом процессе, что приводит к изменению пути протекания реакции.

Обнаруженная в настоящем исследовании способность оксимов перехватывать *O*-центрированные радикалы открывает новые возможности для их применения в качестве реагентов для *C-O* сочетания, ингибиторов радикальных процессов и контрольных реагентов для подтверждения радикальных механизмов различных процессов.

### 3.3 Окислительное диоксигенирование связи $C=C$ с использованием *N*-гидроксифталимида

Селективная радикальная функционализация соединений со связью  $C=C$  является одной из наиболее активно развивающихся областей исследований в органической химии. Разработанные в последние годы методы несимметричной дифункционализации алкенов с образованием связей *C-O*, *C-N*, *C-Hal*, *C-S*, *C-P* позволяют в одну стадию получать широкий спектр ценных полупродуктов органического синтеза.

Согласно литературным данным, предшественники *N*-окисильных радикалов, такие как *N*-гидроксифталимид (NHPI) и *N*-гидроксиsuccинимид (NHSI) в последнее время активно используются в реакциях радикального диоксигенирования стиролов. Наблюдается рост интереса в отношении реакций стиролов с имид-*N*-окисильными радикалами, в которых последние присоединяются к концевому положению двойной связи  $C=C$  с образованием стабилизированных бензильных радикалов, подвергающихся последующей функционализации.

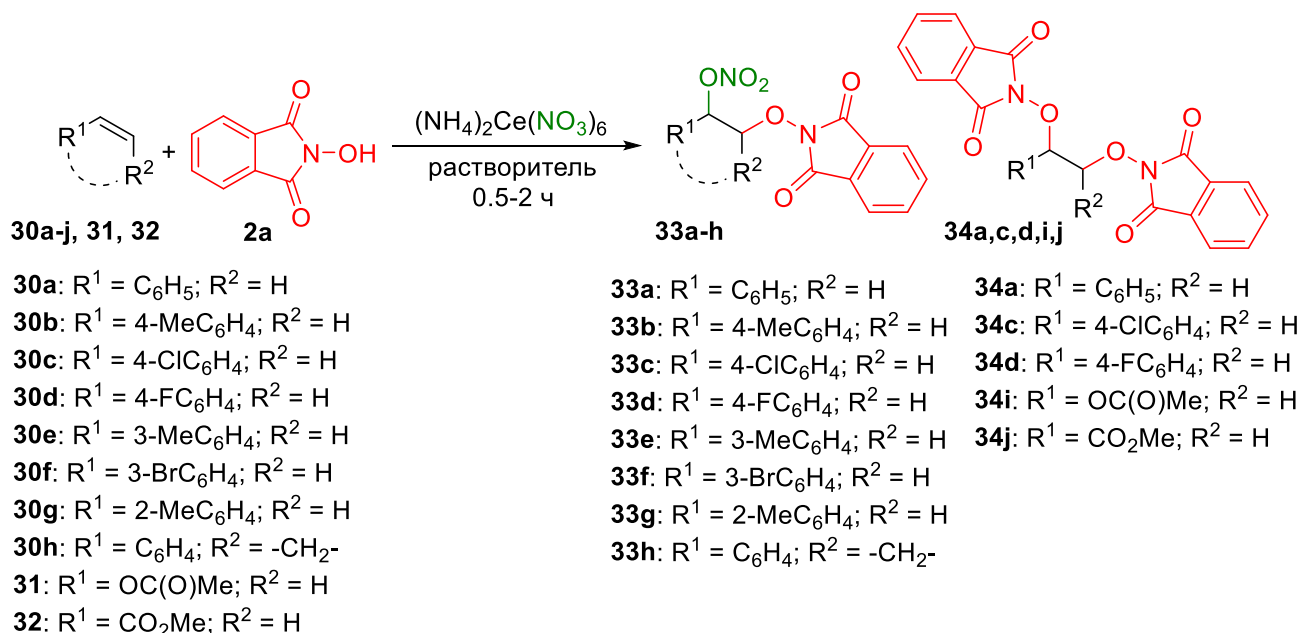
Наиболее часто используемыми окислителями для генерирования имид-*N*-окисильных радикалов являются соединения металлов переменной валентности, и, в частности, соли церия (IV). Соединения церия (IV) занимают особое место среди всего разнообразия окислителей, используемых в органическом синтезе. Высокое значение окислительного потенциала (+1.61 В vs. NHE), низкая токсичность, удобство эксплуатации, относительная доступность и высокая растворимость в органических растворителях выгодно отличает Ce(IV) и его соединения от других переходных металлов. Соли Ce(IV), в особенности церий (IV) аммоний нитрат (CAN,  $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ ) нашли широкое применение в качестве эффективного одноэлектронного окислителя для проведения различных процессов окисления [287-291] и окислительного сочетания. [292-294] Большое число работ посвящено каталитическим процессам с участием CAN. [295-298]

В радикальной химии CAN используется для генерирования радикалов из  $\beta$ -дикарбонильных соединений, [299, 300] азид-анионов, [301, 302] тиоциано-анионов [294, 302] и солей сульфоновых кислот. [303] Под действием CAN *N*-гидроксифталимид (NHPI) окисляется до фталимид-*N*-окисильного радикала, [181] являющегося эффективным медиатором аэробного оксигенирования и различных процессов *C-H* функционализации. [41, 43, 44, 162, 163] Система

CAN/NHPI была использована в аэробном окислении ароматических спиртов, [304] амидировании алканов и алкиларенов по Риттеру, [305] бензильном оксинитровании [306] и оксиимидировании. [181]

В настоящей работе система на основе *N*-гидроксифталимида и церий (IV) аммоний нитрата впервые использована для контролируемой селективной радикальной дифункционализации алкенов. Нами было установлено, что в реакции винильных субстратов **30a-j**, **31**, **32** с NHPI **2a** и церий (IV) аммоний нитратом могут быть селективно получены оксинитро-оксифталимиды **33a-h** и диоксифталимиды **34a, c, d, i, j** (Схема 12).

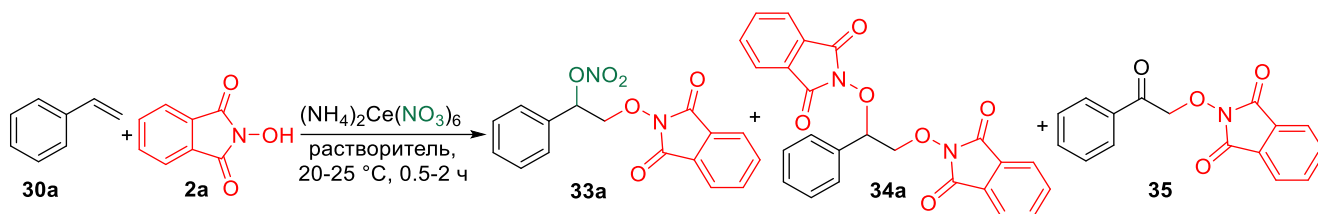
**Схема 12.** Радикальное диоксигенирование стиролов **30a-j** и непредельных сложных эфиров **31**, **32** под действием системы NHPI **2a**/CAN.



Особенностью предложенного подхода является возможность управления селективностью реакции, которая зависит от условий ее проведения. Созданная нами стратегия открывает прямой путь к двум различным типам продуктов, получаемых в одну стадию из виниларенов или неароматических винильных субстратов.

Первым этапом исследования стала оптимизация условий модельной реакции диоксигенирования стирола **30a** под действием *N*-гидроксифталимида **2a** и CAN (Таблица 8).

**Таблица 8.** Влияние условий на выход продуктов **33а**, **34а** и **35** реакции стирола **30а** с системой *N*-гидроксифталимид **2а** / церий (IV) аммоний нитрат. <sup>a</sup>



№	Мольное соотношение <b>30a/2a</b> (моль/моль)	Мольное соотношение CAN/ <b>2a</b> (моль/моль)	Растворитель	Время, ч	Выход <b>33a</b> , % <sup>b</sup>	Выход <b>34a</b> , % <sup>b</sup>	Выход <b>35</b> , % <sup>b</sup>
1	2	3	MeCN	2	26 (14)	47	<5
2 <sup>c</sup>	2	3	MeCN	2	40 (29)	15	12
3 <sup>c</sup>	2	2	MeCN	2	41 (31)	9	16
4 <sup>c</sup>	1	3	MeCN	2	30	10	13
5 <sup>c</sup>	1	2	MeCN	2	27	7	20
6 <sup>c,d</sup>	2	2	MeCN	2	55 (45)	10	<5
7	2	3	AcOH	2	10	46	8
8	2	3	ацетон	2	9	65	<5
9	2	3	MeOH	2	5	53 (42)	<5
10	0.5	1	MeOH	2	<5	56	<5
11	0.5	1	MeOH	0.5	<5	53	<5
12	0.5	1.5	MeOH	0.5	<5	74 (65)	<5
13	2	3	EtOAc/H <sub>2</sub> O (2:1)	0.5	<5	68	<5
14	2	3	PhMe/H <sub>2</sub> O (2:1)	0.5	<5	61	<5
15	2	3	DCE/H <sub>2</sub> O (2:1)	0.5	<5	68	<5
16	2	3	AcOH/H <sub>2</sub> O (2:1)	0.5	14	53	<5
17	2	3	MeCN/H <sub>2</sub> O (2:1)	0.5	12	66	<5
18	2	3	1,4-диоксан	2	10	32	21
19 <sup>e</sup>	2	3	1,4-диоксан	2	<5	5	32 (20)
20 <sup>e</sup>	2	3	MeCN	2	19	8	28

<sup>a</sup> **Общие условия реакции:** к перемешиваемой в атмосфере воздуха при 20-25 °С смеси стирола **30а** (52-208 мг, 0.5-2.0 ммоль), *N*-гидроксифталимиды **2а** (163 мг, 1.0 ммоль) и растворителя (5 мл; в опытах со смесью растворителей объемное соотношение указано в скобках) в течение 10 с

прибавляли CAN (548-1644 мг, 1.0-3.0 ммоль), после чего смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 0.5-2 ч.

<sup>b</sup> Выходы **33a**, **34a** и **35** определены по <sup>1</sup>H ЯМР с использованием *n*-метоксиацетофенона в качестве внутреннего стандарта; в опытах 1-3, 6, 9, 12 и 19 выходы на выделенный продукт в расчете на NHPI **2a** указаны в скобках.

<sup>c</sup> Раствор *N*-гидроксифталимида **2a** в MeCN (15 мл) прикапывали в течении 30 мин к смеси стирола **30a** и CAN в MeCN (3 мл), после чего смесь перемешивали в течение 1.5 ч.

<sup>d</sup> При 0 °С, в атмосфере аргона.

<sup>e</sup> В атмосфере O<sub>2</sub>.

В эксперименте с использованием мольного соотношения стирол **30a**:NHPI **2a**:CAN = 2:1:3 (Таблица 8, опыт 1, в MeCN) диоксифталимид **34a** был получен в качестве основного продукта с выходом 47% наряду с большим количеством **33a** (выход 26%). Целью наших дальнейших исследований был поиск оптимальных условий для селективного синтеза продуктов **33a** и **34a**.

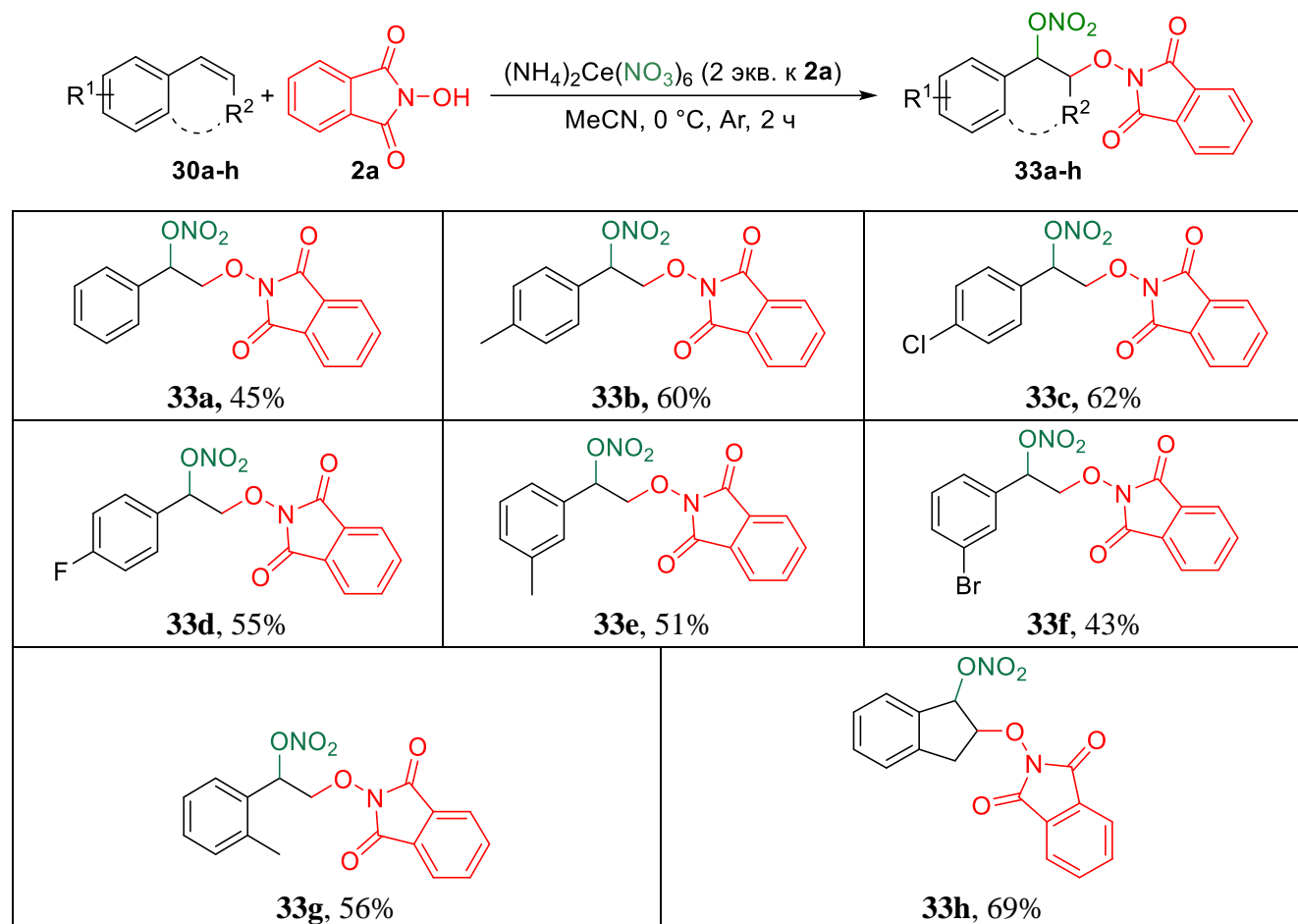
Влияние реакционных параметров на выход нитрата **33a** было изучено в опытах 2-6. С целью понизить количество образующегося диоксифталимида **34a** раствор *N*-гидроксифталимида **2a** прикапывали к смеси стирола **30a** и CAN в MeCN. Медленное прибавление *N*-гидроксифталимида позволило повысить выход **33a** до 40% (Таблица 8, опыт 2). Мольное соотношение стирола **30a**, *N*-гидроксифталимида **2a** и CAN оптимизировалось в опытах 3-6. Оптимальным мольным соотношением **30a**, **2a** и CAN, позволяющим получать продукт **33a** с выходом 41%, является 2:1:2 (Таблица 8, опыт 3). В этих условиях выход побочных продуктов составлял 9% для **34a** и 16% для **35**. Проведение реакции в инертной атмосфере при 0 °С позволило практически полностью избежать образования побочных продуктов **34a** и **35**, и таким образом выход нитрата **33a** достиг 55% (Таблица 8, опыт 6).

При использовании AcOH, ацетона или MeOH (Таблица 8, опыты 7-12), а также двухкомпонентных смесей растворителей (EtOAc, PhMe, DCM, AcOH и MeCN в смеси с H<sub>2</sub>O, Таблица 8, опыты 13-17) при мольном соотношении стирол **30a**:NHPI **2a**:CAN = 2:1:3 основным направлением реакции было двойное присоединение *N*-гидроксифталимида **2a** по связи C=C стирола **30a** с образованием диоксиимида **34a**. Наибольший выход (74%) **34a** был достигнут при проведении реакции в MeOH при мольном соотношении **30a**, NHPI **2a** и CAN 0.5:1:1.5 (Таблица 8, опыт 12). В реакции стирола **30a** с *N*-гидроксифталимидом **2a** в 1,4-диоксане (Таблица 8, опыты 18 и 19) кето-оксиимид **35** наблюдался как один из основных продуктов. В реакциях в 1,4-диоксане и MeCN, проведенных в атмосфере кислорода (Таблица 8, опыты 19 и 20) выход **35** составил 28-32%.



С целью изучения границ применимости разработанного подхода виниларены **30a-h** были вовлечены в реакцию с системой NHPI **2a**/CAN в оптимизированных условиях для синтеза **33a** (Таблица 8, опыт 6) с получением нитратов **33a-h** с выходами от 43% до 69% (Таблица 9).

**Таблица 9.** Синтез нитратов **33a-h** из виниларенов **30a-h** и *N*-гидроксифталимида **2a** под действием церий (IV) аммоний нитрата.<sup>a,b</sup>



<sup>a</sup> **Общие условия реакции:** к перемешиваемой в атмосфере аргона при 0 °С смеси виниларена **30a-h** (208-366 мг, 0.5-2.0 ммоль), CAN (1096 мг, 2.0 ммоль) и MeCN (3 мл) прикапывали раствор *N*-гидроксифталимида **2a** (163 мг, 1.0 ммоль) в MeCN (15 мл) в течение 30 мин, после чего смесь перемешивали при 0 °С в течение 1.5 ч.

<sup>b</sup> Выход на выделенный продукт в расчете на *N*-гидроксифталимид **2a**.

Полученные результаты показывают, что реакция имеет общий характер и успешно проходит со стиrolами, имеющими в ароматическом кольце как электроноакцепторные заместители – Cl (**33c**, 62%), F (**33d**, 55%) и Br (**33f**, 43%), так и умеренно донорную метильную группу (**33b,e,g**, 51-60%). Реакция с инденом **30h** дает продукт **33h** с выходом 69%.

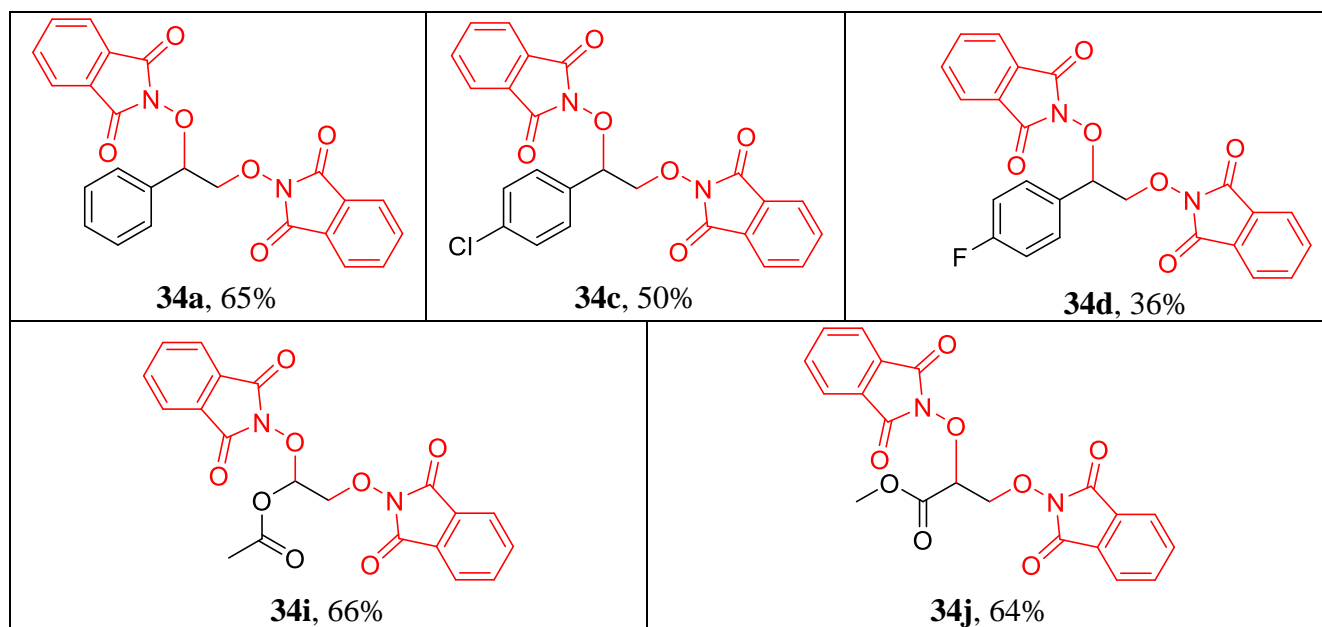
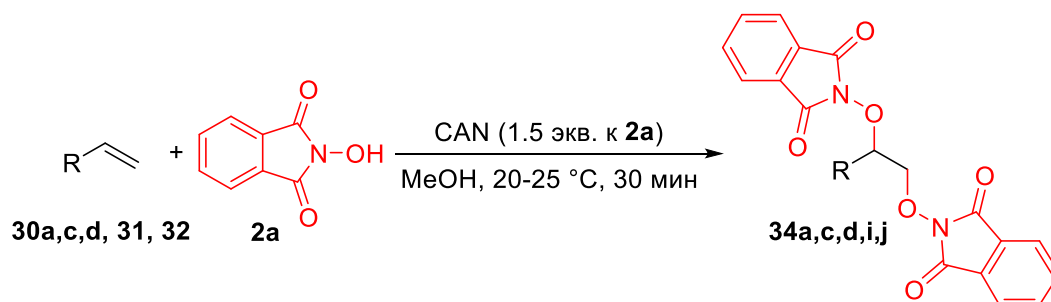
Введение в реакцию алкенов с аллильным фрагментом, например, 1-гексена или аллилбензола, приводило к образованию сложной смеси продуктов. Низкая селективность

процесса в случае использования этих субстратов обусловлена побочными реакциями окисления аллильного метиленового фрагмента. [293]

С применением оптимальных условий для синтеза **34a** (Таблица 8, опыт 12), диоксиимиды **34a,c,d,i,j** были получены с выходами от 36% до 65% (Таблица 10).

**Таблица 10.** Диоксиимидирование стиролов **30a,c,d** и эфиров **31, 32**

*N*-гидроксифталиимидом **2a** под действием CAN.<sup>a,b</sup>



<sup>a</sup> **Общие условия реакции:** к перемешиваемой в атмосфере воздуха при 20-25 °С смеси винильного субстрата **30a,c,d, 31, 32** (43-70 мг, 0.5 ммоль), *N*-гидроксифталиимида **2a** (163 мг, 1.0 ммоль) и MeCN (3 мл) в течение 10 с прибавляли CAN (822 мг, 1.5 ммоль), после чего смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 30 мин.

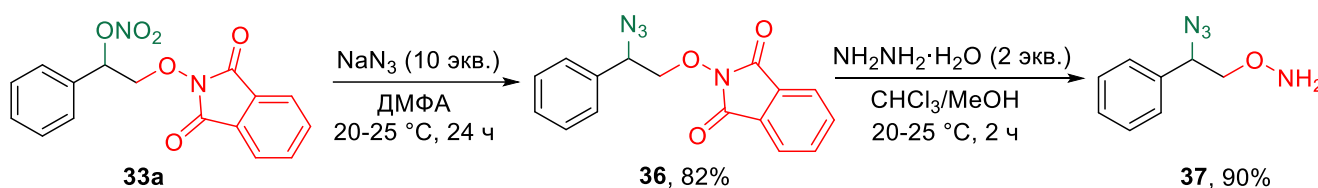
<sup>b</sup> Выход на выделенный продукт в расчете на *N*-гидроксифталиимид **2a**.

Нами было обнаружено, что круг применимых субстратов не ограничивается виниларенами. Так, диоксифталиимиды **34i** и **34j** были получены с выходами 66% и 64% из винилацетата **31** и метилакрилата **32**, соответственно. Интересно, что в реакции винилацетата **31** или метилакрилата **32** с *N*-гидроксифталиимидом **2a** и CAN в оптимальных условиях для синтеза

нитратов **33a** (Таблица 8, опыт 6) не происходит оксинитрования-оксиимидирования, и были выделены только диоксиимиды **34i** и **34j** с выходами 78% и 35%, соответственно.

Синтетическое применение полученных продуктов двойной функционализации стиролов мы показали на примере превращений нитрата **33a**: нуклеофильным замещением оксинитро-группы на азид-анион мы получили азид **36** (выход 82%); при дальнейшем снятии фталевой защиты был получен *O*-гидроксиламин **37** с выходом 90% (Схема 13).

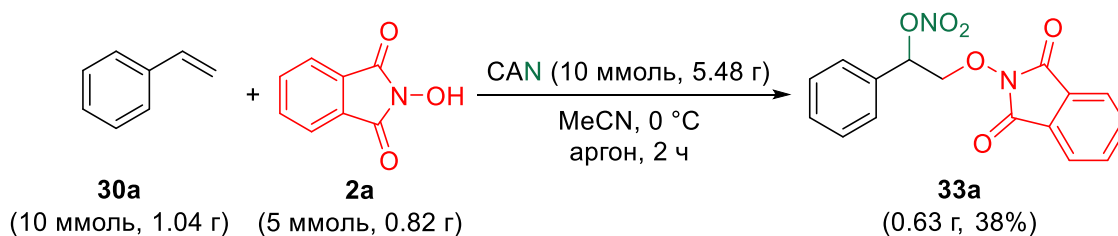
Схема 13. Синтетическое применение продукта **33a**.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Выходы на выделенный продукт.

Возможность масштабирования разработанного метода мы продемонстрировали синтезом нитрата **33a** с использованием 10 ммоль стирола **30a** и 5 ммоль *N*-гидроксифталимида **2a** (Схема 14). В оптимальных условиях желаемый продукт был получен с выходом 38%.

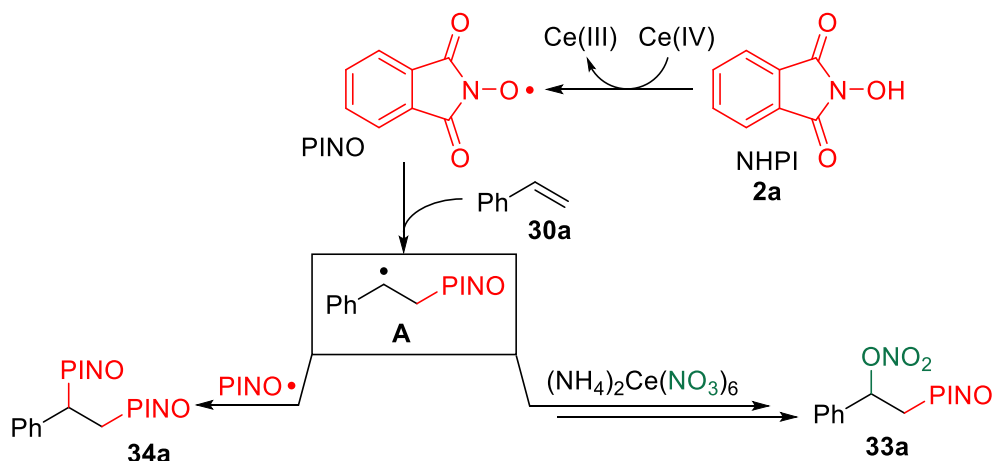
Схема 14. Масштабирование синтеза соединения **33a**.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Выход после перекристаллизации из смеси DCM/гексан (1:1 об.).

На основании литературных данных о взаимодействии *N*-гидроксифталимида **2a** с CAN [181] и присоединении образующегося *O*-центрированного *N*-оксильного радикала к стиролам, [222] мы предложили механизм взаимодействия стиролов с *N*-гидроксифталимидом и церий (IV) аммоний нитратом (Схема 15).

**Схема 15.** Механизм окислительной дифункционализации стирола **30a** под действием *N*-гидроксифталимида **2a** и церий (IV) аммоний нитрата.



На первой стадии *N*-гидроксифталимид ( $\text{NHPI}$ ) **2a** окисляется под действием  $\text{Ce(IV)}$  с образованием фталимид-*N*-оксильного радикала ( $\text{PINO}$ ), который присоединяется к терминальному атому углерода двойной связи  $\text{C}=\text{C}$  стирола **30a** с образованием бензильного радикала **A**, который может подвергаться дальнейшим превращениям, зависящим от растворителя, температуры и порядка прибавления реагентов. В присутствии большого количества  $\text{NHPI}$  **2a** в растворе  $\text{PINO}$ -радикал генерируется наиболее эффективно, вследствие этого происходит перехват интермедиата **A** фталимид-*N*-оксильным радикалом с образованием продукта **34a**. В случае медленного прибавления  $\text{NHPI}$  к смеси стирола **30a** и  $\text{CAN}$ , концентрация  $\text{PINO}$  низка и радикал **A** подвергается окислению под действием церий (IV) аммоний нитрата, при этом образуется нитрат **33a**. [222]

### Заключение

В результате работы, проделанной в рамках диссертационного исследования, был создан гибкий и универсальный подход к дифункционализации алкенов с использованием системы церий (IV) аммоний нитрат/*N*-гидроксифталимид. В зависимости от условий проведения реакции, таких как природа растворителя, мольное соотношение исходных реагентов и температура, нами были синтезированы вицинальные оксинитро-оксифталимиды и диоксифталимиды. Помимо виниларенов, электрононасыщенные и электронодефицитные винилсодержащие субстраты, такие как винилацетат и метилакрилат успешно вступают в реакцию с системой  $\text{NHPI/CAN}$  с селективным образованием нескольких типов продуктов.

Строение полученных соединений подтверждено методами  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии ЯМР, элементного анализа, масс-спектрометрии высокого разрешения с ионизацией электроспреем, ИК-спектроскопии.

Предложенный механизм включает образование фталимид-*N*-оксильного радикала, его присоединение к терминальному атому углерода двойной C=C связи алкена с образованием C-центрированного радикала, превращения которого по ионному или радикальному пути определяют структуру образующегося продукта.

### 3.4 Окислительное иодо-оксиимидирование связи C=C с использованием *N*-гидроксиимидов

Среди описанных в литературе методов радикальной межмолекулярной дифункционализации алкенов с помощью имид-*N*-оксильных радикалов, не существует примеров образования связи C-галоген, несмотря на широкое использование органогалогенидов в органическом синтезе. В ряду органогалогенидов, наиболее реакционноспособными и универсальными являются иодиды. [307] Атом иода в органических молекулах является хорошей уходящей группы, открывающей возможности для дальнейших превращений.

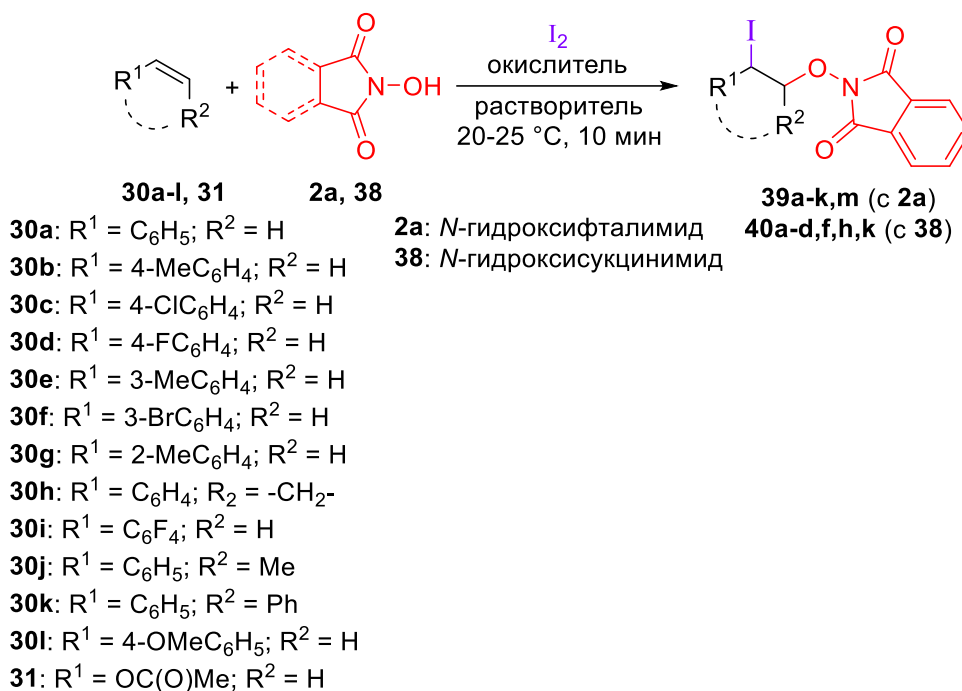
За несколько десятилетий был опубликован ряд работ по электрофильному иодированию связей C=C иодсодержащими окислительными системами с присоединением различных нуклеофилов, и все эти процессы имеют общий механизм и одинаковую региоселективность, подчиняющуюся правилу Марковникова.

Одной из наших задач стало введение иода в процессы радикальной дифункционализации стиролов с помощью имид-*N*-оксильных радикалов. Мы предположили, что использование свободнорадикального подхода позволит достичь противоположной («антимарковниковской») региоселективности присоединения к двойной связи, недоступной при использовании известных методов.

Однако, вовлечение иода в радикальные реакции функционализации стиролов осложняется тем, что ненасыщенные соединения легко подвергаются электрофильному иодированию с присоединением стороннего нуклеофила. [308, 309] К тому же, окислители, используемые для получения *N*-оксильных радикалов, в частности соединения металлов переменной валентности, гипервалентного иода и пероксиды, в присутствии иода генерируют электрофильные иодирующие частицы. [310-323]

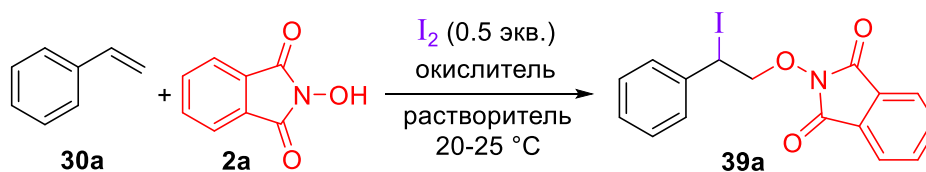
В настоящей работе впервые осуществлена окислительная дифункционализация виниларенов **30a-k** и винилацетата **31** *N*-гидроксифталимидом **2a** и *N*-гидроксиукцинимидом **38** с образованием иодо-оксиимидов **39a-k,m**, **40a-d,f,h,k** (Схема 16).

**Схема 16.** Иодо-оксиимидирование винильных субстратов **30a-l, 31**  
с образованием продуктов **39a-k,m, 40a-d,f,h,k**.



Особенностью обнаруженного процесса является «антимарковниковская» региоселективность образования связей С-О и С-І, которая становится возможной при радикальном пути присоединения. Иодо-оксиимидирование виниларенов были изучено на модельной реакции стирола **30a** с *N*-гидроксифталимидом **2a** с образованием продукта **39a**. В процессе оптимизации варьировалась природа окислителя, источника иода и растворителя, а также время проведения реакции (Таблица 11).

**Таблица 11.** Оптимизация условий синтеза иодо-оксиимидированного продукта **39a**  
из стирола **30a** и *N*-гидроксифталимидом **2a**.<sup>a</sup>



Опыт	Окислитель (моль на моль <b>30a</b> )	Растворитель	Время	Выход <b>39a</b> , % <sup>b</sup>
1	PhI(OAc) <sub>2</sub> (0.6)	DCM	5 мин	63
2	PhI(OAc) <sub>2</sub> (0.6)	DCM	10 мин	90
3	PhI(OAc) <sub>2</sub> (0.6)	DCM	24 ч	84
4	PhI(OAc) <sub>2</sub> (1.5)	DCM	10 мин	73

5	PhI(OAc) <sub>2</sub> (0.6)	MeCN	10 мин	73
6	PhI(OAc) <sub>2</sub> (0.6)	AcOH	10 мин	65
7	PhI(OAc) <sub>2</sub> (0.6)	PhMe	10 мин	84
8	PhI(OAc) <sub>2</sub> (2)	DCM	10 мин	7
9	PhI(OAc) <sub>2</sub> (2)	DCM	10 мин	52
10	PhI(OCOCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (0.6)	DCM	10 мин	31
11	IBX (1.0)	DCM	24 ч	54
12	IBX (0.3)	DCM	24 ч	32
13	DMP (0.6)	DCM	30 мин	52
14	DMP (0.3)	DCM	30 мин	52
15	Oxone (2)	DCM/H <sub>2</sub> O (2:1)	4 ч	44
16	2-иодбензойная кислота (0.1); Oxone (2)	DCM/H <sub>2</sub> O (2:1)	4 ч	44
17	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (2)	DCM	12 ч	-
18	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (2)	MeCN	12 ч	-
19	<i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (2)	AcOH	12 ч	-
20	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NI (0.1); <i>t</i> -BuOOH (70% водн.) (2)	MeCN	12 ч	-
21	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (1.5)	DCM/H <sub>2</sub> O (2:1)	12 ч	5
22	DDQ (2)	MeCN	30 мин	5

<sup>a</sup> **Общие условия реакции:** к перемешиваемой в атмосфере воздуха при 20-25 °С смеси стирола **30a** (104 мг, 1.0 ммоль), *N*-гидроксифталимида **2a** (163 мг, 1.0 ммоль), I<sub>2</sub> (127 мг, 0.5 ммоль) и растворителя (6 мл) в течение 10 с прибавляли окислитель (84-948 мг, 0.6-3.0 ммоль), после чего смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 5 мин-24 ч. В опыте 8 NaI·2H<sub>2</sub>O (186 мг, 1.0 ммоль) использовали вместо I<sub>2</sub>. В опыте 9 TBAI (369 мг, 1.0 ммоль) использовали вместо I<sub>2</sub>. В опыте 16 спустя 30 с после добавления 2-иодбензойной кислоты (12 мг, 0.05 ммоль) в течение 30 с добавляли Oxone (308 мг, 2.0 ммоль). В опыте 20 спустя 30 с после добавления TBAI (16 мг, 0.05 ммоль) в течение 30 с добавляли *t*-BuOOH (257 мг, 2.0 ммоль, 70% водн.). В опытах со смесью растворителей объемное соотношение указано в скобках.

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

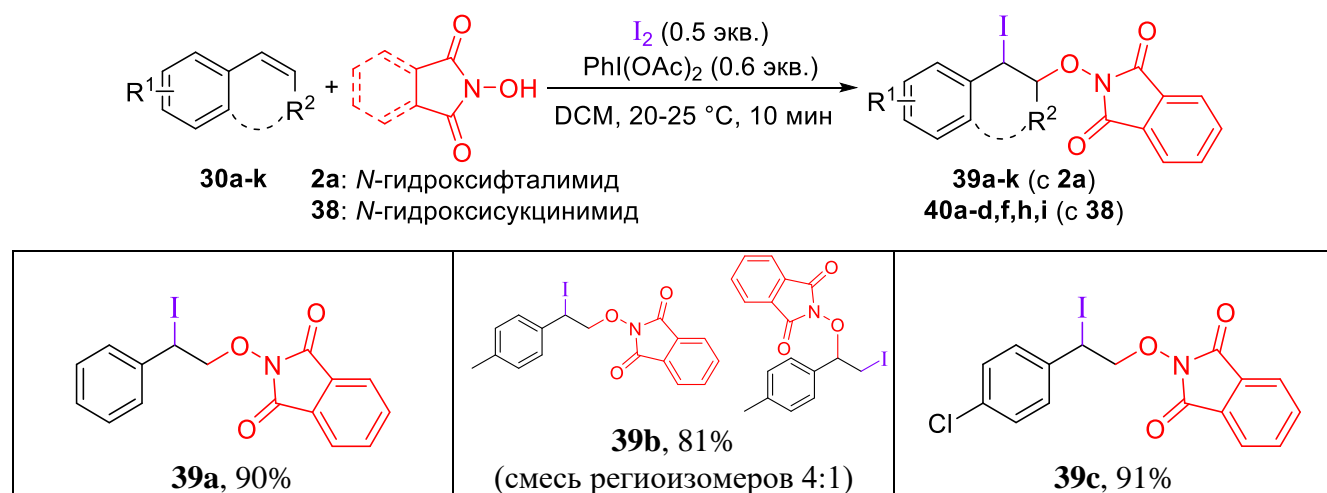
Установлено, что реакция иодо-оксимидирования имеет общий характер; продукт **39a** образуется при использовании различных соединений гипервалентного иода (Таблица 11, опыты 1-14) и Oxone (Таблица 11, опыты 15-16) в качестве окислителя. Наилучший выход продукта **39a** (90%) был получен с применением PhI(OAc)<sub>2</sub> (Таблица 11, опыт 2). Другие иодсодержащие

окислители –  $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$  (Таблица 11, опыт 10, выход 31%), 2-иодоксобензойная кислота (IBX) (Таблица 11, опыты 11-12, выход 32-54%), реагент Десса-Мартина (DMP) (Таблица 11, опыты 13-14, выход 52%) – показали меньшую эффективность в исследуемом процессе. Перекисные окислители, такие как *t*-BuOOH, система *n*-Bu<sub>4</sub>I/*t*-BuOOH, [183] (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, а также дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) оказались неэффективными в этом превращении (Таблица 11, опыты 17-22). Удовлетворительный выход **39a** (44%) был достигнут с Охоне (Таблица 11, опыт 15). Добавление каталитических количеств 2-иодбензойной кислоты, которая, согласно литературным данным, [324] в присутствии Охоне образует соединения гипервалентного иода, не привело к увеличению выхода **39a** (Таблица 11, опыт 16).

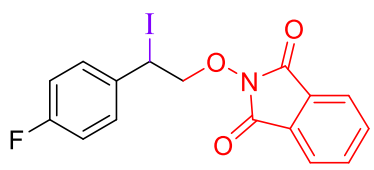
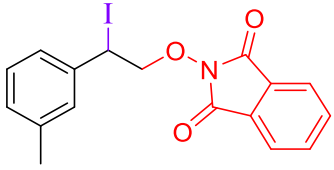
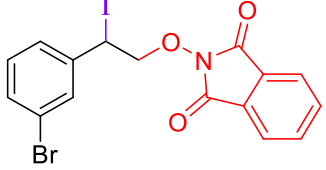
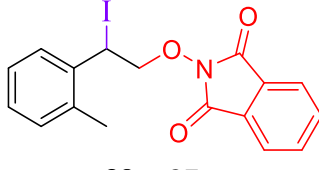
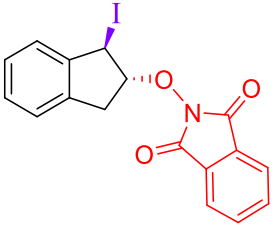
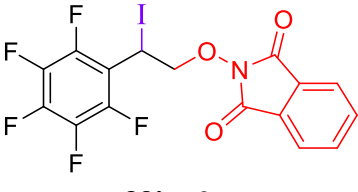
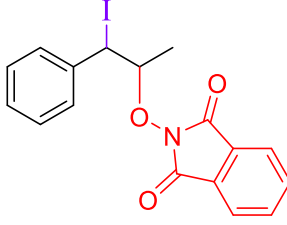
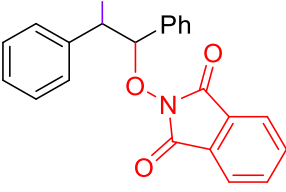
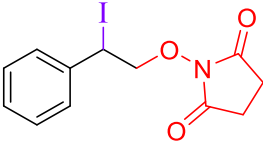
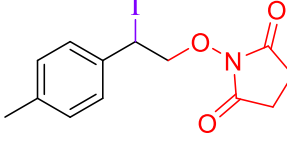
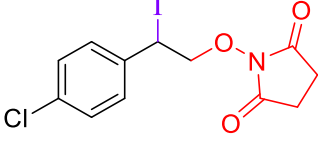
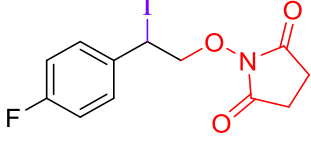
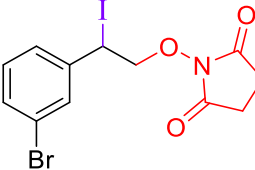
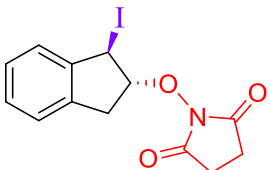
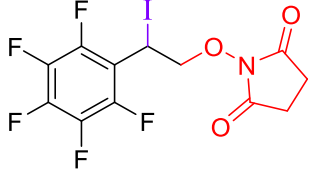
DCM оказался наилучшим растворителем для проведения реакции, проведение иодо-оксиимидирования в других растворителях приводило к снижению выхода продукта **39a** (Таблица 11, опыты 5-7). Повышение стартового количества  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  с 0.6 экв. до 1.5 экв. по отношению к NHPI **2a** (Таблица 11, опыт 4) снижало выход **39a** на 17%. Установлено, что оптимальное время реакции составляет 10 мин, при проведении реакции в течение 5 мин вызывало значительное падения выхода целевого продукта продукта (Таблица 11, опыт 1, 63% против 90%), а проведение реакции в течение 24 ч не приводило к повышению выхода целевого продукта (Таблица 11, опыт 3, 84% против 90% при 10 мин). Возможность введения в реакцию иодидов (NaI и TBAI) в качестве источника иода была показана в опытах 8 и 9, однако в этих случаях достигнутый выход продукта **39a** был ниже, чем при использовании молекулярного иода.

В оптимизированных реакционных условиях (Таблица 11, опыт 2) нами было осуществлено иодо-оксиимидирование виниларенов **30a-k** с целью изучения границ применимости разработанного метода (Таблица 12).

**Таблица 12.** Иодо-оксиимидирование виниларенов **30a-k** системой NHPI **2a** / I<sub>2</sub> /  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ .<sup>a,b</sup>





 <p><b>39d</b>, 77%</p>	 <p><b>39e</b>, 85%</p>	 <p><b>39f</b>, 79%</p>
 <p><b>39g</b>, 87%</p>	 <p><b>39h</b>, 79%</p>	 <p><b>39i</b>, 63%</p>
 <p><b>39j</b>, 51% (смесь диастереомеров 1:1)</p>	 <p><b>39k</b>, 83% (смесь диастереомеров 1.8:1)</p>	 <p><b>40a</b>, 67%</p>
 <p><b>40b</b>, 39%</p>	 <p><b>40c</b>, 61%</p>	 <p><b>40d</b>, 63%</p>
 <p><b>40f</b>, 34%</p>	 <p><b>40h</b>, 60%</p>	 <p><b>40i</b>, 60%</p>

<sup>a</sup> **Общие условия реакции:** к перемешиваемой в атмосфере воздуха при 20-25 °С смеси виниларена **30a-k** (104-194 мг, 1.0 ммоль), *N*-гидроксиимида **2a**, **38** (116-163 мг, 1.0 ммоль), I<sub>2</sub> (127 мг, 0.5 ммоль) и DCM (6 мл) в течение 10 с прибавляли PhI(OAc)<sub>2</sub> (194 мг, 0.6 ммоль), после чего смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 10 мин.

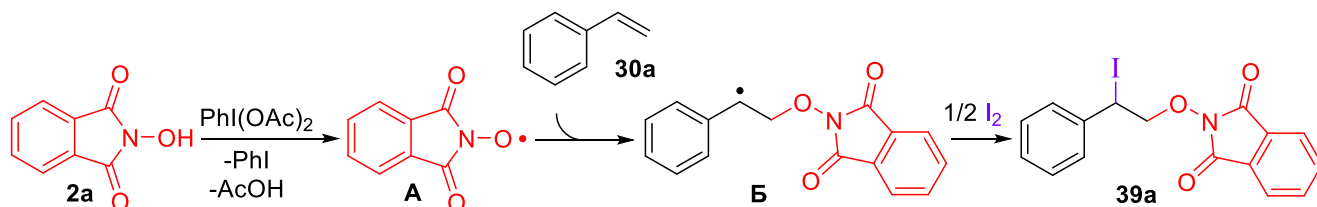
<sup>b</sup> Выход на выделенный продукт.

Реакция иодо-оксиимицирования успешно протекает со стиrolами, содержащими в своей структуре как электроноакцепторные заместители (Cl, F, Br; продукты **39c,d,f,i**, **40c,d,f,i**) (выходы 34-91%), так и донорную метильную группу (продукты **39b,e,g**, **40b**) (выход 39-85%). В реакции с 4-метилстиролом была получена хроматографически неразделимая смесь двух

региоизомеров («марковниковский» и «антимарковниковский продукты») в соотношении 4:1 с общим выходом 81%. Хороших выходов (60-79%) удалось достичь с циклическим аналогом стирола – инденом **30h** (соединения **39h**, **40h**).  $\beta$ -замещенные стиролы ( $\beta$ -метилстирол **30j** и (*E*)-стильбен **30k**) также вступают и исследуемое превращение, давая иодо-оксиимиды **39j** (выход 51%) и **40k** (выход 83%). Реакция NHPI **2a** с 4-метоксистиролом **30l** в стандартных условиях приводила к сложной смеси продуктов, предположительно, из-за повышенной склонности субстрата к электрофильному присоединению иода. Помимо *N*-гидроксифталимида **2a** в реакцию успешно введен *N*-гидроксисукцинимид **38**; с его использованием были получены иодо-оксиимиды **40b-d,f,h,i** с выходами в среднем на 20-40% меньше, чем с *N*-гидроксифталимидом **2a** в случае тех же соответствующих стиролов.

Основываясь на литературных данных, описывающих образование фталимид-*N*-оксильного (PINO) радикала из NHPI под действием PhI(OAc)<sub>2</sub>, [67, 182, 211, 219, 226] реакцию PINO-радикала со стиролами [49] и взаимодействие бензильных радикалов с иодом, [303, 325] мы предположили механизм реакции иодо-оксиимидирования стиролов с использованием системы NHPI / I<sub>2</sub> / PhI(OAc)<sub>2</sub> (Схема 17).

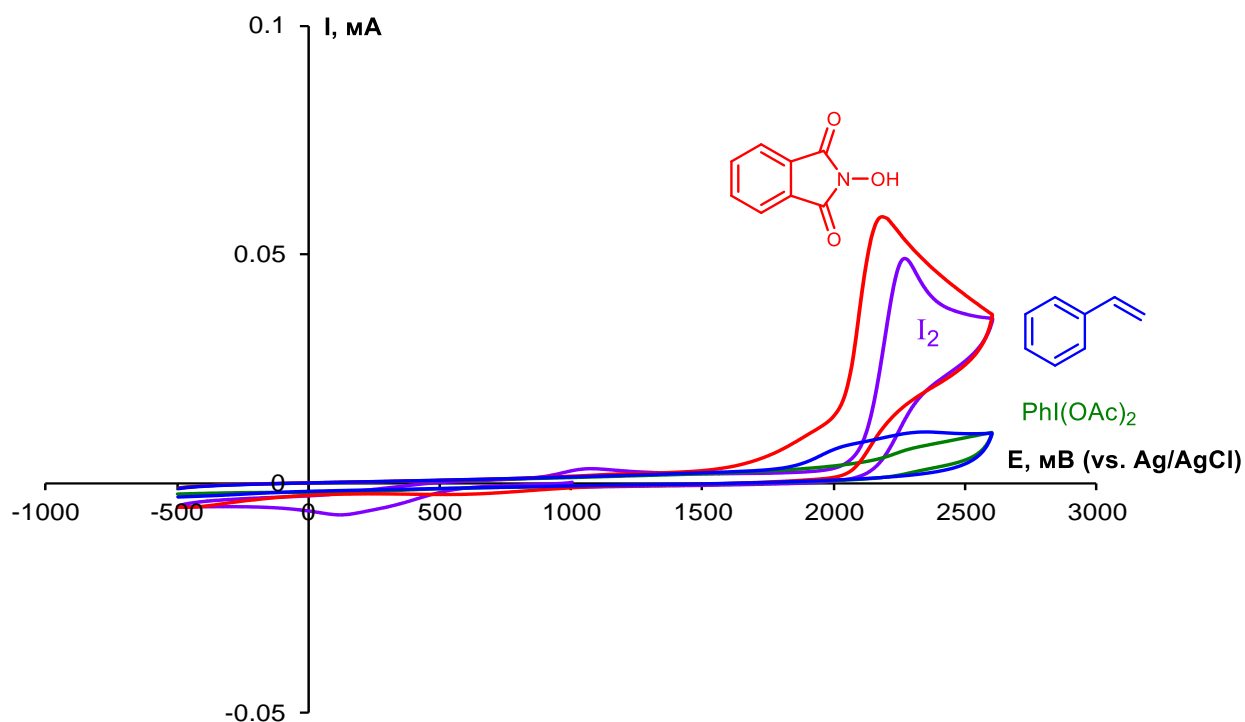
**Схема 17.** Предполагаемый механизм иодо-оксиимидирования стирола **30a** под действием системы NHPI / I<sub>2</sub> / PhI(OAc)<sub>2</sub> с образованием продукта **39a**.



На первой стадии NHPI **2a** окисляется PhI(OAc)<sub>2</sub>, давая PINO-радикал **A**. Присоединение **A** к терминальному атому углерода C=C связи стирола **30a** приводит к образованию промежуточного бензильного радикала **B**. На заключительной стадии иод перехватывает радикал **B** с образованием конечного продукта **39a**.

Для более детального понимания предполагаемого механизма реакции нами был осуществлен ряд ЦВА-экспериментов. DCM оказался неприменим в качестве растворителя из-за плохой растворимости NHPI, поэтому было решено использовать MeCN. Тетрафторборат тетрабутиламмония (*n*-Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>), который не может быть окислен в подобранных экспериментальных условиях, [326] был выбран в роли вспомогательного электролита. Циклические вольтамперограммы стирола **30a**, NHPI **2a**, I<sub>2</sub> и PhI(OAc)<sub>2</sub> в MeCN представлены на Рисунке 4.

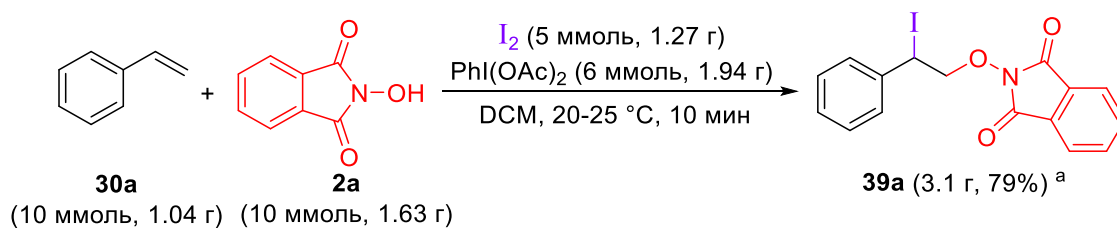
**Рисунок 4.** ЦВА кривые 0.04 М стирола **30a** (синяя кривая), 0.04 М NHPI **2a** (красная кривая), 0.02 М I<sub>2</sub> (фиолетовая кривая) и 0.02 М PhI(OAc)<sub>2</sub> (зеленая кривая) в 0.1 М *n*-Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>/MeCN при скорости развертки потенциала 100 мВ/с и 298 К (рабочий электрод – стеклоуглерод).



Пик окисления NHPI наблюдался при +2.18 В, в то время как иод окисляется при немного большем потенциале (+2.27 В), пик окисления стирола выражен неявно. Следовательно, можно сделать вывод, что в условиях эксперимента окисление NHPI превалирует над окислением иода, что приводит к наблюдаемой региоселективности. Вклад окисления стирола, как и PhI(OAc)<sub>2</sub> в общий процесс маловероятен.

Применимость разработанного метода для синтеза в граммовом масштабе была продемонстрирована получением иодо-оксиимида **39a** (3.1 г, 79%) без проведения колоночной хроматографии (Схема 18).

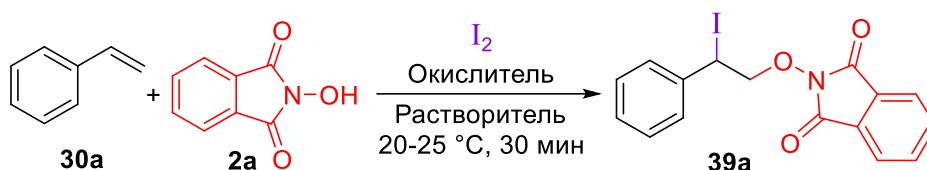
**Схема 18.** Граммовый синтез иодо-оксиимида **39a**.



<sup>a</sup> Выход после перекристаллизации из смеси DCM/гексан (1:1 об.).

При более детальном изучении процессов с участием непредельных соединений и имид-*N*-оксильных радикалов нами было установлено, что реакция стиролов с иодом в присутствии *N*-гидроксифталимида и церий (IV) аммоний нитрата также приводит к образованию иодо-оксиимидов. Влияние природы растворителя и окислителя на выход иодо-оксиимида **39a** было изучено на модельной реакции стирола **30a** с иодом под действием *N*-гидроксифталимида **2a** и окислителя (Таблица 13).

**Таблица 13.** Поиск оптимальных условий иодо-оксиимидирования стирола **30a** под действием *N*-гидроксифталимида **2a**, иода и CAN с образованием продукта **39a**.<sup>a</sup>



Опыт	Окислитель (моль на моль <b>2a</b> )	Растворитель	Выход <b>39a</b> , % <sup>b</sup>
1	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ (1.5)	MeOH	14
2	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ (1.5)	MeCN	42
3	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ (1.5)	DCM	11
4	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ (1.5)	H <sub>2</sub> O	27
5	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ (1.5)	MeCN/H <sub>2</sub> O (2:1)	32
6	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ (1.5)	DCM/H <sub>2</sub> O (2:1)	70
7	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ (1.2)	DCM/H <sub>2</sub> O (2:1)	64
8	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ (3)	DCM/H <sub>2</sub> O (2:1)	71
9	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ (3)	DCM/H <sub>2</sub> O (2:1)	70
10	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ (3)	DCM/H <sub>2</sub> O (2:1)	48
11	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ (1.5)	DCM/H <sub>2</sub> O (2:1)	86
12	$(NH_4)_4Ce(SO_4)_4 \cdot 2H_2O$ (1.5)	DCM/H <sub>2</sub> O (2:1)	66
13	$Ce(SO_4)_2$ (1.5)	DCM/H <sub>2</sub> O (2:1)	60
14	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ (0.1); KBrO <sub>3</sub> (1.0)	DCM/H <sub>2</sub> O (2:1)	10
15	$(NH_4)_4Ce(SO_4)_4 \cdot 2H_2O$ (0.05); [Ag(bipy) <sub>2</sub> ]S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (0.1); $(NH_4)_2S_2O_8$ (3)	DCM/H <sub>2</sub> O (2:1)	43
16	$Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ (1.5)	AcOH	65
17	$Fe(ClO_4)_3 \cdot 8H_2O$ (1.5)	MeCN	13

18	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ·8H <sub>2</sub> O (1.5)	DCM/H <sub>2</sub> O (2:1)	-
19	Pb(OAc) <sub>4</sub> (0.6)	DCM	34

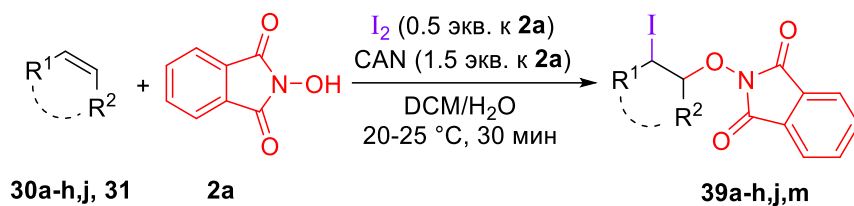
<sup>a</sup> **Общие условия реакции:** к перемешиваемой в атмосфере воздуха при 20-25 °С смеси стирола **30a** (104 мг, 1.0 ммоль), *N*-гидроксифталимида **2a** (163 мг, 1.0 ммоль), I<sub>2</sub> (127 мг, 0.5 ммоль) и растворителя (6 мл) в течение 10 с прибавляли окислитель (266-1644 мг, 0.6-3.0 ммоль), после чего смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 5 мин-24 ч. В опытах 8-10 NaI·2H<sub>2</sub>O, TBAI или NH<sub>4</sub>I (145-369 мг, 1.0 ммоль) использовали вместо I<sub>2</sub>. В опыте 11 использовалось 2.0 ммоль (208 мг) стирола **30a**. В опытах со смесью растворителей объемное соотношение указано в скобках. В опыте 14 время реакции 1 ч. В опыте 15 время реакции 2 ч.

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

Обнаружено, что результат процесса во многом зависит от природы растворителя. Так, проведение реакции в MeOH, MeCN, DCM, H<sub>2</sub>O или смеси MeCN/H<sub>2</sub>O (Таблица 13, опыты 1-5) приводило к образованию продукта **39a** с невысоким выходом (11-42%). Применение двухфазной системы DCM/H<sub>2</sub>O позволило повысить выход продукта **39a** до 70% (Таблица 13, опыт 6). С использованием в качестве растворителя смеси DCM/H<sub>2</sub>O были оптимизированы мольное соотношение исходных реагентов и источник иода (Таблица 13, опыты 7-11). Оптимальным мольным отношением CAN к NHPI **2a** является 1.5; реакция с 1.2 мольными эквивалентами CAN (Таблица 13, опыт 7) приводила к образованию продукта **39a** с меньшими выходами (64% против 70% с 1.5 экв. CAN). С добавлением NaI·2H<sub>2</sub>O, TBAI или NH<sub>4</sub>I в качестве источника иода (Таблица 13, опыты 8-10) продукт **39a** был получен с выходами 48-71%, но в этих случаях было необходимо использовать бóльшие количества окислителя. Увеличение мольного избытка стирола **30a** до двукратного позволило получить продукт **39a** с выходом 86% (Таблица 13, опыт 11).

Замена CAN на другие металл-содержащие окислители: (NH<sub>4</sub>)<sub>4</sub>Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> и Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O привела к снижению выхода продукта **39a** (Таблица 13, опыты 12, 13 и 16, выход **39a** 60-66%). Каталитические окислительные системы Ce(IV)/KBrO<sub>3</sub> [327] (Таблица 13, опыт 14, выход **39a** 10%) и Ce(IV)/Ag(II)/(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [328] (Таблица 14, опыт 15, выход **39a** 43%) показали недостаточную эффективность в исследованном процессе иодо-оксиимидирования стирола **30a**, а при использовании Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>·8H<sub>2</sub>O и Pb(OAc)<sub>4</sub> выход целевого продукта **39a** не превышал 34% (Таблица 13, опыты 17-19).

В оптимизированных условиях (Таблица 13, опыт 11) для синтеза **39a** получен широкий ряд иодо-оксиимидов **39a-h,j,m** с выходами от 53% до 86% в реакциях с виниларенами **30a-h,j** и винилацетатом **31** (Таблица 14).

Таблица 14. Иодо-оксиимидирование виниларенов **30a-h,j** и винилацетата **31***N*-гидроксифталиимидом **2a**, I<sub>2</sub> и CAN.<sup>a,b</sup>

 <b>39a</b> , 86%	 <b>39b</b> , 64% (смесь региоизомеров 4:1)	 <b>39c</b> , 72%
 <b>39d</b> , 70%	 <b>39e</b> , 66%	 <b>39f</b> , 71%
 <b>39g</b> , 67%	 <b>39h</b> , 62%	 <b>39j</b> , 53% (смесь диастереомеров 1:1)
 <b>39m</b> , 65%		

<sup>a</sup> **Общие условия реакции:** к перемешиваемой в атмосфере воздуха при 20-25 °С смеси винильного субстрата **30a-h,j, 31** (172-366 мг, 2.0 ммоль), *N*-гидроксифталимида **2a** (163 мг, 1.0 ммоль), I<sub>2</sub> (127 мг, 0.5 ммоль) и DCM/H<sub>2</sub>O (6 мл, 2:1 об.) в течение 10 с прибавляли CAN (822 мг, 1.5 ммоль), после чего смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 30 мин.

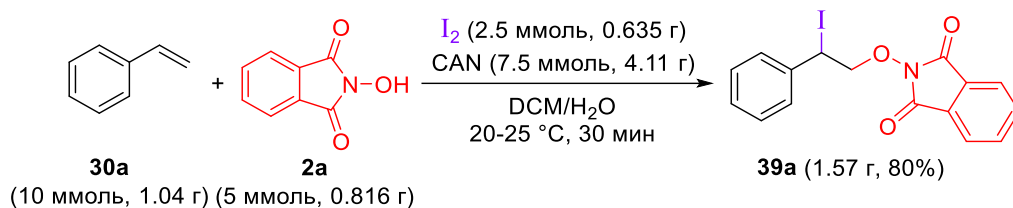
<sup>b</sup> Выход на выделенный продукт.

Реакция успешно протекает со стиrolами, содержащими в своей структуре атомы Cl, F и Br (продукты **39c,d,f**, выход 70-72%). Иодо-оксиимидирование стиrolа с метильной группой в ароматическом кольце проходит с немного меньшими выходами, продукты **39b,e,g** были получены с выходами от 64% до 67%. В реакции с инденом **30h** был получен продукт **39h** с

выходом 62%;  $\beta$ -метилстирол **30j** дает продукт **39j** (выход 53%). Винацетат **31** вступает в реакцию иодо-оксиимидирования с образованием продукта **39m** с выходом 65%.

В оптимизированных условиях с использованием 10 ммоль стирола **30a** и 5 ммоль *N*-гидроксифталимида **2a** иодо-оксиимид **39a** получен в количестве 1.57 г, что соответствует выходу 80% (Схема 19).

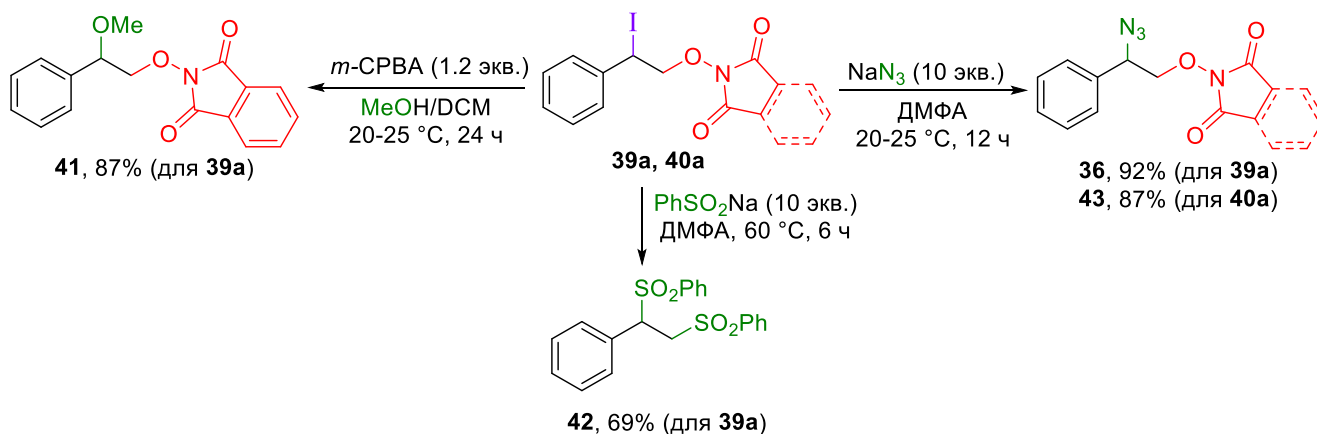
Схема 19. Граммовый синтез соединения **39a**.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Выход после перекристаллизации из смеси DCM/гексан (1:1 об.).

Синтетическая применимость синтезированных продуктов **39a** и **40a** мы продемонстрировали замещением атома иода *O*- (метанол), *S*- (фенилсульфинат) и *N*- (азид) нуклеофилами (Схема 20).

Схема 20. Синтетическое применение иодо-оксиимидов **39a** и **40a**.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Выходы на выделенный продукт.

Примечательно, что в реакции иодо-оксиимида **39a** с фенилсульфинатом натрия происходит нуклеофильное замещение как атома иода, так и оксифталимидного фрагмента с образованием вицинального дисульфона **42**.

## Заключение

В рамках диссертационного исследования нами был открыт процесс иодо-оксиимидирования различных винил-содержащих субстратов под действием *N*-гидроксиимидов и иода. Иодо-оксиимиды получены с высокими выходами (до 91%) с использованием как соединений гипервалентного иода – диацетоксиодбензола  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , 2-иодоксибензойной кислоты (IBX) и реагента Десса-Мартина (DMP), так и церий (IV) аммоний нитрата в качестве окислителя. В отличие от предыдущих исследований, в которых окислители способствуют электрофильному присоединению иода по кратной  $\text{C}=\text{C}$  связи, в обнаруженном процессе преобладает радикальное присоединение. Предполагаемый маршрут реакции начинается с атаки имид-*N*-оксильного радикала на терминальный атом углерода связи  $\text{C}=\text{C}$  алкена, что позволяет осуществить образование связей  $\text{C}-\text{O}$  и  $\text{C}-\text{I}$  с ранее недоступной «антимарковниковской» региоселективностью.



## ГЛАВА 4. Экспериментальная часть

**Спектральные приборы.** Спектры  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  ЯМР регистрировали на спектрометре *Bruker AVANCE II 300* (300.13 МГц, 75.47 МГц и 282.40 МГц, соответственно) с использованием растворителей  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMCO-}d_6$ . Спектры  $^1\text{H-}^{15}\text{N}$  НМВС ЯМР регистрировали на спектрометре *Bruker AVANCE III 400* (400.13 МГц и 40.56 МГц, соответственно) с использованием растворителя  $\text{CDCl}_3$ . Химические сдвиги приведены в м.д. по шкале  $\delta$  относительно ТМС с использованием пика растворителя в качестве внутреннего стандарта:  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$   $\delta = 7.26$  м.д.,  $\text{DMCO-}d_6$   $\delta = 2.50$  м.д.),  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$   $\delta = 77.16$  м.д.,  $\text{DMCO-}d_6$   $\delta = 39.52$  м.д.). Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали на спектрометре *Bruker maXis* с использованием ионизации распылением в электрическом поле (ESI). ИК-спектры регистрировали на спектрометрах *Bruker ALPHA FT-IR* и *Nicolet Magna-IR-750* с разрешением  $2\text{ см}^{-1}$ .

**Хроматографические методы.** ТСХ-анализ проводили с использованием хроматографических пластинок *ALUGRAM Xtra SIL G/UV254*, проявляя пятна УФ-лампой 254 нм или в иодной камере. Для колоночной хроматографии применяли силикагель (0.060-0.200 мм, 60 Å, CAS 7631-86-9, Acros).

**Общие условия проведения циклической вольтамперометрии.** Кривые ЦВА регистрировали на потенциостате *Econix IPC-Pro*. Эксперименты проводились в пятигорлой конической электрохимической ячейке объемом 10 мл, снабженной водяной рубашкой для термостатирования. Регистрация кривых проводилась с использованием трехэлектродной схемы. В качестве рабочего электрода использовался дисковый стеклоуглеродный электрод ( $d = 1.7$  мм). Платиновая проволока использовалась в качестве вспомогательного электрода. Хлоридсеребрянный электрод, связанный с анализируемым раствором через ключ с пористой керамической мембраной, использовался в качестве электрода сравнения. В общем случае, использовали 5 мл анализируемого раствора. Ошибка измерений составляла 1.0%, начальный заданный потенциал – 0.25 мВ. Рабочий электрод полировали перед каждой записью кривой. Полученные потенциалы корректировали по потенциалу окисления ферроцена в тех же условиях съемки (0.49 В vs. Ag/AgCl). Анализируемые растворы термостатировались при  $25 \pm 0.5$  °С и деаэрировались продувкой аргоном. Все эксперименты проводились в инертной атмосфере аргона.

## 4.1 Экспериментальная часть к главе 3.1. Окислительное сочетание *N*-гидроксисоединений с пиразолонами

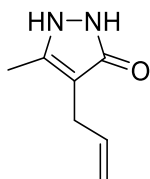
**Исходные материалы.** Растворители: хлористый метилен (DCM) и дихлорэтан (DCE) очищали перед использованием перегонкой. Метанол (MeOH) и этанол (EtOH) очищали перед использованием перегонкой над магниевой стружкой. Ацетонитрил (MeCN) и этилацетат (EtOAc) очищали перед использованием перегонкой над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Ледяная уксусная кислота (AcOH) и петролейный эфир были приобретены у коммерческих поставщиков и использованы без предварительной очистки.

Реактивы: перхлорат железа (III) гидрат Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> гидрат (содержание безводной соли ≈65%, что соответствует составу Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>·11H<sub>2</sub>O), нитрат железа (III) нонагидрат (Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O) 99+%, хлорид железа (III) (FeCl<sub>3</sub>) 98%, церий (IV) аммоний нитрат (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> 99%, тетраацетат свинца (IV) (Pb(OAc)<sub>4</sub>) 95%, диацетоксиидбензол (PhI(OAc)<sub>2</sub>) 98%, перхлорат меди (II) гексагидрат (Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O) 98%, ацетат марганца (III) (Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O) 95%, перманганат калия (KMnO<sub>4</sub>) 99%, ацетат кобальта (II) (Co(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O) 98%, нитрат кобальта (II) (Co(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O) 99%, иодид тетрабутиламмония (TBAI, *n*-Bu<sub>4</sub>NI) 98%, *трет*-бутилгидропероксид (*t*-BuOOH) 70% водный раствор, пероксид водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 34% водный раствор, *N*-гидроксифталиимид (NHPI) 98%, *N*-гидроксibenзотриазол гидрат (NOBt) 98% (11–26% H<sub>2</sub>O), 2,2,6,6-тетраметилпиперидиноксил (TEMPO) 98%, бензальдегид (PhCHO) 98+%, гидразин гидрат (N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O) (64% гидразина), 4-бутил-1,2-дифенил-3,5-пиразолидиндион (Фенилбутазон) 99+%, гидрохлорид гидроксилamina (NH<sub>2</sub>OH·HCl) 99%, гидрокарбонат натрия (NaHCO<sub>3</sub>) 99%, молекулярные сита 4Å были приобретены у коммерческих поставщиков и использованы без предварительной очистки.

Оксимы **2b**, [329] **2c**, [329] **2d**, [330] **2e**, [331] **2f**, [74] **2g** [332] были синтезированы согласно литературным методикам. Пиразолин-5-оны **1a,c,g** получали по реакции конденсации соответствующих β-кетоефиров с N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (1.5 экв.) в EtOH при 20-25 °C в течении 24-48 часов в атмосфере воздуха. Пиразолин-5-оны **1b,h,i** были получены по приведенным ниже методикам.

Все ранее неописанные соединения (**3a-i**, **4-18**, **24a,c,d,f**, **25**) охарактеризовывали с помощью <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и/или элементного анализа.

#### 4-Аллил-5-метил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (**1b**)

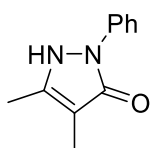


К охлажденному до  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  раствору этил 3-оксобутаноата (10.0 г, 76.9 ммоль) и аллилбромид (10.2 г, 84.6 ммоль) в сухом EtOAc (100 мл) в атмосфере аргона при перемешивании прибавляли *t*-BuOK (9.49 г, 84.6 ммоль), следя за тем, чтобы температура реакционной массы не превышала  $20\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали в течение 4 часов при  $20\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , затем выдерживали 24 часа. После этого смесь упаривали в вакууме водоструйного насоса, разбавляли петролейным эфиром (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Полученный в виде желтоватого масла этил 2-ацетилпент-4-еноат (9.73 г) без дополнительной очистки использовали в следующей стадии.

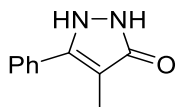
К охлажденному до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  раствору этил 2-ацетилпент-4-еноата (9 г, 52.9 ммоль) в EtOH (20 мл) в атмосфере аргона при перемешивании в течение 5 мин прибавляли раствор  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2.65 г, 52.9 ммоль) в EtOH (10 мл), затем реакционной массе давали нагреться до  $20\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$  и оставляли на ночь. Белый осадок фильтровали и сушили на воздухе. Получили 4-аллил-5-метил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он **1b** (4.10 г, 29.7 ммоль, выход 42% на две стадии).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 10.28$  (уш.с, 2H), 5.91-5.70 (м, 1H), 4.38-5.02 (м, 2H), 2.96 (д,  $J = 5.5$  Гц, 2H), 2.01 (с, 3H).

#### 4,5-Диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (**1h**)



К охлажденному до  $15\text{ }^{\circ}\text{C}$  этил 2-метил-3-оксобутаноата (3.00 г, 20.8 ммоль) в AcOH (10 мл) при перемешивании прикапывали  $\text{PhNHNH}_2$  (2.25 г, 20.8 ммоль) в течение 2 мин. Смесь перемешивали в течении 1 часа, затем давали нагреться до  $20\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$  и оставляли на ночь. Затем растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при  $50\text{-}60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Следы уксусной кислоты удаляли упариванием реакционной массы с толуолом ( $3 \times 5$  мл) при  $50\text{-}60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Получили 4,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он **1h** (3.92 г, 20.8 ммоль, 100%) в виде слабо-желтых кристаллов. Т.пл. =  $118\text{-}119\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 10.5$  (уш.с, 1H), 7.68-7.78 (м, 2H), 7.48-7.36 (м, 2H), 7.24-7.12 (м, 1H), 2.09 (с, 3H), 1.77 (с, 3H).

**4-метил-5-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (Ii)**

К охлажденному до  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  раствору бензоилацетата (5.0 г, 24.2 ммоль, 90% техн.) и метилиодида (5.16 г, 36.4 ммоль) в сухом EtOAc (40 мл) в атмосфере аргона при перемешивании прибавляли *t*-BuOK (2.99 г, 26.6 ммоль), следя за тем, чтобы температура реакционной массы не превышала  $20\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали в течение 4 часов при  $20\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , затем выдерживали 72 часа. После этого смесь упаривали в вакууме водоструйного насоса, разбавляли петролейным эфиром (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Полученный в виде желтоватого масла этил 2-метил-3-оксо-3-фенилпропаноат (5.19 г) без дополнительной очистки использовали в следующей стадии.

К охлажденному до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  раствору 2-метил-3-оксо-3-фенилпропаноата (5 г, 24.2 ммоль) в EtOH (25 мл) при перемешивании в течение 1 мин прибавляли  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2.43 г, 48.5 ммоль), затем реакционной массе давали нагреться до  $20\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$  и оставляли на ночь. После этого смесь упаривали в вакууме водоструйного насоса, остаток растирали с охлажденным до  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$   $\text{Et}_2\text{O}$  (20 мл). Желтый осадок фильтровали, промывали  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 мл) и сушили на воздухе. Получили 4-метил-5-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он **Ii** (3.12 г, 17.9 ммоль, выход 77% на две стадии).  $^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 9.63$  (уш.с, 2H), 7.57-7.50 (м, 2H), 7.49-7.40 (м, 2H), 7.38-7.29 (м, 2H), 1.99 (с, 3H).

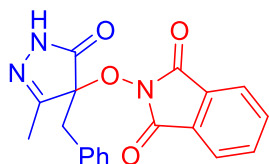
**Общая методика оптимизации условий окислительного C-O сочетания 4-бензил-3-метилпиразолин-5-она 1a с N-гидроксифталиимидом 2a (эксперимент к Таблице 1)**

К перемешиваемой при указанной температуре ( $20\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$  или  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) смеси 4-бензил-3-метилпиразолин-5-она **1a** (150 мг, 0.797 ммоль), *N*-гидроксифталиимида **2a** (130 мг, 0.797 ммоль) и растворителя (5 мл) в течение 5-20 с прибавляли окислитель (9.9-874 мг, 0.05-2 моль на моль **1a**), после чего смесь перемешивали указанное время при той же температуре. В опытах 18 и 20  $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (9.9 мг, 0.0399 моль) или *n*- $\text{Bu}_4\text{NI}$  (58.9 мг, 0.159 ммоль) добавляли первыми, затем спустя 30 с добавляли 34% водн.  $\text{H}_2\text{O}_2$  (79.7 мг, 0.797 ммоль) или 70% водн. *t*-BuOOH (103 мг, 0.797 ммоль) в течение 30 с, после чего смесь перемешивали 20 мин при той же температуре. В опытах 17 и 19 после прибавления  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (43.4 мг, 0.0797 ммоль) или  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (11.6 мг, 0.0399 ммоль) кислород барботировали через смесь (0.3 мл/с) до окончания реакции.

По окончании реакции реакционную массу охлаждали до  $20\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и экстрагировали DCM ( $3 \times 10$  мл), органические экстракты объединяли. В случае присутствия

интенсивной окраски экстракт дополнительно промывали водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (200 мг в 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$ ). Органический экстракт промывали водой ( $2 \times 20$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 50-60 °С. Продукт С-О сочетания **3a** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с использованием элюента  $\text{EtOAc}/\text{DCM}$ ; объемную долю  $\text{EtOAc}$  градиентно повышали от 0 до 20%.

**2-((4-Бензил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-дион (3a).**



Белый порошок; т.пл. = 176-177 °С (разл.); выход 90%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.18 (уш.с, 1H), 7.93-7.82 (м, 2H), 7.82-7.72 (м, 2H), 7.32-7.15 (м, 5H), 3.55 (d,  $J$  = 13.1 Гц, 1H), 3.43 (d,  $J$  = 13.1 Гц, 1H), 2.27 (с, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.0, 163.8, 157.5, 135.0, 131.2, 130.0, 128.9, 128.8, 127.9, 124.1, 87.8, 38.3, 14.7.

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 3200, 3108, 1802, 1751, 1370, 1359, 1342, 1309, 1187, 1070, 1015, 1002, 952, 872, 745, 700, 566, 558, 520  $\text{cm}^{-1}$ .

Вычислено (%) для  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ : С, 65.32; Н, 4.33; N, 12.03; найдено: С, 65.14; Н, 4.31; N, 11.94.

**Общая методика окислительного С-О сочетания пиразолонов 1a-j, 19 с N-гидроксисоединениями 2a-h с образованием продуктов сочетания 3a-i, 4-18**

**Эксперимент к Таблице 3 с пометкой <sup>a</sup> и Таблице 4:** к перемешиваемой в атмосфере воздуха при 60 °С смеси пиразолона (1.5 ммоль), N-гидроксисоединения (1.5 ммоль) и MeCN (5 мл) в течение 10 с прибавляли  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (3 ммоль), после чего смесь перемешивали при 60 °С в течение 10 мин.

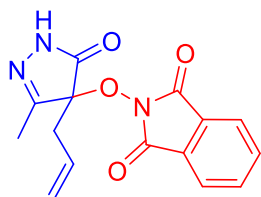
**Эксперимент к Таблице 3 с пометкой <sup>b</sup>:** к перемешиваемой в атмосфере воздуха при 22-27 °С смеси пиразолона (1.5 ммоль), N-гидроксисоединения (1.5 ммоль) и MeCN (5 мл) в течение 10 с прибавляли  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  (3 ммоль), после чего смесь перемешивали при 22-27 °С в течение 10 мин.

**Эксперимент к Таблице 3 с пометкой <sup>c</sup>:** к перемешиваемой в атмосфере воздуха при 60 °С смеси N-гидроксисоединения (1.5 ммоль) и MeCN (5 мл) в течение 10 с прибавляли  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  (3 ммоль), перемешивали 4 мин, затем в течение 7-10 мин прибавляли пиразолон (1.5 ммоль); по окончании добавления пиразолона смесь перемешивали при 22-27 °С в течение 5 мин.

**Эксперимент к Таблице 3 с пометкой <sup>d</sup>:** к перемешиваемой в атмосфере воздуха при 60 °С смеси *N*-гидроксифталимида (1.5 ммоль) и MeCN (5 мл) в течение 10 с прибавляли Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>·*n*H<sub>2</sub>O (3 ммоль), затем в течение 7-10 мин прибавляли пиразолон (1.5 ммоль); по окончании добавления пиразолона смесь перемешивали при 60 °С в течение 5 мин.

Во всех случаях по окончании реакции реакцию массу охлаждали до 20-25 °С, добавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл), органические экстракты объединяли. В случае присутствия интенсивной окраски экстракт дополнительно промывали водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (200 мг в 20 мл H<sub>2</sub>O). Органический экстракт промывали водой (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 50-60 °С. Продукты С-О сочетания **3a-i**, **4-18**, **20a-j** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с использованием элюента EtOAc/DCM; объемную долю EtOAc градиентно повышали от 0 до 20%.

**2-((4-Аллил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-дион (3b)**



Белый порошок; т.пл. = 154-155 °С (разл.); выход 78% (методика а).

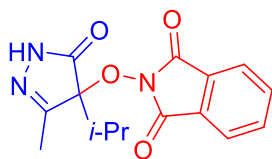
<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 11.29 (уш.с, 1H), 7.89 (м, 4H), 5.56-5.33 (м, 1H), 5.25 (д, *J* = 16.7 Гц, 1H), 5.15 (д, *J* = 10.3 Гц, 1H), 2.87 (дд, *J*<sub>1</sub> = 7.0 Гц, *J*<sub>2</sub> = 12.9 Гц, 1H), 2.74 (дд, *J*<sub>1</sub> = 7.0 Гц, *J*<sub>2</sub> = 12.9 Гц, 1H), 2.12 (с, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.47 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 170.4, 163.3, 155.9, 135.2, 128.3, 123.6, 121.4, 86.1, 35.6, 13.8.

ИК (KBr): ν<sub>max</sub> = 3374, 1795, 1750, 1732, 1367, 1350, 1308, 875, 711, 700 см<sup>-1</sup>.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): *m/z* = 322.0786; вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>+Na<sup>+</sup>: 322.0798.

**2-((4-Изопропил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-дион (3c)**



Белый порошок; т.пл. = 188-188.5 °С (разл.); выход 82% (методика б).

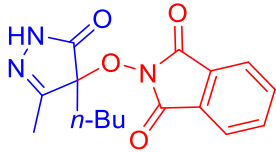
<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 11.15 (уш.с, 1H), 7.87 (м, 4H), 2.43-2.22 (м, 1H), 2.13 (с, 3H), 1.08 (д, *J* = 6.7 Гц, 3H), 1.01 (д, *J* = 6.9 Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 170.4, 163.0, 156.7, 135.2, 128.1, 123.5, 90.3, 31.1, 15.9, 14.62, 14.57$ .

ИК (KBr):  $\nu_{\max} = 3297, 1796, 1748, 1731, 1467, 1375, 1349, 1188, 1055, 992, 874, 708 \text{ см}^{-1}$ .

Вычислено (%) для  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ : С, 59.80; Н, 5.02; N, 13.95; найдено: С, 59.51; Н, 5.09; N, 14.07.

**2-((4-Бутил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-дион (3d)**



Белый порошок; т.пл. = 168-168.5 °С; выход 80% (методика а).

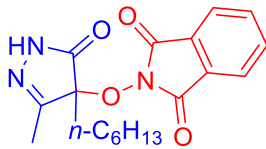
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.48$  (уш.с, 1H), 7.88-7.78 (м, 2H), 7.78-7.70 (м, 2H), 2.25-2.11 (м, 1H), 2.22 (с, 3H), 2.03 (тд,  $J_1 = 12.5$  Гц,  $J_2 = 4.9$  Гц, 1H), 1.45-1.26 (м, 2H), 1.26-0.98 (м, 2H), 0.88 (т,  $J = 7.3$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.4, 163.8, 158.3, 134.9, 129.0, 124.0, 87.8, 31.4, 24.4, 22.7, 14.0, 13.8$ .

ИК (KBr):  $\nu_{\max} = 3303, 1794, 1752, 1467, 1377, 1351, 1314, 1188, 1017, 1001, 944, 876, 707, 650, 630, 606, 562, 520 \text{ см}^{-1}$ .

Вычислено (%) для  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ : С, 60.94; Н, 5.43; N, 13.33; найдено: С, 60.93; Н, 5.40; N, 13.18.

**2-((4-Гексил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-дион (3e)**



Белый порошок; т.пл. = 121-122 °С; выход 85% (методика а).

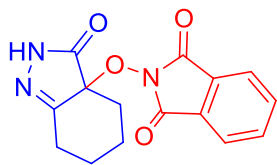
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 11.27$  (уш.с, 1H), 7.88 (м, 4H), 2.10 (с, 3H), 2.04-1.91 (м, 2H), 1.38-1.13 (м, 6H), 1.13-0.91 (м, 2H), 0.84 (т,  $J = 6.4$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 170.9, 163.3, 156.5, 135.1, 128.3, 123.5, 87.2, 30.9, 30.8, 28.4, 21.8, 21.7, 13.8, 13.5$ .

ИК (KBr):  $\nu_{\max} = 3219, 2961, 2929, 1799, 1740, 1468, 1456, 1439, 1363, 1346, 1303, 1188, 1075, 1016, 994, 939, 874, 753, 707, 563, 521 \text{ см}^{-1}$ .

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z = 366.1417$ ; вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{Na}^+$ : 366.1424

**2-((3-Оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-3*H*-индазол-3*a*-ил)окси)изоиндолин-1,3-дион (3f)**



Белый порошок; т.пл. = 180-182 °С (разл.); выход 68% (методика а).

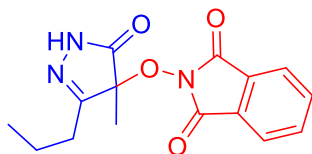
<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 11.25 (уш.с, 1H), 7.87 (м, 4H), 2.73-2.40 (м, 2H), 2.40-2.20 (м, 1H), 2.17-1.90 (м, 2H), 1.81-1.62 (м, 1H), 1.62-1.25 (м, 2H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.47 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 171.6, 163.3, 159.0, 135.2, 128.3, 123.6, 82.8, 32.5, 27.3, 27.0, 19.7.

ИК (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3187, 1796, 1739, 1713, 1363, 1347, 1308, 1187, 1104, 1015, 1000, 956, 875, 791, 748, 705. 676, 606, 563, 521  $\text{cm}^{-1}$ .

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  = 300.0988; вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>+H<sup>+</sup>: 300.0979.

**2-((4-Метил-5-оксо-3-пропил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-дион (3g)**



Белый порошок; т.пл. = 156.5-157.5 °С; выход 69% (методика а).

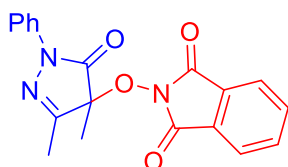
<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.61 (уш.с, 1H), 7.94-7.64 (м, 4H), 2.77-2.61 (м, 1H), 2.51-2.35 (м, 1H), 1.85-1.68 (м, 2H), 1.65 (с, 3H), 1.03 (т,  $J$  = 7.4 Гц, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.2, 163.9, 161.6, 134.9, 129.0, 124.0, 84.3, 29.7, 18.6, 18.1, 14.0.

ИК (KBr):  $\nu_{\max}$  = 3270, 1795, 1742, 1709, 1468, 1368, 1355, 1311, 1187, 1162, 1109, 1076, 975, 874, 752, 702, 671, 650, 607, 588, 565, 520  $\text{cm}^{-1}$ .

Вычислено (%) для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 59.80; H, 5.02; N, 13.95; найдено: C, 59.83; H, 4.93; N, 13.90.

**2-((3,4-Диметил-5-оксо-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-дион (3h)**



Белый порошок; т.пл. = 133-136 °С; выход 57% (методика с).

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.91-7.78 (м, 4H), 7.78-7.68 (м, 2H), 7.36 (т,  $J$  = 7.9 Гц, 2H), 7.16 (т,  $J$  = 7.4 Гц, 1H), 2.37 (с, 3H), 1.76 (с, 3H).

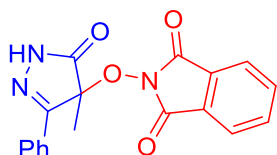


$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.0, 163.9, 158.5, 137.6, 134.9, 129.0, 125.5, 124.1, 118.9, 86.6, 18.4, 13.7$

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 1792, 1747, 1720, 1595, 1499, 1465, 1399, 1364, 1311, 1186, 1146, 1121, 1080, 1065, 962, 876, 763, 751, 704, 690, 573, 519 \text{ см}^{-1}$

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z = 372.0942$ ; вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{Na}^+$ : 372.0955

**2-((4-Метил-5-оксо-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-дион (3i)**



Белый порошок; т.пл. = 206-208 °С (разл.); выход 60% (методика с).

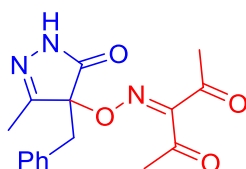
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 11.91$  (уш.с, 1H), 8.09-7.94 (м, 2H), 7.94-7.79 (м, 4H), 7.62-7.39 (м, 3H), 1.75 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 171.8, 163.4, 154.7, 135.1, 130.3, 129.5, 128.8, 128.4, 126.1, 123.5, 83.7, 19.3$

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 3281, 1743, 1733, 1720, 1372, 1362, 1349, 1188, 1083, 970, 876, 771, 696, 649, 520 \text{ см}^{-1}$

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z = 358.0794$ ; вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{Na}^+$ : 358.0798

**3-(((4-Бензил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)имино)пентан-2,4-дион (4)**



Белый порошок; т.пл. = 139-140 °С; выход 91% (методика а).

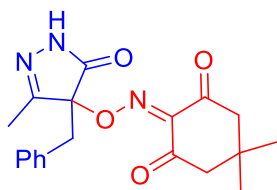
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.26$  (уш.с, 1H), 7.35-7.22 (м, 3H), 7.22-7.09 (м, 2H), 3.26 (д,  $J = 13.4$  Гц, 1H), 3.17 (д,  $J = 13.4$  Гц, 1H), 2.41 (с, 3H), 2.28 (с, 3H), 2.00 (с, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.0, 193.5, 173.4, 158.7, 158.3, 131.0, 130.0, 128.8, 128.1, 87.3, 38.0, 30.7, 25.9, 14.1$ .

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 3178, 3114, 1734, 1692, 1366, 1298, 1049, 1017, 1009, 942, 755, 700 \text{ см}^{-1}$ .

Вычислено (%) для  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ : С, 60.94; Н, 5.43; N, 13.33; найдено: С, 60.91; Н, 5.39; N, 13.41.

**2-(((4-Бензил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)имино)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (5)**



Желтоватый порошок; т.пл. = 145-147 °С; выход 29% (методика а).

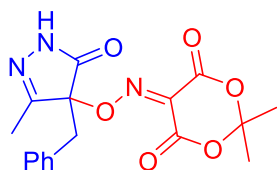
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.22 (с, 1H), 7.29 (м, 5H), 3.44-3.09 (м, 2H), 2.92-2.43 (м, 4H), 1.95 (с, 3H), 1.18 (с, 3H), 1.06 (с, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 192.4, 190.3, 173.8, 158.9, 151.2, 131.6, 130.2, 128.7, 127.9, 88.3, 55.2, 54.3, 38.2, 30.5, 29.6, 27.7, 14.3.

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 3356, 3321, 1735, 1693, 1620, 1570, 1255, 1213, 1030, 1006, 989, 957, 758, 730, 699, 632, 598, 578, 571, 555  $\text{cm}^{-1}$ .

Вычислено (%) для  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ : С, 64.21; Н, 5.96; N, 11.82; найдено: С, 63.98; Н, 5.78; N, 11.72.

**5-(((4-Бензил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)имино)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (6)**



Желтоватый порошок; т.пл. = 150-152 °С; выход 45% (методика а).

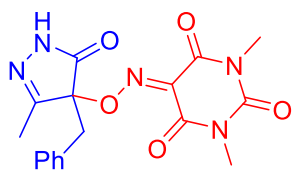
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.27 (уш.с, 1H), 7.40-7.15 (м, 5H), 3.49-3.28 (м, 2H), 1.98 (с, 3H), 1.83 (с, 3H), 1.80 (с, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 172.9, 157.9, 155.8, 150.7, 136.7, 131.0, 130.2, 128.8, 128.2, 116.7, 106.5, 89.5, 38.0, 28.8, 27.7, 14.3.

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 3231, 1782, 1756, 1730, 1577, 1395, 1385, 1301, 1268, 1240, 1227, 1201, 1085, 1044, 1020, 976, 932, 891, 758, 729, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

Вычислено (%) для  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$ : С, 56.82; Н, 4.77; N, 11.69; найдено: С, 56.71; Н, 4.70; N, 11.59.

**5-(((4-Бензил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)имино)-1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (7)**



Белый порошок; т.пл. = 164-166 °С; выход 66% (методика а).

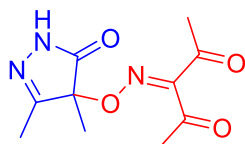
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 11.10$  (с, 1H), 7.52-7.10 (м, 5H), 3.49-3.05 (м, 2H), 3.17 (с, 3H), 3.15 (с, 3H), 1.88 (с, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 173.0, 157.2, 156.7, 152.7, 150.4, 137.2, 132.0, 130.1, 128.2, 127.4, 88.6, 36.9, 28.4, 27.9, 13.7$ .

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 3308, 1740, 1692, 1676, 1450, 1419, 1378, 1292, 1051, 1011, 927, 749 \text{ см}^{-1}$ .

Вычислено (%) для  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5$ : С, 54.98; Н, 4.61; N, 18.86; найдено: С, 54.90; Н, 4.63; N, 18.83.

### 3-(((3,4-Диметил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)имино)пентан-2,4-дион (8)



Белый порошок; т.пл. = 106-107 °С; выход 72% (методика а).

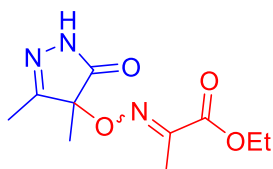
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 11.25$  (уш.с, 1H), 2.33 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 1.96 (с, 3H), 1.41 (с, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 197.6, 193.1, 173.8, 158.5, 157.3, 83.6, 30.1, 25.4, 16.9, 12.6$

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 3322, 1742, 1716, 1687, 1364, 1298, 1204, 1190, 1125, 1067, 964, 929, 681, 619, 583, 564 \text{ см}^{-1}$ .

Вычислено (%) для  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ : С, 50.21; Н, 5.48; N, 17.57; найдено: С, 50.08; Н, 5.20; N, 17.48.

### Этил 2-(((3,4-диметил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)имино)пропаноат (9)



Белый порошок; т.пл. = 82-85 °С; выход 18% (методика а).

Смесь *E* и *Z* изомеров, *E/Z* = 8:1.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- $d_6$ ): *основной E изомер*:  $\delta = 11.07$  (уш.с, 1H, NH), 4.24-4.13 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.04 (с, 3H, CH<sub>3</sub>-C=N-O), 1.89 (с, 3H, CH<sub>3</sub>-C=N-NH), 1.40 (с, 3H, CH<sub>3</sub>-C-O-N), 1.21 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); *минорный Z изомер*:  $\delta = 11.02$  (уш.с, 1H, NH), 4.37-4.24 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.95 (с, 3H, CH<sub>3</sub>-C=N-O), 1.88 (с, 3H, CH<sub>3</sub>-C=N-NH), 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.26 (с, 3H, CH<sub>3</sub>-C-O-N).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц, ДМСО- $d_6$ ): *основной E изомер*:  $\delta = 174.6$  (HN-C=O), 162.4 (O-C=O), 159.2 (C=N-NH), 152.0 (C=N-O), 82.6 (C-O-N), 61.5 (OCH<sub>2</sub>), 17.4, 13.9, 12.5, 11.6 (CH<sub>3</sub>); *минорный Z изомер*:  $\delta = 17.1, 16.2, 12.4$ .

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 3222, 1717, 1432, 1374, 1329, 1308, 1204, 1178, 1151, 1124, 1006, 932, 863, 754, 673, 570 \text{ см}^{-1}$

Вычислено (%) для  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ : С, 49.79; Н, 6.27; N, 17.42; найдено: С, 49.71; Н, 6.25; N, 17.40.

Соотнесение сигналов в спектрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР, а также установление конфигурации связи  $\text{C}=\text{N}$  было проведено с помощью 2D ЯМР-экспериментов HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  и NOESY (Рисунки 1 и 2).

Рисунок 1. HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр соединения 9.

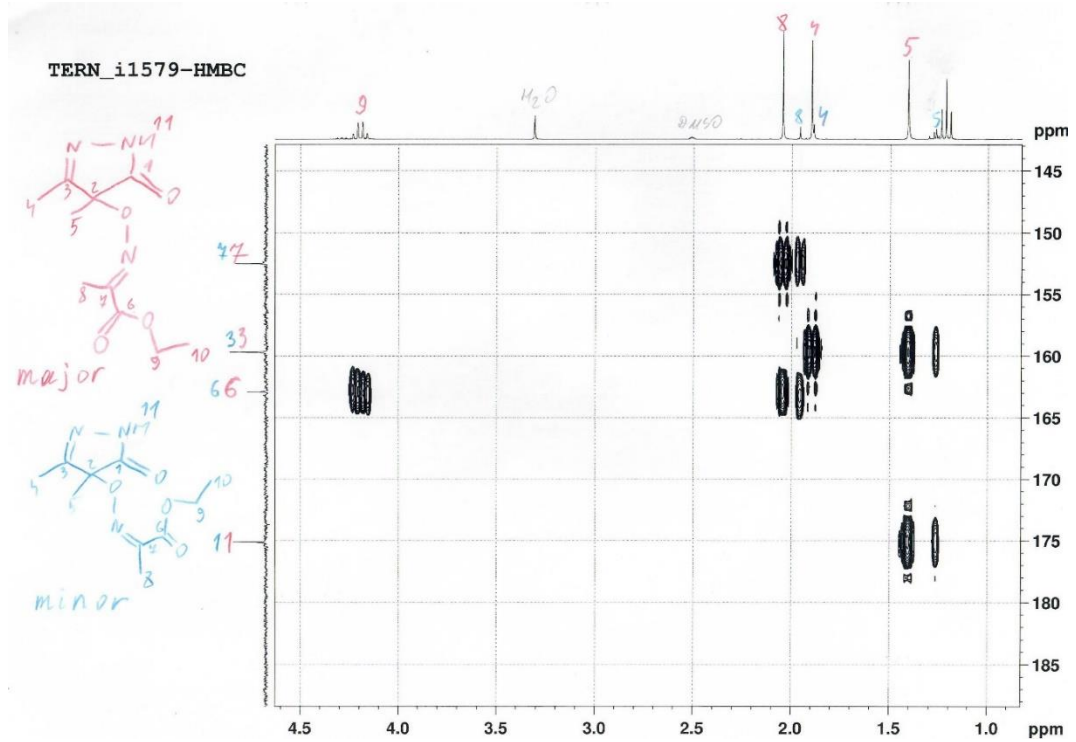
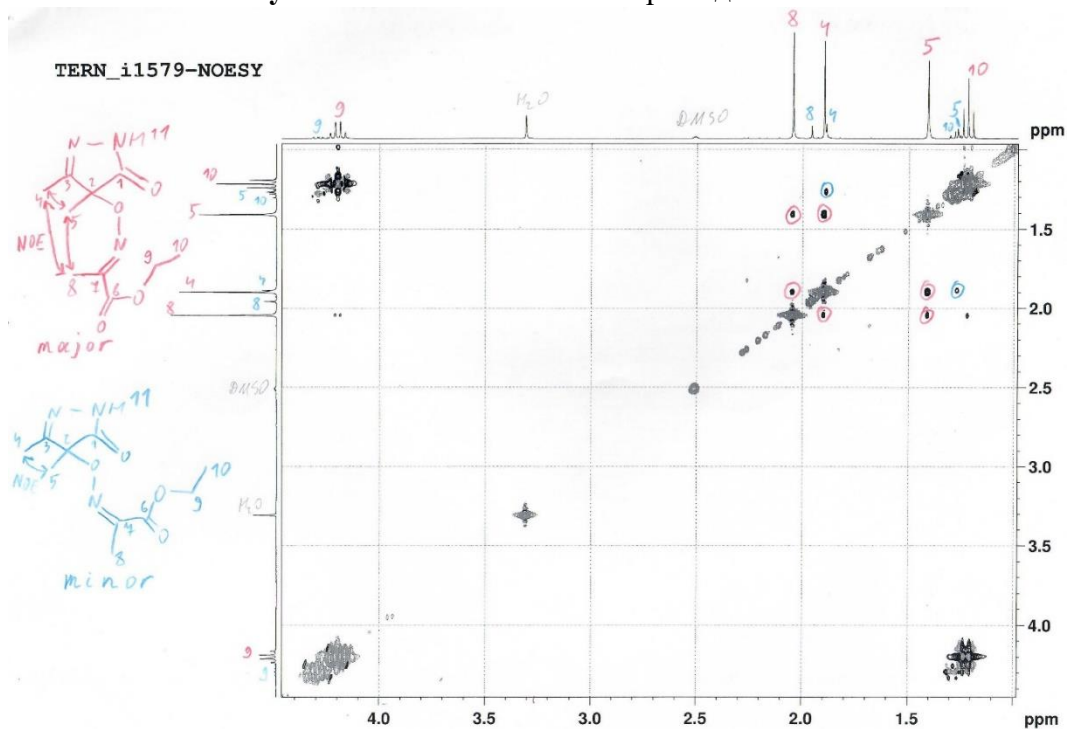
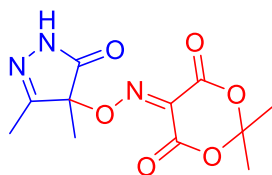


Рисунок 2. NOESY ЯМР-спектр соединения 9.



**5-(((3,4-Диметил-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)окси)имино)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (10)**



Белый порошок; т.пл. = 143-146 °С (разл.); выход 75% (методика а).

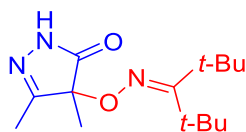
<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 11.31 (уш.с, 1H), 1.95 (с, 3H), 1.71 (с, 3H), 1.70 (с, 3H), 1.52 (с, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.47 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 173.5, 158.2, 156.0, 150.5, 137.1, 105.9, 85.4, 27.6, 27.4, 16.9, 12.6.

ИК (KBr): ν<sub>max</sub> = 3330, 1778, 1738, 1570, 1399, 1387, 1373, 1314, 1296, 1271, 1244, 1197, 1157, 1110, 1057, 1036, 984, 952, 911, 894, 794, 638, 629, 568 см<sup>-1</sup>.

Вычислено (%) для C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: C, 46.65; H, 4.63; N, 14.84; найдено: C, 46.40; H, 4.43; N, 14.80.

**4,5-Диметил-4-(((2,2,4,4-тетраметилпентан-3-илиден)амино)окси)-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (11)**



Белый порошок; т.пл. = 143-144 °С; выход 65% (методика а).

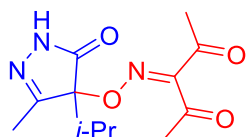
<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.22 (уш.с, 1H), 1.96 (с, 3H), 1.44 (с, 9H), 1.39 (с, 3H), 1.12 (с, 9H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 176.7, 171.2, 162.3, 82.1, 40.7, 38.8, 29.9, 29.8, 17.6, 13.1.

ИК (KBr): ν<sub>max</sub> = 3215, 3104, 3010, 2991, 2975, 2956, 2931, 2872, 1710, 1625, 1482, 1448, 1433, 1392, 1381, 1369, 1311, 1195, 1122, 1075, 1024, 970, 892, 868, 746, 673, 574 см<sup>-1</sup>.

Вычислено (%) для C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 62.89; H, 9.43; N, 15.72; найдено: C, 62.83; H, 9.56; N, 15.55.

**3-(((4-Изопропил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)окси)имино)пентан-2,4-дион (12)**



Желтоватая аморфная масса; выход 77% (методика а).

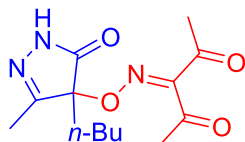
<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.64 (уш.с, 1H), 2.38 (с, 3H), 2.33–2.15 (м, 1H), 2.27 (с, 3H), 1.98 (с, 3H), 1.08 (д, *J* = 6.8 Гц, 3H), 0.96 (д, *J* = 7.0 Гц, 3H)

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.0, 193.6, 173.7, 159.2, 158.1, 89.4, 31.0, 30.5, 25.8, 16.0, 14.6, 14.1$

ИК (тонкий слой):  $\nu_{\text{max}} = 3280, 2975, 2940, 2923, 1727, 1696, 1609, 1469, 1421, 1392, 1364, 1295, 1192, 1089, 1051, 1004, 944, 756, 718, 690, 678, 629, 615, 569, 548 \text{ см}^{-1}$ .

Вычислено (%) для  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ : С, 53.92; Н, 6.41; N, 15.72; найдено: С, 53.80; Н, 6.48; N, 15.68.

**3-(((4-Бутил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)имино)пентан-2,4-дион (13)**



Белый порошок; т.пл. = 42-43 °С; выход 84% (методика а).

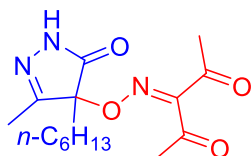
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.30$  (уш.с, 1H), 2.38 (с, 3H), 2.28 (с, 3H), 2.04-1.89 (м, 1H), 2.00 (с, 3H), 1.87-1.72 (м, 1H), 1.44-1.10 (м, 4H), 0.89 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H)

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.0, 193.6, 174.0, 159.5, 158.1, 87.2, 31.1, 30.6, 25.9, 23.8, 22.7, 13.8, 13.4$

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 3267, 2961, 2934, 2874, 1729, 1697, 1421, 1364, 1293, 1185, 1082, 1047, 1008, 982, 936, 697, 620, 586, 567 \text{ см}^{-1}$

Вычислено (%) для  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ : С, 55.51; Н, 6.81; N, 14.94; найдено: С, 55.25; Н, 6.97; N, 14.70.

**3-(((4-Гексил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)имино)пентан-2,4-дион (14)**



Белый порошок; т.пл. = 62-63 °С; выход 77% (методика а).

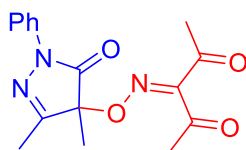
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.44$  (уш.с, 1H), 2.37 (с, 3H), 2.27 (с, 3H), 2.05-1.89 (м, 1H), 2.00 (с, 4H), 1.86-1.71 (м, 1H), 1.39-1.12 (м, 8H), 0.86 (т,  $J = 6.6$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.0, 193.6, 174.0, 159.5, 158.1, 87.2, 31.43, 31.37, 30.6, 29.2, 25.9, 22.5, 21.7, 14.1, 13.4$ .

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 3204, 3120, 2955, 2932, 2860, 1729, 1696, 1459, 1427, 1385, 1363, 1293, 1183, 1082, 1062, 1050, 1021, 1003, 935, 767, 717, 620, 591, 563, 542 \text{ см}^{-1}$ .

Вычислено (%) для  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ : С, 58.24; Н, 7.49; N, 13.58; найдено: С, 58.10; Н, 7.55; N, 13.49.

**3-(((3,4-Диметил-5-оксо-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)окси)имино)пентан-2,4-дион (15)**



Желтоватая аморфная масса; выход 83% (методика а).

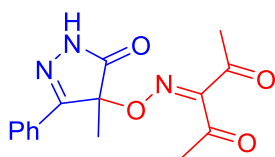
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.92\text{--}7.84$  (м, 2H), 7.48–7.37 (м, 2H), 7.25–7.17 (м, 1H), 2.40 (с, 3H), 2.20 (с, 3H), 2.15 (с, 3H), 1.60 (с, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.0, 193.5, 170.2, 159.8, 158.1, 137.7, 129.1, 125.6, 118.8, 86.0, 30.6, 25.9, 17.8, 13.0$ .

ИК (тонкий слой):  $\nu_{\text{max}} = 1728, 1697, 1596, 1502, 1398, 1367, 1312, 1293, 1239, 1194, 1151, 1119, 1090, 1066, 1023, 968, 929, 907, 759, 692 \text{ cm}^{-1}$ .

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z = 338.1112$ ; вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{Na}^+$ : 338.1111.

**3-(((4-метил-5-оксо-3-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)окси)имино)пентан-2,4-дион (16)**



Белый порошок, Т.пл. = 112–113 °С; выход 68% (методика а).

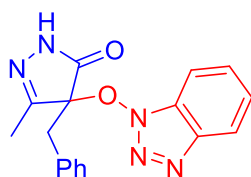
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.93$  (уш.с, 1H), 7.84–7.70 (м, 2H), 7.52–7.34 (м, 3H), 2.43 (с, 3H), 2.20 (с, 3H), 1.72 (с, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.0, 193.7, 174.5, 158.0, 157.8, 131.0, 129.2, 129.1, 126.2, 84.4, 30.8, 25.9, 19.7$ .

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 3200, 3120, 1736, 1708, 1691, 1630, 1359, 1297, 1216, 1118, 982, 754, 723, 695, 635, 618, 552, 516 \text{ cm}^{-1}$ .

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z = 324.0952$ ; вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{Na}^+$ : 324.0955.

**4-((1*H*-Бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)окси)-4-бензил-5-метил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (17)**



Желтоватый порошок; т.пл. = 158–161 °С (разл.); выход 79% (методика а).

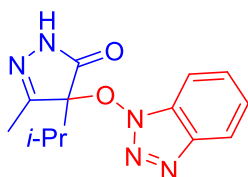
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 11.09 (с, 1H), 8.08-8.01 (м, 1H), 7.91-7.83 (м, 1H), 7.71-7.61 (м, 1H), 7.52-7.43 (м, 1H), 7.39-7.24 (м, 5H), 3.65 (д,  $J$  = 12.9 Гц, 1H), 3.50 (д,  $J$  = 12.9 Гц, 1H), 2.36 (с, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 170.6, 156.0, 142.1, 131.0, 130.0, 128.8, 128.5, 127.8, 127.7, 125.4, 119.5, 110.3, 90.8, 36.8, 14.4.

ИК (КВr):  $\nu_{\text{max}}$  = 3294, 1743, 1711, 1081, 993, 769, 754, 744, 731, 697, 672, 637, 569  $\text{cm}^{-1}$ .

Вычислено (%) для  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ : С, 63.54; Н, 4.71; N, 21.79; найдено: С, 63.16; Н, 4.38; N, 21.50.

**4-((1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)окси)-4-изопропил-5-метил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (18)**



Белый порошок; т.пл. = 110-111 °С (разл.); выход 65% (методика а).

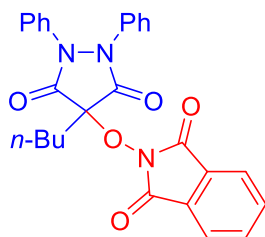
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.28 (уш.с, 1H), 7.95-7.86 (м, 1H), 7.84-7.75 (м, 1H), 7.54-7.43 (м, 1H), 7.40-7.29 (м, 1H), 2.66-2.46 (м, 1H), 2.42 (с, 3H), 1.30 (д,  $J$  = 6.8 Гц, 3H), 1.08 (д,  $J$  = 7.0 Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.1, 158.5, 143.0, 128.6, 125.1, 119.9, 110.5, 92.7, 31.9, 16.1, 15.1, 14.5.

ИК (КВr):  $\nu_{\text{max}}$  = 3309, 3124, 2973, 1734, 1726, 1704, 1467, 1445, 1379, 1281, 1240, 1196, 1157, 1100, 1073, 1042, 996, 784, 766, 745, 687, 638, 622, 573, 545, 431  $\text{cm}^{-1}$ .

Вычислено (%) для  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ : С, 57.13; Н, 5.53; N, 25.63; найдено: С, 57.03; Н, 5.48; N, 25.58.

**2-((4-бутил-3,5-диоксо-1,2-дифенилпиразолидин-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-дион (20a)**



Желтоватый порошок. Т.пл. = 156-158 °С; выход 86% (методика а).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.89-7.80 (м, 2H), 7.80-7.72 (м, 2H), 7.43-7.14 (м, 10H), 2.52-2.34 (м, 2H), 1.54-1.33 (м, 4H), 0.93 (т,  $J$  = 6.6 Гц, 3H).

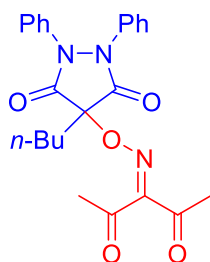
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 165.3, 163.4, 135.0, 134.8, 129.2, 128.9, 127.7, 124.0, 123.6, 83.7, 33.0, 24.9, 22.8, 13.8.

ИК (КВr):  $\nu_{\text{max}}$  = 1794, 1762, 1741, 1726, 1594, 1493, 1372, 1353, 1319, 1295, 1265, 1188, 1175, 1125, 980, 877, 755, 744, 708, 691, 523  $\text{cm}^{-1}$ .



Вычислено (%) для  $C_{27}H_{23}N_3O_5$ : C, 69.07; H, 4.94; N, 8.95; найдено: C, 68.69; H, 5.01; N, 8.91.

**4-Бутил-4-(((2,4-диоксопентан-3-илиден)амино)окси)-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дион (20b)**



Желтоватый порошок; т.пл. = 47-49 °С; выход 58% (методика а).

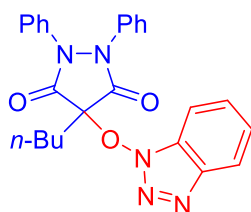
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.45-7.31 (м, 8H), 7.30-7.20 (м 2H), 2.41 (с, 3H), 2.25 (с, 3H), 2.22-2.12 (м, 2H), 1.54-1.30 (м, 4H), 0.91 (т,  $J$  = 6.7 H, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 196.0, 193.0, 168.0, 157.9, 135.4, 129.3, 127.5, 122.5, 83.8, 32.8, 30.6, 26.0, 24.3, 22.7, 13.7.

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 2960, 2932, 1768, 1732, 1696, 1596, 1488, 1460, 1420, 1360, 1292, 1176, 1104, 1084, 1048, 1024, 1004, 928, 760, 740, 716, 692, 636, 624, 556, 500  $\text{cm}^{-1}$ .

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  = 458.1676; вычислено для  $C_{24}H_{25}N_3O_5 + \text{Na}^+$ : 458.1686

**4-((1H-Бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)окси)-4-бутил-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дион (20h)**



Желтоватый порошок; т.пл. = 130-131 °С; выход 19% (методика а).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.01-7.91 (м, 1H), 7.78-7.70 (м, 1H), 7.57-7.45 (м, 1H), 7.42-7.10 (м, 11H), 2.57-2.43 (м, 2H), 1.73-1.41 (м, 4H), 0.99 (т,  $J$  = 7.0 Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 165.6, 143.3, 134.5, 129.2, 128.8, 127.9, 125.2, 123.7, 120.0, 110.0, 86.3, 33.6, 24.4, 22.8, 13.8.

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 2960, 2928, 2872, 2860, 1760, 1728, 1596, 1488, 1460, 1440, 1380, 1348, 1312, 1280, 1236, 1172, 1156, 1080, 1052, 780, 760, 744, 692  $\text{cm}^{-1}$ .

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  = 464.1685; вычислено для  $C_{25}H_{23}N_5O_3 + \text{Na}^+$ : 464.1693.

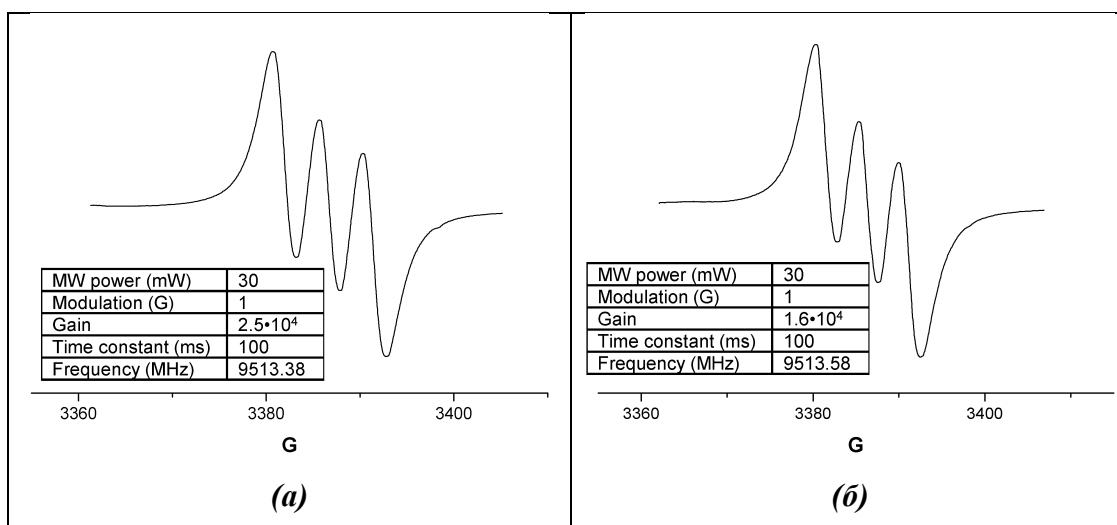
## Общие условия регистрации спектров ЭПР

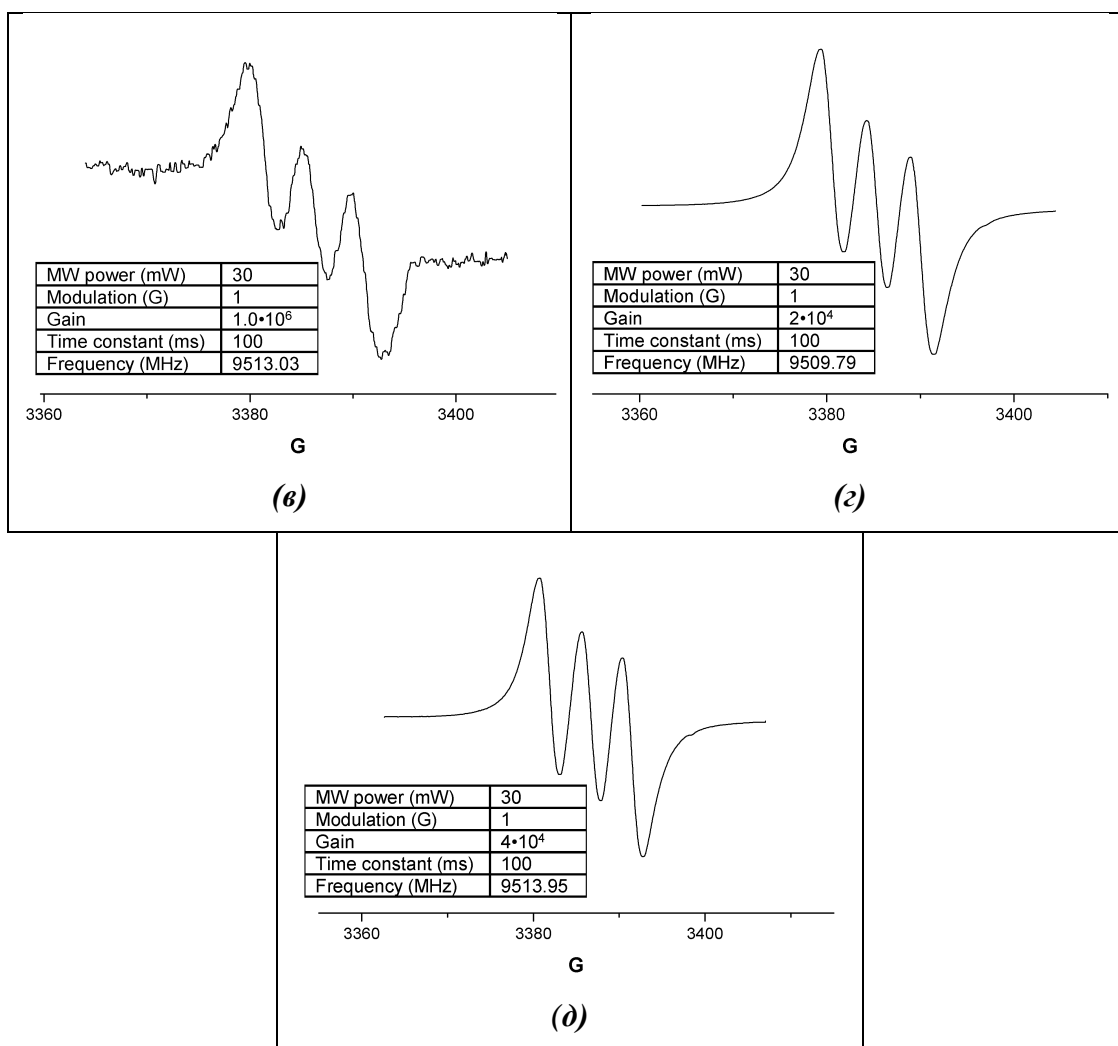
Спектры ЭПР регистрировали на спектрометре *Bruker ER-200D*. Силу магнитного поля (3250-3261 Гс) измеряли с точностью  $\pm 0.02$  Гс использованием магнетометра *ER 035M*, встроенного в ЭПР-спектрометр. Микроволновую частоту в резонансной полости (9.15 ГГц) определяли с использованием частотомера ЧЗ-46 с точностью  $\pm 0.1$  МГц. Амплитуда высокочастотной (100 кГц) модуляции поля – 0,1 Гс. Остальные параметры съемки: мощность микроволнового излучения – 5 мВт, развертка поля – 40-1000 Гс, время развертки – 15 с. Пробы отбирались в стеклянные микропипетки (объем 100 мкл, внутренний диаметр 1.2 мм), которые закрывались пробкой снизу и служили в качестве ампул для регистрации спектров ЭПР. Все эксперименты проводились при температуре 20-25 °С.

## Генерирование фталимид-*N*-оксильного радикала из *N*-гидроксифталимида (эксперимент к Схеме 4)

Окислитель (количества указаны ниже) добавляли к 0.002 М раствору *N*-гидроксифталимида в MeCN (20 мл) при 20-25 °С, смесь встряхивали до полного растворения окислителя; ЭПР спектр снимали спустя 5-15 мин после смешения. Использовались следующие окислители:  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  (21.9 мг, 0.04 ммоль),  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  ( $\approx 35\%$   $\text{H}_2\text{O}$ , 21.8 мг, 0.04 ммоль),  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (14.8 мг, 0.04 ммоль),  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (8.9 мг, 0.02 ммоль),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (6.4 мг, 0.02 ммоль). Триплетный ЭПР-спектр, характерный для фталимид-*N*-оксильного радикала наблюдался во всех случаях (Таблицы 1 и 2).

**Таблица 1.** ЭПР-спектры фталимид-*N*-оксильного радикала, полученного из *N*-гидроксифталимида под действием (а)  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ , (б)  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , (в)  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , (г)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , (д)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ .





**Таблица 2.** Найденные значения  $g$ -факторов и констант сверхтонкого взаимодействия  $a_N$  фталимид- $N$ -оксильного радикала, полученного из NHPI под действием различных окислителей.

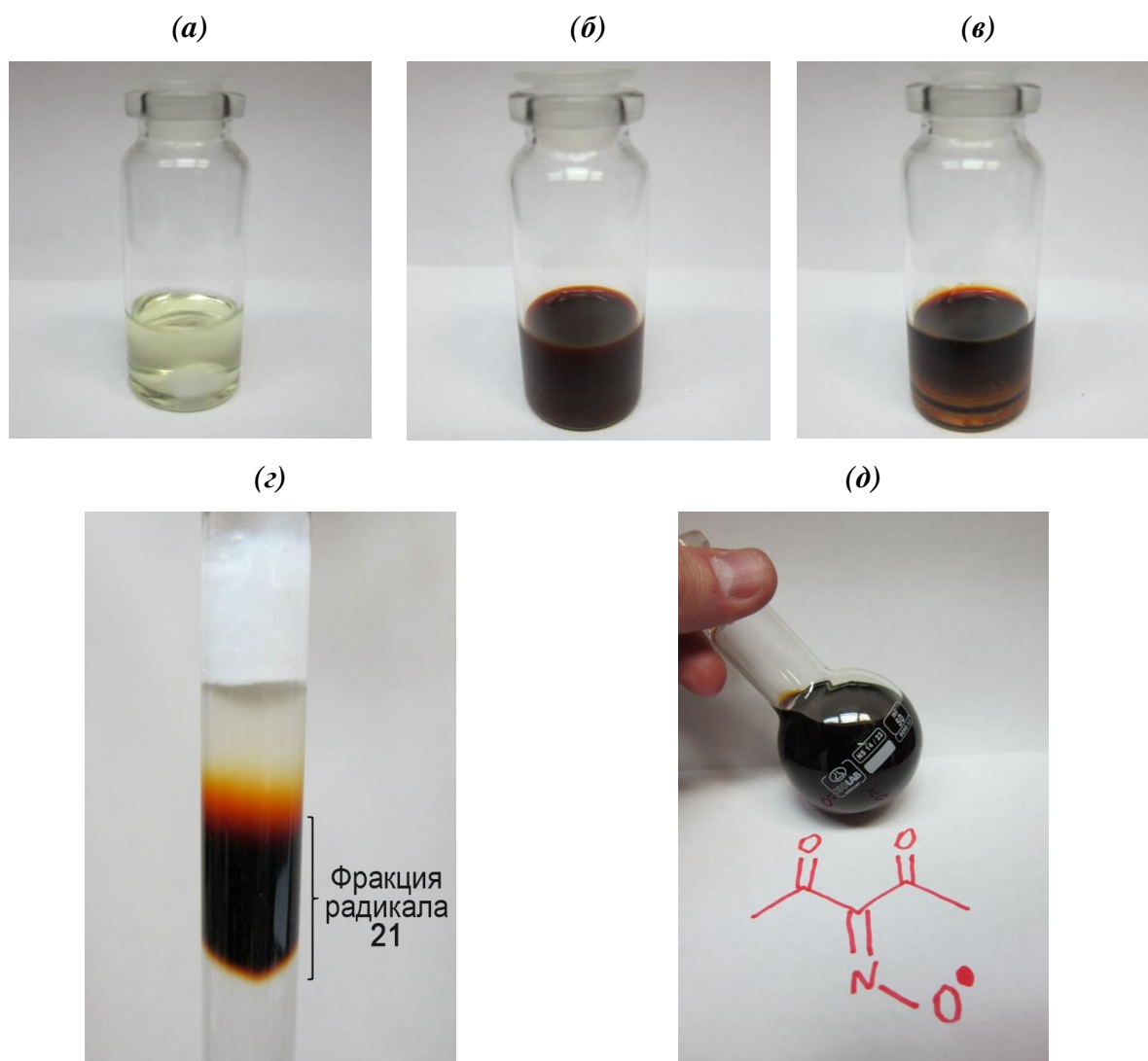
Окислитель	$g$ -фактор	$a_N$
$(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$	2.0072	4.79
$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	2.0072	4.79
$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	2.0072	4.90
$\text{Pb}(\text{OAc})_4$	2.0071	4.90
$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	2.0072	4.79

### Генерирование и описание диацетилиминоксильного радикала **21** (эксперимент к Схеме 5)

Диацетилоксим **2b** (258 мг, 2 ммоль) растворяли в DCM (4 мл) при 20-25 °С, затем при перемешивании прибавляли  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (467 мг, 1 ммоль). Смесь сразу становилась темно-красной, перемешивание продолжали в течение 10 мин, затем смесь переносили на хроматографическую колонку, приготовленную суспензированием силикагеля (12 г) в избытке DCM и элюировали

DCM. Фракцию, соответствующую темно-красному пятну, собирали так, чтобы ее объем составлял 50 мл. Полученный раствор диацетилиминоксильного радикала в DCM (50 мл,  $C \approx 0.04$  ммоль/мл согласно количественному ЭПР-анализу, см. ниже). Фотографии процедуры приготовления радикала **21** представлены на Рисунке 3.

**Рисунок 3.** Приготовление раствора диацетилиминоксильного радикала **21**: (а) Раствор диацетилоксида **2b** в DCM; (б) Реакционная масса сразу после добавления  $Pb(OAc)_4$ ; (в) Реакционная масса спустя 10 мин после добавления  $Pb(OAc)_4$ ; (г) Выделение диацетилиминоксильного радикала **21** колоночной хроматографией на силикагеле; (д) Полученный раствор диацетилиминоксильного радикала **21**.



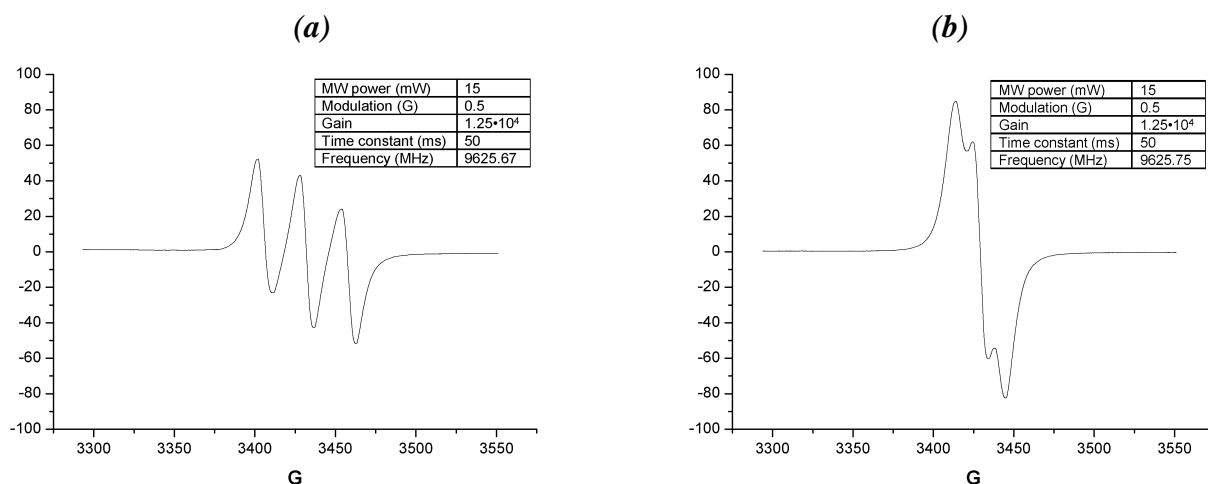
Отгонкой DCM из раствора **21** на роторно-вакуумном испарителе при 20-25 °С в вакууме водоструйного насоса получали темно-красное летучее масло (215-239 мг, масса постепенно убывала при вакуумировании). По-видимому, радикал **21** нестабилен в концентрированном виде,

о чем свидетельствует выделение газа. Элементный анализ: вычислено (%) для  $C_5H_6NO_3$ : С, 46.88; Н, 4.72; N, 10.93; найдено: С, 45.37; Н, 4.46; N, 10.90.

Остаточное содержание свинца в растворе радикала **21** было определено с помощью масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS) на спектрометре *Analytik Jena Plasma Quant MS Elite* с использованием стандартного калибровочного раствора *Fluka Multielement 4* (сертифицирован ISO/IEC 17025). Раствор **21** (50 мл, приготовлен по методика, описанной выше) упаривали в вакууме водоструйного насоса при 20-25 °С. К полученному темно-красному маслу (225 мг) прибавляли раствор  $HNO_3$  (приготовленный путем разбавления 2 мл 65-70%  $HNO_3$  4 мл  $H_2O$ ). Полученную эмульсию нагревали до кипения, затем немедленно охлаждали до 20-25 °С. В процессе нагрева до легкого кипения, наблюдалось выделение коричневого газа, а также исчезновение масляных капель и образование желто-оранжевого раствора. Полученный раствор доводили водой до объема 50 мл и анализировали методом ICP-MS. Концентрация свинца составляла 4.5 мкг/л.

Выход диацетилиминоксильного радикала **21** при окислении 2-(гидроксиимино)пентан-2,4-диона **2b** под действием  $Pb(OAc)_4$  (см. процедуру выше) и его стабильность в растворе были определены с помощью ЭПР-спектроскопии. 0.04 М раствор ТЕМПО, приготовленный растворением ТЕМПО (93.8 мг, 0.6 ммоль) в DCM (15 мл) использовался в качестве концентрационного стандарта. ЭПР-спектры раствора радикала **21** и стандартного раствора ТЕМПО (Рисунок 4) были зарегистрированы в одинаковых условиях, затем путем двойного интегрирования спектров была получена интенсивность ЭПР, пропорциональная концентрации исследуемых радикалов.

**Рисунок 4.** (а) ЭПР-спектр раствора диацетилиминоксильного радикала **21** в DCM спустя 4 ч после генерирования; (б) ЭПР-спектр 0.04 М раствора ТЕМПО в DCM.



Концентрацию диацетилиминоксильного радикала **21** вычисляли по формуле (1):

$$c(21) = c(TEMPO) \times \frac{\text{интенсивность ЭПР (21)}}{\text{интенсивность ЭПР (TEMPO)}} \quad (1)$$

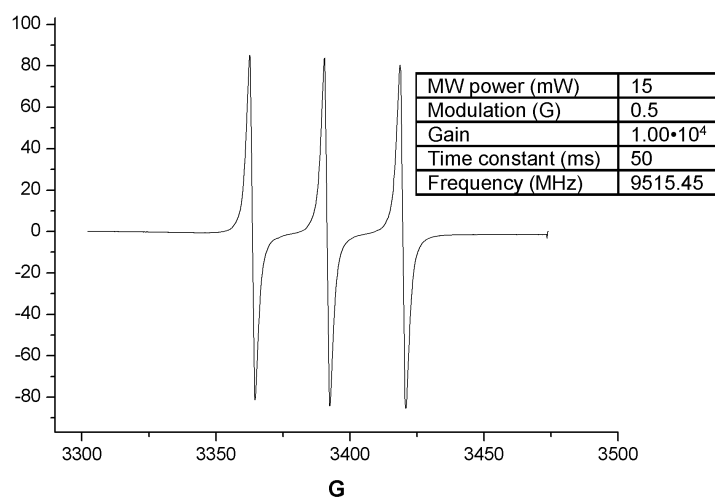
Нами установлено, что выход радикала **21** близок к количественному, поэтому для дальнейших экспериментов концентрация **21** в DCM принималась как 0.04 М (потери при хроматографии пренебрегали). Концентрация **21** незначительно понижалась при хранении в течение 2-5 дней при комнатной температуре (Таблица 3), что делает диацетилиминоксильный радикал удобным реагентом для лабораторной практики.

**Таблица 3.** Определение выхода и стабильности диацетилиминоксильного радикала **21** с помощью ЭПР-спектроскопии.

Время после генерирования <b>21</b>	Концентрация <b>21</b> , моль/л	Конверсия оксима <b>2b</b> в радикал <b>21</b> , %
4 ч	0.039	98
3 сут	0.038	96
5 сут	0.036	90
7 сут	0.030	74
10 сут	0.028	70
13 сут	0.026	65
19 сут	0.024	60

ЭПР-спектр диацетилиминоксильного радикала **21** ( $g$ -фактор = 2.0043,  $a_N = 28.0$  G) с более высоким разрешением был записан после десятикратного разбавления (Рисунок 5).

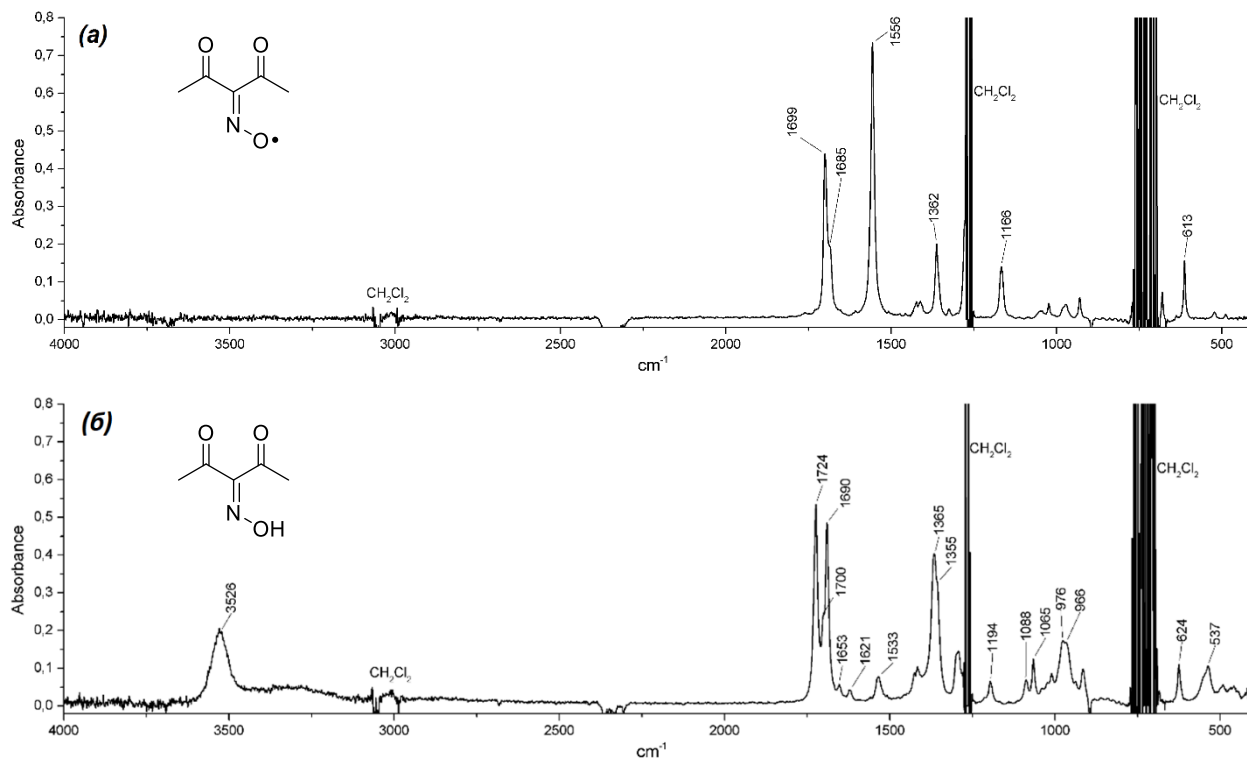
**Рисунок 5.** ЭПР-спектр разбавленного раствора ( $\approx 0.004$  М) диацетилиминоксильного радикала **21** в DCM.



## Исследование диацетилиминоксильного радикала **21** с помощью ИК-спектроскопии с Фурье-преобразованием (FTIR)

Раствор диацетилиминоксильного радикала **21** в DCM (50 мл,  $\approx 0.04$  М) осушали над молекулярными ситами ( $4\text{\AA}$ , 10 г) в течение 45 мин. Часть осушенного раствора (25 мл) упаривали на роторно-вакуумном испарителе при 20-25 °С до объема 10 мл (приблизительная концентрация радикала **21** 0.1 ммоль/мл) и снимали FTIR-спектр (Рисунок 6, а). В процессе хранения раствора **21** в течение 2-5 дней при комнатной температуре мы не наблюдали изменений в FTIR-спектре. Для сравнения был снят спектр 0.1 М раствора 3-(гидроксиимино)-2,4-пентандиона **2b** (Рисунок 6, б), полученный растворением **2b** (129 мг, 1.0 ммоль) в DCM (10 мл, осушен над  $4\text{\AA}$  молекулярными ситами аналогично раствору радикала **21**).

**Рисунок 6.** FTIR-спектры: (а) диацетилиминоксильного радикала **21** в DCM ( $\approx 0.1$  М); (б) 3-(гидроксиимино)-2,4-пентандиона **2b** (0.1 М).



Видно, что сигнал валентных колебаний ОН-группы присутствует в спектре оксима **2b** ( $\nu_{\text{OH}} = 3526$  см<sup>-1</sup>) и отсутствует в спектре радикала **21**. Для интерпретации характеристической области 1500-1800 см<sup>-1</sup> FTIR-спектра диацетилиминоксильного радикала **21** и определения его реальной пространственной структур, нами были проведены квантово-химические расчеты. Полученные результаты сравнивали с данными для диацетил оксима **2b**. Оптимизация геометрии, вычисления колебательных частот и их интенсивностей были осуществлены в программном пакете PRIRODA

[333] с использованием метода PBE/sbk. Результаты оптимизации геометрии оксима **2b** и радикала **21** представлены в Таблице 4.

**Таблица 4.** Сравнение рассчитанной структуры диацетилоксима **2b** и радикала **21**.

<b>2b</b>		<b>21</b>	
Длины связей, Å			
	Оксим <b>2b</b>	Радикал <b>21</b>	
N <sub>1</sub> -O <sub>3</sub>	1.40	1.22	
C <sub>3</sub> -N <sub>1</sub>	1.29	1.32	
C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	1.53	1.51	
C <sub>3</sub> -C <sub>2</sub>	1.50	1.49	
C <sub>2</sub> -O <sub>1</sub>	1.23	1.23	
C <sub>4</sub> -O <sub>2</sub>	1.22	1.23	
Углы, град			
C <sub>3</sub> -N <sub>1</sub> -O <sub>3</sub>	112	128	
C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>1</sub>	124	116	
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>1</sub>	118	117	
N <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -O <sub>2</sub>	88	0	
N <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>2</sub> -O <sub>1</sub>	11	0	

По сравнению с оксимом **2b**, радикал **21** имеет существенно более короткую связь N-O (1.22 Å против 1.40 Å) и больший угол C=N-O (128° против 112°). Полученные нами результаты близки к ранее описанным расчетам для другой пары оксим/иминоксильный радикал. [334] В оксime **2b** обе карбонильные группы находятся вне плоскости сопряженной системы O=C=N-C=O. В радикале **21** обе карбонильные группы расположены в одной плоскости с фрагментом C=N-O•, который ориентирован на одну из карбонильных групп. Недавно сообщалось о подобной ориентации фрагмента C=N-O• к карбонильному кислороду в α-



оксоиминоксилах изоксазолонов, пиразолов и 1,2,3-триазолов. [82] Такая ориентация была приписана стабилизирующему взаимодействию между занятой орбиталью атома кислорода оксима и неподеленной парой кислорода карбонильной группы.

Характеристические частоты колебаний, вычисленные для структур **2b** и **21** хорошо соотносятся с экспериментальными значениями (Таблица 5).

**Таблица 5.** Расчетные и экспериментальные значения частот колебания для диацетилоксима **2b** и диацетилиминоксильного радикала **21**.<sup>a</sup>

Оксим <b>2b</b>		Радикал <b>21</b>		Соотнесение
Расчет	Эксперимент	Расчет	Эксперимент	
1731 (154)	1724 <i>vs</i>	1661 (116)	1685 <i>sh</i>	$\nu$ C <sub>4</sub> =O <sub>2</sub>
1680 (143)	1690 <i>vs</i>	1685 (98)	1699 <i>s</i>	$\nu$ C <sub>2</sub> =O <sub>1</sub>
-	-	1533 (368)	1556 <i>vs</i>	$\nu^{as}$ C=N-O•

<sup>a</sup> Значения приведены в см<sup>-1</sup>. Расчетные значения интенсивностей приведены в скобках. Пояснения: *vs* – очень сильное, *s* – сильное, *sh* – плечо,  $\nu$  – валентные колебания.

Таким образом, в сравнении с оксимом **2b** FTIR-спектр радикала **21** характеризуется отсутствием уширенного сигнала валентных колебаний OH-группы (3526 см<sup>-1</sup> у **2b**), значительным смещением сигнала  $\nu$ (C<sub>4</sub>=O<sub>2</sub>) (1679 против 1724 см<sup>-1</sup>), и новым и наиболее интенсивным сигналом несимметричных колебаний фрагмента C=N-O•. Данные FTIR-спектроскопии подтверждают индивидуальное состояние радикала **21** в растворе и не указывают на наличие значительных количеств органических примесей.

Основываясь на полученных данных ЭПР, IP-MS и FTIR-спектроскопии полученный нами раствор содержит радикал **21** в качестве единственного компонента с концентрацией 0.04 ммоль/мл.

### Взаимодействие диацетилиминоксильного радикала **21** с пиразолин-5-онами **1a,c,h,i** (эксперимент к Схеме 6)

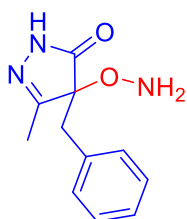
К перемешиваемому при 20-25 °С раствору диацетилиминоксильного радикала **21** в DCM (50 мл, 0.04 моль/л, ≈2 ммоль, приготовлен по описанной выше методике) прибавляли пиразолин-5-он **1a,c,h,i** (140-188 мг, 1.0 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 3 часов, при этом наблюдалось постепенное исчезновение красной окраски раствора. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Продукты реакции выделяли колоночной хроматографией на

силикагеле с использованием элюента EtOAc/DCM; объемную долю EtOAc градиентно повышали от 0 до 30%.

### Синтез гидроксиламинов **24a,c,d,f** и оксима **25** из продуктов окислительного C-O сочетания **3a,c,d,f** (эксперимент к Схеме 7)

К перемешиваемой при 20-25 °С смеси продукта C-O сочетания **3a,c,d,f** (180-210 мг, 0.6 ммоль), NH<sub>2</sub>OH·HCl (83 мг, 1.2 ммоль), MeCN (3 мл) и H<sub>2</sub>O (0.5 мл) прибавляли NaHCO<sub>3</sub> (101 мг, 1.2 ммоль), после чего смесь перемешивали при 22-27 °С в течение 1 ч. По окончании реакции реакционную массу упаривали в вакууме водоструйного насоса, остаток экстрагировали DCM (2×3 мл), органические экстракты объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, к полученному остатку добавляли Et<sub>2</sub>O (1-2 мл) для кристаллизации продукта, затем массу упаривали в вакууме водоструйного насоса при 30-40 °С. Гидроксиламины **24a,c,d,f**, полученные в виде белого порошка, были аналитически чистыми, и их дополнительная очистка не проводилась.

#### 4-(Аминоокси)-4-бензил-5-метил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (**24a**)



Белый порошок; т.пл. = 55–57 °С; выход 90%.

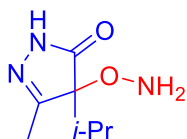
<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.60 (уш.с, 1H), 7.36-7.19 (м, 3H), 7.19-7.04 (м, 2H), 5.63 (уш.с, 2H), 3.05 (д, *J* = 13.3 Гц, 1H), 2.96 (д, *J* = 13.3 Гц, 1H), 2.02 (с, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 175.6, 160.4, 132.3, 130.0, 128.5, 127.6, 88.0, 38.6, 14.2.

ИК (KBr): ν<sub>max</sub> = 3313, 3247, 3174, 3107, 1717, 1455, 1435, 1147, 1072, 757, 737, 701, 640, 577, 562 см<sup>-1</sup>.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): *m/z* = 220.1082; вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>: 220.1081.

#### 4-(Аминоокси)-4-изопропил-5-метил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (**24c**)



Белый порошок; т.пл. = 100–102 °С; выход 80%.

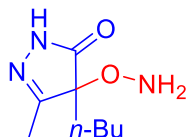
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.74 (уш.с, 1H), 6.23 (уш.с, 2H), 1.96-1.80 (м, 1H), 1.93 (с, 3H), 0.89 (д,  $J$  = 6.6 Гц, 3H), 0.78 (д,  $J$  = 7.1 Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 175.5, 159.4, 88.7, 30.4, 16.1, 14.6, 13.9

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 3296, 3226, 3150, 1730, 1591, 1293, 1282, 1161, 1083, 1069, 732, 667, 559  $\text{cm}^{-1}$ .

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  = 172.1074; вычислено для  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}^+$ : 172.1081.

#### 4-(Аминоокси)-4-бутил-5-метил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (24d)



Белый порошок; т.пл. = 89–90 °С; выход 79%.

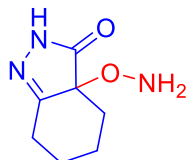
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.68 (уш.с, 1H), 5.49 (уш.с, 2H), 2.03 (с, 3H), 1.84-1.66 (м, 1H), 1.65-1.48 (м, 1H), 1.41-1.00 (м, 4H), 0.86 (т,  $J$  = 7.1 Гц, 3H)

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 176.1, 161.3, 87.6, 31.7, 24.1, 22.8, 13.8, 13.5

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 3299, 3233, 2961, 2926, 1731, 1595, 1248, 1166, 1080, 1072, 1059, 757, 748, 692, 643, 580, 562  $\text{cm}^{-1}$

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  = 186.1239; вычислено для  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}^+$ : 186.1237

#### 3a-(Аминоокси)-2,3a,4,5,6,7-гексагидро-3H-индазол-3-он (24f)



Белый порошок; т.пл. = 111–112 °С; выход 49%.

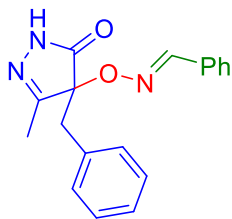
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.10 (уш.с, 1H), 5.53 (уш.с, 2H), 2.74-2.54 (м, 1H), 2.54-2.33 (м, 1H), 2.26-1.98 (м, 2H), 1.84-1.54 (м, 2H), 1.53-1.30 (м, 2H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 176.5, 164.5, 83.4, 33.9, 28.9, 27.4, 20.3.

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 3288, 3175, 2943, 2925, 1719, 1677, 1619, 1225, 1171, 1146, 1111, 1024, 1008, 741, 683, 651, 595, 574  $\text{cm}^{-1}$ .

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  = 192.0745; вычислено для  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2+\text{Na}^+$ : 192.0743.

**Бензальдегида О-(4-бензил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил) оксим 25.**



К перемешиваемой при 20-25 °С смеси  $N_2H_4 \cdot H_2O$  (32 мг, 0.644 ммоль) и MeCN (3 мл) прибавляли 2-((4-бензил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-дион **3a** (150 мг, 0.429 ммоль), после чего смесь перемешивали при 22-27°С в течение 40 мин, при этом наблюдалось выпадение белого осадка. По истечении 40 мин в реакционную массу прибавляли бензальдегид (182 мг, 1.72 ммоль), при этом осадок постепенно растворялся. Смесь перемешивали при 22-27 °С в течение 2 ч, затем растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 40-50 °С. Оксим **25** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с использованием элюента EtOAc/DCM; объемную долю EtOAc градиентно повышали от 0 до 10%.

Белый порошок, т.пл. = 120-121 °С; выход 70%.

$^1H$  ЯМР (300.13 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 10.88 (уш.с, 1H), 8.46 (с, 1H), 7.58-7.50 (м, 2H), 7.47-7.37 (м, 3H), 7.33-7.17 (м, 5H), 3.21 (д,  $J$  = 12.9 Гц, 1H), 3.09 (д,  $J$  = 12.9 Гц, 1H), 1.97 (с, 3H).

$^{13}C$  ЯМР (75.47 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 174.2, 158.1, 151.8, 132.3, 130.9, 130.7, 129.9, 128.9, 128.2, 127.2 (Ph), 86.0, 37.2, 13.7.

ИК (KBr):  $\nu_{max}$  = 3417, 3221, 3065, 1732, 1702, 1455, 1377, 1161, 1076, 1016, 921, 758, 749, 697, 628, 570, 519, 510  $cm^{-1}$ .

Вычислено (%) для  $C_{18}H_{17}N_3O_2$ : C, 70.34; H, 5.58; N, 13.67; найдено: C, 70.31; H, 5.62; N, 13.59.

**Данные рентгеноструктурного анализа 2-((3,4-диметил-5-оксо-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-диона (3h)**

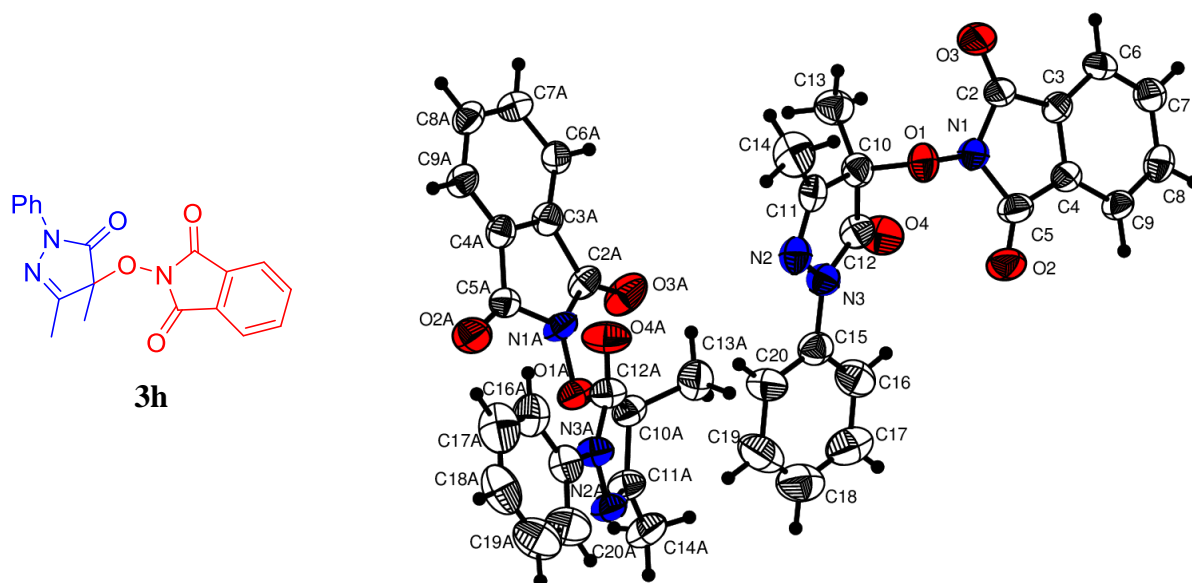
Молекулярная структура соединения **3h** была подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа. Дифракционные данные с монокристалла собраны на рефрактометре *STOE STADI-VARI Pilatus 100K* при 298 К с использованием монохроматического  $CuK\alpha$  облучения. Структура решена с помощью программного обеспечения SHELXS [335] и обработана в пакете SHELXL. [335] Все атомы водорода были расположены на разностной карте, затем размещены в идеализированных положениях (N-H 0.86 Å, C-H 0.93-0.97 Å), и уточнены в пределах  $U_{iso}(H)=1.2-1.5U_{eq}(C, N)$ . Кристаллографические данные для **3h** приведены в Таблице 6. Молекулярная структура визуализирована с помощью пакета DIAMOND и показана на Рисунке 7.

Таблица 6. Кристаллографические данные соединения **3h**.

	<b>3h</b>
Химическая формула	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
Молекулярный вес	349.34
Параметры ячейки, пространственная группа	<i>Орторомбическая, Pca2<sub>1</sub></i>
<i>a</i> (Å)	16.2553(2)
<i>b</i> (Å)	8.31160(10)
<i>c</i> (Å)	24.8996(4)
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	3364.12(8)
<i>Z</i>	8
Тип излучения	CuK $\alpha$
$\theta_{\max}$ (°)	66.4
Количество независимых отражений	5873 (3832)
Количество уточняемых параметров	473
Параметр Флака	0.5(5)
Уточнение по	<i>F</i> <sup>2</sup>
<i>R</i> [ <i>F</i> <sup>2</sup> > 2 $\sigma$ ( <i>F</i> <sup>2</sup> )], <i>wR</i> ( <i>F</i> <sup>2</sup> ), <i>S</i>	0.059, 0.148, 0.89

Экспериментальные детали, атомные координаты и параметры анизотропных смещений были депонированы в CCDC (номер 1411623), и могут быть получены через веб-страницу [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

**Рисунок 7.** Две независимые молекулы **3h**,  
атомы изображены в виде эллипсоидов с 50% вероятностью.



Соединение **3h** кристаллизуется в ромбической нецентросимметричной ахиральной пространственной группе  $Pca2_1$ . Ассиметричная единица содержит две независимые молекулы (Рисунок 7) с практически одинаковыми конформациями и нормальными значениями длин и углов связей. В кристалле слабые межмолекулярные водородные связи C–H...O (Таблица 7) связывают молекулы в цепочки.

**Таблица 7.** Слабые C–H...O взаимодействия ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ ) в соединении **3h**.

$D-H...A$	$D-H$	$H...A$	$D...A$	<b>D–H...A</b>
C8–H8...O3 <sup>i</sup>	0.93	2.51	3.303(8)	143
C8A–H8A...O3A <sup>ii</sup>	0.93	2.52	3.304(7)	142

Коды симметрии: (i)  $x, y-1, z$ ; (ii)  $x, y+1, z$ .

## 4.2 Экспериментальная часть к главе 3.2. Окислительное сочетание оксимов с $\beta$ -дикарбонильными соединениями

**Исходные материалы.** Растворители: хлористый метилен (DCM) очищали перед использованием перегонкой. Ацетонитрил (MeCN) и этилацетат (EtOAc) очищали перед использованием перегонкой над  $P_2O_5$ . Ледяная уксусная кислота (AcOH) была приобретена у коммерческих поставщиков и использована без предварительной очистки.

Реактивы: тетрафторборат железа (III) гидрат (содержание безводной соли  $\approx 68\%$ , что соответствует составу  $Cu(BF_4)_2 \cdot 6H_2O$ ), перхлорат меди (II) гексагидрат ( $Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ ) 98%, хлорид меди (II) ( $CuCl_2$ ) 97%, иодид меди (I) ( $CuI$ ) 99.5+%, хлорид меди (I)  $CuCl$  99.5+%, сульфат меди (II) пентагидрат ( $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ ) 99%+, ацетат меди (II) ( $Cu(OAc)_2$ ) 98%, трифлат меди (II) ( $Cu(OTf)_2$ ) 98%, тетрахлоркупрат аммония дигидрат ( $(NH_4)_2CuCl_4 \cdot 2H_2O$ ) 99+%, ацетат марганца (III) ( $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ ) 95%, перхлорат марганца (III) гексагидрат ( $Mn(ClO_4)_3 \cdot 6H_2O$ ) 99%, перхлорат железа  $Fe(ClO_4)_3$  гидрат (содержание безводной соли  $\approx 65\%$ , что соответствует составу  $Fe(ClO_4)_3 \cdot 11H_2O$ ), ацетат никеля (II) тетрагидрат ( $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ ) 98%, нитрат серебра (I) ( $AgNO_3$ ) 99+%, иодид тетрабутиламмония (ТВАИ,  $n-Bu_4NI$ ) 98%, 2,2'-бипиридин (bpy) 99+%, *трет*-бутилгидропероксид ( $t-BuOOH$ ) 70% водный раствор и 5.0-6.0 М раствор в декане, пероксид водорода ( $H_2O_2$ ) 34% водный раствор, ди-*трет*-бутилпероксид ( $(t-Bu)_2O$ ) 98%, (диацетоксиид)бензол ( $PhI(OAc)_2$ ) 98%, пероксидисульфат аммония ( $(NH_4)_2S_2O_8$ ) 98%, пероксидисульфат калия ( $K_2S_2O_8$ ) 99+%, Охоне (в виде тройной соли  $KHSO_5 \cdot 0.5KHSO_4 \cdot 0.5K_2SO_4$ ), 2-метилацетоуксусный эфир **1a** 90%, 2-ацетилбутиролактон **1b** 99+%, диэтилацетилсукцинат **1d** 95% были приобретены у коммерческих поставщиков и использованы без предварительной очистки.

$\beta$ -Дикарбонильные соединения [336-340] и оксимы [329, 341-344] синтезировали по литературным методикам.

Все ранее неописанные соединения (**28b,c,e-i,k,l,n,o**, **29a**) охарактеризовывали с помощью  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и/или элементного анализа. Спектральные данные для описанных соединений (**28a,d,j,m**, **29b**) совпадали с литературными. [74, 266]

### Общая методика оптимизации условий окислительного С-О сочетания 2-метилацетоацетата **16a** с 3-(гидроксиимино)-2,4-пентандионом **2b** (эксперимент к Таблице 5)

К перемешиваемой в атмосфере воздуха при 80 °С смеси этил 2-метилацетоацетата **26a** (144 мг, 1.0 ммоль), 3-(гидроксиимино)-2,4-пентандиона **2b** (129 мг, 1.0 ммоль), катализатора (10-55 мг, 0.1 ммоль) и растворителя (5 мл) в течение 10 с прибавляли окислитель (200-615 мг, 2.0-3.0 ммоль), после чего смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. В опыте 7 *t*-BuOOH (70% водн.) прикапывали в течение 30 мин, затем смесь перемешивали в течение 30 мин. В опыте 29 смесь 2-метилацетоацетата **26a** (144 мг, 1.0 ммоль), оксима **2b** (194 мг, 1.5 ммоль),  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (27 мг, 0.1 ммоль, 10 мол.%), *t*-BuOOH (70% водн.) (386 мг, 3.0 ммоль) и MeCN (5 мл) перемешивали при 20-25 °С в течение 48 ч.

По окончании реакции реакцию массу охлаждали до 20-25 °С, добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл), органические экстракты объединяли. В случае присутствия интенсивной окраски экстракт дополнительно промывали водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (200 мг в 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$ ). Органический экстракт промывали водой (2×20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 40-60 °С. Продукт С-О сочетания **3a** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с использованием элюента EtOAc/DCM (3% об. EtOAc).

### Определение влияния мольного соотношения $\beta$ -кетозэфира **26a**, оксима **2b** и *t*-BuOOH на выход реакционных продуктов **28a** и **29a** (эксперимент к Таблице 6)

К перемешиваемой в атмосфере воздуха при 80 °С смеси этил 2-метилацетоацетата **26a** (144-288 мг, 1.0-2.0 ммоль), 3-(гидроксиимино)-2,4-пентандиона **2b** (129-387 мг, 1.0-3.0 ммоль),  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (35 мг, 0.1 ммоль) и растворителя (5 мл) в течение 10 с прибавляли *t*-BuOOH (257-386 мг, 2.0-3.0 ммоль), после чего смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч.

По окончании реакции реакцию массу охлаждали до 20-25 °С, добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл), органические экстракты объединяли. В случае присутствия интенсивной окраски экстракт дополнительно промывали водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (200 мг в

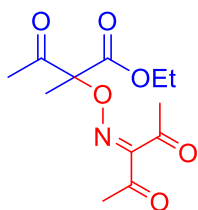
20 мл H<sub>2</sub>O). Органический экстракт промывали водой (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 40-60 °С. Выходы продуктов **28a** и **29a** определяли с помощью <sup>1</sup>H ЯМР с использованием *n*-метоксиацетофенона в качестве внутреннего стандарта. В опытах 2 и 3 продукт С-О сочетания **28a** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с использованием элюента EtOAc/DCM (3% об. EtOAc).

**Общая методика окислительного С-О сочетания β-дикарбонильных соединений 26a-h с оксимами 2b,f, 27a-d с образованием продуктов сочетания 28a-o (эксперимент к Таблице 7)**

К перемешиваемой в атмосфере воздуха при 80 °С смеси β-дикарбонильного соединения **26a-h** (114-256 мг, 1.0 ммоль), оксима **2b,f, 27a-d** (194-380 мг, 1.5 ммоль), Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (35 мг, 0.1 ммоль) и MeCN (5 мл) в течение 10 с прибавляли *t*-BuOOH (257 мг, 2.0 ммоль), после чего смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч.

По окончании реакции реакцию массу охлаждали до 20-25 °С, добавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл), органические экстракты объединяли. В случае присутствия интенсивной окраски экстракт дополнительно промывали водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (200 мг в 20 мл H<sub>2</sub>O). Органический экстракт промывали водой (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 40-60 °С. Продукты С-О сочетания **28a-o** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с использованием элюента EtOAc/DCM (3-5% об. EtOAc).

**Этил 2-(((2,4-диоксопентан-3-илиден)амино)окси)-2-метил-3-оксобутаноат (28a)**



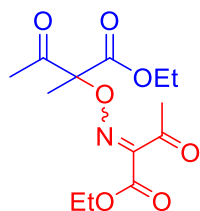
Бесцветное масло; выход 77%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.25-4.18 (м, 2H), 2.40 (с, 3H), 2.34 (с, 3H), 2.23 (с, 3H), 1.72 (с, 3H), 1.28 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 201.05, 197.2, 193.6, 167.4, 157.3, 91.5, 62.4, 30.4, 25.8, 25.6, 19.3, 14.1.



**Этил 2-(((1-этокси-1,3-диоксобутан-2-илиден)амино)окси)-2-метил-3-оксобутаноат (28b)**



Бесцветное масло; выход 35%.

Смесь *E* и *Z* изомеров 1:1.

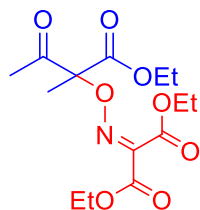
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.45-4.15 (м, 4H), 2.47 (с, 1.5H), 2.34 (с, 1.5H), 2.23 (с, 1.5H), 2.21 (с, 1.5H), 1.71 (с, 3H), 1.40-1.19 (м, 6H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 201.5, 201.3, 195.9, 192.2, 167.5, 167.1, 160.4, 159.7, 152.1, 151.8, 91.8, 91.7, 62.7, 62.4, 30.1, 25.8, 25.5, 19.3, 14.3, 14.1.

ИК (тонкий слой):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2987, 1752, 1732, 1372, 1359, 1321, 1272, 1224, 1132, 1105, 1086, 1019, 981, 955.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  = 324.1051; вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_7+\text{Na}^+$ : 324.1054.

**Диэтил 2-(((1-этокси-2-метил-1,3-диоксобутан-2-ил)охи)имино)малонат (28с)**



Бесцветное масло; выход 54%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.41 (к,  $J$  = 7.2 Гц, 2H), 4.33 (к,  $J$  = 7.1 Гц, 2H), 4.29-4.16 (м, 2H), 2.24 (с, 3H), 1.72 (с, 3H), 1.40-1.24 (м, 9H).

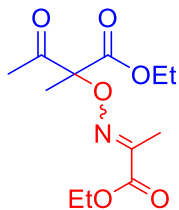
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 201.8, 167.1, 160.0, 159.2, 146.0, 91.9, 62.8, 62.6, 62.4, 25.8, 19.3, 14.2, 14.1.

ИК (тонкий слой):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2987, 2943, 2910, 1752, 1468, 1447, 1394, 1373, 1329, 1298, 1259, 1222, 1174, 1132, 1093, 1017, 983, 860.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  = 354.1161; вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_8+\text{Na}^+$ : 354.1159.

Вычислено (%) для  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_8$ : C, 50.75; H, 6.39; N, 4.23; найдено: C, 50.65; H, 6.38; N, 4.25.

**Этил 2-(((1-этоксипропан-2-илиден)амино)окси)-2-метил-3-оксобутаноат (28d)**



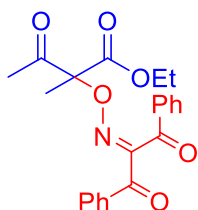
Бесцветное масло (104 мг, 38%).

Смесь *E* и *Z* изомеров, *E/Z* = 10:1.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.38-4.12 (м, 4H), 2.25 (с, 2.87H), 2.22 (с, 0.7H), 2.15 (с, 2.73H), 2.05 (с, 0.27H), 1.68 (с, 2.73H), 1.61 (с, 0.27H), 1.40-1.18 (м, 6H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 202.8, 168.2, 163.5, 151.4, 90.8, 62.1, 61.9, 25.9, 19.7, 14.2, 14.1, 11.9.

**Этил 2-(((1,3-диоксо-1,3-дифенилпропан-2-илиден)амино)окси)-2-метил-3-оксобутаноат (28e)**



Бесцветное масло (158 мг, 40%).

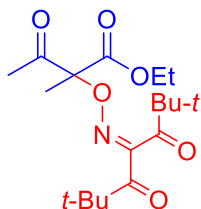
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.13-8.06 (м, 2H), 7.71-7.59 (м 2H), 7.59-7.43 (м, 2H), 4.22 (к,  $J$  = 7.1 Гц, 2H), 1.96 (с, 3H), 1.66 (с, 3H), 1.24 (т,  $J$  = 7.1 Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 201.9, 190.5, 187.5, 167.7 156.0, 135.3, 134.9, 134.6, 134.3, 130.7, 129.5, 129.1, 128.6, 91.8, 62.4, 25.6, 19.6, 14.1.

ИК (тонкий слой):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1752, 1731, 1689, 1657, 1597, 1450, 1325, 1264, 1116, 945.

Вычислено (%) для  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ : C, 66.83; H, 5.35; N, 3.54; найдено: C, 66.79; H, 5.41; N, 3.76.

**Этил 2-метил-3-оксо-2-(((2,2,6,6-тетраметил-3,5-диоксогептан-4-илиден)амино)окси)бутаноат (28f)**



Бесцветное масло; выход 25%.

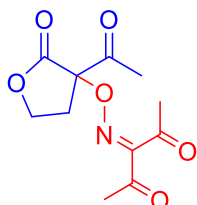
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.23 (к,  $J$  = 7.1 Гц, 2H), 2.22 (с, 3H), 1.70 (с, 3H), 1.27 (т,  $J$  = 7.1 Гц, 3H), 1.26 (с, 9H), 1.20 (с, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 208.4, 201.7, 201.5, 167.7, 156.7, 91.2, 62.5, 45.0, 43.6, 27.0, 26.3, 25.7, 19.8, 14.1$ .

ИК (тонкий слой):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2977, 1754, 1734, 1716, 1677 1840, 1366, 1269, 1125, 937.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z = 378.1887$ ; вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_6 + \text{Na}^+$ : 378.1887.

### 3-(((3-ацетил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)окси)имино)пентан-2,4-дион (28g)



Бесцветное масло; выход 65%.

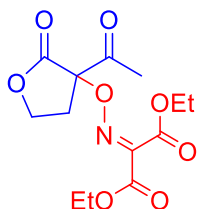
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.55\text{-}4.37$  (м, 2H), 3.02-2.90 (м, 1H), 2.70-2.53 (м, 1H), 2.43 (с, 3H), 2.39 (с, 3H) 2.37 (с, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 200.6, 196.7, 193.2, 169.4, 158.5, 91.3, 66.1, 30.7, 30.6, 26.1, 26.0$ .

ИК (тонкий слой):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2928, 1782, 1726, 1696, 1421, 1362, 1295, 1216, 1187, 1056, 1024, 984, 935.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z = 278.0635$ ; вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_6 + \text{Na}^+$ : 278.0635.

### Диэтил 2-(((3-ацетил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)окси)имино)малонат (28h)



Бесцветное масло; выход 50%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.54\text{-}4.26$  (м, 6H), 3.06-2.93 (м, 1H), 2.66-2.51 (м, 1H), 2.36 (с, 3H), 1.37 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 1.33 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H).

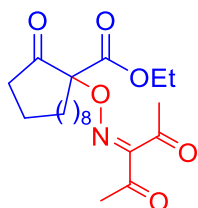
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 201.3, 169.0, 159.5, 158.7, 147.5, 91.3, 66.4, 63.2, 63.0, 30.9, 26.2, 14.2, 14.1$ .

ИК (тонкий слой):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2988, 2941, 1788, 1749, 1726, 1376, 1330, 1300, 1259, 1095, 1063, 1021, 988.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z = 333.1299$ ; вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_8 + \text{NH}_4^+$ : 333.1292.

Вычислено (%) для  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_8$ : С, 49.53; Н, 5.44; N, 4.44; найдено: С, 49.30; Н, 5.42; N, 4.46.

**Этил 1-(((2,4-диоксопентан-3-илиден)амино)окси)-2-оксоциклододеканкарбоксилат (28i)**



Бесцветное масло; выход 52%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.33-4.16 (м, 2H), 2.81-1.51 (м, 2H), 2.42 (с, 3H), 2.39-2.08 (м, 2H), 2.31 (с, 3H), 1.96-1.76 (м, 1H), 1.72-1.54 (м, 1H), 1.45-1.13 (м, 17H).

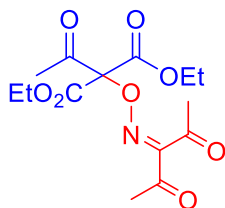
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 202.9, 197.6, 193.9, 168.0, 156.9, 94.8, 62.2, 35.5, 32.1, 30.5, 26.8, 26.3, 25.9, 23.8, 23.1, 23.0, 22.7, 21.3, 19.7, 14.2.

ИК (тонкий слой):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2935, 2866, 1751, 1728, 1694, 1470, 1364, 1297, 1279, 1256, 1243, 1024, 982, 956.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  = 404.2039; вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_6 + \text{Na}^+$ : 404.2044.

Вычислено (%) для  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ : C, 62.97; H, 8.19; N, 3.67; найдено: C, 62.93; H, 8.23; N, 3.71.

**Диэтил 2-ацетил-2-(((2,4-диоксопентан-3-илиден)амино)окси)малонат (28j)**

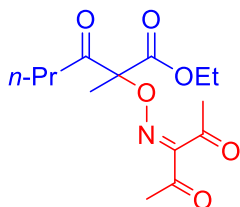


Бесцветное масло; выход 25%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 4.25 (к,  $J$  = 7.0 Гц, 2H), 4.10 (к,  $J$  = 7.1 Гц, 2H), 3.47 (д,  $J$  = 17.2 Гц, 1H), 3.32 (д,  $J$  = 17.2 Гц, 1H), 2.39 (с, 3H), 2.332 (с, 3H), 2.326 (с, 3H), 1.35–1.13 (м, 6H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 200.9, 196.9, 193.5, 168.7, 165.7, 157.8, 91.7, 62.9, 61.4, 38.6, 30.5, 26.5, 26.0, 14.2, 14.1.

**Этил 2-(((2,4-диоксопентан-3-илиден)амино)окси)-2-метил-3-оксогексаноат (28k)**



Бесцветное масло; выход 54%.

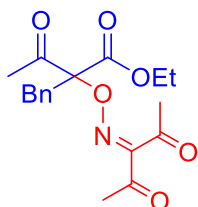
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.33-4.16 (м, 2H), 2.52 (т,  $J$  = 7.3 Гц), 2.40 (с, 3H), 2.34 (с, 3H), 1.72 (с, 3H), 1.69-1.50 (м, 2H), 1.27 (т,  $J$  = 7.1 Гц, 3H), 0.90 (т,  $J$  = 7.4 Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 203.4, 197.4, 193.8, 167.7, 157.4, 91.7, 62.4, 39.7, 30.5, 25.9, 19.5, 16.8, 14.2, 13.7$ .

ИК (тонкий слой):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2696, 2940, 1754, 1728, 1695, 1365, 1296, 1268, 1129, 961.

Вычислено (%) для  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ : С, 56.18; Н, 7.07; N, 4.68; найдено: С, 56.03; Н, 7.07; N, 4.69.

**Этил 2-бензил-2-(((2,4-диоксопентан-3-илиден)амино)окси)-3-оксобутаноат (28l)**



Белый порошок; т.пл. = 70-71 °С; выход 44%.

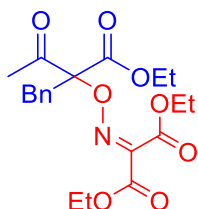
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.34-7.20$  (м, 3H), 7.18-7.07 (м, 2H), 4.35-4.15 (м, 2H), 3.56 (с, 2H), 2.39 (с, 3H), 2.24 (с, 3H), 2.05 (с, 3H), 1.26 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 201.5, 197.2, 193.6, 166.6, 157.5, 133.7, 130.4, 128.6, 127.6, 94.3, 62.5, 39.0, 30.1, 27.1, 26.0, 14.20$ .

ИК (тонкий слой):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3604, 3047, 3007, 2979, 2926, 1756, 1731, 1721, 1693, 1355, 1298, 1239, 1186, 938.

Вычислено (%) для  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ : С, 62.24; Н, 6.09; N, 4.03; найдено: С, 61.90; Н, 6.17; N, 4.08.

**Этил 2-бензил-2-(((2,4-диоксопентан-3-илиден)амино)окси)-3-оксобутаноат (28m)**

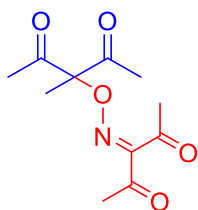


Желтоватое масло; выход 36%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.34-7.22$  (м, 3H), 7.18-7.08 (м, 2H), 4.47-4.13 (м, 6H), 3.59 (с, 2H), 1.98 (с, 3H), 1.39 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 1.31 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 1.25 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 202.1, 166.2, 160.0, 159.2, 146.3, 133.9, 130.6, 128.3, 127.2, 94.8, 62.9, 62.6, 62.4, 38.9, 27.2, 14.14, 14.10, 14.0$ .

**3-(((2,4-диоксопентан-3-илиден)амино)окси)-3-метилпентан-2,4-дион (28n)**



Бесцветное масло; выход 51%.

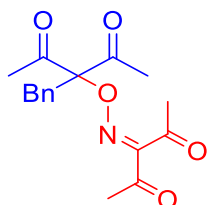
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.41$  (с, 3H), 2.33 (с, 3H), 2.19 (с, 3H), 1.67 (с, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 201.95, 197.5, 193.7, 157.8, 96.7, 30.5, 26.2, 25.9, 19.2$ .

ИК (тонкий слой):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3006, 2930, 1721, 1695, 1421, 1360, 1297, 1245, 1195, 1119, 1102, 1067, 967, 945.

Вычислено (%) для  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ : С, 54.77; Н, 6.27; N, 5.81; найдено: С, 54.67; Н, 6.27; N, 5.80.

### 3-бензил-3-(((2,4-диоксопентан-3-илиден)амино)окси)пентан-2,4-дион (28o)



Желтоватый порошок; т.пл. = 77-78 °С; выход 25%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.32\text{-}7.22$  (м, 3H), 7.08-6.99 (м, 2H), 3.52 (с, 2H), 2.41 (с, 3H), 2.27 (с, 3H), 2.03 (с, 6H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 201.4, 197.3, 193.6, 158.0, 133.8, 130.2, 128.7, 127.6, 99.5, 39.1, 30.1, 27.4, 26.0$ .

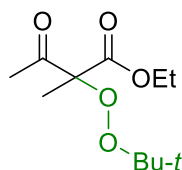
ИК (тонкий слой):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1739, 1719, 1693, 1418, 1355, 1296, 1189, 974, 962, 941, 706, 563, 506.

Вычислено (%) для  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ : С, 64.34; Н, 6.04; N, 4.41; найдено: С, 64.29; Н, 6.22; N, 4.31.

### Пероксидирование $\beta$ -кетозэфиров 26a,f в присутствии $\text{Cu(II)/}t\text{-BuOOH}$ (эксперимент к Схеме 11)

К перемешиваемой в атмосфере воздуха при 80 °С смеси  $\beta$ -кетозэфира 26a,f (144-220 мг, 1.0 ммоль),  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (35 мг, 0.1 ммоль, 10 мол.%) и MeCN (5 мл) в течение 10 с прибавляли  $t$ -BuOOH (70% водн.) (257 мг, 2.0 ммоль), после чего смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч.

По окончании реакции реакционную массу охлаждали до 20-25 °С, добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и экстрагировали DCM ( $3 \times 10$  мл), органические экстракты объединяли. В случае присутствия интенсивной окраски экстракт дополнительно промывали водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (200 мг в 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$ ). Органический экстракт промывали водой ( $2 \times 20$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 40-60 °С. Продукты пероксидирования 29a,b выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с использованием элюента EtOAc/DCM (3% об. EtOAc).

**Этил 2-(*трет*-бутилперокси)-2-метил-3-оксобутаноат (29a)**

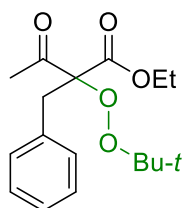
Желтоватое масло; выход 47%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 4.20 (к,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 2.27 (с, 3H), 1.56 (с, 3H), 1.25 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 1.24 (с, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 203.8, 168.15, 89.8, 80.8, 61.8, 26.5, 25.7, 18.4, 14.1$ .

ИК (тонкий слой):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2983, 2940, 1754, 1733, 1366, 1261, 1196, 1150, 1132, 1109, 1021.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z = 255.1199$ ; вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_5 + \text{Na}^+$ : 255.1203.

**Этил 2-(*трет*-бутилперокси)-2-бензил-3-оксобутаноат (29b)**

Желтоватое масло; выход 41%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.28\text{--}7.14$  (м, 5H), 4.28–4.08 (м, 2H), 3.57 (д,  $J = 14.3$  Гц, 1H), 3.34 (д,  $J = 14.3$  Гц, 1H), 1.90 (с, 3H), 1.32 (с, 9H), 1.23 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 203.7, 167.8, 135.1, 130.8, 128.1, 126.9, 92.8, 81.3, 61.8, 37.3, 27.3, 26.7, 14.1$ .

**Исследование окислительно-восстановительных свойств оксима 2a в отсутствие и в присутствии  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  с помощью циклической вольтамперометрии (эксперимент к Рисунку 1)**

Оксим **2a** (3.22 мг, 0.025 ммоль) и 0.1 М *n*- $\text{Bu}_4\text{NBF}_4/\text{MeCN}$  (2.5 мл) помещали в электрохимическую ячейку, исследуемый раствор продували аргоном при 25 °С и снимали кривую. Затем прибавляли раствор  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (8.62 мг, 0.025 ммоль) в 0.1 М *n*- $\text{Bu}_4\text{NBF}_4/\text{MeCN}$  (2.5 мл), раствор продували аргоном в течение 15 мин и снимали кривую..

**ЭПР-мониторинг образования иминоксильного радикала 21 из оксима 2a под действием  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  и *t*-BuOOH (эксперимент к Рисунку 2)**

Спектры ЭПР регистрировали на спектрометре *Bruker ER-200D* при 20–25 °С со следующими параметрами: микроволновая частота –  $\approx 9.6$  ГГц, центральное поле – 3340 Гс, амплитуда высокочастотной (100 кГц) модуляции поля – 1.0 Гс, мощность микроволнового

излучения – 31 мВ, развертка поля – 300 Гс, усиление приемника –  $1.25 \times 10^4$ . Пробы отбирались в стеклянные микропипетки (объем 100 мкл, внутренний диаметр 1.2 мм), которые закрывались пробкой снизу и служили в качестве ампул для регистрации спектров ЭПР. Во всех экспериментах ЭПР-спектры записывали спустя 5, 30 и 60 мин после начала реакции. В экспериментах 3 и 4, проведенных при 80 °С, пробы отбирали из реакционной массы в указанное время (5, 30 и 60 мин), охлаждали до 20-25 °С на воздухе (около 5 мин) и затем записывали ЭПР-спектры. Во всех случаях наблюдался ЭПР-сигнал диацетилиминоксильного радикала **21** ( $g = 2.0044$ ,  $a_N = 28.1$  G). Количество радикала **21**, образующегося в реакции, определялось с помощью двойного интегрирования ЭПР-спектров. 0.002 М раствор 4-бензоилокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин 1-оксила (4-BzO-TEMPO) в MeCN использовали в качестве внешнего стандарта концентрации. Следует отметить, что *t*-BuOOH 70% водн. (515 мг, 4 ммоль) к 0.002М раствору 4-BzO-TEMPO в MeCN (10 мл) не приводило к понижению интенсивности ЭПР-сигнала. Это означает, что уменьшение интенсивности ЭПР-сигнала радикала **21** в опыте 2 (с *t*-BuOOH 70% водн.) сравнимо с уменьшением в опыте 1 (без *t*-BuOOH 70% водн.) и связано с понижением концентрации **21**, при этом влиянием изменения состава растворителя на чувствительность ЭПР пренебрегали. Подробные описания экспериментов 1-4 приведены ниже.

**Опыт 1.** К перемешиваемому при 20-25 °С раствору оксима **2a** (387 мг, 3 ммоль) в MeCN (5 мл) прибавляли раствор  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (69 мг, 0.2 ммоль) MeCN (5 мл).

**Опыт 2.** К перемешиваемому при 20-25 °С раствору оксима **2a** (387 мг, 3 ммоль) в MeCN (5 мл) прибавляли раствор  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (69.0 мг, 0.2 ммоль) в MeCN (5 мл), затем прибавляли *t*-BuOOH 70% водн. (515 мг, 4 ммоль).

**Опыт 3.** К перемешиваемому при 20-25 °С раствору оксима **2a** (387 мг, 3 ммоль) в MeCN (5 мл) прибавляли раствор  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (69.0 мг, 0.2 ммоль) в MeCN (5 мл), затем прибавляли *t*-BuOOH 70% водн. (515 мг, 4 ммоль). Полученный раствор перемешивали на масляной бане (80 °С).

**Опыт 4.** К перемешиваемому при 20-25 °С раствору оксима **2a** (387 мг, 3 ммоль) в MeCN (5 мл) прибавляли *t*-BuOOH 70% водн. (515 мг, 4 ммоль). Полученный раствор перемешивали на масляной бане (80 °С).

**Исследование влияния оксима **2a** и *t*-BuOOH 70% водн. на окислительно-восстановительные свойства  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  с помощью циклической вольтамперометрии (эксперимент к Рисунку 3)**

Анализ трех растворов с помощью ЦВА проводился при скорости развертки потенциала  $100 \text{ мВ} \cdot \text{с}^{-1}$ .



Раствор  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ :  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (34.5 мг, 0.1 ммоль) растворяли в 0.1 М *n*- $\text{Bu}_4\text{NBF}_4/\text{MeCN}$  (5 мл).

Раствор  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  + оксима **2a**:  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (34.5 мг, 0.1 ммоль) растворяли в 0.1 М *n*- $\text{Bu}_4\text{NBF}_4/\text{MeCN}$  (5 мл), затем прибавляли оксим **2a** (193.7 мг, 1.5 ммоль).

Раствор  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  + оксима **2a** + *t*-BuOOH:  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (34.5 мг, 0.1 ммоль) растворяли в 0.1 М *n*- $\text{Bu}_4\text{NBF}_4/\text{MeCN}$  (5 мл), затем прибавляли оксим **2a** (194 мг, 1.5 ммоль) и *t*-BuOOH 70% водн. (257 мг, 2 ммоль).

Растворы деаэрировали продувкой аргоном в течение 15 мин перед записью вольтамперограмм.

### 4.3 Экспериментальная часть к главе 3.3. Окислительное диоксигенирование связи $\text{C}=\text{C}$ с использованием *N*-гидроксифталимида

**Исходные материалы.** Растворители: хлористый метилен (DCM) очищали перед использованием перегонкой. Ацетонитрил (MeCN) и этилацетат (EtOAc) очищали перед использованием перегонкой над  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Ацетон очищали перегонкой над  $\text{KMnO}_4$ . Толуол (PhMe) очищали перегонкой над натрием. 1,4-Диоксан, ледяная уксусная кислота (AcOH) и *N,N*-диметилформамид (DMFA) были приобретены у коммерческих поставщиков и использованы без предварительной очистки.

Реактивы: стирол **30a** 99+%, 4-метилстирол **30b** 96%, 4-хлорстирол **30c** 97%, 4-фторстирол **30d** 99%, 3-метилстирол **30e** 99%, 3-бромстирол **30f** 97%, 2-метилстирол **30g** 95%, инден **30h** 90+%, винилацетат **31** 99+%, метилакрилат **32** 99%, *N*-гидроксифталиимид (NHPI) **2a** 97%, церий (IV) аммоний нитрат (CAN,  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ ) 98.5%, азид натрия ( $\text{NaN}_3$ ) 99.5+%, гидразин гидрат ( $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) (64% гидразина) были приобретены у коммерческих поставщиков и использованы без предварительной очистки.

Все ранее неописанные соединения (**33d**, **34i,j**, **36**, **37**) охарактеризовывали с помощью  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и/или элементного анализа. Спектральные данные для описанных соединений (**33a,b,c,e,f,g**) совпадали с литературными.

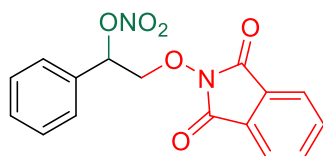
#### Оптимизация условий реакции стирола **30a** с системой *N*-гидроксифталиимид **2a** / церий (IV) аммоний нитрат с получением продуктов **33a**, **34a** и **35** (эксперимент к Таблице 8)

К перемешиваемой в атмосфере воздуха при 20-25 °С смеси стирола **30a** (52-208 мг, 0.5-2.0 ммоль), *N*-гидроксифталимида **2a** (163 мг, 1.0 ммоль) и растворителя (MeCN, AcOH, ацетон, EtOAc/ $\text{H}_2\text{O}$ , PhMe/ $\text{H}_2\text{O}$ , DCM/ $\text{H}_2\text{O}$ , AcOH/ $\text{H}_2\text{O}$  или 1,4-диоксан) (5 мл; в опытах со смесью

растворителей объемное соотношение указано в скобках) в течение 10 с прибавляли CAN (548-1644 мг, 1.0-3.0 ммоль), после чего смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 0.5-2 ч. В опытах 2-6 раствор *N*-гидроксифталимида **2a** (163 мг, 1.0 ммоль) в MeCN (15 мл) прикапывали в течении 30 мин к смеси стирола **30a** (104-208 мг, 1.0-2.0 ммоль) и CAN (1096-1644 мг, 2.0-3.0 ммоль) в MeCN (3 мл), после чего смесь перемешивали в течение 1.5 ч. В опыте 6 реакция проводилась при 0 °С в атмосфере аргона.

По окончании реакции в реакционную массу добавляли H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл), органические экстракты объединяли. В случае присутствия интенсивной окраски экстракт дополнительно промывали водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (200 мг в 20 мл H<sub>2</sub>O). Органический экстракт промывали водой (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 40-60 °С. Выходы **33a**, **34a** и **35** определены по <sup>1</sup>H ЯМР с использованием *n*-метоксиацетофенона в качестве внутреннего стандарта. В опытах 1, 2, 3, 6, 9, 12 и 19 целевые продукты выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с использованием элюента EtOAc/DCM (3% об. EtOAc).

### 2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)-1-фенилэтил нитрат (**33a**)

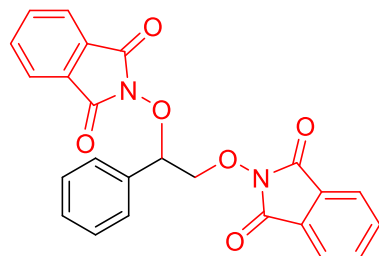


Белый порошок; т.пл. = 112-114 °С; выход 45%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.90-7.73 (м, 4H), 7.42-7.35 (м, 5H), 6.30 (дд,  $J_1 = 9.4$  Гц,  $J_2 = 3.0$  Гц, 1H), 4.55 (дд,  $J_1 = 12.6$  Гц,  $J_2 = 9.4$  Гц, 1H), 4.35 (дд,  $J_1 = 12.6$  Гц,  $J_2 = 3.0$  Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.5, 134.9, 133.6, 129.9, 129.2, 128.8, 126.9, 123.9, 82.7, 77.3.

### 2,2'-((1-фенилэтан-1,2-диил)бис(окси))бис(изоиндолин-1,3-дион) (**34a**)

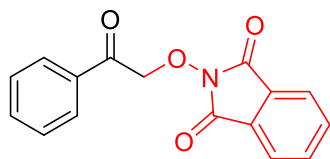


Белый порошок; т.пл. = 179-180 °С; выход 65%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.84-7.65 (м, 8H), 7.61-7.53 (м, 2H), 7.41-7.32 (м, 3H), 5.86 (дд,  $J_1 = 7.4$  Гц,  $J_2 = 3.7$  Гц, 1H), 4.94 (дд,  $J_1 = 11.5$  Гц,  $J_2 = 7.4$  Гц, 1H), 4.57 (дд,  $J_1 = 11.5$  Гц,  $J_2 = 3.7$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 163.6, 163.3, 134.6, 134.4, 134.3, 129.9, 129.1, 129.0, 128.8, 128.3, 123.7, 123.6, 85.9, 79.6$ .

### 2-(2-оксо-2-фенилэтокси)изоиндолин-1,3-дион (35)



Белый порошок; т.пл. = 177-178 °С; выход 20%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.03\text{-}7.94$  (м, 2H), 7.87-7.70 (м, 4H), 7.65-7.56 (м, 1H), 7.54-7.44 (м, 2H), 5.44 (с, 2H).

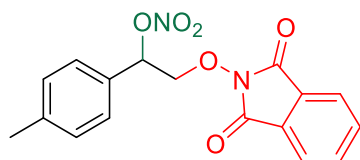
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 192.3, 163.1, 134.8, 134.5, 134.2, 129.0, 128.7, 128.4, 123.8, 78.6$ .

### Синтез нитратов 33a-h из виниларенов 30a-h и N-гидроксифталимида 2a под действием церий (IV) аммоний нитрата (эксперимент к Таблице 9)

К перемешиваемой в атмосфере аргона при 0 °С смеси виниларена **30a-h** (208-366 мг, 0.5-2.0 ммоль), CAN (1096 мг, 2.0 ммоль) и MeCN (3 мл) прикапывали раствор N-гидроксифталимида **2a** (163 мг, 1.0 ммоль) в MeCN (15 мл) в течение 30 мин, после чего смесь перемешивали при 0 °С в течение 1.5 ч.

По окончании реакции реакцию массу упаривали в вакууме водоструйного насоса при 40-60 °С до объема 5 мл, добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) и экстрагировали DCM ( $3 \times 10$  мл). Органические экстракты объединяли, промывали водой ( $2 \times 20$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 40-60 °С. Нитраты **33a-h** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с использованием элюента EtOAc/DCM; объемную долю EtOAc градиентно повышали от 0 до 3%.

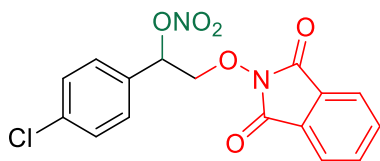
### 2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)-1-(*n*-толил)этил нитрат (33b)



Белый порошок; т.пл. = 128-130 °С; выход 60%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.92\text{-}7.76$  (м, 4H), 7.30 (д,  $J = 9.0$  Гц, 2H), 7.22 (д,  $J = 9.0$  Гц, 2H), 6.29 (дд,  $J_1 = 9.5$  Гц,  $J_2 = 3.0$  Гц, 1H), 4.56 (дд,  $J_1 = 12.6$  Гц,  $J_2 = 9.5$  Гц, 1H), 4.35 (дд,  $J_1 = 12.6$  Гц,  $J_2 = 3.0$  Гц, 1H), 2.36 (с, 3H).

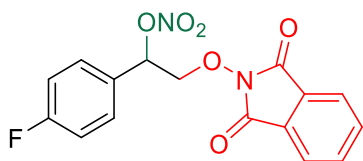
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 163.5, 140.0, 134.9, 130.6, 129.9, 128.9, 126.9, 123.9, 82.8, 77.3, 21.3$ .

**1-(4-хлорфенил)-2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)этил нитрат (33с)**

Белый порошок; т.пл. = 127-128 °С; выход 62%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.92-7.74 (м, 4H), 7.44-7.32 (м, 4H), 6.28 (дд,  $J_1 = 9.2$  Гц,  $J_2 = 3.2$  Гц, 1H), 4.54 (дд,  $J_1 = 12.5$  Гц,  $J_2 = 9.2$  Гц, 1H), 4.35 (дд,  $J_1 = 12.5$  Гц,  $J_2 = 3.2$  Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.5, 136.0, 135.0, 132.2, 129.5, 128.8, 128.4, 124.0, 81.9, 77.1.

**1-(4-фторфенил)-2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)этил нитрат (33d)**

Белый порошок; т.пл. = 136-137 °С; выход 55%.

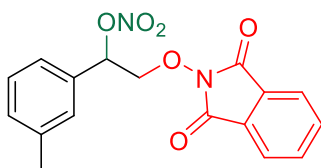
<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.91-7.74 (м, 4H), 7.41 (дд,  $J_1 = 8.5$  Гц,  $J_2 = 5.2$  Гц, 2H), 7.22 (т,  $J = 8.5$  Гц, 2H), 6.28 (дд,  $J_1 = 9.1$  Гц,  $J_2 = 3.2$  Гц, 1H), 4.54 (дд,  $J_1 = 12.5$  Гц,  $J_2 = 9.1$  Гц, 1H), 4.34 (дд,  $J_1 = 12.5$  Гц,  $J_2 = 3.2$  Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.52 (д,  $J = 249.5$  Гц), 163.46, 135.0, 129.6 (д,  $J = 3.3$  Гц), 129.1 (д,  $J = 8.6$  Гц), 128.8, 124.0, 116.4 (д,  $J = 21.9$  Гц), 81.9, 77.2.

<sup>19</sup>F ЯМР (282.40 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = -111.57.

ИК (KBr):  $\nu_{\max}$  (см<sup>-1</sup>) = 1792, 1734, 1644, 1607, 1513, 1469, 1377, 1275, 1187, 1128, 1081, 1020, 1020, 1001, 877, 853, 840, 699, 530, 517.

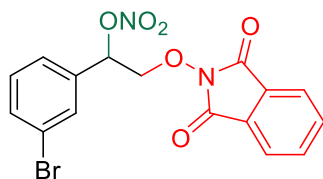
Вычислено (%) для C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 55.50; H, 3.20; N, 8.09; найдено: C, 55.54; H, 3.09; N, 8.03.

**2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)-1-(*m*-толил)этил нитрат (33e)**

Белый порошок; т.пл. = 119-120 °С; выход 51%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.92-7.76 (м, 4H), 7.34-7.18 (м, 4H), 6.29 (дд,  $J_1 = 9.4$  Гц,  $J_2 = 2.9$  Гц, 1H), 4.56 (дд,  $J_1 = 12.6$  Гц,  $J_2 = 9.4$  Гц, 1H), 4.36 (дд,  $J_1 = 12.6$  Гц,  $J_2 = 2.9$  Гц, 1H), 2.37 (с, 3H).

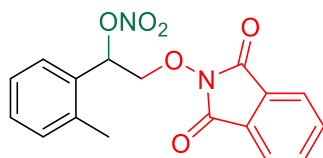
<sup>13</sup>C ЯМР (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.5, 139.2, 134.9, 133.6, 130.6, 129.2, 128.9, 127.5, 124.0, 82.9, 77.5, 21.5.

**1-(3-бромфенил)-2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)этил нитрат (33f)**

Белый порошок; т.пл. = 124-125 °С; выход 43%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.93-7.74 (м, 4H), 7.60-7.48 (м, 2H), 7.40-7.23 (м, 2H), 6.25 (дд,  $J_1 = 9.1$  Гц,  $J_2 = 3.2$  Гц, 1H), 4.52 (дд,  $J_1 = 12.6$  Гц,  $J_2 = 9.1$  Гц, 1H), 4.34 (дд,  $J_1 = 12.6$  Гц,  $J_2 = 3.2$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 163.5, 136.0, 135.0, 133.1, 130.9, 130.0, 128.8, 125.5, 124.0, 123.3, 81.7.

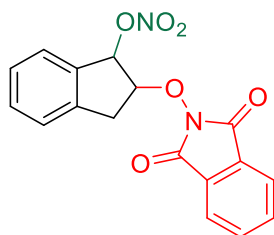
**2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)-1-(*o*-толил)этил нитрат (33g)**

Белый порошок; т.пл. = 110-111 °С; выход 56%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.92-7.76 (м, 4H), 7.38-7.18 (м, 4H), 6.58 (дд,  $J_1 = 9.5$  Гц,  $J_2 = 2.5$  Гц, 1H), 4.53 (дд,  $J_1 = 12.7$  Гц,  $J_2 = 9.5$  Гц, 1H), 4.28 (дд,  $J_1 = 12.7$  Гц,  $J_2 = 2.5$  Гц, 1H), 2.48 (с, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 163.5, 135.6, 134.9, 132.1, 131.2, 129.6, 128.9, 127.0, 125.8, 124.0, 80.2, 76.8, 19.1.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  = 360.1198; вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6 + \text{NH}_4^+$ : 360.1190.

**2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил нитрат (33h)**

Белый порошок; т.пл. = 162-163 °С; выход 69%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.92-7.74 (м, 4H), 7.53-7.28 (м, 4H), 6.65 (м, 1H), 5.18-5.11 (м, 1H), 3.62 (дд,  $J_1 = 17.8$  Гц,  $J_2 = 7.1$  Гц, 1H), 3.41-3.28 (м, 1H).

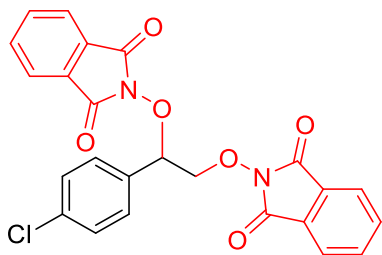
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 163.9, 142.1, 134.9, 134.1, 131.1, 128.8, 128.1, 126.9, 125.4, 124.0, 90.2, 89.5, 36.1.

**Диоксиимидирование стиролов 30a,c,d и эфиров 31, 32 *N*-гидроксифталимидом 2a под действием CAN (эксперимент к таблице 10)**

К перемешиваемой в атмосфере воздуха при 20-25 °С смеси винильного субстрата **30a,c,d**, **31, 32** (43-70 мг, 0.5 ммоль), *N*-гидроксифталимида **2a** (163 мг, 1.0 ммоль) и MeCN (3 мл) в течение 10 с прибавляли CAN (822 мг, 1.5 ммоль), после чего смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 30 мин.

По окончании реакции в реакцию массу добавляли H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл). Органические экстракты объединяли, промывали водой (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 40-60 °С. Диоксиимиды **34a,c,d,i,j** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с использованием элюента EtOAc/DCM; объемную долю EtOAc градиентно повышали от 0 до 3%.

**2,2'-((1-(4-хлорфенил)этан-1,2-диил)бис(окси))бис(изоиндолин-1,3-дион) (34c)**

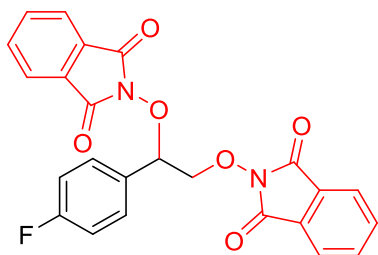


Белый порошок; т.пл. = 106-107 °С; выход 50%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.85-7.67 (м, 8H), 7.55 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.35 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H), 5.81 (дд, *J*<sub>1</sub> = 7.0 Гц, *J*<sub>2</sub> = 4.3 Гц, 1H), 4.88 (дд, *J*<sub>1</sub> = 11.3 Гц, *J*<sub>2</sub> = 7.0 Гц, 1H), 4.55 (дд, *J*<sub>1</sub> = 11.3 Гц, *J*<sub>2</sub> = 4.3 Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.6, 163.3, 135.9, 134.7, 134.6, 132.9, 129.8, 129.1, 129.01, 128.96, 123.8, 123.7, 85.1, 79.1.

**2,2'-((1-(4-фторфенил)этан-1,2-диил)бис(окси))бис(изоиндолин-1,3-дион) (34d)**



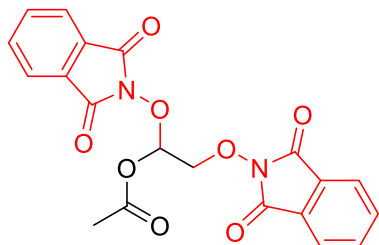
Белый порошок; т.пл. = 108-109 °С; выход 36%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.88-7.65 (м, 8H), 7.64-7.54 (м, 2H), 7.12-7.01 (м, 2H), 5.82 (дд, *J*<sub>1</sub> = 7.0 Гц, *J*<sub>2</sub> = 4.3 Гц, 1H), 4.89 (дд, *J*<sub>1</sub> = 11.3 Гц, *J*<sub>2</sub> = 7.0 Гц, 1H), 4.57 (дд, *J*<sub>1</sub> = 11.3 Гц, *J*<sub>2</sub> = 4.3 Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 163.6, 163.3, 134.7, 134.5, 130.5$  (д,  $J = 8.5$  Гц),  $130.3$  ( $J = 3.2$  Гц),  $129.01, 128.96, 123.8, 123.7, 115.9$  ( $J = 21.6$  Гц),  $85.1, 79.2$ .

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282.40 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -111.96$ .

### 1,2-бис((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)этил ацетат (34i)



Белый порошок; т.пл. = 176-178 °С; выход 66%.

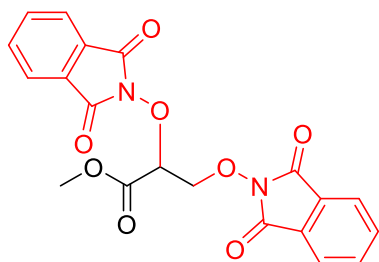
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.87-7.72$  (м, 8H),  $6.66$  (дд,  $J_1 = 7.4$  Гц,  $J_2 = 3.5$  Гц, 1H),  $4.76$  (дд,  $J_1 = 12.2$  Гц,  $J_2 = 3.5$  Гц, 1H),  $4.44$  (дд,  $J_1 = 12.2$  Гц,  $J_2 = 7.4$  Гц, 1H),  $2.18$  (с, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.9, 163.3, 163.1, 134.83, 134.80, 128.83, 128.79, 124.0, 123.9, 96.1, 75.0, 20.9$ .

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1798, 1779, 1740, 1375, 1360, 1207, 1185, 1128, 985, 877, 698.

Вычислено (%) для  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_8$ : С, 58.54; Н, 3.44; N, 6.83; найдено: С, 58.49; Н, 3.43; N, 6.81.

### Метил 2,3-бис((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)пропаноат (34j)



Белый порошок; т.пл. = 134-136 °С; выход 64%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.89-7.72$  (м, 8H),  $5.29-5.23$  (м, 1H),  $4.88-4.72$  (м, 2H),  $3.89$  (с, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.6, 163.3, 163.1, 134.7, 128.9, 123.9, 123.8, 82.7, 53.3$ .

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1795, 1747, 1466, 1422, 1375, 1310, 1272, 1187, 1131, 1080, 1063, 1016, 984, 875, 780, 696, 517.

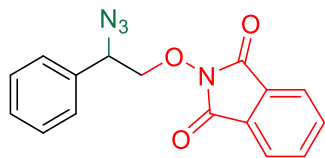
Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z = 428.1074$ ; вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_8 + \text{NH}_4^+$ : 428.1088.

### Синтез соединения 36 (эксперимент к Схеме 13)

К перемешиваемой при 20-25 °С смеси соединения **33a** (197 мг, 0.5 ммоль) и ДМФА (3 мл) прибавляли  $\text{NaN}_3$  (325 мг, 5.0 ммоль), после чего смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 12 ч. По окончании реакции в реакционную массу добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) и экстрагировали смесью

гексан/EtOAc (1:1 об.) (2×10 мл). Органические экстракты объединяли, промывали водой (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 40-60 °С. Азид **36**, полученный в виде белого порошка, был аналитически чистыми, и его дополнительная очистка не проводилась.

### 2-(2-азидо-2-фенилэтокси)изоиндолин-1,3-дион (**36**)



Белый порошок; т.пл. = 86-89 °С; выход 82%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.90-7.72 (м, 4H), 7.43-7.30 (м, 5H), 5.07-4.99 (м, 1H), 4.42-4.28 (м, 2H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.5, 135.4, 134.8, 129.2, 129.1, 129.0, 127.3, 139.9, 80.9, 64.2.

ИК (KBr): ν<sub>max</sub> (см<sup>-1</sup>) = 1795, 1747, 1466, 1422, 1375, 1310, 1272, 1187, 1131, 1080, 1063, 1016, 984, 875, 780, 696, 517.

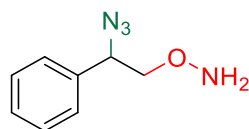
Масс-спектр высокого разрешения (ESI): *m/z* = 326.1256; вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>: 326.1248.

Вычислено (%) для C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: С, 62.39; Н, 3.94; N, 18.28; найдено: С, 62.33; Н, 3.92; N, 18.28.

### Синтез соединения **37** (эксперимент к Схеме 13)

К перемешиваемой при 20-25 °С смеси соединения **36** (154 мг, 0.5 ммоль) и СНCl<sub>3</sub>/MeOH (5 мл, 3:2 об.) прибавляли NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (50 мг, 1.0 ммоль), после чего смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 2 ч. По окончании реакции реакцию массу отфильтровали через слой целита, осадок промыли DCM (2×2 мл). Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 30-40 °С. *O*-Гидроксиламин **37**, полученный в виде бесцветного масла, был аналитически чистыми, и его дополнительная очистка не проводилась.

### *O*-(2-азидо-2-фенилэтил)гидроксиламин (**37**)



Бесцветное масло; выход 90%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.46-7.31 (м, 5H), 5.67-5.51 (уш.с, 2H), 5.00-4.90 (м, 1H), 3.91-3.85 (м, 2H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 136.6, 129.0, 128.6, 127.2, 79.0, 64.0.

ИК (KBr): ν<sub>max</sub> (см<sup>-1</sup>) = 1730, 1591, 1293, 1282, 1161, 1083, 1069, 732, 667, 559.



Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z = 196.0411$ ; вычислено для  $C_8H_{10}N_4O + NH_4^+$ : 196.0409.

### Граммовый синтез соединения **33a** (эксперимент к Схеме 14)

К перемешиваемой в атмосфере аргона при 0 °С смеси стирола **30a** (1.04 г, 10.0 ммоль), CAN (5.48 г, 10.0 ммоль) и MeCN (15 мл) прикапывали раствор *N*-гидроксифталимида **2a** (0.816 г, 5.0 ммоль) в MeCN (75 мл) в течение 30 мин, после чего смесь перемешивали при 0 °С в течение 1.5 ч.

По окончании реакции реакционную массу упаривали в вакууме водоструйного насоса при 40-60 °С до объема 10 мл, добавляли H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали DCM (3×30 мл). Органические экстракты объединяли, промывали водой (2×50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 40-60 °С. Нитрат **33a** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с использованием элюента EtOAc/DCM; объемную долю EtOAc градиентно повышали от 0 до 5%. Выход **33a** – 0.63 г (38%).

## 4.4 Экспериментальная часть к главе 3.4. Окислительное

### иодо-оксиимицирование связи C=C с использованием *N*-гидроксиимидов

**Исходные материалы.** Растворители: хлористый метилен (DCM) очищали перед использованием перегонкой. Ацетонитрил (MeCN) и этилацетат (EtOAc) очищали перед использованием перегонкой над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Тoluол (PhMe) очищали перегонкой над натрием. Ледяная уксусная кислота (AcOH) и *N,N*-диметилформамид (DMFA) были приобретены у коммерческих поставщиков и использованы без предварительной очистки.

Реактивы: стирол **30a** 99+%, 4-метилстирол **30b** 96%, 4-хлорстирол **30c** 97%, 4-фторстирол **30d** 99%, 3-метилстирол **30e** 99%, 3-бромстирол **30f** 97%, 2-метилстирол **30g** 95%, инден **30h** 90+%, 2,3,4,5,6-пентафторстирол **30i** 99%, α-метилстирол **30j** 99%, *транс*-стильбен **3k** 96%, 4-метоксистирола **30l** 97%, винилацетат **31** 99+%, *N*-гидроксифталиимид (NHPI) **2a** 97%, *N*-гидроксисукцинимид **38** 98%, диацетоксиидбензол (PhI(OAc)<sub>2</sub>) 98%, 2-иодбензойная кислота 98%, Охоне (в виде тройной соли KHSO<sub>5</sub>·0.5KHSO<sub>4</sub>·0.5K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), *трет*-бутилгидропероксид (*t*-BuOOH) 70% водный раствор, иодид натрия дигидрат (NaI·2H<sub>2</sub>O) 99+%, иодид тетрабутиламмония (TBAI, *n*-Bu<sub>4</sub>NI) 98%, иодид аммония (NH<sub>4</sub>I) 99+%, пероксидисульфат аммония ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) 98%, дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) 98%, церий (IV) аммоний нитрат (CAN, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>) 98.5%, сульфат церия (IV) (Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>) (39.6-44.7% Ce), бромат натрия (KBrO<sub>3</sub>) 99.9+%, ацетат марганца (III) (Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O) 95%, перхлорат железа (III) гидрат Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> гидрат (содержание безводной соли ≈65%, что соответствует составу

Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>·11H<sub>2</sub>O), тетраацетат свинца (IV) (Pb(OAc)<sub>4</sub>) 95%, *m*-хлорпербензойная кислота (стабилизирована 3-хлорбензойной кислотой и водой) (*m*-CPBA) 70-75%, фенилсульфинат натрия (PhSO<sub>2</sub>Na) 98%, азид натрия (NaN<sub>3</sub>) 99.5+%, гидразин гидрат (N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O) (64% гидразина) были приобретены у коммерческих поставщиков и использованы без предварительной очистки.

[Бис(трифторацетокси)иод]бензол (PhI(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), [345] 2-иодоксибензойную (IBX), [346] периодат Десса-Мартина (DMP) [347] и пероксидисульфат тетракис(бипиридин)серебра (II) ([Ag(bipy)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) [348] синтезировали по литературным методикам.

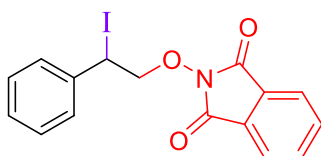
Все ранее неописанные соединения (**39a-k**, **40a,c,d,f,h,i**, **41**, **38c**, **43**) охарактеризовывали с помощью <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и/или элементного анализа. Спектральные данные для описанных соединений (**42**) совпадали с литературными.

### Оптимизация условий синтеза иодо-оксиимидированного продукта **39a** из стирола **30a** и *N*-гидроксифталимида **2a** (эксперимент к Таблице 11)

К перемешиваемой в атмосфере воздуха при 20-25 °С смеси стирола **30a** (104 мг, 1.0 ммоль), *N*-гидроксифталимида **2a** (163 мг, 1.0 ммоль), I<sub>2</sub> (127 мг, 0.5 ммоль) и растворителя (6 мл; в опытах со смесью растворителей объемное соотношение указано в скобках) в течение 10 с прибавляли окислитель (PhI(OAc)<sub>2</sub>, PhI(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, IBX, DMP, Oxone, *t*-BuOOH, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> или DDQ, 84-948 мг, 0.6-3 ммоль), после чего смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 5 мин-24 ч. В опыте 8 NaI·2H<sub>2</sub>O (186 мг, 1.0 ммоль) использовали вместо I<sub>2</sub>. В опыте 9 *n*-Bu<sub>4</sub>NI (369 мг, 1.0 ммоль) использовали вместо I<sub>2</sub>. В опыте 16 спустя 30 с после добавления 2-иодбензойной кислоты (12 мг, 0.05 ммоль) в течение 30 с добавляли Oxone (308 мг, 2.0 ммоль). В опыте 20 спустя 30 с после добавления TBAI (16 мг, 0.05 ммоль) в течение 30 с добавляли *t*-BuOOH (257 мг, 2.0 ммоль, 70% водн.).

По окончании реакции к реакционной массе добавляли H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали DCM (3×30 мл). Органические экстракты объединяли, последовательно промывали раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O (200 мг в 20 мл H<sub>2</sub>O), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), водой (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 20-25 °С. Иодо-оксиимид **39a** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с использованием элюента EtOAc/DCM; объемную долю EtOAc градиентно повышали от 0 до 3%.

### 2-(2-иодо-2-фенилэтокси)изоиндолин-1,3-дион (**39a**)



Белый порошок; т.пл. = 135-136 °С; выход 90%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.85-7.68 (м, 4H), 7.54 (д,  $J$  = 7.4 Гц, 2H), 7.36-7.17 (м, 3H), 5.53 (дд,  $J_1$  = 9.8 Гц,  $J_2$  = 5.7 Гц, 1H), 5.00-4.88 (м, 1H), 4.71 (дд,  $J_1$  = 10.7 Гц,  $J_2$  = 5.7 Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 163.3, 139.8, 134.7, 128.9, 128.7, 128.6, 127.9, 123.7, 81.4, 25.2.

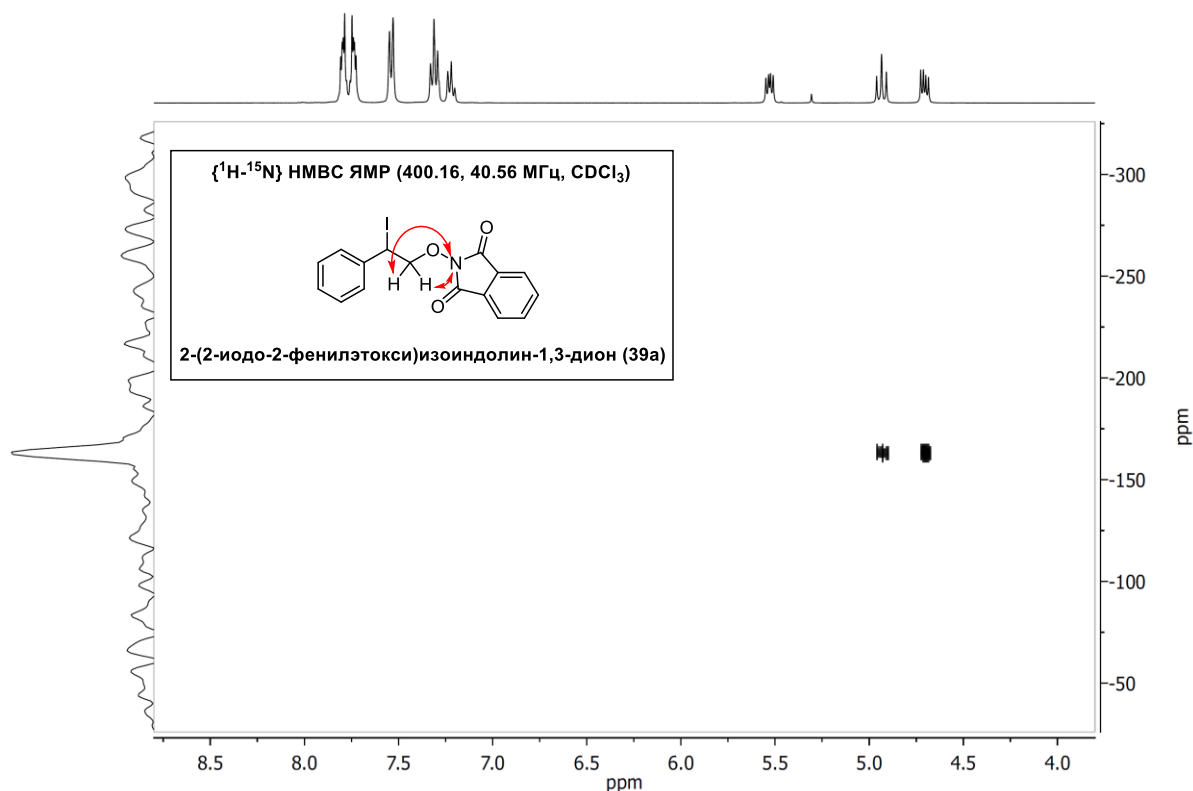
$^{15}\text{N}$  ЯМР (40.56 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -163.0.

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1731, 1720, 1465, 1192, 1138, 1127, 1114, 1081, 1020, 988, 875, 716, 696, 519.

Вычислено (%) для  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{INO}_3$ : С, 48.88; Н, 3.08; N, 3.56; найдено: С, 48.73; Н, 2.95; N, 3.56.

Дополнительное подтверждение структуры продукта **39a** было проведено с помощью 2D ЯМР-эксперимента НМВС  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  (Рисунок 12).

Рисунок 12. НМВС  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  ЯМР-спектр соединения **39a**.



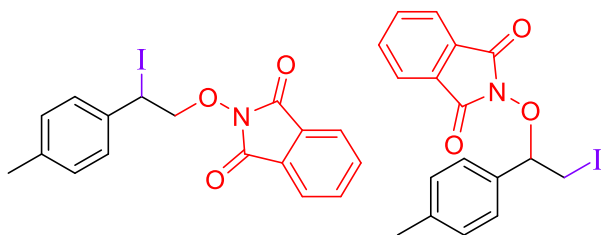
### Иодо-оксиимидирование виниларенов **30a-l** системой $\text{NHPI}$ **2a** / $\text{I}_2$ / $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ с получением иодо-оксиимидов **39a-k**, **40a-d,f,h,k** (эксперимент к Таблице 12)

К перемешиваемой в атмосфере воздуха при 20-25 °С смеси виниларена **30a-k** (104-194 мг, 1.0 ммоль),  $N$ -гидроксиимида **2a**, **38** (116-163 мг, 1.0 ммоль),  $\text{I}_2$  (127 мг, 0.5 ммоль) и DCM (6 мл) в течение 10 с прибавляли  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (194 мг, 0.6 ммоль), после чего смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 10 мин.

По окончании реакции к реакционной массе добавляли H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали DCM (3×30 мл). Органические экстракты объединяли, последовательно промывали раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O (200 мг в 20 мл H<sub>2</sub>O), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), водой (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 20-25 °С. Иодо-оксиимиды **39a-k**, **40a-d,f,h,k** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с использованием элюента EtOAc/DCM; объемную долю EtOAc градиентно повышали от 0 до 3%.

Иодо-оксиимиды **39a-k**, **40a-d,f,h,k** хранили в морозильной камере и обрабатывали с минимальным нагревом из-за их потенциальной нестабильности при повышенной температуре, на что указывало потемнение как индивидуальных веществ, так и растворов при стоянии при комнатной температуре даже в течение нескольких часов.

**2-(2-иодо-2-(*n*-толил)этокси)изоиндолин-1,3-дион** и **2-(2-иодо-1-(*n*-толил)этокси)изоиндолин-1,3-дион (39b)**



Белый порошок; т.пл. = 135-136 °С; выход 81%.

Смесь региоизомеров 4:1.

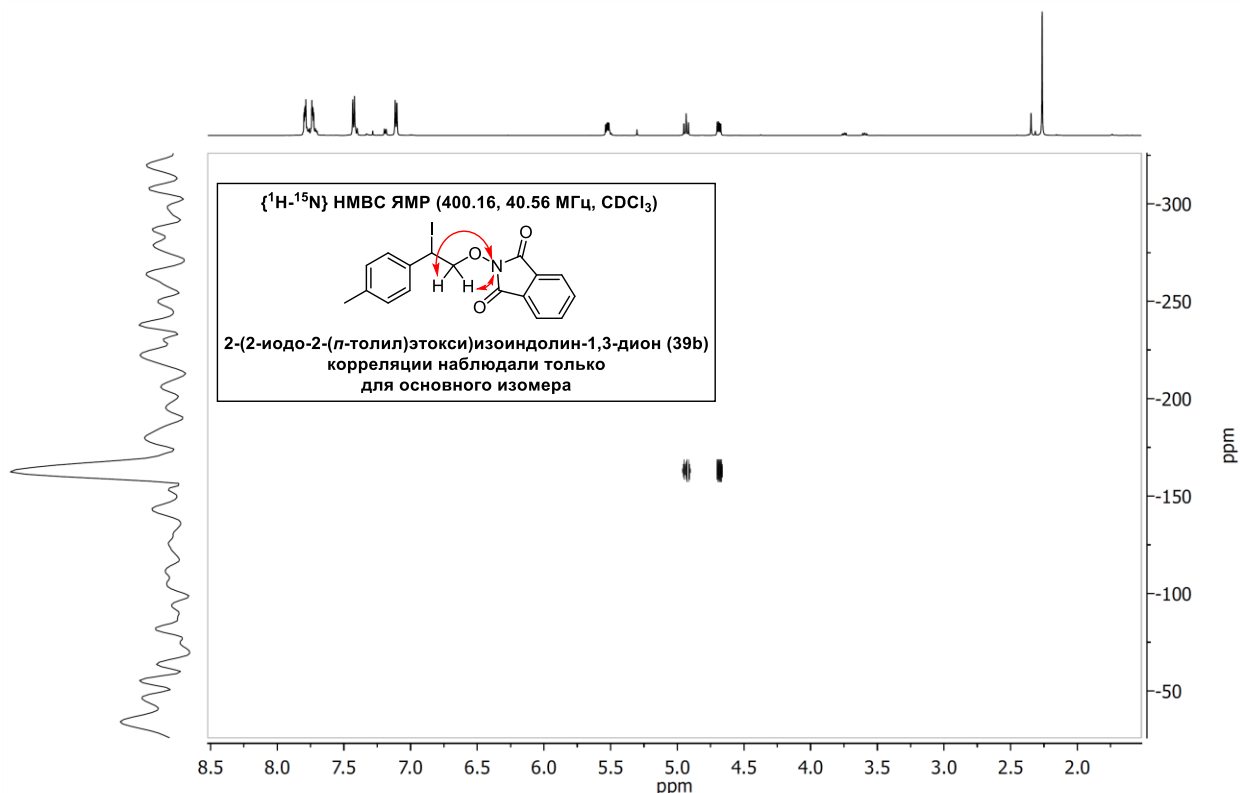
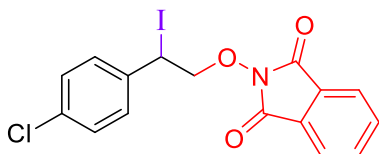
<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.84-7.66 (м, 4H), 7.47-7.35 (м, 2H), 7.17 (д, *J* = 7.8 Гц, 0.4H), 7.09 (д, *J* = 7.9 Гц, 1.5H), 5.56-5.45 (м, 1H), 4.97-4.87 (м, 0.8H), 4.67 (дд, *J*<sub>1</sub> = 10.7 Гц, *J*<sub>2</sub> = 5.6 Гц, 0.8H), 3.73 (дд, *J*<sub>1</sub> = 10.4 Гц, *J*<sub>2</sub> = 6.2 Гц, 0.2H), 3.57 (дд, *J*<sub>1</sub> = 10.4 Гц, *J*<sub>2</sub> = 8.0 Гц, 0.2H), 2.33 (с, 0.6H), 2.25 (с, 2.4H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.3, 138.7, 136.8, 134.7, 129.7, 128.7, 127.6, 123.7, 81.3, 25.6, 21.3. <sup>15</sup>N ЯМР (40.56 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = -163.1.

ИК (KBr): ν<sub>max</sub> (см<sup>-1</sup>) = 1786, 1726, 1375, 1359, 1187, 1129, 1113, 1081, 978, 877, 699.

Вычислено (%) для C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>3</sub>: C, 50.14; H, 3.47; N, 3.44; найдено: C, 50.15; H, 3.48; N, 3.43.

Дополнительное подтверждение структуры продукта **39b** (основного региоизомера) было проведено с помощью 2D ЯМР-эксперимента HMBC <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N (Рисунок 8).

Рисунок 8. NMBC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  ЯМР-спектр соединения **39b**.2-(2-(4-хлорфенил)-2-иодэтокси)изоиндолин-1,3-дион (**39c**)

Белый порошок; т.пл. = 137-138 °С; выход 91%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.87-7.70 (м, 4H), 7.50 (д,  $J$  = 8.5 Гц, 2H), 7.30 (д,  $J$  = 8.4 Гц, 2H), 5.50 (дд,  $J_1$  = 10.2 Гц,  $J_2$  = 5.3 Гц, 1H), 4.97-4.86 (м, 1H), 4.67 (дд,  $J_1$  = 10.7 Гц,  $J_2$  = 5.3 Гц, 1H).

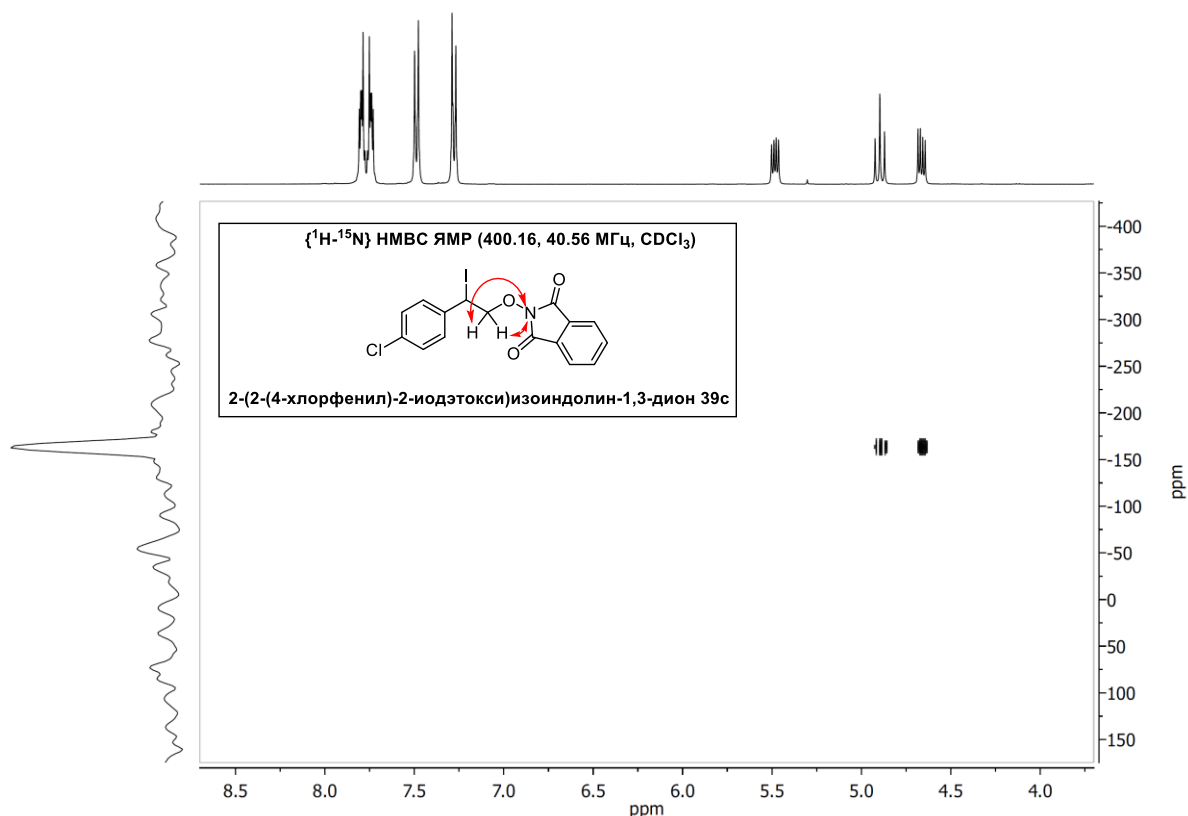
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 163.3, 138.5, 134.8, 134.4, 129.3, 129.2, 128.8, 123.7, 81.2, 23.7.

$^{15}\text{N}$  ЯМР (40.56 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -163.7.

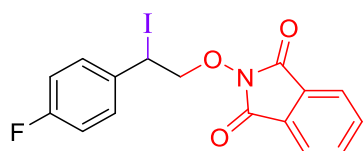
ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1787, 1727, 1492, 1469, 1392, 1374, 1360, 1188, 1133, 1081, 1014, 977, 933, 877, 836, 787, 726, 698.

Вычислено (%) для  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClINO}_3$ : С, 44.94; Н, 2.59; N, 3.28; найдено: С, 44.91; Н, 2.55; N, 3.22.

Дополнительное подтверждение структуры продукта **39c** было проведено с помощью 2D ЯМР-эксперимента NMBC (Рисунок 9).

Рисунок 9. NMBC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  ЯМР-спектр соединения **39с**.

### 2-(2-(4-фторфенил)-2-иодэтокси)изоиндолин-1,3-дион (**39d**)



Белый порошок; т.пл. = 153-154 °С; выход 77%.

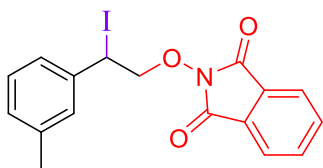
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.87-7.68 (м, 4H), 7.53 (дд,  $J_1$  = 8.6 Гц,  $J_2$  = 5.3 Гц, 2H), 7.00 (т,  $J$  = 8.6 Гц, 2H), 5.50 (дд,  $J_1$  = 10.1 Гц,  $J_2$  = 5.4 Гц, 1H), 4.88 (т,  $J$  = 10.4 Гц, 1H), 4.66 (дд,  $J_1$  = 10.7 Гц,  $J_2$  = 5.4 Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 163.3, 162.5 (д,  $J$  = 248.6 Гц), 135.8 (д,  $J$  = 3.4 Гц), 134.8, 129.8 (д,  $J$  = 8.4 Гц), 128.8, 123.7, 115.9 (д,  $J$  = 21.8 Гц), 81.5, 24.1.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282.40 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -112.5 (1F).

ИК (КВГ):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1732, 1720, 1509, 1464, 1236, 1138, 1125, 986, 875, 837, 696.

Вычислено (%) для  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FNO}_3$ : С, 46.74; Н, 2.70; N, 3.41; найдено: С, 46.51; Н, 2.71; N, 3.29.

**2-(2-иодо-2-(*m*-толил)этокси)изоиндолин-1,3-дион (39e)**

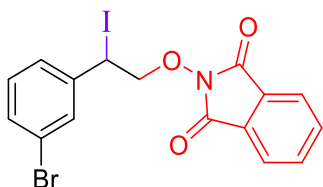
Белый порошок; т.пл. = 123-124 °С; выход 85%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.82-7.67 (м, 4H), 7.34-7.27 (м, 2H), 7.20-7.13 (м, 1H), 6.98 (д,  $J$  = 7.4 Гц, 1H), 5.48 (дд,  $J_1$  = 9.7 Гц,  $J_2$  = 5.7 Гц, 1H), 4.97-4.88 (м, 1H), 4.67 (дд,  $J_1$  = 10.7 Гц,  $J_2$  = 5.7 Гц, 1H), 2.30 (с, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 163.2, 139.7, 138.6, 134.7, 129.5, 128.9, 128.8, 128.4, 125.0, 123.6, 81.3, 25.5, 21.45.

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1722, 1467, 1361, 1188, 1124, 983, 874, 789, 719, 699, 518.

Вычислено (%) для  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{INO}_3$ : С, 50.14; Н, 3.47; N, 3.44; найдено: С, 50.21; Н, 3.31; N 3.31.

**2-(2-(3-бромфенил)-2-иодэтокси)изоиндолин-1,3-дион (39f)**

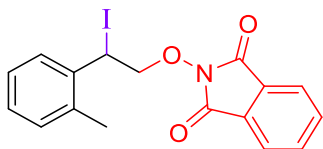
Белый порошок; т.пл. = 134-135 °С; выход 79%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.84-7.70 (м, 4H), 7.69-7.64 (м, 1H), 7.50-7.44 (м, 1H), 7.36-7.29 (м, 1H), 7.22-7.14 (м, 1H), 5.42 (дд,  $J_1$  = 5.4 Гц,  $J_2$  = 10.1 Гц, 1H), 4.93-4.84 (м, 1H), 4.65 (дд,  $J_1$  = 10.8 Гц,  $J_2$  = 5.4 Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 163.2, 142.1, 134.8, 131.7, 131.0, 130.5, 128.7, 126.7, 123.8, 122.7, 81.2, 23.2.

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1720, 1464, 1369, 1189, 1134, 1123, 1080, 1069, 873, 787, 697, 519.

Вычислено (%) для  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrINO}_3$ : С, 40.71; Н, 2.35; N, 2.97; найдено: С, 40.92; Н, 2.32; N 2.95.

**2-(2-иодо-2-(*o*-толил)этокси)изоиндолин-1,3-дион (39g)**

Белый порошок; т.пл. = 112-113 °С; выход 87%.

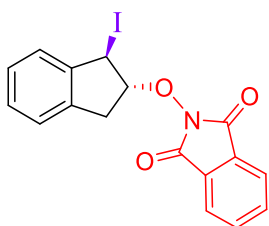
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.82-7.69 (м, 4H), 7.59 (д,  $J$  = 7.5 Гц, 1H), 7.21-7.09 (м, 3H), 5.69 (дд,  $J_1$  = 9.7 Гц,  $J_2$  = 5.9 Гц, 1H), 5.11-5.02 (м, 1H), 4.75 (дд,  $J_1$  = 10.6 Гц,  $J_2$  = 5.9 Гц, 1H), 2.40 (с, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 163.2, 137.5, 136.3, 134.7, 131.3, 128.8, 128.6, 126.8, 126.1, 123.7, 80.4, 22.4, 19.3$ .

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1791, 1720, 1542, 1465, 1190, 1128, 1019, 984, 875, 722, 697, 518.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z = 425.0352$ ; вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{INO}_3 + \text{NH}_4^+$ : 425.0357.

### 2-((1-иодо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)окси)изоиндолин-1,3-дион (39h)



Белый порошок; т.пл. = 119-120 °С (разл.); выход 79%.

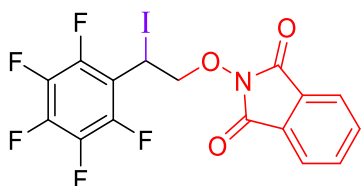
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.91-7.76$  (м, 4H), 7.52-7.45 (м, 1H), 7.31-7.25 (м, 3H), 5.95 (м, 1H), 5.36 (дт,  $J_1 = 5.6$  Гц,  $J_2 = 1.4$  Гц, 1H), 3.55 (дд,  $J_1 = 17.6$  Гц,  $J_2 = 5.6$  Гц, 1H), 3.33 (д,  $J = 17.6$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 164.1, 143.0, 139.6, 134.9, 129.2, 128.9, 128.1, 125.9, 125.2, 123.9, 96.2, 36.0, 29.5$ .  $^{15}\text{N}$  ЯМР (40.56 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -163.9$ .

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1791, 1736, 1463, 1369, 1357, 1186, 1122, 1003, 979, 878, 705.

Вычислено (%) для  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{INO}_3$ : С, 50.39; Н, 2.99; N, 3.46; найдено: С, 50.40; Н, 2.97; N, 3.43.

### 2-(2-иодо-2-(перфторфенил)этокси)изоиндолин-1,3-дион (39i)



Белый порошок; т.пл. = 140-141 °С; выход 63%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.89-7.71$  (м, 4H), 5.65 (дд,  $J_1 = 11.0$  Гц,  $J_2 = 5.8$  Гц, 2H), 5.02-4.90 (м, 1H), 4.70 (дд,  $J_1 = 11.0$  Гц,  $J_2 = 5.8$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 163.3, 135.0, 128.8, 123.9, 114.1$  (тд,  $J_1 = 14.8$  Гц,  $J_2 = 4.6$  Гц), 79.8 (т,  $J = 3.9$  Гц), 6.4.

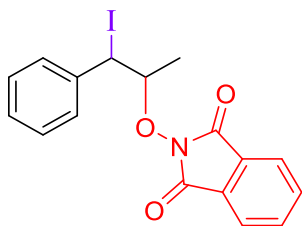
$^{19}\text{F}$  ЯМР (282.40 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -140.1$  (уш.с, 2F), -153.1 (т,  $J = 20.9$  Гц, 1F), -161.2 (тд,  $J_1 = 21.4$  Гц,  $J_2 = 6.9$  Гц, 2F).

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1735, 1723, 1525, 1505, 1468, 1192, 1145, 1126, 1040, 1019, 994, 970, 909, 877, 697.



Вычислено (%) для  $C_{16}H_7F_5INO_3$ : C, 39.78; H, 1.46; N, 2.90; найдено: C, 39.64; H, 1.32; N, 2.83.

**2-((1-иодо-1-фенилпропан-2-ил)окси)изоиндолин-1,3-дион (39j).**



Белый порошок; т.пл. = 118-119 °С; выход 51%.

Смесь диастереомеров 1:1.

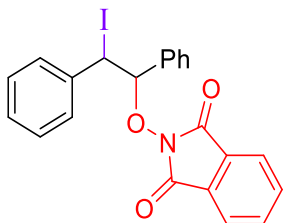
$^1H$  ЯМР (300.13 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.92-7.66 (м, 4H), 7.60-7.48 (м, 2H), 7.37-7.11 (м, 3H), 5.42 (д,  $J$  = 7.5 Гц, 0.5H), 5.32 (д,  $J$  = 6.8 Гц, 0.5H), 4.84-4.68 (м, 1H), 1.69 (д,  $J$  = 6.1 Гц, 1.5H), 1.32 (д,  $J$  = 6.3 Гц, 1.5H).

$^{13}C$  ЯМР (75.47 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 164.1, 163.8, 140.3, 139.9, 134.8, 134.6, 129.13, 129.07, 128.9, 128.74, 128.67, 128.6, 128.50, 128.3, 123.8, 123.6, 87.4, 85.5, 34.3, 32.2, 19.4, 16.8.

ИК (KBr):  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) = 1721, 1376, 1189, 1125, 974, 875, 698.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  = 425.0348; вычислено для  $C_{17}H_{14}INO_3+NH_4^+$ : 425.0357.

**2-(2-иодо-1,2-дифенилэтокси)изоиндолин-1,3-дион (39k)**



Белый порошок; т.пл. = 164-165 °С; выход 83%.

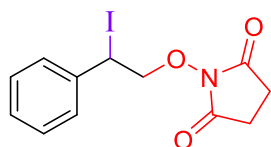
Смесь диастереомеров 1.8:1.

$^1H$  ЯМР (300.13 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.75-7.53 (м, 6H), 7.41-7.22 (м, 6H), 7.20-7.07 (м, 2H), 6.23 (д,  $J$  = 10.2 Гц, 0.65H), 5.89 (д,  $J$  = 9.5 Гц, 0.35 H), 5.64 (д,  $J$  = 10.2 Гц, 0.65H), 5.49 (д,  $J$  = 9.5 Гц, 0.35H).

$^{13}C$  ЯМР (75.47 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 163.4, 163.1, 140.2, 139.9, 136.05, 134.5, 134.35, 134.0, 130.0, 129.4, 129.1, 128.8, 128.71, 128.66, 128.60, 128.55, 128.5, 128.33, 128.29, 128.2, 128.18, 123.5, 123.3, 91.1, 89.8, 31.8, 30.75.

ИК (KBr):  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2361, 2343, 1731, 1372, 1188, 1132, 973, 875, 696.

Вычислено (%) для  $C_{22}H_{16}INO_3$ : C, 56.31; H, 3.44; N, 2.98; найдено: C, 55.97; H, 3.40; N, 2.95.

**1-(2-иодо-2-фенилэтокси)пирролидин-2,5-дион (40a)**

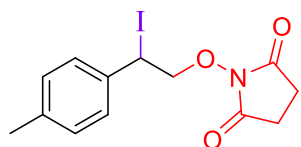
Белый порошок; т.пл. = 118-119 °С; выход 67%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.50-7.44 (м, 2H), 7.36-7.22 (м, 3H), 5.43 (дд,  $J_1 = 10.3$  Гц,  $J_2 = 5.2$  Гц, 1H), 4.91 (дд,  $J_1 = 10.6$  Гц,  $J_2 = 10.3$  Гц, 1H), 4.56 (дд,  $J_1 = 10.6$  Гц,  $J_2 = 5.2$  Гц, 1H), 2.53-2.34 (м, 4H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.8, 140.0, 129.0, 128.7, 127.7, 79.5, 25.4, 25.0.

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1722, 1707, 1212, 1077, 943, 811, 698, 651.

Вычислено (%) для  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{INO}_3$ : С, 41.76; Н, 3.50; N, 4.06; найдено: С, 41.73; Н, 3.48; N, 4.06.

**1-(2-иодо-2-(*p*-толил)этокси)пирролидин-2,5-дион (40b)**

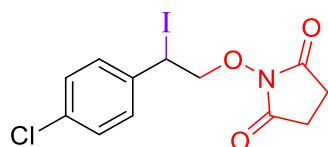
Белый порошок; т.пл. = 126-127 °С (разл.); выход 39%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.37 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 7.13 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 5.43 (дд,  $J_1 = 10.3$  Гц,  $J_2 = 5.3$  Гц, 1H), 4.89 (дд,  $J_1 = 10.6$  Гц,  $J_2 = 10.3$  Гц, 1H), 4.54 (дд,  $J_1 = 10.6$  Гц,  $J_2 = 5.3$  Гц, 1H), 2.53-2.41 (м, 4H), 2.31 (с, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.8, 138.8, 137.0, 129.7, 127.6, 79.5, 25.4, 21.4.

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1724, 1707, 1214, 1085, 997, 811, 657, 562.

Вычислено (%) для  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{INO}_3$ : С, 43.47; Н, 3.93; N, 3.90; найдено: С, 43.55; Н, 3.95; N, 3.88.

**1-(2-(4-хлорфенил)-2-иодэтокси)пирролидин-2,5-дион (40c)**

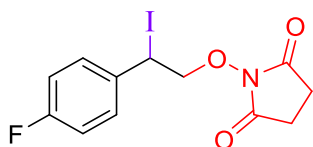
Белый порошок; т.пл. = 117-118 °С; выход 61%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.46 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H), 7.32 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H), 5.42 (дд,  $J_1 = 10.3$  Гц,  $J_2 = 5.3$  Гц, 1H), 4.84 (дд,  $J_1 = 10.6$  Гц,  $J_2 = 10.3$  Гц, 1H), 4.54 (дд,  $J_1 = 10.6$  Гц,  $J_2 = 5.3$  Гц, 1H), 2.61-2.54 (м, 4H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.7, 138.5, 134.4, 129.2, 129.16, 79.7, 25.5, 23.4.

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1709, 1492, 1194, 1092, 1080, 996, 835, 649.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z = 401.9364$ ; вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClINO}_3 + \text{Na}^+$ : 401.9364.

**1-(2-(4-фторфенил)-2-иодэтокси)пирролидин-2,5-дион (40d)**

Белый порошок; т.пл. = 105-106 °С; выход 63%.

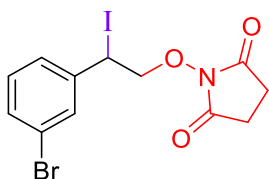
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.52-7.45 (м, 2H), 7.07-6.97 (м, 2H), 5.43 (дд,  $J_1 = 10.2$  Гц,  $J_2 = 5.3$  Гц, 1H), 4.82 (дд,  $J_1 = 10.6$  Гц,  $J_2 = 10.2$  Гц, 1H), 4.53 (дд,  $J_1 = 10.6$  Гц,  $J_2 = 5.3$  Гц, 1H), 2.61-2.52 (м, 4H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.7, 162.5 (д,  $J = 249.0$  Гц), 135.8 (д,  $J = 3.4$  Гц), 129.7 (д,  $J = 8.4$  Гц), 116.0 (д,  $J = 21.9$  Гц), 79.9, 25.45, 23.8.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282.40 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -112.2 (1F).

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1726, 1707, 1601, 1509, 1208, 1082, 840, 812, 652.

Вычислено (%) для  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FINO}_3$ : С, 39.69; Н, 3.05; N, 3.86; найдено: С, 39.70; Н, 3.03; N, 3.86.

**1-(2-(3-бромфенил)-2-иодэтокси)пирролидин-2,5-дион (40f)**

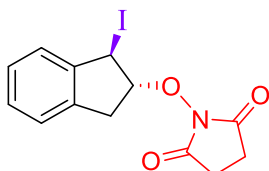
Белый порошок; т.пл. = 184-185 °С; выход 34%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 7.76 (т,  $J = 1.7$  Гц, 1H), 7.57-7.51 (м, 1H), 7.49-7.44 (м, 1H), 7.30 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 5.54 (дд,  $J_1 = 9.8$  Гц,  $J_2 = 5.7$  Гц, 1H), 4.72 (дд,  $J_1 = 11.0$  Гц,  $J_2 = 9.8$  Гц, 1H), 4.48 (дд,  $J_1 = 11.0$  Гц,  $J_2 = 5.7$  Гц, 1H), 2.59-2.53 (м, 4H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 171.7, 143.2, 130.9, 130.7, 130.4, 127.1, 121.4, 78.6, 25.4, 24.5.

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1725, 1707, 1211, 1202, 1083, 809, 789, 693, 670, 660.

Вычислено (%) для  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrINO}_3$ : С, 33.99; Н, 2.61; N, 3.30; найдено: С, 34.02; Н, 2.69; N, 3.26.

**1-((1-иодо-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)окси)пирролидин-2,5-дион (40h)**

Белый порошок; т.пл. = 147-148 °С (разл.); выход 60%.

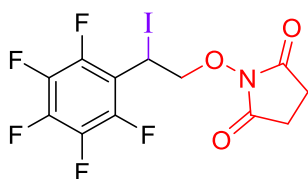
$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.46-7.41 (м, 1H), 7.32-7.22 (м, 3H), 5.87 (м, 1H), 5.29 (дт,  $J_1 = 5.8$  Гц,  $J_2 = 1.5$  Гц, 1H), 3.50 (дд,  $J_1 = 17.5$  Гц,  $J_2 = 5.8$  Гц, 1H), 3.34-3.20 (м, 1H), 2.74-2.65 (м, 4H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.5, 142.7, 139.3, 129.2, 128.1, 125.9, 125.1, 95.4, 36.0, 29.7, 25.5.

ИК (KBr):  $\nu_{\max}$  (см<sup>-1</sup>) = 1730, 1194, 1066, 996, 719, 648.

Вычислено (%) для C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>INO<sub>3</sub>: С, 43.72; Н, 3.39; N, 3.92; найдено: С, 43.71; Н, 3.21; N, 3.93.

### 1-(2-иодо-2-(перфторфенил)этокси)пирролидин-2,5-дион (40i)



Белый порошок; т.пл. = 110-111 °С; выход 60%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.56 (дд,  $J_1$  = 10.7 Гц,  $J_2$  = 5.8 Гц, 1H), 4.81 (т,  $J$  = 10.7 Гц, 1H), 4.59 (дд,  $J_1$  = 10.7 Гц,  $J_2$  = 5.8 Гц, 1H), 2.76-2.64 (м, 4H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170.6, 146.5-146.2 (м), 144.5-144.2 (м), 142.7-142.4 (м), 140.7-140.4 (м), 139.2-138.8 (м), 137.1-136.8 (м) 113.9 (тд,  $J_1$  = 14.4 Гц,  $J_2$  = 4.2 Гц), 78.8 (т,  $J$  = 3.8 Гц), 25.4, 5.9.

<sup>19</sup>F ЯМР (282.40 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -140.2 (уш.с, 2F), -152.9 (т,  $J$  = 21.0 Гц, 1F) -161.2 (тд,  $J_1$  = 21.0 Гц,  $J_2$  = 6.4 Гц, 2F).

ИК (KBr):  $\nu_{\max}$  (см<sup>-1</sup>) = 1783, 1727, 1526, 1503, 1365, 1195, 1138, 1123, 1073, 1062, 1040, 1000, 969, 930, 902, 815, 750, 704, 687, 665.

Вычислено (%) для C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>F<sub>5</sub>INO<sub>3</sub>: С, 33.13; Н, 1.62; N, 3.22; найдено: С, 33.24; Н, 1.61; N, 3.32.

### Граммовый синтез соединения 39a (эксперимент к Схеме 18)

К перемешиваемой в атмосфере воздуха при 20-25 °С смеси стирола **30a** (1.04 г, 10.0 ммоль), *N*-гидроксифталимида **2a** (1.63 г, 10.0 ммоль), I<sub>2</sub> (1.27 г, 5.0 ммоль) и DCM (50 мл) в течение 10 с прибавляли PhI(OAc)<sub>2</sub> (1.94 г, 6.0 ммоль), после чего смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 10 мин.

По окончании реакции к реакционной массе добавляли H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали DCM (3×30 мл). Органические экстракты объединяли, последовательно промывали раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O (300 мг в 50 мл H<sub>2</sub>O), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), водой (2×50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 20-25 °С. Иодо-оксиимид **39a** очищали перекристаллизацией из смеси DCM/гексан (50 мл, 1:1 об.). Выход **39a** – 3.1 г (79%); т.пл. = 136-137 °С. Вычислено (%) для C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>INO<sub>3</sub>: С, 48.88; Н, 3.08; N, 3.56; найдено: С, 48.88; Н, 3.05; N, 3.56.

### Оптимизация условий иодо-оксиимидирования стирола **30a** под действием *N*-гидроксифталимида **2a**, иода и CAN с образованием продукта **39a** (эксперимент к Таблице 13)

К перемешиваемой в атмосфере воздуха при 20-25 °С смеси стирола **30a** (104 мг, 1.0 ммоль), *N*-гидроксифталимида **2a** (163 мг, 1.0 ммоль), I<sub>2</sub> (127 мг, 0.5 ммоль) и растворителя (MeOH, MeCN, DCM, H<sub>2</sub>O, MeCN/H<sub>2</sub>O, DCM/H<sub>2</sub>O или AcOH) (6 мл; в опытах со смесью растворителей объемное соотношение указано в скобках) в течение 10 с прибавляли окислитель ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>4</sub>Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>/KBrO<sub>3</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>4</sub>Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O/[Ag(bipy)<sub>2</sub>]S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>/(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O, Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>·8H<sub>2</sub>O или Pb(OAc)<sub>4</sub>, 266-1644 мг, 0.6-3.0 ммоль), после чего смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 5 мин-24 ч. В опыте 8 NaI·2H<sub>2</sub>O (186 мг, 1.0 ммоль) использовали вместо I<sub>2</sub>. В опыте 9 *n*-Bu<sub>4</sub>NI (369 мг, 1.0 ммоль) использовали вместо I<sub>2</sub>. В опыте 10 NH<sub>4</sub>I (145 мг, 1.0 ммоль) использовали вместо I<sub>2</sub>. В опыте 16 спустя 30 с после добавления 2-иодбензойной кислоты (12 мг, 0.05 ммоль) в течение 30 с добавляли Oxone (308 мг, 2.0 ммоль). В опыте 11 использовалось 2.0 ммоль (208 мг) стирола **30a**.

По окончании реакции к реакционной массе добавляли H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали DCM (3×30 мл). Органические экстракты объединяли, последовательно промывали раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O (200 мг в 20 мл H<sub>2</sub>O), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), водой (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 20-25 °С. Иодо-оксиимид **39a** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с использованием элюента EtOAc/DCM; объемную долю EtOAc градиентно повышали от 0 до 3%.

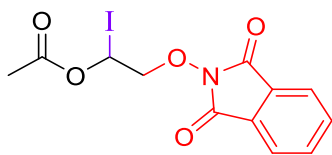
### Иодо-оксиимидирование виниларенов **30a-h,j** и винилацетата **31** *N*-гидроксифталимидом **2a**, I<sub>2</sub> и CAN с получением иодо-оксиимидов **39a-h,j,m** (эксперимент к Таблице 14)

К перемешиваемой в атмосфере воздуха при 20-25 °С смеси винильного субстрата **30a-h,j**, **31** (172-366 мг, 2.0 ммоль), *N*-гидроксифталимида **2a** (163 мг, 1.0 ммоль), I<sub>2</sub> (127 мг, 0.5 ммоль) и DCM/H<sub>2</sub>O (6 мл, 2:1 об.) в течение 10 с прибавляли CAN (822 мг, 1.5 ммоль), после чего смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 30 мин.

По окончании реакции к реакционной массе добавляли H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали DCM (3×30 мл). Органические экстракты объединяли, последовательно промывали раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O (200 мг в 20 мл H<sub>2</sub>O), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), водой (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 20-25 °С. Иодо-оксиимиды **39a-h,j,m** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с использованием элюента EtOAc/DCM; объемную долю EtOAc градиентно повышали от 0 до 3%.

Спектральные данные для соединений **39a-h,j** совпадали с полученными нами ранее.

### 2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)-1-иодэтил ацетат (**39m**)



Белый порошок; т.пл. = 132-133 °С; выход 65%.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.88-7.74 (м, 4H), 7.02 (дд,  $J_1$  = 10.3 Гц,  $J_2$  = 2.4 Гц, 1H), 4.72 (дд,  $J_1$  = 12.7 Гц,  $J_2$  = 10.3 Гц, 1H), 4.56 (дд,  $J_1$  = 12.7 Гц,  $J_2$  = 2.4 Гц, 1H), 2.15 (с, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.7, 163.4, 135.0, 128.8, 123.9, 81.3, 48.8, 21.2.

ИК (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1792, 1759, 1734, 1466, 1439, 1376, 1209, 1186, 1134, 1111, 1081, 1038, 1013, 986, 940, 901, 877, 842, 785, 702, 669, 517.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  = 375.9668; вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{INO}_5 + \text{H}^+$ : 375.9676.

### Граммовый синтез соединения **39a** (эксперимент к Схеме 19)

К перемешиваемой в атмосфере воздуха при 20-25 °С смеси стирола **30a** (1.04 г, 10.0 ммоль), *N*-гидроксифталимида **2a** (0.816 г, 5.0 ммоль),  $\text{I}_2$  (0.635 г, 2.5 ммоль) и DCM/ $\text{H}_2\text{O}$  (90 мл, 2:1 об.) в течение 10 с прибавляли CAN (4.11 г, 7.5 ммоль), после чего смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 30 мин.

По окончании реакции к реакционной массе добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и экстрагировали DCM (3×30 мл). Органические экстракты объединяли, последовательно промывали раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (200 мг в 50 мл  $\text{H}_2\text{O}$ ), насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), водой (2×50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 20-25 °С. Иодо-оксиимид **39a** очищали перекристаллизацией из смеси DCM/гексан (50 мл, 1:1 об.). Выход **39a** – 1.57 г (80%); т.пл. = 135-136 °С.

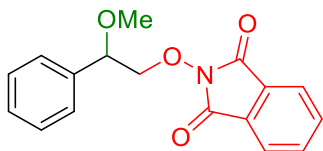
### Синтез соединения **41** (эксперимент к Схеме 20)

К перемешиваемой в атмосфере воздуха при 20-25 °С смеси соединения **39a** (197 мг, 0.5 ммоль) и DCM/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл, 1:1 об.) в течение 10 с прибавляли *m*-CPBA (148 мг, 0.6 ммоль), после чего смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 24 ч.

По окончании реакции к реакционной массе добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и экстрагировали DCM (3×30 мл). Органические экстракты объединяли, последовательно промывали раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (200 мг в 50 мл  $\text{H}_2\text{O}$ ), насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), водой

(2×50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 40-50 °С. Продукт **41**, полученный в виде белого порошка, был аналитически чистыми, и его дополнительная очистка не проводилась.

### 2-(2-метокси-2-фенилэтокси)изоиндолин-1,3-дион (**41**)



Белый порошок; т.пл. = 127-128 °С; выход 87%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.90-7.69 (м, 4H), 7.46-7.29 (м, 5H), 4.71 (дд, *J*<sub>1</sub> = 2.6 Гц, *J*<sub>2</sub> = 8.8 Гц, 1H), 4.42 (дд, *J*<sub>1</sub> = 8.8 Гц, *J*<sub>2</sub> = 11.5 Гц, 1H), 4.12 (дд, *J*<sub>1</sub> = 2.6 Гц, *J*<sub>2</sub> = 11.5 Гц, 1H), 3.25 (с, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.5, 137.5, 134.5, 129.2, 128.8, 128.6, 127.1, 123.6, 82.3, 81.2, 57.1.

ИК (KBr): ν<sub>max</sub> (см<sup>-1</sup>) = 1785, 1731, 1464, 1451, 1376, 1186, 1138, 1083, 991, 764, 701.

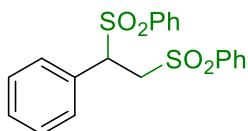
Масс-спектр высокого разрешения (ESI): *m/z* = 315.1352; вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>: 315.1339.

### Синтез дисульфона **42** (эксперимент к Схеме 20)

К перемешиваемой в атмосфере воздуха при 60 °С смеси соединения **39a** (197 мг, 0.5 ммоль) и ДМФА (3 мл) в течение 10 с прибавляли фенилсульфинат натрия (820 мг, 5.0 ммоль), после чего смесь перемешивали при 60 °С в течение 6 ч.

По окончании реакции в реакционную массу добавляли H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали смесью гексан/EtOAc (1:1 об.) (2×10 мл). Органические экстракты объединяли, промывали водой (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 45-50 °С. Дисульфон **42** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с использованием элюента EtOAc/DCM; объемную долю EtOAc градиентно повышали от 0 до 5%.

### (1-фенилэтан-1,2-диилдисульфонил)дибензол (**42**)



Белый порошок; т.пл. = 178-180 °С (лит. 179 °С) [349]; выход 69%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.61-7.24 (м, 10H), 7.18 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.04 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 6.91 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H), 4.62 (дд, *J*<sub>1</sub> = 11.8 Гц, *J*<sub>2</sub> = 2.3 Гц, 1H), 4.18 (дд, *J*<sub>1</sub> = 14.4 Гц, *J*<sub>2</sub> = 2.3 Гц, 1H), 3.99 (дд, *J*<sub>1</sub> = 14.4 Гц, *J*<sub>2</sub> = 11.8 Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 139.2, 136.0, 134.3, 133.8, 130.0, 129.4, 129.3, 129.25, 129.2, 128.05, 128.6, 128.0, 66.5, 53.9.

ИК (KBr):  $\nu_{\max}$  (см<sup>-1</sup>) = 1308, 1146, 1080, 750, 727, 696, 685, 538, 528.

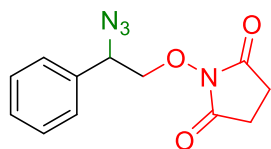
Вычислено (%) для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: С, 62.16; Н, 4.69; найдено: С, 62.17; Н, 4.75.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  = 409.0544; вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+Na<sup>+</sup>: 409.0539.

### Синтез азидов **36** и **43** (эксперимент к Схеме 20)

К перемешиваемой при 20-25 °С смеси соединения **33а,40а** (173-197 мг, 0.5 ммоль) и ДМФА (3 мл) прибавляли NaN<sub>3</sub> (325 мг, 5.0 ммоль), после чего смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 12 ч. По окончании реакции в реакционную массу добавляли H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали смесью гексан/EtOAc (1:1 об.) (2×10 мл). Органические экстракты объединяли, промывали водой (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 45-50 °С. Азиды **36** и **43**, полученные в виде белого порошка, были аналитически чистыми, и их дополнительная очистка не проводилась.

#### 1-(2-азидо-2-фенилэтокси)пирролидин-2,5-дион (**43**)



Белый порошок; т.пл. = 106-107 °С; выход 86%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.90-7.72 (м, 5H), 7.43-7.30 (м, 5H) 4.95 (дд,  $J_1$  = 8.2 Гц,  $J_2$  = 4.5 Гц, 1H), 4.30-4.19 (м, 2H), 2.68 (с, 4H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170.9, 135.2, 129.2, 127.3, 79.3, 64.2, 25.5.

ИК (KBr):  $\nu_{\max}$  (см<sup>-1</sup>) = 2118, 2092, 2077, 1722, 1709, 1320, 1253, 1234, 1214, 1085, 767, 709, 649.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI):  $m/z$  = 283.0792; вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+Na<sup>+</sup>: 283.0802.

#### Данные рентгеноструктурного анализа 2-(2-азидо-2-фенилэтокси)изоиндолин-1,3-диона (**36**) и 2-(2-(4-хлорфенил)-2-иодэтокси)изоиндолин-1,3-диона (**39с**)

Молекулярная структура соединений **36** и **39с** была подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа. Дифракционные данные с монокристаллов **36** и **39с** собраны на рефрактометре *Bruker APEX II CCD* при 100 К с использованием монохроматического CuK $\alpha$  и MoK $\alpha$  облучения, соответственно. Данные по интенсивностям для **39с** собраны на экспериментальной станции «БЕЛОК» (К4.4) в Курчатовском центре синхротронного излучения и нанотехнологий (Москва) при длине волны 0.987 Å с использованием детектора *MAR CCD 165*. Интегрирование данных производилось с помощью программного обеспечения CCP4. [350]



Эмпирическая коррекция поглощения с использованием нескольких сканирований была применена к данным с использованием пакета SCALA. [350] Структуры решены прямым методом и обработаны полноматричным методом наименьших квадратов относительно  $F^2$  для всех данных с использованием программного обеспечения using SHELXL-2014 [351] и OLEX2. [352] Все атомы кроме водорода были расположены на разностной карте, затем уточнены с параметрами анизотропного смещения, исключением разупорядоченных атомов углерода и кислорода. Все атомы водорода были расположены на разностной карте, затем размещены в идеализированных положениях и уточнены в пределах  $U_{iso}(H)=1.5U_{eq}(C_i)$  для метильных групп и  $1.5U_{eq}(C_{ii})$  для остальных атомов, где  $U_{eq}(C)$  – эквивалентные тепловые параметры родительских атомов.

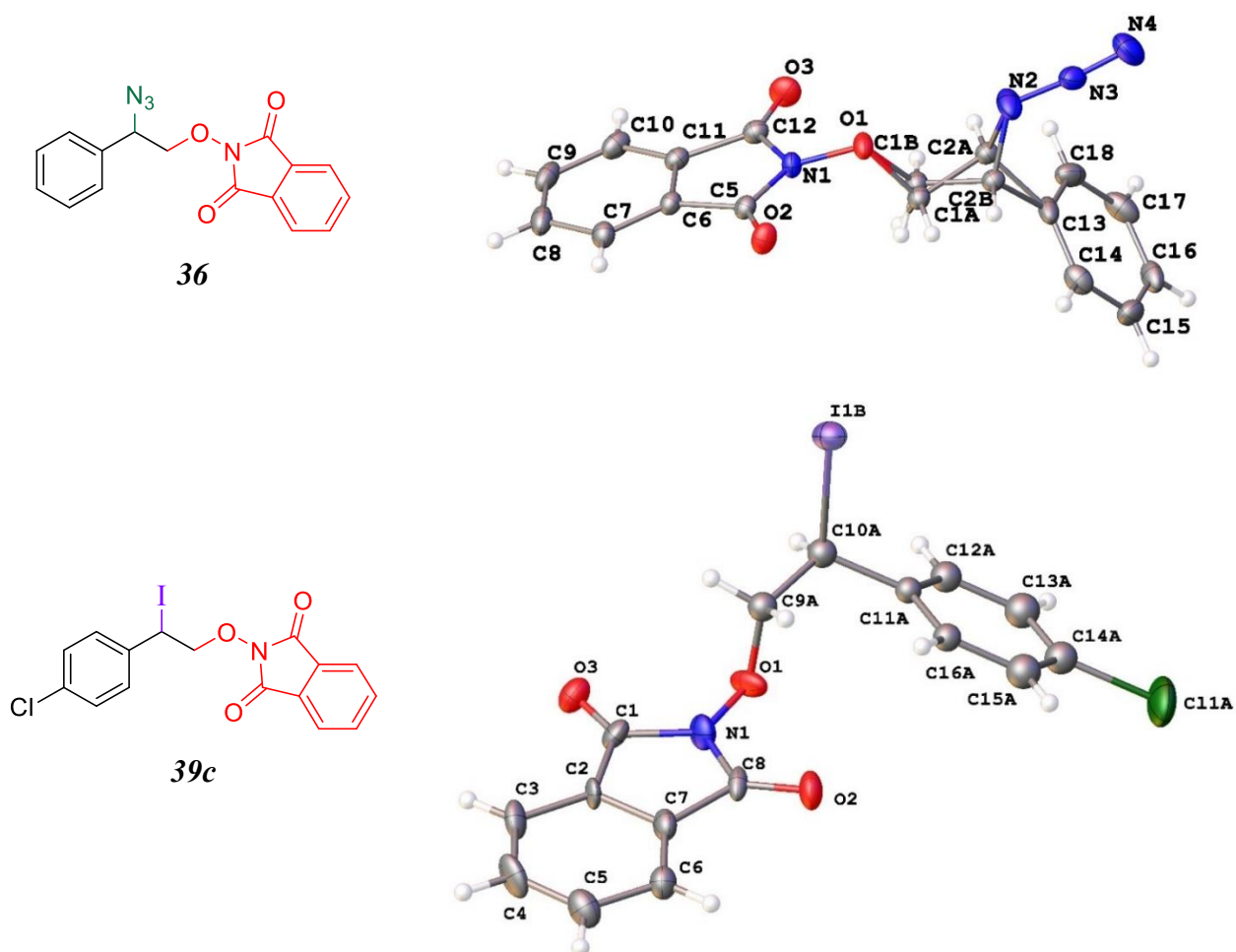
Кристаллографические данные для **36** и **39c** приведены в Таблице 8. Молекулярные структуры визуализированы с помощью пакета DIAMOND и показаны на Рисунке 10.

**Таблица 8.** Кристаллографические данные соединений **36** и **39c**.

	<b>36</b>	<b>39c</b>
Химическая формула	$C_{16}H_{12}N_4O_3$	$C_{16}H_{11}ClNO_3$
Молекулярный вес	308.30	427.61
T, K	120	100
Пространственная группа	$P2_1/c$	$Fdd2$
Z	4	16
a, Å	11.2883(8)	27.181(5)
b, Å	16.3983(10)	48.899(10)
c, Å	7.7528(5)	5.0757(10)
$\alpha$ , °	90	90
$\beta$ , °	93.204(2)	90
$\gamma$ , °	90	90
V, Å <sup>3</sup>	1432.87(16)	6746(2)
$d_{расч}$ , г·см <sup>-3</sup>	1.429	1.684
$\mu$ , см <sup>-1</sup>	1.03	48.84
F(000)	640	3328
$2\theta_{max}$ , °	50	70
Количество собранных отражений	15081	9382
Количество независимых отражений	4348	2674
Отражения с $I > 2\sigma(I)$	3535	2095
Количество уточняемых параметров	215	169
R1 [ $I > 2\sigma(I)$ ]	0.0467	0.0715
wR2 [все данные]	0.1107	0.1728

GOF	1.029	0.987
Остаточная электронная плотность, $e \cdot \text{Å}^{-3}$ ( $\rho_{\min}/\rho_{\max}$ )	0.446/-0.334	1.171/-0.960

**Рисунок 10.** Молекулярные структуры **36** и **39c**. Атомы показаны в виде параметрических эллипсоидов атомного смещения (50% вероятность). В структуре **39c** для ясности показан только один набор положений разупорядоченного этиленового мостика и Ph-группы.



Анализ разностных карт Фурье показал, что Ph-группы и этиленовый мостик в **36** и **39c** разупорядочены. Занятость соответствующих атомных позиций была уточнена примерно до 1:4 и 3:7, соответственно. Природа наблюдаемой разупорядоченности может быть связана с наличием «несбалансированного» рацемата (кристалла, в котором соотношение упорядоченных энантиомеров не равно единице). [353]

## ВЫВОДЫ

1. Имин- и имид-*N*-оксильные радикалы введены в практику органического синтеза и использованы как *O*-реагенты для селективного окислительного *C-O* сочетания с пиразолонами и  $\beta$ -дикарбонильными соединениями, а также окислительной дифункционализации стиролов.

2. Открыт процесс окислительного *C-O* сочетания различных *N*-гидроксисоединений (*N*-гидроксиимидов, оксимов и *N*-гидроксибензотриазола) и пиразолонов. *N*-оксильные радикалы являются ключевыми интермедиатами в обнаруженной реакции сочетания.

3. Впервые предложена препаративная методика синтеза диацетилиминоксильного радикала, который был использован как реагент для сочетания и модельный радикал для механистических исследований.

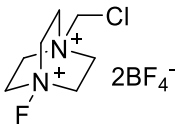
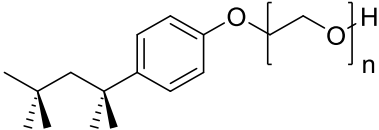
4. В реакции  $\beta$ -дикарбонильных соединений с оксимами и *трет*-бутилгидропероксидом были селективно получены продукты *C-O* сочетания с иминоксильными радикалами преимущественно над *трет*-бутилпероксильными радикалами. Система, содержащая оксимы, соли  $\text{Cu(II)}$  в каталитических количествах и *t*-BuOOH, является удобным источником иминоксильных радикалов и применима для проведения окислительного *C-O* сочетания  $\beta$ -дикарбонильных соединений и оксимов. Оксимы являются эффективными перехватчиками *O*-центрированных радикалов в обнаруженном процессе, что приводит к изменению пути протекания реакции с пероксидирования на оксимимирование.

5. Создан подход к селективной радикальной дифункционализации стиролов с использованием системы церий (IV) аммоний нитрат / *N*-гидроксифтальимид. При варьировании природы растворителя, мольного соотношения исходных реагентов и температуры селективно получены вицинальные оксинитро-оксифтальимиды и диоксифтальимиды.

6. Обнаружен процесс окислительного иодо-оксимирирования стиролов, проходящий по радикальному маршруту, что позволяет получать продукты со связью *C-O* и *C-I* с недоступной ранее «антимарковниковской» региоселективностью. В реакции различных винил-содержащих субстратов под действием *N*-гидроксиимидов и иода получены иодо-оксимириды с высокими выходами с использованием в качестве окислителей как соединений гипервалентного иода, так и церий (IV) аммоний нитрата.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

Me	Метил
Et	Этил
Pr	Пропил
<i>i</i> -Pr	Изопропил
Bu	Бутил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -Бутил
Cy	Циклогексил
Ph	Фенил
Ar	Арил
Bn	Бензил
Bz	Бензоил
Piv	Пивалоил
Ac	Ацетил
TBDPS	<i>трет</i> -Бутилдифенилсилил
NHPI	<i>N</i> -гидроксифталиимид
NHSI	<i>N</i> -гидроксисукцинимид
HOBT	<i>N</i> -гидоксибензотриазол
PINO	Фталиимид- <i>N</i> -оксильный радикал
DDQ	2,3-Дихлор-5,6-дицианобензохинон
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Хлорпербензойная кислота
PIDA	Диацетоксиодбензол PhI(OAc) <sub>2</sub>
TEMPO	2,2,6,6-Тетраметилпиперидин- <i>N</i> -оксильный радикал
DMFA	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMAA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMSO	Диметилсульфоксид
DCM	Дихлорметан
DCE	1,2-Дихлорэтан
bpy	Бипиридин
IBX	2-Иодоксибензойная кислота

Реагент Тогни II	1-трифторметил-1,2-бензидоксол-3(1 <i>H</i> )-он
CAN	Церий (IV) аммоний нитрат
TBAI	Тетрабутиламмоний иодид
TBN	<i>Трет</i> -бутилнитрит
Oxone	Пероксомоносульфат калия $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$
Selectfluor	 <p>Дитетрафторборат 1-фтор-4-хлорметил-1,4-диазониабицикло[2.2.2]октана</p>
Triton-X100	 <p>Неионногенное поверхностно-активное вещество</p>
NFSI	<i>N</i> -фторбензолсульфонамид
PCC	Хлорхромат пиридиния
TMSN <sub>3</sub>	Триметилсилилазид
TMSCF <sub>3</sub>	Трифторметилтриметилсилан
PMDETA	Пентаметилдиэтилететрамин
DEAD	Диэтил азодикарбоксилат
CHD	Циклогекса-1,4-диен
Nu	Нуклеофил
PCET	Сопряженная реакция переноса протонов
SET	Одноэлектронный перенос
ЦВА	Циклическая вольтамперометрия
NHE	Стандартный водородный электрод
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
ESI	Ионизация электроспреем
FTIR	ИК-спектроскопия с Фурье-преобразованием
ICP-MS	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой
BDE	Энергия диссоциации связи

СТВ	Сверхтонкое взаимодействие
Экв.	Эквивалент
Мол.	Мольный
Масс.	Массовый
Об.	Объемный
Комн. темп.	Комнатная температура
Атм.	Атмосфера

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Li C. J. Cross-dehydrogenative coupling (CDC): exploring C-C bond formations beyond functional group transformations // *Accounts of Chemical Research*. – 2009. – Т. 42, № 2. – С. 335-344.
2. Yeung C. S., Dong V. M. Catalytic dehydrogenative cross-coupling: forming carbon-carbon bonds by oxidizing two carbon-hydrogen bonds // *Chemical Reviews*. – 2011. – Т. 111, № 3. – С. 1215-92.
3. Zhang C., Tang C., Jiao N. Recent advances in copper-catalyzed dehydrogenative functionalization via a single electron transfer (SET) process // *Chemical Society Reviews*. – 2012. – Т. 41, № 9. – С. 3464-3484.
4. Samanta R., Matcha K., Antonchick A. P. Metal-Free Oxidative Carbon-Heteroatom Bond Formation Through C-H Bond Functionalization // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – Т. 2013, № 26. – С. 5769-5804.
5. Beccalli E. M., Brogini G., Martinelli M., Sottocornola S. C-C, C-O, C-N bond formation on sp<sup>2</sup> carbon by Pd(II)-catalyzed reactions involving oxidant agents // *Chemical Reviews*. – 2007. – Т. 107, № 11. – С. 5318-5365.
6. Li C.-J., Li Z. Green chemistry: The development of cross-dehydrogenative coupling (CDC) for chemical synthesis // *Pure and Applied Chemistry*. – 2006. – Т. 78, № 5. – С. 935-945.
7. Wender P. A., Verma V. A., Paxton T. J., Pillow T. H. Function-oriented synthesis, step economy, and drug design // *Accounts of Chemical Research*. – 2008. – Т. 41, № 1. – С. 40-9.
8. Zhao H., Gorman J. S. T., Pagenkopf B. L. Advances in Lewis Acid Controlled Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions Enable a Concise and Convergent Total Synthesis of Bullatacin // *Organic Letters*. – 2006. – Т. 8, № 19. – С. 4379-4382.
9. Ananikov V. P., Khemchyan L. L., Ivanova Y. V., Bukhtiyarov V. I., Sorokin A. M., Prosvirin I. P., Vatsadze S. Z., Medved'ko A. V., Nuriev V. N., Dilman A. D., Levin V. V., Koptug I. V., Kovtunov K. V., Zhivonitko V. V., Likhobolov V. A., Romanenko A. V., Simonov P. A., Nenajdenko V. G., Shmatova O. I., Muzalevskiy V. M., Nechaev M. S., Asachenko A. F., Morozov O. S., Dzhevakov P. B., Osipov S. N., Vorobyeva D. V., Topchiy M. A., Zotova M. A., Ponomarenko S. A., Borshchev O. V., Luponosov Y. N., Rempel A. A., Valeeva A. A., Stakheev A. Y., Turova O. V., Mashkovsky I. S., Sysolyatin S. V., Malykhin V. V., Bukhtiyarova G. A., Terent'ev A. O., Krylov I. B. Development of new methods in modern selective organic synthesis: preparation of functionalized molecules with atomic precision // *Russian Chemical Reviews*. – 2014. – Т. 83, № 10. – С. 885-985.
10. Li C.-J., *From C-H to C-C Bonds: Cross-Dehydrogenative-Coupling*. Green Chemistry Series. 2014: Royal Society of Chemistry.
11. Davies H. M., Morton D. Recent Advances in C-H Functionalization // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – Т. 81, № 2. – С. 343-350.

12. Ananikov V. P., Eremin D. B., Yakukhnov S. A., Dilman A. D., Levin V. V., Egorov M. P., Karlov S. S., Kustov L. M., Tarasov A. L., Greish A. A., Shesterkina A. A., Sakharov A. M., Nysenko Z. N., Sheremetev A. B., Stakheev A. Y., Mashkovsky I. S., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L., Terent'ev A. O., Vil' V. A., Tomilov Y. V., Novikov R. A., Zlotin S. G., Kucherenko A. S., Ustyuzhanina N. E., Krylov V. B., Tsvetkov Y. E., Gening M. L., Nifantiev N. E. Organic and hybrid systems: from science to practice // *Mendeleev Communications*. – 2017. – T. 27, № 5. – C. 425-438.
13. Yi H., Zhang G., Wang H., Huang Z., Wang J., Singh A. K., Lei A. Recent Advances in Radical C-H Activation/Radical Cross-Coupling // *Chemical Reviews*. – 2017. – T. 117, № 13. – C. 9016-9085.
14. Krylov I. B., Vil V. A., Terent'ev A. O. Cross-dehydrogenative coupling for the intermolecular C-O bond formation // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – T. 11, № – C. 92-146.
15. Christoffers J., Baro A., Werner T.  $\alpha$ -Hydroxylation of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2004. – T. 346, № 23. – C. 143-151.
16. Roiban G. D., Agudo R., Ilie A., Lonsdale R., Reetz M. T. CH-activating oxidative hydroxylation of 1-tetralones and related compounds with high regio- and stereoselectivity // *Chemical Communications*. – 2014. – T. 50, № 92. – C. 14310-14313.
17. Rajagopalan A., Lara M., Kroutil W. Oxidative Alkene Cleavage by Chemical and Enzymatic Methods // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2013. – T. 355, № 17. – C. 3321-3335.
18. Pradhan P. P., Bobbitt J. M., Bailey W. F. Oxidative cleavage of benzylic and related ethers, using an oxoammonium salt // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – T. 74, № 24. – C. 9524-9527.
19. Yi H., Zhang G., Wang H., Huang Z., Wang J., Singh A. K., Lei A. Recent Advances in Radical C-H Activation/Radical Cross-Coupling // *Chemical Reviews*. – 2017. – T. 117, № 13. – C. 9016-9085.
20. Hicks R. G. What's new in stable radical chemistry? // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2007. – T. 5, № 9. – C. 1321-38.
21. Mas-Torrent M., Crivillers N., Rovira C., Veciana J. Attaching persistent organic free radicals to surfaces: how and why // *Chemical Reviews*. – 2012. – T. 112, № 4. – C. 2506-27.
22. Tretyakov E. V., Ovcharenko V. I. The chemistry of nitroxide radicals in the molecular design of magnets // *Russian Chemical Reviews*. – 2009. – T. 78, № 11. – C. 971-1012.
23. Train C., Norel L., Baumgarten M. Organic radicals, a promising route towards original molecule-based magnetic materials // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2009. – T. 253, № 19-20. – C. 2342-2351.
24. Sugawara T., Komatsu H., Suzuki K. Interplay between magnetism and conductivity derived from spin-polarized donor radicals // *Chemical Society Reviews*. – 2011. – T. 40, № 6. – C. 3105-18.



25. Suzuki K., Uchida Y., Tamura R., Shimono S., Yamauchi J. Observation of positive and negative magneto-LC effects in all-organic nitroxide radical liquid crystals by EPR spectroscopy // *Journal of Materials Chemistry*. – 2012. – T. 22, № 14. – C.
26. Uchida Y., Suzuki K., Tamura R. Magneto-LC effects in hydrogen-bonded all-organic radical liquid crystal // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2012. – T. 116, № 32. – C. 9791-5.
27. Suga T., Konishi H., Nishide H. Photocrosslinked nitroxide polymer cathode-active materials for application in an organic-based paper battery // *Chemical Communications*. – 2007. – T. № 17. – C. 1730-2.
28. Hawker C. J., Bosman A. W., Harth E. New Polymer Synthesis by Nitroxide Mediated Living Radical Polymerizations // *Chemical Reviews*. – 2001. – T. 101, № 12. – C. 3661-3688.
29. Korolev G. V., Marchenko A. P. 'Living'-chain radical polymerisation // *Russian Chemical Reviews*. – 2000. – T. 69, № 5. – C. 409-434.
30. Bagryanskaya E. G., Krumkacheva O. A., Fedin M. V., Marque S. R. Development and Application of Spin Traps, Spin Probes, and Spin Labels // *Methods in Enzymology*. – 2015. – T. 563, № – C. 365-96.
31. Babaylova E. S., Malygin A. A., Lomzov A. A., Pyshnyi D. V., Yulikov M., Jeschke G., Krumkacheva O. A., Fedin M. V., Karpova G. G., Bagryanskaya E. G. Complementary-addressed site-directed spin labeling of long natural RNAs // *Nucleic Acids Research*. – 2016. – T. 44, № 16. – C. 7935-43.
32. Tebben L., Studer A. Nitroxides: applications in synthesis and in polymer chemistry // *Angewandte Chemie, International Edition in English*. – 2011. – T. 50, № 22. – C. 5034-68.
33. Wertz S., Studer A. Nitroxide-catalyzed transition-metal-free aerobic oxidation processes // *Green Chemistry*. – 2013. – T. 15, № 11. – C. 3116-3134.
34. Sheldon R. A., Arends I. W. C. E. Organocatalytic Oxidations Mediated by Nitroxyl Radicals // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2004. – T. 346, № 910. – C. 1051-1071.
35. *Nitroxides - Theory, Experiment and Applications*. 2012: InTech.
36. Ryland B. L., Stahl S. S. Practical aerobic oxidations of alcohols and amines with homogeneous copper/TEMPO and related catalyst systems // *Angewandte Chemie, International Edition in English*. – 2014. – T. 53, № 34. – C. 8824-38.
37. Hamada S., Furuta T., Wada Y., Kawabata T. Chemoselective oxidation by electronically tuned nitroxyl radical catalysts // *Angewandte Chemie, International Edition in English*. – 2013. – T. 52, № 31. – C. 8093-7.
38. Ciriminna R., Pagliaro M. Industrial Oxidations with Organocatalyst TEMPO and Its Derivatives // *Organic Process Research & Development*. – 2010. – T. 14, № 1. – C. 245-251.

39. Muramatsu W., Nakano K. Efficient C(sp<sup>3</sup>)-H bond functionalization of isochroman by AZADOL catalysis // *Organic Letters*. – 2015. – T. 17, № 6. – C. 1549-52.
40. Bagryanskaya E. G., Marque S. R. Scavenging of organic C-centered radicals by nitroxides // *Chemical Reviews*. – 2014. – T. 114, № 9. – C. 5011-56.
41. Recupero F., Punta C. Free Radical Functionalization of Organic Compounds Catalyzed by N-Hydroxyphthalimide // *Chemical Reviews*. – 2007. – T. 107, № 9. – C. 3800-3842.
42. Galli C., Gentili P., Lanzalunga O. Hydrogen Abstraction and Electron Transfer with Aminoxyl Radicals: Synthetic and Mechanistic Issues // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2008. – T. 47, № 26. – C. 4790-4796.
43. Coseri S. Phthalimide-N-oxyl (PINO) Radical, a Powerful Catalytic Agent: Its Generation and Versatility Towards Various Organic Substrates // *Catalysis Reviews*. – 2009. – T. 51, № 2. – C. 218-292.
44. Melone L., Punta C. Metal-free aerobic oxidations mediated by N-hydroxyphthalimide. A concise review // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – T. 9, № – C. 1296-1310.
45. Chen K., Zhang P., Wang Y., Li H. Metal-free allylic/benzylic oxidation strategies with molecular oxygen: recent advances and future prospects // *Green Chemistry*. – 2014. – T. 16, № 5. – C. 2344-2374
46. Kexian Chen H. X. Selective aerobic oxidation promoted by highly efficient multi-nitroxy organocatalysts // – 2017. – T. 38, № 4. – C. 625-635.
47. Wentzel B. B., Donners M. P. J., Alsters P. L., Feiters M. C., Nolte R. J. M. N - Hydroxyphthalimide/Cobalt(II) Catalyzed Low Temperature Benzylic Oxidation Using Molecular Oxygen // *Tetrahedron*. – 2000. – T. 56, № 39. – C. 7797-7803.
48. Lan X.-W., Wang N.-X., Xing Y. Recent Advances in Radical Difunctionalization of Simple Alkenes // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – T. 2017, № 39. – C. 5821-5851.
49. Bag R., De P. B., Pradhan S., Punniyamurthy T. Recent Advances in Radical Dioxygenation of Olefins // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – T. 2017, № 37. – C. 5424-5438.
50. Giglio B. C., Alexanian E. J. Alkene Hydrofunctionalization Using Hydroxamic Acids: A Radical-Mediated Approach to Alkene Hydration // *Organic Letters*. – 2014. – T. 16, № 16. – C. 4304-4307.
51. Quinn R. K., Schmidt V. A., Alexanian E. J. Radical carboxygenations of alkenes using hydroxamic acids // *Chemical Science*. – 2013. – T. 4, № 10. – C. 4030-4034.
52. Schmidt V. A., Alexanian E. J. Metal-free, aerobic ketoxygenation of alkenes using hydroxamic acids // *Chemical Science*. – 2012. – T. 3, № 5. – C. 1672-1674.
53. Giglio B. C., Schmidt V. A., Alexanian E. J. Metal-Free, Aerobic Dioxygenation of Alkenes Using Simple Hydroxamic Acid Derivatives // *Journal of the American Chemical Society*. – 2011. – T. 133, № 34. – C. 13320-13322.

54. Schmidt V. A., Alexanian E. J. Metal-Free Oxyaminations of Alkenes Using Hydroxamic Acids // *Journal of the American Chemical Society*. – 2011. – T. 133, № 30. – C. 11402-11405.
55. Schmidt V. A., Alexanian E. J. Metal-Free, Aerobic Dioxygenation of Alkenes Using Hydroxamic Acids // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2010. – T. 49, № 26. – C. 4491-4494.
56. Punta C., Rector C. L., Porter N. A. Peroxidation of Polyunsaturated Fatty Acid Methyl Esters Catalyzed by N-Methyl Benzohydroxamic Acid: A New and Convenient Method for Selective Synthesis of Hydroperoxides and Alcohols // *Chemical Research in Toxicology*. – 2005. – T. 18, № 2. – C. 349-356.
57. Jousserandot A., Boucher J.-L., Henry Y., Niklaus B., Clement B., Mansuy D. Microsomal Cytochrome P450 Dependent Oxidation of N-Hydroxyguanidines, Amidoximes, and Ketoximes: Mechanism of the Oxidative Cleavage of Their CN(OH) Bond with Formation of Nitrogen Oxides // *Biochemistry*. – 1998. – T. 37, № 49. – C. 17179-17191.
58. Sturgeon B. E., Glover R. E., Chen Y.-R., Burka L. T., Mason R. P. Tyrosine Iminoxyl Radical Formation from Tyrosyl Radical/Nitric Oxide and Nitrosotyrosine // – 2001. – T. 276, № 49. – C. 45516-45521.
59. Papavasileiou K. D., Tzima T. D., Sanakis Y., Melissas V. S. A DFT Study of the Nitric Oxide and Tyrosyl Radical Interaction: A Proposed Radical Mechanism // *ChemPhysChem*. – 2007. – T. 8, № 18. – C. 2595-2602.
60. Sanakis Y., Goussias C., Mason R. P., Petrouleas V. NO Interacts with the Tyrosine Radical YD• of Photosystem II To Form an Iminoxyl Radical // *Biochemistry*. – 1997. – T. 36, № 6. – C. 1411-1417.
61. Gunther M. R., Hsi L. C., Curtis J. F., Gierse J. K., Marnett L. J., Eling T. E., Mason R. P. Nitric Oxide Trapping of the Tyrosyl Radical of Prostaglandin H Synthase-2 Leads to Tyrosine Iminoxyl Radical and Nitrotyrosine Formation // – 1997. – T. 272, № 27. – C. 17086-17090.
62. Gunther M. R., Sturgeon B. E., Mason R. P. Nitric oxide trapping of the tyrosyl radical-chemistry and biochemistry // *Toxicology*. – 2002. – T. 177, № 1. – C. 1-9.
63. Thomas J. R. Electron Spin Resonance Study of Iminoxy Free Radicals // *Journal of the American Chemical Society*. – 1964. – T. 86, № 7. – C. 1446-1447.
64. Proceedings of the Chemical Society. July 1962 // *Proceedings of the Chemical Society*. – 1962. – T. № July. – C. 237-264.
65. Ingold K. U., *The Only Stable Organic Sigma Radicals: Di-tert-Alkyliminoxyls*, in *Stable Radicals: Fundamentals and Applied Aspects of Odd-Electron Compounds*, R.G. Hicks, Editor. 2010, Wiley. p. 231-244.

66. Forrester A. R., Neugebauer F. A., *Organic N-Centered Radicals and Nitroxide Radicals*, in *Landolt-Börnstein - Group II Molecules and Radicals book series*, K.-H. Hellwegeher, Editor. 1979, Springer: New York.
67. Krylov I. B., Kompanets M. O., Novikova K. V., Opeida I. O., Kushch O. V., Shelimov B. N., Nikishin G. I., Levitsky D. O., Terent'ev A. O. Well-Known Mediators of Selective Oxidation with Unknown Electronic Structure: Metal-Free Generation and EPR Study of Imide-N-oxyl Radicals // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2016. – T. 120, № 1. – C. 68-73.
68. Amorati R., Lucarini M., Mugnaini V., Pedulli G. F., Minisci F., Recupero F., Fontana F., Astolfi P., Greci L. Hydroxylamines as Oxidation Catalysts: Thermochemical and Kinetic Studies // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2003. – T. 68, № 5. – C. 1747-1754.
69. Flesia E., Surzur J.-M., Tordo P. ESR study of N-acyl-N-alkyl nitroxide radicals from photolysis of N-nitrosoamides // *Organic Magnetic Resonance*. – 1978. – T. 11, № 3. – C. 123-126.
70. Rozantsev E. G., *Free Nitroxyl Radicals*, ed. H. Ulrich. 1970, US: Springer.
71. Mendenhall G. D., Ingold K. U. Kinetic application of electron paramagnetic resonance spectroscopy. IX. Preparation and properties of di-tert-butyliminoxy // *Journal of the American Chemical Society*. – 1973. – T. 95, № 9. – C. 2963-2971.
72. Okazaki R., Inagaki Y. Chemistry of Iminoxyl Radicals // *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan*. – 1978. – T. 36, № 5. – C. 377-386.
73. Ingold K. U., *Iminoxyl radicals, RR'C=NO*, in *Radicals Centered on N, S, P and Other Heteroatoms. Nitroxyls*, F. H., Editor. 1983, Springer: Berlin. p. 257-265.
74. Krylov I. B., Terent'ev A. O., Timofeev V. P., Shelimov B. N., Novikov R. A., Merkulova V. M., Nikishin G. I. Iminoxyl Radical-Based Strategy for Intermolecular C-O Bond Formation: Cross-Dehydrogenative Coupling of 1,3-Dicarbonyl Compounds with Oximes // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2014. – T. 356, № 10. – C. 2266-2280.
75. Gilbert B. C., Norman R. O. C. Electron spin resonance studies of oxidation. Part V. Reactions of lead tetra-acetate. (IV.) Iminoxy-radicals derived from oximes // *Journal of the Chemical Society B: Physical Organic*. – 1966. – T. № 0. – C. 86-91.
76. Butler R. N., Scott F. L., O'Mahony T. A. F. Reactions of lead tetraacetate with substituted azomethines // *Chemical Reviews*. – 1973. – T. 73, № 2. – C. 93-112.
77. Lemaire H., Rassat A. Intermediaires radicalaires dans les oxydations de derives azotes par le tetraacetate de plomb // *Tetrahedron Letters*. – 1964. – T. 5, № 33. – C. 2245-2248.
78. Proceedings of the Chemical Society. July 1964 // *Proceedings of the Chemical Society*. – 1964. – T. № July. – C. 201-248.

79. Fox W. M., Symons M. C. R. Unstable intermediates. Part XXXIX. The structure of iminoxy-radicals deduced from their electron spin resonance spectra in rigid media // *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical.* – 1966. – T. № 0. – C. 1503-1507.
80. Chong S.-S., Fu Y., Liu L., Guo Q.-X. O–H Bond Dissociation Enthalpies of Oximes: A Theoretical Assessment and Experimental Implications // *The Journal of Physical Chemistry A.* – 2007. – T. 111, № 50. – C. 13112-13125.
81. Pratt D. A., Blake J. A., Mulder P., Walton J. C., Korth H.-G., Ingold K. U. O–H Bond Dissociation Enthalpies in Oximes: Order Restored // *Journal of the American Chemical Society.* – 2004. – T. 126, № 34. – C. 10667-10675.
82. Koch R., Wollweber H.-J., Müller-Starke H., Wentrup C.  $\alpha$ -Oxo-Iminoxyls of Isoxazolones, Pyrazol-ones and 1,2,3-Triazolone // *European Journal of Organic Chemistry.* – 2015. – T. 2015, № 23. – C. 5143-5149.
83. Brokenshire J. L., Roberts J. R., Ingold K. U. Kinetic applications of electron paramagnetic resonance spectroscopy. VII. Self-reactions of iminoxy radicals // *Journal of the American Chemical Society.* – 1972. – T. 94, № 20. – C. 7040-7049.
84. Lagercrantz C., Ekström M., Spassov S., Hörnfeldt A.-B., Lönnberg H., Berg J.-E., Bartók M., Pelczer I., Dombi G. Oxidation of Some 2-Oximino-1-3-dioxo Compounds to Iminoxy Radicals by Horseradish Peroxidase and Hydrogen Peroxide Studied by Electron Spin Resonance (ESR) Spectroscopy // *Acta Chemica Scandinavica.* – 1988. – T. 42b, № – C. 414-416.
85. Lin T.-s., Mastin S. H., Ohkaku N. Photochemical reaction of oximes with quinones. New method for the preparation of iminoxy radicals // *Journal of the American Chemical Society.* – 1973. – T. 95, № 20. – C. 6845-6846.
86. Petrosyan V. A., Niyazymbetov M. E., Ul'yanova E. V. Anodic electrolysis of ketoximes and aldoximes: Mechanism // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science.* – 1990. – T. 39, № 3. – C. 546-550.
87. Corsaro A., Chiacchio U., Pistarà V. Regeneration of Carbonyl Compounds from the Corresponding Oximes // *Synthesis.* – 2001. – T. 13, № – C. 1903-1931.
88. Fukunishi K., Kitada K., Naito I. A Facile Preparation of Iminoxy Dimers by Hydrogen Peroxide/Peroxidase Oxidation of Aldoximes // *Synthesis.* – 1991. – T. 1991, № 03. – C. 237-238.
89. Lindsay D., Horswill E. C., Davidson D. W., Ingold K. U. Di-(1-adamantyl)iminoxy. Preparation and Dipole Moment // *Canadian Journal of Chemistry.* – 1974. – T. 52, № 20. – C. 3554-3556.
90. Lagercrantz C., Torssell K. Electron-spin resonance studies of stable iminoxyl radicals // *Arkiv foer kemi.* – 1967. – T. 29, № – C. 2003-2018.

91. Hoffman S., Jezierski A., Jezowska-Trezebiatowska B. ESR Studies on The Structure and Properties of the Iminoxy Radicals: The Role of Metal Ions and Solvents // *Bulletin of the Polish Academy of Sciences, Chemistry*. – 1985. – T. 34, № 5-6. – C. 251-255.
92. Zeilstra J. J., Engberts J. B. F. N. Electron spin resonance spectra of  $\alpha$ -sulfonyl iminoxy radicals // *Tetrahedron*. – 1973. – T. 29, № 24. – C. 4299-4302.
93. Siatecki Z., Chmielewski P. J., Jezierski A.  $^{31}\text{P}$  Hyperfine interaction in a new type of phosphorus-containing iminoxy free radicals. An ESR study // *Magnetic Resonance in Chemistry*. – 1992. – T. 30, № 2. – C. 163-168.
94. Symons M. C. R. Unstable Intermediates. Part XXIX. Sigma und Pi Radicals // *Journal of the Chemical Society* –1965. – T. № – C. 2276-2277.
95. Lucarini M., Pedulli G. F., Alberti A. Geometrical Isomerization and Restricted Rotation in Iminoxy Radicals from Benzaldoximes // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1994. – T. 59, № 8. – C. 1980-1983.
96. Alberti A., Barbaro G., Battaglia A., Guerra M., Bernardi F., Dondoni A., Pedulli G. F. Stereochemistry of iminoxy radicals // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1981. – T. 46, № 4. – C. 742-750.
97. Dao R., Wang X., Chen K., Zhao C., Yao J., Li H. Landscape of the structure–O–H bond dissociation energy relationship of oximes and hydroxylamines // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2017. – T. 19, № 33. – C. 22309-22320.
98. Mahoney L. R., Mendenhall G. D., Ingold K. U. Calorimetric and equilibrium studies on some stable nitroxide and iminoxy radicals. Approximate oxygen-hydrogen bond dissociation energies in hydroxylamines and oximes // *Journal of the American Chemical Society*. – 1973. – T. 95, № 26. – C. 8610-8614.
99. Eisenhauer B. M., Wang M., Brown R. E., Labaziewicz H., Ngo M., Kettinger K. W., Mendenhall G. D. Spectral and kinetic measurements on a series of persistent iminoxy radicals // – 1997. – T. 10, № 10. – C. 737-746.
100. Coseri S., Mendenhall G. D., Ingold K. U. Mechanisms of Reaction of Aminoxyl (Nitroxide), Iminoxy, and Imidoxyl Radicals with Alkenes and Evidence that in the Presence of Lead Tetraacetate, N-Hydroxyphthalimide Reacts with Alkenes by Both Radical and Nonradical Mechanisms // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2005. – T. 70, № 12. – C. 4629-4636.
101. Cornejo J. J., Larson K. D., Mendenhall G. D. Applications of di-tert-butyliminoxy radical to organic synthesis. Oxidation of amines to imines // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1985. – T. 50, № 25. – C. 5382-5383.

102. Ngo M., Larson K. R., Mendenhall G. D. Free-radical reagents. 2. Oxidation and addition products from the reaction of di-tert-butyliminoxyl with phenols // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1986. – T. 51, № 26. – C. 5390-5393.
103. Mahoney L. R., DaRooge M. A. Kinetic and thermochemical study of the reaction of 2,4,6-tri-tert-butylphenoxy radical with substituted phenols // *Journal of the American Chemical Society*. – 1970. – T. 92, № 4. – C. 890-899.
104. Mulder P., Saastad O. W., Griller D. Oxygen-hydrogen bond dissociation energies in para-substituted phenols // *Journal of the American Chemical Society*. – 1988. – T. 110, № 12. – C. 4090-4092.
105. Jonsson M., Lind J., Eriksen T. E., Merényi G. O–H bond strengths and one-electron reduction potentials of multisubstituted phenols and phenoxy radicals. Predictions using free energy relationships // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. – 1993. – T. № 9. – C. 1567-1568.
106. Wayner D. D. M., Luszyk E., Ingold K. U., Mulder P. Application of Photoacoustic Calorimetry to the Measurement of the O–H Bond Strength in Vitamin E ( $\alpha$ - and  $\delta$ -Tocopherol) and Related Phenolic Antioxidants1 // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1996. – T. 61, № 18. – C. 6430-6433.
107. Pratt D. A., de Heer M. I., Mulder P., Ingold K. U. Oxygen–Carbon Bond Dissociation Enthalpies of Benzyl Phenyl Ethers and Anisoles. An Example of Temperature Dependent Substituent Effects1 // *Journal of the American Chemical Society*. – 2001. – T. 123, № 23. – C. 5518-5526.
108. Pratt D. A., DiLabio G. A., Mulder P., Ingold K. U. Bond Strengths of Toluenes, Anilines, and Phenols: To Hammett or Not // *Accounts of Chemical Research*. – 2004. – T. 37, № 5. – C. 334-340.
109. Krylov I. B., Terent'ev A. O. Oxidative C–O coupling of benzylmalononitrile with 3-(hydroxyimino)pentane-2,4-dione // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – T. 51, № 1. – C. 10-13.
110. Chen Z.-Y., Liang H.-J., Chen R.-X., Chen L., Tang X.-Z., Yan M., Zhang X.-J. Cross-Dehydrogenative C–O Coupling of Oximes with Acetonitrile, Ketones and Esters // – – T. 0, № 0. – C.
111. Praveen C., Kalyanasundaram A., Perumal P. T. Gold(III)-Catalyzed Synthesis of Isoxazoles by Cycloisomerization of  $\alpha,\beta$ -Acetylenic Oximes // *Synlett*. – 2010. – T. 2010, № 05. – C. 777-781.
112. He Y.-T., Li L.-H., Yang Y.-F., Wang Y.-Q., Luo J.-Y., Liu X.-Y., Liang Y.-M. Copper-catalyzed synthesis of trifluoromethyl-substituted isoxazolines // *Chemical Communications*. – 2013. – T. 49, № 50. – C. 5687-5689.
113. Dong K.-Y., Qin H.-T., Bao X.-X., Liu F., Zhu C. Oxime-Mediated Facile Access to 5-Methylisoxazoles and Applications in the Synthesis of Valdecoxib and Oxacillin // *Organic Letters*. – 2014. – T. 16, № 20. – C. 5266-5268.

114. Dong K.-Y., Qin H.-T., Liu F., Zhu C. Oxime-Mediated Oxychlorination and Oxybromination of Unactivated Olefins // – 2015. – T. 2015, № 7. – C. 1419-1422.
115. Sun Y., Abdukader A., Zhang H., Yang W., Liu C. Copper-catalyzed aerobic oxidative C–O bond formation for the synthesis of 3,5-disubstituted isoxazoles from enone oximes // RSC Advances. – 2017. – T. 7, № 88. – C. 55786-55789.
116. Li X.-T., Gu Q.-S., Dong X.-Y., Meng X., Liu X.-Y. A Copper Catalyst with a Cinchona-Alkaloid-Based Sulfonamide Ligand for Asymmetric Radical Oxytrifluoromethylation of Alkenyl Oximes // – 2018. – T. 57, № 26. – C. 7668-7672.
117. Li X.-T., Lv L., Gu Q.-S., Liu X.-Y. Copper-catalyzed radical oxytrifluoromethylation of alkenyl oximes at ambient temperature // Tetrahedron. – 2018. – T. 74, № 41. – C. 6041-6046.
118. Wei Q., Chen J.-R., Hu X.-Q., Yang X.-C., Lu B., Xiao W.-J. Photocatalytic Radical Trifluoromethylation/Cyclization Cascade: Synthesis of CF<sub>3</sub>-Containing Pyrazolines and Isoxazolines // Organic Letters. – 2015. – T. 17, № 18. – C. 4464-4467.
119. Zhu M., Fun W., Guo W., Tian Y., Wang Z., Xu C., Ji B. Visible-Light-Induced Radical Di- and Trifluoromethylation of  $\beta$ ,  $\gamma$ -Unsaturated Oximes: Synthesis of Di- and Trifluoromethylated Isoxazolines // – 2019. – T. 2019, № 7. – C. 1614-1619.
120. Tripathi C. B., Mukherjee S. Catalytic Enantioselective Iodoetherification of Oximes // – 2013. – T. 52, № 32. – C. 8450-8453.
121. Triandafillidi I., Kokotos C. G. Green Organocatalytic Synthesis of Isoxazolines via a One-Pot Oxidation of Allyloximes // Organic Letters. – 2017. – T. 19, № 1. – C. 106-109.
122. Forrester A. R., Thomson R. H., Woo S.-O. Intramolecular cyclisation of phenolic oximes. Part I. Cyclisations with manganese(III) tris(acetylacetonate) // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1975. – T. № 22. – C. 2340-2348.
123. Kong W., Guo Q., Xu Z., Wang G., Jiang X., Wang R. Iodine(III)-Mediated Oxy-fluorination of Alkenyl Oximes: An Easy Path to Monofluoromethyl-Substituted Isoxazolines // Organic Letters. – 2015. – T. 17, № 15. – C. 3686-3689.
124. Parker P. D., Pierce J. G. Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles via DDQ-Mediated Oxidative Cyclization of Amidoximes // Synthesis. – 2016. – T. 48, № 12. – C. 1902-1909.
125. Zhu X., Wang Y.-F., Ren W., Zhang F.-L., Chiba S. TEMPO-Mediated Aliphatic C–H Oxidation with Oximes and Hydrazones // Organic Letters. – 2013. – T. 15, № 13. – C. 3214-3217.
126. Shotter R. G., Sesardić D., Wright P. H.  $\alpha,\beta$ -unsaturated oximes: Isoxazoline formation by thermal cyclisation of compounds related to benzalacetophenone oxime and isoxazoline thermal cycloreversion reactions // Tetrahedron. – 1975. – T. 31, № 24. – C. 3069-3072.



127. Shi D., Qin H.-T., Zhu C., Liu F. Selectfluor-Bu<sub>4</sub>NI-Mediated C(sp<sup>3</sup>)-H Oxidation in Aqueous Media: Synthesis of  $\Delta^2$ -Isoxazolines from Oximes // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – T. 2015, № 23. – C. 5084-5088.
128. Zhang F.-L., Wang Y.-F., Chiba S. Orthogonal aerobic conversion of N-benzyl amidoximes to 1,2,4-oxadiazoles or quinazolinones // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2013. – T. 11, № 36. – C. 6003-6007.
129. Lemercier B. C., Pierce J. G. Synthesis of 1,4,2-Oxathiazoles via Oxidative Cyclization of Thiohydroxamic Acids // *Organic Letters*. – 2015. – T. 17, № 18. – C. 4542-4545.
130. Liu Y.-Y., Yang X.-H., Yang J., Song R.-J., Li J.-H. Silver-mediated radical cyclization: construction of  $\Delta^2$ -isoxazolines from  $\alpha$ -halo ketoximes and 1,3-dicarbonyl compounds // *Chemical Communications*. – 2014. – T. 50, № 52. – C. 6906-6908.
131. Soni V. K., Kim J., Cho E. J. Organocatalytic Oxidative Cyclization of Amidoximes for the Synthesis of 1,2,4-Oxadiazolines // – 2018. – T. 360, № 14. – C. 2626-2631.
132. Atmaram S., Forrester A. R., Gill M., Napier R. J., Thomson R. H., Tezuka T. Intramolecular Cyclisation of Iminoxyl Radicals // *Acta Chemica Scandinavica*. – 1982. – T. 36b, № – C. 641-647.
133. Han B., Yang X.-L., Fang R., Yu W., Wang C., Duan X.-Y., Liu S. Oxime Radical Promoted Dioxygenation, Oxyamination, and Diamination of Alkenes: Synthesis of Isoxazolines and Cyclic Nitrones // – 2012. – T. 51, № 35. – C. 8816-8820.
134. Li W., Jia P., Han B., Li D., Yu W. Cobalt-catalyzed aerobic oxidative cyclization of  $\beta,\gamma$ -unsaturated oximes // *Tetrahedron*. – 2013. – T. 69, № 15. – C. 3274-3280.
135. Yamamoto D., Oguro T., Tashiro Y., Soga M., Miyashita K., Aso Y., Makino K. Manganese-Promoted Oxidative Cyclization of Unsaturated Oximes Using Molecular Oxygen in Air under Ambient Conditions // – 2016. – T. 2016, № 31. – C. 5216-5219.
136. Yang X.-L., Chen F., Zhou N.-N., Yu W., Han B. Synthesis of Isoxazoline-Functionalized Phenanthridines via Iminoxyl Radical-Participated Cascade Sequence // *Organic Letters*. – 2014. – T. 16, № 24. – C. 6476-6479.
137. Xu Y., Chen H., Li W., Xie Q., Yu L., Shao L. Synthetic access to isoxazoline-functionalized isoquinolines via microwave-assisted iminoxyl radical-participated cascade cyclization of vinyl isocyanides // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2018. – T. 16, № 27. – C. 4996-5005.
138. Peng X.-X., Deng Y.-J., Yang X.-L., Zhang L., Yu W., Han B. Iminoxyl Radical-Promoted Dichotomous Cyclizations: Efficient Oxyoximation and Aminooximation of Alkenes // *Organic Letters*. – 2014. – T. 16, № 17. – C. 4650-4653.
139. Zhang X.-W., Xiao Z.-F., Zhuang Y.-J., Wang M.-M., Kang Y.-B. Metal-Free Autoxidative Nitroxylation of Alkenyl Oximes with Molecular Oxygen // – 2016. – T. 358, № 12. – C. 1942-1945.

140. Wang D.-J., Chen B.-Y., Wang Y.-Q., Zhang X.-W. Ruthenium-Catalyzed Direct Transformation of Alkenyl Oximes to 5-Cyanated Isoxazolines: A Cascade Approach Based on Non-Stabilized Radical Intermediate // – 2018. – T. 2018, № 11. – C. 1342-1346.
141. Zhu L., Wang G., Guo Q., Xu Z., Zhang D., Wang R. Copper-Catalyzed Intramolecular Oxytrifluoromethylthiolation of Unactivated Alkenes // *Organic Letters*. – 2014. – T. 16, № 20. – C. 5390-5393.
142. Zhu L., Yu H., Xu Z., Jiang X., Lin L., Wang R. Copper-Catalyzed Oxyazidation of Unactivated Alkenes: A Facile Synthesis of Isoxazolines Featuring an Azido Substituent // *Organic Letters*. – 2014. – T. 16, № 6. – C. 1562-1565.
143. Yang X.-L., Long Y., Chen F., Han B. Synthesis of isoxazoline-featured oxindoles by iminoxyl radical-promoted cascade oxyalkylation/alkylarylation of alkenes // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2016. – T. 3, № 2. – C. 184-189.
144. Liu R.-H., Wei D., Han B., Yu W. Copper-Catalyzed Oxidative Oxyamination/Diamination of Internal Alkenes of Unsaturated Oximes with Simple Amines // *ACS Catalysis*. – 2016. – T. 6, № 10. – C. 6525-6530.
145. Chen F., Yang X.-L., Wu Z.-W., Han B. Synthesis of Isoxazoline/Cyclic Nitron-Featured Methylenes Using Unsaturated Ketoximes: A Dual Role of TEMPO // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – T. 81, № 7. – C. 3042-3050.
146. Zhang W., Su Y., Wang K.-H., Wu L., Chang B., Shi Y., Huang D., Hu Y. Trichloroisocyanuric Acid Promoted Cascade Cyclization/Trifluoromethylation of Allylic Oximes: Synthesis of Trifluoromethylated Isoxazolines // *Organic Letters*. – 2017. – T. 19, № 2. – C. 376-379.
147. Chen F., Zhu F.-F., Zhang M., Liu R.-H., Yu W., Han B. Iminoxyl Radical-Promoted Oxycyanation and Aminocyanation of Unactivated Alkenes: Synthesis of Cyano-Featured Isoxazolines and Cyclic Nitrones // *Organic Letters*. – 2017. – T. 19, № 12. – C. 3255-3258.
148. Meng F., Zhang H., Guo K., Dong J., Lu A.-M., Zhu Y. Access to Cyano-Containing Isoxazolines via Copper-Catalyzed Domino Cyclization/Cyanation of Alkenyl Oximes // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – T. 82, № 19. – C. 10742-10747.
149. Wang L.-J., Chen M., Qi L., Xu Z., Li W. Copper-mediated oxysulfonylation of alkenyl oximes with sodium sulfinates: a facile synthesis of isoxazolines featuring a sulfone substituent // *Chemical Communications*. – 2017. – T. 53, № 12. – C. 2056-2059.
150. Xu Z.-Q., Zheng L.-C., Li L., Duan L., Li Y.-M. Metal-free oxysulfonylation and aminosulfonylation of alkenyl oximes: synthesis of sulfonylated isoxazolines and cyclic nitrones // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2019. – T. 17, № 4. – C. 898-907.

151. Ji F., Fan Y., Yang R., Yang Y., Yu D., Wang M., Li Z. Regioselective Synthesis of Thiocyanate-Containing Isoxazolines via FeIII/K2S2O8-Mediated Radical Thiocyanation/Cyclization Cascade Reaction of  $\beta,\gamma$ -Unsaturated Oximes // – 2017. – T. 6, № 6. – C. 682-685.
152. Yu J.-M., Cai C. Iodine(III)-mediated intramolecular sulfeno- and selenofunctionalization of  $\beta,\gamma$ -unsaturated tosyl hydrazones and oximes // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2018. – T. 16, № 3. – C. 490-498.
153. Ye C., Kou X., Yang G., Shen J., Zhang W.  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ -mediated alkoxyoxygenation of  $\beta,\gamma$ -unsaturated ketoximes: Preparation of isoxazolines bearing two contiguous tetrasubstituted carbons // *Tetrahedron Letters*. – 2019. – T. 60, № 16. – C. 1148-1152.
154. Han W.-J., Wang Y.-R., Zhang J.-W., Chen F., Zhou B., Han B. Cu-Catalyzed Oxyalkynylation and Aminoalkynylation of Unactivated Alkenes: Synthesis of Alkynyl-Featured Isoxazolines and Cyclic Nitrones // *Organic Letters*. – 2018. – T. 20, № 10. – C. 2960-2963.
155. Llantén H., Barata-Vallejo S., Postigo A., Colinas P. A. Synthesis of C-glycosylmethyl isoxazoles via aerobic oxidation of ketoximes catalyzed by TEMPO // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – T. 58, № 15. – C. 1507-1511.
156. Liu Y.-Y., Yang J., Song R.-J., Li J.-H. Synthesis of 5-(Fluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazoles by Silver-Catalyzed Oxyfluorination of Unactivated Alkenes // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2014. – T. 356, № 14-15. – C. 2913-2918.
157. Zhang X.-W., Xiao Z.-F., Wang M.-M., Zhuang Y.-J., Kang Y.-B. Transition-metal-free oxychlorination of alkenyl oximes: in situ generated radicals with tert-butyl nitrite // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2016. – T. 14, № 30. – C. 7275-7281.
158. Chen H.-L., Wei D., Zhang J.-W., Li C.-L., Yu W., Han B. Synthesis of Halomethyl Isoxazoles/Cyclic Nitrones via Cascade Sequence: 1,2-Halogen Radical Shift as a Key Link // *Organic Letters*. – 2018. – T. 20, № 10. – C. 2906-2910.
159. Zhao H.-B., Xu P., Song J., Xu H.-C. Cathode Material Determines Product Selectivity for Electrochemical C–H Functionalization of Biaryl Ketoximes // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2018. – T. 57, № 46. – C. 15153-15156.
160. Guo Z., Jiang X., Jin C., Zhou J., Sun B., Su W. Copper-Catalyzed Highly Efficient Esterification of Aldehydes with N-Hydroxyphthalimide via Cross-Dehydrogenative Coupling in Water at Room Temperature // *Synlett*. – 2017. – T. 28, № 11. – C. 1321-1326.
161. Galli C., Gentili P., Lanzalunga O. Hydrogen abstraction and electron transfer with aminoxyl radicals: synthetic and mechanistic issues // *Angewandte Chemie, International Edition in English*. – 2008. – T. 47, № 26. – C. 4790-6.
162. Ishii Y., Sakaguchi S., Iwahama T. Innovation of Hydrocarbon Oxidation with Molecular Oxygen and Related Reactions // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2001. – T. 343, № 5. – C. 393-427.

163. Ishii Y., Sakaguchi S. Recent progress in aerobic oxidation of hydrocarbons by N-hydroxyimides // *Catalysis Today*. – 2006. – T. 117, № 1-3. – C. 105-113.
164. Nutting J. E., Rafiee M., Stahl S. S. Tetramethylpiperidine N-Oxyl (TEMPO), Phthalimide N-Oxyl (PINO), and Related N-Oxyl Species: Electrochemical Properties and Their Use in Electrocatalytic Reactions // *Chemical Reviews*. – 2018. – T. 118, № 9. – C. 4834-4885.
165. Lu T., Zhang L., Ge Z., Ji Y., Lu M. Manganese dioxide and N,N',N''-trihydroxyisocyanuric acid: a novel and recyclable catalytic system for aerobic oxidation of toluene derivatives in PEG-1000-based dicationic acidic ionic liquid // *Applied Organometallic Chemistry*. – 2015. – T. 29, № 5. – C. 276-279.
166. Nakamura R., Obora Y., Ishii Y. Selective Oxidation of Acetophenones Bearing Various Functional Groups to Benzoic Acid Derivatives with Molecular Oxygen // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2009. – T. 351, № 10. – C. 1677-1684.
167. Hirai N., Sawatari N., Nakamura N., Sakaguchi S., Ishii Y. Oxidation of substituted toluenes with molecular oxygen in the presence of N,N',N''-trihydroxyisocyanuric acid as a key catalyst // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2003. – T. 68, № 17. – C. 6587-6590.
168. Hirai N., Tatsukawa Y., Kameda M., Sakaguchi S., Ishii Y. Aerobic oxidation of trimethylbenzenes catalyzed by N,N',N''-trihydroxyisocyanuric acid (THICA) as a key catalyst // *Tetrahedron*. – 2006. – T. 62, № 28. – C. 6695-6699.
169. Kompanets M. O., Kushch O. V., Litvinov Y. E., Pliekhov O. L., Novikova K. V., Novokhatko A. O., Shendrik A. N., Vasilyev A. V., Opeida I. O. Oxidation of 5-hydroxymethylfurfural to 2,5-diformylfuran with molecular oxygen in the presence of N-hydroxyphthalimide // *Catalysis Communications*. – 2014. – T. 57, № – C. 60-63.
170. Sakaguchi S., Eikawa M., Ishii Y. N-hydroxyphthalimide (NHPI)-catalyzed reaction of adamantane under nitric oxide atmosphere // *Tetrahedron Letters*. – 1997. – T. 38, № 40. – C. 7075-7078.
171. Ishii Y., Iwahama T., Sakaguchi S., Nakayama K., Nishiyama Y. Alkane Oxidation with Molecular Oxygen Using a New Efficient Catalytic System: N-Hydroxyphthalimide (NHPI) Combined with Co(acac)<sub>n</sub>(n= 2 or 3)<sup>†</sup> // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1996. – T. 61, № 14. – C. 4520-4526.
172. Amaoka Y., Kamijo S., Hoshikawa T., Inoue M. Radical amination of C(sp<sup>3</sup>)-H bonds using N-hydroxyphthalimide and dialkyl azodicarboxylate // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – T. 77, № 22. – C. 9959-69.
173. Minisci F., Punta C., Recupero F. Mechanisms of the aerobic oxidations catalyzed by N-hydroxyderivatives // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. – 2006. – T. 251, № 1-2. – C. 129-149.

174. Kasperczyk K., Orlińska B., Zawadiak J. Aerobic oxidation of cumene catalysed by 4-alkyloxycarbonyl-N-hydroxyphthalimide // *Central European Journal of Chemistry*. – 2014. – T. 12, № 11. – C. 1176-1182.
175. Ishii Y., Sakaguchi S. A new strategy for alkane oxidation with O<sub>2</sub> using N-hydroxyphthalimide (NHPI) as a radical catalyst // *Catalysis Surveys from Japan*. – 1999. – T. 3, № 1. – C. 27-35.
176. Zhao Q., Qian C., Chen X. Z. N-Hydroxyphthalimide catalyzed allylic oxidation of steroids with t-butyl hydroperoxide // *Steroids*. – 2015. – T. 94, № – C. 1-6.
177. Hruszkewycz D. P., Miles K. C., Thiel O. R., Stahl S. S. Co/NHPI-mediated aerobic oxygenation of benzylic C-H bonds in pharmaceutically relevant molecules // *Chemical Science*. – 2017. – T. 8, № 2. – C. 1282-1287.
178. Liu J., Zhu H.-Y., Cheng X.-H. CrO<sub>3</sub>/NHPI Adsorbed on Activated Clay: A New Supported Reagent for Allylic Selective Oxidation of  $\Delta^5$ -Sterols // *Synthetic Communications*. – 2009. – T. 39, № 6. – C. 1076-1083.
179. Liu G., Tang R., Wang Z. Metal-Free Allylic Oxidation with Molecular Oxygen Catalyzed by g-C<sub>3</sub>N<sub>4</sub> and N-Hydroxyphthalimide // *Catalysis Letters*. – 2014. – T. 144, № 4. – C. 717-722.
180. Lee J. M., Park E. J., Cho S. H., Chang S. Cu-facilitated C-O bond formation using N-hydroxyphthalimide: efficient and selective functionalization of benzyl and allylic C-H bonds // *Journal of the American Chemical Society*. – 2008. – T. 130, № 25. – C. 7824-5.
181. Terent'ev A. O., Krylov I. B., Sharipov M. Y., Kazanskaya Z. M., Nikishin G. I. Generation and cross-coupling of benzyl and phthalimide-N-oxyl radicals in a cerium(IV) ammonium nitrate/N-hydroxyphthalimide/ArCH<sub>2</sub>R system // *Tetrahedron*. – 2012. – T. 68, № 50. – C. 10263-10271.
182. Qian P.-C., Liu Y., Song R.-J., Hu M., Yang X.-H., Xiang J.-N., Li J.-H. (Diacetoxyiodo)benzene-Mediated Oxygenation of Benzylic C(sp<sup>3</sup>)-H Bonds with N-Hydroxyamides at Room Temperature // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – T. 2015, № 8. – C. 1680-1684.
183. Wu X. F., Gong J. L., Qi X. A powerful combination: recent achievements on using TBAI and TBHP as oxidation system // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2014. – T. 12, № 31. – C. 5807-5817.
184. Lv Y., Sun K., Wang T., Li G., Pu W., Chai N., Shen H., Wu Y. nBu<sub>4</sub>NI-catalyzed intermolecular C-O cross-coupling reactions: synthesis of alkyloxyamines // *RSC Advances*. – 2015. – T. 5, № 88. – C. 72142-72145.
185. Dian L., Wang S., Zhang-Negrerie D., Du Y. Organocatalytic Radical Involved Oxidative Cross-Coupling of N-Hydroxyphthalimide with Benzylic and Allylic Hydrocarbons // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2015. – T. 357, № 18. – C. 3836-3842.
186. Murarka S. N-(Acyloxy)phthalimides as Redox-Active Esters in Cross-Coupling Reactions // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2018. – T. 360, № 9. – C. 1735-1753.

187. Yao H., Yamamoto K. Aerobic amide bond formation with N-hydroxysuccinimide // *Chemistry - An Asian Journal*. – 2012. – T. 7, № 7. – C. 1542-1545.
188. Yao H., Tang Y., Yamamoto K. Metal-free oxidative amide formation with N-hydroxysuccinimide and hypervalent iodine reagents // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – T. 53, № 38. – C. 5094-5098.
189. Dinda M., Bose C., Ghosh T., Maity S. Cross dehydrogenative coupling (CDC) of aldehydes with N-hydroxyimides by visible light photoredox catalysis // *RSC Advances*. – 2015. – T. 5, № 56. – C. 44928-44932.
190. Lv Y., Sun K., Pu W., Mao S., Li G., Niu J., Chen Q., Wang T. Metal-free intermolecular C–O cross-coupling reactions: synthesis of N-hydroxyimide esters // *RSC Advances*. – 2016. – T. 6, № 96. – C. 93486-93490.
191. Su W., Jin C., Guo Z., Jiang X., Zhou J., Sun B. Copper-Catalyzed Highly Efficient Esterification of Aldehydes with N-Hydroxyphthalimide via Cross-Dehydrogenative Coupling in Water at Room Temperature // *Synlett*. – 2017. – T. 28, № 11. – C. 1321-1326.
192. Xu X., Li P., Huang Y., Tong C., Yan Y., Xie Y. Atmospheric oxidative catalyst-free cross-dehydrogenative coupling of aldehydes with N-hydroxyimides // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – T. 58, № 18. – C. 1742-1746.
193. Feizpour F., Jafarpour M., Rezaeifard A. A photoinduced cross-dehydrogenative-coupling (CDC) reaction between aldehydes and N-hydroxyimides by a TiO<sub>2</sub>–Co ascorbic acid nanohybrid under visible light irradiation // *New Journal of Chemistry*. – 2018. – T. 42, № 2. – C. 807-811.
194. Terent'ev A. O., Krylov I. B., Timofeev V. P., Starikova Z. A., Merkulova V. M., Ilovaisky A. I., Nikishin G. I. Oxidative C-O Cross-Coupling of 1,3-Dicarbonyl Compounds and Their Heteroanalogues with N-Substituted Hydroxamic Acids and N-Hydroxyimides // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2013. – T. 355, № 11-12. – C. 2375-2390.
195. Siddaraju Y., Prabhu K. R. A chemoselective alpha-aminoxylation of aryl ketones: a cross dehydrogenative coupling reaction catalysed by Bu<sub>4</sub>NI // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2015. – T. 13, № 48. – C. 11651-6.
196. Guo Z., Jin C., Zhou J., Su W. Copper(ii)-catalyzed cross dehydrogenative coupling reaction of N-hydroxyphthalimide with alkanes and ethers via unactivated C(sp<sup>3</sup>)–H activation at room temperature // *RSC Advances*. – 2016. – T. 6, № 82. – C. 79016-79019.
197. Xu X., Sun J., Lin Y., Cheng J., Li P., Yan Y., Shuai Q., Xie Y. Copper nitrate-catalyzed oxidative coupling of unactivated C(sp<sup>3</sup>)-H bonds of ethers and alkanes with N-hydroxyphthalimide: synthesis of N-hydroxyimide esters // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2017. – T. 15, № 46. – C. 9875-9879.
198. Koike T., Akita M. A versatile strategy for difunctionalization of carbon–carbon multiple bonds by photoredox catalysis // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2016. – T. 3, № 10. – C. 1345-1349.

199. Yin G., Mu X., Liu G. Palladium(II)-Catalyzed Oxidative Difunctionalization of Alkenes: Bond Forming at a High-Valent Palladium Center // *Accounts of Chemical Research*. – 2016. – T. 49, № 11. – C. 2413-2423.
200. Sauer G. S., Lin S. An Electrocatalytic Approach to the Radical Difunctionalization of Alkenes // *ACS Catalysis*. – 2018. – T. 8, № 6. – C. 5175-5187.
201. Wu X., Wu S., Zhu C. Radical-mediated difunctionalization of unactivated alkenes through distal migration of functional groups // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – T. 59, № 14. – C. 1328-1336.
202. Masui M., Tsuchida K., Kimata Y., Ozaki S. Epoxidation catalyzed by Mn(III)TPPCL using dioxygen activated by a novel system containing N-hydroxyphthalimide and styrene // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. – 1987. – T. 35, № 7. – C. 3078-3081.
203. Ozaki S., Hamaguchi T., Tsuchida K., Kimata Y., Masui M. Epoxidation catalysed by Mn(III)TPPCL using dioxygen activated by a system containing N-hydroxyphthalimide and styrene, 2-norbornene or indene // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. – 1989. – T. № 8. – C. 951-956.
204. Hara T., Iwahama T., Sakaguchi S., Ishii Y. Catalytic Oxyalkylation of Alkenes with Alkanes and Molecular Oxygen via a Radical Process Using N-Hydroxyphthalimide // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2001. – T. 66, № 19. – C. 6425-6431.
205. Bag R., Sar D., Punniyamurthy T. Copper(II)-catalyzed direct dioxygenation of alkenes with air and N-hydroxyphthalimide: synthesis of beta-keto-N-alkoxyphthalimides // *Organic Letters*. – 2015. – T. 17, № 8. – C. 2010-3.
206. Andia A. A., Miner M. R., Woerpel K. A. Copper(I)-Catalyzed Oxidation of Alkenes Using Molecular Oxygen and Hydroxylamines: Synthesis and Reactivity of alpha-Oxygenated Ketones // *Organic Letters*. – 2015. – T. 17, № 11. – C. 2704-7.
207. Xia X. F., Zhu S. L., Gu Z., Wang H., Li W., Liu X., Liang Y. M. Catalyst-controlled dioxygenation of olefins: an approach to peroxides, alcohols, and ketones // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – T. 80, № 11. – C. 5572-80.
208. Lu Q., Liu Z., Luo Y., Zhang G., Huang Z., Wang H., Liu C., Miller J. T., Lei A. Copper-/Cobalt-Catalyzed Highly Selective Radical Dioxygenation of Alkenes // *Organic Letters*. – 2015. – T. 17, № 14. – C. 3402-3405.
209. Zhang J.-z., Tang Y. Iron-Catalyzed Regioselective Oxo- and Hydroxy-Phthalimidation of Styrenes: Access to  $\alpha$ -Hydroxyphthalimide Ketones // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2016. – T. 358, № 5. – C. 752-764.
210. Bag R., Sar D., Punniyamurthy T. Iron(III)-catalyzed aerobic dioxygenation of styrenes using N-hydroxyphthalimide and N-hydroxybenzotriazole // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2016. – T. 14, № 12. – C. 3246-55.

211. Samanta S., Donthiri R. R., Ravi C., Adimurthy S. Phenyliodonium Diacetate Mediated Oxidative Functionalization of Styrenes with Molecular Oxygen: Synthesis of alpha-Oxygenated Ketones // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – T. 81, № 8. – C. 3457-3463.
212. Lv Y., Wang X., Cui H., Sun K., Pu W., Li G., Wu Y., He J., Ren X. Selectfluor-mediated highly selective radical dioxygenation of alkenes // *RSC Advances*. – 2016. – T. 6, № 78. – C. 74917-74920.
213. Yamamoto D., Soga M., Ansai H., Makino K. Manganese-catalysed hydroperoxidation of carbon-carbon double bonds using molecular oxygen present in air and hydroxylamine under ambient conditions // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2016. – T. 3, № 11. – C. 1420-1424.
214. Luo J., Zhang J. Aerobic Oxidation of Olefins and Lignin Model Compounds Using Photogenerated Phthalimide-N-oxyl Radical // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – T. 81, № 19. – C. 9131-9137.
215. Xia X.-F., Zhu S.-L., Hu Q.-T., Chen C. Selective C-O bond formation: highly efficient radical dioxygenation of alkenes initiated by catalytic amount of tert-butyl hydroperoxide // *Tetrahedron*. – 2016. – T. 72, № 49. – C. 8000-8003.
216. Samanta S., Ravi C., Joshi A., Pappula V., Adimurthy S. Visible-light- induced aerobic dioxygenation of styrenes under metal- and additive-free ambient conditions // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – T. 58, № 8. – C. 721-725.
217. Tang S.-Q., Wang A.-P., Schmitt M., Bihel F. Dioxygenation of styrenes with molecular oxygen in water // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – T. 59, № 15. – C. 1465-1468.
218. Bag R., Punniyamurthy T. K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>-Mediated Dioxygenation of Aryl Alkenes Using N-Hydroxylamines and Air // *ChemistrySelect*. – 2018. – T. 3, № 22. – C. 6152-6155.
219. Xia X.-F., Zhu S.-L., Zhang D. Copper-catalyzed C-O coupling of styrenes with N-hydroxyphthalimide through dihydroxyamination reactions // *Tetrahedron*. – 2015. – T. 71, № 45. – C. 8517-8520.
220. Xia X.-F., Zhu S.-L., Niu Y.-N., Zhang D., Liu X., Wang H. Acid-catalyzed C-O coupling of styrenes with N-hydroxyphthalimide: trapping alkenyl radicals by TEMPO // *Tetrahedron*. – 2016. – T. 72, № 22. – C. 3068-3072.
221. Zhang T. S., Xiong Y. J., Hao W. J., Zhu X. T., Wang S. L., Li G., Tu S. J., Jiang B. DDQ-Mediated Three-Component Dioxygenation of Alkenes // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – T. 81, № 19. – C. 9350-9355.
222. Bag R., Sar D., Punniyamurthy T. Aerobic Metal-Free Dioxygenation of Alkenes with tert-Butyl Nitrite and N-Hydroxylamines // *ACS Omega*. – 2017. – T. 2, № 9. – C. 6278-6290.
223. Huang L., Zheng S. C., Tan B., Liu X. Y. Metal-free direct 1,6- and 1,2-difunctionalization triggered by radical trifluoromethylation of alkenes // *Organic Letters*. – 2015. – T. 17, № 6. – C. 1589-92.



224. Li Y. X., Wang Q. Q., Yang L. Metal-free decarbonylative alkylation-aminooxidation of styrene derivatives with aliphatic aldehydes and N-hydroxyphthalimide // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2017. – T. 15, № 6. – C. 1338-1342.
225. Zhang M. Z., Luo N., Long R. Y., Gou X. T., Shi W. B., He S. H., Jiang Y., Chen J. Y., Chen T. Transition-Metal-Free Oxidative Aminooxyarylation of Alkenes: Annulations toward Aminooxylated Oxindoles // *Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – T. 83, № 4. – C. 2369-2375.
226. Xia X. F., Gu Z., Liu W., Wang H., Xia Y., Gao H., Liu X., Liang Y. M. Metal-free three-component oxyazidation of alkenes with trimethylsilyl azide and N-hydroxyphthalimide // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – T. 80, № 1. – C. 290-295.
227. Li Y., Zhou X., Zheng G., Zhang Q. Copper-catalyzed aminooxygenation of styrenes with N-fluorobenzenesulfonimide and N-hydroxyphthalimide derivatives // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – T. 11, № – C. 2721-6.
228. Xu X., Li X., Chen K., Tang Y., Zhu H., Chen F., Yan X. Substrate-Controlled Regioselective Iodoxygenation of Olefins // *Synlett*. – 2018. – T. 29, № 12. – C. 1634-1638.
229. Hadi V., Koh Y. H., Sanchez T. W., Barrios D., Neamati N., Jung K. W. Development of the next generation of HIV-1 integrase inhibitors: pyrazolone as a novel inhibitor scaffold // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2010. – T. 20, № 22. – C. 6854-6857.
230. Ramajayam R., Tan K. P., Liu H. G., Liang P. H. Synthesis and evaluation of pyrazolone compounds as SARS-coronavirus 3C-like protease inhibitors // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2010. – T. 18, № 22. – C. 7849-7854.
231. Srinivasan R., Narayana B., Kunhanna Sarojini B., Bhanuprakash V., Govindaraju Darshan Raj C., S. Nayak P. Design and Synthesis of Novel Spiro-Piperidinyl Pyrazolone Derivatives and Their Potential Antiviral Activity // *Letters in Drug Design & Discovery*. – 2015. – T. 13, № 2. – C. 149-160.
232. Zhang X.-Y., Gu Y.-F., Chen T., Yang D.-X., Wang X.-X., Jiang B.-L., Shao K.-P., Zhao W., Wang C., Wang J.-W., Zhang Q.-R., Liu H.-M. Synthesis, in vitro and in vivo anticancer activities of novel 4-substituted 1,2-bis(4-chlorophenyl)-pyrazolidine-3,5-dione derivatives // *MedChemComm*. – 2015. – T. 6, № 10. – C. 1781-1786.
233. Wu S., Li Y., Xu G., Chen S., Zhang Y., Liu N., Dong G., Miao C., Su H., Zhang W., Sheng C. Novel spiro-pyrazolone antitumor scaffold with potent activity: Design, synthesis and structure-activity relationship // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – T. 115, № – C. 141-147.
234. Dandia A., Jain A. K. Ionic Liquid-Mediated Facile Synthesis of Novel Spiroheterobicyclic Rings as Potential Antifungal and Antibacterial Drugs // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2013. – T. 50, № 1. – C. 104-113.

235. Nourian S., Lesko R. P., Guthrie D. A., Toscano J. P. Nitrosocarbonyl release from O-substituted hydroxamic acids with pyrazolone leaving groups // *Tetrahedron*. – 2016. – T. 72, № 40. – C. 6037-6042.
236. Nourian S., Zilber Z. A., Toscano J. P. Development of N-Substituted Hydroxamic Acids with Pyrazolone Leaving Groups as Nitrosocarbonyl Precursors // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – T. 81, № 19. – C. 9138-9146.
237. Guthrie D. A., Kim N. Y., Siegler M. A., Moore C. D., Toscano J. P. Development of N-substituted hydroxylamines as efficient nitroxyl (HNO) donors // *Journal of the American Chemical Society*. – 2012. – T. 134, № 4. – C. 1962-1965.
238. Deng G., Li W., Shen J., Jiang H., Chen K., Liu H. Pyrazolidine-3,5-dione derivatives as potent non-steroidal agonists of farnesoid X receptor: virtual screening, synthesis, and biological evaluation // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2008. – T. 18, № 20. – C. 5497-5502.
239. Le Bourdonnec B., Meulon E., Yous S., Goossens J.-F., Houssin R., Hénichart J.-P. Synthesis and Pharmacological Evaluation of New Pyrazolidine-3,5-diones as AT1 Angiotensin II Receptor Antagonists // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2000. – T. 43, № 14. – C. 2685-2697.
240. Koo K. A., Kim N. D., Chon Y. S., Jung M. S., Lee B. J., Kim J. H., Song W. J. QSAR analysis of pyrazolidine-3,5-diones derivatives as Dyrk1A inhibitors // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2009. – T. 19, № 8. – C. 2324-2328.
241. Gilbert A. M., Failli A., Shumsky J., Yang Y., Severin A., Singh G., Hu W., Keeney D., Petersen P. J., Katz A. H. Pyrazolidine-3,5-diones and 5-hydroxy-1H-pyrazol-3(2H)-ones, inhibitors of UDP-N-acetylenolpyruvyl glucosamine reductase // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2006. – T. 49, № 20. – C. 6027-6036.
242. Mao S., Geng X., Yang Y., Qian X., Wu S., Han J., Wang L. Base promoted direct C4-arylation of 4-substituted-pyrazolin-5-ones with diaryliodonium salts // *RSC Advances*. – 2015. – T. 5, № 46. – C. 36390-36393.
243. Liao Y.-H., Chen W.-B., Wu Z.-J., Du X.-L., Cun L.-F., Zhang X.-M., Yuan W.-C. Organocatalytic Asymmetric Michael Addition of Pyrazolin-5-ones to Nitroolefins with Bifunctional Thiourea: Stereocontrolled Construction of Contiguous Quaternary and Tertiary Stereocenters // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2010. – T. 352, № 5. – C. 827-832.
244. Wang Z., Yang Z., Chen D., Liu X., Lin L., Feng X. Highly Enantioselective Michael Addition of Pyrazolin-5-ones Catalyzed by Chiral Metal/N,N'-Dioxide Complexes: Metal-Directed Switch in Enantioselectivity // *Angewandte Chemie, International Edition in English*. – 2011. – T. 50, № 21. – C. 4928-4932.

245. Wang Z., Chen Z., Bai S., Li W., Liu X., Lin L., Feng X. Highly Z-Selective Asymmetric Conjugate Addition of Alkynes with Pyrazol-5-ones Promoted by N,N'-Dioxide–Metal Complexes // *Angewandte Chemie, International Edition in English*. – 2012. – T. 51, № 11. – C. 2776-2779.
246. Yang Z., Wang Z., Bai S., Liu X., Lin L., Feng X. Asymmetric  $\alpha$ -Amination of 4-Substituted Pyrazolones Catalyzed by a Chiral Gd(OTf)<sub>3</sub>/N,N'-Dioxide Complex: Highly Enantioselective Synthesis of 4-Amino-5-pyrazolone Derivatives // *Organic Letters*. – 2011. – T. 13, № 4. – C. 596-599.
247. Bao X., Wang B., Cui L., Zhu G., He Y., Qu J., Song Y. An Organocatalytic Asymmetric Friedel–Crafts Addition/Fluorination Sequence: Construction of Oxindole–Pyrazolone Conjugates Bearing Vicinal Tetrasubstituted Stereocenters // *Organic Letters*. – 2015. – T. 17, № 21. – C. 5168-5171.
248. 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. – T. 2, № 11. – C. 3334-3341.
249. Sun P., Yang D., Wei W., Jiang L., Wang Y., Dai T., Wang H. DMSO-promoted regioselective synthesis of sulfenylated pyrazoles via a radical pathway // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2017. – T. 4, № 7. – C. 1367-1371.
250. Yang K., Bao X., Yao Y., Qu J., Wang B. Iodine-mediated cross-dehydrogenative coupling of pyrazolones and alkenes // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2018. – T. 16, № 34. – C. 6275-6283.
251. Terent'ev A. O., Krylov I. B., Lipatnikov A. D. Oxidative coupling of N-hydroxyphthalimide with toluene // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2014. – T. 84, № 11. – C. 2084-2087.
252. Baidya M., Griffin K. A., Yamamoto H. Catalytic enantioselective O-nitrosocarbonyl aldol reaction of  $\beta$ -dicarbonyl compounds // *Journal of the American Chemical Society*. – 2012. – T. 134, № 45. – C. 18566-18569.
253. Mahesh M., Panduranga V., Prabhu G., Kumar L R., Ramana P. V., Sureshbabu V. V. Oxidative amidation of benzyl alcohols with amino acid esters mediated by N-hydroxysuccinimide/phenyliodine diacetate // *Synthetic Communications*. – 2017. – T. 47, № 7. – C. 716-721.
254. Dohi T., Kita Y. Hypervalent Iodine-Induced Oxidative Couplings (New Metal-Free Coupling Advances and Their Applications in Natural Product Syntheses) // *Topics in Current Chemistry*. – 2016. – T. 373, № – C. 1-23.
255. Kita Y., Dohi T. Pioneering Metal-Free Oxidative Coupling Strategy of Aromatic Compounds Using Hypervalent Iodine Reagents // *Chemical Record*. – 2015. – T. 15, № 5. – C. 886-906.

256. Turner T. C., Shibayama K., Boger D. L. Hypervalent iodine(III)-promoted intermolecular C-C coupling of vindoline with beta-ketoesters and related substrates // *Organic Letters*. – 2013. – T. 15, № 5. – C. 1100-1103.
257. Tohma H., Morioka H., Takizawa S., Arisawa M., Kita Y. Efficient oxidative biaryl coupling reaction of phenol ether derivatives using hypervalent iodine(III) reagents // *Tetrahedron*. – 2001. – T. 57, № 2. – C. 345-352.
258. He H.-F., Wang K., Xing B., Sheng G., Ma T., Bao W. Formation of C–O Bond via Cross-Dehydrogenative Coupling between Isochroman and Oxime under Metal-Free Oxidation Conditions // *Synlett*. – 2012. – T. 24, № 2. – C. 211-214.
259. Jin J., Li Y., Wang Z.-j., Qian W.-x., Bao W.-l. A Concise, Metal-Free Approach to the Synthesis of Oxime Ethers from Cross-Dehydrogenative-Coupling of sp<sup>3</sup> C-H Bonds with Oximes // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – T. 2010, № 7. – C. 1235-1238.
260. Lv L., Li Z. Fe-Catalyzed Cross-Dehydrogenative Coupling Reactions // *Topics in Current Chemistry*. – 2016. – T. 374, № 4. – C. 38.
261. Li Z., Bohle D. S., Li C. J. Cu-catalyzed cross-dehydrogenative coupling: a versatile strategy for C-C bond formations via the oxidative activation of sp<sup>3</sup> C-H bonds // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2006. – T. 103, № 24. – C. 8928-8933.
262. Ren Z.-H., Zhao M.-N., Guan Z.-H. CuI-catalyzed oxidative cross coupling of oximes with tetrahydrofuran: a direct access to O-tetrahydrofuran-2-yl oxime ethers // *RSC Advances*. – 2016. – T. 6, № 20. – C. 16516-16519.
263. Chaudhari M. B., Moorthy S., Patil S., Bisht G. S., Mohamed H., Basu S., Gnanaprakasam B. Iron-Catalyzed Batch/Continuous Flow C-H Functionalization Module for the Synthesis of Anticancer Peroxides // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – T. 83, № 3. – C. 1358-1368.
264. Bitjukov O. V., Vil V. A., Sazonov G. K., Kirillov A. S., Lukashin N. V., Nikishin G. I., Terent'ev A. O. Kharasch reaction: Cu-catalyzed and non-Kharasch metal-free peroxidation of barbituric acids // *Tetrahedron Letters*. – 2019. – T. 60, № 13. – C. 920-924.
265. Nikishin G., Terent'ev A., Borisov D., Semenov V., Chernyshev V., Dembitsky V. Selective Synthesis of Unsymmetrical Peroxides: Transition-Metal-Catalyzed Oxidation of Malononitrile and Cyanoacetic Ester Derivatives by tert-Butyl Hydroperoxide at the  $\alpha$ -Position // *Synthesis*. – 2011. – T. 2011, № 13. – C. 2091-2100.
266. Terent'ev A. O., Borisov D. A., Yaremenko I. A., Chernyshev V. V., Nikishin G. I. Synthesis of asymmetric peroxides: transition metal (Cu, Fe, Mn, Co) catalyzed peroxidation of beta-dicarbonyl compounds with tert-butyl hydroperoxide // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – T. 75, № 15. – C. 5065-5071.

267. Cossy J., Belotti D., Bellosta V., Brocca D. Oxidative cleavage of 2-substituted cycloalkane-1,3-diones and of cyclic  $\beta$ -ketoesters by copper perchlorate / oxygen // *Tetrahedron Letters*. – 1994. – T. 35, № 33. – C. 6089-6092.
268. Steward K. M., Johnson J. S. Asymmetric synthesis of alpha-keto esters via Cu(II)-catalyzed aerobic deacylation of acetoacetate alkylation products: an unusually simple synthetic equivalent to the glyoxylate anion synthon // *Organic Letters*. – 2011. – T. 13, № 9. – C. 2426-2429.
269. Zhou P. J., Li C. K., Zhou S. F., Shoberu A., Zou J. P. Copper-catalyzed TEMPO oxidative cleavage of 1,3-diketones and beta-keto esters for the synthesis of 1,2-diketones and alpha-keto esters // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2017. – T. 15, № 12. – C. 2629-2637.
270. Yuan Y., Ji X., Zhao D. Efficient Oxidative Cleavage of 1,3-Dicarbonyl Derivatives with Hydrogen Peroxide Catalyzed by Quaternary Ammonium Iodide // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – T. 2010, № 27. – C. 5274-5278.
271. Ashford S. W., Grega K. C. Oxidative Cleavage of 1,3-Dicarbonyls to Carboxylic Acids with Oxone // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2001. – T. 66, № 4. – C. 1523-1524.
272. Yu J., Cui J., Zhang C. A Simple and Effective Method for  $\alpha$ -Hydroxylation of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds Using Oxone as an Oxidant without a Catalyst // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – T. 2010, № 36. – C. 7020-7026.
273. Sajiki H., Monguchi Y., Takahashi T., Iida Y., Fujiwara Y., Inagaki Y., Maegawa T. Pd/C-Catalyzed Direct  $\alpha$ -Oxygenation of 1,3-Dicarbonyl Compounds Using Molecular Oxygen // *Synlett*. – 2008. – T. 2008, № 15. – C. 2291-2294.
274. Christoffers J., Werner T., Unger S., Frey W. Preparation of Acyloins by Cerium-Catalyzed, Direct Hydroxylation of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds with Molecular Oxygen // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2003. – T. 2003, № 3. – C. 425-431.
275. Terent'ev A. O., Sharipov M. Y., Krylov I. B., Gaidarenko D. V., Nikishin G. I. Manganese triacetate as an efficient catalyst for bisperoxidation of styrenes // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2015. – T. 13, № 5. – C. 1439-1445.
276. Kochi J. K. The mechanism of the copper salt catalysed reactions of peroxides // *Tetrahedron*. – 1962. – T. 18, № 4. – C. 483-497.
277. Minisci F., Fontana F., Araneo S., Recupero F., Banfi S., Quici S. Kharasch and Metalloporphyrin Catalysis in the Functionalization of Alkanes, Alkenes, and Alkylbenzenes by t-BuOOH. Free Radical Mechanisms, Solvent Effect, and Relationship with the Gif Reaction // *Journal of the American Chemical Society*. – 1995. – T. 117, № 1. – C. 226-232.
278. Shul'pin G. B., Gradinaru J., Kozlov Y. N. Alkane hydroperoxidation with peroxides catalysed by copper complexes // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2003. – T. 1, № 20. – C. 3611-3617.

279. Kharasch M. S., Sosnovsky G. Oxidative reactions of nitriles—II // *Tetrahedron*. – 1958. – T. 3, № 2. – C. 105-112.
280. Jones C. M., Burkitt M. J. EPR spin-trapping evidence for the direct, one-electron reduction of tert-butylhydroperoxide to the tert-butoxyl radical by copper(II): paradigm for a previously overlooked reaction in the initiation of lipid peroxidation // *Journal of the American Chemical Society*. – 2003. – T. 125, № 23. – C. 6946-54.
281. Fackler J. P., *Metal  $\beta$ -Ketoenolate Complexes*. Progress in Inorganic Chemistry, ed. F.A. Cotton. Vol. 7. 1966: John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA.
282. Barton D. H. R., Le Gloahec V. N., Smith J. Study of a new reaction: Trapping of peroxy radicals by TEMPO // *Tetrahedron Letters*. – 1998. – T. 39, № 41. – C. 7483-7486.
283. Goldstein S., Samuni A. Kinetics and mechanism of peroxy radical reactions with nitroxides // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2007. – T. 111, № 6. – C. 1066-1072.
284. Pliss E. M., Tikhonov I. V., Rusakov A. I. The kinetics and mechanism of reactions of aliphatic stable nitroxyl radicals with alkyl and peroxide radicals during styrene oxidation // *Russian Journal of Physical Chemistry B*. – 2012. – T. 6, № 3. – C. 376-383.
285. Tikhonov I. V., Pliss E. M., Borodin L. I., Sen' V. D., Kuznetsova T. S. Stable nitroxyl radicals and hydroxylamines as inhibitors of methyl linoleate oxidation in micelles // *Russian Chemical Bulletin*. – 2016. – T. 64, № 10. – C. 2438-2443.
286. Tikhonov I. V., Pliss E. M., Bogoyavlenskii D. A., Berezin M. P., Sen' V. D. Multiple chain termination by aromatic nitroxides in oxidation of styrene // *Russian Chemical Bulletin*. – 2016. – T. 64, № 10. – C. 2433-2437.
287. Nair V., Deepthi A. Cerium(IV) ammonium nitrate -a versatile single-electron oxidant // *Chemical Reviews*. – 2007. – T. 107, № 5. – C. 1862-1891.
288. Nikishin G. I., Kapustina N. I., Sokova L. L., Bityukov O. V., Terent'ev A. O. One-pot oxidative bromination – Esterification of aldehydes to 2-bromoesters using cerium (IV) ammonium nitrate and lithium bromide // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – T. 58, № 4. – C. 352-354.
289. Deleersnyder K., Schaltin S., Fransaer J., Binnemans K., Parac-Vogt T. N. Ceric ammonium nitrate (CAN) as oxidizing or nitrating reagent for organic reactions in ionic liquids // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – T. 50, № 32. – C. 4582-4586.
290. Ali M., Kriedelbaugh D., Wencewicz T. Ceric Ammonium Nitrate Catalyzed Oxidation of Sulfides to Sulfoxides // *Synthesis*. – 2007. – T. 2007, № 22. – C. 3507-3511.
291. Chavan S. P., Subbarao Y. T. Ceric ammonium nitrate (CAN) mediated azidoalkoxylation of enol ethers and olefins // *Tetrahedron Letters*. – 1999. – T. 40, № 27. – C. 5073-5074.

292. Nair V., Panicker S. B., Nair L. G., George T. G., Augustine A. Carbon-Heteroatom Bond-Forming Reactions Mediated by Cerium(IV) Ammonium Nitrate: An Overview // *Synlett*. – 2003. – T. № 2. – C. 156-165.
293. Nair V., Mathew J., Prabhakaran J. Carbon-carbon bond forming reactions mediated by cerium(IV) reagents // *Chemical Society Reviews*. – 1997. – T. 26, № 2. – C. 127-132.
294. Terent'ev A. O., Sharipov M. Y., Glinuskin A. P., Krylov I. B., Gaidarenko D. V., Nikishin G. I. Difference in  $\alpha$ -thiocyanation of malonates,  $\beta$ -oxo esters and  $\beta$ -diketones with sodium thiocyanate and cerium(IV) ammonium nitrate // *Mendeleev Communications*. – 2016. – T. 26, № 3. – C. 226-227.
295. Sridharan V., Menendez J. C. Cerium(IV) ammonium nitrate as a catalyst in organic synthesis // *Chemical Reviews*. – 2010. – T. 110, № 6. – C. 3805-49.
296. Prajapati N. P., Vekariya R. H., Patel H. D. Ceric Ammonium Nitrate (CAN)-Catalyzed Multicomponent Reactions: An Efficient Catalyst for Green Organic Synthesis // *Synthetic Communications*. – 2015. – T. 45, № 21. – C. 2399-2425.
297. Nair V., Suja T., Mohanan K. A Convenient Synthesis of 2,2-Diarylcyclobutanones by Cerium(IV) Ammonium Nitrate (CAN) Mediated Oxidation of Methylene cyclopropanes (MCPs) // *Synthesis*. – 2006. – T. 2006, № 15. – C. 2531-2534.
298. Yang B., Hou S.-M., Ding S.-Y., Zhao X.-N., Gao Y., Wang X., Yang S.-D. Cerium(IV)-Promoted Phosphinoylation-Nitration of Alkenes // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2018. – T. 360, № 23. – C. 4470-4474.
299. Szumny A., Wawrzenczyk C. Lactones, Part 28: A New Approach for the Synthesis of  $\alpha$ -Methylene Lactones from Alkenes // *Synlett*. – 2006. – T. 2006, № 10. – C. 1523-1526.
300. Nair V., Suja T., Mohanan K. CAN-Mediated Oxidative Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Methylene cyclopropanes: A Facile Synthesis of Spirocyclopropyl Dihydrofurans // *Synthesis*. – 2006. – T. 2006, № 14. – C. 2335-2338.
301. Trahanovsky W. S., Robbins M. D. Oxidation of organic compounds with cerium(IV). XIV. Formation of  $\alpha$ -azido- $\beta$ -nitroalkanes from olefins, sodium azide, and ceric ammonium nitrate // *Journal of the American Chemical Society*. – 1971. – T. 93, № 20. – C. 5256-5258.
302. Nair V., Nair L. G., George T. G., Augustine A. Cerium(IV) Ammonium Nitrate Mediated Addition of Thiocyanate and Azide to Styrenes: Expeditious Routes to Phenacyl Thiocyanates and Phenacyl Azides // *Tetrahedron*. – 2000. – T. 56, № 38. – C. 7607-7611.
303. Nair V., Augustine A., George T. G., Nair L. G. An efficient one-pot synthesis of vinyl sulphones via CAN mediated reaction of aryl sulphinates and alkenes // *Tetrahedron Letters*. – 2001. – T. 42, № 38. – C. 6763-6765.

304. Soo Kim S., Rajagopal G. Efficient Aerobic Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds with NHPI/CAN Catalytic System // *Synthetic Communications*. – 2004. – T. 34, № 12. – C. 2237-2243.
305. Sakaguchi S., Hirabayashi T., Ishii Y. First Ritter-type reaction of alkylbenzenes using N-hydroxyphthalimide as a key catalyst // *Chemical Communications*. – 2002. – T. № 5. – C. 516-517.
306. Kamijo S., Amaoka Y., Inoue M. Direct oxidative installation of nitrooxy group at benzylic positions and its transformation into various functionalities // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – T. 52, № 36. – C. 4654-4657.
307. *Synthesis by substitution of other halogens*, in *Science of Synthesis Knowledge Updates: 2015/2* F.V.W. Singh, T., Editor. 2015, Thieme. p. 415-435.
308. Myint Y. Y., Pasha M. A. Regioselective Synthesis of  $\alpha$ -Iodoacetates from Alkenes/Ammonium Acetate/I<sub>2</sub> by Woodward's Reaction // *Synthetic Communications*. – 2004. – T. 34, № 24. – C. 4477-4482.
309. Sanseverino A. M., de Mattos M. C. S. An Improved Synthesis of  $\beta$ -Iodo Ethers and Iodohydrins from Alkenes // *Synthesis*. – 1998. – T. 1998, № 11. – C. 1584-1586.
310. Courtneidge J. L., Luszyk J., Pagé D. Alkoxy radicals from alcohols. Spectroscopic detection of intermediate alkyl and acyl hypoiodites in the Suárez and Beebe reactions // *Tetrahedron Letters*. – 1994. – T. 35, № 7. – C. 1003-1006.
311. Achar T. K., Maiti S., Mal P. PIDA-I<sub>2</sub> mediated direct vicinal difunctionalization of olefins: iodoazidation, iodoetherification and iodoacyloxylation // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2016. – T. 14, № 20. – C. 4654-4663.
312. Gottam H., Vinod T. K. Versatile and iodine atom-economic co-iodination of alkenes // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – T. 76, № 3. – C. 974-977.
313. Moorthy J. N., Senapati K., Kumar S. IBX-I<sub>2</sub> redox couple for facile generation of IOH and I<sup>+</sup>: expedient protocol for iodohydroxylation of olefins and iodination of aromatics // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – T. 74, № 16. – C. 6287-6290.
314. Yusubov M. S., Drygunova L. A., Zhdankin V. V. 4,4'-Bis(dichloroiodo)biphenyl and 3-(Dichloroiodo)benzoic Acid: New Recyclable Hypervalent Iodine Reagents for Vicinal Halomethoxylation of Unsaturated Compounds // *Synthesis*. – 2004. – T. 2004, № 14. – C. 2289-2292.
315. Yusubov M. S., Yusubova R. J., Filimonov V. D., Chi K. W. (Dichloroiodo)benzene—An Easily Available Reagent for Chloro- and Iodoalkoxylation, Iodohydroxylation, and Iodochlorination of Alkenes // *Synthetic Communications*. – 2004. – T. 34, № 3. – C. 443-450.
316. Yusubov M. S., Yusubova R. Y., Filimonov V. D., Ki-Whan C. Iodosobenzene Dichloride, a Convenient Reagent for Chloro and Iodomethoxylation of Double and Triple Bonds // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2002. – T. 38, № 6. – C. 902-904.



317. De Corso A. R., Panunzi B., Tingoli M. Iodohydroxylation of alkenes promoted by molecular and hypervalent(III) iodine // *Tetrahedron Letters*. – 2001. – T. 42, № 41. – C. 7245-7247.
318. Wirth T., Hokamp T., Storm A., Yusubov M. Iodine Monoacetate for Efficient Oxyiodinations of Alkenes and Alkynes // *Synlett*. – 2017. – T. 29, № 04. – C. 415-418.
319. Terent'ev A., Krylov I., Borisov D., Nikishin G. A New Approach to the Synthesis of Vicinal Iodoperoxyalkanes by the Reaction of Alkenes with Iodine and Hydroperoxides // *Synthesis*. – 2007. – T. 2007, № 19. – C. 2979-2986.
320. Terent'ev A. O., Borisov A. M., Platonov M. M., Starikova Z. A., Chernyshev V. V., Nikishin G. I. Reaction of Enol Ethers with the I<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> System: Synthesis of 2-Iodo-1-methoxy Hydroperoxides and Their Deperoxidation and Demethoxylation to 2-Iodo Ketones // *Synthesis*. – 2009. – T. 2009, № 24. – C. 4159-4166.
321. Horiuchi C. A., Ikeda A., Kanamori M., Hosokawa H., Sugiyama T., Takahashi T. T. A New Synthesis of trans-Iodohydrins using Iodine–Cerium(IV) Salts // *Journal of Chemical Research, Synopses*. – 1997. – T. № 2. – C. 60-61.
322. Horiuchi C. A., *Iodine–Cerium(IV) Ammonium Nitrate*, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. 2001.
323. Iranpoor N., Shekarriz M. Regioselective 1,2-Alkoxy, Hydroxy, and Acetoxy Iodination of Alkenes with I<sub>2</sub> Catalyzed by Ce(SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>4</sub> // *Tetrahedron*. – 2000. – T. 56, № 29. – C. 5209-5211.
324. Thottumkara A. P., Bowsher M. S., Vinod T. K. In situ generation of o-iodoxybenzoic acid (IBX) and the catalytic use of it in oxidation reactions in the presence of Oxone as a co-oxidant // *Organic Letters*. – 2005. – T. 7, № 14. – C. 2933-2936.
325. Rafiee M., Wang F., Hruszkewycz D. P., Stahl S. S. N-Hydroxyphthalimide-Mediated Electrochemical Iodination of Methylarenes and Comparison to Electron-Transfer-Initiated C-H Functionalization // *Journal of the American Chemical Society*. – 2018. – T. 140, № 1. – C. 22-25.
326. Hammerich O., Speiser B., *Organic Electrochemistry, Fifth Edition: Revised and Expanded*. 2015: CRC Press.
327. Ho T.-L. Cerium(IV)-Oxidation with a Dual Oxidant System; Reaction of Some Arylmethanols // *Synthesis*. – 1978. – T. № 12. – C. 936.
328. Skarżewski J. Cerium catalyzed persulfate oxidation of polycyclic aromatic hydrocarbons to quinones // *Tetrahedron*. – 1984. – T. 40, № 23. – C. 4997-5000.
329. Nikitina P. A., Kuz'mina L. G., Perevalov V. P., Tkach I. I. Synthesis and study of prototropic tautomerism of 2-(3-chromenyl)-1-hydroxyimidazoles // *Tetrahedron*. – 2013. – T. 69, № 15. – C. 3249-3256.

330. El-Faham A., Subirós-Funosas R., Albericio F. A Novel Family of Onium Salts Based Upon Isonitroso Meldrum's Acid Proves Useful as Peptide Coupling Reagents // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – T. 2010, № 19. – C. 3641-3649.
331. Jad Y. E., Khattab S. N., de la Torre B. G., Govender T., Kruger H. G., El-Faham A., Albericio F. Oxyma-B, an excellent racemization suppressor for peptide synthesis // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2014. – T. 12, № 42. – C. 8379-8385.
332. Eisenhauer B. M., Wang M., Labaziewicz H., Ngo M., Mendenhall G. D. Limitations on the Persistence of Iminoxyls: Isolation of tert-Butyl 1,1-Diethylpropyl Ketiminoxyl and Related Radicals // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1997. – T. 62, № 7. – C. 2050-2053.
333. Laikov D. N., Ustynyuk Y. A. PRIRODA-04: a quantum-chemical program suite. New possibilities in the study of molecular systems with the application of parallel computing // *Russian Chemical Bulletin*. – 2005. – T. 54, № 3. – C. 820-826.
334. Pratt D. A., Blake J. A., Mulder P., Walton J. C., Korth H. G., Ingold K. U. O-H bond dissociation enthalpies in oximes: order restored // *Journal of the American Chemical Society*. – 2004. – T. 126, № 34. – C. 10667-10675.
335. Sheldrick G. M. A short history of SHELX // *Acta Crystallographica, Section A: Foundations and Advances*. – 2008. – T. 64, № Pt 1. – C. 112-122.
336. Marshall J. A., Audia V. H. The stereochemistry of  $S_N2'$  addition to macrocyclic  $\alpha$ -methylenecycloalkylidene epoxides by organocopper reagents // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1987. – T. 52, № 6. – C. 1106-1113.
337. Lee H.-S., Park J.-S., Kim B. M., Gellman S. H. Efficient Synthesis of Enantiomerically Pure  $\beta$ 2-Amino Acids via Chiral Isoxazolidinones // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2003. – T. 68, № 4. – C. 1575-1578.
338. Huckin S. N., Weiler L. Alkylation of dianions of  $\beta$ -keto esters // *Journal of the American Chemical Society*. – 1974. – T. 96, № 4. – C. 1082-1087.
339. Thorat K. G., Kamble P., Mallah R., Ray A. K., Sekar N. Congeners of Pyrromethene-567 Dye: Perspectives from Synthesis, Photophysics, Photostability, Laser, and TD-DFT Theory // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – T. 80, № 12. – C. 6152-6164.
340. Johnson A. W., Markham E., Price R. 3-Methylpentane-2,4-Dione // *Organic Syntheses*. – 1962. – T. 42, № – C. 75.
341. Trull F. R., Franklin R. W., Lightner D. A. Total synthesis of symmetric bile pigments: Mesobilirubin-IV $\alpha$ , mesobilirubin-XIII $\alpha$  and etiobilirubin-IV $\gamma$  // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1987. – T. 24, № 6. – C. 1573-1579.
342. Mfuh A. M., Zhang Y., Stephens D. E., Vo A. X., Arman H. D., Larionov O. V. Concise Total Synthesis of Trichodermamides A, B, and C Enabled by an Efficient Construction of the 1,2-

- Oxazadecaline Core // *Journal of the American Chemical Society*. – 2015. – T. 137, № 25. – C. 8050-8053.
343. Rebstock M. C. Chloromycetin (Chloramphenicol). The Synthesis of 3-Methyl and 3-p-Nitrophenyl Substituted Compounds // *Journal of the American Chemical Society*. – 1951. – T. 73, № 8. – C. 3671-3674.
344. Shoppee C. W., Stevenson D. 2,2,6,6-Tetramethylheptane-3,4,5-trione // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1972. – T. № – C. 3015-3020.
345. Hofmann Rearrangement under Mildly Acidic Conditions Using [1,1-Bis(Trifluoroacetoxy)]Iodobenzene: Cyclobutylamine Hydrochloride from Cyclobutanecarboxamide // *Organic Syntheses*. – 1988. – T. 66, № – C.
346. Frigerio M., Santagostino M., Sputore S. A User-Friendly Entry to 2-Iodoxybenzoic Acid (IBX) // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1999. – T. 64, № 12. – C. 4537-4538.
347. The Dess-Martin Periodinane: 1,1,1-Triacetoxy-1,1-Dihydro-1,2-Benziodoxol-3(1h)-One // *Organic Syntheses*. – 2000. – T. 77, № – C. 141.
348. Po H. Heterocyclic and macrocyclic amine complexes of silver(II) and silver(III) // *Coordination Chemistry Reviews*. – 1976. – T. 20, № 2. – C. 171-195.
349. Redman R. P., Thomas P. J., Stirling C. J. M. Elimination and addition reactions. Part 35. Substituent effects on alkene-forming eliminations from carbanions // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. – 1978. – T. № 11. – C. 1135-1144.
350. Winn M. D., Ballard C. C., Cowtan K. D., Dodson E. J., Emsley P., Evans P. R., Keegan R. M., Krissinel E. B., Leslie A. G., McCoy A., McNicholas S. J., Murshudov G. N., Pannu N. S., Potterton E. A., Powell H. R., Read R. J., Vagin A., Wilson K. S. Overview of the CCP4 suite and current developments // *Acta Crystallographica, Section D: Biological Crystallography*. – 2011. – T. 67, № 4. – C. 235-242.
351. Sheldrick G. M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallographica, Section C: Structural Chemistry*. – 2015. – T. 71, № 1. – C. 3-8.
352. Dolomanov O. V., Bourhis L. J., Gildea R. J., Howard J. A. K., Puschmann H. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program // *Journal of Applied Crystallography*. – 2009. – T. 42, № 2. – C. 339-341.
353. Levkin P. A., Torbeev V. Y., Lenev D. A., Kostyanovsky R. G., *Homo- and Heterochirality in Crystals*, in *Topics in Stereochemistry*, S.E. Denmark and J.S. Siegel, Editors. 2006, John Wiley & Sons, Inc. p. 81-134.