

Битюков Олег Вадимович

**«Реакции пероксидирования, ацилоксилирования и галогенирования
карбонильных соединений с использованием окислительных систем на основе
пероксидов или электрического тока»**

02.00.03 – Органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002 222 01

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

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

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

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

29 сентября 2020 года

Дата приема к защите

30 сентября 2020 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak2.ed.gov.ru

2 октября 2020 года

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

на правах рукописи



Битюков Олег Вадимович

**Реакции пероксидирования, ацилоксилирования и
галогенирования карбонильных соединений с
использованием окислительных систем на основе
пероксидов или электрического тока**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2020

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

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

Терентьев Александр Олегович

член-корреспондент РАН, доктор химических наук,
зам. директора ИОХ РАН, заведующий Лабораторией
исследования гомолитических реакций №13 ИОХ
РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ

Белоглазкина Елена Кимовна

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

Чусов Денис Александрович

кандидат химических наук, старший научный
сотрудник, руководитель группы эффективного
катализа №117 Института элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Астраханский государственный технический
университет» (ФГБОУ ВО «АГТУ»).

Защита диссертации состоится «9» декабря 2020 г. в 11⁰⁰ часов на заседании
Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном
учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу:
119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

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

Автореферат разослан «21» октября 2020 г.

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

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Д 002.222.01 ИОХ РАН
доктор химических наук

Г.А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Диссертационная работа посвящена развитию новых подходов к пероксидированию, ацилоксилированию и галогенированию карбонильных соединений с использованием окислительных систем на основе пероксидов или электрического тока.

В настоящее время существует широкий ряд методов создания связей углерод-кислород и углерод-галоген на основе реакций нуклеофильного замещения и кросс-сочетания. В последние годы активно развивается альтернативный подход к созданию химических связей - окислительное кросс-сочетание. Этот подход позволяет под действием окислителей *in situ* генерировать из исходных реагентов реакционноспособные частицы, взаимодействие которых приводит к продукту сочетания. Окислительное сочетание позволяет с высокой атомной эффективностью создавать новые химические связи и, в отличие от классических реакций кросс-сочетания, не требует дополнительных синтетических стадий для введения функциональных групп. Несмотря на значительный прогресс в окислительном сочетании за последние десятилетия, избирательная активация и трансформация определенной связи C-H остается труднодостижимой целью. Среди всего многообразия реакций сочетания, позволяющих создавать связи C-X (X = N, O, S, P, C), образование связи C-O является наименее изученным; для такого типа сочетания особенно остро выражена проблема протекания побочных процессов окисления и фрагментации.

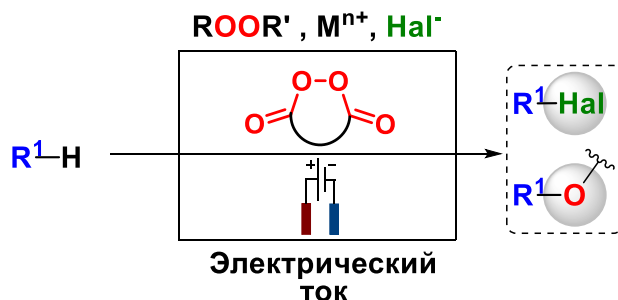
Наряду с методами создания C-O связи, в диссертационной работе получили развитие подходы к селективной C-H функционализации с образованием α -галоген карбонильных соединений. В настоящее время методы синтеза таких соединений основаны преимущественно на высокоотходной реакции Гелля-Фольгарда-Зелинского, открытой в конце 19 века (бромирование карбоновых кислот молекулярным бромом в присутствии красного фосфора или трибромида фосфора с последующей обработкой реакционной смеси водой или спиртом).

Идея настоящей работы заключается в создании селективных методов окислительной C-H функционализации с образованием связей C-O и C-Hal с использованием различных по природе окислителей: (1) гидропероксидов и их комбинаций с металлами переменной валентности, (2) диацилпероксидов, особенность которых заключается в том, что они одновременно являются и O-компонентами для сочетания, и окислителями, а также (3) электрического тока.

Классические реакции кросс-сочетания



Диссертационная работа



Цель работы. Поиск и исследование новых селективных окислительных процессов с участием диацилпероксидов, электрического тока, а также гидропероксидов и их комбинаций с металлами переменной валентности. Разработка методов пероксидирования карбонильных соединений с использованием гомо- и гетерогенных каталитических систем. Развитие стратегии электрохимического окислительного С-О сочетания на примере процесса ацилоксилирования карбонильных соединений. Создание новых способов синтеза α -бромэфиров карбоновых кислот, α -галогенкетонов с использованием системы соль металла переменной валентности – соль галогенводородной кислоты и пероксид водорода – галогенводородная кислота.

Научная новизна и практическая значимость работы.

Открыт ряд процессов окислительного сочетания с образованием связи углерод-кислород на примере сочетания С-реагентов (карбонильных соединений) с О-реагентами (гидропероксиды, диацилпероксиды, карбоновые кислоты) с применением окислительных систем на основе как химических окислителей, так и электрического тока.

Впервые осуществлено селективное пероксидирование β -дикарбонильных соединений *трет*-бутилгидропероксидом в условиях гетерогенного катализа. Этот результат нетривиален, поскольку как правило, пероксиды склонны к распаду на твердой поверхности в гетерогенных условиях.

Обнаружено, что *трет*-бутилгидропероксид и циклические диацилпероксиды в реакциях окислительного С-О сочетания могут одновременно выполнять две функции: окислителя и О-реагента. На основе этой находки разработан метод пероксидирования α -замещенных барбитуровых кислот *трет*-бутилгидропероксидом и метод ацилоксилирования β -дикарбонильных соединений циклическими диацилпероксидами.

Расширен подход к созданию связи углерод-кислород, основанный на использовании циклических диацилпероксидов и как окислителей, и как О-компонентов. Обнаружено, что силикагель обладает высокой каталитической активностью в реакции окислительного С-О сочетания β -дикетонов, β -кетозэфиров и β -кетолактонов с диацилпероксидами, а также способствует последующему декарбоксилированию полученных продуктов.

Разработан метод электрохимически индуцируемого межмолекулярного С-О сочетания β -дикарбонильных соединений с карбоновыми кислотами. Главной особенностью обнаруженного процесса ацилоксилирования является высокая селективность, несмотря на большое количество возможных путей окисления и восстановления в неразделенной электрохимической ячейке.

Предложен ряд подходов к созданию связи углерод-галоген. Разработана окислительная система на основе солей церия и бромидов щелочных металлов, позволяющая получать эфиры карбоновых кислот и α -бромэфиры карбоновых кислот напрямую из альдегидов. Установлено, что порядок смешения реагентов гетерогенной реакционной смеси определяет направление реакции в сторону селективного образования либо эфиров карбоновых кислот, либо α -бромэфиров карбоновых кислот. Предложенный метод синтеза α -бромэфиров карбоновых кислот расширяет спектр подходов к получению этого класса соединений, которые ранее преимущественно синтезировали по реакции Гелля-Фольгарда-Зелинского, открытой в конце 19 века.

Разработан универсальный метод синтеза α -галогенкетонов и α,α' -дигалогенкетонов путем последовательного окисления и галогенирования вторичных спиртов с помощью системы пероксид водорода – галогенводородная кислота.

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 9 статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах и 16 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на XI Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии (Москва, 2015), I Всероссийской молодёжной школе-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016), XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016), XII Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии (Москва, 2016), VII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2017), XX Молодежной школе-конференции по органической химии (Казань, 2017), XXIV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (Москва, 2017), Школе-конференции молодых ученых по органической химии «WSOC-2018» (Красновидово, 2018), V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии (Владикавказ, 2018), Школе-конференции молодых ученых по органической химии «WSOC-2019» (Красновидово, 2019), Международной конференции «Catalysis and Organic Synthesis» (Москва, 2019), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019), Всероссийской конференции «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» (Москва, 2019), Школе-конференции молодых ученых по органической химии «WSOC-2020» (Красновидово, 2020), Международном молодежном научном форуме «Ломоносов-2020» (Москва, 2020).

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 194 страницах и состоит из введения, обзора литературы на тему «Синтез ациклических геминальных биспероксидов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список состоит из 438 наименований.

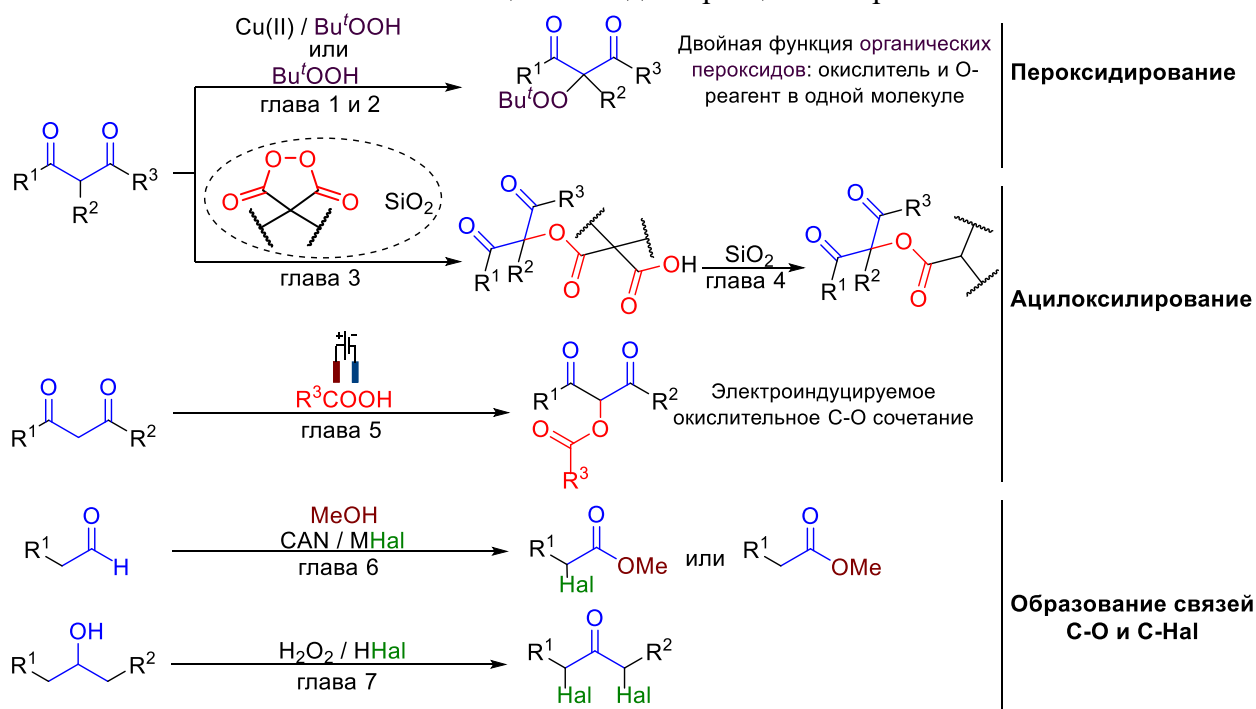
Диссертационное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (гранты 18-73-00315 и 18-13-00027) и Российского фонда фундаментальных исследований (грант 16-29-10678).

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю член-корр. РАН, проф. РАН, д.х.н. Терентьеву Александру Олеговичу за предоставленную возможность выполнять научную работу в лаборатории мирового уровня в окружении высококвалифицированного научного состава, за интересную тему работы и помощь по ходу её выполнения, советника РАН, член-корр. РАН, д.х.н. Никишина Геннадия Ивановича за ценные советы и предложения по ходу выполнения работы, к.х.н. Виль Веру Андреевну за всестороннюю помощь, конструктивную критику и участие в каждом этапе профессионального роста, к.х.н. Капустину Надежду Ивановну за консультирование в процессе выполнения исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Содержание диссертационной работы представлено в 7 главах (схема 1). В главах 1 и 2 рассмотрены методы пероксидирования β -дикарбонильных соединений и барбитуровых кислот *трет*-бутилгидропероксидом. В главах 3 и 4 освещен метод селективного C-O сочетания β -дикарбонильных соединений с циклическими диацилпероксидами и процесс декарбоксилирования полученного продукта C-O сочетания. Разработанной электрохимической стратегии межмолекулярного C-O сочетания β -дикарбонильных соединений с карбоновыми кислотами посвящена глава 5. Новые процессы получения эфиров карбоновых кислот, α -бромэфиры карбоновых кислот и галогенкетонов, рассмотрены в главах 6 и 7 соответственно.

Схема 1. Общий план диссертационной работы.



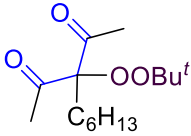
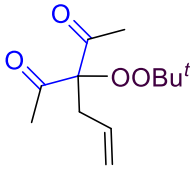
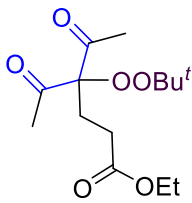
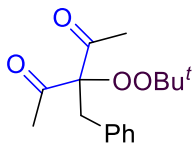
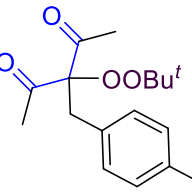
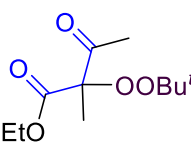
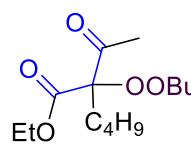
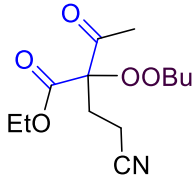
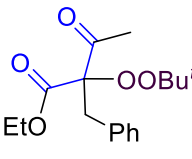
1. Пероксидирование β -дикетон и β -кетозэфиров *трет*-бутилгидропероксидом с участием $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2/\text{SiO}_2$

Переходные металлы Cu, Mn и Co в сочетании с гидропероксидами впервые были использованы Харашем (Kharasch) для получения пероксидов из алкенов, кетон и третичных аминов более 60 лет назад. Впоследствии образование пероксидов наблюдали в реакциях гидропероксидов в присутствии солей металлов (меди, кобальта и железа) или их комплексов. Важно отметить, что практически все исследования по пероксидированию проводили в гомогенных условиях, что обусловлено склонностью пероксидов к распаду на твердой поверхности в гетерогенных условиях. Реакции получения пероксидов с использованием солей металлов переменной валентности являются скорее исключением из практики химии пероксидов, поскольку применимы только к соединениям определенного строения, а подавляющее большинство превращений пероксидов в присутствии солей металлов происходит с разрывом связи O-O.

В настоящей работе осуществлено пероксидирование β -дикарбонильных соединений по α -положению *трет*-бутилгидропероксидом в гетерогенных условиях с использованием нанесенного на силикагель гексагидрата перхлората меди (II) в качестве катализатора. В

роли стартовых реагентов для получения целевых пероксидов **2a-i** были использованы замещенные по α -положению β -дикетоны **1a-e** и β -кетозэфиры **1f-i** (таблица 1.1).

Таблица 1.1. Синтез α -*трет*-бутилперокси- β -дикарбонильных соединений **2a-i**.

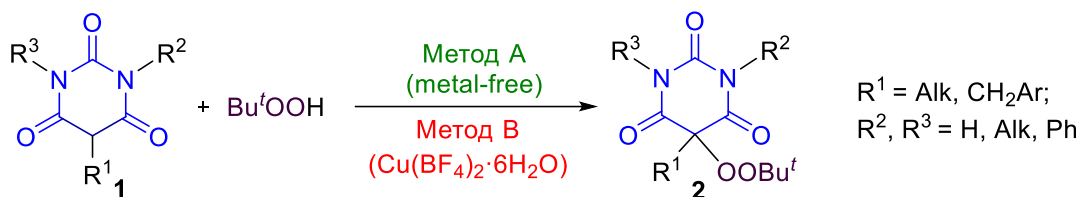
$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{CH}(\text{R}^2) \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{R}^3 \\ \textbf{1a-i} \end{array} \xrightarrow[\text{CHCl}_3/\text{MeCN (4:1)}]{\text{Bu}^t\text{OOH (6 экв.)} \atop \text{Cu(ClO}_4)_2 / \text{SiO}_2} \begin{array}{c} \text{R}^1 \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{C}(\text{R}^2)(\text{OOBu}^t) \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{R}^3 \\ \textbf{2a-i} \end{array} $				
 2a , 68%	 2b , 65%	 2c , 72%	 2d , 79%	 2e , 75%
 2f , 75%	 2g , 71%	 2h , 72%	 2i , 82%	

Общие условия реакции: К раствору дикетона **1a-e** (500.0 мг, 2.45-3.57 ммоль) в 7 мл смеси растворителей $\text{CHCl}_3/\text{MeCN}$ (4:1) добавляли катализатор $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{SiO}_2$ (20 мол.% $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ на 1 моль **1a-e**) (в случае кетозэфира **1f-i**, добавляли катализатор $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{SiO}_2$ (40 мол.% $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ на 1 моль **1f-i**)). Далее при кипячении в течение 6 часов добавляли 70%-ный водный раствор Bu^tOOH (1.89-2.76 г, 14.7-21.4 ммоль, 6 экв.).

2. Пероксидирование барбитуровых кислот *трет*-бутилгидропероксидом

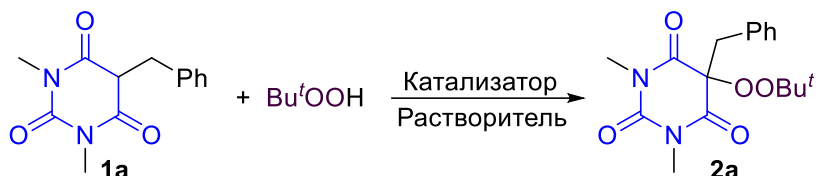
Было обнаружено, что пероксидирование sp^3 -гибридизованного атома углерода в α -замещенных барбитуровых кислотах происходит без использования каталитических систем, содержащих металл переменной валентности и соединения гипервалентного йода. В предложенном методе пероксидирования достигается высокая селективность по целевому продукту и полная конверсия исходного субстрата, а *трет*-бутилгидропероксид одновременно выполняет роль О-реагента и окислителя. В ходе работы на широком круге производных барбитуровых кислот было проведено сравнение двух методов пероксидирования: катализируемое солями $\text{Cu}(\text{II})$ и в условиях, когда *трет*-бутилгидропероксид является реагентом и одновременно выполняет роль инициатора (схема 2.1).

Схема 2.1. Окислительное С-О сочетание барбитуровых кислот с *трет*-бутилгидропероксидом.



Оптимизацию условий реакции окисления (катализатор, природа растворителя, температура, мольное соотношение исходных реагентов) проводили на модельной реакции α -бензилбарбитуровой кислоты **1a** с *трет*-бутилгидропероксидом (70% водный р-р) с получением α -бензил- α -*трет*-бутилпероксибарбитурата **2a** (Таблица 2.1).

Таблица 2.1. Пероксидирование α -бензилбарбитуровой кислоты **1a** трет-бутилгидропероксидом.



№ опыта	Моль Bu^tOOH / 1 моль 1a	Катализатор	Время, ч	Выход 2a , %
1	3	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0.5	55
2	3	$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0.5	58
3	3	$\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0.5	81
4	3	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	0.5	36
5	3	$\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0.5	41
6	3	$\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	0.5	12
7	3	$\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0.5	68
8	3	$\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	1	80
9 ^a	3	$\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0.5	37
10	3	-	5	59
11	5	-	5	91

Общие условия реакции: Катализатор (0.1 ммоль), 70%-ый водный раствор Bu^tOOH (386.2-643.7 мг, 3.0-5.0 ммоль), **1a** (1.0 ммоль, 246.3 мг), CH_3CN (5 мл), кипячение в течение 0.5-5 часов. ^a 50 °C.

В качестве катализаторов в модельной реакции пероксидирования α -бензилбарбитуровой кислоты **1a** были использованы соли металлов: Cu(II), Fe(II), Mn(III), Ni(II) и Co(II) (таблица 2.1, опыты 1-7). Наилучший результат был достигнут с гексагидратом тетрафторбората меди (II) в качестве катализатора (опыт 3), целевой продукт **2a** был получен с выходом 81%. При увеличении времени реакции от 0.5 до 1 часа выход продукта **2a** существенно не изменялся (80%, опыт 8). Проведение процесса пероксидирования при температуре 50 °C привело к значительному снижению выхода продукта **2a** (37%, опыт 9).

Следующим шагом исследования модельной реакции пероксидирования α -бензилбарбитуровой кислоты **1a** с ТВНР стали опыты без добавления солей металлов переменной валентности, в качестве катализатора (таблица 2.1, опыты 10-11). Образование целевого продукта **2a** происходило с умеренным выходом, 59% (опыт 10). Выход **2a** вырос до 91% при увеличении времени реакции до 5 часов и использовании 5 экв. ТВНР (опыт 11).

В оптимальных условиях (метод А - таблица 2.1, опыт 11 и метод В - таблица 2.1, опыт 3) был получен широкий ряд пероксидов **2a-u** с различными типами заместителей (таблица 2.2). Продукты пероксидирования **2a-u** были получены с использованием обоих методов (метод А и метод В) (таблица 2.2). Метод В оказался более надежным: целевые пероксиды **2a-u** были получены с выходами от умеренных до высоких. Метод А в большинстве примеров показал сравнимые с методом В выходы пероксидов **2a-u**, однако при пероксидировании субстратов **1c**, **1d**, **1k**, **1l** и **1s** целевые пероксиды были получены с низким выходом.

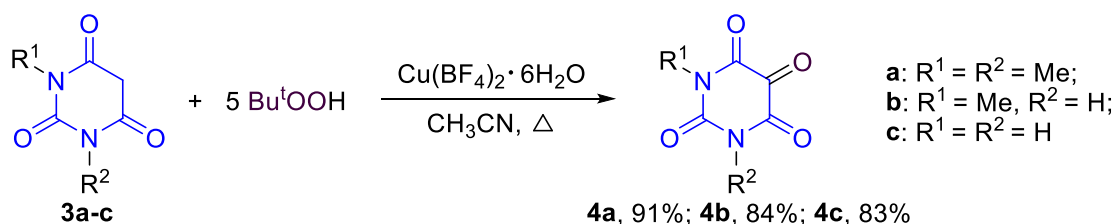
Таблица 2.2. Структура и выход пероксидов **2a-u**.

$\text{R}^3\text{-N}(\text{C}=\text{O})\text{-C}(\text{R}^1)\text{-N}(\text{C}=\text{O})\text{-R}^2 + \text{Bu}^t\text{OOH} \xrightarrow[\text{Метод В (Cu(BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O)}]{\text{Метод А (metal-free)}} \text{R}^3\text{-N}(\text{C}=\text{O})\text{-C}(\text{R}^1)(\text{OOBu}^t)\text{-N}(\text{C}=\text{O})\text{-R}^2$

Структура	R	Выход (%)	Структура	Выход (%)
	H	2a , 91% (A), 81% (B)		2g , 79% (A), 62% (B)
	4-OMe	2b , 88% (A), 70% (B)		
	4-iPr	2c , следы (A), 63% (B)		
	2-Me	2d , 5% (A), 75% (B)		
	4-F	2e , 89% (A), 96% (B)		
	4-NO ₂	2f , 18% (A), 28% (B)		
	2-NO ₂	2h , 26% (A), 34% (B)		
	2,4-Cl	2i , 54% (A), 61% (B)		
		2j , 35% (A), 94% (B)		2k , 6% (A), 74% (B)
		2l , 0% (A), 76% (B)		2m , 85% (A), 37% (B)
		2n , 89% (A), 76% (B)		2o , 72% (A), 40% (B)
		2p , 20% (A), 70% (B)		2q , 17% (A), 54% (B)
		2r , 70% (A), 65% (B)		2s , следы (A), 68% (B)
		2t , 39% (A), 51% (B)		2u , 41% (A), 46% (B)

Общие условия реакции: Метод А: Bu^tOOH (70% водн. р-р) (643.7 мг, 5.0 ммоль) добавляли к раствору **1a-u** (1.0 ммоль, 156.1-315.2 мг) в CH₃CN (5 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 5 часов. Метод В: Bu^tOOH (70% водн. р-р) (386.2 мг, 3.0 ммоль) добавляли к раствору **1a-u** (1.0 ммоль, 156.1-315.2 мг) и Cu(BF₄)₂ × 6H₂O (0.1 ммоль, 34 мг) в CH₃CN (5 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 0.5 часа.

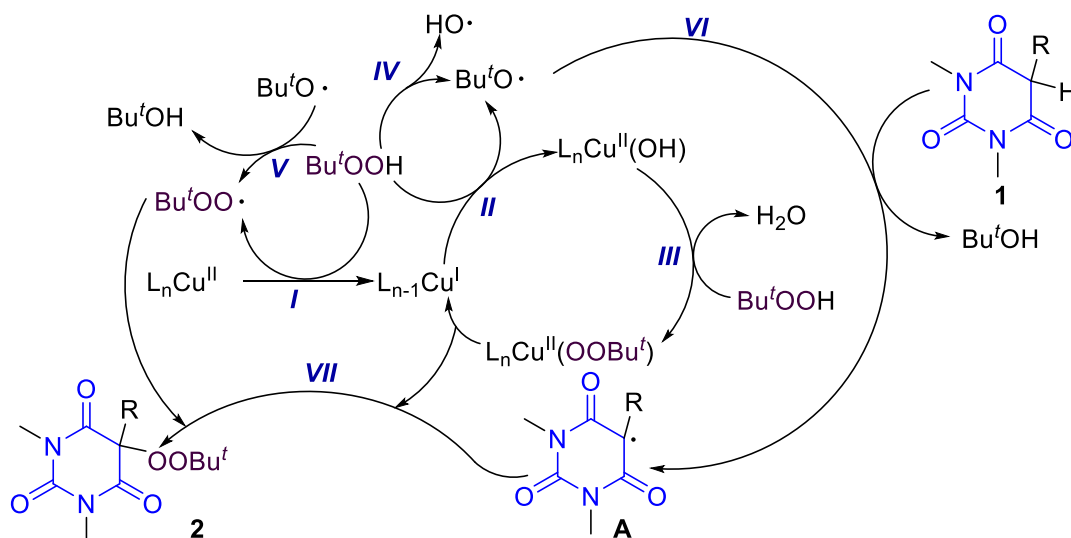
В случае пероксидирования α-незамещенных барбитуровых кислот **3a-c** выход продуктов окисления **4a-c** составил 83-91% (схема 2.2). Следует отметить, что реакции окисления α-незамещенных барбитуровых кислот **3a-c** протекают только в присутствии катализатора - гексагидрата тетрафторбората меди (II).

Схема 2.2. Окисление α-незамещенных барбитуровых кислот **3a-c** *трет*-бутилгидропероксидом.

Предполагаемый механизм пероксидирования α-замещенных барбитуровых кислот **1** *трет*-бутилгидропероксидом представлен на схеме 2.3. На первой стадии Cu(II) окисляет Bu^tOOH до Bu^tOO· с образованием Cu(I) (стадия I). Затем Cu(I) окисляется *трет*-

бутилгидропероксидом с образованием Cu(II) и $\text{Bu}^t\text{O}^\cdot$ (стадия II). Образовавшиеся на стадии II частицы Cu(II) реагируют с ТВНР, что приводит к комплексу ТВНР с Cu(II) (стадия III). В результате разложения ТВНР при повышенной температуре также наблюдается образование $\text{Bu}^t\text{O}^\cdot$ (стадия IV), что позволяет проводить реакцию без катализа солями переходных металлов. $\text{Bu}^t\text{O}^\cdot$ отрывает атом водорода от молекулы *трет*-бутилгидропероксида (стадия V) или от α -замещенной барбитуровой кислоты **1** (стадия VI) с образованием соответственно $\text{Bu}^t\text{OO}^\cdot$ или промежуточного радикала **A**. Затем в результате рекомбинации радикала **A** с $\text{Bu}^t\text{OO}^\cdot$ или его комплексом $\text{Cu(II)(OO}^t\text{Bu)}$ образуется продукт пероксидирования **2** (стадия VII).

Схема 2.3. Предполагаемый механизм пероксидирования барбитуровых кислот *трет*-бутилгидропероксидом.



3. Окислительное С-О сочетание β -дикарбонильных соединений с циклическими диацилпероксидами, катализируемое диоксидом кремния

Циклические диацилпероксиды, известные с 1950-х годов, в настоящее время переживают эпоху возрождения. Сегодня к этим соединениям привлечено повышенное внимание: благодаря уникальным химическим свойствам они нашли широкое применение в органической химии.

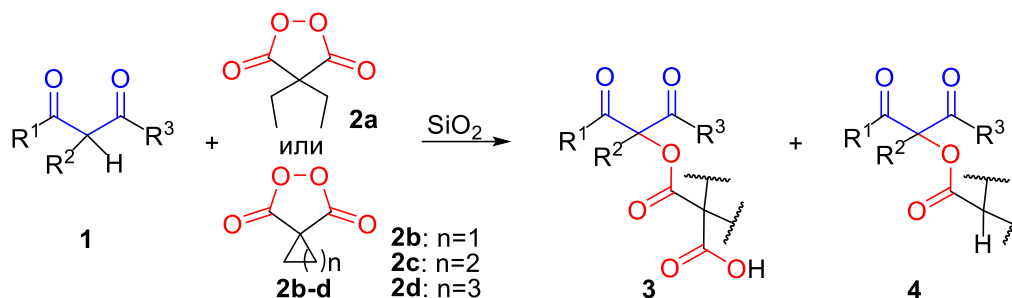
Традиционно окисление с использованием пероксидов сопровождается переносом активного кислорода. Особенностью обнаруженного нами процесса является исключительное химическое поведение пероксида: атом кислорода не переносится на субстрат, а становится линкером, соединяющим два углеродсодержащих фрагмента целевой молекулы.

В представленной работе продемонстрировано, что силикагель может быть применён в качестве эффективного гетерогенного катализатора процесса окислительного С-О сочетания β -дикарбонильных соединений с циклическими диацилпероксидами без использования растворителя. Широкое применение, низкая стоимость, высокая стабильность и низкая токсичность силикагеля делают его перспективным материалом для разработки гетерогенных каталитических систем в соответствии с современными требованиями зеленой химии.

Окислительное С-О сочетание β -дикарбонильных соединений с циклическими диацилпероксидами, катализируемое силикагелем, представлено на схеме 3.1. В качестве

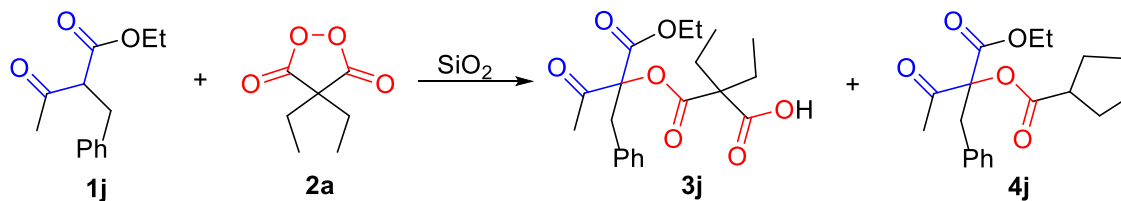
субстратов были выбраны наиболее реакционноспособные β -дикарбонильные соединения **1**. В качестве окислителей (О-компонентов) использовались циклические диацилпероксиды **2a-d**.

Схема 3.1. Окислительное С-О сочетание β -дикарбонильных соединений **1** с циклическими диацилпероксидами **2a-d** с образованием продуктов С-О сочетания **3** и **4**.



Каталитическая активность силикагеля изучена на примере окислительного сочетания этил 2-бензил-3-оксобутаноата **1j** с диэтилмалонилпероксидом **2a**. Было исследовано влияние типа SiO_2 , его количества, времени реакции и температуры на выход продуктов **3j** и **4j** (таблица 3.1).

Таблица 3.1. SiO_2 -катализируемое окислительное С-О сочетание этил 2-бензил-3-оксобутаноата **1j** с диэтилмалонилпероксидом **2a**.



№ опыта	SiO_2 (размер частиц, мкм) (моль SiO_2 / 1 моль 1j)	T, °C	Время, ч	Конв. 1j , %	Выход 3j , %	Выход 4j , %
1	-	20	24	<10 %	следы	-
2	SiO_2 (60-200) (2)	20	24	89	83	следы
3	SiO_2 (60-200) (1)	20	24	54	43	следы
4	SiO_2 (40-60) (3)	20	24	85	66	следы
5	SiO_2 (5-40) (2)	20	24	69	38	следы
6	SiO_2 (60-200) (2)	40	24	92	74	следы
7	SiO_2 (60-200) (2)	70	2	<95	68	19
8	SiO_2 (60-200) (2)	100	2	<95	58	29
9	SiO_2 (60-200) (2)	120	2	>95	-	87
10	-	120	2	>95	27	49
11	SiO_2 (60-200) (2)	200	2	>95	-	85

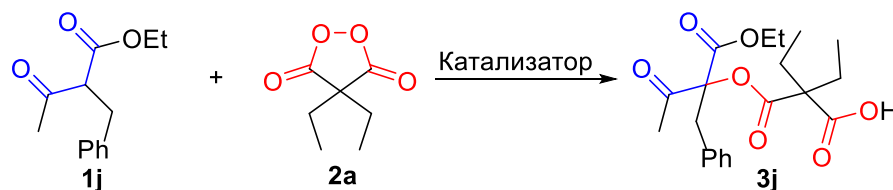
Общие условия реакции: Этил 2-бензил-3-оксобутаноат **1j** (100.0 мг, 0.45 ммоль), SiO_2 (1-3 моль SiO_2 / 1 моль **1j**) (размер частиц: 60-200 мкм; 40-60 мкм; 5-40 мкм), диэтилмалонилпероксид **2a** (1.5 моль **2a** / 1 моль **1j**), 2-24 ч, 20-100 °C.

Реакция окислительного С-О сочетания этил 2-бензил-3-оксобутаноата **1j** с диэтилмалонилпероксидом **2a** не происходит при комнатной температуре в отсутствие SiO_2 (таблица 3.1, опыт 1). При использовании силикагеля с различным размером частиц продукт С-О сочетания **3j** был получен с выходом от 38 до 83% (опыты 2-5). Двукратный избыток SiO_2 (60-200 мкм) по отношению к исходному субстрату **1j** является оптимальным для эффективного протекания реакции С-О сочетания и позволяет легко смешивать компоненты

реакции в условиях отсутствия растворителя и получать целевой продукт **3j** с выходом 83% (опыт 2). При использовании силикагеля с меньшим размером частиц выход продукта С-О сочетания **3j** снижается (опыты 4-5). Температура кардинальным образом влияет на выход и соотношение продуктов **3j** и **4j**: проведение реакции при 70 °С позволяет достичь полной конверсии этил 2-бензил-3-оксобутаноата **1j** (опыт 7), однако в этом случае вместе с целевым продуктом сочетания **3j** образуется побочный продукт **4j** в результате декарбоксилирования **3j**. Повышение температуры до 100 °С (опыт 8) приводит к значительному превращению **3j** в продукт декарбоксилирования **4j** с выходом 29%. При температуре 120 °С (опыт 9) и 200 °С (опыт 11) наблюдалось образование только продукта декарбоксилирования **4j**. Следует отметить, что без SiO₂ при 120 °С (опыт 10) образуется смесь **3j** и **4j**. Таким образом, использование силикагеля позволяет избежать нагрева реакционной массы до температуры 200 °С, что входит в температурный диапазон критической стабильности для большинства органических соединений.

TiO₂, Al₂O₃ и ZSM-5, в отличие от SiO₂, катализируют процесс окислительного С-О сочетания гораздо хуже. Это продемонстрировано на примере реакции этил 2-бензил-3-оксобутаноата **1j** с диэтилмалонилпероксидом **2a** (таблица 3.2). Во всех опытах наблюдается низкая конверсия **1j**, целевой продукт **3j** образуется с выходом 9-32%, продукт декарбоксилирования **4j** не был обнаружен.

Таблица 3.2. Окислительное С-О сочетание β-кетозэфира **1j** с диэтилмалонилпероксидом **2a** с использованием в качестве катализатора TiO₂, Al₂O₃ и ZSM-5.



№ опыта	Катализатор (моль катализатора / 1 моль 1j)	Конверсия 1j , %	Выход 3j , %
1	TiO ₂ (2)	41	12
2	Al ₂ O ₃ (2) (нейтральный)	59	17
3	Al ₂ O ₃ (2) (слабокислый)	60	32
4	Al ₂ O ₃ (2) (основной)	45	31
5	ZSM-5	34	9

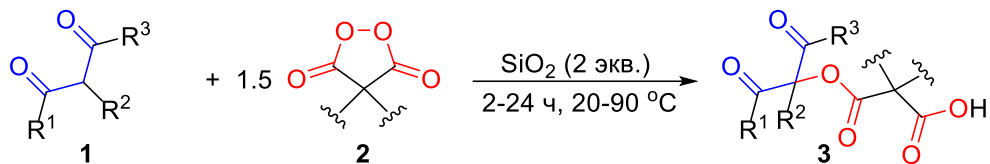
Общие условия реакции: Этил 2-бензил-3-оксобутаноат **1j** (100.0 мг, 0.45 ммоль), TiO₂ (анатаз) (72.5 мг, 0.91 ммоль, 2 моль TiO₂ / 1 моль **1j**) или Al₂O₃ (92.6 мг, 0.91 ммоль, 2 моль Al₂O₃ / 1 моль **1j**) или ZSM-5 (SiO₂ / Al₂O₃ = 80) (100.0 мг), диэтилмалонилпероксид **2a** (107.6 мг, 0.68 ммоль, 1.5 моль **2a** / 1 моль **1j**), 24 ч, 20-25 °С.

Реакционная способность различных циклических диацилпероксидов **2a-d** была изучена в реакциях сочетания с β-дикетонами, β,δ-трикетонном, β-кетозэфирами и β-кетолактоном (таблица 3.3). Реакции сочетания проводили в оптимизированных условиях, представленных в таблице 3.1, опыт 2.

Продукты сочетания **3a-c**, **3f-j** из β-дикетонных и из менее реакционноспособных β-кетозэфиров были получены с хорошим выходом (64-86%) (таблица 3.3). Важным преимуществом разработанного метода сочетания является возможность использования различных циклических диацилпероксидов **2**: соответствующие продукты С-О сочетания **3j**, **3k**, **3l** и **3m** были получены с выходом от 63 до 86% (таблица 3.3). Возможность повторного использования SiO₂ (60-200 мкм) была проверена в четырех циклах синтеза продукта **3j**

(таблица 3.3): потеря массы SiO₂ после регенерации была низкой (3-5% после каждого цикла).

Таблица 3.3. Окислительное С-О сочетание β-дикарбонильных соединений **1** с циклическими диацилпероксидами **2a-d**.



3a, 71%	3b, 67%	3c, 70%	3d, 42% (73%)^a
3e, 49% (68%)^a	3f, 71%	3g, 69%	3h, 64%
3i, 68%	3j, 86% (83%, 81%, 74%, 51%)^b	3k, 70%^c	3l, 63%^d
3m, 79%^e	3n, 46% (69%)^a	3o, 27% (69%)^a	3p, 40% (73%)^a

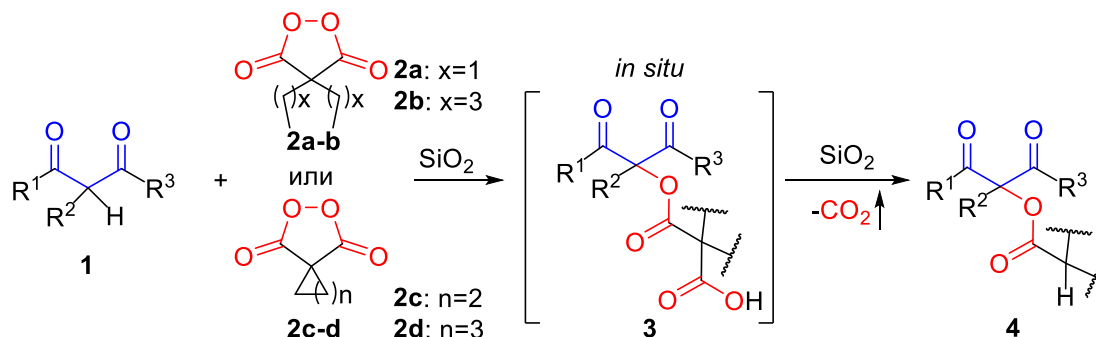
Общие условия реакции: SiO₂ (60-200 мкм) (2 моль SiO₂ / 1 моль **1**), β-дикарбонильное соединение **1** (500.0 мг, 2.23-3.96 ммоль), диацилпероксид **2** (1.5 моль **2** / 1 моль **1**), 24 ч, 20-25 °С. ^a Диэтилмалонилпероксид **2a** добавляли по каплям при перемешивании в течение 30 минут при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 24 ч при 20-25 °С. ^b Силикагель (60-200 мкм) использовался повторно после каждого эксперимента. ^c Смесь перемешивали в течение 2 ч при 90 °С. ^d Смесь перемешивали в течение 24 ч при 60 °С. ^e Смесь перемешивали в течение 24 ч при 40 °С.

4. Декарбоксилирование продуктов окислительного С-О сочетания β-дикарбонильных соединений с циклическими диацилпероксидами, катализируемое диоксидом кремния

В ходе работы по SiO₂-катализируемому окислительному С-О сочетанию β-дикарбонильных соединений с циклическими диацилпероксидами было обнаружено, что образующиеся продукты в определенных условиях могут вступать в реакцию декарбоксилирования с образованием α-ацилоксипроизводных β-дикарбонильных соединений (схема 4.1). Декарбоксилирование тетракарбонильных соединений **3**,

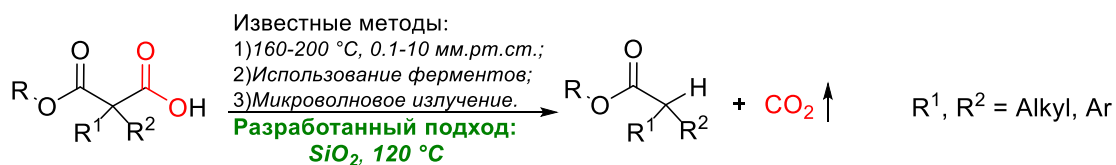
синтезированных *in situ* по реакции окислительного С-О сочетания β-дикарбонильных соединений **1** с диацилпероксидами **2**, приводит к продуктам **4** (схема 4.1).

Схема 4.1. Декарбоксилирование тетракарбонильных соединений **3**, образующихся *in situ* по реакции окислительного С-О сочетания β-дикарбонильных соединений **1** с диацилпероксидами **2**.



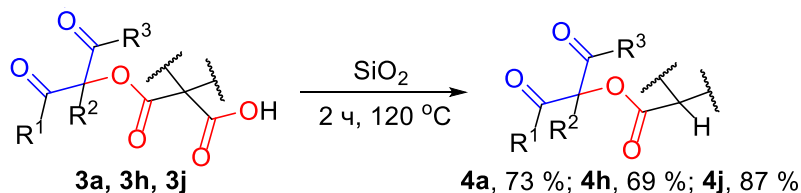
Следует отметить, что декарбоксилирование α,α-дизамещенных моноэфиров малоновых кислот является нетривиальной задачей. Подходы к проведению такого процесса в литературе практически не представлены. Для декарбоксилирования α,α-дизамещенных моноэфиров малоновых кислот требуются жесткие условия (160-200 °С, 0.1-10 мм.рт.ст.), использование ферментов или микроволнового излучения (схема 4.2).

Схема 4.2. Подходы к декарбоксилированию α,α-дизамещенных моноэфиров малоновых кислот.



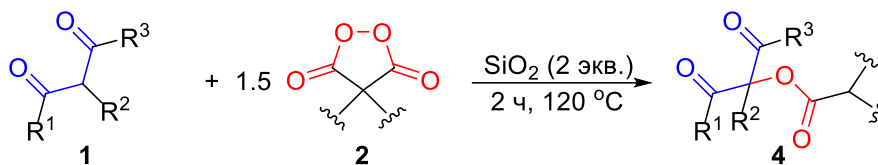
Для подтверждения пути реакции, т.е. окисления исходного субстрата **1** с получением продукта С-О сочетания **3** и его последующего превращения в **4**, были проведены дополнительные эксперименты (схема 4.3). Продукты С-О сочетания **3a**, **3h**, **3j** нагревали с силикагелем при перемешивании в течение 2 часов. В результате были получены соответствующие продукты декарбоксилирования **4a**, **4h**, **4j** с высоким выходом 69-87% (схема 4.3).

Схема 4.3. SiO₂-катализируемое декарбоксилирование продуктов окислительного С-О сочетания **3a**, **3h** и **3j**.



С использованием оптимизированных условий каскадного процесса окислительного сочетания / декарбоксилирования (таблица 3.1, опыт 9) из β-дикарбонильных соединений **1** и диацилпероксидов **2** был получен ряд продуктов декарбоксилирования **4a-s** (таблица 4.1).

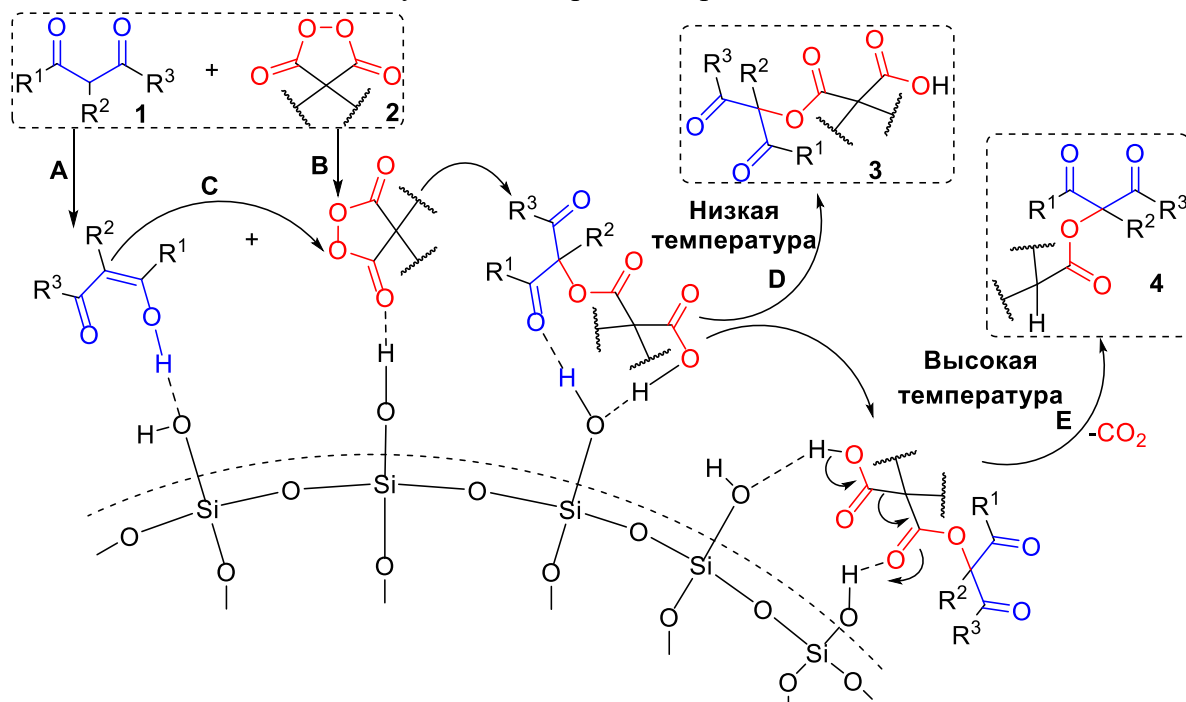
Таблица 4.1. Окислительное C-O сочетание β-дикарбонильных соединений **1** с циклическими диацилпероксидами **2** с последующим декарбоксилированием.



Общие условия реакции: β-Дикарбонильное соединение **1** (500.0 мг, 2.23-3.96 ммоль, 1.0 экв.), SiO₂ (267.0-475.6 мг, 4.45-7.93 ммоль, 2.0 экв.), малонилпероксид **2** (505.7-1028.8 мг, 3.34-5.95 ммоль, 1.5 экв.), 2 ч, 120 °C.

На основании литературного анализа и полученных экспериментальных данных мы предполагаем следующий механизм SiO₂-катализируемого окислительного C-O сочетания дикарбонильных соединений **1** с диацилпероксидами **2a-d** с последующим декарбоксилированием (схема 4.4). Вероятно, на первой стадии енольная форма β-дикарбонильного соединения образует водородные связи с гидроксильными группами силикагеля (стадия А). Пероксидная связь активируется для нуклеофильной атаки путем координации гидроксильной группы SiO₂ с атомом кислорода карбонильной группы диацилпероксида (стадия В). Далее енольная форма β-дикарбонильного соединения как нуклеофил атакует диацилпероксид (стадия С). При низкой температуре продукт C-O сочетания **3** десорбируется с поверхности силикагеля (стадия D). При высокой температуре энтропийный фактор является решающим, и силикагель катализирует декарбоксилирование соединений **3** с образованием α-ацилоксипроизводных **4** (стадия Е).

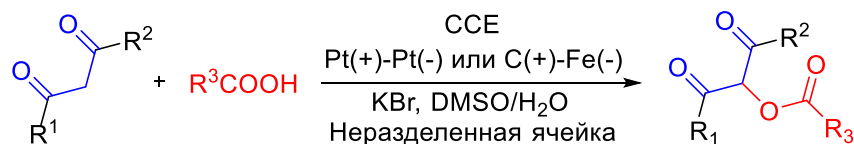
Схема 4.4. Предполагаемый механизм SiO_2 -катализируемого окислительного C-O сочетания β -дикарбонильных соединений **1** с циклическими диацилпероксидами **2** с последующим декарбоксилированием.



5. Электрохимическое окислительное C-O сочетание дикарбонильных соединений с карбоновыми кислотами

Разработан электрохимический подход к созданию C-O связи между β -дикарбонильными соединениями (C-H реагенты) и карбоновыми кислотами (O-H реагенты), который позволяет селективно и с высоким выходом получать α -ацилокси- β -дикарбонильные соединения (схема 5.1).

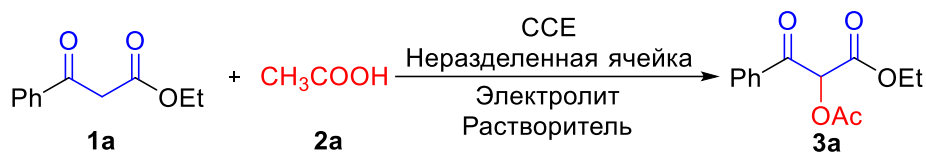
Схема 5.1. Электрохимическое ацилоксилирование карбонильных соединений.



В ходе оптимизации изучено влияние природы электролита и его количества, мольного соотношения исходных реагентов, типа растворителя, количества пропущенного электрического тока и его плотности, а также материала электродов на выход продукта ацилоксилирования **3a** (таблица 5.1).

В результате оптимизации было показано, что природа электролита играет ключевую роль в эффективности реакции C-O сочетания (таблица 5.1, опыты 1-5). Применение KBr (опыт 2) в качестве электролита позволяет достичь наилучших результатов. KI (опыт 1) и KCl (опыт 3) были менее эффективными в исследуемом процессе. При использовании в качестве электролитов KBrO_3 и NaBF_4 выход **3a** не превышал 27% (опыты 4-5). При использовании уксусной кислоты одновременно и в роли реагента, и растворителя, продукт **3a** не образовывался (опыт 6). Уменьшение 10-кратного избытка кислоты **2a** на моль β -дикарбонильного соединения **1a** (опыт 2) до 5-кратного приводит к снижению выхода **3a** до 62% (опыт 8).

Таблица 5.1. Оптимизация условий электрохимического окислительного сочетания **1a** с уксусной кислотой **2a**.



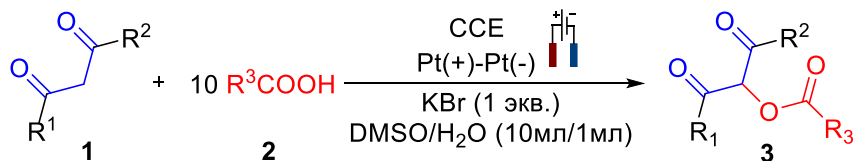
№ опыта	Электролит (моль / моль 1a)	Растворитель	Мольное соотношение 2a/1a	Кол-во эл-ва, F/моль 1a	Выход 3a , %
1	KI (1)	ДМСО/Н ₂ O	10	4.5	50
2	KBr (1)	ДМСО/Н₂O	10	4.5	81
3	KCl (1)	ДМСО/Н ₂ O	10	4.5	0
4	KBrO ₃ (1)	ДМСО/Н ₂ O	10	4.5	27
5	NaBF ₄ (1)	ДМСО/Н ₂ O	10	4.5	0
6	KBr (1)	AcOH/Н ₂ O	180	4.5	0
7	HBr (1)	ДМСО/Н ₂ O	10	4.5	0
8	KBr (1)	ДМСО/Н ₂ O	5	4.5	62
9	KBr (1)	ДМСО/Н ₂ O	10	2.0	33
10	KBr (1)	ДМСО/Н ₂ O	10	9.0	29
11	KBr (1)	ДМСО/Н ₂ O	10	0	0
12 ^a	KBr (1)	ДМСО/Н ₂ O	10	4.5	65
13 ^b	KBr (1)	ДМСО/Н ₂ O	10	4.5	59

Общие условия реакции: неразделенная электрохимическая ячейка, платиновые катод и анод (15 мм × 20 мм × 0.1 мм), постоянный ток = 0.1 А ($j = 33.3 \text{ мА} / \text{см}^2$), **1a** (1.0 ммоль, 192.2 мг), ДМСО (10.0 мл), Н₂O (1.0 мл), 35-40 °С. ^a Графитовый анод и платиновый катод. ^b Графитовый анод и железный катод.

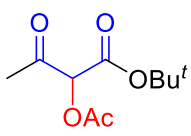
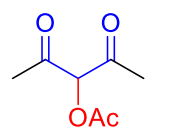
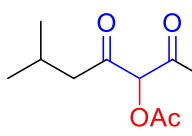
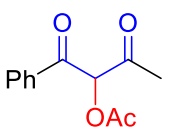
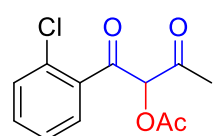
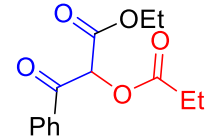
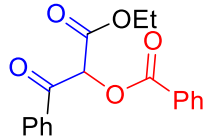
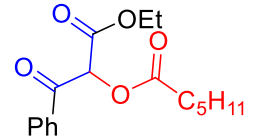
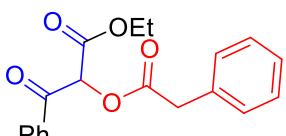
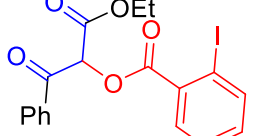
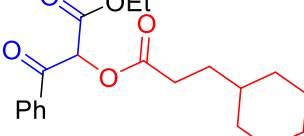
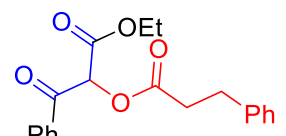
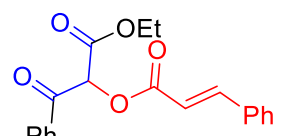
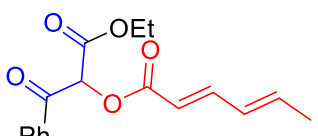
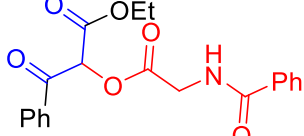
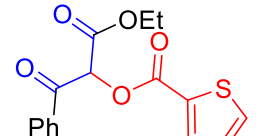
По сравнению с оптимальной величиной – 4.5 F/моль, уменьшение или увеличение количества пропускаемого через реакционную массу тока не приводит к увеличению выхода целевого продукта **3a** (опыты 9 и 10). Пропускание тока через реакционную массу является обязательным условием образования целевого продукта **3a**: без электрического тока реакция не проходит (опыт 11). В случае использования графитового анода и платинового катода или графитового анода и железного катода, продукт **3a** был получен с выходом 65% и 59% соответственно (опыты 12-13).

В оптимизированных условиях (таблица 5.1, опыт 2) был получен широкий ряд продуктов окислительного С-О сочетания **3a-t** различных β-дикарбонильных соединений **1** с карбоновыми кислотами **2** с выходом 29-92% (таблица 5.2).

Таблица 5.2. Структуры и выход продуктов окислительного сочетания **3a-t**.



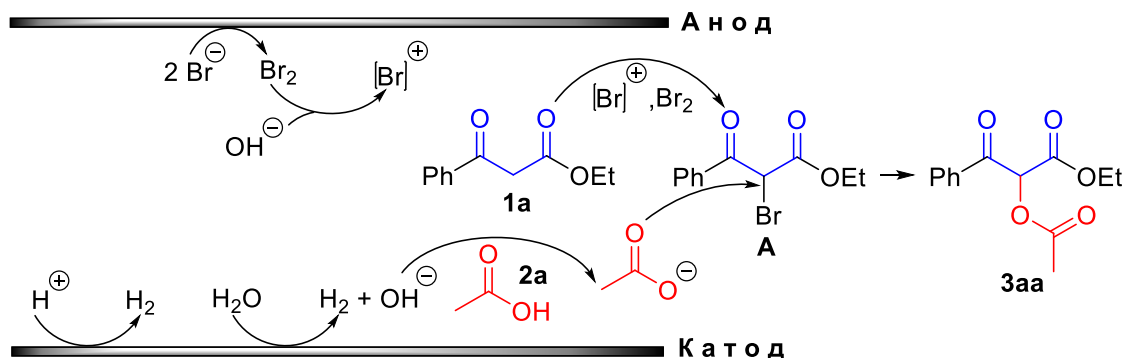
3a, 76% (59%)	3b, 70%	3c, 81%	3d, 36%
-----------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

 3e , 78%	 3f , 73% (62%)	 3g , 39%	 3h , 70%
 3i , 67%	 3j , 92% (51%)	 3k , 85%	 3l , 88%
 3m , 54%	 3n , 29%	 3o , 83% (64%)	 3p , 48%
 3q , 67%	 3r , 58%	 3s , 56%	 3t , 38%

Общие условия реакции: Раствор β-дикарбонильного соединения **1** (1.0 ммоль, 100.1-250.3 мг), карбоновой кислоты **2** (10.0 ммоль, 601.0-1562.3 мг) и электролита KBr (1.0 ммоль, 119.0 мг) в 10 мл ДМСО и 1 мл H₂O подвергали электролизу в условиях постоянного тока ($I = 0.1$ А, $j = 33.3$ мА/см²) при 35-40 °С и перемешивании. Неразделенная ячейка, платиновые катод и анод (15 мм × 20 мм × 0,1 мм). Для значений в скобках использовались графитовый анод и железный катод.

Предполагаемый механизм межмолекулярного С-О сочетания β-дикарбонильных соединений **1** с карбоновыми кислотами **2** с образованием α-ацилокси-β-дикарбонильных соединений **3** включает электрохимическую и химическую стадии. Схема 5.4 иллюстрирует механизм на примере реакции **1a** с **2a**.

Схема 5.4. Предполагаемый механизм реакции.



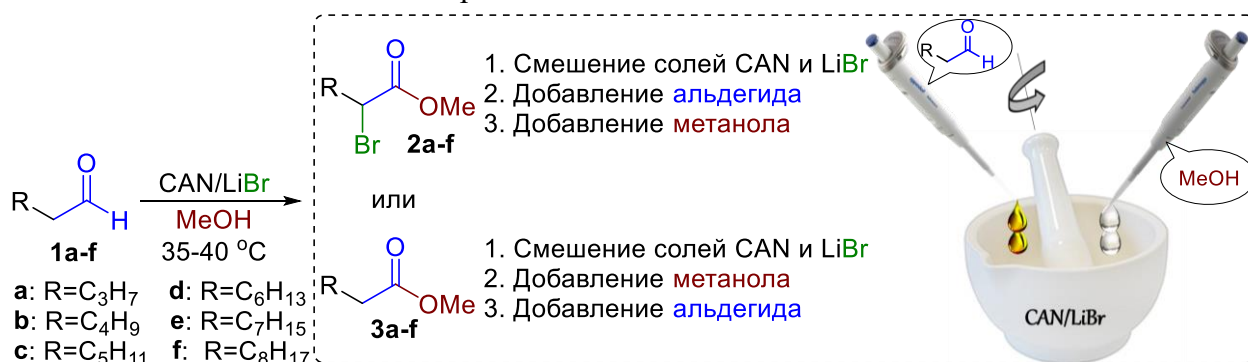
Взаимодействие молекулярного брома, электрохимически генерированного на поверхности анода, или $[Br]^+$, полученного из аниона брома и гидроксид-аниона, с этилбензоилацетатом **1a** приводит к образованию α-бромированного этилбензоилацетата **A**. Эта механистическая стадия подтверждается отсутствием продукта **3a** при использовании не содержащего анион брома электролита NaBF₄ (опыт 5, таблица 5.1). Гидроксид-анион, генерированный на поверхности катода, отрывает протон от уксусной кислоты **2a** с образованием ацетат-аниона. Полученный ацетат-анион замещает атом брома в α-бромированном этилбензоилацетате **A** с образованием целевого α-ацилокси-β-дикарбонильного соединения **3a**. Основные свойства среды проведения реакции

способствуют катодной реакции образования основания и затем ацетат-аниона. Это заключение подтверждается отсутствием продукта **3a** при использовании HBr в качестве электролита (опыт 7, таблица 5.1).

6. Синтез α -бромэфиров из альдегидов в гетерогенной системе CAN - LiBr

Разработан метод окислительной дифункционализации альдегидов с одновременным образованием связи C-O и C-Br. Было показано, что с использованием системы CAN/LiBr, контролируя порядок смешения реагентов, из альдегидов **1a-f** при участии метанола можно селективно и с высоким выходом получать как α -бромэфиры карбоновых кислот **2a-f**, так и сложные эфиры **3a-f** (схема 6.1).

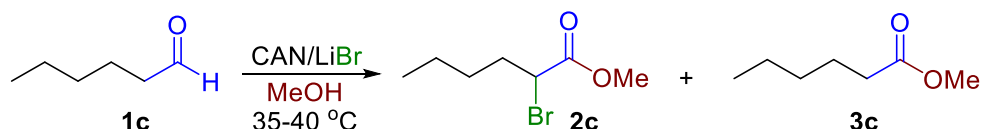
Схема 6.1. Окислительная дифункционализация альдегидов **1a-f** с одновременным образованием связи C-O и C-Br.



Следует отметить, что методы синтеза α -бромэфиров карбоновых кислот и α -бром карбоновых кислот, в настоящее время основаны преимущественно на реакции Гелля-Фольгарда-Зелинского, открытой в конце 19 века (бromирование карбоновых кислот молекулярным бромом в присутствии красного фосфора или трибромид фосфора с последующей обработкой реакционной смеси водой или спиртом). Предложенный метод расширяет спектр подходов к получению α -бромэфиров карбоновых кислот, а также позволяет избежать использования токсичного жидкого брома в качестве бромлирующего агента.

Оптимизацию условий проводили на примере окисления-бromирования гептанола **1c**. Изучали влияние температуры, времени реакции и соотношения исходных реагентов (таблица 6.1) на выход продуктов **2c** и **3c**.

Таблица 6.1. Оптимизация условий процесса окисления-бромирования гептанола **1c**.



№ опыта	Мольное соотношение 1c:CAN:LiBr:MeOH	Конверсия 1c, %	Выход 2c, %	Выход 3c, %
1	1:1:1:1	50	следы	45
2	1:2:1:2	93	следы	79
3	1:4:1:2	97	11	74
4	1:4:3:2	100	83	11
5 ^a	1:4:3:2	100	87	7
6	1:4:4:2	95	57	24

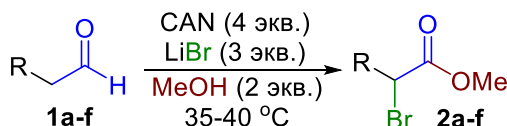
7	1:5:3:2	100	63	19
8 ^b	1:4:3:2	99	следы	77

Общие условия реакции: К смеси CAN (0.548-2.74 г, 1.0-5.0 ммоль), LiBr (87-347 мг, 1.0-4.0 ммоль) добавляли последовательно альдегид **1c** (114 мг, 1.0 ммоль) и метанол (32-64 мг, 1.0-2.0 ммоль), реакционную массу перемешивали и оставляли на 20 часов при 20 °С. ^a 3.5 часа при 35-40 °С вместо 20 часов при 20 °С. ^b NH₄Br (294 мг, 3.0 ммоль) вместо LiBr.

Наилучшие результаты были получены при использовании реагентов **1c**:CAN:LiBr:MeOH в соотношении 1:4:3:2 при 20 °С в течение 20 ч или 35-40 °С в течение 3.5 ч (опыты 4 и 5), 2-бромгептаноат **2c** получали с выходом 83% и 87% соответственно. Уменьшение количества CAN или LiBr привело к снижению выхода **2c** (опыты 1-3). Увеличение количества этих реагентов привело к снижению выхода **2c** и образованию сложного эфира **3c** (опыты 6 и 7). В случае использования NH₄Br вместо LiBr образовывался только сложный эфир **3c** (опыт 8).

В оптимизированных условиях (опыты 4 и 5, таблица 6.1) из альдегидов **1a-f** были получены соответствующие α-бромэфиры **2a-f** с хорошим выходом (таблица 6.2). Выход продуктов **2a-c** с длиной углеродной цепи равной 5-7 атомам составлял 77-82% (таблица 6.2). Выход продуктов **2d-f** с увеличенной длиной углеродной цепи (8-10 атомов) снижался до 53-70% (таблица 6.2).

Таблица 6.2. Окисление-бромирование альдегидов **1a-f**.

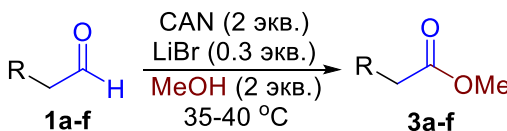


2a , 77%	2b , 80% ^a	2c , 82% ^a	2d , 70% ^a	2e , 60% ^a	2f , 53% ^a

Общие условия реакции: К смеси CAN (2.2 г, 4.0 ммоль), LiBr (261 мг, 3.0 ммоль) добавляли альдегид **1a-f** (86-156 мг, 1.0 ммоль), реакционную массу перемешивали и оставляли на 10-15 минут. Добавляли метанол (64 мг, 2.0 ммоль), реакционную массу перемешивали и оставляли на 20 часов при 20 °С. ^a 3.5 часа при 35-40 °С.

На основании результатов, полученных в таблице 6.1, была разработана препаративная методика синтеза сложных эфиров **3a-f**. Изменения в методике синтеза сложных эфиров **3a-f** заключаются в последовательности добавления реагентов в смесь CAN/LiBr: сначала добавляли метанол, затем – альдегид, а также в мольном соотношении исходных реагентов **1c**:CAN:LiBr:MeOH (1:2:0.3:2) (таблица 6.3).

Таблица 6.3. Окисление альдегидов **1a-f** в сложные эфиры **3a-f**.



3a , 70%	3b , 73%	3c , 73%	3d , 70%	3e , 76%	3f , 74%

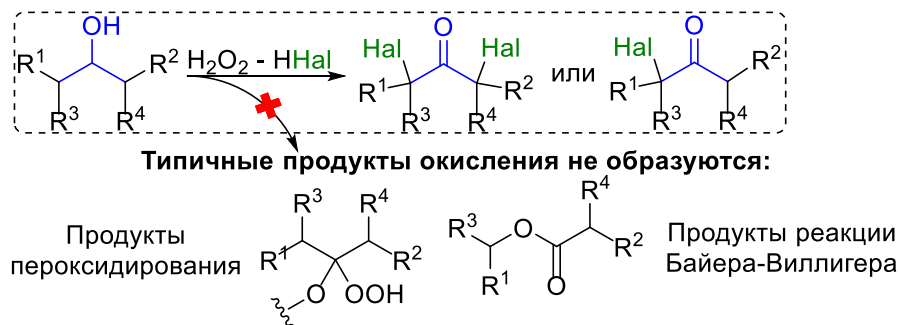
Общие условия реакции: К смеси CAN (1.1 г, 2.0 ммоль), LiBr (26 мг, 0.3 ммоль) добавляли метанол (64 мг, 2.0 ммоль), реакционную массу перемешивали. Добавляли альдегид **1a-f** (86-156 мг, 1.0 ммоль), реакционную массу перемешивали и оставляли на 3.5 часа при 35-40 °С.

Сложные эфиры **3a-f** были получены с выходом 70-76%. Окисление протекает без использования растворителя, что делает процесс удобным для препаративного синтеза сложных эфиров карбоновых кислот.

7. Синтез галогенкетонов из вторичных спиртов с использованием системы пероксид водорода – галогеноводородная кислота

Был осуществлен новый синтез дихлор-, дибром- и монобромкетонов методом *one-pot* окисления-галогенирования вторичных спиртов с использованием системы H_2O_2 -HCl или H_2O_2 -HBr соответственно (схема 7.1).

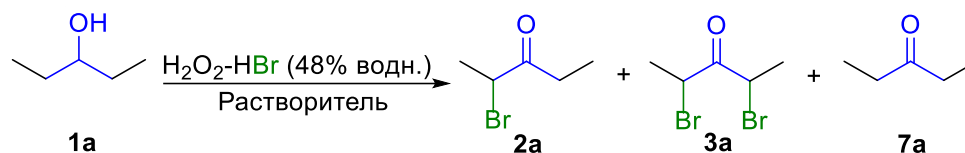
Схема 7.1. Общая схема синтеза α -моно- и α,α' -дигалогенкетонов из вторичных спиртов.



Важно отметить, что разработанный метод позволяет селективно получать исключительно α -моно- и α,α' -дигалогенкетоны; традиционные продукты окисления по Байеру-Виллигеру или биспероксиды, которые могли бы получаться в результате взаимодействия карбонильной группы с пероксидом водорода, не образуются (схема 7.1).

Влияние условий эксперимента на селективность процесса и выход α -бромкетона **2a**, α,α' -дибромкетона **3a** и кетона **7a** исследовали на примере пентанола-3 **1a** (таблица 7.1).

Таблица 7.1. Оптимизация условий синтеза α,α' -дибромкетона **2a** и α -бромкетона **3a** из пентанола-3 **1a**.



№ опыта	Моль HBr или H_2O_2 на моль 1a		Растворитель	Время, ч	Выход, %		
	HBr	H_2O_2			2a	3a	7a
1	1.2	10	CH_3CN	6	80	следы	следы
2	1.4	10	CH_3CN	6	76	13	-
3	2	10	CH_3CN	6	60	35	следы
4	2.5	10	H_2O	6	38	43	следы
5	2.5	15	CH_3CN	6	следы	80	-
6	6	15	CH_3CN	10	следы	90	-

Общие условия реакции: К раствору спирта **1a** (88.2 мг, 1.0 ммоль) и HBr (48% водн., 0.136-0.679 мл, 1.2-6 ммоль) в 1 мл растворителя добавляли H_2O_2 (35% водн., 0.86-1.29 мл, 10-15 ммоль) порциями (0.2-0.3 мл) в течение 6-10 часов при температуре 65 °С.

Наибольший выход монобромкетона **2a** был достигнут при 10-кратном мольном избытке H_2O_2 и 1.2 экв. HBr (таблица 7.1, опыт 1). Увеличение количества HBr с 1.2 до 2 экв. (опыты 1-3) привело к снижению выхода продуктов **2a**, **3a** и **7a**. При использовании воды в качестве растворителя (опыт 4) наблюдалось образование смеси монобромкетона **2a** и

дибромкетона **3a**. Наилучший выход дибромкетона **3a** был достигнут при 15-кратном мольном избытке H_2O_2 (опыты 5-6). При увеличении количества HBr до 6 экв. и времени реакции до 10 часов (опыт 6) продукт **3a** получен с максимальным выходом 90%. Результаты оптимизации (таблица 7.1) показывают, что на направление реакции, в основном, влияет мольное соотношение вторичного спирта, пероксида водорода и бромистоводородной кислоты.

В оптимизированных условиях реакции (таблица 7.1, опыт 1) был получен ряд монобромкетонов **2a-h** и **5a-e** с выходом от 52 до 91% (таблица 7.2).

Таблица 7.2. Синтез α -бромкетонов **2a-h** и **5a-e**.

$\text{R}^1\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{R}^4)\text{R}^2 \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN}, 6 \text{ ч}, 65^\circ\text{C}]{\text{H}_2\text{O}_2 (10 \text{ экв.}), \text{HBr} (1.2 \text{ экв.})} \text{R}^1\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}(\text{Br})\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{R}^4)\text{R}^2$

1a-h, 4a-e **2a-h, 5a-e**

	R CH_3 2a, 79% C_2H_5 2b, 82% C_3H_7 2c, 73% C_4H_9 2d, 81% C_6H_{13} 2e, 64%	2f 2f' 78% (общий выход 2f и 2f')	2g 2g' 82% (общий выход 2g и 2g')		
2h, 87%	5a, 91%	5b, 85%	5c, 77%	5d, 78%	5e, 52%

Общие условия реакции: К раствору спирта **1a-h**, **4a-e** (88.2-256.5 мг, 1.0 ммоль) и HBr (48% водн., 0.136 мл, 1.2 ммоль) в CH_3CN (1 мл) добавляли H_2O_2 (35% водн., 0.86 мл, 10 ммоль) порциями (0.2-0.3 мл) в течение 6 часов при температуре 65°C .

Дибромкетоны **3a-g** и **6a**, **6b**, **6d**, **6e**, были получены с выходом от 47 до 88% с использованием оптимальных условий опыта 6, таблица 7.1 (таблица 7.3).

Таблица 7.3. Синтез дибромкетонов **3a-g** и **6a**, **6b**, **6d**, **6e**.

$\text{R}^1\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{R}^4)\text{R}^2 \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN}, 6 \text{ ч}, 65^\circ\text{C}]{\text{H}_2\text{O}_2 (15 \text{ экв.}), \text{HBr} (6 \text{ экв.})} \text{R}^1\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}(\text{Br})\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{R}^4)\text{R}^2 \text{ или } \text{R}^1\text{C}(\text{Br})_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{R}^4)\text{R}^2$

1a-h, 4a-e **3a-g** **6a,b,d,e**

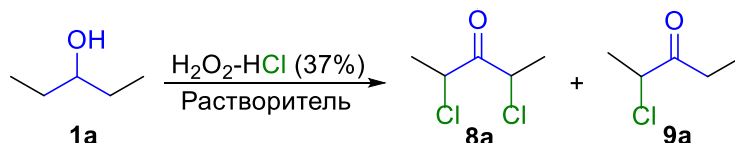
	R CH_3 3a, 79% C_2H_5 3b, 83% C_3H_7 3c, 88% C_4H_9 3d, 74% C_6H_{13} 3e, 67%	3f, 72%	3g, 65%	
6a, 84%	6b, 80%	6d, 65%	6e, 47%	

Общие условия реакции: К раствору спирта **1a-h**, **4a-e** (88.2-256.5 мг, 1.0 ммоль) и HBr (48% водн., 0.136 мл, 6 ммоль) в CH_3CN (1 мл) добавляли H_2O_2 (35% водн., 1.29 мл, 15 ммоль) порциями (0.2-0.3 мл) в течение 6 часов при температуре 65°C .

Исследуя химию галогенкарбонильных соединений, на следующем этапе был выполнен синтез α -хлоркетонов. На модельной реакции окисления-хлорирования пентанола-3 **1a**

проведена оценка влияния мольного соотношения исходных реагентов и типа растворителя на выход α, α' -дихлоркетона **8a** и α -хлоркетона **9a** (таблица 7.4).

Таблица 7.4. Оптимизация условий синтеза α, α' -дихлоркетона **8a** из пентанола-3 **1a**.



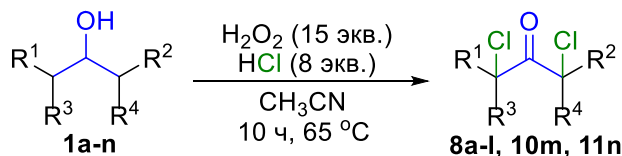
№ опыта	Моль HCl или H ₂ O ₂ на моль 1a		Конверсия 1a , %	Выход, %	
	HCl	H ₂ O ₂		8a	9a
1	1.4	10	36	12	18
2	4	10	81	69	следы
3	6	10	95	80	следы
4	8	15	99	87	-

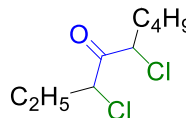
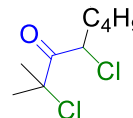
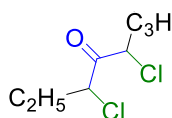
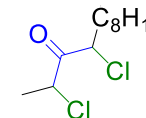
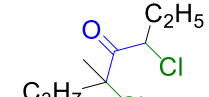
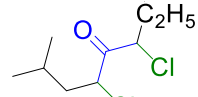
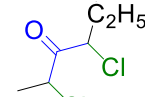
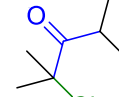
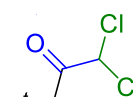
Общие условия реакции: К раствору спирта **1a** (88.2 мг, 1.0 ммоль) и HCl (37% водн., 0.14-0.79 мл, 1.4-8 ммоль) в 1 мл CH₃CN добавляли H₂O₂ (35% водн., 0.86-1.29 мл, 10-15 ммоль) в 1 мл CH₃CN порциями (0.2-0.3 мл) в течение 10 часов при температуре 65 °С.

Наибольший выход α, α' -дихлоркетона **8a** был достигнут при 15-кратном мольном избытке H₂O₂ и 8 экв. HCl (опыт 4, таблица 7.4). Уменьшение избытка HCl до 1.4-6 экв. и H₂O₂ до 10 экв. (опыты 1-3) приводило к уменьшению выхода **8a**.

В оптимизированных условиях (опыт 4, таблица 7.4) был получен ряд α, α' -дихлоркетонов **8a-l** (таблица 7.5). Спирты **1a-i** с неразветвленной структурой легко превращались в α, α' -дихлоркетоны **8a-i** с хорошим выходом, из разветвленных спиртов **1j-l** также успешно были получены соответствующие α, α' -дихлоркетоны **8j-l**; реакция может быть рекомендована как удобный метод синтеза α, α' -дихлоркетонов. Окисление-хлорирование диизопропилкарбинола **1m** и метил-*трет*-бутилкарбинола **1n** приводит к образованию α -хлоркетона **10m** и α, α' -дихлоркетона **11n** соответственно.

Таблица 7.5. Окисление-хлорирование спиртов **1a-n** с получением α, α' -дихлоркетонов **8a-l**, α, α' -дихлоркетона **11n** и α -хлоркетона **10m**.



 R CH₃ C₂H₅ C₃H₇ C₄H₉ C₆H₁₃	8a, 80% 8b, 72% 8c, 69% 8d, 68% 8e, 64%	 8f, 64%	 8g, 66%	 8h, 65%	 8i, 62%
 8j, 69%	 8k, 68%	 8l, 67%	 10m, 79%	 11n, 81%	

Общие условия реакции: К раствору спирта **1a-l** (88.2-256.5 мг, 1.0 ммоль) и HCl (37% водн., 0.79 мл, 8 ммоль) в CH₃CN (1 мл) добавляли H₂O₂ (35% водн., 1.29 мл, 15 ммоль) в CH₃CN (1 мл) порциями (0.2-0.3 мл) в течение 10 часов при температуре 65 °С.

ВЫВОДЫ

1. Предложены новые подходы к созданию связей углерод-кислород и углерод-галоген на примере реакций пероксидирования, ацилоксилирования и галогенирования карбонильных соединений. В основе предложенных методов использование пероксидов и электрического тока в качестве окислителя.

2. Впервые осуществлено селективное пероксидирование β -дикарбонильных соединений *трет*-бутилгидропероксидом в условиях гетерогенного катализа; удалось провести этот процесс, несмотря на склонность органических пероксидов к распаду на твердой поверхности в гетерогенных условиях.

3. Обнаружено, что *трет*-бутилгидропероксид и циклические диацилпероксиды в реакциях окислительного С-О сочетания могут одновременно выполнять две функции: окислителя и О-реагента. На основе этих реакций разработаны методы пероксидирования α -замещенных барбитуровых кислот *трет*-бутилгидропероксидом и ацилоксилирования β -дикарбонильных соединений циклическими диацилпероксидами.

4. Существенно расширен подход к созданию связи углерод-кислород, основанный на использовании циклических диацилпероксидов. Обнаружено, что силикагель обладает высокой каталитической активностью в реакции окислительного С-О сочетания β -дикетонов, β -кетозэфиров и лактонов с диацилпероксидами, а также в последующей реакции декарбоксилирования.

5. Разработан метод электрохимически индуцируемого С-О сочетания β -дикарбонильных соединений с карбоновыми кислотами. Главная особенность метода заключается в высокой селективности образования продуктов ацилоксилирования β -дикарбонильных соединений, несмотря на возможность протекания других окислительно-восстановительных реакций в неразделенной электрохимической ячейке.

6. Предложен ряд методов создания связи углерод-галоген. Разработана окислительная система на основе солей церия и бромидов щелочных металлов, позволяющая получать эфиры карбоновых кислот и α -бромэфиры карбоновых кислот непосредственно из альдегидов.

7. Установлено, что направление реакции окисления-бромирования альдегидов в сторону селективного образования либо эфиров карбоновых кислот, либо α -бромэфиров карбоновых кислот можно регулировать последовательностью введения реагентов в зону реакции. Предложенный синтез α -бромэфиров карбоновых кислот расширяет спектр подходов к соединениям этого класса, которые ранее получали по реакции Гелля-Фольгарда-Зелинского, открытой в конце 19 века.

8. Разработан универсальный метод синтеза α -бромкетонов, α,α' -дибромкетонов и α,α' -дихлоркетонов путем последовательного окисления и галогенирования вторичных спиртов с помощью системы пероксид водорода – бром/хлорводородная кислота.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. **Обзор** Vil' V.A. 38.11 Acyclic Geminal Bisperoxides / Vil' V.A., **Bityukov O.V.**, Terent'ev A.O. // *Science of Synthesis*. – **2019**. V. 3. – P. 383.
2. Terent'ev A.O. Peroxidation of β -diketones and β -keto esters with *tert*-butyl hydroperoxide in the presence of $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2/\text{SiO}_2$ / Terent'ev A.O., Vil' V.A., **Bityukov O.V.**, Nikishin G.I. // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* – **2014**. - V. 63. - I. 11 - P. 2461-2466.
3. Nikishin G.I. One-pot oxidative bromination - Esterification of aldehydes to 2-bromoesters using cerium (IV) ammonium nitrate and lithium bromide / Nikishin G.I., Kapustina N.I., Sokova L.L., **Bityukov O.V.**, Terent'ev A.O. // *Tetrahedron Letters*. – **2017**. – V. 58. – I. 4 – P. 352-354.

4. **Bitukov O.V.** Silica gel catalyzed oxidative C-O coupling of β -dicarbonyl compounds with malonyl peroxides in solvent-free conditions / **Bitukov O.V.**, Vil' V.A., Merkulova V.M., Nikishin G.I., Terent'ev A.O. // *Pure Appl. Chem.* – **2018**. V. 90. - I. 1 – P. 7-20.
5. **Bitukov O.V.** Solvent-free silica gel mediated decarboxylation of C-O coupling products of β -diketones and β -oxo esters with malonyl peroxides / **Bitukov O.V.**, Vil' V.A., Lukashin N.V., Cherednichenko A.G., Nikishin G.I., Terent'ev A.O. // *Mendeleev Commun.* – **2018**. – V. 29. – I. 1 – P. 55-56.
6. Nikishin G.I. A H_2O_2/HBr system - several directions but one choice: oxidation-bromination of secondary alcohols into mono- or dibromo ketones / Nikishin G.I., Kapustina N.I., Sokova L.L., **Bitukov O.V.**, Terent'ev A.O. // *RSC Adv.* – **2018**. – V. 8. – I. 50 – P. 28632-28636.
7. **Bitukov O.V.** Electrochemically Induced Intermolecular Cross-Dehydrogenative C-O Coupling of β -Diketones and β -Ketoesters with Carboxylic Acids / **Bitukov O.V.**, Matveeva O.K., Vil' V.A., Kokorekin V.A., Nikishin G.I., Terent'ev A.O. // *J. Org. Chem.* – **2019**. V. 84. – I. 3 – P. 1448-1460.
8. **Bitukov O.V.** Kharasch reaction: Cu-catalyzed and non-Kharasch metal-free peroxidation of barbituric acids / **Bitukov O.V.**, Vil' V.A., Sazonov G.K., Kirillov A.S., Lukashin N.V., Nikishin G.I., Terent'ev A.O. // *Tetrahedron Letters.* – **2019**. V. 60. – I. 13 – P. 920-924.
9. Nikishin G.I. H_2O_2/HCl system: Oxidation-chlorination of secondary alcohols to α,α' -dichloro ketones / Nikishin G.I., Kapustina N.I., Sokova L.L., **Bitukov O.V.**, Terent'ev A.O. // *Tetrahedron Letters.* – **2020**. – V. 61. – I. 31 - P. 152-154.
10. **Битюков О.В.** Пероксидирование β -дикетонов и β -кетозэфиров трет-бутилгидропероксидом в присутствии $Cu(ClO_4)_2/SiO_2$ / **Битюков О.В.**, Виль В.А., Терентьев А.О. // Материалы Международного конгресса молодых учёных по химии и химической технологии МКХТ-2015, Москва, РХТУ имени Д. И. Менделеева — **2015**. — С. 94-96.
11. **Битюков О.В.** Реакции окислительного С-О сочетания с участием каталитических систем на основе силикагеля / **Битюков О.В.**, Виль В.А., Терентьев А.О. // Материалы I Всероссийской молодёжной школе-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва, РУДН — **2016**. — С. 94.
12. Капустина Н.И. Окислительная этерификация алканалей алканами в эфиры α -бромалкановых кислот под действием $Ce(IV)/LiBr$ / Капустина Н.И., Сокова Л.Л., **Битюков О.В.**, Никишин Г.И. // Материалы XX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии, Екатеринбург, Уральское отделение РАН – **2016**. - С. 213.
13. **Битюков О.В.** Пероксидирование β -дикетонов и β -кетозэфиров трет-бутилгидропероксидом в присутствии $Cu(ClO_4)_2/SiO_2$ / **Битюков О.В.**, Виль В.А., Терентьев А.О. // Материалы Международного конгресса молодых учёных по химии и химической технологии МКХТ-2015, Москва, РХТУ имени Д. И. Менделеева — **2015**. — С. 94-96.
14. **Битюков О.В.** Окислительная С-Н функционализация β -дикарбонильных соединений с использованием каталитических систем на основе природных соединений кремния / **Битюков О.В.**, Виль В.А., Яровая А.О., Терентьев А.О. // Материалы Международного конгресса молодых учёных по химии и химической технологии МКХТ-2016, Москва, РХТУ имени Д. И. Менделеева — **2016**. — С. 100.
15. **Битюков О.В.** Катализируемое силикагелем окислительное С-О сочетание β -дикарбонильных соединений с диацилпероксидами / **Битюков О.В.**, Михайлова М.В., Виль В.А., Терентьев А.О. // Материалы конференции «VII Молодежная конференция ИОХ РАН», Москва – **2017**. – С. 18.

16. **Битюков О.В.** Окислительная трансформация альдегидов под действием системы на основе церий(IV) аммоний нитрата / **Битюков О.В.**, Матвеева О.К., Капустина Н.И., Сокова Л.Л., Терентьев А.О. // *Материалы XX Молодежной школы-конференции по органической химии*, Казань, **2017**. – С. 166.
17. **Битюков О.В.** Катализируемое диоксидом кремния окислительное С-О сочетание β-дикарбонильных соединений с диацилпероксидами / **Битюков О.В.**, Виль В.А. // *Материалы VIII научной конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы – 2017»* [Электронный ресурс] – М.: Макс Пресс. – **2017**. – С.490.
18. **Битюков О.В.** Получение α-бромэфиров карбоновых кислот окислительной трансформацией альдегидов под действием системы на основе церий (IV) аммоний нитрата / **Битюков О.В.**, Матвеева О.К., Капустина Н.И., Сокова Л.Л., Терентьев А.О. // *Материалы Научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней»*, Красновидово, МГУ – **2018**. – С. 152.
19. **Битюков О.В.** Система H₂O₂-HBr: эффективный подход к синтезу бромкетонов / **Битюков О.В.**, Матвеева О.К., Капустина Н.И., Сокова Л.Л., Никишин Г.И., Терентьев А.О. // *Сборник тезисов V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии.*— Владикавказ.— **2018**.— С. 270.
20. **Битюков О.В.** Ацилоксилирование карбонильных соединений под действием электрического тока / **Битюков О.В.**, Матвеева О.К., Виль В.А., Терентьев А.О. // *Материалы Научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней»*, Красновидово, МГУ – **2019**. – С. 138.
21. **Bityukov O.V.** Kharasch reaction in non-Kharasch conditions / **Bityukov O.V.**, Lukashin N.V., Vil' V.A., Terent'ev A.O. // *"Catalysis and Organic Synthesis" (ICCOS-2019)*, Moscow. – **2019**. - С. 177.
22. **Bityukov O.V.** Tandem oxidation-halogenation reaction of secondary alcohols by means of H₂O₂-MHal systems. New method for halogenoketones synthesis / **Bityukov O.V.**, Kapustina N.I., Sokova L.L., Nikishin G.I. // *«XXI Mendeleev congress on general and applied chemistry»*, Saint Petersburg. - **2019**. – С. 367.
23. **Битюков О.В.** Реакции окислительного С-О сочетания с участием электрического тока / **Битюков О.В.**, Матвеева О.К., Виль В.А., Терентьев А.О. // *Материалы Всероссийской конференции «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» (ChemSci-2019)*, Москва. - **2019**. - С. 37
24. **Битюков О.В.** Электрохимическое окислительное С-О сочетание дикарбонильных соединений с карбоновыми кислотами / **Битюков О.В.**, Виль В.А., Терентьев А.О. // *Материалы Научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней»*, Красновидово, МГУ – **2020**. – С. 37.
25. **Битюков О.В.** Окислительное С-О сочетание дикарбонильных соединений с карбоновыми кислотами под действием электрического тока / **Битюков О.В.**, Виль В.А., Терентьев А.О. // *Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2020»*, [Электронный ресурс] – М.: Макс Пресс. – **2020**.