

УДК 547.316.4, 547.024, 547-39

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ С–О-СОЧЕТАНИЕ: РАДИКАЛЬНЫЙ И ИОННЫЙ ПУТИ РЕАКЦИИ С УЧАСТИЕМ СИСТЕМЫ $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOON}^a$

© 2022 г. Е. Р. Лопатьева¹, И. Б. Крылов^{1,*}, И. В. Кузьмин¹, С. В. Сучков²,
член-корреспондент РАН А. О. Терентьев¹

Поступило 31.03.2022 г.
После доработки 26.05.2022 г.
Принято к публикации 31.05.2022 г.

Окислительная система $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOON}$ широко применяется в органическом синтезе, однако принципы ее действия изучены лишь частично. В настоящей работе на примере реакции окислительного С–О-сочетания соединений с карбонильной группой и/или бензильным фрагментом с *N*-гидроксифталимидом установлено, что реакция сочетания с участием СН-кислотного фрагмента карбонильной группы протекает по ионному механизму, а сочетание по бензильному фрагменту — по радикальному механизму. При использовании $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOON}$ в диметилацетамиде доминирует ионный процесс с участием карбонильной группы, тогда как в MeCN, наряду с ионным процессом, реализуется радикальный процесс, затрагивающий бензильный фрагмент. Для окислительного С–О-сочетания с участием бензильного фрагмента без затрагивания α -СН-фрагмента карбонильной группы рекомендуется использовать в качестве окислителей $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_2)_6$ или *t*-BuOO*t*-Bu, для которых реализуется только радикальный путь.

Ключевые слова: окислительное С–О-сочетание, $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOON}$, ТВАИ/ТВНР, *N*-гидроксифталимид, фталимид-*N*-окисильный радикал, механизм реакции

DOI: 10.31857/S2686953522100065

Система $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOON}$ широко применяется в органическом синтезе для реакций окислительного сочетания с созданием связей С–С, С–О, С–N и С–S, внутримолекулярных реакций циклизации, введения тозилъной и CN-групп, *N*-нитрозирования аминов, окисления спиртов и альдегидов до амидов и многих других окислительных процессов [1–9]. Однако на сегодняшний день вопрос о механизме СН-функционализации под действием системы $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOON}$ остается открытым. В литературе предложены две альтернативные группы механизмов: ионные [3–5]

и радикальные [6–9] (рис. 1). Ионные механизмы предполагают взаимодействие субстрата с иодсодержащими электрофилами и образование интермедиатов с хорошей уходящей группой, которая затем участвует в нуклеофильном замещении. В радикальном механизме ключевой стадией является отрыв атома водорода от субстрата *O*-центрированным радикалом.

Настоящая работа направлена на установление роли радикальных и ионных процессов в окислительном С–О-сочетании с участием системы $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOON}$, а также на установление связи механизма с хемоселективностью реакции.

Скорость ионного и радикального пути по-разному зависит от характеристик С–Н-связей в субстрате. Так, для ионного пути основное значение имеют СН-кислотность или енолизуемость субстрата для электрофильной атаки [3–5]. Отщепление же атома водорода *O*-радикалом более чувствительно к энергии связи С–Н и протекает медленнее при введении электроноакцепторных групп из-за электрофильной природы *O*-радикалов [10–13]. Мы предположили, что для двух этих механизмов должна наблюдаться различная хемоселективность в случае субстрата, содержащего как СН-кислотные протоны при карбониль-

^a Работа представлена в тематический выпуск “Свободные радикалы в фундаментальной и прикладной химии”.

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, 119991 Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Московский государственный университет пищевых производств”, 125080 Москва, Россия

*E-mail: krylovigor@yandex.ru

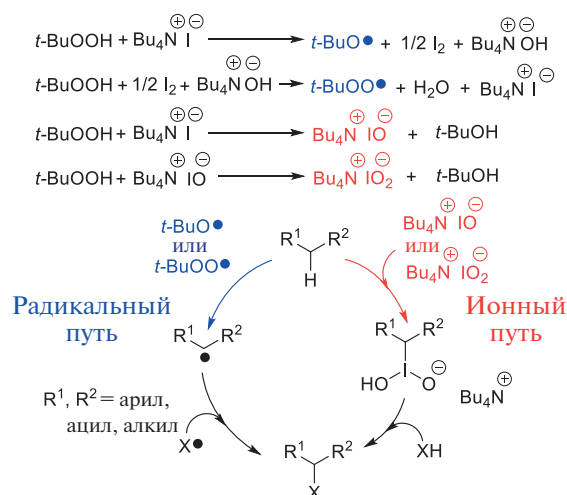


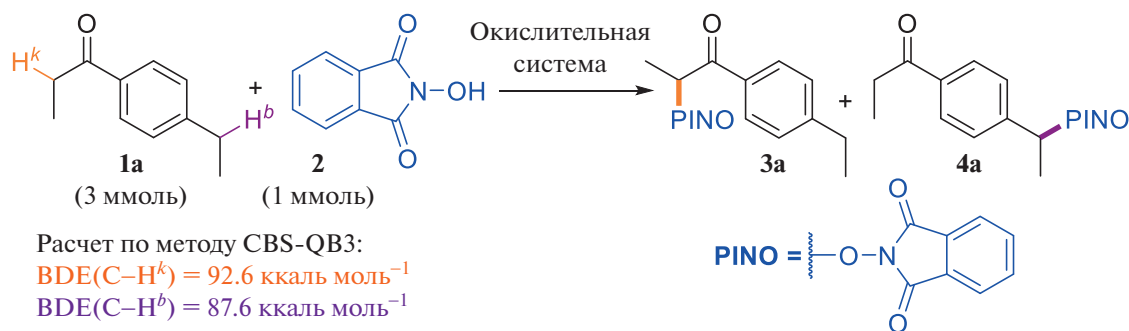
Рис. 1. Примеры предполагаемых ионного и радикального механизмов СН-функционализации в системе $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$.

ной группе, так и бензильный СН-фрагмент, характеризующийся меньшей энергией связи С–Н. В качестве такого субстрата был выбран *пара*-этилпропиофенон **1a** в модельной реакции окислительного сочетания с *N*-гидроксифталимидом **2** (NHPI, табл. 1). Выбор NHPI в качестве модельного реагента обусловлен его широким применением в радикальных реакциях окислительного С–О-сочетания [14–17]. Была протестирована система $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ в растворителях диметилацетамиде (ДМАА) [3] и MeCN [6], а также

окислители, для которых радикальный механизм С–О-сочетания с NHPI обоснован, а наличия ионного механизма не предполагается: *t*-BuOO*t*-Bu [15], $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_2)_6$ (CAN) [16] и $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ [17]. Исходя из теоретических соображений, в случае радикального механизма основным продуктом должен быть продукт сочетания **4a** по бензильному положению, где связь С–Н более слабая (энтальпия диссоциации связи рассчитана по методу CBS–QB3: $\text{BDE}(\text{C}–\text{H}^b) = 87.6$ ккал моль^{–1}), а продукт сочетания **3a** по α -положению карбонильной группы должен образовываться гораздо медленнее (рассчитано по методу CBS–QB3: $\text{BDE}(\text{C}–\text{H}^k) = 92.6$ ккал моль^{–1}). В случае ионного механизма сочетание по α -карбонильной CH_2 -группе будет предпочтительнее благодаря большей СН-кислотности.

Использование системы $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ в ДМАА приводит к продукту сочетания **3a** по СН-кислотному положению, что говорит в пользу ионного механизма. Замена ДМАА на MeCN приводит к образованию наряду с **3a** продукта **4a**, соответствующего радикальному пути реакции. Такие окислители, как *t*-BuOO*t*-Bu, CAN и $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ позволяют получать исключительно продукт сочетания **4a** по бензильному положению. В этих экспериментах наиболее вероятен радикальный механизм, ключевой стадией которого является генерирование фталимид-*N*-окисильных радикалов (PINO-радикал), известное для *t*-BuOO*t*-Bu [15], $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_2)_6$ [16] и $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ [17]. Помимо данных масс-спектро-

Таблица 1. Влияние окислительной системы на хемоселективность С–О-сочетания *пара*-этилпропиофенона **1a** с NHPI



№ опыта	Окислительная система	Выход 3a ^a , %	Выход 4a ^a , %
1	Bu_4NI (0.1 ммоль), <i>t</i> -BuOOH в декане (1 ммоль), ДМАА, 100°C, 2 ч [3]	66	– ^b
2	Bu_4NI (0.2 ммоль), <i>t</i> -BuOOH _{водн.} (2 ммоль), MeCN, 100°C, 2 ч [6]	27	16
3	<i>t</i> -BuOO <i>t</i> -Bu (2 ммоль), PhH, 150°C, 3 ч [15]	–	42
4	CAN (2 ммоль), ацетон–H ₂ O, $T_{\text{комн.}}$, 0.5 ч [16]	–	27
5	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1 ммоль), CH ₂ Cl ₂ , $T_{\text{комн.}}$, 4 ч [17]	–	42

^a Выходы рассчитаны на основании данных ¹H ЯМР с использованием C₂H₂Cl₄ в качестве внутреннего стандарта; ^b по данным ¹H ЯМР не обнаружено.

Таблица 2. Избранные структурные параметры рассчитанных методом ω B97XD/6-311++G**/SMD(MeCN) ПС отщепления атома водорода фталимид-*N*-оксильным радикалом от *n*-этилпропиофенона **1a**

ПС-кето	Длина связи, Å		ПС-бензил
D(O26–H42)	1.21	D(O21–H20)	1.27
D(C12–H42)	1.33	D(C19–H20)	1.30
	Угол, град.		
\angle C12–H42–O26	178.2	\angle C19–H20–O21	172.1
\angle N41–O26–C12–C4	10.8	\angle N36–O21–C19–C6	1.3

метрии высокого разрешения, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, строение продуктов **3a** и **4a** было подтверждено двумерными спектрами ^1H – ^{13}C НМВС. Для продукта **3a** наблюдались корреляции протона α -карбонильной СН-группы ($\delta(\text{H}) = 5.73$ м. д.) с углеродом карбонильной группы ($\delta(\text{C}) = 195.0$ м. д.), а для продукта **4a** характерными являются аналогичные корреляции двух протонов α -карбонильной CH_2 -группы ($\delta(\text{H}) = 2.97$ м. д.) с углеродом карбонильной группы ($\delta(\text{C}) = 200.5$ м. д.).

Причина отсутствия продукта радикального С–О-сочетания **4a** при проведении реакции в ДМАА может быть частично объяснена тем, что BDE С–Н-связи фрагмента NMe_2 в ДМАА составляет 92.6 ккал моль $^{-1}$ (рассчитано методом CBS–QB3), что заметно ниже BDE связи С–Н в MeCN (96.6 ккал моль $^{-1}$, согласно расчету методом CBS–QB3). Избыток растворителя по отношению к субстрату может приводить к тому, что образующиеся в системе $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}/\text{NHPI}$ О-центрированные радикалы расходуются на окисление растворителя.

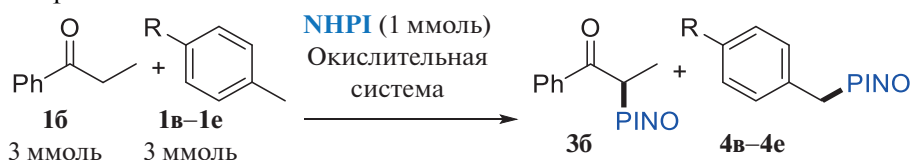
Для подтверждения того, что реакция **1a** с фталимид-*N*-оксильным радикалом должна приводить к образованию продукта СН-функционализации по бензильному положению (продукт **4a**), а не по α -положению карбонильной группы (продукт **3a**), были проведены квантово-химические расчеты соответствующих переходных состояний (ПС) на уровне теории функционала плотности. Были оценены значения свободной энергии активации процесса отщепления атома водорода из α -положения по отношению к кетогруппе и бензильного положения *para*-этилпропиофенона **1a** фталимид-*N*-оксильным радикалом. Был использован метод ω B97XD/6-311++G** с моделью сольватации (*Solvation Model of Density*, SMD) для среды MeCN. Структуры найденных ПС с наименьшей энергией приведены на рис. 2, избранные структурные параметры рассчитанных ПС приведены в табл. 2.

В обеих структурах фрагмент фталимид-*N*-оксильного радикала расположен почти параллельно бензольному кольцу *para*-этилпропиофенона **1a**. Вероятно, оба переходных состояния стабилизируют

взаимодействие π -систем реагентов [18]. Энергия активации отщепления атома водорода из бензильного положения более чем на 4 ккал моль $^{-1}$ меньше барьера альтернативного маршрута реакции, что согласуется с величинами энергий соответствующих связей и полярных эффектов, характерных для реакций электрофильных О-радикалов [10–13]. Таким образом, все полученные расчетные данные свидетельствуют о том, что селективная функционализация бензильного положения **1a** соответствует радикальному механизму реакции, а функционализация метиленового фрагмента при кетогруппе свидетельствует о течении реакции по ионному механизму.

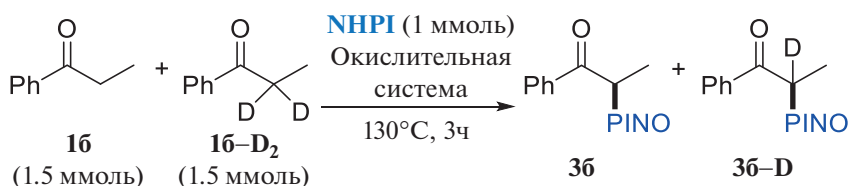
Для изучения влияния электронных эффектов заместителей в субстрате на его реакционную способность в системе $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ мы провели серию опытов с участием пропиофенона **1b** и метиларенов **1в–е** с электронодонорными и электроноакцепторными группами (табл. 3).

По результатам экспериментов подтвердилось предположение, что в системе $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ в ДМАА осуществляется преимущественно нерадикальный механизм: в реакцию вступает СН-кислотный пропиофенон **1b** (продукт **3b**), в то время как более слабая связь С–Н метиларенов **1в–е** практически не затрагивается. При смене растворителя с ДМАА на MeCN наблюдается образование продуктов сочетания **4** NHPI с метиларенами наряду с продуктом **3b**. При этом электронодонорные заместители в метиларене способствуют увеличению выхода продуктов **4**. Эти результаты согласуются с данными о том, что скорость отщепления PINO-радикалом атома водорода из бензильного положения растет с введением электронодонорных заместителей в бензольное кольцо [19, 20]. Такие окислители, как *t*-BuOO*t*-Bu и $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ позволяют получать исключительно продукт **4d** в реакции с толуолом, сочетание с пропиофеноном в данных условиях не происходит (табл. 3, строки 7, 8). Стоит отметить, что в системе $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ в ДМАА не наблюдается образования продукта сочетания с толуолом **4d** даже в отсутствие пропиофенона **1b**.

Таблица 3. Влияние заместителей в метиларенах **1в–е** на С–О-сочетание с NHPI в присутствии конкурирующего СН-реагента, пропиофенона **1б**

№ опыта	R	Окислительная система	Выход 3б ^a , %	Выход 4^a , %
1	1в , OMe	Bu ₄ NI/ <i>t</i> -BuOOH/ДМАА	67	<1
2	1в , OMe	Bu ₄ NI/ <i>t</i> -BuOOH/MeCN	62	23
3	1г , Me	Bu ₄ NI/ <i>t</i> -BuOOH/ДМАА	94	6
4	1г , Me	Bu ₄ NI/ <i>t</i> -BuOOH/MeCN	67	19
5	1д , H	Bu ₄ NI/ <i>t</i> -BuOOH/ДМАА	75	– ^б
6	1д , H	Bu ₄ NI/ <i>t</i> -BuOOH/MeCN	71	5
7	1д , H	<i>t</i> -BuOO <i>t</i> -Bu/PhH	–	25
8	1д , H	PhI(OAc) ₂ /CH ₂ Cl ₂	–	82
9	1е , Ac	Bu ₄ NI/ <i>t</i> -BuOOH/ДМАА	96	–
10	1е , Ac	Bu ₄ NI/ <i>t</i> -BuOOH/MeCN	92	2

^a Выходы определены по ¹H ЯМР с использованием C₂H₂Cl₄ в качестве внутреннего стандарта; ^б по данным ¹H ЯМР не обнаружено.

Таблица 4. Определение кинетического изотопного эффекта для реакции окислительного сочетания пропиофенона с NHPI

№ опыта	Условия	Соотношение 3б/3б-D (по данным ¹ H ЯМР)
1	Bu ₄ NI/ <i>t</i> -BuOOH/ДМАА	1.8
2	Bu ₄ NI/ <i>t</i> -BuOOH/MeCN	2.0
3	<i>t</i> -BuOO <i>t</i> -Bu/PhCl	15.0

Поскольку в радикальном механизме скорость-определяющей стадией является отщепление атома водорода, то в его пользу свидетельствуют высокие значения кинетического изотопного эффекта (КИЭ). Оценка КИЭ проводилась для систем Bu₄NI/*t*-BuOOH в ДМАА и MeCN, а также для *t*-BuOO*t*-Bu при одинаковой температуре (130°C, табл. 4).

Значение КИЭ = 15 для реакции с *t*-BuOO*t*-Bu (опыт 3) существенно выше значений для системы Bu₄NI/*t*-BuOOH (опыты 1, 2) и близко к значениям, определенным для других реакций, включающих отщепление атома водорода PINO-радикалом [21]. Низкие значения КИЭ для системы Bu₄NI/*t*-BuOOH говорят о принципиально отличном механизме функционализации кетона,

не включающем отщепление атома водорода радикалом PINO на скорость-лимитирующей стадии.

ЭПР-исследования показали, что в системе NHPI/Bu₄NI/*t*-BuOOH в ДМАА фталимид-*N*-оксильного радикала не наблюдается (рис. 3) в отличие от систем NHPI/Bu₄NI/*t*-BuOOH в MeCN (сигнал $g = 2.0072$, $a_N = 4.8$ Гс) и NHPI/*t*-BuOO*t*-Bu в бензоле (сигнал $g = 2.0072$, $a_N = 4.3$ Гс). Различия в значениях константы сверхтонкого взаимодействия, вероятно, связаны с различной сольватацией PINO-радикала в MeCN и PhH. С использованием раствора (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксида (TEMPO) в качестве внешнего стандарта оценены концентрации PINO для данных

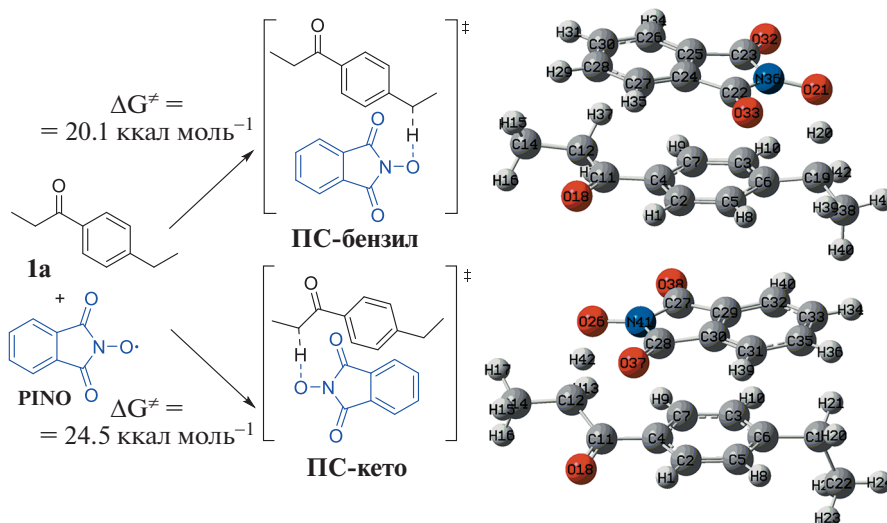


Рис. 2. Моделирование процессов отщепления атома водорода фталимид-*N*-окисльным радикалом из α -положения по отношению к кетогруппе (ПС-кето) и бензильного положения (ПС-бензил) *n*-этилпропиофенона **1a** методом ω B97XD/6-311++G**/SMD(MeCN).

систем: 1.7×10^{-5} М для $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ в MeCN и 4×10^{-6} М для $t\text{-BuOO}t\text{-Bu}$ в бензоле.

Таким образом, на основании собранных данных ЭПР-спектроскопии, КИЭ, квантово-химических расчетов и данных по хемоселективности окислительного сочетания NHPI с различными СН-реагентами в настоящей работе установлено, что для окислительной системы $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ в зависимости от условий реализуются как ионный, так и радикальный пути протекания процесса. В диметилацетамиде основным является ионный процесс, который характеризуется высокой хемоселективностью по отношению к СН-кислотным фрагментам. В MeCN наряду с ионным наблюдается радикальный процесс, затрагивающий бензильные положения. В случае реакции с арилэтилкетонам преимущественно происходит ионный процесс С–О-сочетания с участием СН-кислотного положения рядом с карбонильной группой. Наконец, с использованием в качестве окислителей $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_2)_6$ или $t\text{-BuOO}t\text{-Bu}$ реализуется хемоселективное радикальное сочетание по бензильному положению, не затрагивающее α -СН-связи карбонильной группы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Квантово-химические расчеты проводились в программе Gaussian 16 A.03 [22], визуализация результатов проводилась с использованием GaussView 6. Расчеты проводились для температуры 298.15 К и давления 1 атм. Значения энтальпий гомолитического разрыва связей R–H (BDE) были рассчитаны для газовой фазы комбинированным мето-

дом CBS-QB3 [23, 24] по формуле $\text{BDE}(\text{R}-\text{H}) = H(\text{R}) + H(\text{H}) - H(\text{R}-\text{H})$, где H – рассчитанное значение энтальпии. Для оценки энергии активации процессов отщепления атома водорода PINO-радикалом от *n*-этилпропиофенона **1a** в среде MeCN были использованы функционал ω B97XD, [25] базисный набор 6-311++G** и модель сольватации SMD [26]. Для всех геометрий реагентов и интермедиатов было проверено отсутствие мнимых частот колебаний, для переход-

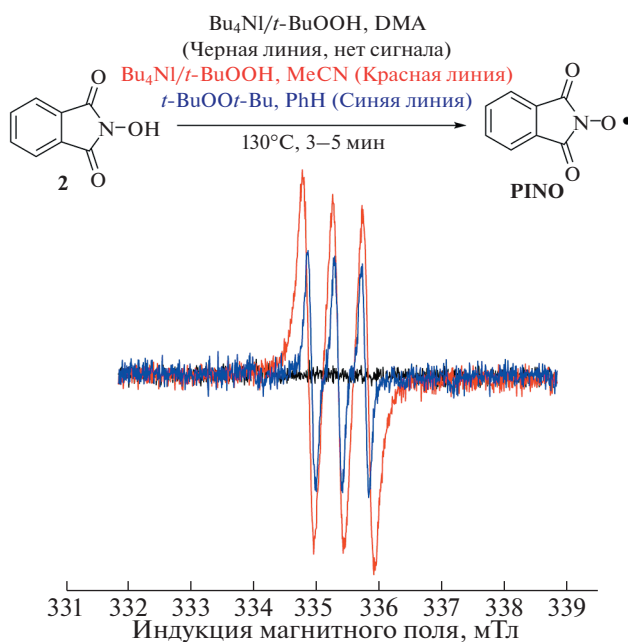


Рис. 3. ЭПР-мониторинг образования PINO-радикалов в исследуемых системах.

ных состояний присутствовало одно мнимое колебание, соответствующее переносу атома водорода между атомами О и С. Свободные энергии активации процессов отщепления атома водорода были оценены по формуле $\Delta G^\ddagger = G(\text{ПС}) - G(\mathbf{1a}) - G(\text{PINO})$.

Экспериментальные методики для табл. 1

Опыт 1. *Para*-этилпропиофенон **1a** (3 ммоль, 487 мг), *N*-гидроксифталимид (1 ммоль, 163 мг), Bu_4NI (0.1 ммоль, 37 мг), *t*-BuOОН в декане 5–6 М (1 ммоль, 0.18 мл) и ДМАА (2 мл) помещали в пробирку с закручивающейся крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали смесью ПЭ / EtOAc = 1 / 1 (3 × 15 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (15 мл) и раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (приготовлен из 20 мл H_2O и 200 мг $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$). Органический экстракт сушили над MgSO_4 , затем растворитель упаривали на ротонном испарителе в вакууме водоструйного насоса.

Опыт 2. *Para*-этилпропиофенон **1a** (3 ммоль, 487 мг), *N*-гидроксифталимид (1 ммоль, 163 мг), Bu_4NI (0.2 ммоль, 74 мг), *t*-BuOОН 70% водн. (2 ммоль, 258 мг) и MeCN (2 мл) помещали в пробирку с закручивающейся крышкой. Синтез и выделение проводили аналогично опыту 1 с заменой смеси ПЭ / EtOAc на CH_2Cl_2 при экстракции.

Опыт 3. *Para*-этилпропиофенон **1a** (3 ммоль, 487 мг), *N*-гидроксифталимид (1 ммоль, 163 мг), *t*-BuOO*t*-Bu (293 мг, 2 ммоль) и PhH (2 мл) помещали в пробирку с закручивающейся крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 15 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (15 мл) и насыщенным раствором NaCl (20 мл). Органический экстракт сушили над MgSO_4 , затем упаривали растворитель на ротонном испарителе в вакууме водоструйного насоса.

Опыт 4. К раствору *para*-этилпропиофенона **1a** (3 ммоль, 487 мг), и *N*-гидроксифталимид (1 ммоль, 163 мг) в ацетоне (5 мл) при перемешивании в течение 10 мин прикапывали раствор $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (1096 мг, 2 ммоль) в воде (3 мл), после чего реакционную смесь перемешивали еще 30 мин и обрабатывали, как описано выше для опыта 3.

Опыт 5. К раствору *para*-этилпропиофенона **1a** (3 ммоль, 487 мг), и *N*-гидроксифталимид (1 ммоль, 163 мг) в CH_2Cl_2 (5 мл) присыпали при перемешивании $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1 ммоль), после чего

реакционную смесь перемешивали еще 4 ч и обрабатывали, как описано выше для опыта 3.

2-[1-(4-этилфенил)-1-оксопропан-2-ил]оксиизоиндолин-1,3-дион **3a** выделен методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/ПЭ = 1/2) в виде белых кристаллов с $T_{\text{пл.}} = 101^\circ\text{C}$ ($T_{\text{пл.}} = 101-103^\circ\text{C}$ [3]). ^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 8.07 (д, J 8.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.85–7.77 (м, 2H, H_{Ar}), 7.77–7.67 (м, 2H, H_{Ar}), 7.30 (д, J 8.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 5.73 (кв, J 6.8 Гц, 1H, CH), 2.69 (кв, J 7.6 Гц, 2H, CH_2), 1.66 (д, J 6.8 Гц, 3H, CH_3), 1.24 (т, J 7.6 Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 195.0 (C=O), 163.7 (NC=O), 150.9, 134.7, 132.6, 129.5, 129.0, 128.3, 123.7, 83.7 (C–ON), 29.1 (CH_2), 16.4 (CH_3), 15.1 (CH_3). ^1H – ^{13}C НМВС (δ , м. д.): $\delta(\text{H})$ 5.73 (кв, J 6.8 Гц, 1H, COCH) и 1.66 (д, J 6.8 Гц, 3H, CH_3) с $\delta(\text{C})$ 195.0 (s, C=O), $\delta(\text{H})$ 1.66 (д, J 6.8 Гц, 3H, CH_3) с $\delta(\text{C})$ 83.7 (C–ON), $\delta(\text{H})$ 7.30 (д, J 8.3 Гц, 2H, CH_{Ar}) с $\delta(\text{C})$ 29.1 (C H_2).

2-[1-(4-пропионилфенил)этокси]изоиндолин-1,3-дион **4a** выделен методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc / ПЭ = 1 / 2) в виде белых кристаллов с $T_{\text{пл.}} = 111^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 7.93 (д, J 8.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.78–7.65 (м, 4H, H_{Ar}), 7.61 (д, J 8.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 5.53 (кв, J 6.5 Гц, 1H, CH), 2.97 (кв, J 7.2 Гц, 2H, CH_2), 1.71 (д, J 6.5 Гц, 3H, CH_3), 1.19 (т, J 7.2 Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 200.5 (C=O), 163.9 (NC=O), 144.2, 137.4, 134.6, 128.9, 128.2, 127.8, 123.6, 84.7 (C–ON), 32.0 (CH_2), 20.9 (CH_3), 8.3 (CH_3); ИК (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 1788, 1738, 1684, 1417, 1373, 1357, 1226, 1186, 1133, 1053, 1013, 975, 956, 877, 785, 697; HR-MS (ESI) m/z : 341.1502. Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4 + \text{NH}_4^+$: 341.1496. ^1H – ^{13}C НМВС (δ , м. д.): $\delta(\text{H})$ 2.97 (кв, J 7.2 Гц, 2H, COCH $_2$) и 1.19 (т, J 7.2 Гц, 3H, CH_3) с $\delta(\text{C})$ 200.5 (C=O), $\delta(\text{H})$ 1.71 (д, J 6.5 Гц, 3H, CH_3) с $\delta(\text{C})$ 84.7 (C–ON).

Экспериментальные методики для табл. 3

Пропиофенон **1b** (3 ммоль, 415 мг), алкиларен **1в–е** (3 ммоль), *N*-гидроксифталимид (1 ммоль, 163 мг), Bu_4NI (0.1 ммоль, 37 мг), *t*-BuOОН в декане 5–6 М (1 ммоль, 0.18 мл) и ДМАА или MeCN (2 мл) помещали в пробирку с закручивающейся крышкой. Синтез и обработку смеси проводили согласно методике для табл. 1, опыт 1.

Опыт 7. Пропиофенон **1b** (3 ммоль, 415 мг), толуол **1d** (3 ммоль), *N*-гидроксифталимид (1 ммоль, 163 мг), *t*-BuOO*t*-Bu (293 мг, 2 ммоль) и PhH (2 мл) помещали в пробирку с закручивающейся крышкой. Синтез и обработку смеси проводили согласно методике для табл. 1, опыт 3.

Опыт 8. К раствору пропиофенона **16** (3 ммоль, 415 мг), толуола **1d** (3 ммоль) и *N*-гидроксифталимида (1 ммоль, 163 мг), в CH_2Cl_2 (5 мл) присыпали при перемешивании $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали еще 4 ч. Обработку смеси проводили согласно методике для табл. 1, опыт 3.

Продукты **3b**, **4в–е** идентифицировали путем сопоставления ^1H и ^{13}C ЯМР-спектров с литературными данными [3, 4, 7, 15]. Выходы оценивали по данным спектроскопии ^1H ЯМР с использованием $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$ в качестве внутреннего стандарта.

Экспериментальные методики для табл. 4

Пропиофенон **16** (1.5 ммоль), дейтеропропиофенон **16-D₂** (1.5 ммоль), *N*-гидроксифталимид (1 ммоль, 163 мг), окислитель и растворитель (2 мл) помещали в пробирку с закручивающейся крышкой. Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 3 ч. Реакционные смеси обрабатывали, как описано для тех же номеров опытов в табл. 1. В опытах 1 и 2 в качестве окислителя использовали комбинацию Bu_4NI (0.1 ммоль, 37 мг) и *t*-BuOOH в декане 5–6 М (1 ммоль, 0.18 мл). В опыте 3 в качестве окислителя использовали *t*-BuOO*t*-Bu (293 мг, 2 ммоль).

Экспериментальные методики для рис. 3. ЭПР-исследования проводились на приборе Adani SpinScan X (частота около 9.4 ГГц). Для опыта были приготовлены три раствора: 1) NHPI (0.5 ммоль, 83 мг), Bu_4NI (0.05 ммоль, 18.5 мг), *t*-BuOOH (0.5 ммоль, 0.09 мл) в ДМА (10 мл); 2) то же в MeCN (10 мл); 3) NHPI (0.5 ммоль, 83 мг), *t*-BuOO*t*-Bu (1 ммоль, 147.7 мг) в PhH (10 мл). Каждый раствор помещали в капилляр (100 мкл), термостатировали в ЭПР-приборе при 130°C в течение 3–5 мин и записывали спектр. Параметры регистрации спектра: центр развертки 335.33 мТл, ширина развертки 7 мТл, амплитуда модуляции 0.1 мТл, время развертки 100 с, микроволновая мощность 2.8 мВт.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ, проект № 21-13-00205.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu X.F., Gong J.L., Qi X. // *Org. Biomol. Chem.* 2014. V. 12. № 31. P. 5807–5817. <https://doi.org/10.1039/C4OB00276H>
2. Chen R., Chen J., Zhang J., Wan X. // *Chem. Record.* 2018. V. 18. № 9. P. 1292–1305. <https://doi.org/10.1002/tcr.201700069>
3. Siddaraju Y., Prabhu K.R. // *Org. Biomol. Chem.* 2015. V. 13. № 48. P. 11651–11656. <https://doi.org/10.1039/C5OB01929J>
4. Terent'ev A.O., Zdvizhkov A.T., Levitsky D.O., Fleury F., Pototskiy R.A., Kulakova A.N., Nikishin G.I. // *Tetrahedron.* 2015. V. 71. № 47. P. 8985–8990. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.09.047>
5. Ma L., Wang X., Yu W., Han B. // *Chem. Commun.* 2011. V. 47. № 40. P. 11333–11335. <https://doi.org/10.1039/C1CC13568F>
6. Lv Y., Sun K., Wang T., Li G., Pu W., Chai N., Shen H., Wu Y. // *RSC Adv.* 2015. V. 5. № 88. P. 72142–72145. <https://doi.org/10.1039/c5ra12691f>
7. Dian L., Wang S., Zhang-Negrerie D., Du Y. // *Adv. Synth. Catal.* 2015. V. 357. № 18. P. 3836–3842. <https://doi.org/10.1002/adsc.201500623>
8. Tan B., Toda N., Barbas III C.F. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012. V. 51. № 50. P. 12538–12541. <https://doi.org/10.1002/anie.201205921>
9. Jiang H., Tang X., Liu S., Wang L., Shen H., Yang J., Wang H., Gui Q.W. // *Org. Biomol. Chem.* 2019. V. 17. № 48. P. 10223–10227. <https://doi.org/10.1039/c9ob02245g>
10. Minisci F., Punta C., Recupero F., Fontana F., Pedulli G.F. // *Chem. Commun.* 2002. № 7. P. 688–689. <https://doi.org/10.1039/B110451A>
11. Amorati R., Lucarini M., Mugnaini V., Pedulli G.F., Minisci F., Recupero F., Fontana F., Greci L. // *J. Org. Chem.* 2003. V. 68. № 5. P. 1747–1754. <https://doi.org/10.1021/jo026660z>
12. Minisci F., Recupero F., Pedulli G.F., Lucarini M. // *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2003. V. 204. P. 63–90. [https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(03\)00286-3](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(03)00286-3)
13. Bietti M., Cucinotta E., DiLabio G.A., Lanzalunga O., Lapi A., Mazzonna M., Romero-Montalvo E., Salamone M. // *J. Org. Chem.* 2019. V. 84. № 4. P. 1778–1786. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02571>
14. Paveliev S.A., Segida O.O., Fedorova U.V., Mulina O.M., Terent'ev A.O. // *Mendeleev Commun.*, 2022. V. 32. № 2. P. 167–169. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.03.004>
15. Krylov I.B., Lopat'eva E.R., Budnikov A.S., Nikishin G.I., Terent'ev A.O. // *J. Org. Chem.* 2019. V. 85. № 4. P. 1935–1947. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02656>
16. Terent'ev A.O., Krylov I.B., Sharipov M.Y., Kazanskaya Z.M., Nikishin G.I. // *Tetrahedron.* 2012. V. 68. № 50. P. 10263–10271. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.10.018>
17. Qian P.C., Liu Y., Song R.J., Hu M., Yang X.H., Xiang J.N., Li J.H. // *Eur. J. Org. Chem.* 2015. V. 2015. № 8. P. 1680–1684. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403616>
18. Mazzonna M., Bietti M., DiLabio G.A., Lanzalunga O., Salamone M. // *J. Org. Chem.* 2014. V. 79. № 11. P. 5209–5218. <http://doi.org/http://doi.org/10.1021/jo500789v>
19. Kushch O.V., Hordieieva I.O., Kompanets M.O., Zosenko O.O., Opeida I.A., Shendrik A.N. // *J. Org. Chem.* 2021. V. 86. № 5. P. 3792–3799. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02595>

20. Yoshino Y., Hayashi Y., Iwahama T., Sakaguchi S., Ishii Y. // *J. Org. Chem.* 1997. V. 62. № 20. P. 6810–6813.
<https://doi.org/10.1021/jo9708147>
21. Koshino N., Cai Y., Espenson J.H. // *J. Phys. Chem. A.* 2003. V. 107. № 21. P. 4262–4267.
<https://doi.org/10.1021/jp0276193>
22. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A.V., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery J.A. Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M.J., Heyd J.J., Brothers E.N., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T.A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A.P., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J. // *Gaussian 16*, Revision A.03, Gaussian Inc., Wallingford CT, 2016.
23. Montgomery J.A. Jr., Frisch M.J., Ochterski J.W., Petersson G.A. // *J. Chem. Phys.* 2000. V. 112. № 15. P. 6532–6542.
<https://doi.org/10.1063/1.481224>
24. Montgomery J.A. Jr., Frisch M.J., Ochterski J.W., Petersson G.A. // *J. Chem. Phys.* 1999. V. 110. № 6. P. 2822–2827.
<https://doi.org/10.1063/1.477924>
25. Chai J.-D., Head-Gordon M. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2008. V. 10. № 44. P. 6615–6620.
<https://doi.org/10.1039/B810189B>
26. Marenich A.V., Cramer C.J., Truhlar D.G. // *J. Phys. Chem. B.* 2009 V. 113. № 18. P. 6378–6396.
<https://doi.org/10.1021/jp810292n>

OXIDATIVE C–O COUPLING: RADICAL AND IONIC PATHWAYS OF REACTION IN Bu₄Ni/*t*-BuOOH SYSTEM

E. R. Lopat'eva^a, I. B. Krylov^{a, #}, I. V. Kuzmin^a, S. V. Suchkov^b,
 and Corresponding Member of the RAS A. O. Terent'ev^a

^a N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russian Federation

^b Moscow State University of Food Production, 125080 Moscow, Russian Federation

[#]E-mail: krylovigor@yandex.ru

The Bu₄Ni/*t*-BuOOH oxidative system is widely used in organic synthesis, but mechanistic principles underlying its reactivity are only partially explored. In this work, drawing on the example of the oxidative C–O coupling reaction between compounds with a carbonyl group and/or a benzyl moiety with *N*-hydroxyphthalimide, it has been discovered that the coupling with the CH-acidic fragment of the carbonyl group proceeds *via* ionic mechanism, and the coupling with the benzyl fragment proceeds *via* radical mechanism. When dimethylacetamide is used as a solvent, the ionic process with the participation of the carbonyl group prevails, while in MeCN the radical process involving the benzyl moiety is realized along with the ionic process. For the oxidative C–O coupling with participation of the benzyl moiety without affecting the α-CH fragment of the carbonyl group, it is advisable to use PhI(OAc)₂, Ce(NH₄)₂(NO₂)₆ or *t*-BuOO*t*-Bu as oxidants for which only radical pathway is characteristic.

Keywords: oxidative C–O coupling, Bu₄Ni/*t*-BuOOH, TBAI/TBHP, *N*-hydroxyphthalimide, phthalimide-*N*-oxyl radical, reaction mechanism