

ФИО соискателя Гришин Сергей Сергеевич

Название диссертации *Синтез 5- и 6- членных N-гетероциклов с участием электрического тока: процессы создания связей C-C и C-гетероатом*

Шифр специальности –1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

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

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: [sci-secr@ioc.ac.ru](mailto:sci-secr@ioc.ac.ru)

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

18 марта 2025 года

Дата приема к защите

24 марта 2025 года

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

31 марта 2025 года

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



*на правах рукописи*

**Гришин Сергей Сергеевич**

**СИНТЕЗ 5- И 6-ЧЛЕННЫХ N-ГЕТЕРОЦИКЛОВ  
С УЧАСТИЕМ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ТОКА:  
ПРОЦЕССЫ СОЗДАНИЯ СВЯЗЕЙ С-С И С-ГЕТЕРОАТОМ**

1.4.3 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Лаборатории исследования гомолитических реакций №13  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук и  
на кафедре Экспертизы в допинг- и наркоконтроле  
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования  
«Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ**

**Терентьев Александр Олегович,**  
член-корреспондент РАН, доктор химических наук,  
заведующий Лабораторией исследования  
гомомолитических реакций №13 ФГБУН Института  
органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ**

**Ларионов Владимир Анатольевич,**  
доктор химических наук, ведущий научный сотрудник,  
заведующий Лабораторией стереонаправленного  
синтеза биоактивных соединений ФГБУН Института  
элементорганических соединений им. А.Н. Несмеянова  
(ИНЭОС РАН).

**Феста Алексей Алексеевич,**

кандидат химических наук, старший преподаватель  
кафедры органической химии факультета физико-  
математических и естественных наук ФГАОУ ВО  
Российского университета дружбы народов им. Патриса  
Лумумбы (РУДН).

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ**

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
науки Федеральный исследовательский центр  
«Казанский научный центр Российской академии наук»  
(ФИЦ КазНЦ РАН).

Защита диссертации состоится «4» июня 2025 г. в 12<sup>30</sup> часов на заседании Диссертационного совета  
24.1.092.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте  
органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

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

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

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

Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
24.1.092.01 ИОХ РАН  
доктор химических наук

Г.А. Газиева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

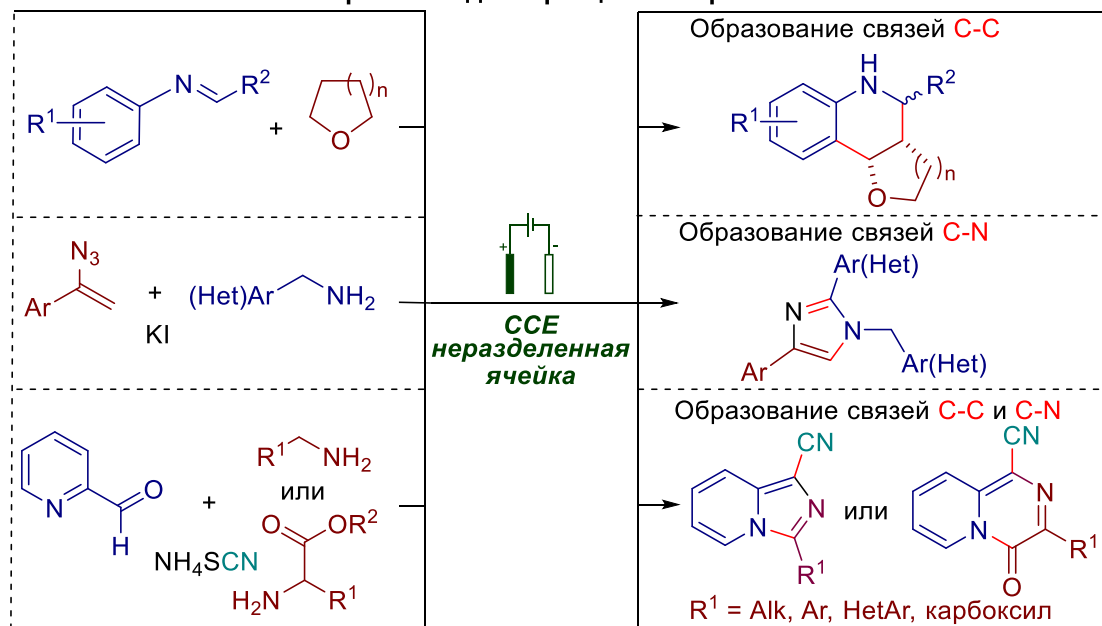
**Актуальность проблемы.** Диссертационная работа посвящена развитию новых подходов к построению гетероциклических систем, основанных на процессах образования связей С-С и С-гетероатом с участием электрического тока.

В последние годы все больше исследований посвящено использованию электрического тока для осуществления редокс-превращений как альтернативе классическим химическим реагентам. Несмотря на значительный прогресс в области синтетической электрохимии, все еще остается нерешенной проблема селективности многостадийных процессов окисления/конденсации при использовании реагентов со множеством  $C(sp^3)$ -Н связей. Возможность образования схожих по реакционной способности интермедиатов может приводить к непредсказуемым направлениям протекания процессов.

Азотсодержащие гетероциклические соединения имеют практическое значение во многих областях современной органической химии. Традиционно, синтез гетероциклических соединений включает в себя использование субстратов, содержащих кратную связь или хорошую уходящую группу. В качестве альтернативной стратегии предлагается использовать исходные соединения с  $C(sp^3)$ -Н связями, способные под действием окислительных систем генерировать реакционноспособные интермедиаты, которые далее вступают в процессы конденсации и циклизации с образованием гетероциклических структур. Таким образом, применение данной концепции позволяет, с одной стороны, использовать более доступные исходные соединения и уменьшить количество синтетических стадий, а с другой - ставит сложные задачи, требующие тонкой настройки реакционной системы в присутствии редокс-активных реагентов и интермедиатов.

Идея настоящей диссертационной работы заключается в создании селективных методов синтеза гетероциклических соединений путем многостадийных процессов, включающих образование связей С-С и С-гетероатом через окислительные процессы с участием электрического тока.

### Процессы окислительного синтеза *N*-гетероциклов с участием электрического тока, открытые в диссертационной работе



**Цель работы.** Поиск и исследование методов синтеза *N*-гетероциклических соединений, включающих образование связей С-С и С-гетероатом с участием электрического тока.

Выражаю огромную благодарность соруководителю к.х.н., с.н.с. Виль Вере Андреевне за поддержку и неоценимую помощь в выполнении диссертационной работы.

### **Научная новизна и практическая значимость работы.**

В работе развивается сложное комплексное направление, охватывающее химию радикальных и ионных частиц, реакции в растворе и на поверхности, процессы с участием электрического тока и редокс-активных органических соединений в синтезе гетероциклических соединений.

Предложен электрохимический метод синтеза производных тетрагидрохинолина из иминов и циклических простых эфиров путем формального окислительного аза-[4+2]-циклоприсоединения. Было показано, что циклические простые эфиры, которые ранее рассматривались, главным образом, как среда для проведения реакций, в процессе электролиза генерируют эфиры енолов, эффективные диенофилы.

Реализовано селективное присоединение простых эфиров к иминам с образованием  $\beta$ -аминоэфиров под действием *трет*-бутилгидропероксида. Несмотря на то, что в присутствии большого избытка сильного окислителя, как исходные реагенты, так и конечные продукты склонны к окислению, в обнаруженной реакции селективно образуются продукты присоединения.

Предложен электрохимический метод синтеза производных имидазола из винилазидов и бензиламинов с использованием йодида калия в качестве электролита и медиатора. Несмотря на возможное катодное восстановление промежуточных интермедиатов, содержащих C=N связь, целевые имидазолы были получены с хорошими выходами.

Впервые продемонстрирована возможность применения системы  $\text{NH}_4\text{SCN}$ /электрический ток для введения нитрильной группы в гетероциклический фрагмент. На основе этой находки был разработан электрохимический метод синтеза 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридинов из пиридин-2-карбоксальдегидов, аминов и  $\text{NH}_4\text{SCN}$ .

Открыт подход к сборке имидазо[1,5-*a*]пиридинового каркаса с введением карбоксильной и нитрильной группы при использовании пиридин-2-карбоксальдегидов и эфиров глицина в качестве исходных субстратов, а также  $\text{NH}_4\text{SCN}$  как источника циано-фрагмента под действием электрического тока. Показано, что выбор исходного  $\alpha$ -аминоэфира влияет на тип образующегося гетероциклического соединения. Так, применение эфиров глицина приводит исключительно к образованию 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилатов, а алкил- или арилзамещенных  $\alpha$ -аминоэфиров - к двум типам гетероциклических систем: 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазин-1-карбонитрилам и 3-алкил- или 3-арилимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилам.

Синтезированные тетрагидрохинолины, имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилы и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазин-1-карбонитрилы показали высокую фунгицидную активность по отношению к некоторым классам фитопатогенных грибов, наносящих ущерб сельскому хозяйству и растениеводству. Результаты исследований показали, что синтезированные соединения обладают потенциалом для дальнейшего их изучения в качестве средств защиты растений.

**Публикации.** По результатам проведенных исследований опубликовано 6 статей в ведущих международных журналах, 1 патент и 10 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

**Апробация работы.** WSOC 2020 (Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней, МГУ, Красновидово, 2020), XXVII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2020» (МГУ, Москва, 2020), WSOC 2021 (Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней, МГУ, Сочи, 2021), IX Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2021), Первая всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии MEDCHEMSCHOOL-2021 (Новосибирск, 2021), I Всероссийская конференция «Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты» (ИОХ РАН, Москва, 2021), III Всероссийская конференция «Органические радикалы и органическая

электрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты» (ИОХ РАН, Москва, 2023), IV Школа молодых ученых с международным участием. Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации (РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, 2024)

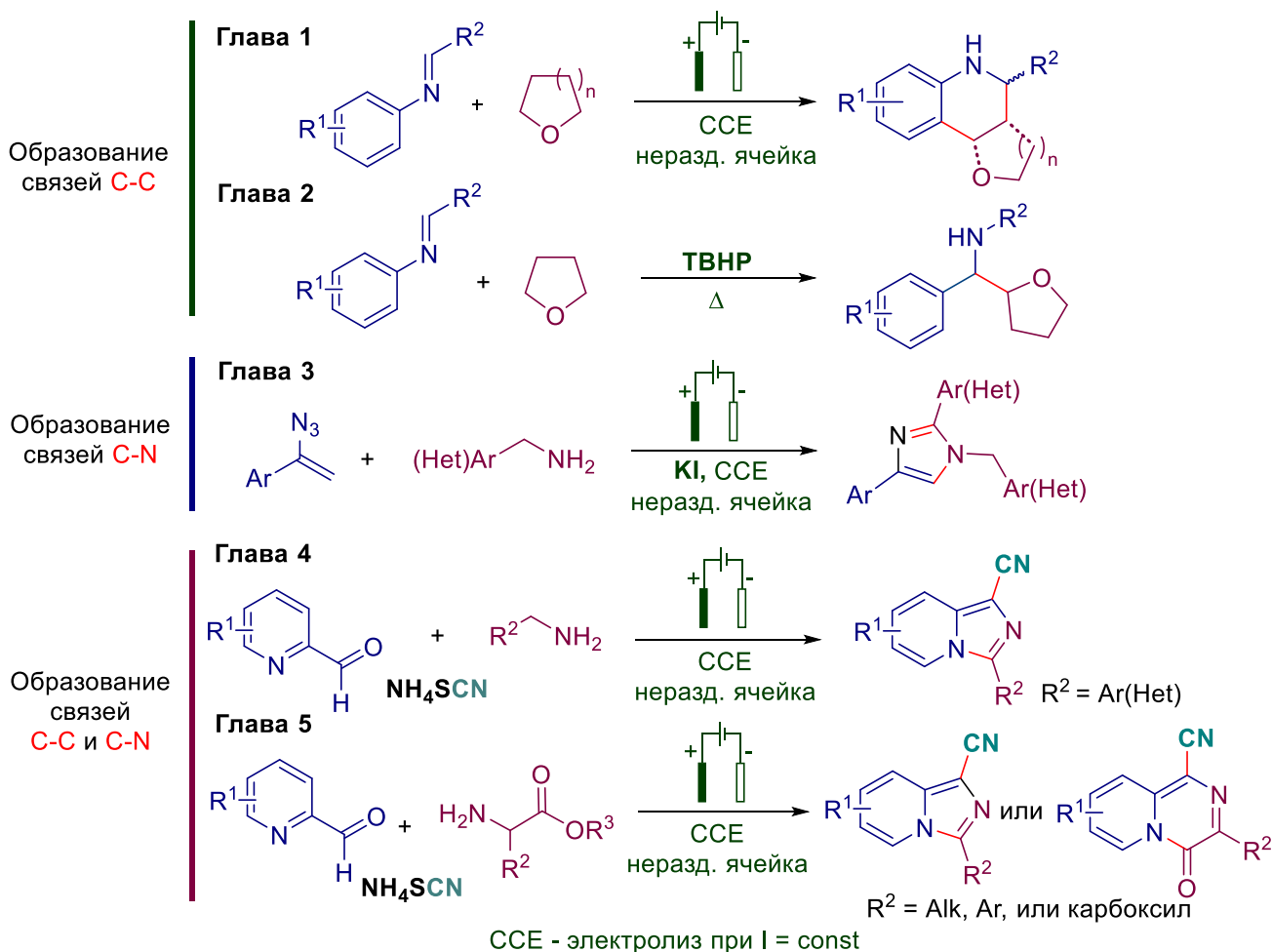
**Структура и объем работы.** Материал диссертации изложен на 271 странице и состоит из введения, обзора литературы «Простые эфиры как строительные блоки для синтеза и модификации *N*-гетероциклов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список включает 326 источников.

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю чл.-корр. РАН, д.х.н. Терентьеву Александру Олеговичу и соруководителю диссертационной работы с.н.с, к.х.н. Виль Вере Андреевне за предоставленную интересную тему работы, за неоценимую помощь и поддержку по ходу выполнения работы, за создание условий для самостоятельного научного творчества.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Содержание диссертационной работы представлено в пяти главах (Схема 1). В главе 1 представлен электрохимический метод синтеза замещенных тетрагидрохинолинов из иминов и простых эфиров. Во второй главе обсуждается разработанный метод селективного радикального присоединения простых эфиров к имидам с образованием  $\beta$ -аминоэфиров. Глава 3 посвящена методу синтеза имидазолов из винилазидов и бензиламинов под действием электрического тока. Впервые предложенное использование системы  $\text{NH}_4\text{SCN}$ /электрический ток для синтеза CN-функционализированных имидазо[1,5-*a*]пиридиновых и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразиновых каркасов представлено в главах 4 и 5.

Схема 1 Общий план диссертационной работы

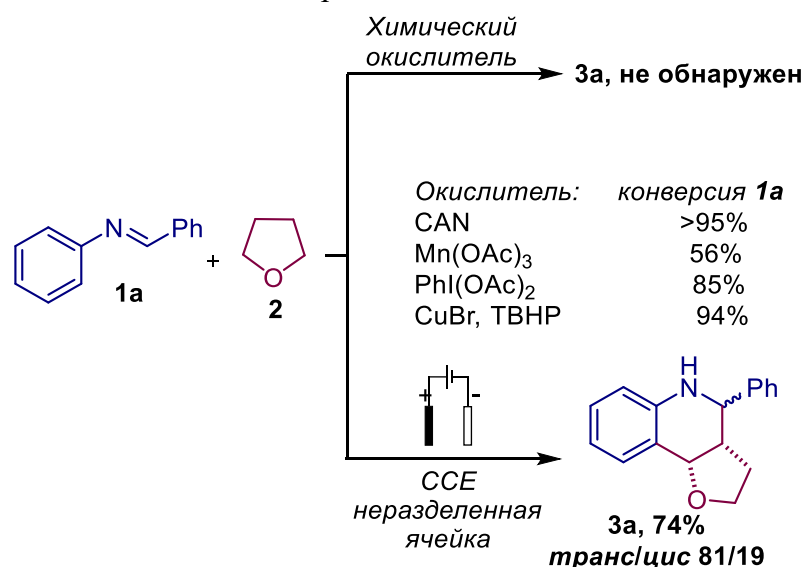


# 1. Электрохимический метод синтеза тетрагидрохинолинов из иминов и простых эфиров

Реакция формального аза-[4+2]-циклоприсоединения ароматических оснований Шиффа (альдиминов) к активированным алкенам, известная в литературе как реакция Поварова, является одним из основных методов получения производных тетрагидрохинолина и хинолина. В последние годы активно развивается направление окислительного аза-[4+2]-циклоприсоединения. Известны методы, в которых происходит образование имиона в присутствии диенофила или образование как имиона, так и диенофила из насыщенных исходных субстратов под действием химических или фотохимических окислительных систем.

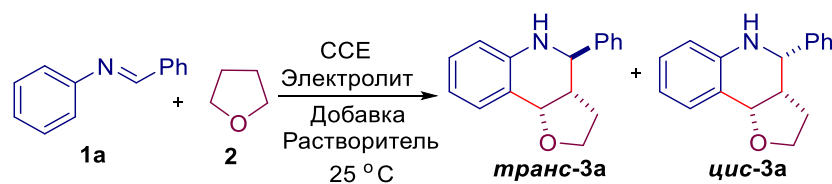
В настоящей работе предложен электрохимический метод синтеза производных тетрагидрохинолина посредством окислительного аза-[4+2]-циклоприсоединения иминов к насыщенным простым эфирам. Отличительной особенностью разработанного метода является то, что под действием электрического тока происходит окисление простых эфиров, которые, как правило, используются в качестве инертных растворителей, в то время как электрохимически лабильные имины не подвергаются побочным процессам на электродах. Следует особо отметить, что использование в этом процессе различных химических окислителей вместо электрического тока, таких как церий (IV) аммоний нитрат, ацетат марганца (III), фенилиодозоацетат или системы CuBr/ТВНР, приводило к высокой конверсии исходного имиона, в то время как продукты циклоприсоединения в реакционной смеси не наблюдались (Схема 1.1).

**Схема 1.1** Сравнение химического и электрохимического подхода к окислительному аза-[4+2]-циклоприсоединению



В качестве модельных субстратов для проведения оптимизации обнаруженного процесса были выбраны бензальанилин **1a** и ТГФ **2** (Таблица 1.1). Было показано, что высокие выходы продуктов **3a** наблюдались и без предварительного синтеза бензальанилина **1a** (Таблица 1, опыты 7, 11 в скобках).

**Таблица 1.1** Оптимизация условий электрохимического синтеза тетрагидрохинолинов **3a** из имина **1a** и ТГФ **2a**



№ опыта	Электролит	Количество пропущенного электричества, F к моль <b>1a</b>	Выход <b>3a</b> % <sup>b)</sup>	соотношение <i>транс/цис</i>
1	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBr	3.0	24	86:14
2	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	3.0	72	85:15
3	LiClO <sub>4</sub>	3.0	44	86:14
4	-	-	нет реакции	-
5 <sup>c)</sup>	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	3.0	21	83:17
6 <sup>d)</sup>	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	3.0	нет реакции	-
7	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	2.0	74 (56)	81:19
8	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	1.0	50	83:17
9 <sup>e)</sup>	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	0	нет реакции	-
10 <sup>f)</sup>	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	2.0	45	81:19
11 <sup>g)</sup>	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	2.0	56 (72)	81:19
12 <sup>h)</sup>	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	2.0	8	82:18
13 <sup>i)</sup>	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	2.0	48	82:18

<sup>a)</sup> Условия проведения реакции: неразделенная электрохимическая ячейка, стеклоглеродный анод (GC) / платиновый катод (Pt) (3 см<sup>2</sup>), постоянный ток 20 мА (плотность тока 6.7 мА/см<sup>2</sup>), **1a** (182.1 мг, 1.0 ммоль, 1.0 экв.), электролит (0.5 ммоль), *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (0.5 ммоль), ТГФ:CH<sub>3</sub>CN (8:2) (10.0 мл), 20-25 °С, <sup>b)</sup> Выходы на выделенный продукт. Выходы продуктов **3a** в скобках указаны для синтеза **3a** из анилина (1.0 ммоль, 1.0 экв.) и бензальдегида (1.0 ммоль, 1.0 экв.); <sup>c)</sup> без *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O; <sup>d)</sup> AcOH вместо *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O; <sup>e)</sup> Без использования электричества; <sup>f)</sup> Постоянный ток 40 мА (плотность тока 13.3 мА/см<sup>2</sup>); <sup>g)</sup> ТГФ:CH<sub>3</sub>CN (5:5); <sup>h)</sup> ТГФ:CH<sub>3</sub>OH (8:2); <sup>i)</sup> GC анод / катод из нержавеющей стали.

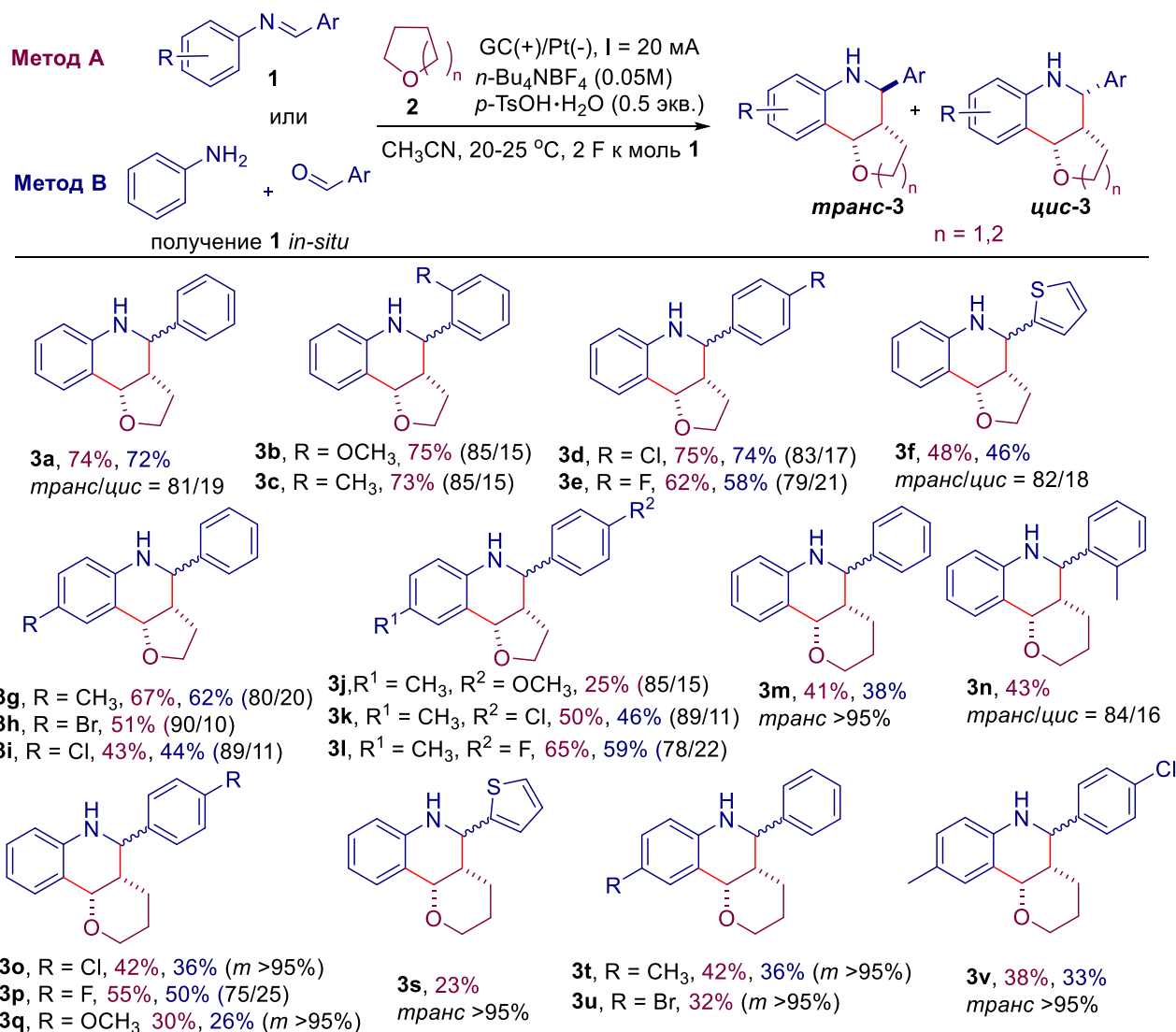
Варьирование различных электролитов (Таблица 1.1, опыты 1-3) показало, что наибольший выход продуктов **3a** (72%) наблюдался при использовании 0,5 экв. *n*-Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> (Таблица 1.1, опыт 2). В отсутствие *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O выход продукта **3a** падал до 21% (Таблица 1.1, опыт 5). Оптимальное количество пропущенного электричества составило 2 F к моль **1a**, плотность тока ( $j \approx 6,7$  мА/см<sup>2</sup>) (Таблица 1.1, опыт 7). Показано, что реакция не протекает без электрического тока (Таблица 1.1, опыт 9). Смесь ТГФ и CH<sub>3</sub>CN в соотношении 8:2 приводила к наилучшему выходу **3a** по сравнению с другими системами (Таблица 1.1, опыты 7, 11, 12).

В оптимальных условиях (Таблица 1.1, опыты 7, 11) была показана применимость разработанного метода к различным имидам и циклическим простым эфирам (Схема 1.2). В реакцию с ТГФ вступали арил- и гетероарилзамещенные имины **1a-l**. Примечательно, что для успешного проведения процесса не обязателен предварительный синтез исходных иминов **1**. Оба метода **A** и **B** приводили к примерно одинаковым выходам соответствующих тетрагидрохинолинов **3**.

Тетрагидропиран (ТГП) также вступал в реакцию электрохимического окислительного [4+2]-циклоприсоединения с различными арил- и гетероарилзамещенными имидами, давая соответствующие продукты **3m-v** с хорошими выходами (Схема 1.2).



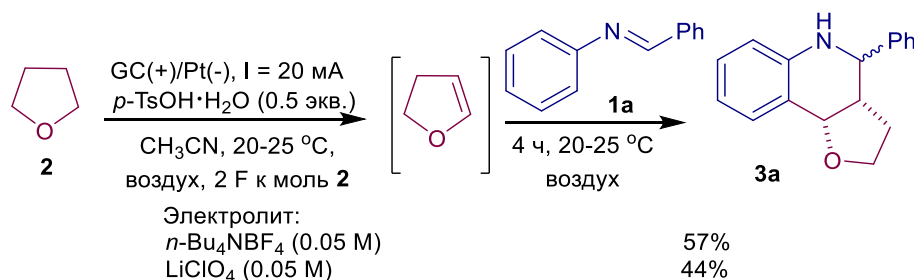
**Схема 1.2** Электрохимический синтез тетрагидрохинолинов **3** из предварительно синтезированных (Метод А) и полученных *in-situ* (Метод В) иминов **1** и простых эфиров **2**



<sup>a)</sup> Условия проведения реакции: **Метод А**: неразделенная электрохимическая ячейка, GC анод / Pt катод (3 см<sup>2</sup>), постоянный ток 20 мА ( $j = 6.7 \text{ мА/см}^2$ ), **1** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), *n*-Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> (0.5 ммоль, 0.5 экв.), *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (0.5 ммоль, 0.5 экв.), ТГФ:CH<sub>3</sub>CN (8:2) (10.0 мл), 20-25 °С, <sup>b)</sup> **Метод В**: неразделенная электрохимическая ячейка, GC анод / Pt катод (3 см<sup>2</sup>), постоянный ток 20 мА ( $j = 6.7 \text{ мА/см}^2$ ), **1** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), *n*-Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> (0.5 ммоль, 0.5 экв.), *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (0.5 ммоль, 0.5 экв.), ТГФ:CH<sub>3</sub>CN (5:5) (10.0 мл), 20-25 °С.

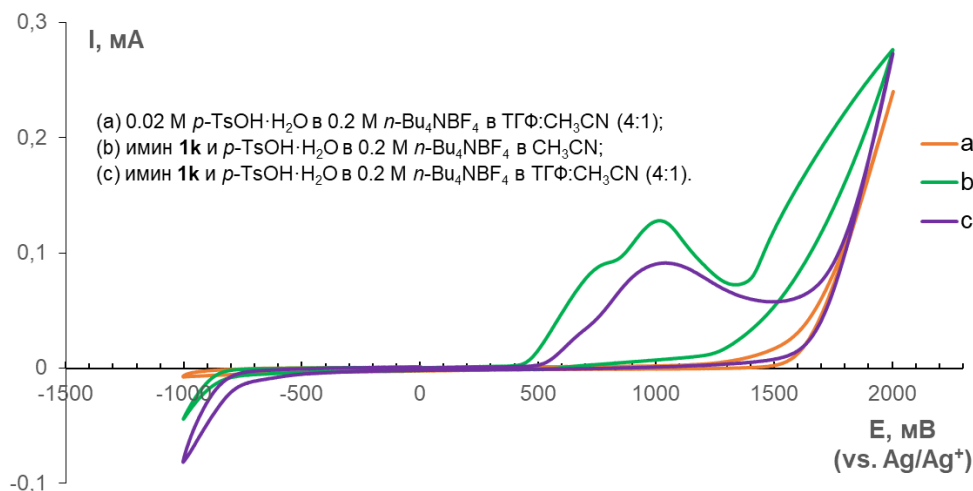
Электролиз ТГФ в оптимизированных условиях с использованием *n*-Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> или LiClO<sub>4</sub> в качестве электролита в течение 160 мин с последующим добавлением имиона **1a** в отсутствие тока привел к образованию стереоизомеров **3a** с выходами 57% и 44% соответственно. Этот результат демонстрирует возможность эфира енола в результате прямого анодного окисления эфира без участия имиона и катиона аммония (Схема 1.3).

**Схема 1.3** Электролиз ТГФ **2** в стандартных условиях с последующим добавлением имиона **1a**



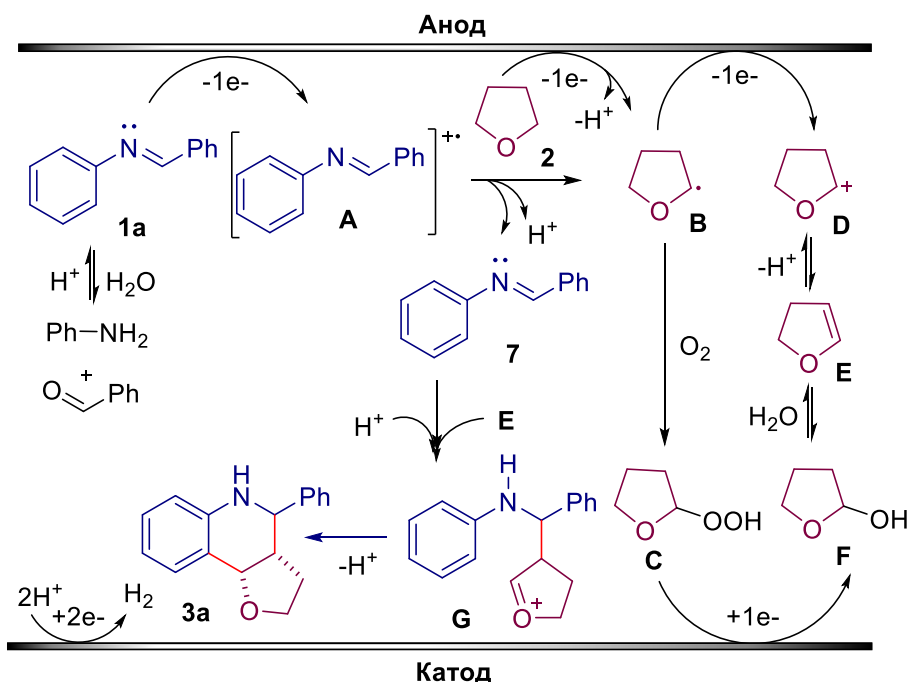
ЦВА-анализ показал более низкий потенциал окисления ими́на по сравнению с ТГФ, что указывает на возможность участия ими́на в целевом процессе окисления (Рисунок 1.1).

**Рисунок 1.1** Вольтамперометрические кривые для растворов на рабочем стеклоуглеродном электроде ( $d = 3$  мм) со скоростью сканирования  $0.1$  В/с при  $20$  °С



На основании проведенных контрольных экспериментов и ЦВА-анализа был предложен механизм реакции, представленный на Схеме 1.4.

**Схема 1.4** Предполагаемый механизм электрохимического синтеза тетрагидрохинолинов **3** из ими́нов **1** и простых эфиров **2**



Прямое анодное окисление ТГФ **2** приводит генерированию С-центрированного радикала **B** или катиона **D**. Кроме того, реакция может начаться с анодного окисления ими́на **1a** с образованием катион-радикала **A**, который далее отрывает атом водорода от эфира **2**, в результате образуются исходный ими́н **1a** и радикал **B**. Радикал **B** подвергается анодному окислению, давая катион **D**. Катион **D** подвергается депротонированию с образованием эфира енола **E**. В присутствии воды нельзя исключить генерирование соответствующего спирта **F**. Также нельзя исключить реакцию радикала **B** с растворенным в реакционной смеси кислородом, приводящую к образованию

пероксидного радикала и далее, после отрыва атома водорода от ТГФ **2**, к гидропероксиду **C**, который восстанавливается на катоде, давая спирт **F**. Катализируемое кислотой взаимодействие эфира енола **E** с имином **1a** приводит к образованию катиона **G**, который подвергается циклизации и депротонированию, образуя целевой тетрагидрохиолин **3a** (Схема 1.4).

Полученные соединения были протестированы на фунгицидную активность по отношению к грибам-патогенам, относящимся к различным таксономическим классам, которые наносят огромный ущерб сельскому хозяйству и растениеводству: *Venturia inaequalis* (*V.i.*) (гриб, вызывающий паршу яблони), *Rhizoctonia solani* (*R.s.*) (вызывает резоктониоз картофеля), *Fusarium oxysporum* (*F.o.*) (вызывает загнивание корней и увядание люцерны, гороха, сои, пшеницы, огурцов, поражает сосудистую систему томатов), *Fusarium moniliforme* (*F.m.*) (вызывает фузариоз початков кукурузы), *Bipolaris sorokiniana* (*B.s.*) (вызывает корневую гниль пшеницы, ячменя, ржи, овса) и *Sclerotinia sclerotiorum* (*S.s.*) (возбудитель белой гнили подсолнечника). В качестве эталонного соединения использовали коммерчески доступный фунгицид Триадимефон (Таблица 1.2).

Результаты, приведенные в Таблице 1.2, показывают, что большинство синтезированных тетрагидрохиолинов **3** являются более сильными фунгицидами по сравнению с Триадимефоном против *V.i.*, *R.s.* и *B.s.*

**Таблица 1.2.** Ингибирование роста мицелия патогенных грибов тетрагидрохиолинами **3**<sup>[a]</sup>

№	Соединение	Ингибирование роста мицелия, % (C = 30 мг/л)					
		<i>V. i.</i>	<i>R. s.</i>	<i>F. o.</i>	<i>F. m.</i>	<i>B. s.</i>	<i>S. s.</i>
1	<i>транс-3a</i>	<b>46</b>	<b>95</b>	30	57	<b>50</b>	19
2	<i>цис-3a</i>	<b>71</b>	<b>100</b>	44	59	<b>69</b>	31
3	<i>транс-3e</i>	<b>51</b>	<b>96</b>	51	59	<b>45</b>	21
4	<i>цис-3e</i>	<b>61</b>	<b>100</b>	38	56	<b>49</b>	23
5	<i>цис-3f</i>	<b>81</b>	<b>100</b>	71	81	<b>56</b>	23
6	<i>транс-3j</i>	<b>74</b>	<b>64</b>	44	54	<b>66</b>	<b>72</b>
7	<i>транс-3m</i>	<b>46</b>	<b>89</b>	45	61	<b>66</b>	34
8	<i>транс-3n</i>	<b>56</b>	<b>65</b>	37	50	<b>67</b>	35
9	<i>транс-3o</i>	40	<b>78</b>	31	52	<b>70</b>	31
10	<i>транс-3p</i>	<b>48</b>	<b>96</b>	40	55	<b>59</b>	27
11	<i>цис-3p</i>	<b>53</b>	<b>68</b>	26	63	32	17
12	<i>транс-3s</i>	<b>80</b>	<b>81</b>	30	52	<b>62</b>	25
13	<i>транс-3u</i>	<b>42</b>	<b>57</b>	23	46	<b>55</b>	28
14	<i>транс-3v</i>	32	<b>51</b>	23	42	<b>58</b>	22
15	<i>транс-3q</i>	<b>44</b>	<b>63</b>	33	43	<b>59</b>	25
16	триадимефон	41	43	77	87	44	61

<sup>[a]</sup> Значения, выделенные жирным шрифтом, указывают на активность, превосходящую активность триадимефона.

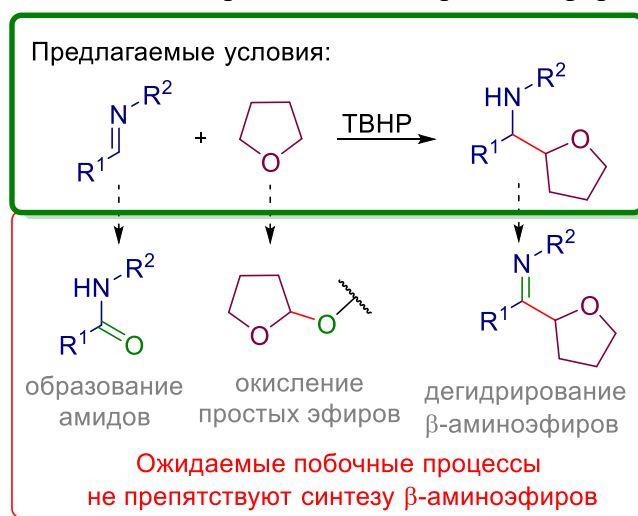
## 2. Присоединение простых эфиров к имидам под действием *трет*-бутилгидропероксида

Присоединение свободных радикалов к субстратам с кратными связями является одним из эффективных методов для построения новых связей углерод-углерод и углерод-гетероатом. В литературе достаточно подробно изучено радикальное присоединение к ненасыщенным углерод-углеродным связям. Наиболее сложную синтетическую задачу представляет присоединение радикальных частиц к C=N связи иминов, поскольку данный процесс осложняется наличием

нескольких факторов: 1) в образовавшемся аминильном радикале отсутствует стабилизация соседним гетероатомом, в отличие от N-центрированных радикалов, образованных из оксимов или гидразонов; 2) имины легко гидролизуются, а в присутствии сильного основания подвергаются аза-енолизации, которая происходит за счёт наличия подвижного протона в  $\alpha$ -положении имина.

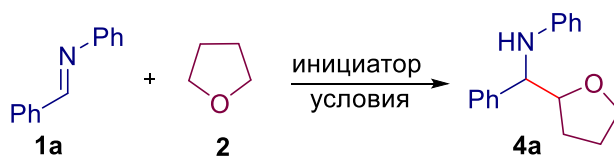
В настоящей работе предложен и реализован метод селективного радикального присоединения простых эфиров к имидам с образованием  $\beta$ -аминоэфиров. Обнаружено, что наибольшие выходы продуктов присоединения наблюдаются при использовании *трет*-бутилгидропероксида (ТВНП) в качестве инициатора. Отличительной особенностью данной реакции является впечатляющая селективность образования продуктов присоединения в присутствии большого избытка сильного окислителя, несмотря на то, что как исходные реагенты, так и конечные продукты склонны к окислению (Схема 2.1).

**Схема 2.1** Радикальное присоединение простых эфиров к имидам



Оптимизация условий реакции была проведена на примере взаимодействия ТГФ (**2**) с бензальанилином (**1a**). Было изучено влияние природы инициатора, добавок, температуры и времени реакции на выход  $\beta$ -аминоэфира **4a** (Таблица 2.1).

**Таблица 2.1** Оптимизация условий синтеза  $\beta$ -аминоэфира **4a**.



№ эксп.	Инициатор (экв.)	Добавка (экв.)	Условия реакции	Конверсия <b>1a</b> , %	Выход <b>4a</b> , %	Соотн. диаст. <sup>c</sup>
1	ТВНП <sup>b</sup> (0.1)	-	120 °С / 3 ч	13	6	52:48
2	ТВНП <sup>b</sup> (2.0)	-	120 °С / 3 ч	92	81	52:48
3	ТВНП <sup>b</sup> (4.0)	-	120 °С / 3 ч	>95	91	52:48
4	ТВНП <sup>b</sup> (6.0)	-	120 °С / 3 ч	>95	89	52:48
5	ТВНП (70% водн.) (4.0)	-	120 °С / 3 ч	>95	30	52:48
6	ТВНП <sup>b</sup> (4.0)	-	80 °С / 3 ч	40	20	52:48
7	ВРО (4.0)	-	120 °С / 3ч	>95	0	-
8	ДТВР (4.0)	-	120 °С / 3 ч	58	53	51:49
9	ТВНП <sup>b</sup> (4.0)	CoSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O (0.1)	20 °С / 3 ч	40	30	53:47

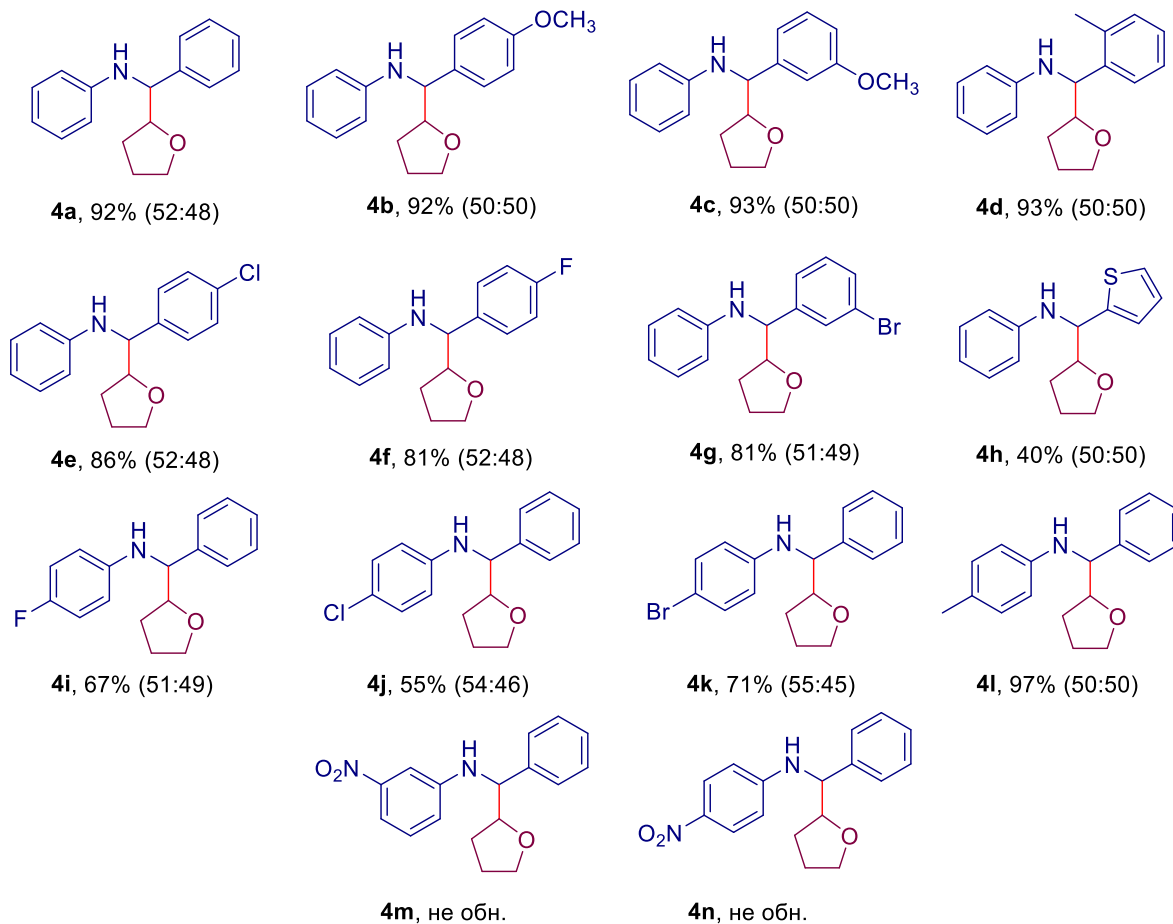
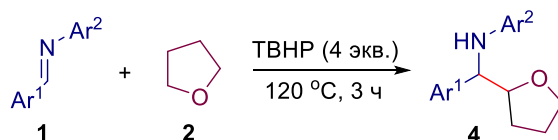
10	ТВНР <sup>b</sup> (4.0)	Mn(OAc) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O (0.1)	20 °С / 3 ч	76	50	52:48
11	ТВНР <sup>b</sup> (4.0)	FeCl <sub>3</sub> (0.1)	20 °С / 3 ч	>95	0	-

<sup>a</sup>Общая методика реакции: Инициатор (0.1-6.0 ммоль, 0.1-6.0 экв.) и добавку (0.1 экв.) добавляли к раствору бензальанилина (**1a**) (181.2 мг, 1.0 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20-120 °С в течение 1-5 часов. <sup>b</sup> 5.0 М раствор ТВНР в декане. <sup>c</sup> Соотн. диаст. (менее полярный / более полярный).

Наибольший выход продукта **4a** наблюдался при температуре 120 °С. При использовании солей металлов переменной валентности в качестве инициаторов распада ТВНР (Таблица 2.1, опыты 9-11) выход целевого продукта **4a** не превышал 50 %. Основными побочными продуктами в опытах 7 и 11, которые отличались от других экспериментов низким выходом продукта **4a** и высокой конверсией **1a**, были бензальдегид и бензойная кислота.

В качестве исходных соединений были опробованы различные арил- и гетероарилзамещенные имины **1a-l** с электронодонорными и электроноакцепторными группами в арильном фрагменте Ar<sup>1</sup>. В оптимальных условиях были синтезированы β-аминоэфир **4a-l** с высокими выходами (Схема 2.2).

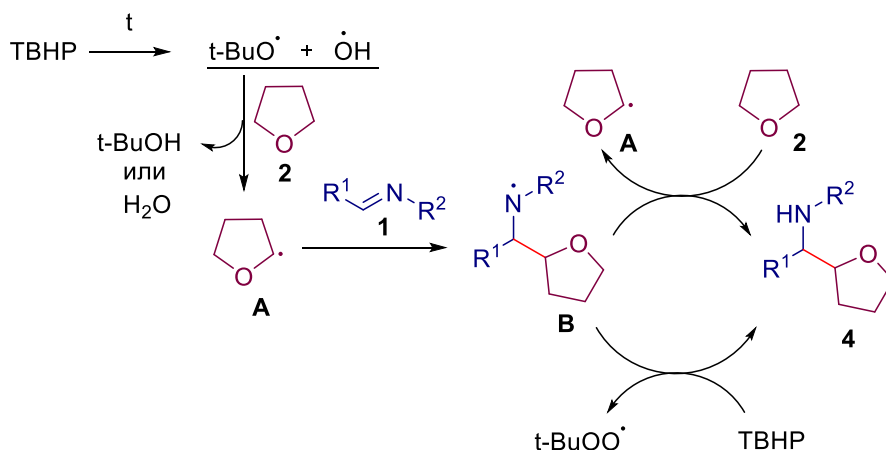
### Схема 2.2 Синтез β-аминоэфиров **4** из иминов **1** и ТГФ **2**



<sup>a</sup>Общая методика реакции: 5.0 М раствор ТВНР в декане (800 мкл, 4.0 ммоль, 4.0 экв.) добавляли к раствору имина **1** (1.0 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 3 часов. Соотн. диаст. (менее полярный / более полярный).

Принимая во внимание уже опубликованные работы, а также основываясь на результатах экспериментальных данных, мы предположили, что присоединение ТГФ к иминам происходит по радикальному механизму (Схема 2.3). При воздействии высокой температуры происходит гомолитический распад ТВНР с генерированием *трет*-бутоксильного и гидроксильного радикалов, которые отрывают атом водорода от ТГФ **2** с образованием интермедиата **A**. Присоединение радикала **A** к атому углерода C=N связи имина приводит к образованию аминильного радикала **B**. Далее, радикал **B** отрывает атом водорода от ТГФ **2** или от ТВНР, при этом образуется продукт **4**, а также происходит развитие цепного процесса.

Схема 2.3 Предполагаемый механизм реакции.



### 3. Синтез имидазолов из винилазидов и бензиламинов под действием электрического тока

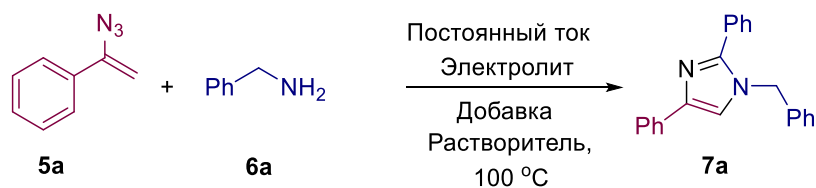
К настоящему времени существуют различные методы получения производных имидазола, в том числе основанные на окислительных процессах. Однако в литературе описано всего несколько примеров синтеза имидазолов путем образования связи C-N в условиях электрохимического окисления. В диссертационной работе осуществлен синтез 1,2,4-тризамещенных имидазолов из винилазидов и бензиламинов под действием электрического тока. Важно отметить, что в ходе реакции образуются различные ненасыщенные интермедиаты, содержащие C=N связь, которые не подвергаются катодному восстановлению, а вступают в последующие процессы окисления и внутримолекулярной циклизации (Схема 3.1).

Схема 3.1 Синтез имидазолов из винилазидов и бензиламинов под действием тока



Оптимизацию условий реакции проводили, используя (1-азидовинил)бензол **5a** и бензиламин **6a** в качестве модельных субстратов (Таблица 3.1). Оптимальным оказалось использование KI в качестве электролита, 2 экв. *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O, ДМФА в качестве растворителя, оптимальная температура реакции – 70 °С (Таблица 3.1, опыт 13). Выход имидазола **7a** составил 61%.

**Таблица 3.1** Оптимизация условий электрохимического синтеза имидазола **7a** из винилазида **5a** и амина **6a**



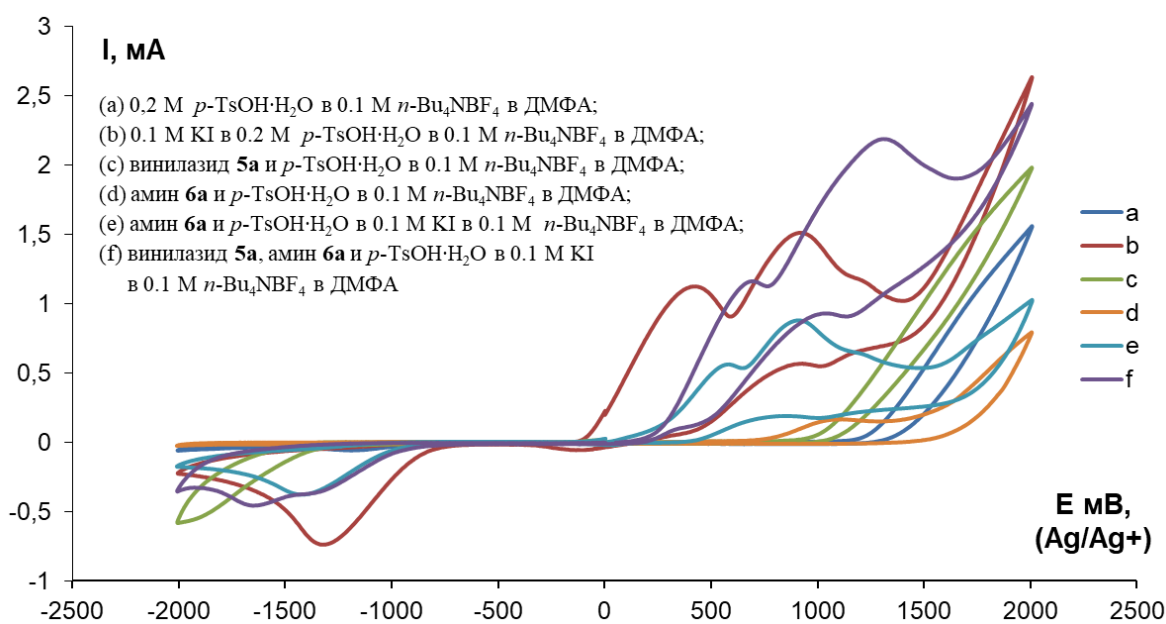
№ опыта	Электролит	Добавка (экв.)	Растворитель	Количество пропущенного электричества, F к моль <b>5a</b>	Плотность тока, mA/cm <sup>2</sup>	Выход <b>7a</b> , %
1	KI (1.0)	-	DMF	4.0	10.0	37
2	LiClO <sub>4</sub> (1.0)	-	DMF	4.0	10.0	22
3	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O (2.0)	DMF	4.0	10.0	48
4	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O (2.0)	DMF	4.0	20.0	39
5	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O (2.0)	DMF	6.0	20.0	55
6	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O (2.0)	DMF	-	-	7
7	KI (1.0)	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (2.0)	DMF	6.0	20.0	-
8	KI (1.0)	Amberlyst-15 (2.0)	DMF	6.0	20.0	46
9 <sup>b</sup>	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O (2.0)	DMF	6.0	20.0	34
10 <sup>c</sup>	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O (2.0)	DMF	6.0	20.0	22
11	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O (2.0)	DMSO	6.0	20.0	34
12	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O (2.0) <i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> (1.0)	PhCl	6.0	20.0	18
13 <sup>d</sup>	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O (2.0)	DMF	6.0	20.0	61
14 <sup>e</sup>	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O (2.0)	DMF	6.0	20.0	31

<sup>a</sup> **Общая методика реакции:** Неразделенная ячейка., GC анод / Pt катод (3 см<sup>2</sup>), постоянный ток, **5a** (1.0 ммоль, 145.2 мг), **6a** (2.0 ммоль, 214.4 мг), растворитель (10.0 мл), 100 °C, атмосфера воздуха. <sup>b</sup> GC анод/катод из нержавеющей стали (3 см<sup>2</sup>), <sup>c</sup> Pt анод и катод (3 см<sup>2</sup>), <sup>d</sup> 70 °C, <sup>e</sup> 50 °C.

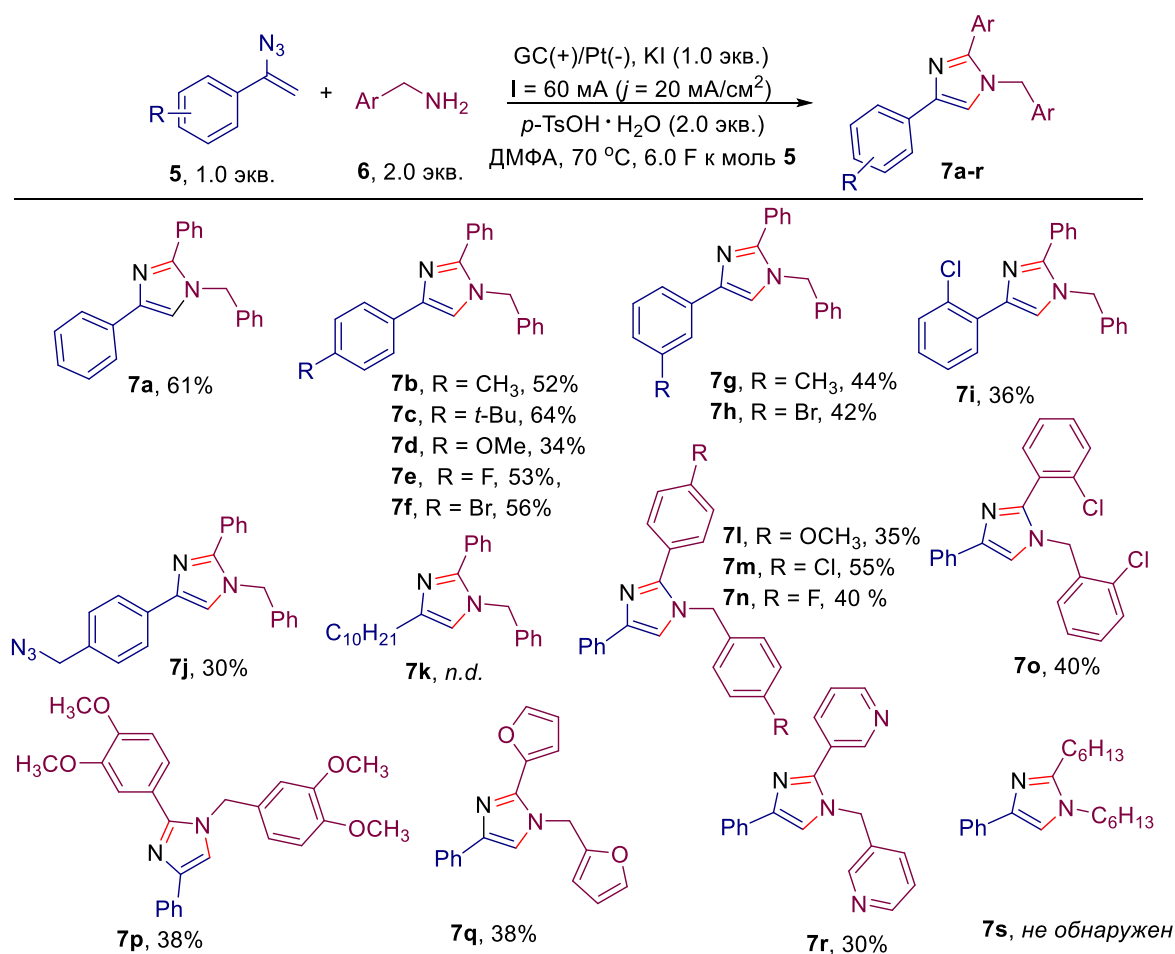
В оптимизированных условиях был получен широкий ряд имидазолов **7a-g** из различных ароматических винилазидов **5**, арил- и гетероарил-аминов **6** с выходом от 30 до 64% (Схема 3.2).

Для изучения окислительно-восстановительных потенциалов исходных субстратов использовали циклическую вольтамперометрию (CV) (Рисунок 3.1). В смеси DMF и *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O не наблюдалось пика анодного окисления при потенциале ниже 1.4 В (Рисунок 3.1, кривая a). Раствор KI продемонстрировал две обратимые анодные волны при 0.4 В и 0.9 В в присутствии кислоты, что соответствует образованию трийодид аниона (I<sub>3</sub><sup>-</sup>) и йода (I<sub>2</sub>) (Рисунок 3.1, кривая b). При потенциале выше 1.0 В для винилазида **5a** и *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O наблюдалась широкая волна (Рисунок 3.1, кривая c). Смесь из бензиламина **6a** и *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O показывала лишь низкоинтенсивный пик окисления при потенциале ниже 1.5 В (Рисунок 3.1, кривая d). Добавление смеси бензиламина **6a** и *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O к KI приводило к снижению пиков окисления и восстановления KI (Рисунок 3.1, кривые b, d, e). Смесь винилазида **5a**, бензиламина **6a**, KI и *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (Рисунок 3.1, кривые e, f) продемонстрировала повышенные пики окисления, что может указывать на окисление продуктов реакции винилазида **5a** с электрохимически генерированными промежуточными интермедиатами, полученными из бензиламина **6a**, KI и *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O.

**Рисунок 3.1** Вольтамперометрические кривые для растворов на рабочем стеклоуглеродном электроде ( $d = 3$  мм) со скоростью сканирования  $0.1$  В/с при  $20$  °С



**Схема 3.2** Структура и выход продуктов электрохимической циклизации **7a-r**

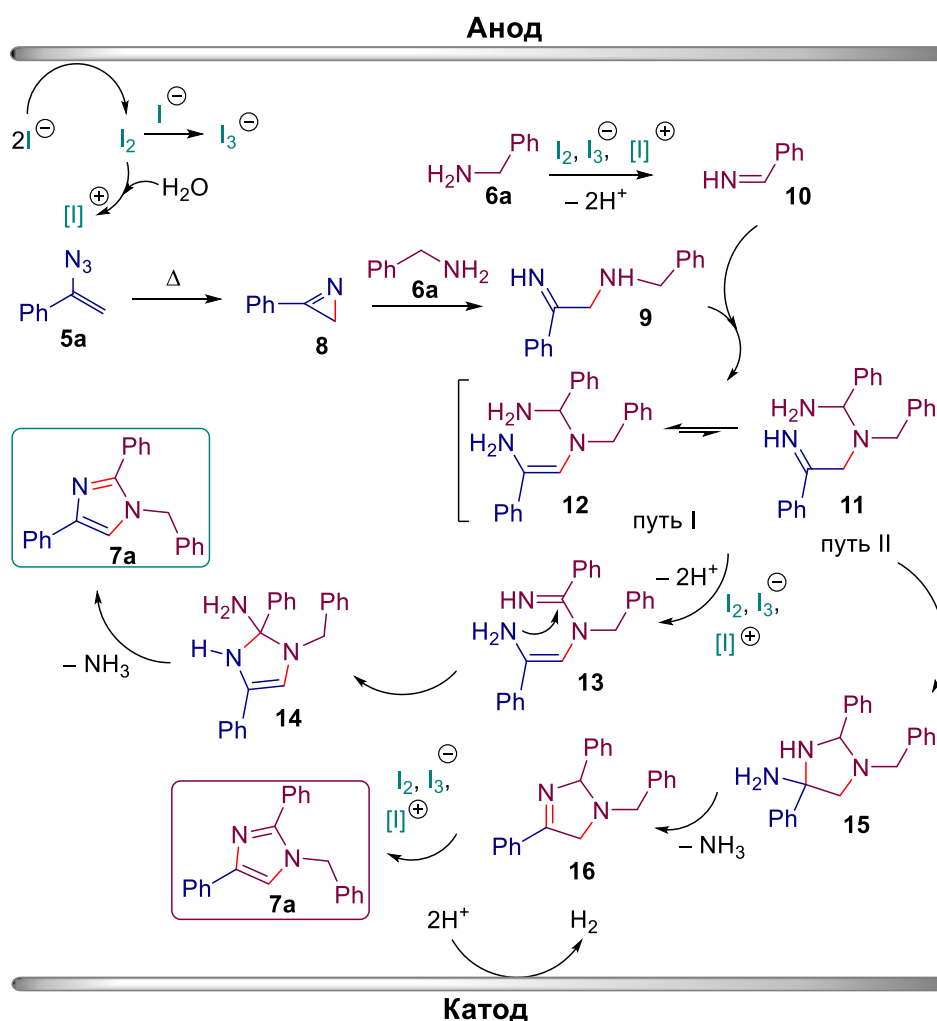


**Условия проведения реакции:** неразделенная ячейка, GC / Pt ( $3 \text{ см}^2$ ), постоянный ток, **5** ( $1.0$  ммоль,  $1.0$  экв.), **6** ( $2.0$  ммоль,  $2.0$  экв.),  $p$ -TsOH·H<sub>2</sub>O ( $2.0$  ммоль,  $2.0$  экв.), KI ( $1.0$  ммоль,  $1$  экв.), ДМФА ( $10.0$  мл),  $70$  °С,  $60$  мА ( $j_{\text{анод}} = 20.0 \text{ mA/cm}^2$ ),  $6$  F к моль **5**, атмосфера воздуха.



На основании полученных данных и анализа литературы был предложен механизм электрохимической циклизации 1,2,4-тризамещенных имидазолов **7** (Схема 3.3). Начальная стадия процесса – анодное окисление йодид-аниона, в результате которого происходит образование молекулярного йода. Образовавшийся  $I_2$  может прореагировать с  $I^-$ , давая  $I_3^-$ , либо со следами воды, с генерированием электрофильных частиц йода. Далее молекулярный йод окисляет амин **6a** до имина **10**. В результате термического разложения винилазид **5a** превращается в *2H*-азириин **8**. Нуклеофильная атака исходного амина **6a** на *2H*-азириин **8** приводит к промежуточному интермедиату **9**. Далее, интермедиат **9** реагирует с имином **10** с образованием интермедиата **11**, который в результате имин-енаминовой таутомеризации может превратиться в промежуточную частицу **12**. Именно по причине возможного существования двух таутомеров в условиях реакции возможны два пути циклизации. Первый маршрут включает окисление интермедиата **12** в промежуточное соединение **13**, последующую внутримолекулярную циклизацию в интермедиат **14** и элиминирование аммиака с получением целевого имидазола **7a**. Согласно второму маршруту интермедиат **11** циклизуется в имидазолидин **15**, который в результате элиминирования аммиака дает интермедиат **16**. Последующее окисление **16** приводит к образованию имидазола **7a**.

**Схема 3.3** Предполагаемый механизм электрохимического синтеза имидазолов **7** из винилазидов **5** и бензиламинов **6**



#### 4. Электрохимический синтез CN-функционализированных имидазо[1,5-*a*]пиридинов из пиридин-2-карбоксальдегидов и аминов с использованием $\text{NH}_4\text{SCN}$ в качестве цианирующего агента

Нитрильная группа является одним из универсальных синтонов в органической химии. На сегодняшний день разработано огромное количество методов цианирования. Наиболее распространенными цианирующими агентами является синильная кислота и ее соли. Однако, из-за их высокой токсичности были разработаны методы, в которых в качестве источника нитрильной группы выступают различные органические субстраты (например,  $\text{TsCN}$ ), а также комбинированные источники  $[\text{CN}]$  (например,  $\text{NH}_4\text{I-DMF}$ ).

Из литературы известно, что неорганические тиоцианаты могут генерировать цианид-анион под действием различных окислительных систем. Несмотря на это, идея использовать процесс генерации  $\text{CN}^-$  из  $\text{SCN}^-$ -аниона в органическом синтезе до настоящего исследования была реализована лишь в нескольких работах. Примечательно, что практически во всех этих методах используются химические и фотохимические окислительные системы. В диссертационной работе было установлено, что электрический ток может использоваться для *in-situ* генерирования цианид-аниона путем окисления неорганических тиоцианатов и синтеза CN-функционализированных соединений из субстратов с  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  фрагментами.

Разработанная концепция была применена для сборки 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридинов, которые могут выступать в качестве строительных блоков в различных областях химии. Ключевой особенностью обнаруженной реакции является то, что анодное окисление приводит к двум различным процессам: 1) генерированию цианирующего реагента из неорганического тиоцианата и 2) образованию имидазо[1,5-*a*]пиридинового каркаса в результате каскадного процесса окисления/циклизации. В результате был разработан эффективный трехкомпонентный электрохимический синтез 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридинов из пиридин-2-карбоксальдегидов, аминов и тиоцианата аммония в качестве источника  $[\text{CN}]$ . Полученный результат оказался неожиданным, поскольку  $\text{NH}_4\text{SCN}$  является широко известным реагентом для электрохимического тиоцианирования. Кроме того, известно, что электролиз имидазо[1,5-*a*]пиридинов с  $\text{NH}_4\text{SCN}$  приводит к образованию тиоциано-производных имидазопиридина.

На начальном этапе было оценено влияние количества воды в реакционной смеси на выход продуктов циклизации. В случае предварительно синтезированного имидазо[1,5-*a*]пиридина **A** при добавлении к смеси 1 экв.  $\text{H}_2\text{O}$  выход **18a** составил 45% (Схема 4.1, а). Добавление 1 экв. воды в раствор альдегида **17a** и амина **6a**, которые при взаимодействии образуют воду *in-situ*, увеличило выход имидазопиридина **18a** до 63% (Схема 4.1, б). Эти результаты указывают на ключевую роль воды в данном процессе, которая, вероятно, способствует стадии генерирования цианирующего агента (Схема 4.1, в).

Для более глубокого понимания процесса была проведена оптимизация условий реакции на примере взаимодействия пиридин-2-карбоксальдегида **17a**, бензиламина **6a** и различных неорганических тиоцианатов в качестве источников циано-группы (Таблица 4.1). Помимо основного продукта **18a**, во всех опытах с выходами от 5 до 20% были обнаружены побочные продукты: 1-циано-3-(пиридин-2-ил)имидазо[1,5-*a*]пиридин **18i** и 2-(бензиламино)-2-фенилацетонитрил **19** (в т.ч. опыт 7, 15% и 15% соответственно).

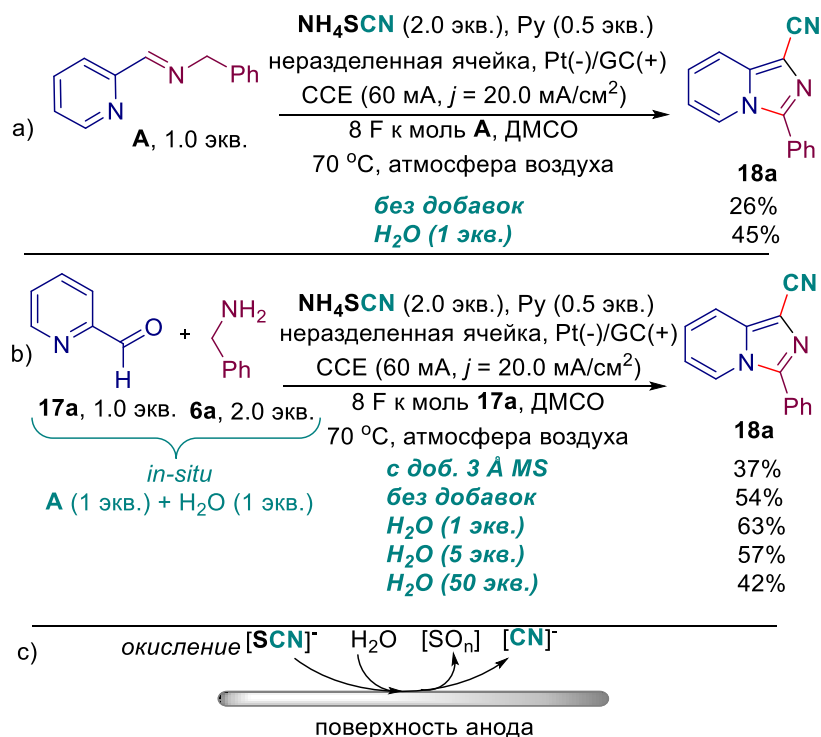
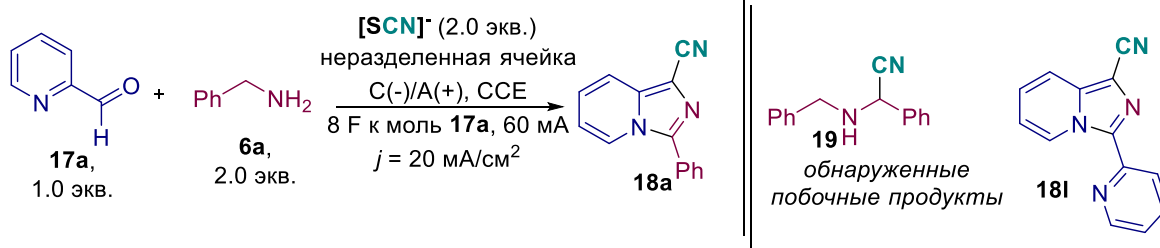
Схема 4.1 Влияние H<sub>2</sub>O на электрохимическое цианирование/циклизацию

Таблица 4.1 Оптимизация условий электрохимического цианирования/циклизации

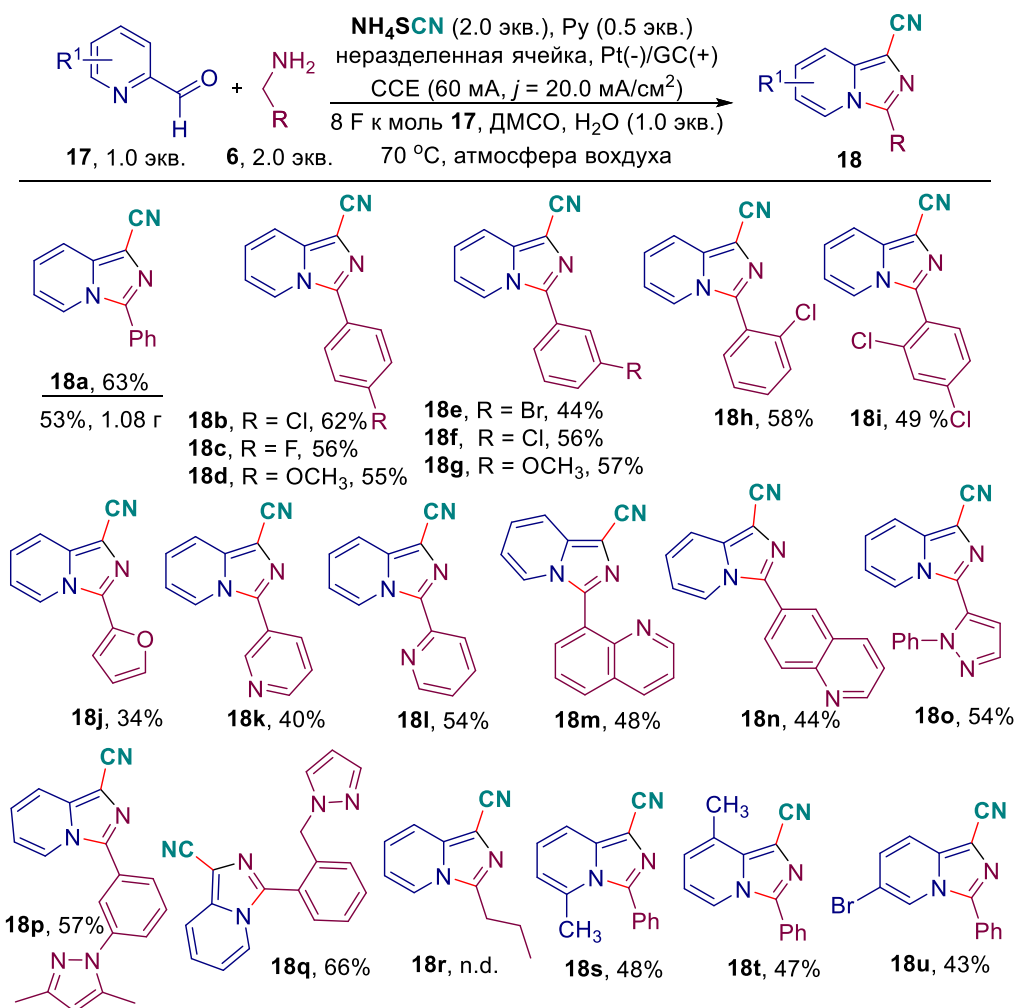


№ опыта	Тиоцианат	Катод/Анод	Добавка (экв.)	Растворитель	Выход 18a, %
1	NaSCN	Pt/GC	H <sub>2</sub> O (1)	DMCO	13
2	KSCN	Pt/GC	H <sub>2</sub> O (1)	DMCO	10
3	NH <sub>4</sub> SCN	Pt/GC	H <sub>2</sub> O (1)	DMCO	55
4	NH <sub>4</sub> SCN	Pt/GC	H <sub>2</sub> O (1), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	DMCO	9
5	NH <sub>4</sub> SCN	Pt/GC	H <sub>2</sub> O (1), DBU (1)	DMCO	42
6	NH <sub>4</sub> SCN	Pt/GC	H <sub>2</sub> O (1), Py (1)	DMCO	63
7	NH <sub>4</sub> SCN	Pt/GC	H <sub>2</sub> O (1), Py (0.5)	DMCO	63
8	NH <sub>4</sub> SCN	Pt/GC	H <sub>2</sub> O (1), Py (0.5)	CH <sub>3</sub> CN	23
9	NH <sub>4</sub> SCN	Pt/GC	H <sub>2</sub> O (1), Py (0.5)	DMFA	26
10 <sup>b</sup>	NH <sub>4</sub> SCN	Pt/GC	H <sub>2</sub> O (1), Py (0.5)	PhCl	следы
11	NH <sub>4</sub> SCN	Pt/GC	H <sub>2</sub> O (1), Py (0.5)	<i>n</i> -BuOH	27
12 <sup>c</sup>	NH <sub>4</sub> SCN	Pt/GC	H <sub>2</sub> O (1), Py (0.5)	DMCO	-
13	NH <sub>4</sub> SCN	Pt/Pt	H <sub>2</sub> O (1), Py (0.5)	DMCO	61
14	NH <sub>4</sub> SCN	Pt/C	H <sub>2</sub> O (1), Py (0.5)	DMCO	49
15	NH <sub>4</sub> SCN	Ni/GC	H <sub>2</sub> O (1), Py (0.5)	DMCO	43
16	NH <sub>4</sub> SCN	Cu/GC	H <sub>2</sub> O (1), Py (0.5)	DMCO	27
17	NH <sub>4</sub> SCN	Нерж. ст./GC	H <sub>2</sub> O (1), Py (0.5)	DMCO	53
18 <sup>d</sup>	NH <sub>4</sub> SCN	Pt/GC	H <sub>2</sub> O (1), Py (0.5)	DMCO	48

<sup>a</sup>Условия проведения реакции: неразделенная ячейка, GC анод / Pt катод (3 см<sup>2</sup>), **17a** (107.0 мг, 1.0 ммоль, 1.0 экв.), **6a** (214.4 мг, 2.0 ммоль, 2.0 экв.), тиоцианат (2.0 ммоль, 2.0 экв.), постоянный ток 60 мА ( $j_{\text{анод}} = 20.0 \text{ мА/см}^2$ ), 8 F к моль **17a**, растворитель (10 мл), 70 °С, атм. воздуха. <sup>b</sup> *n*-Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> (3.0 ммоль, 3.0 экв.). <sup>c</sup> без электричества. <sup>d</sup> в атмосфере аргона.

В оптимальных условиях был синтезирован ряд имидазопиридинов **18a-q** из пиридин-2-карбоксальдегида **17a** и арил- или гетероарил аминов **6** (выход 34-66%). В случае использования алифатического амина **6r** продукт циклизации **18r** не был обнаружен. В реакцию также вступали замещенные пиридин-2-карбоксальдегиды **17**. Соответствующие имидазопиридины **18s-u** были получены с выходами 43-48% (Схема 4.2).

**Схема 4.2** Электрохимический синтез имидазопиридинов **18** из пиридин-2-карбоксальдегидов **17**, аминов **6** и NH<sub>4</sub>SCN

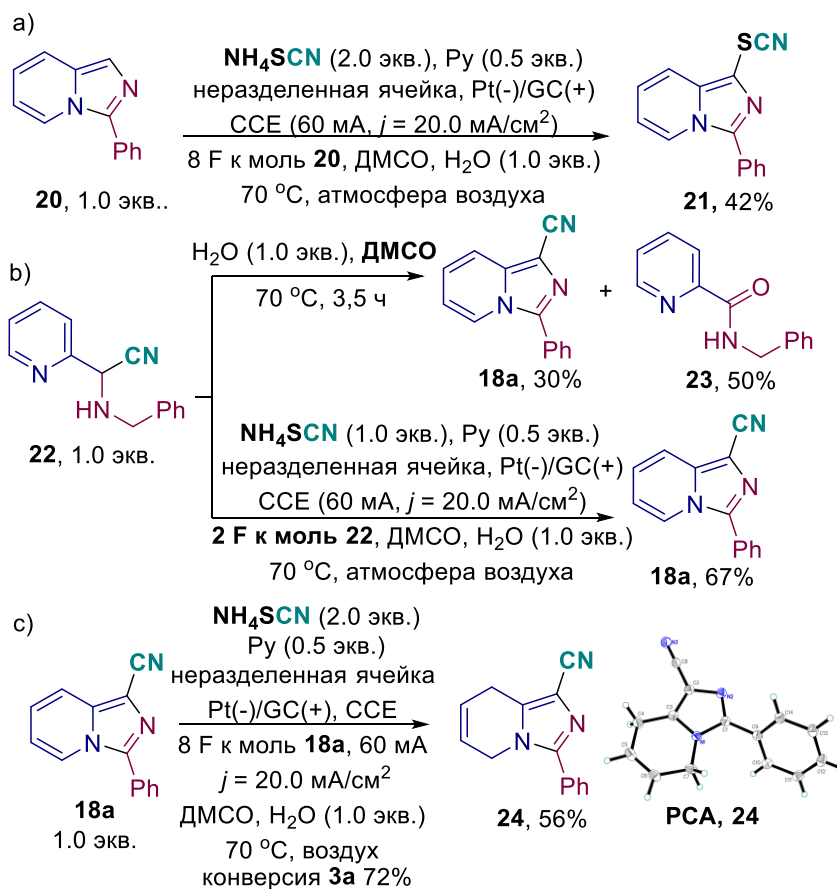


<sup>a</sup>Условия проведения реакции: неразделенная ячейка, GC анод / Pt катод (3 см<sup>2</sup>), **17** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), **6** (2.0 ммоль, 2.0 экв.), NH<sub>4</sub>SCN (152 мг, 2.0 ммоль, 2.0 экв.), постоянный ток 60 мА ( $j_{\text{анод}} = 20.0 \text{ мА/см}^2$ ), 8 F к моль **17a**, ДМСО (10 мл), H<sub>2</sub>O (18 мкл, 1.0 ммоль, 1.0 экв.), 70 °С, атмосфера воздуха

Электролиз 3-фенилимидазо[1,5-*a*]пиридина **20** в оптимальных условиях приводил к образованию SCN-замещенного 3-фенилимидазо[1,5-*a*]пиридина **21** с выходом 42% (Схема 4.3, а). Этот результат указывает на то, что генерация CN<sup>-</sup> происходит до образования имидазо[1,5-*a*]пиридинового цикла. Было показано, что цианированный амин **22** является промежуточным соединением, которое было преобразовано в соответствующий имидазо[1,5-*a*]пиридин **18a** как окислением с участием ДМСО, так и в результате электрохимического окисления. (Схема 4.3, б). В качестве побочного продукта при окислении с участием ДМСО был выделен амид **23**. При электролизе продукта **18a** в оптимальных условиях происходило образование частично восстановленного продукта **24**, структура которого была доказана рентгеноструктурным анализом

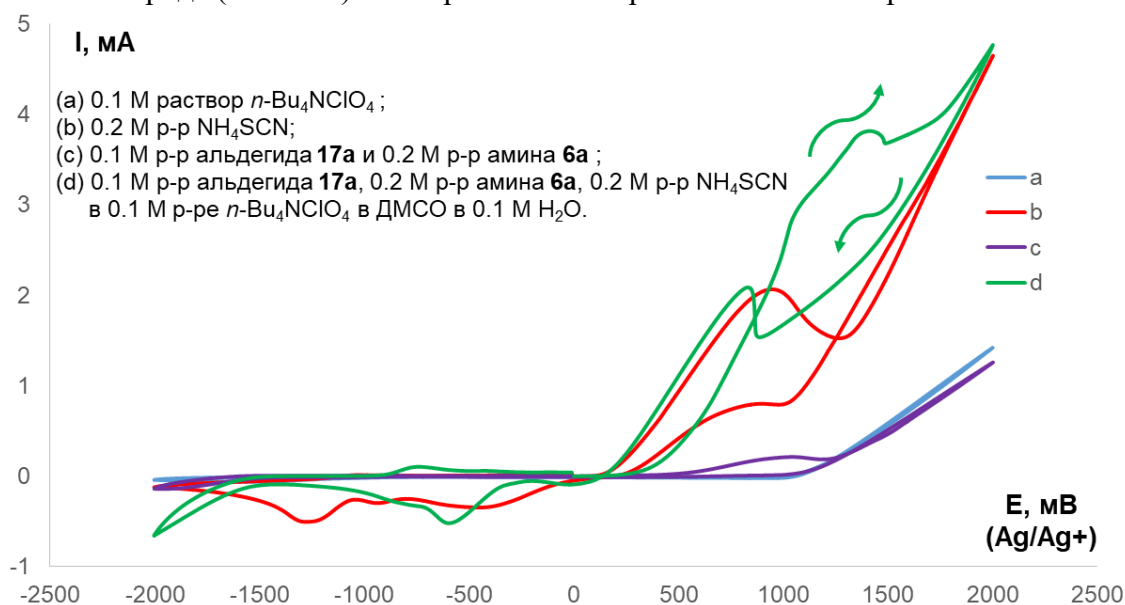
(РСА) (Схема 4.3, с). Этот результат может частично объяснить невысокие выходы имидазопиридинов **18** в исследуемом процессе.

### Схема 4.3 Контрольные эксперименты



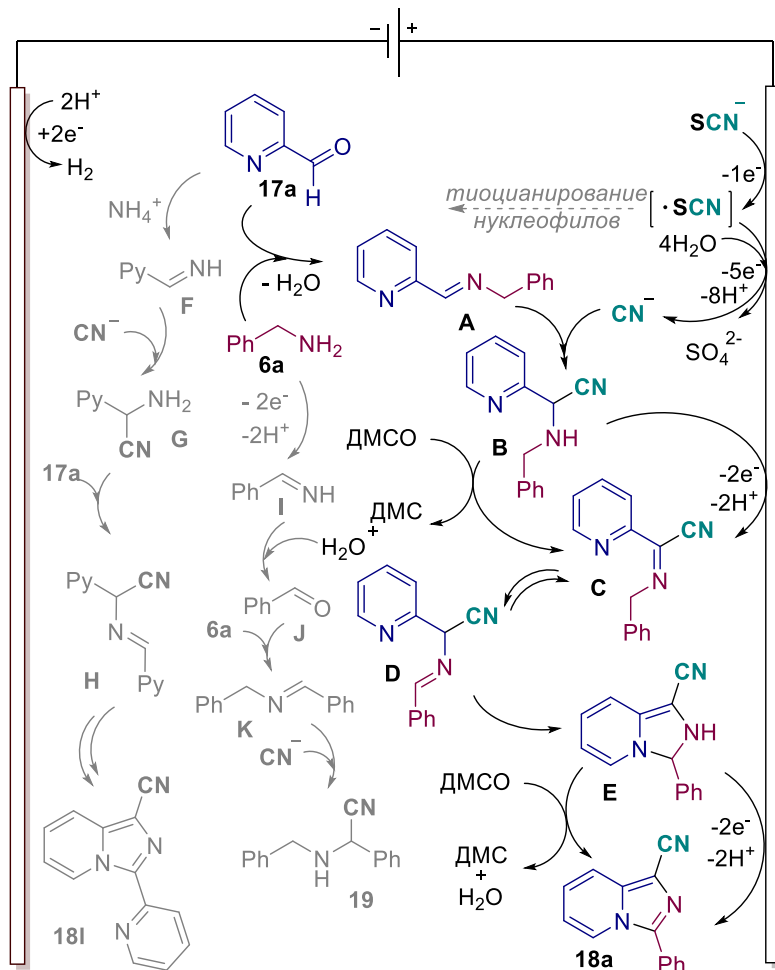
Для изучения окислительно-восстановительных потенциалов исходных субстратов использовали циклическую вольтамперометрию (CV) (Рисунок 4.1). ЦВА-анализ показал, что  $\text{NH}_4\text{SCN}$  является наиболее лабильным к анодному окислению компонентом в реакционной смеси (Рисунок 4.1, кривые b, d), поэтому процесс окислительной циклизации / цианирования скорее всего начинается с его окисления.

**Рисунок 4.1** Вольтамперометрические кривые для растворов на рабочем стеклоуглеродном электроде ( $d = 3 \text{ мм}$ ) со скоростью сканирования  $0.1 \text{ В с}^{-1}$  при  $20^\circ\text{C}$



Предполагаемый механизм процесса представлен на Схеме 4.4. На первом этапе реакции происходит окисление тиоцианат-аниона в присутствии воды, в результате чего генерируется цианид-анион. Конденсация пиридин-2-карбоксальдегида **17a** с амином **6a** приводит к образованию имина **A**, который реагирует с цианид-анионом, образуя циано-производное **B**. Далее продукт **B** превращается в интермедиат **C** окислением с участием ДМСО или в результате анодного окисления (анодное окисление по Шоно). На следующем этапе происходит изомеризация интермедиата **C** в интермедиат **D**, который циклизуется, образуя интермедиат **E**. На последнем этапе в результате окисления **E** образуется конечный 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин **18a**. Мы предполагаем, что побочный продукт **18l** может образовываться в результате последовательного образования имина **E**, присоединения цианид-аниона, конденсации образующегося интермедиата **G** с **17a** и последующего каскада окисления/циклизации интермедиата **H**.

**Схема 4.4** Предполагаемый механизм электрохимического синтеза CN-функционализированных имидазопиридинов **18** с использованием  $\text{NH}_4\text{SCN}$  в качестве источника  $[\text{CN}]$



Полученные соединения были протестированы на фунгицидную активность по отношению к патогенным грибам различных таксономических классов, которые наносят большой ущерб сельскому хозяйству и растениеводству (Таблица 4.2).

**Таблица 4.2** Ингибирование роста мицелия патогенных грибов имидазопиридинами **21**<sup>[a]</sup>

№	Соединение	Ингибирование роста мицелия, % (C = 30 мг/л)					
		<i>V. i.</i>	<i>R. s.</i>	<i>F. o.</i>	<i>F. m.</i>	<i>B. s.</i>	<i>S. s.</i>
1	<b>18a</b>	<b>74</b>	<b>73</b>	44	49	<b>69</b>	48
2	<b>18c</b>	<b>50</b>	36	14	26	30	19

3	<b>18d</b>	<b>71</b>	<b>78</b>	47	51	<b>54</b>	26
4	<b>18m</b>	<b>50</b>	39	43	48	<b>53</b>	19
5	<b>18p</b>	<b>52</b>	<b>51</b>	59	49	<b>64</b>	23
6	<b>триадимефон</b>	41	43	77	87	44	61

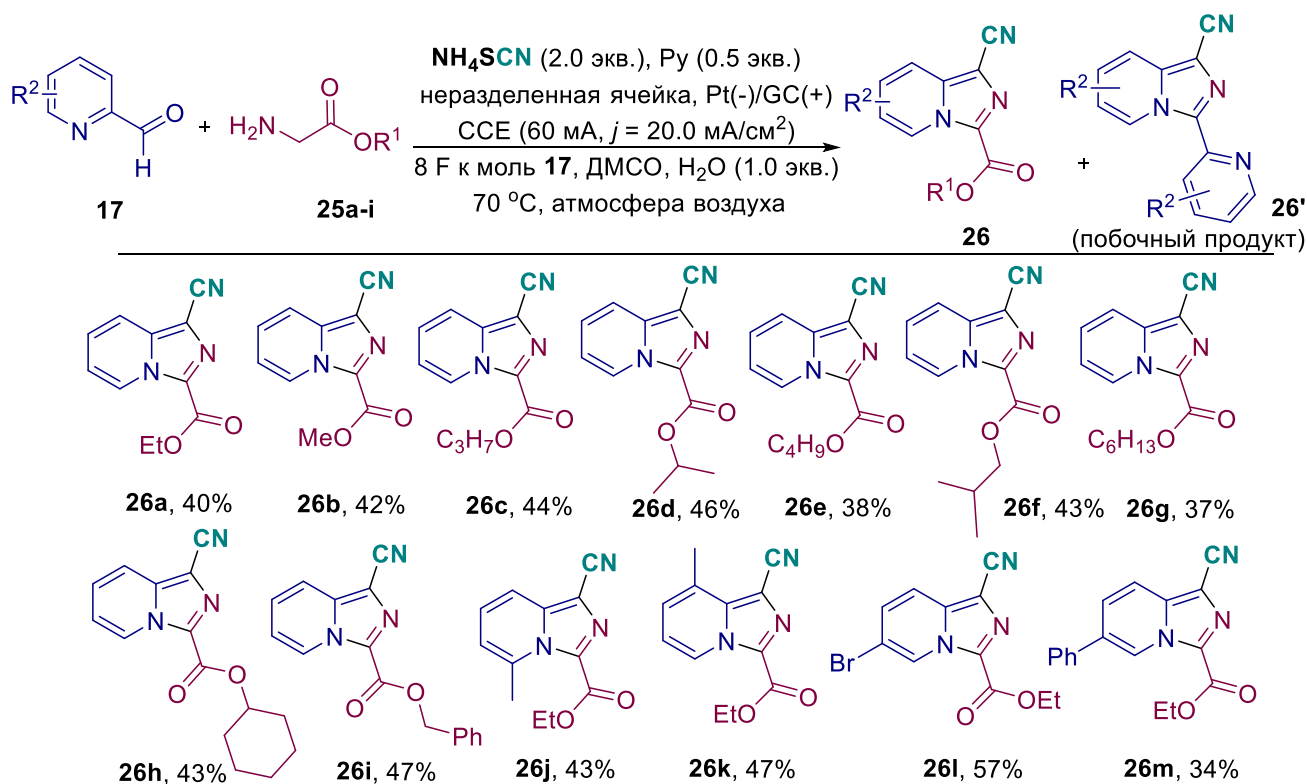
<sup>[a]</sup> Значения, выделенные жирным шрифтом, указывают на активность, превосходящую активность триадимефона.

Среди протестированных цианоимидазо[1,5-*a*]пиридинов **18** наибольшая фунгицидная активность была обнаружена у имидазопиридина **18a**. Это соединение оказалось наиболее активно по отношению к *Venturia inaequalis* (V.i.), *Rhizoctonia solani* (R.s.) и *Bipolaris sorokiniana* (B.s.)

## 5. Электрохимический синтез CN-функционализованных имидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилатов, 3-алкил- или 3-арилимидазо[1,5-*a*]пиридинов и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазинов из пиридин-2-карбоксальдегидов, $\alpha$ -аминоэфиров и $\text{NH}_4\text{SCN}$

Совместный электролиз пиридин-2-карбоксальдегида, эфиров глицина и тиоцианата аммония приводит к CN- и COOR- замещенным имидазо[1,5-*a*]пиридинам. Известные к моменту настоящего исследования примеры подобных соединений синтезировали по многостадийной схеме, включающей сборку гетероцикла и последующую его функционализацию. С использованием разработанного в диссертационной работе электрохимического метода в оптимизированных условиях в одну синтетическую стадию получен ряд соответствующих 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбоксилатов **26a-m** (Схема 5.1). Следует отметить, что во всех опытах в качестве побочных образовывались продукты **26a'**, **26j'**, **26k'** и **26m'**.

Схема 5.1 Структуры и выход CN- и COOR- замещенных имидазо[1,5-*a*]пиридинов **26**

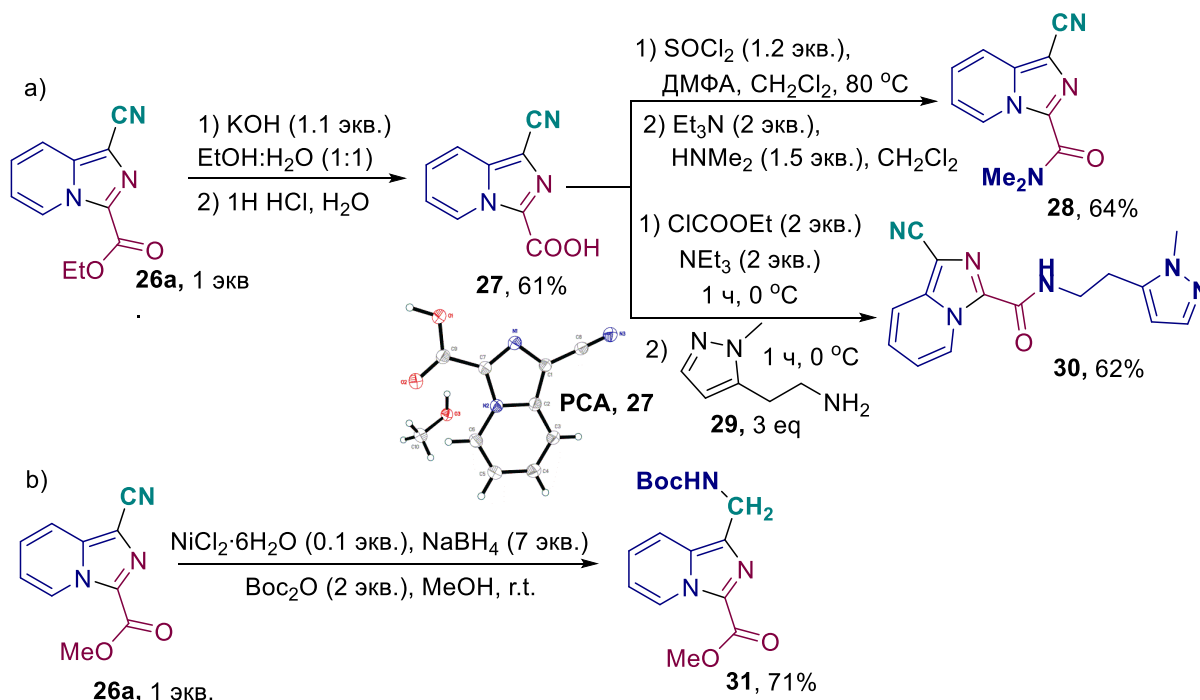


**Общие условия реакции:** неразделенная ячейка, GC анод / Pt катод (3 см<sup>2</sup>), **17** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), **25** (2.0 ммоль, 2.0 экв.),  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (152 мг, 2.0 ммоль, 2.0 экв.), постоянный ток 60 мА ( $j_{\text{анод}} = 20.0 \text{ mA/cm}^2$ ), 8 F к моль **17**, ДМСО (10 мл), 70 °C.



Полученные 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбоксилаты **26** подвергаются различным трансформациям по карбоксильной и нитрильной группе. Так, из имидазопиридина **26a** была получена соответствующая кислота **27** (выход 61%), структура которой доказана РСА (Схема 5.2, а). Полученную кислоту **27** превращали в амиды **28** и **30** с выходами 64% и 62% соответственно. Кроме того, продукт **26a** был селективно восстановлен до соответствующего Вос-защищенного амина **31** с выходом 71% в системе борогидрид натрия/хлорид никеля/Вос<sub>2</sub>O (Схема 5.2, б).

**Схема 5.2** Превращения 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата **26a**

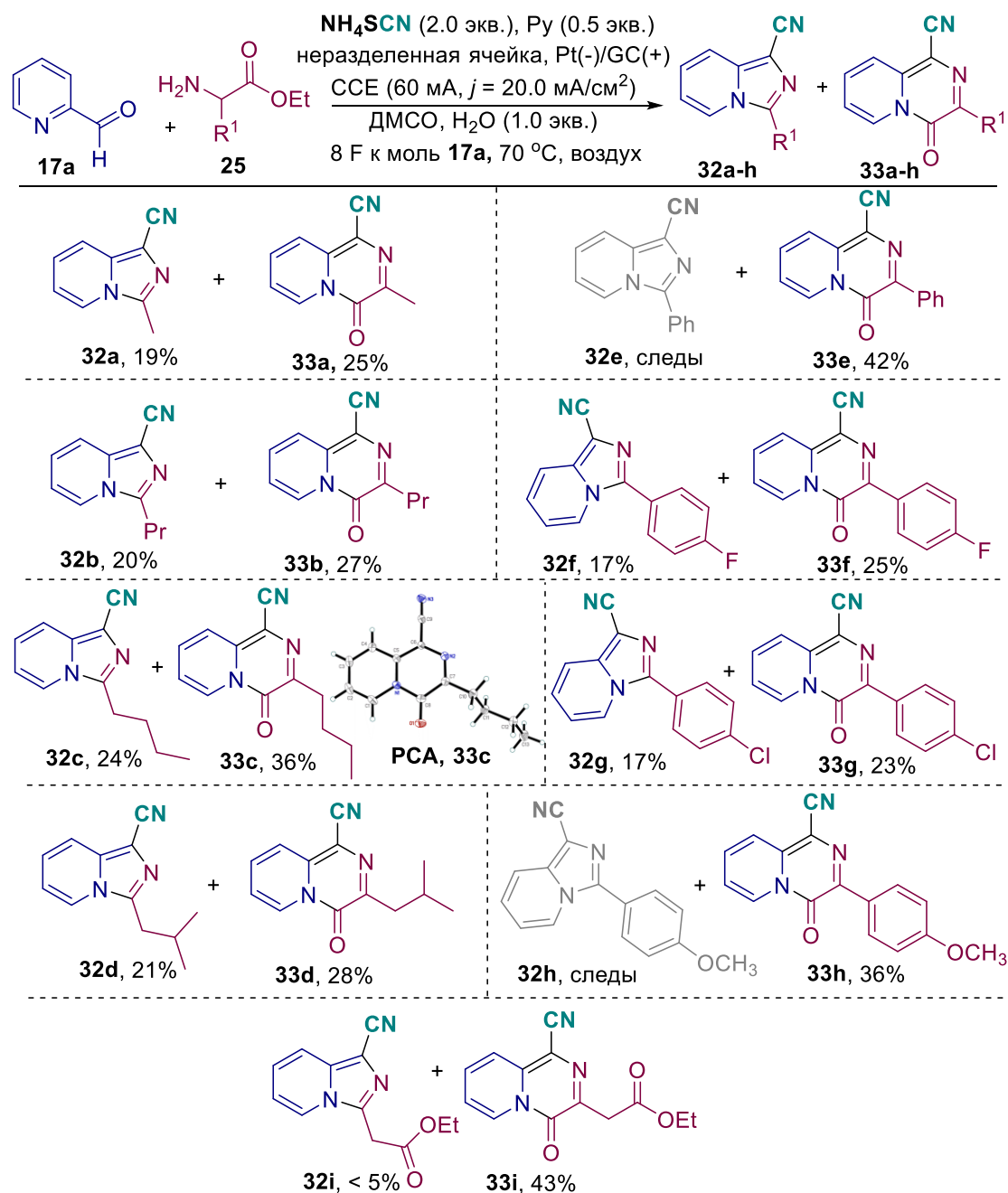


К нашему удивлению, использование  $\alpha$ -замещенных  $\alpha$ -аминоэфиров привело к кардинальному изменению пути реакции. При электролизе пиридин-2-карбальдегида **17a**,  $\alpha$ -замещенных  $\alpha$ -аминоэфиров **25** и NH<sub>4</sub>SCN в оптимальных условиях были получены имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилы **32a-d,f,g,i** и CN-функционализированные 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазины **33a-i** в качестве основных продуктов (Схема 5.3).

Мы предположили, что образование двух разных гетероциклов в процессе окислительной циклизации, регулируемое природой заместителя R<sup>1</sup>, может быть объяснено двумя возможными направлениями нуклеофильной атаки атома азота пиридина на атом углерода связи C=N (путь I, 5-эндо-триг циклизация) и фрагмента C(O)OR (путь II, 6-экзо-триг циклизация) в промежуточном соединении **A** (Схема 5.4). Нуклеофильная атака атома азота пиридина на атом углерода связи C=N приводит к образованию промежуточного соединения **B**, депротонирование которого дает промежуточное соединение **C**. Если промежуточный продукт **C** получен из глицина (R<sup>1</sup>=H), то при анодном окислении **C** образуется конечный 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат **26**. Если интермедиат **C** имеет R<sup>1</sup>=Alk или Ar<sub>Hal</sub>, то он подвергается кислотному гидролизу и декарбоксилированию, приводя к образованию интермедиатов **D** и **E**, соответственно. Наконец, анодное окисление **E** приводит к образованию имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрила **32**. С другой стороны, атом азота пиридинового кольца в промежуточном соединении **A** может атаковать атом углерода этоксикарбонильной группы, давая интермедиат **F**, который затем превращается в конечный 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазин-1-карбонитрил **33** путем элиминирования спирта от интермедиата **G**.

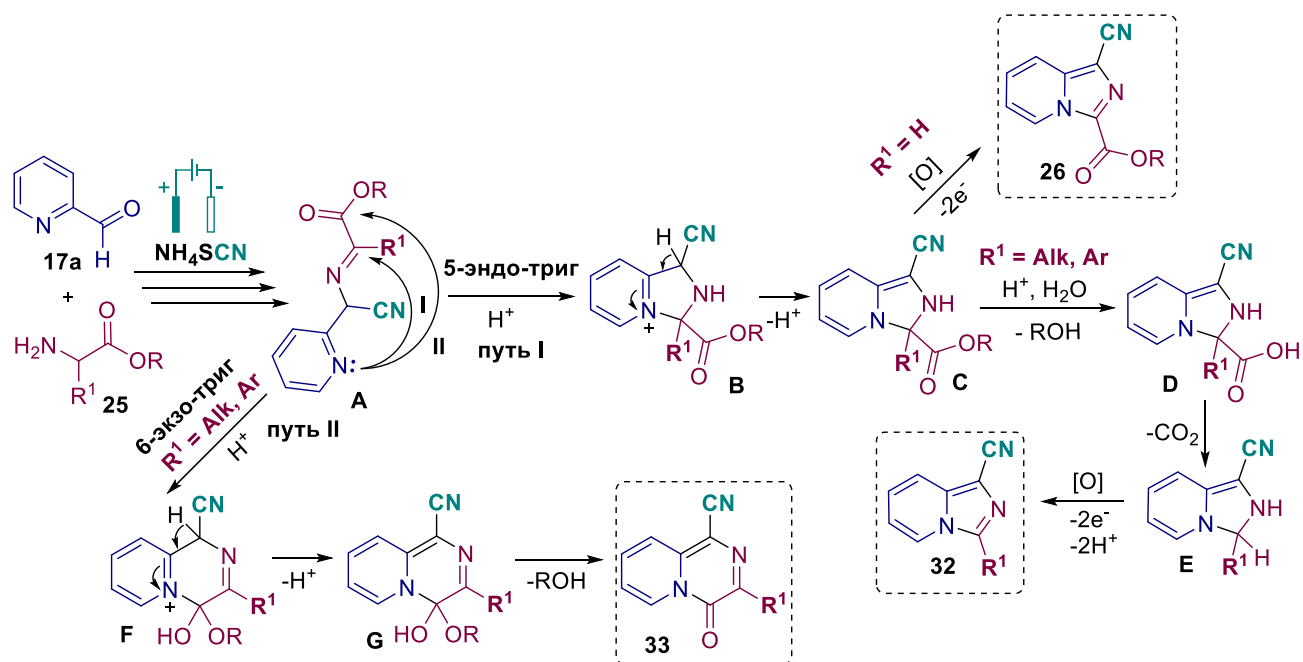


**Схема 5.3** Структуры и выходы 3-алкилимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилов **32** и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазин-1-карбонитрилов **33**



**Общие условия реакции:** неразделенная ячейка, GC анод / Pt катод (3 см<sup>2</sup>), **17a** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), **25** (2.0 ммоль, 2.0 экв.), NH<sub>4</sub>SCN (152 мг, 2.0 ммоль, 2.0 экв.), постоянный ток 60 мА ( $j_{\text{анод}} = 20.0 \text{ мА/см}^2$ ), 8 F к моль **17a**, ДМСО (10 мл), 70 °С.

**Схема 5.4** Предполагаемый механизм сборки CN-функционализированных гетероциклов **26**, **32** и **33** из пиридин-2-карбальдегида,  $\alpha$ -аминоэфиров и  $\text{NH}_4\text{SCN}$



Полученные соединения были протестированы на фунгицидную активность против патогенных грибов различных таксономических классов, которые наносят большой ущерб сельскому хозяйству и растениеводству (Таблица 5.1). Среди протестированных соединений 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазин-1-карбонитрил **33c** продемонстрировал наилучшую фунгицидную активность, будучи наиболее эффективным против четырех из шести исследованных грибов (*Venturia inaequalis* (*V.i.*), *Rhizoctonia solani* (*R.s.*) *Fusarium oxysporum* (*F.o.*) и *Bipolaris sorokiniana* (*B.s.*) В качестве препарата сравнения использовался коммерчески доступный фунгицид Триадимефон.

**Таблица 5.1** Ингибирование роста мицелия грибов 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилатами **26**, 3-алкилимидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилами **32** и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазин-1-карбонитрилами **33**<sup>[a]</sup>

№	Соединение	Ингибирование роста мицелия, % (C = 30 мг/л)					
		<i>V. i.</i>	<i>R. s.</i>	<i>F. o.</i>	<i>F. m.</i>	<i>B. s.</i>	<i>S. s.</i>
1	<b>26a</b>	16	18	13	13	23	16
4	<b>26h</b>	36	26	10	12	24	13
6	<b>26j</b>	38	33	23	11	21	22
7	<b>26k</b>	22	33	15	19	<b>50</b>	22
9	<b>32b</b>	33	32	10	19	21	16
10	<b>33a</b>	24	33	8	13	17	22
11	<b>33b</b>	36	<b>46</b>	40	30	36	20
12	<b>32c</b>	35	<b>56</b>	25	18	35	22
13	<b>33c</b>	<b>69</b>	<b>84</b>	<b>83</b>	63	<b>56</b>	34
14	<b>триадимефон</b>	41	43	77	87	44	61

<sup>[a]</sup> Значения, выделенные жирным шрифтом, указывают на активность, превосходящую активность триадимефона

## ВЫВОДЫ

1. Предложены подходы к электрохимическому синтезу *N*-гетероциклических соединений, что является нестандартным направлением в химии гетероциклов.
2. Разработаны методы синтеза 5- и 6- членных азотсодержащих гетероциклов классов тетрагидрохинолинов, имидазолов, имидазо[1,5-*a*]пиридинов, 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиперазинов с участием электрического тока. Созданные методы основаны на каскадных превращениях, включающих как функционализацию C(sp<sup>3</sup>)-H субстратов, так и процессы конденсации, циклизации и окисления с образованием связей C-C и C-гетероатом.
3. Предложен электрохимический способ синтеза производных тетрагидрохинолина из иминов и простых эфиров. В обнаруженном процессе циклические простые эфиры выступают в роли предшественников диенофилов для аза-[4+2]-циклоприсоединения. Синтезирован широкий ряд производных тетрагидрохинолина с высокими выходами.
4. Разработан метод селективного присоединения простых эфиров к иминам с образованием β-аминоэфиров с использованием *tert*-бутилгидропероксида в качестве инициатора. В данной реакции селективно образуются продукты присоединения в присутствии большого избытка сильного окислителя, несмотря на склонность и исходных реагентов, и продуктов к окислению.
5. Предложен электрохимический способ получения имидазолов из винилазидов и бензиламинов с использованием йодида калия в качестве электролита и редокс-медиатора. Получен широкий ряд имидазолов с хорошими выходами.
6. Установлено, что система NH<sub>4</sub>SCN/электрический ток может использоваться для цианирования в синтезе гетероциклических соединений. Процессы анодного окисления при этом включают в себя два направления: 1) генерирование цианирующего агента из неорганического тиоцианата и 2) сборку гетероциклического каркаса в результате каскадного процесса окисления/циклизации.
7. Синтезирован широкий ряд 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридинов из пиридин-2-карбоксальдегидов, ароматических и гетероароматических аминов и NH<sub>4</sub>SCN. Осуществлен синтез *COOR*- и *CN*-функционализированных имидазо[1,5-*a*]пиридинов, 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиперазинов и 3-алкил- или 3-арилимидазо[1,5-*a*]пиридинов из пиридин-2-карбоксальдегидов и α-аминоэфиров с использованием системы NH<sub>4</sub>SCN/электрический ток.
8. Показано, что полученные гетероциклические соединения обладают выраженной фунгицидной активностью по отношению к фитопатогенным грибам различных таксономических классов.

### Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. Vil', V. A. Radical addition of tetrahydrofuran to imines assisted by *tert*-butyl hydroperoxide / V. A. Vil', **S. S. Grishin**, E. P. Baberkina, V. A. Kostyagina, A. E. Kovalenko, A. O. Terent'ev // *Tetrahedron Letters*. – 2020. – V. 61. – P. 152150.
2. Vil', V. A. Electrochemical synthesis of tetrahydroquinolines from imines and cyclic ethers via oxidation/aza-Diels-Alder cycloaddition / V. A. Vil', **S. S. Grishin**, E. P. Baberkina, A. L. Alekseenko, A. P. Glinushkin, A. E. Kovalenko, A. O. Terent'ev // *Adv. Synth. Catal.* – 2022. - V. 364. – P. 1098-1108.
3. Vil', V. A. Electrochemically induced synthesis of imidazoles from vinyl azides and benzyl amines / V. A. Vil', **S. S. Grishin**, A. O. Terent'ev // *Molecules*. – 2022. - V. 27. – P. 7721.
4. **Grishin, S. S.** Electrochemical synthesis of CN-substituted imidazo[1,5-*a*]pyridines via cascade process using NH<sub>4</sub>SCN as both electrolyte and non-trivial cyanating agent / **S. S. Grishin**, O. M. Mulina, V. A. Vil', A. O. Terent'ev // *Org. Chem. Front.* – 2024. – V. 11. – P. 327-335.

5. **Grishin, S. S.** Electrochemically mediated synthesis of cyanated heterocycles from  $\alpha$ -amino esters, pyridine-2-carbaldehydes and  $\text{NH}_4\text{SCN}$  as cyano group source // **S. S. Grishin.**, A. O. Ustyuzhanin, V. A. Vil', A. O. Terent'ev // *Chem. Eur. J.* – **2025**. – V. 31. – P. e202404051.
6. **Grishin, S. S.** Ethers as building blocks for the synthesis and modification of *N*-heterocycles. / **S. S. Grishin.**, O. M. Mulina, L. Lv, V. A. Vil', Z. Li, A. O. Terent'ev // *Asian J. Org. Chem.* – **2024**. – V. 14, № 1. – P. e202400456.
7. Патент РФ 2784323. Электрохимический способ получения производных тетрагидрохинолина, применение их в качестве фунгицидных средств и фунгицидные композиции на их основе. Виль В. А., **Гришин С. С.**, Баберкина Е. П., Алексеенко А. Л., Глинушкин А. П., Коваленко А. Е., Терентьев А. О. – № 2022103403 заявлено 10.02.2022, опубликовано 21.11.2022. Бюл. 33.
8. **Гришин С. С.** Присоединение простых эфиров к имидам по радикальному механизму / Гришин С.С., Виль В.А., Терентьев А.О. // *Материалы Научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней»*, Красновидово, МГУ – **2020**. – С. 114.
9. **Гришин С. С.** Селективное присоединение простых эфиров к имидам с участием органических пероксидов / **Гришин С. С.**, Виль В. А., Терентьев А. О. // *Материалы XXVII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020»*, Москва – **2020** – С. 746.
10. **Гришин С. С.** Электро-индуцированный синтез азотсодержащих гетероциклических соединений / **Гришин С. С.**, Виль В. А., Терентьев А. О. // *Материалы Научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней»*, Сочи, МГУ – **2021**. – С. 30.
11. **Гришин С. С.** Электрохимический синтез гетероциклических соединений из иминов и простых эфиров / **Гришин С. С.**, Виль В. А., Терентьев А. О. // *Материалы конференции «IX молодежная конференция ИОХ РАН»*, Москва – **2021**. – С. 61.
12. **Гришин С. С.** Электро-индуцированный синтез азотсодержащих гетероциклических соединений / **Гришин С. С.**, Виль В. А., Терентьев А. О. // *Материалы Первой всероссийской школы для молодых ученых по медицинской химии «MEDCHEMSCHOOL 2021»*, Новосибирск – **2021**. – С. 156.
13. **Гришин С. С.** Селективное присоединение простых эфиров к имидам под действием трет-бутилгидропероксида / **Гришин С. С.**, Виль В. А., Терентьев А. О. // *Материалы I Всероссийской конференции «Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты»*, Москва – **2021**. – С. 41.
14. Vil' V. A. Cyclic ether in the electrochemical synthesis of heterocyclic compounds. Vil' V. A., **Grishin S. S.**, Terent'ev A. O. // *Book of abstracts of the «VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium NCOCS-2022»*, Stavropol – **2022**. – С. 136.
15. **Гришин С. С.** Синтез гетероциклических соединений с использованием электрического тока. **Гришин С. С.**, Виль В. А., Терентьев А. О. // *Материалы III Всероссийской конференции «Органические радикалы и органическая электрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты»*, Москва – **2023**. – С. 36.
16. **Гришин С. С.** Электрохимический синтез гетероциклических соединений. Изучение их фунгицидной активности. **Гришин С. С.**, Виль В. А., Терентьев А. О. // *Материалы конференции «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации. IV Школа молодых ученых»*, Москва – **2024**. – С. 108.