

Крылов Игорь Борисович

«Окислительное С-О сочетание алкиларенов, β -дикарбонильных соединений и их аналогов с оксимами, N-гидроксиимидами и N-гидроксиамидами»

Специальность 02.00.03 (Органическая химия)

Химические науки

Д 002.222.01

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

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: (499) 137-13-79

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

Предполагаемая дата защиты диссертации: 18 ноября 2014 года

Диссертация размещена на сайте института <http://aid.ioc.ac.ru/> 16 июня 2014 года

Дата приема к защите: 17 июня 2014 года

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

На правах рукописи

Крылов И

Крылов Игорь Борисович

**Окислительное С-О сочетание
алкиларенов, β -дикарбонильных соединений и их аналогов с
оксимами, N-гидроксиимидами и N-гидроксиамидами**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2014

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

Научный руководитель: **Терентьев Александр Олегович**
доктор химических наук, и. о. зав. Лабораторией исследования
гомолитических реакций №13 ИОХ РАН

Официальные оппоненты: **Травень Валерий Федорович**
доктор химических наук, профессор, декан ВХК РАН,
факультета Российского химико-технологического
университета им. Д. И. Менделеева

Кочетков Константин Александрович
доктор химических наук, заведующий Лабораторией
гомолитических реакций элементоорганических соединений
Федерального государственного бюджетного учреждения
науки Института элементоорганических соединений им.
А. Н. Несмеянова Российской академии наук

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химической физики им. Н. Н. Семенова Российской
академии наук

Защита диссертации состоится «18» ноября 2014 г. в 11⁰⁰ часов на заседании
Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном
учреждении науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской
академии наук (ИОХ РАН) по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

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

Автореферат разослан «18» сентября 2014 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 002.222.01
Доктор химических наук



Л. А. Родиновская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Диссертационная работа посвящена развитию малоизученного класса процессов — окислительного С-О кросс-сочетания — на примере взаимодействия фундаментальных для органической химии соединений: оксимов, N-гидроксиимидов, N-гидроксиамидов (O-N реагентов), алкиларенов, β -дикарбонильных соединений и их аналогов (C-N реагентов).

К реакциям окислительного кросс-сочетания обычно относят процессы, в которых две разные молекулы соединяются новой связью с отщеплением по атому водорода от каждой из них. В последнее десятилетие изучению этих реакций уделяется повышенное внимание, поскольку они позволяют осуществить образование новой связи между молекулами с высокой атомной эффективностью и основаны на доступных исходных соединениях. Для осуществления окислительного сочетания не требуется проведения дополнительных синтетических стадий введения в молекулы функциональных групп (-Hal, -OTf, -BR₂, -SnR₃, -SiR₃, -ZnHal, -MgHal и др.), необходимых в других вариантах кросс-сочетания. Таким образом, окислительное сочетание — перспективный подход к снижению количества стадий и отходов органического синтеза.

Наиболее хорошо исследовано окислительное С-С кросс-сочетание, в меньшей степени развиты методы С-N, С-P и С-O сочетания, а осуществление реакций окислительного С-O сочетания считается одним из наиболее сложных в этом ряду, поскольку оно в большей степени затруднено побочными процессами окисления и фрагментации исходных молекул, например, с образованием спиртов и карбонильных соединений.

Окислительному С-O сочетанию посвящено более 100 публикаций за последние 5 лет, однако подавляющее большинство предложенных методов сильно ограничены по структуре пригодных для сочетания С- и O-реагентов, часто один из реагентов используется в избытке для подавления побочных процессов. В связи с этими ограничениями возникает проблема поиска новых реакций окислительного С-O сочетания. Также актуальной остается задача изучения механизмов этих реакций, поскольку реакционная способность субстратов в окислительном С-O сочетании труднопредсказуема.

В диссертационной работе использованы такие базовые классы органических соединений, как β -дикарбонильные соединения, алкиларены (в качестве С-реагентов), оксимы, N-гидроксиимиды и N-гидроксиамиды (в качестве O-реагентов). Ранее производные гидроксилamina, главным образом, N-гидроксиимиды и нитроксильные радикалы, получили широкую известность как медиаторы окислительных процессов. Окислительные превращения оксимов развиты в малой степени, оксимный фрагмент чаще всего разрушается под действием окислителей с образованием соответствующих карбонильных соединений, известны также реакции с образованием нитросоединений и единичные примеры окислительного С-O сочетания с сохранением оксимного фрагмента. Настоящая работа

направлена на развитие нового направления использования производных гидросиламина — в качестве O-реагентов для окислительного C-O сочетания.

β -Дикарбонильные соединения являются фундаментальным классом соединений в органическом синтезе, в том числе, в реакциях окислительного C-C сочетания; C-O сочетание с β -дикарбонильными соединениями ограничено легкостью их окисления и фрагментации.

Продукты окислительного C-O сочетания с участием оксимов, N-гидроксиимидов и N-гидроксиамидов представляют интерес как объекты для биологических испытаний, поскольку присутствующий в них ключевой фрагмент гидросиламина встречается в структурах соединений с разнообразной биологической активностью.

Цель работы. Поиск и исследование новых реакций окислительного C-O сочетания. Осуществление окислительного C-O сочетания β -дикарбонильных соединений, их гетероаналогов и алкиларенов с оксимами, N-гидроксиимидами и N-гидроксиамидами. Исследование механизма обнаруженных процессов. Разработка синтетических методов на основе обнаруженных реакций. Развитие нового направления в области реакций окислительного сочетания — радикального окислительного C-O сочетания с применением производных гидросиламина.

Научная новизна и практическая ценность работы. Существенно расширена область применения производных гидросиламина и генерируемых из них O-центрированных радикалов в реакциях окислительного C-O сочетания. Продемонстрирован общий характер реакции сочетания β -дикарбонильных соединений с генерируемыми *in situ* нестабильными O-центрированными радикалами под действием окислителей на основе переходных металлов.

Впервые осуществлено окислительное C-O кросс-сочетание β -дикетонов и β -кетозэфиров с оксимами. Наилучшие результаты получены с использованием доступных окислителей на основе марганца: KMnO_4 , $\text{Mn}(\text{OAc})_2/\text{KMnO}_4$ и $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; метод применим для сочетания широкого круга оксимов и β -дикарбонильных соединений, выходы составляют 27–92%. Результат необычен тем, что ранее Mn-содержащие окислители, в том числе $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ и перманганаты, применялись для более глубокого окисления оксимов с селективным образованием карбонильных соединений.

Генерирование иминоксильных радикалов из оксимов в реакционных условиях доказано методом спектроскопии ЭПР. Обнаруженный процесс показал возможность использования генерируемых из оксимов неустойчивых иминоксильных радикалов в селективной межмолекулярной реакции.

Впервые осуществлено окислительное C-O кросс-сочетание β -дикарбонильных соединений и их гетероаналогов, 2-замещенных малонитрилов и циануксусных эфиров, с

N-гидроксиамидами и N-гидроксиимидами. Лучшие результаты получены с использованием в качестве окислителя $Mn(OAc)_3$ или системы $Co(OAc)_{2cat}/KMnO_4$, выходы 30–94%.

Вероятно, реакции протекают по радикальному механизму через стадию образования из N-гидроксиамидов и N-гидроксиимидов нитроксильных радикалов, что подтверждено непосредственным наблюдением этих радикалов методом спектроскопии ЭПР.

Предложен метод окислительного C-O сочетания алкиларенов и родственных соединений с N-гидроксифталимидом (NHPI) под действием церий (IV) аммоний нитрата (CAN) с получением O-замещенных NHPI. Особенностью реакции является двойная роль NHPI: из него под действием CAN образуется фталимид-N-оксильный радикал (PINO), который затем отрывает атом водорода из бензильного положения с образованием C-центрированного радикала. Целевой продукт окислительного сочетания образуется преимущественно путем рекомбинации PINO с C-центрированным радикалом. Таким образом, NHPI служит медиатором радикального процесса и реагентом для радикального сочетания.

Большинство продуктов сочетания, полученных в настоящей работе, являются новыми; по структуре они близки к ряду веществ с широким спектром биологической активности, в том числе антипаразитарной, антимикробной и противовирусной.

Апробация работы. Отдельные материалы диссертации представлены на V Молодежной конференции ИОХ РАН, Москва, 2012; конференции “Катализ в органическом синтезе”, Новочеркасск, 2012; кластере конференций по органической химии "ОргХим-2013", Санкт-Петербург, 2013; Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии МКХТ-2013, Москва, 2013; V Молодежной научно-технической конференции “Научоемкие химические технологии-2013”, Москва, 2013; VI Молодежной конференции ИОХ РАН, Москва, 2014. Работа поддержана фондом РФФИ, грант 12-03-31876 мол_a (2012–2013 г.).

Публикации. Основное содержание работы отражено в 3 статьях в журналах из перечня ВАК и 6 тезисах докладов на научных конференциях.

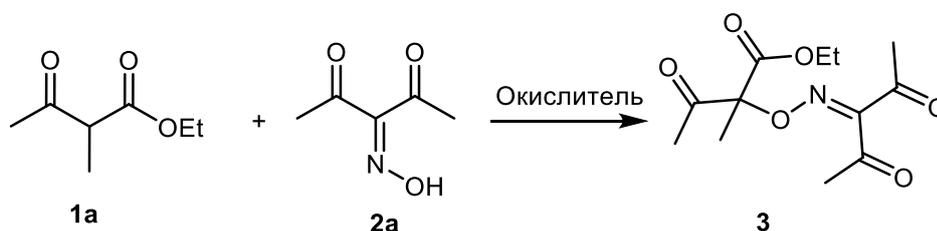
Объем и структура работы. Диссертация изложена на 205 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Библиография насчитывает 389 литературных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Окислительное сочетание β -дикарбонильных соединений с оксимами

Обнаружена реакция окислительного сочетания β -дикарбонильных соединений с оксимами. С целью подбора оптимальных условий окислительное сочетание изучали на примере реакции этил 2-метил-3-оксобутаноата **1a** с 3-(гидроксиимино)пентан-2,4-дионом **2a** (таблица 1). Реакции проводили в CH_3COOH , MeOH , MeCN , EtOAc или CHCl_3 при температуре от 24 до 80 °С с использованием различных окислителей.

Таблица 1. Влияние природы окислителя, растворителя, температуры и времени реакции на выход продукта окислительного сочетания **3**



Опыт	Окислитель (соотношение: моль / моль 1a)	Растворитель	Темп., °С	Время, мин.	Выход 3 , %
1	KMnO_4 (0.4)	AcOH	60	20	90
2	KMnO_4 (0.4)	AcOH	40	10	91
3	KMnO_4 (0.4)	AcOH	40	5	90
4	KMnO_4 (0.4)	AcOH	24	40	84
5	KMnO_4 (0.4), $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1.6)	AcOH	40	10	92
6	MnO_2 (1)	AcOH	60	20	79
7	$\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2)	AcOH	60	20	92
8	$\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2)	AcOH	80	10	92
9	$\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2)	AcOH	40	20	91
10	$\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2)	AcOH	24	20	80
11	$\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2)	CHCl_3	60	20	77
12	$\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2)	MeCN	80	20	74
13	$\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2)	MeOH	60	20	85
14	$\text{Mn}(\text{acac})_3$ (2)	AcOH	60	20	74
15	$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (2)	MeCN	80	20	84
16	$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (2)	MeCN	24	5	84
17	$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (2)	MeCN	80	20	25
18	$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (2)	AcOH	24	5	0
19	$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (2)	MeOH	24	5	0
20	$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (2)	EtOAc	24	5	14

21	Fe(ClO ₄) ₃ •nH ₂ O (2)	CHCl ₃	60	20	55
22	Cu(ClO ₄) ₂ •6H ₂ O (2.5)	MeCN	80	20	45
23	Cu(NO ₃) ₂ •2.5H ₂ O (2.5)	MeCN	80	20	49
24	Cu(OAc) ₂ •H ₂ O (2.5)	MeCN	80	20	0
25	(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆ (2)	AcOH	60	20	55
26	(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆ (2)	MeOH	60	20	17
27	(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆ (2)	MeCN	60	20	12
28	Pb(OAc) ₄ (1)	AcOH	60	20	0
29	K ₂ Cr ₂ O ₇ (0.33)	AcOH	60	20	8
30	Mn(OAc) ₂ •4H ₂ O (0.05); (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (1)	AcOH	80	20	6
31	Fe(ClO ₄) ₃ •nH ₂ O (0.1); <i>t</i> -BuOOH 70% aq. (1)	MeCN	80	20	15
32	Cu(ClO ₄) ₂ •6H ₂ O (0.05); <i>t</i> -BuOOH 70% aq. (1)	MeCN	80	20	40
33	Cu(ClO ₄) ₂ •6H ₂ O (0.05); <i>t</i> -BuOOH 70% aq. (1)	AcOH	60	20	6
34	Cu(ClO ₄) ₂ •6H ₂ O (0.05); H ₂ O ₂ 34% aq. (1)	MeCN	80	20	10
35	Cu(ClO ₄) ₂ •6H ₂ O (0.05); O ₂	MeCN	80	20	35
36	Co(OAc) ₂ •4H ₂ O (0.05); O ₂	AcOH	60	20	0
37	Co(OAc) ₂ •4H ₂ O (0.05); H ₂ O ₂ 34% aq. (1)	AcOH	60	20	0
38	Co(NO ₃) ₂ •6H ₂ O (0.05); <i>t</i> -BuOOH 70% aq. (1)	MeCN	80	20	0
39	Co(NO ₃) ₂ •6H ₂ O (0.05); O ₂	MeCN	80	20	0
40	PhI(OAc) ₂ (1)	AcOH	80	60	0
41	BzOOBz 75% (1)	AcOH	80	60	0
42	DDQ (1)	AcOH	80	60	0
43	DIAD (1)	AcOH	80	60	0

Общие условия реакции: к перемешиваемой при указанной температуре смеси этил 2-метил-3-оксобутаноата **1a** (200 мг, 1.39 ммоль), 3-(гидроксиимино)пентан-2,4-диона **2a** (179 мг, 1.39 ммоль) и растворителя (5 мл) в течение 5–10 секунд прибавляли окислитель (в опытах 5, 30–39 соли Mn(OAc)₂•4H₂O, Fe(ClO₄)₃•nH₂O, Cu(ClO₄)₂•6H₂O, Co(OAc)₂•4H₂O, Co(NO₃)₂•6H₂O добавляли за 1 минуту до прибавления окислителя), после чего смесь перемешивали при той же температуре указанное время. Приведены выходы выделенного продукта.

В качестве окислителей были опробованы соединения Mn (III, IV и VII), Fe (III), Cu (II), Ce (IV), Pb (IV) и Cr (VI), комбинации солей Mn (II), Fe (III), Cu (II), Co(II) с пероксидами или кислородом, а также не содержащие металлов окислители: (диацетоксиид)бензол (PhI(OAc)₂), дибензоилпероксид (BzOOBz), 2,3-дихлор-5,6-дициано-*p*-бензохинон (DDQ), диизопропил азодикарбоксилат (DIAD).

Сочетание протекает под действием разнообразных окислителей на основе марганца (Mn(OAc)₃, Mn(асас)₃, KMnO₄, MnO₂; опыты 1–14) при широком варьировании условий проведения синтеза: при температуре 24–80 °С в различных растворителях (AcOH, MeCN, MeOH, CHCl₃, опыты 7, 11–13, окислитель Mn(OAc)₃) и времени реакции 5–20 мин. Наиболее эффективными показали себя KMnO₄ и Mn(OAc)₃; выход **3** составлял до 90–92% (опыты 1–3, 5, 7–9). Эти результаты необычны тем, что ранее Mn-содержащие окислители, в

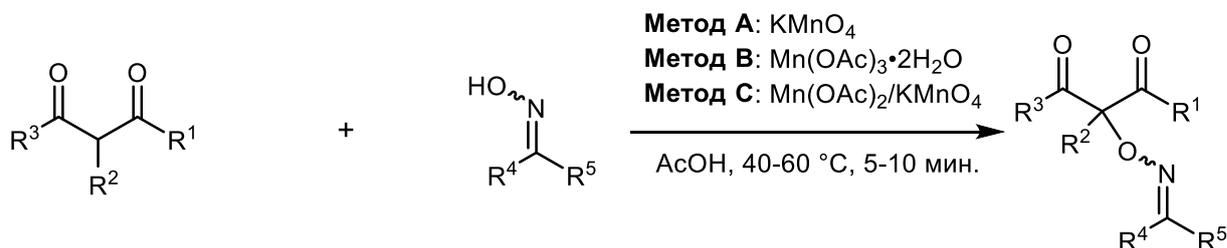
том числе $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и перманганаты, применялись для более глубокого окисления оксимов с образованием карбонильных соединений.

Среди солей железа наилучшие результаты показал $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$ в ацетонитриле (опыты 15–16, выход 84%). При замене перхлората железа на нитрат (опыт 17) или ацетонитрила на уксусную кислоту, метанол, этил ацетат или хлороформ (опыты 18–21) наблюдается значительное снижение выхода целевого продукта.

При использовании в качестве окислителей солей меди (II) и церий (IV) аммоний нитрата выход **3** не превышал 55% (опыты 22–27); тетраацетат свинца и дихромат калия неэффективны в окислительном сочетании (опыты 28–29). При использовании окислительных систем металл/пероксид или металл/кислород (опыты 30–39) сочетание протекало с выходом, не превышающим 40%. Под действием опробованных окислителей, не содержащих металлов, окислительное сочетание не протекает (опыты 40–43).

Для сочетания β -дикарбонильных соединений **1a–l** с оксимами **2a–i** были использованы оптимизированные условия, аналогичные условиям опытов 2 (окислитель KMnO_4 , метод А), 7 (окислитель $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, метод В) и 5 (окислитель система $\text{Mn}(\text{OAc})_2/\text{KMnO}_4$, метод С) таблицы 1. Результаты приведены в таблице 2.

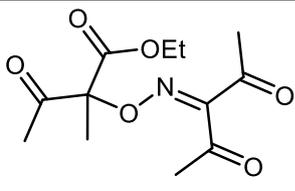
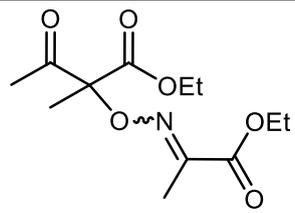
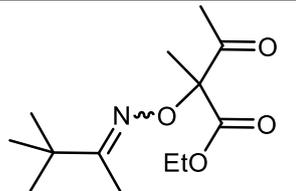
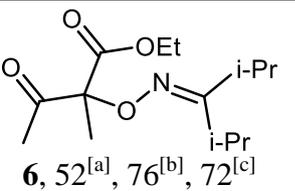
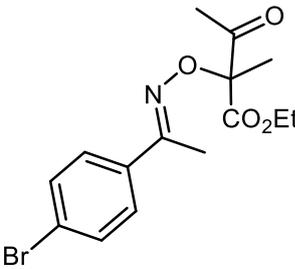
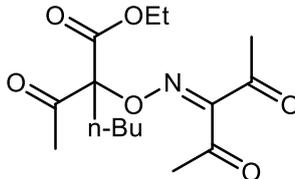
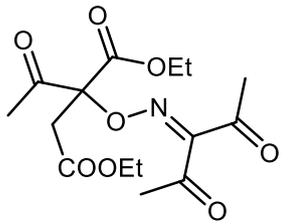
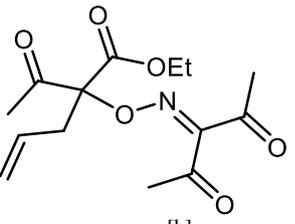
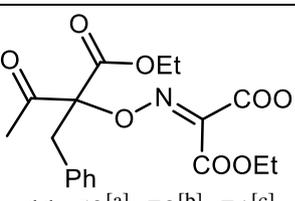
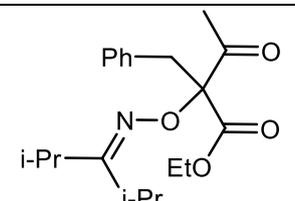
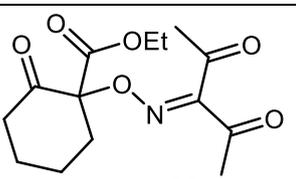
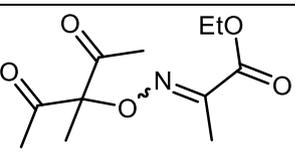
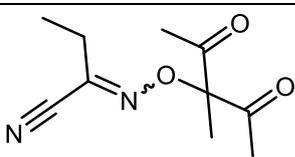
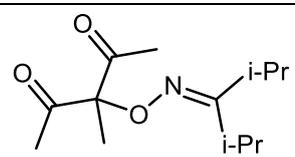
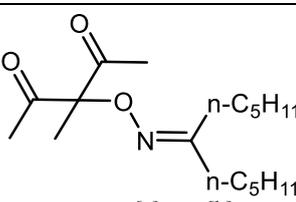
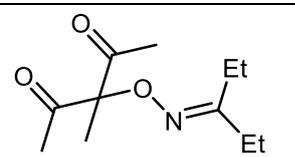
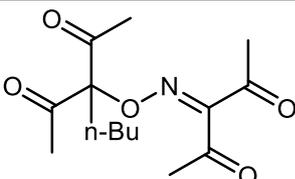
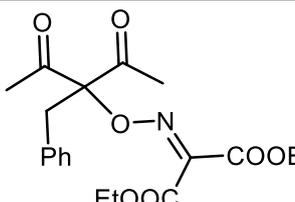
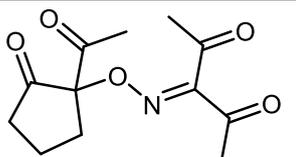
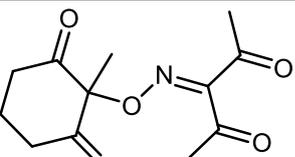
Таблица 2. Окислительное сочетание β -дикарбонильных соединений **1a–l** с оксимами **2a–i**



1a: $\text{R}^1 = \text{OEt}$, R^2 , $\text{R}^3 = \text{Me}$
1b: $\text{R}^1 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = n\text{-Bu}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$
1c: $\text{R}^1 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$
1d: $\text{R}^1 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = \text{Allyl}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$
1e: $\text{R}^1 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = \text{Bn}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$
1f: $\text{R}^1 = \text{OEt}$, R^2 , $\text{R}^3 = \text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-}$
1g: R^1 , R^2 , $\text{R}^3 = \text{Me}$
1h: $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = n\text{-Bu}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$
1i: $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Bn}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$
1j: $\text{R}^1 = \text{Me}$, R^2 , $\text{R}^3 = \text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$
1k: R^1 , $\text{R}^3 = \text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$
1l: R^1 , $\text{R}^3 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$

2a: R^4 , $\text{R}^5 = \text{Ac}$
2b: $\text{R}^4 = \text{Me}$, $\text{R}^5 = \text{COOEt}$
2c: $\text{R}^4 = t\text{-Bu}$, $\text{R}^5 = \text{Me}$
2d: R^4 , $\text{R}^5 = i\text{-Pr}$
2e: $\text{R}^4 = \text{Me}$, $\text{R}^5 = p\text{-Br-C}_6\text{H}_4$
2f: R^4 , $\text{R}^5 = \text{COOEt}$
2g: $\text{R}^4 = \text{Et}$, $\text{R}^5 = \text{CN}$
2h: R^4 , $\text{R}^5 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$
2i: R^4 , $\text{R}^5 = \text{Et}$

3: **1a** + **2a**
4: **1a** + **2b**
5: **1a** + **2c**
6: **1a** + **2d**
7: **1a** + **2e**
8: **1b** + **2a**
9: **1c** + **2a**
10: **1d** + **2a**
11: **1e** + **2f**
12: **1e** + **2d**
13: **1f** + **2a**
14: **1g** + **2b**
15: **1g** + **2g**
16: **1g** + **2d**
17: **1g** + **2h**
18: **1g** + **2i**
19: **1h** + **2a**
20: **1i** + **2f**
21: **1j** + **2a**
22: **1k** + **2a**

Продукты сочетания 3–22, выход выделенного продукта, %			
 <p>3, 91^[a], 92^[b], 92^[c]</p>	 <p>4 (E/Z = 10/1), 39^[a], 70^[b], 71^[c]</p>	 <p>5 (E/Z = 12/1), 41^[a], 86^[b], 81^[c]</p>	 <p>6, 52^[a], 76^[b], 72^[c]</p>
 <p>7, 27^[b]</p>	 <p>8, 90^[a], 91^[b], 92^[c]</p>	 <p>9, 82^[a]</p>	 <p>10, 76^[b]</p>
 <p>11, 52^[a], 72^[b], 71^[c]</p>	 <p>12, 87^[b]</p>	 <p>13, 78^[a]</p>	 <p>14 (E/Z = 15/1), 40^[a], 67^[b]</p>
 <p>15 (E/Z = 4/1), 36^[a], 56^[b]</p>	 <p>16, 57^[a], 81^[b]</p>	 <p>17, 43^[a], 74^[b]</p>	 <p>18, 7^[a], 60^[b]</p>
 <p>19, 84^[a], 85^[b], 84^[c]</p>	 <p>20, 65^[b]</p>	 <p>21, 63^[a]</p>	 <p>22, 80^[a]</p>

^[a] **Метод А (окислитель KMnO_4):** К перемешиваемой при 40 °С смеси β -дикарбонильного соединения (2 ммоль), оксима (2 ммоль) и уксусной кислоты (7 мл) прибавляли в течение 5–10 секунд KMnO_4 (0.8 ммоль), затем смесь перемешивали при 40 °С 10 минут.

^[b] **Метод В (окислитель $\text{Mn}(\text{OAc})_3$):** К перемешиваемой при 60 °С смеси β -дикарбонильного соединения (2 ммоль), оксима (2 ммоль) и уксусной кислоты (7 мл) прибавляли в течение 5–10 секунд $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4 ммоль), затем смесь перемешивали при 60 °С 5 минут.

^[c] **Метод С (окислитель $\text{Mn}(\text{OAc})_2/\text{KMnO}_4$):** К перемешиваемой при 40 °С смеси β -дикарбонильного соединения (2 ммоль), оксима (2 ммоль), $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (3.2 ммоль) и уксусной кислоты (7 мл) прибавляли в течение 5–10 сек. KMnO_4 (0.8 ммоль), затем смесь перемешивали при 40 °С 5 минут.

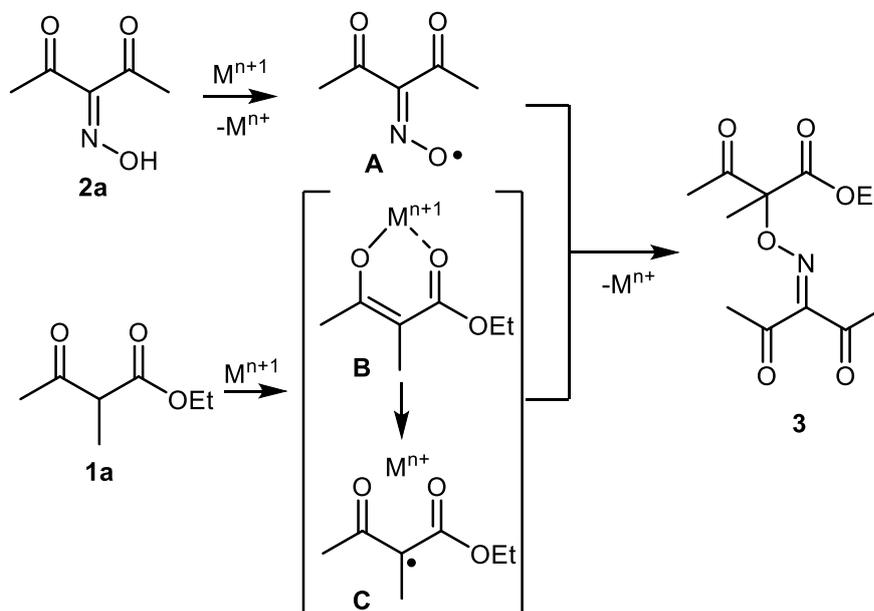
В реакцию окислительного сочетания с оксимами вступают β -дикетоны и кетоэфиры различного строения, в том числе содержащие легкоокисляемые аллильный и бензильный фрагменты. Диэтил этилмалонат **11** не вступает в реакцию окислительного сочетания с оксимом **2a** (методы А–С, температура 80 °С).

Среди оксимов наиболее эффективен в реакции окислительного С–О сочетания 3-(гидроксиимино)пентан-2,4-дион **2a**. Сочетание оксима **2b**, содержащего только одну акцепторную карбонильную группу, с кетоэфиром **1a** протекает с меньшим выходом, по сравнению с сочетанием оксима **2a**, содержащего две акцепторные группы (продукты **4** и **3**, соответственно). В реакцию сочетания вступают также оксимы **2c–e** и **2h–i** без электроноакцепторных групп, выход продукта сочетания растет с увеличением объема заместителей при фрагменте С=NOH (продукты **16–18**).

За исключением реакций сочетания с участием оксима **2a** эффективность окислителей $Mn(OAc)_3$ и $Mn(OAc)_2/KMnO_4$ выше по сравнению с $KMnO_4$ (продукты **4–6**, **11**, **14**, **15–18**). Судя по всему, исключительная реакционная способность оксима **2a** объясняется повышенной стабильностью генерируемого из него иминоксильного радикала, по сравнению со стабильностью других оксимных радикалов. $Mn(OAc)_3$ (метод В) и система $Mn(OAc)_2/KMnO_4$ (метод С) дают примерно одинаковые выходы продуктов сочетания, условия реакции в методе С близки к условиям препаративного получения $Mn(OAc)_3$ из $Mn(OAc)_2$ и $KMnO_4$. Метод С позволяет заменить триацетат марганца (метод В) более устойчивыми и доступными реагентами $Mn(OAc)_2$ и $KMnO_4$; метод А наиболее удобен для масштабирования синтеза и использует наименьшее количество марганца, однако обеспечивает меньшие выходы продуктов сочетания по сравнению с методами В и С.

Предполагаемый путь процесса окислительного сочетания β -дикарбонильных соединений с оксимами на примере сочетания **1a** и **2a** представлен на схеме 1.

Схема 1. Вероятный путь процесса окислительного сочетания β -дикарбонильных соединений с оксимами на примере **1a** и **2a**

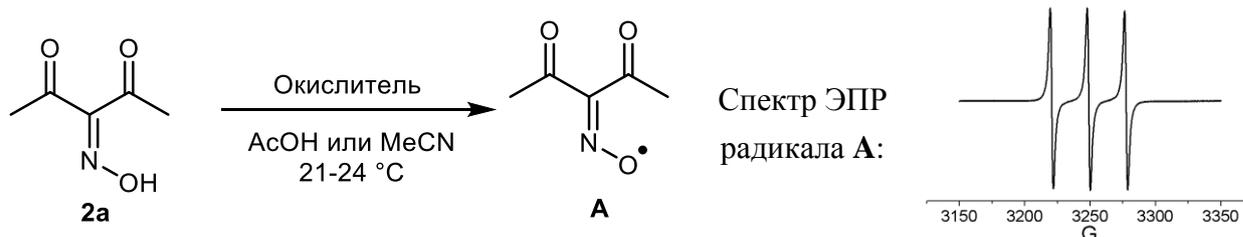


Под действием окислителя из оксима **2a** генерируются иминоксильные радикалы **A**. В результате реакции радикала **A** с енолятом иона металла-окислителя **B** или радикалом **C** образуется продукт сочетания **3**. Таким образом, окислитель служит как для генерирования радикалов **A**, так и для одноэлектронного окисления дикарбонильного соединения. Протекание одноэлектронного окисления β -дикарбонильных соединений под действием $Mn(OAc)_3$, $Fe(ClO_4)_3$, CAN и $Cu(ClO_4)_2$ ожидаемо в соответствии с литературными данными. В случае окислителя $KMnO_4$ окисление β -дикарбонильных соединений происходит, вероятно, под действием промежуточно образующихся соединений Mn^{III} , подробно этот вопрос рассматривается в диссертации и публикации [3]. Образование иминоксильных радикалов **A** в условиях, приближенных к реакционным, доказано методом ЭПР.

Подавляющее большинство иминоксильных радикалов с алкильными и арильными заместителями при атоме углерода нестабильны при комнатной температуре даже в растворе, что затрудняет их наблюдение методом спектроскопии ЭПР. Сравнительно большей стабильностью отличаются иминоксильные радикалы типа $R_1COC(=NO\bullet)COR_2$, в особенности диацетилиминоксильный радикал **A**. Поэтому в ЭПР экспериментах генерировали именно этот радикал из модельного оксима **2a**. 3-(Гидроксиимино)пентан-2,4-дион **2a** окисляли $KMnO_4$, $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$, системой $Mn(OAc)_2 \cdot 4H_2O / KMnO_4$, $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$, $Fe(ClO_4)_3$, $Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$, $Pb(OAc)_4$ и $PhI(OAc)_2$ в $AcOH$ или $MeCN$ при комнатной температуре. Во всех случаях был зарегистрирован ЭПР спектр, соответствующий диацетилиминоксильному радикалу **A**. Значения g -фактора и константы сверхтонкого расщепления на ядре ^{14}N ($g = 2.0047$ и $a_N = 28.5$ G) находятся в соответствии с литературными данными. Конверсию оксима в радикал оценивали по интенсивности сигнала ЭПР с использованием растворов 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксида (ТЕМРО) в качестве стандартов концентрации (таблица 3).

Как видно из опытов 1–7, окислители, эффективные в окислительном сочетании оксима **2a** с кетоэфиром **1a**, генерируют значительные количества иминоксильного радикала **A** из оксима **2a** даже при комнатной температуре. Единственное исключение составляет $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$; под действием этого окислителя радикал **A** генерируется, но быстро разлагается (опыт 5). $Pb(OAc)_4$ и $PhI(OAc)_2$ (опыты 8–9) также генерирует радикалы **A** из оксима **2a**, однако под действием этих окислителей сочетание **2a** и **1a** не протекает (таблица 1, опыты 28, 40). Это подтверждает предположение, что роль окислителя не ограничивается генерированием иминоксильных радикалов **A**, а заключается также в одноэлектронном окислении дикарбонильных соединений.

Таблица 3. Генерирование иминоксильных радикалов **A** из оксима **2a** в условиях, близких к условиям окислительного сочетания **2a** с кетоэфиром **1a**.



Опыт	Окислитель (мол. соотн. окислитель/2a)	Растворитель	Выход A по ЭПР, % ^[a]		
			2-3 мин. ^[b]	10 мин. ^[b]	20 мин. ^[b]
1	Mn(OAc) ₃ •2H ₂ O (1)	AcOH	34	40	39
2	Mn(OAc) ₂ •4H ₂ O (0.8) / KMnO ₄ (0.2)	AcOH	49	52	52
3	KMnO ₄ (0.2)	AcOH	55	77	72
4	KMnO ₄ (0.4)	AcOH	96	86	-
5	(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆ (1)	AcOH	3	2	-
6	Fe(ClO ₄) ₃ •nH ₂ O (1)	MeCN	81	81	-
7	Cu(ClO ₄) ₂ •6H ₂ O (1)	MeCN	19	19	-
8	Pb(OAc) ₄ (0.5)	AcOH	20	22	-
9	PhI(OAc) ₂ (0.5)	AcOH	2	5	8

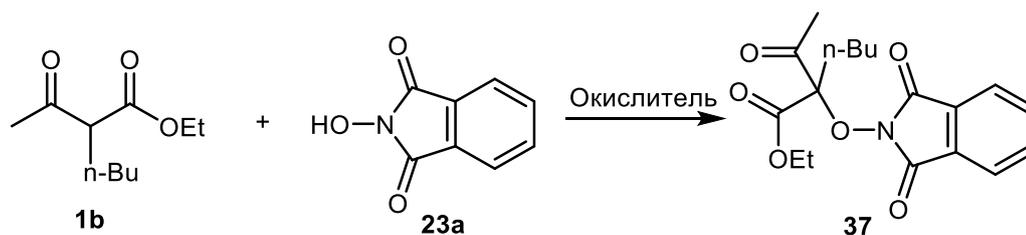
^[a] Рассчитывался следующим образом: [концентрация **A** по спектру ЭПР]/[начальная концентрация **2a**]×100%.

^[b] Время после смешения оксима **2a** с окислителем.

2. Окислительное сочетание β-дикарбонильных соединений и их гетероаналогов с N-гидроксиимидами и N-гидроксиамидами

Обнаружена реакция окислительного C-O сочетания β-дикарбонильных соединений с N-гидроксиимидами и N-гидроксиамидами. С целью поиска оптимальных условий окислительное сочетание изучали на примере реакции этил 2-ацетилгексаноата **1b** с N-гидроксифталимидом (NHPI) **23a** (таблица 4). Реакции проводили в CH₃COOH, MeCN, EtOAc или CHCl₃, при температуре от 25 до 80 °C с использованием различных окислителей.

Таблица 4. Влияние природы окислителя, растворителя, температуры и времени проведения реакции на выход продукта окислительного сочетания **37** ^[a]



Опыт	Окислитель, (моль окислителя / моль 1b)	Темп., °C	Растворитель	Конв. 1b , %	Выход 37 , %
1	Mn(OAc) ₃ •2H ₂ O (2)	60	AcOH	100	87
2 ^[b]	Mn(OAc) ₃ •2H ₂ O (2)	60	AcOH	100	87
3 ^[b]	Mn(OAc) ₃ •2H ₂ O (2)	80	AcOH	100	87
4	Mn(OAc) ₃ •2H ₂ O (2)	40	AcOH	100	71
5	Mn(OAc) ₃ •2H ₂ O (2)	25	AcOH	100	55
6	Mn(OAc) ₃ •2H ₂ O (2)	60	MeCN	92	48
7	Mn(OAc) ₃ •2H ₂ O (2)	60	EtOAc	45	16
8	Mn(OAc) ₃ •2H ₂ O (2)	60	CHCl ₃	52	33
9	MnO ₂ (1)	60	AcOH	100	46
10	KMnO ₄ (0.4)	60	AcOH	100	39
11	Co(NO ₃) ₂ •6H ₂ O (0.05); KMnO ₄ (0.4)	60	AcOH	100	80
12	Co(OAc) ₂ •4H ₂ O (0.05); KMnO ₄ (0.4)	60	AcOH	100	80
13 ^[b]	Co(OAc) ₂ •4H ₂ O (0.05); KMnO ₄ (0.4)	60	AcOH	100	81
14	Mn(OAc) ₂ •4H ₂ O (0.05); KMnO ₄ (0.4)	60	AcOH	100	45
15	Cu(OAc) ₂ •H ₂ O (0.05); KMnO ₄ (0.4)	60	AcOH	100	44
16	Fe(NO ₃) ₃ •9H ₂ O (0.05); KMnO ₄ (0.4)	60	AcOH	100	45
17	CAN (2)	60	AcOH	100	74
18	Pb(OAc) ₄ (1)	60	AcOH	41	12
19	Co(OAc) ₂ •4H ₂ O (0.05); Pb(OAc) ₄ (1)	60	AcOH	86	61
20	Cu(OAc) ₂ •H ₂ O (2)	60	AcOH	9	0
21 ^[b]	Cu(ClO ₄) ₂ •6H ₂ O (2)	80	MeCN	49	20
22 ^[b]	Fe(ClO ₄) ₃ •nH ₂ O (2)	80	MeCN	100	73
23	FeCl ₃ (2)	60	AcOH	13	0
24	Co(OAc) ₂ •4H ₂ O (0.05); K ₂ Cr ₂ O ₇ (0.33)	60	AcOH	100	50
25 ^[c]	Mn(OAc) ₂ •4H ₂ O (0.05), O ₂	60	AcOH	28	0
26 ^[c,d]	Co(OAc) ₂ •4H ₂ O (0.05), O ₂	60	AcOH	100	41 ^[d]
27	Mn(OAc) ₂ •4H ₂ O (0.05); (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (1)	60	AcOH	55	0
28 ^[d]	Co(OAc) ₂ •4H ₂ O (0.05); (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (1)	60	AcOH	100	37 ^[d]
29 ^[d]	Co(OAc) ₂ •4H ₂ O (0.05); H ₂ O ₂ 35%aq. (1.0)	60	AcOH	100	35 ^[d]
30	MCPBA (1)	60	AcOH	30	0

31	VzOOBz (1)	60	AcOH	9	0
32	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (1)	60	AcOH	5	0

^[a] **Общие условия реакции:** к нагретой до указанной температуры перемешиваемой смеси этил 2-ацетилгексаноата **10c** (200 мг, 1.07 ммоль), NHPI **8a** (175 мг, 1.07 ммоль) и растворителя (5 мл) в течение 30 секунд прибавляли окислитель, после чего смесь перемешивали 45 минут при той же температуре. В опытах 11–16, 19, 24–29 соли Co(OAc)₂•4H₂O, Co(NO₃)₂•6H₂O, Mn(OAc)₂•4H₂O, Cu(OAc)₂•H₂O или Fe(NO₃)₃•9H₂O добавляли за 1 минуту до прибавления окислителя. Приведены выходы выделенного продукта. Конверсию **1b** определяли по количеству выделенного непрореагировавшего **1b**.

^[b] Время реакции 10 минут.

^[c] Через реакционную смесь пропускали ток кислорода (0.3 мл/сек.).

^[d] Выделен побочный продукт этил 2-ацетил-2-гидроксигексаноат **48** с выходом 35–40%.

В качестве окислителей были исследованы соли марганца, кобальта, церия, меди, свинца, железа и хрома (опыты 1–24), системы металл-кислород и металл-пероксид (опыты 25–29), а также пероксиды (опыты 30–32).

Лучшие результаты были получены с одноэлектронными окислителями Mn(OAc)₃ (опыты 1–3), CAN (опыт 17), Fe(ClO₄)₃ (опыт 22) и системы Co²⁺/KMnO₄ (опыты 11–13). Предполагается, что в последнем случае Co²⁺ переходит в Co³⁺, который и выполняет роль одноэлектронного окислителя.

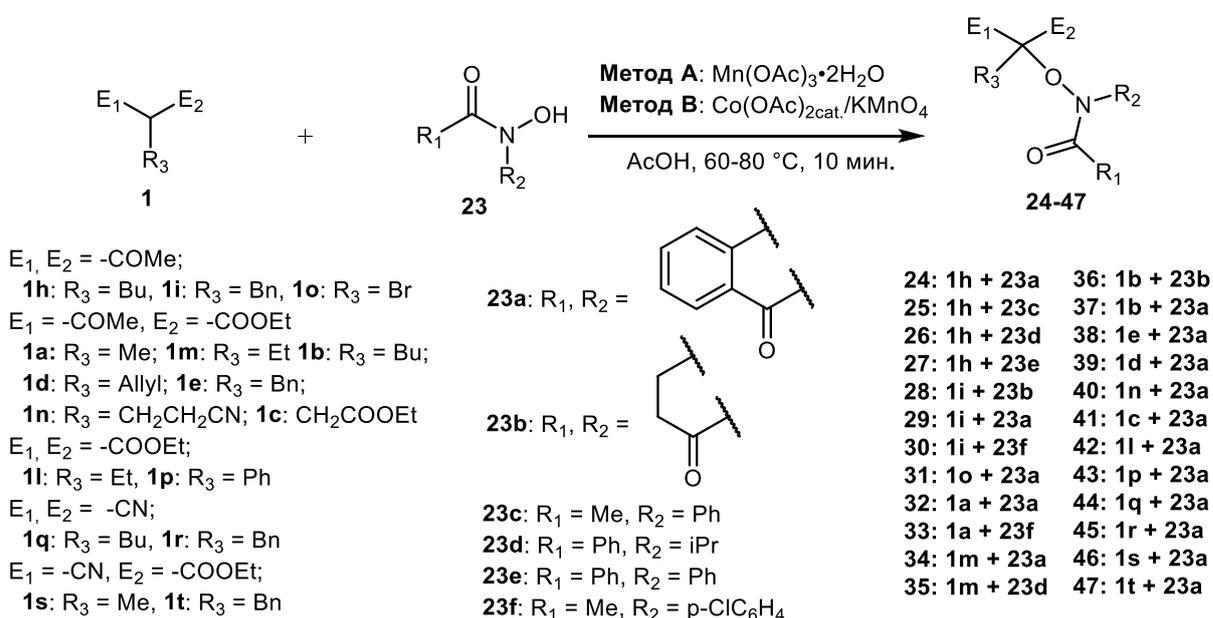
Ацетат кобальта катализирует окислительное сочетание в комбинации с кислородом (опыт 26) или пероксидами (опыты 28–29), но одновременно протекает побочный процесс гидроксирования кетозфира **1b** с образованием этил 2-ацетил-2-гидроксигексаноата **48**. При использовании пероксидов без добавления солей металлов отмечена низкая конверсия **1b**, целевой продукт не был обнаружен (опыты 30–32).

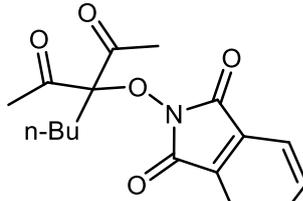
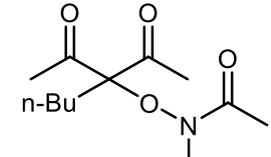
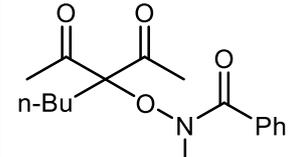
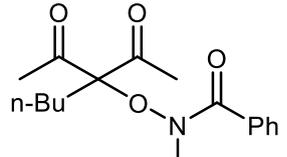
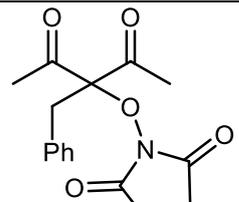
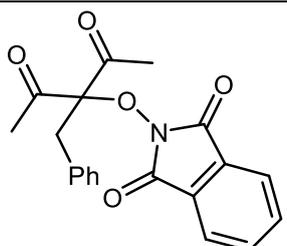
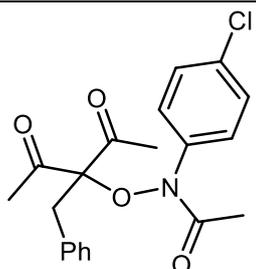
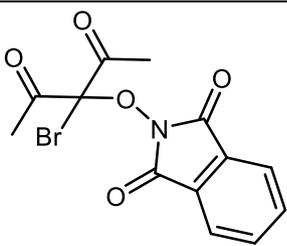
Температура 60 °C является оптимальной для проведения реакции, при её снижении выход заметно падает при сохранении полной конверсии кетозфира **1b** (опыты 4 и 5 по сравнению с опытом 1), а при увеличении до 80 °C (опыт 3) выход не меняется. В опытах 2 и 13 с Mn(OAc)₃•2H₂O и Co(OAc)₂/KMnO₄ при 60 °C полная конверсия **1b** была достигнута за 10 минут. В опытах 6–8 с Mn(OAc)₃•2H₂O, при замене CH₃COOH на MeCN, EtOAc или CHCl₃ выход **37** и конверсия **1b** значительно снижаются.

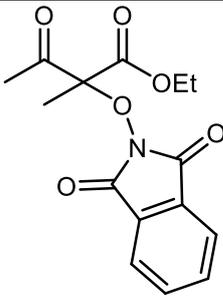
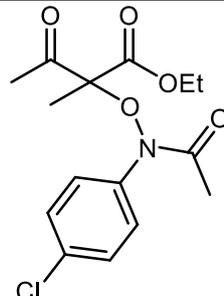
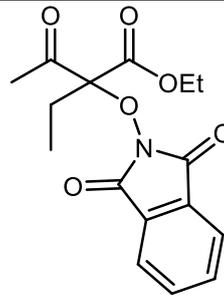
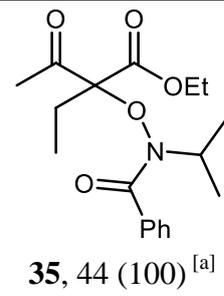
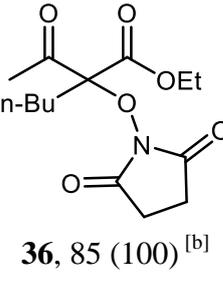
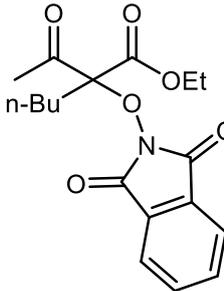
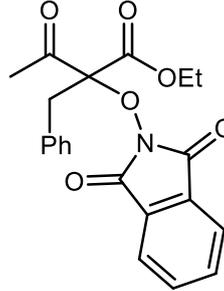
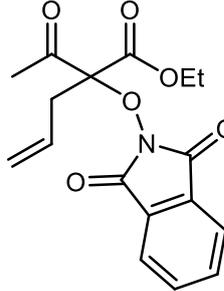
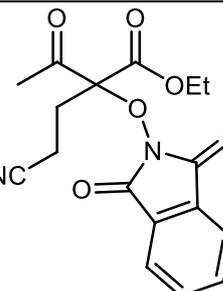
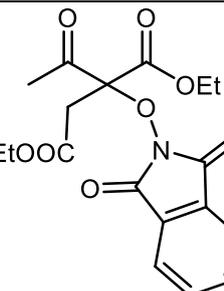
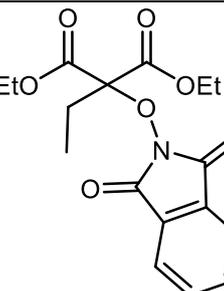
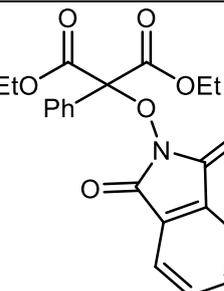
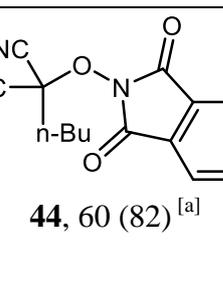
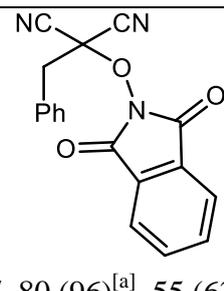
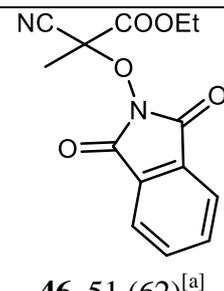
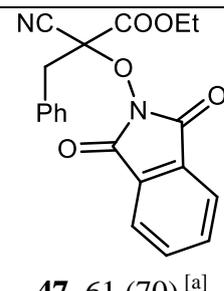
Вероятно, реакция протекает по радикальному механизму, аналогичному механизму сочетания β-дикарбонильных соединений с оксимами (см. выше). Методом спектроскопии ЭПР доказано генерирование фталимид-N-оксильных радикалов (PINO) из NHPI под действием Mn(OAc)₃ в условиях, приближенных к реакционным. Известно, что CAN и системы Co²⁺/окислитель генерируют PINO радикалы из NHPI. Также известно, что Mn(OAc)₃, CAN, Fe(ClO₄)₃ и система Co²⁺/окислитель могут служить для одноэлектронного окисления β-дикарбонильных соединений. Таким образом, на основании экспериментальных результатов и литературных данных можно предположить, что роль окислителя в исследуемой реакции заключается как в одноэлектронном окислении β-дикарбонильного соединения, так и в окислении NHPI в PINO.

В оптимизированных условиях синтеза **37** (таблица 4, опыты 2 и 13) было проведено окислительное сочетание N-гидроксиимидов **23a,b** и N-гидроксиамидов **23c-f** с β-дикарбонильными соединениями и их гетероаналогами **1** (таблица 5). Один из недостатков окислителей Mn(OAc)₃, CAN и Fe(ClO₄)₃ — их относительно высокая стоимость и большой расход: на образование одного моля продукта требуется два моля окислителя. С этой точки зрения преимущество имеет система Co(OAc)_{2cat}/KMnO₄, в которой используется более дешевый перманганат калия, причем на один моль продукта расходуется только 0.4 моль окислителя. Дальнейшие эксперименты проводились по двум методикам: с использованием Mn(OAc)₃ (метод А) и системы Co(OAc)_{2cat}/KMnO₄ (метод В).

Таблица 5. Окислительное сочетание N-гидроксиимидов и N-гидроксиамидов **23** с β-дикарбонильными соединениями и их гетероаналогами **1**.



Продукт сочетания 24-47 , выход выделенного продукта, % (конверсия 1 , %)			
 24 , 77 (100) ^[b]	 25 , 72 (100) ^[a] , 63 (100) ^[b]	 26 , 80 (100) ^[a]	 27 , 85 (100) ^[a]
 28 , 47% (100) ^[a]	 29 , 75 (100) ^[b]	 30 , 79 (100) ^[a]	 31 , 90 (100) ^[a]

 <p>32, 90 (100)^[b]</p>	 <p>33, 78 (100)^[a], 57 (78)^[c]</p>	 <p>34, 94 (100)^[b]</p>	 <p>35, 44 (100)^[a]</p>
 <p>36, 85 (100)^[b]</p>	 <p>37, 87 (100)^[a], 81 (100)^[b]</p>	 <p>38, 83 (100)^[b]</p>	 <p>39, 81 (100)^[a], 77 (100)^[b]</p>
 <p>40, 90 (100)^[b]</p>	 <p>41, 93 (100)^[a], 88 (100)^[b]</p>	 <p>42, 0 (5)^[a,b], 30 (40)^[e]</p>	 <p>43, 50 (60)^[a], 67 (81)^[e]</p>
 <p>44, 60 (82)^[a]</p>	 <p>45, 80 (96)^[a], 55 (63)^[b]</p>	 <p>46, 51 (62)^[a]</p>	 <p>47, 61 (70)^[a]</p>

^[a] **Метод А.** К нагретой до 60 °С перемешиваемой смеси С–Н реагента **1** (200 мг, 0.846–1.57 ммоль), О–Н реагента **23** (121–273 мг, 0.846–1.57 ммоль, 1 моль / моль С–Н реагента) и CH₃COOH (4.2–7.9 мл, 5 мл / ммоль С–Н реагента) в течение 30 секунд прибавляли Mn(OAc)₃•2H₂O (453–842 мг, 1.69–3.14 ммоль, 2 моль / моль С–Н реагента), после чего смесь перемешивали 10 минут при температуре 60 °С.

^[b] **Метод В.** К нагретой до 60 °С перемешиваемой смеси С–Н реагента **1** (200 мг, 0.908–1.39 ммоль), О–Н реагента **23a,b,c** (124–226 мг, 0.908–1.39 ммоль, 1 моль / моль С–Н реагента) и CH₃COOH (4.5–7 мл, 5 мл / ммоль С–Н реагента) прибавляли Co(OAc)₂•4H₂O (11.3–17.3 мг, 45.4–69.3 мкмоль, 0.05 моль / моль С–Н реагента), затем через 1 минуту в течение 30 секунд KMnO₄ (57.4–

87.7 мг, 0.363–0.555 ммоль, 0.4 моль / моль С–Н реагента), после чего смесь перемешивали 10 минут при температуре 60 °С.

^[c] Реакцию проводили по методике А, но количество N-(4-хлорфенил)ацетгидроксамовой кислоты **23f** увеличено вдвое.

^[e] Реакцию проводили по методике А, но при температуре 80 °С.

Приведенные в таблице 2 результаты позволяют заключить, что реакция сочетания эффективно протекает с использованием разнообразных по структуре N-гидроксиимидов, N-гидроксиамидов, β-кетозэфиров и β-дикетонов. Продукты окислительного сочетания **24–41** получены с высокими выходами (до 93 %), несмотря на наличие в исходных соединениях объемных заместителей около реакционных центров и легкоокисляемых бензильного и аллильного фрагментов (продукты **29, 38, 39**).

Реакцию окислительного сочетания удалось провести также с 2-замещенными малоновыми эфирами, малононитрилами и циануксусными эфирами (продукты **42–47**). Эти СН-реагенты показали меньшую реакционную способность по сравнению с β-дикетонами и кетозэфирами: наблюдалась неполная конверсия соединений **11, p–t**, сочетание проходило только с NHPI. Так, из бензилмалондинитрила **1r** и NHPI был получен продукт сочетания **45** с выходом 80%, при попытке провести сочетание этого же динитрила с N-фенилацетгидроксамовой кислотой **23c** был выделен почти весь исходный динитрил **1r**. Этот результат можно объяснить более низкой реакционной способностью нитроксильных радикалов, генерируемых из N-замещенных гидроксамовых кислот, по сравнению с фталимид-N-оксильным радикалом (PINO), генерируемым из NHPI. Продукт сочетания **42** диэтил этилмалоната **11** с NHPI удалось получить при температуре 80 °С, при 60 °С реакция не идет. Дальнейшее увеличение температуры и времени реакции не приводит к возрастанию выхода **42**.

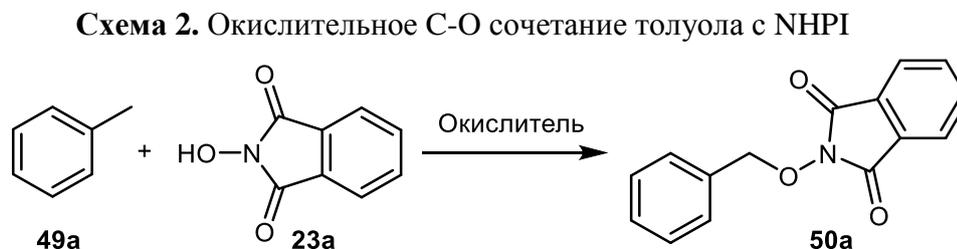
На примере реакции этил 2-метил-3-оксобутаноата **1a** с N-(4-хлорфенил)-ацетгидроксамовой кислотой **23f** показано, что при увеличении количества гидроксамовой кислоты **23f** вдвое выход продукта сочетания **33** и конверсия кетозэфира **1a** снижаются. Вероятно, при наличии избытка гидроксамовой кислоты Mn(OAc)₃ расходуется на ее окисление до нитроксильного радикала. Этот результат дополнительно подтверждает факт участия окислителя не только в генерировании нитроксильных радикалов, но и в окислении дикарбонильных соединений.

3. Окислительное С-О сочетание алкиларенов и родственных соединений с N-гидроксифталимидом

Как было показано предыдущем разделе, среди использованных N-гидроксиимидов и N-гидроксиамидов N-гидроксифталимид (NHPI) показал себя наиболее реакционноспособным и эффективным O-реагентом в реакции окислительного сочетания с β-дикарбонильными соединениями и их гетероаналогами. Вероятно, это объясняется сочетанием относительной

стабильности и высокой активности фталимид-N-оксильного радикала, образующегося из NHPI и являющегося ключевым интермедиатом в реакциях окислительного сочетания.

Благодаря этим особенностям NHPI удалось осуществить его окислительное C-O сочетание с алкиларенами и родственными соединениями. На примере сочетания с толуолом **49a** было исследовано влияние окислителя, растворителя и температуры реакции на выход продукта сочетания **50a** (схема 2).



Реакция протекает под действием различных окислителей, $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (CAN), $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ и KMnO_4 , выход **50a** составлял 29–75%, наибольший выход получен с использованием CAN. Перхлораты меди и железа, а также окислительные системы на основе CAN или соли кобальта в комбинации с пероксидами или кислородом оказались малоэффективны, выход **50a** не превышал 19%.

Церий (IV) аммоний нитрат (CAN) является сильным одноэлектронным окислителем, нашедшим широкое применение в органическом синтезе. Он удобен в работе, малотоксичен и устойчив к гидролизу. Известно, что CAN генерирует фталимид-N-оксильные радикалы из NHPI. Этот окислитель был выбран для более детального изучения окислительного C-O сочетания NHPI с алкиларенами.

С целью оптимизации условий на примере сочетания NHPI **23a** с толуолом **49a** определяли влияние природы растворителя, соотношения реагентов и процедуры проведения синтеза на выход целевого продукта **50a** (таблица 6).

Таблица 6. Влияние природы растворителя, соотношения реагентов (толуола **49a** : NHPI : CAN) и условий эксперимента на выход N-бензилоксифталимида **50a** ^[a]

Опыт	Растворитель	Мольное соотношение 49a :NHPI:CAN	Выход 50a , %
1	CH_2Cl_2	1:1:2	63
2	CH_2Cl_2	1:1:2	62 ^[b]
3	CH_2Cl_2	1:1:2	59 ^[c]
4	CH_2Cl_2	5:1:2	65
5	CH_2Cl_2	10:1:2	69
6	CHCl_3	1:1:2	59
7	Бензол	1:1:2	56
8	CCl_4	1:1:2	34
9	Гексан	1:1:2	6

10	EtOAc	1:1:2	56
11	Ацетон	1:1:2	64
12	Ацетон	1:1:2	55 ^[b,d]
13	Ацетон	1:1:2	63 ^[c]
14	Ацетон	1:1:3	34
15	Ацетон	5:1:2	80
16	Ацетон	5:2:2	78
17	Ацетон	5:2:2	77 ^[e]
18	Ацетон	5:1:2	62 ^[d,e]
19	ДМСО	1:1:2	35
20	MeCN	1:1:2	35
21	CH ₃ COOH	1:1:2	70
22	CH ₃ COOH	5:1:2	80
23	CH ₃ OH	1:1:2	13

^[a] **Общие условия реакции:** смесь толуола **49a** (0.15–1.50 г, 1.63–16.3 ммоль), N-гидроксифталимида (266–532 мг, 1.63–3.26 ммоль) и растворителя (5 мл) продували аргоном, затем, при интенсивном перемешивании в атмосфере аргона за 10 минут прибавляли раствор CAN (1.79–2.68 г., 3.26–4.89 ммоль) в H₂O (3 мл). Реакционную массу перемешивали 30 минут при 20–25 °С.

^[b] Раствор CAN прибавляли в течение 15 секунд.

^[c] Опыт проводили в атмосфере воздуха.

^[d] Образуется около 5% побочного продукта, бензилнитрата.

^[e] Суспензию NHPI (532 мг или 266 мг; 1 или 0.5 моль / моль CAN) в ацетоне (4 мл) продували аргоном, затем, при интенсивном перемешивании в течение 30 секунд прибавляли раствор CAN (1.79 г, 3.26 ммоль) в воде (3 мл), через 1.5 минуты в течение 30 секунд добавляли раствор толуола (751 мг, 8.16 ммоль, 2.5 моль / моль CAN) в ацетоне (3 мл).

Использованные в работе растворители можно разделить на две группы: малополярные — CH₂Cl₂, CHCl₃, CCl₄, бензол и гексан, образующие с водой двухфазную систему, и полярные смешивающиеся с водой — ацетон, ДМСО, MeCN, CH₃COOH, CF₃COOH и MeOH; EtOAc занимает промежуточное положение. Растворители первой группы плохо растворяют CAN и NHPI; однако несмотря на низкую растворимость NHPI в опытах 1–7 целевой продукт **50a** удалось получить с выходом от 56 до 69%. Значительно меньший выход **50a** наблюдался при использовании CCl₄ (опыт 8, 34%) и гексана (опыт 9, 6%). Особенность растворителей первой группы проявляется в том, что CAN находится в водной фазе, а толуол, продукт **50a** и, вероятно, промежуточно образующийся бензильный радикал — в органической фазе. Результат синтеза в EtOAc (опыт 10), который умеренно смешивается с водной фазой, аналогичен опытам 1–7.

В ацетоне, ДМСО, MeCN, CH₃COOH, CF₃COOH и MeOH (опыты 11–23), которые неограниченно смешиваются с водой, реакционная смесь однофазная или состоит из двух более близких по составу жидких фаз, чем в случае малополярных растворителей. В опытах

11–22 продукт **50a** получен с выходом от 35% до 80%. При использовании в качестве растворителя окисляемого MeOH (опыт 23) выход **50a** наименьший — 13%.

В опытах 4, 5, 14–16 и 22 определяли влияние изменения соотношения реагентов **49a**:NHPI:CAN по сравнению со стехиометрическим 1:1:2 на выход **50a**. 5–10 Кратный избыток толуола **49a** позволяет увеличить выход **50a** на 6–15%. Увеличение количества NHPI до двукратного избытка (опыт 16 в сравнении с опытом 15) практически не влияет на результат. Увеличение количества CAN в опыте 14 в сравнении с опытом 11 понижает выход **50a**, вероятно, вследствие протекания побочных окислительных процессов.

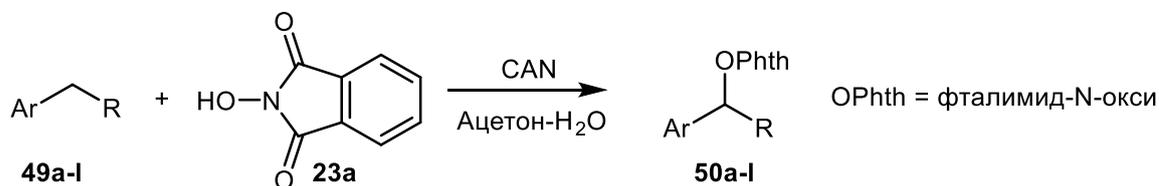
В опытах 2 и 12 по сравнению с 1 и 11 время прибавления раствора CAN к реакционной смеси было сокращено с 10 минут до 15 секунд. При проведении синтеза в CH₂Cl₂ (опыт 2 в сравнении с опытом 1) результат заметно не изменился, а в случае ацетона (опыт 12 в сравнении с опытом 11) наблюдалось снижение выхода целевого продукта **50a** и образование бензилнитрата (выход 5%). Вероятно, бензилнитрат образуется в результате взаимодействия бензильного радикала с CAN, который не успевает расходоваться на окисление NHPI.

В опыте 17 сначала из NHPI под действием CAN генерировали PINO, а затем в реакцию добавляли толуол. Результат не отличается от полученного по стандартной процедуре проведения синтеза (опыт 16), что говорит о высокой устойчивости PINO в реакционной системе.

Выход целевого продукта в опытах 3 и 13, проведенных в атмосфере воздуха почти не отличается от полученных в атмосфере аргона (опыты 1 и 11, соответственно); тем не менее, синтезы проводили в атмосфере аргона, чтобы исключить протекание побочных процессов окисления кислородом воздуха.

С учетом оптимизированных условий опытов 4, 5 и 15 таблицы 6 был проведен синтез ряда O-замещенных производных NHPI **50a-l**; в большинстве опытов использовали растворитель ацетон (таблица 7).

Таблица 7. Окислительное C-O сочетание алкиларенов и родственных соединений **49a-l** с N-гидроксифталиимидом **23a**^[a]



a: Ar = Ph, R = H

b: Ar = 4-(*t*-Bu)C₆H₄, R = H

c: Ar = 2-(Me)C₆H₄, R = H

d: Ar = 4-(Me)C₆H₄, R = H

e: Ar = 4-(MeO)C₆H₄, R = H

f: Ar = 4-(Ac)C₆H₄, R = H

g: Ar = 4-(EtOOC)C₆H₄, R = H

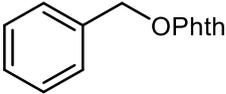
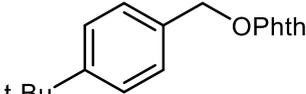
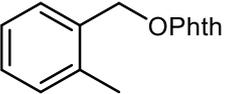
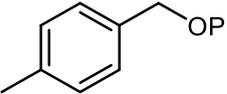
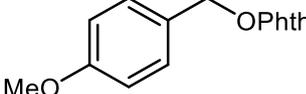
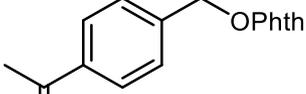
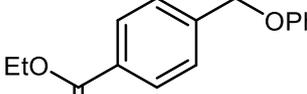
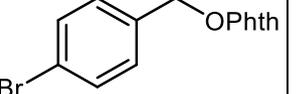
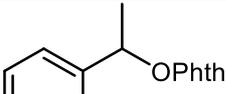
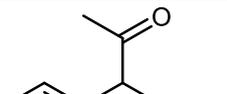
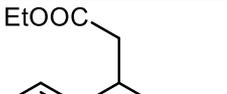
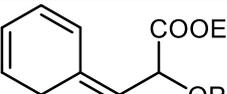
h: Ar = 4-BrC₆H₄, R = H

i: Ar = Ph, R = Me

j: Ar = Ph, R = C(O)Et

k: Ar = Ph, R = CH₂COOEt

l: Ar = 1-Нафтил, R = COOEt

Продукт сочетания 50a–l , выход выделенного продукта, % (мольное соотношение СН-реагент 49 : 23a)			
 50a , 80 (5)	 50b , 52 (3)	 50c , 70 (10)	 50d , 63 (10)
 50e , 39 (5); 56 (5) ^[b]	 50f , 75 (3)	 50g , 76 (3)	 50h , 53 (3)
 50i , 35 (3)	 50j , 65 (3)	 50k , 37 (3)	 50l , 50 (3)

^[a] **Общие условия реакции:** смесь NHPI **23a** (266 мг, 1.63 ммоль), арена **1a–l** (0.52–1.73 г, 3–10 моль / моль NHPI) и ацетона (5 мл) продували аргоном в течение 5 минут, затем при интенсивном перемешивании прибавляли раствор CAN (1.79 г, 3.26 ммоль) в H₂O (3 мл) в течение 10 минут по каплям. Реакционную массу перемешивали 30 минут при 20–25°C.

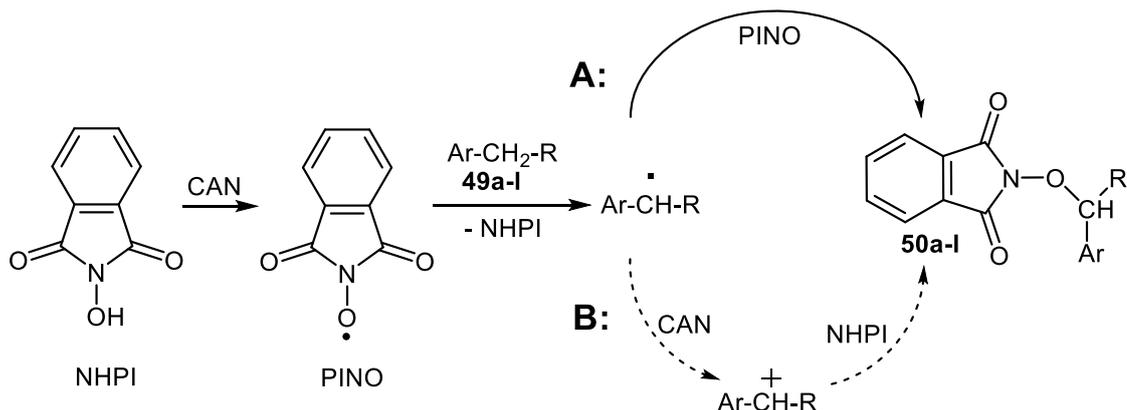
^[b] Вместо ацетона использовали CH₂Cl₂.

На основании представленных в таблице 7 результатов можно заключить, что предложенный метод синтеза продуктов сочетания **50a–l** позволяет использовать в качестве стартовых реагентов заметно отличающиеся по природе алкиларены и их производные **49a–l**. Продукты сочетания **50a–l** получены из алкиларенов с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями с выходами от 35–37% (продукты **50i**, **50k**) до 70–80% (продукты **50a,c,f,g**); метиларены ArCH₃, как правило, дают более высокие выходы, чем стерически более затруднённые структуры ArCH₂R.

Согласно результатам оптимизации условий синтеза продукта окислительного сочетания избыток арена **49a** способствует увеличению выхода **50a** (таблица 6). В синтезе **50a–l** (таблица 7) использован 3–10 кратный избыток **49a–l**, величина которого ограничена неудобством отделения целевых продуктов **50a–l** от непрореагировавших **49a–l**.

С учетом литературных данных можно предложить два пути образования продуктов окислительного сочетания **50** (**A** и **B**, схема 3).

Схема 3. Предполагаемый механизм реакции алкиларенов **49a-l** с системой NHPI-CAN.



Под действием CAN из NHPI генерируется радикал PINO, который отщепляет атом водорода от $\text{Ar-CH}_2\text{-R}$ с образованием С-центрированного радикала $\text{Ar-(CH}^\bullet\text{)-R}$. Этот радикал либо рекомбинирует с PINO (маршрут **A**), либо окисляется CAN до катиона $\text{Ar-(CH}^+\text{)-R}$, который реагирует с NHPI (маршрут **B**).

Вероятно, маршрут **A** является преимущественным. В пользу этого свидетельствуют следующие факты. Во-первых, в условиях опыта 17 (таблица 6), которые обеспечивают генерирование PINO и расходование CAN до прибавления толуола (в данном случае условия эксперимента не способствуют образованию катиона $\text{Ar-(CH}^+\text{)-R}$), с хорошим выходом получается целевой продукт сочетания **50a**. Во-вторых, при проведении реакции в среде уксусной кислоты (опыты 21, 22) не образуется бензилацетат, который является ожидаемым продуктом в случае генерирования бензильных катионов в реакционной смеси; был выделен только продукт **50a**.

Дополнительным доводом в пользу маршрута **A** являются результаты дополнительного эксперимента, моделирующего образование катионов $\text{Ar-(CH}^+\text{)-R}$, в котором смешивали бензиловый спирт — источник бензильных катионов, NHPI, уксусную кислоту, воду и соляную кислоту (условия близкие к опытам 21 и 22 таблицы 6). Полученную суспензию перемешивали 7 часов при комнатной температуре. В результате были выделены исходный бензиловый спирт (45%) и бензилацетат (24%) — продукт взаимодействия Ph-CH_2^+ с AcOH ; продукт **50a** не был обнаружен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе развито новое направление применения производных гидроксилamina и генерируемых из них O-радикалов — окислительное C-O сочетание. До настоящего времени иминоксильные радикалы, генерируемые из оксимов, почти не находили применения в органическом синтезе. Показана возможность использования этих радикалов в селективных межмолекулярных реакциях сочетания. Обнаруженные процессы окислительного C-O сочетания демонстрируют общее свойство β-дикарбонильных соединений — сочетание с нестабильными O-радикалами в присутствии одноэлектронных окислителей, солей переходных металлов.

ВЫВОДЫ:

1. Обнаружена реакция окислительного C-O сочетания β-дикарбонильных соединений с производными гидроксилamina: оксимами, N-гидроксиимидами и N-гидроксиамидами. В качестве окислителей выступают соли переходных металлов: $Mn(OAc)_3$, $KMnO_4$, $Mn(OAc)_2/KMnO_4$, $Co(OAc)_2/KMnO_4$, $Fe(ClO_4)_3$, $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$, $Cu(ClO_4)_2$. В окислительное сочетание с N-гидроксифталимидом вступают также 2-замещенные малонитрилы и циануксусные эфиры.
2. Предложен механизм реакции, согласно которому окислитель выполняет две функции: 1) генерирование N-оксильных радикалов из оксимов, N-гидроксиимидов или N-гидроксиамидов 2) одноэлектронное окисление β-дикарбонильных соединений. Образование N-оксильных радикалов доказано методом спектроскопии ЭПР.
3. На основе обнаруженной реакции разработан препаративный метод окислительного C-O сочетания, основанный на простых и доступных окислителях, $Mn(OAc)_3$, $Mn(OAc)_2/KMnO_4$, $KMnO_4$, $Co(OAc)_2/KMnO_4$. В реакцию вступают разнообразные по структуре 1,3-дикарбонильные соединения, оксимы, N-гидроксиимидамы и N-гидроксиамидамы, получено более 40 продуктов сочетания с выходами 27–94%; все они являются новыми веществами.
4. Показано, что под действием окислителей, таких как $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$, $Pb(OAc)_4$, $PhI(OAc)_2$, $Mn(OAc)_3$ и $KMnO_4$, протекает окислительное C-O сочетание алкиларенов с N-гидроксифталимидом.
5. Осуществлено препаративное окислительное C-O сочетание алкиларенов и их аналогов с N-гидроксифталимидом (NHPI) под действием церий (IV) аммоний нитрата. Реакция протекает при комнатной температуре с выходами продуктов 35–80%.
6. Согласно предложенному механизму, церий (IV) аммоний нитрат служит для окисления NHPI до фталимид-N-оксильных радикалов (PINO), которые отщепляют атом водорода из бензильного положения алкиларена с генерацией бензильных радикалов. Продукт сочетания образуется в результате рекомбинации бензильных радикалов и PINO.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. 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/ArCH₂R system // *Tetrahedron*. – **2012**. – Vol. 68. – Issue 50. – P. 10263-10271. DOI: 10.1016/j.tet.2012.10.018
2. Terent'ev A.O., Krylov I.B., Timofeev V.P., Starikova Z.A., Merkulova V.M., Plovaisky 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 // *Adv. Synth. Catal.* – **2013**. – Vol. 355. – Issue 11-12. – P. 2375-2390. DOI: 10.1002/adsc.201300341
3. 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 // *Adv. Synth. Catal.* – **2014**. – Vol. 356. – Issue 10. – P. 2266-2280. DOI: 10.1002/adsc.201400143
4. Крылов И.Б., Терентьев А.О. Окислительное С-О сочетание алкиларенов и родственных соединений с N-гидроксифталимидом под действием церий (IV) аммоний нитрата // Тезисы докладов. V Молодежная Конференция ИОХ РАН, Москва, **2012**, 14.
5. Крылов И.Б., Терентьев А.О. Окислительное С-О сочетание алкиларенов и родственных соединений с N-гидроксифталимидом под действием церий (IV) аммоний нитрата // Тезисы докладов. Катализ в органическом синтезе, Новочеркасск, **2012**, 182.
6. Крылов И.Б., Кисленко Е.Ю., Терентьев А.О. Реакции окислительного С-О сочетания между соединениями с активированными С-Н связями и производными гидроксиламина // Тезисы докладов. Кластер конференций по органической химии "ОргХим-2013", Санкт-Петербург, **2013**, 154-155.
7. Кисленко Е.Ю., Крылов И.Б., Шарипов М.Ю., Терентьев А.О. Генерирование и перекрёстная рекомбинация бензильных и фталимид-N-оксильных радикалов в системе церий (IV) аммоний нитрата / N-гидроксифталимидом/ ArCH₂R // Успехи в химии и химической технологии, том XXVII, №4, **2013**, 115-118. Международный конгресс молодых учёных по химии и химической технологии МКХТ-2013.
8. Крылов И.Б., Терентьев А.О., Битюков О.В., Никишин Г.И., Окислительное С-О сочетание 1,3-дикарбонильных соединений с производными гидроксиламина // Тезисы докладов. V Молодежная научно-техническая конференция наукоемкие химические технологии-2013 "НХТ-2013", Москва, **2013**, 58.
9. Крылов И.Б., Терентьев А.О. N-оксильные радикалы в реакциях окислительного сочетания с 1,3-дикарбонильными соединениями // Тезисы докладов. VI Молодежная Конференция ИОХ РАН, Москва, **2014**, 22-23.