

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

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
элементарноорганических 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 12³⁰ 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

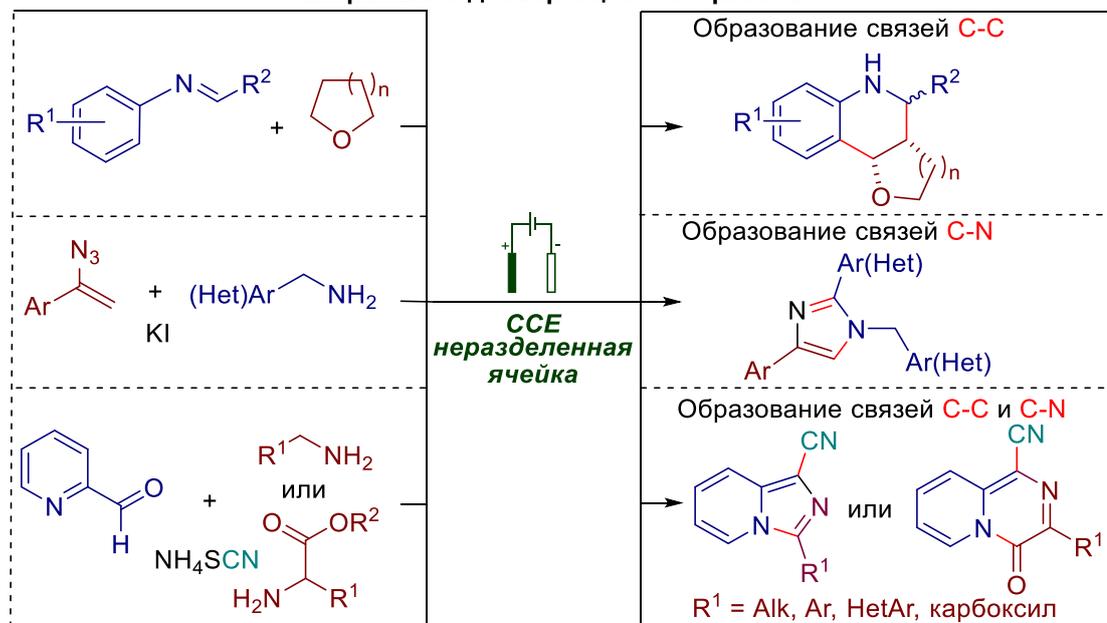
Актуальность проблемы. Диссертационная работа посвящена развитию новых подходов к построению гетероциклических систем, основанных на процессах образования связей С-С и С-гетероатом с участием электрического тока.

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 β -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 NH_4SCN /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 NH_4SCN .

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 NH_4SCN как источника циано-фрагмента под действием электрического тока. Показано, что выбор исходного α -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 α -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)

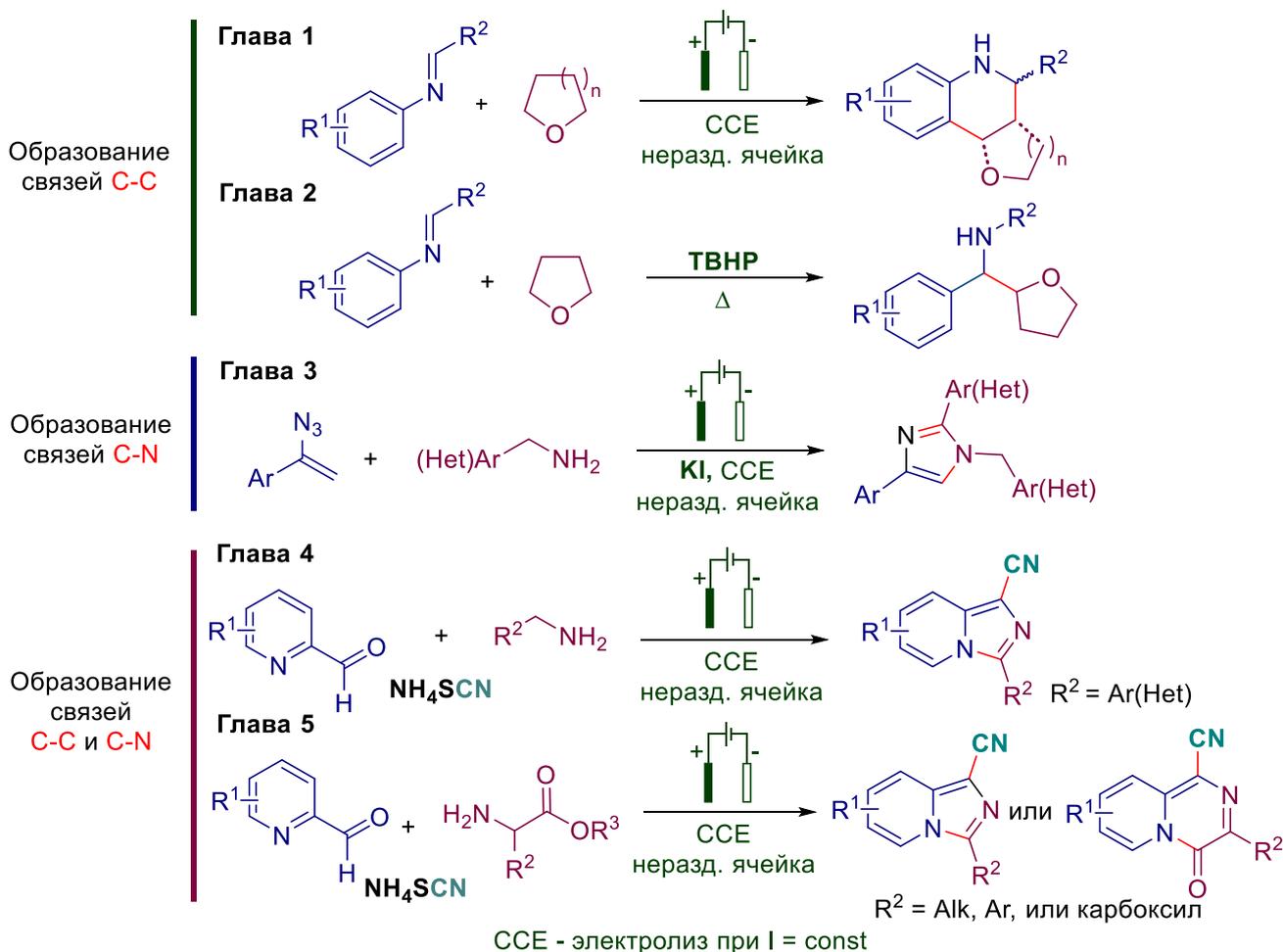
Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 271 странице и состоит из введения, обзора литературы «Простые эфиры как строительные блоки для синтеза и модификации *N*-гетероциклов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список включает 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 β -аминоэфиров. Глава 3 посвящена методу синтеза имидазолов из винилазидов и бензиламинов под действием электрического тока. Впервые предложенное использование системы NH_4SCN /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

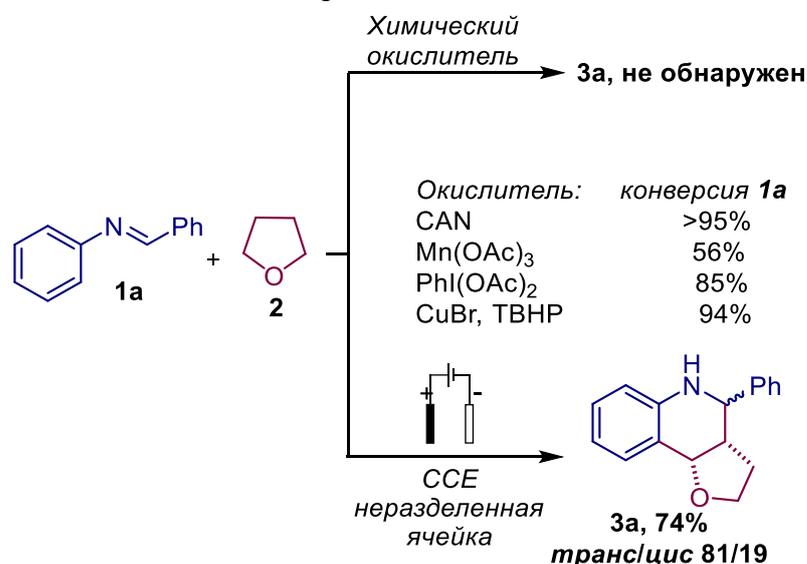


1. Электрохимический метод синтеза тетрагидрохинолинов из иминов и простых эфиров

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 1a	Выход 3a % ^{b)}	соотношение <i>транс/цис</i>
1	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	3.0	24	86:14
2	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	3.0	72	85:15
3	LiClO ₄	3.0	44	86:14
4	-	-	нет реакции	-
5 ^{c)}	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	3.0	21	83:17
6 ^{d)}	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	3.0	нет реакции	-
7	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	2.0	74 (56)	81:19
8	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	1.0	50	83:17
9 ^{e)}	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	0	нет реакции	-
10 ^{f)}	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	2.0	45	81:19
11 ^{g)}	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	2.0	56 (72)	81:19
12 ^{h)}	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	2.0	8	82:18
13 ⁱ⁾	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	2.0	48	82:18

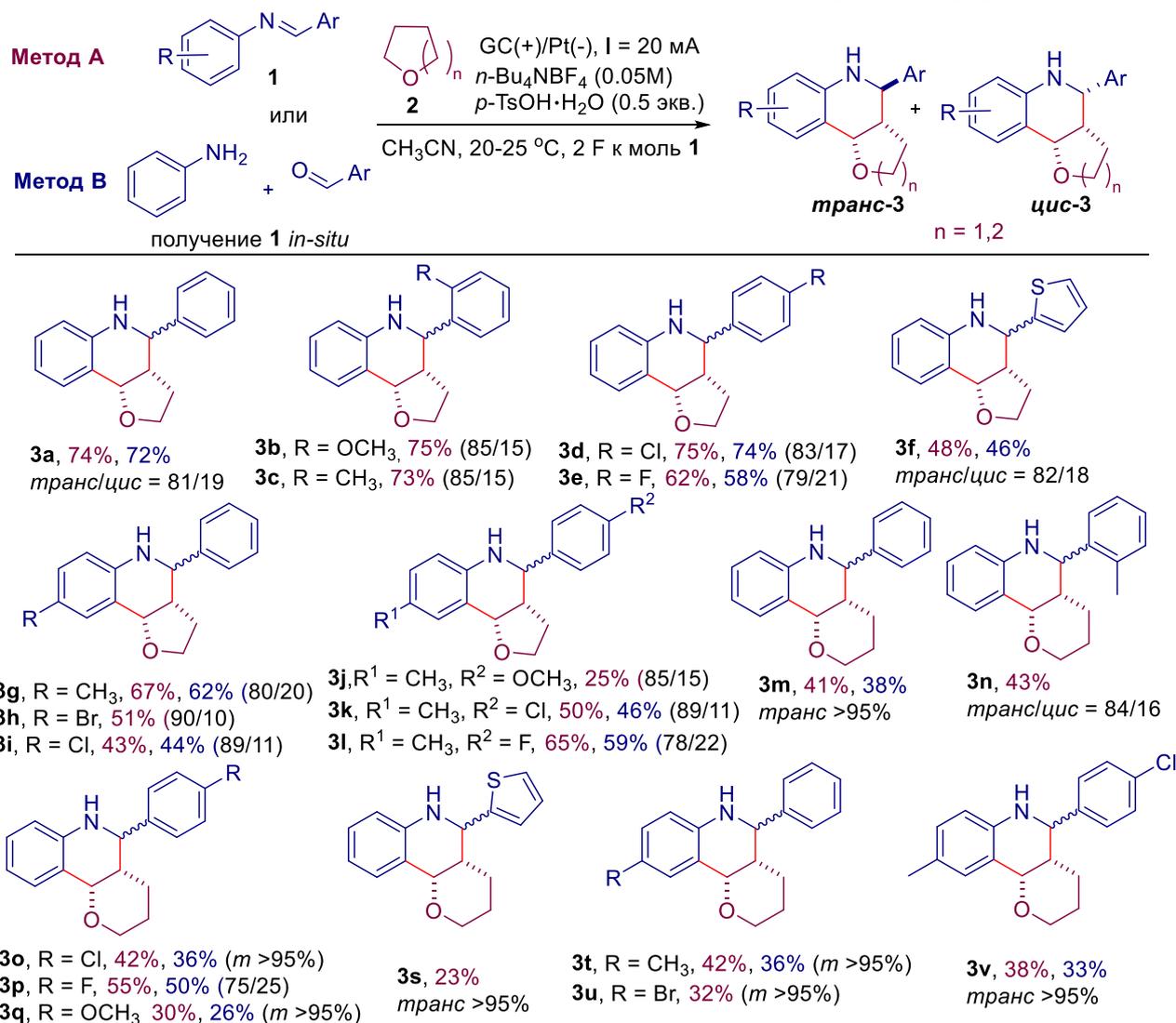
^{a)}Условия проведения реакции: неразделенная электрохимическая ячейка, стеклоглеродный анод (GC) / платиновый катод (Pt) (3 см²), постоянный ток 20 мА (плотность тока 6.7 мА/см²), **1a** (182.1 мг, 1.0 ммоль, 1.0 экв.), электролит (0.5 ммоль), *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль), ТГФ:CH₃CN (8:2) (10.0 мл), 20-25 °С, ^{b)} 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.); ^{c)} без *p*-TsOH·H₂O; ^{d)} AcOH вместо *p*-TsOH·H₂O; ^{e)} Без использования электричества; ^{f)} Постоянный ток 40 мА (плотность тока 13.3 мА/см²); ^{g)} ТГФ:CH₃CN (5:5); ^{h)} ТГФ:CH₃OH (8:2); ⁱ⁾ 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*-Bu₄NBF₄ (Таблица 1.1, опыт 2). В отсутствие *p*-TsOH·H₂O 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/см²) (Таблица 1.1, опыт 7). Показано, что реакция не протекает без электрического тока (Таблица 1.1, опыт 9). Смесь ТГФ и CH₃CN 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 иминам 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).

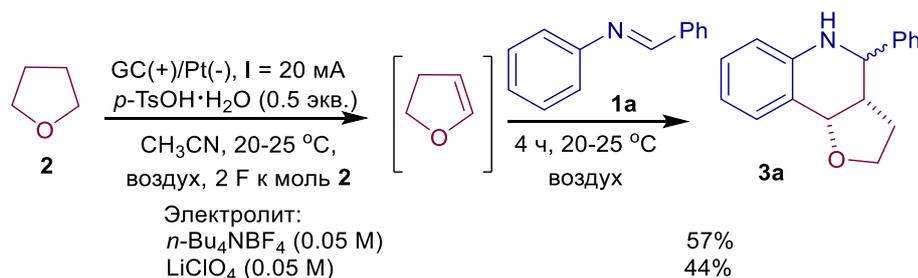
Схема 1.2 Электрохимический синтез тетрагидрохинолинов **3** из предварительно синтезированных (Метод А) и полученных *in-situ* (Метод В) иминов **1** и простых эфиров **2**



^{a)} Условия проведения реакции: **Метод А**: неразделенная электрохимическая ячейка, GC анод / Pt катод (3 см²), постоянный ток 20 мА ($j = 6.7$ мА/см²), **1** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), *n*-Bu₄NBF₄ (0.5 ммоль, 0.5 экв.), *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль, 0.5 экв.), ТГФ:CH₃CN (8:2) (10.0 мл), 20-25 °С, ^{b)} **Метод В**: неразделенная электрохимическая ячейка, GC анод / Pt катод (3 см²), постоянный ток 20 мА ($j = 6.7$ мА/см²), **1** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), *n*-Bu₄NBF₄ (0.5 ммоль, 0.5 экв.), *p*-TsOH·H₂O (0.5 ммоль, 0.5 экв.), ТГФ:CH₃CN (5:5) (10.0 мл), 20-25 °С.

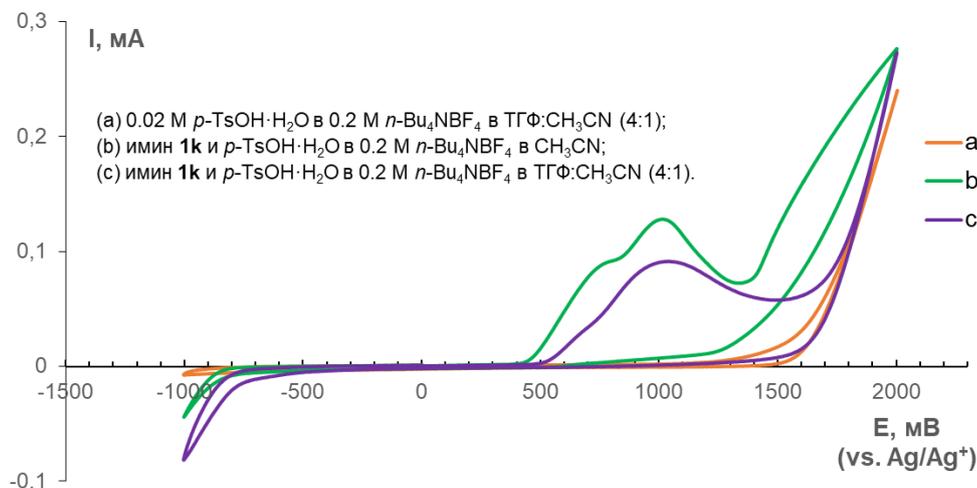
Электролиз ТГФ в оптимизированных условиях с использованием *n*-Bu₄NBF₄ или LiClO₄ в качестве электролита в течение 160 мин с последующим добавлением имиона **1a** в отсутствие тока привел к образованию стереоизомеров **3a** с выходами 57% и 44% соответственно. Этот результат демонстрирует возможность 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**



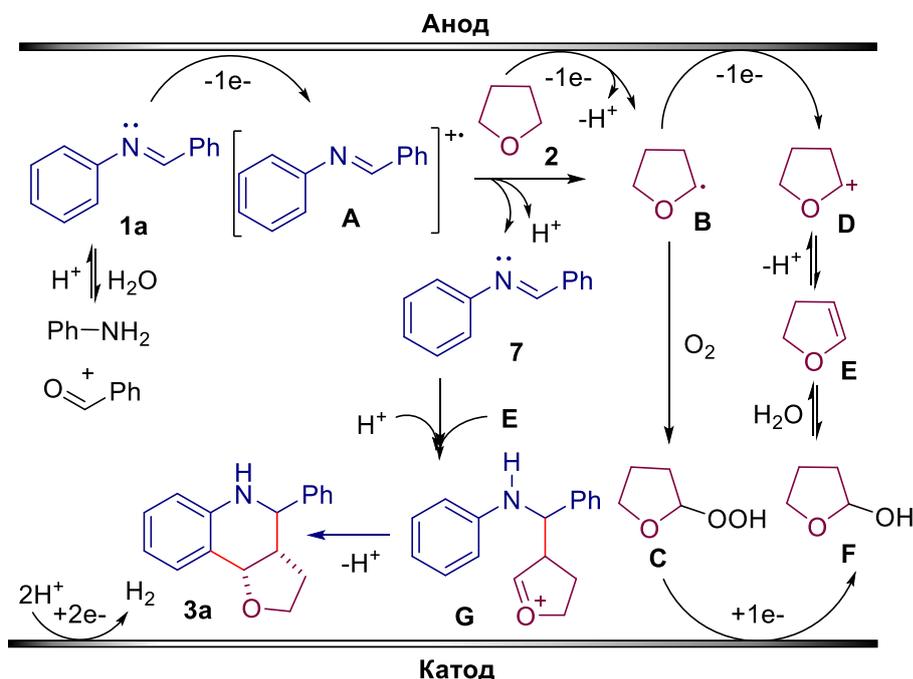
ЦВА-анализ показал более низкий потенциал окисления имина по сравнению с ТГФ, что указывает на возможность участия имина в целевом процессе окисления (Рисунок 1.1).

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 иминов **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 имина **1a** с образованием катион-радикала **A**, который далее отрывает атом водорода от эфира **2**, в результате образуются исходный имин **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**^[a]

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

^[a] Значения, выделенные жирным шрифтом, указывают на активность, превосходящую активность триадимефона.

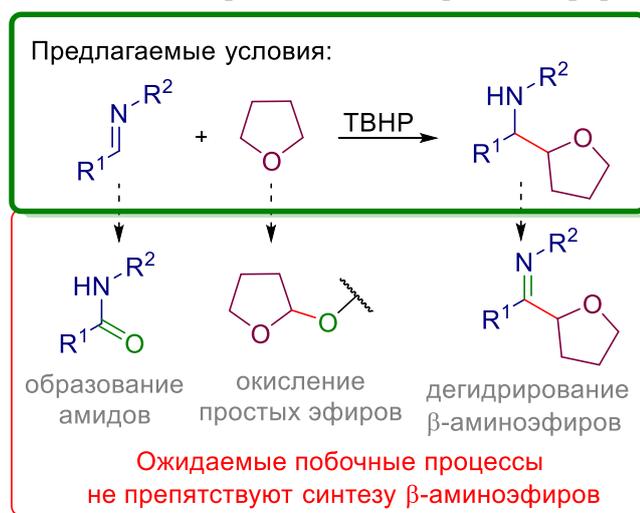
2. Присоединение простых эфиров к имидам под действием *трет*-бутилгидропероксида

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 α -положении имина.

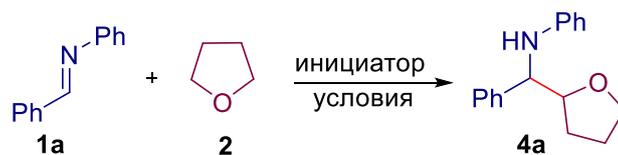
В настоящей работе предложен и реализован метод селективного радикального присоединения простых эфиров к имиnam с образованием β -аминоэфиров. Обнаружено, что наибольшие выходы продуктов присоединения наблюдаются при использовании *трет*-бутилгидропероксида (ТВНП) в качестве инициатора. Отличительной 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 имиnam



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 β -аминоэфира **4a** (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 Оптимизация условий синтеза β -аминоэфира **4a**.



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

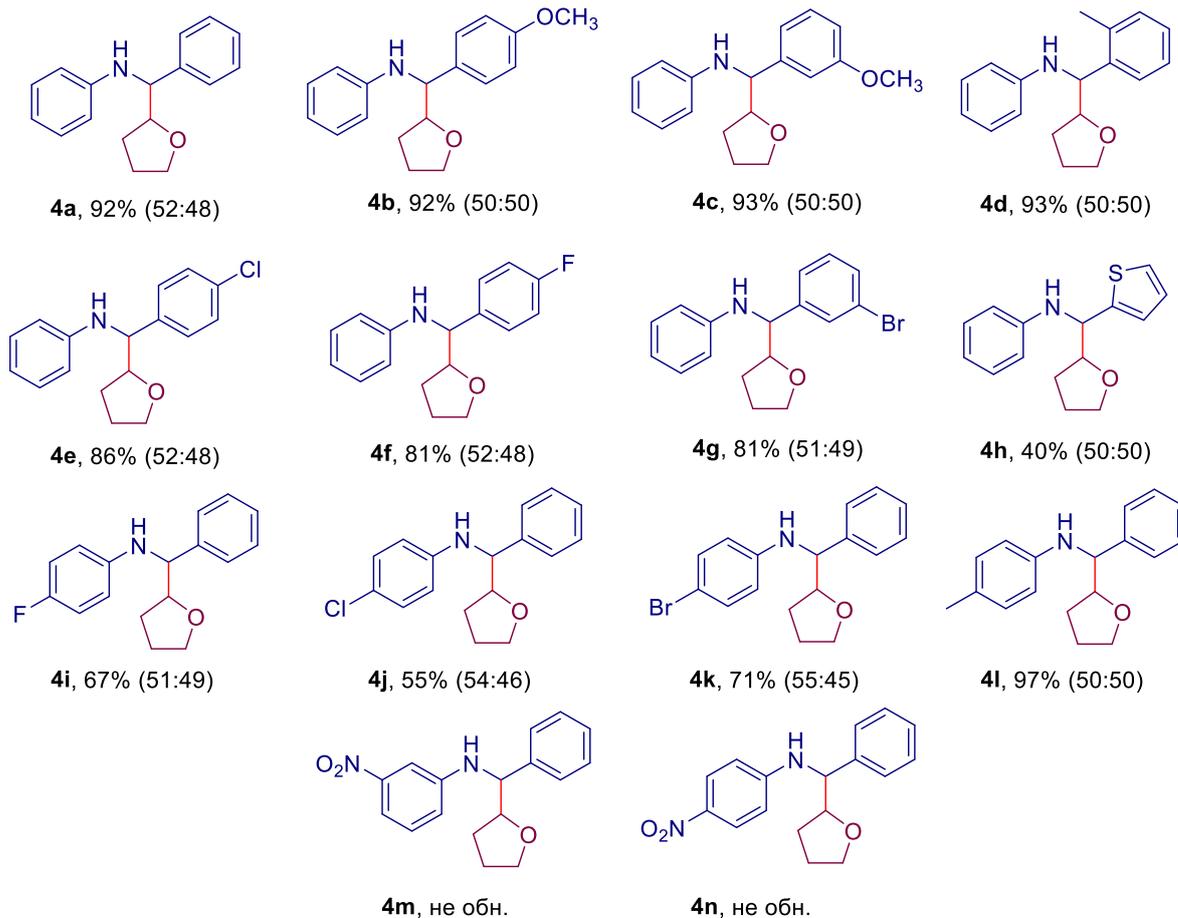
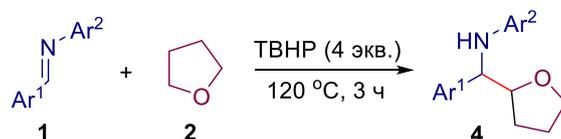
10	ТВНР ^b (4.0)	Mn(OAc) ₂ ·4H ₂ O (0.1)	20 °С / 3 ч	76	50	52:48
11	ТВНР ^b (4.0)	FeCl ₃ (0.1)	20 °С / 3 ч	>95	0	-

^aОбщая 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. ^b 5.0 М раствор ТВНР в декане. ^c 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-1** с электронодонорными и электроноакцепторными группами в арильном фрагменте Ar¹. В оптимальных условиях были синтезированы β-аминоэфир **4a-1** с высокими выходами (Схема 2.2).

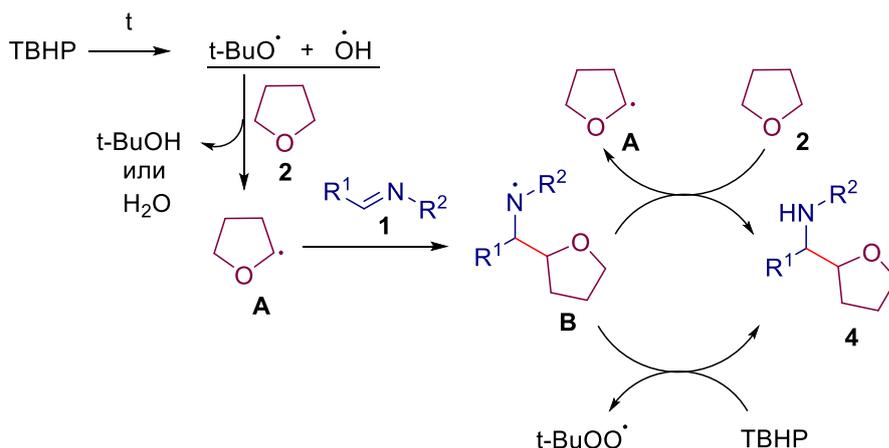
Схема 2.2 Синтез β-аминоэфиров **4** из иминов **1** и ТГФ **2**



^aОбщая 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

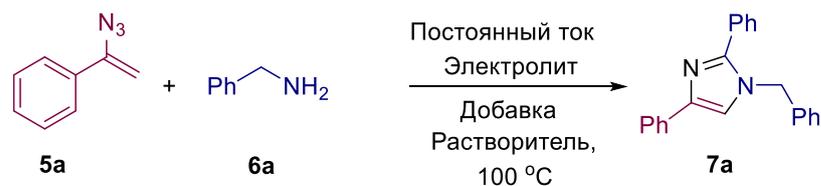
К настоящему времени существуют различные методы получения производных имидазола, в том числе основанные на окислительных процессах. Однако в литературе описано всего несколько примеров синтеза имидазолов путем образования связи C-N в условиях электрохимического окисления. В диссертационной работе осуществлен 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·H₂O, 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 5a	Плотность тока, mA/cm ²	Выход 7a , %
1	KI (1.0)	-	DMF	4.0	10.0	37
2	LiClO ₄ (1.0)	-	DMF	4.0	10.0	22
3	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMF	4.0	10.0	48
4	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMF	4.0	20.0	39
5	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMF	6.0	20.0	55
6	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMF	-	-	7
7	KI (1.0)	H ₂ SO ₄ (2.0)	DMF	6.0	20.0	-
8	KI (1.0)	Amberlyst-15 (2.0)	DMF	6.0	20.0	46
9 ^b	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMF	6.0	20.0	34
10 ^c	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMF	6.0	20.0	22
11	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMSO	6.0	20.0	34
12	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0) <i>n</i> -Bu ₄ NClO ₄ (1.0)	PhCl	6.0	20.0	18
13 ^d	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMF	6.0	20.0	61
14 ^e	KI (1.0)	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O (2.0)	DMF	6.0	20.0	31

^a **Общая методика реакции:** Неразделенная ячейка., GC анод / Pt катод (3 см²), постоянный ток, **5a** (1.0 ммоль, 145.2 мг), **6a** (2.0 ммоль, 214.4 мг), растворитель (10.0 мл), 100 °C, атмосфера воздуха. ^b GC анод/катод из нержавеющей стали (3 см²), ^c Pt анод и катод (3 см²), ^d 70 °C, ^e 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·H₂O 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 (I₃⁻) и йода (I₂) (Рисунок 3.1, кривая b). При потенциале выше 1.0 В для винилазида **5a** и *p*-TsOH·H₂O наблюдалась широкая волна (Рисунок 3.1, кривая c). Смесь из бензиламина **6a** и *p*-TsOH·H₂O показывала лишь низкоинтенсивный пик окисления при потенциале ниже 1.5 В (Рисунок 3.1, кривая d). Добавление смеси бензиламина **6a** и *p*-TsOH·H₂O 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·H₂O (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·H₂O.

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

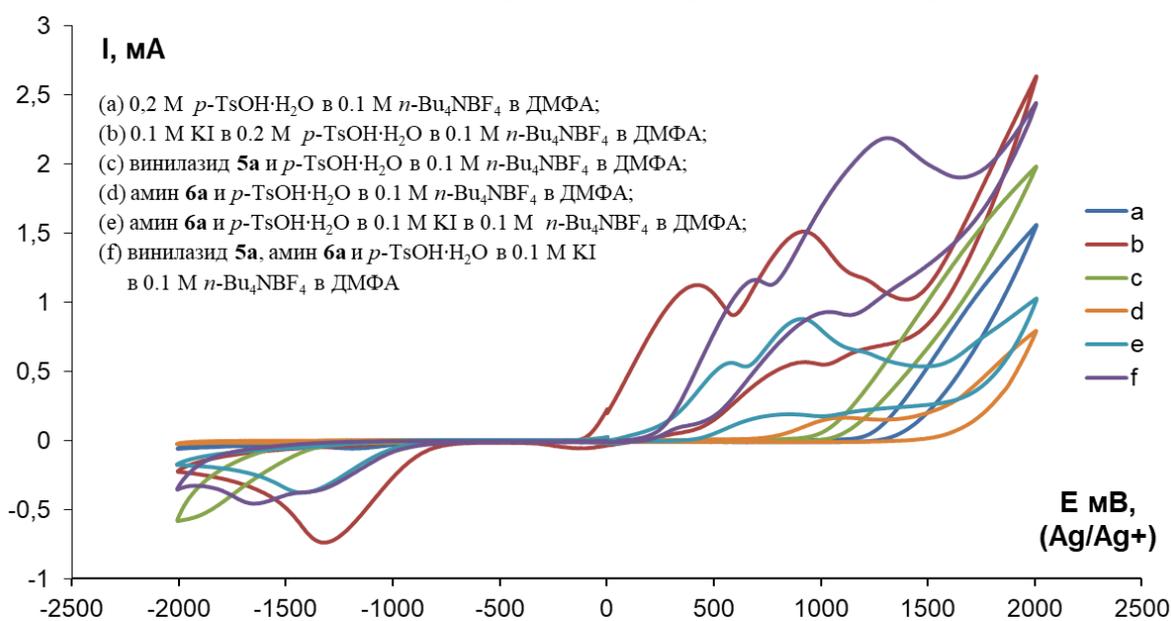
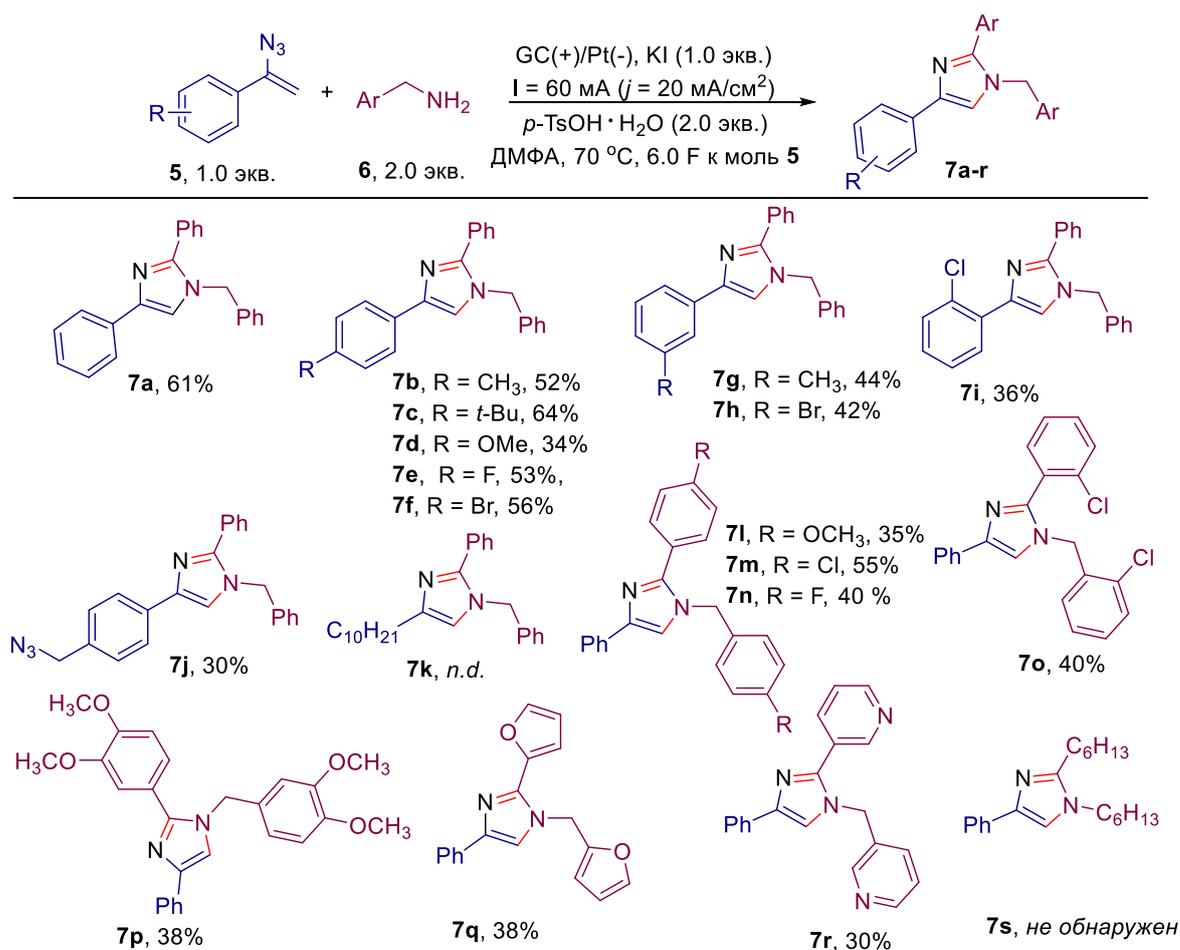


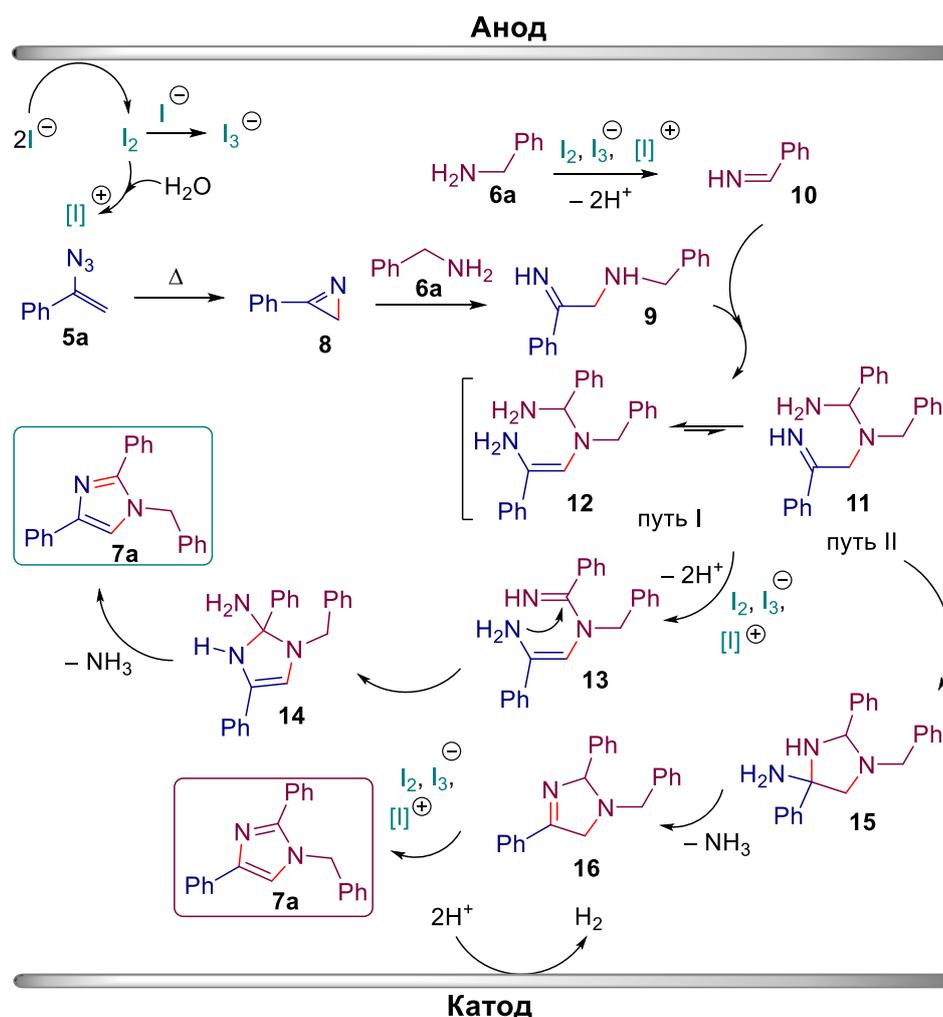
Схема 3.2 Структура и выход продуктов электрохимической циклизации **7a-r**



Условия проведения реакции: неразделенная ячейка, GC / Pt (3 см^2), постоянный ток, **5** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), **6** (2.0 ммоль, 2.0 экв.), p -TsOH·H₂O (2.0 ммоль, 2.0 экв.), KI (1.0 ммоль, 1 экв.), ДМФА (10.0 мл), 70 °С, 60 мА ($j_{\text{анод}} = 20.0 \text{ мА/см}^2$), 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 имиона **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 NH₄SCN 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, TsCN), а также комбинированные источники [CN] (например, NH₄I-DMF).

Из литературы известно, что неорганические тиоцианаты могут генерировать цианид-анион под действием различных окислительных систем. Несмотря на это, идея использовать процесс генерации CN⁻ из 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 C(sp³)-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 [CN]. Полученный результат оказался неожиданным, поскольку NH₄SCN является широко известным реагентом для электрохимического тиоцианирования. Кроме того, известно, что электролиз имидазо[1,5-*a*]пиридинов с NH₄SCN 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. H₂O 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).

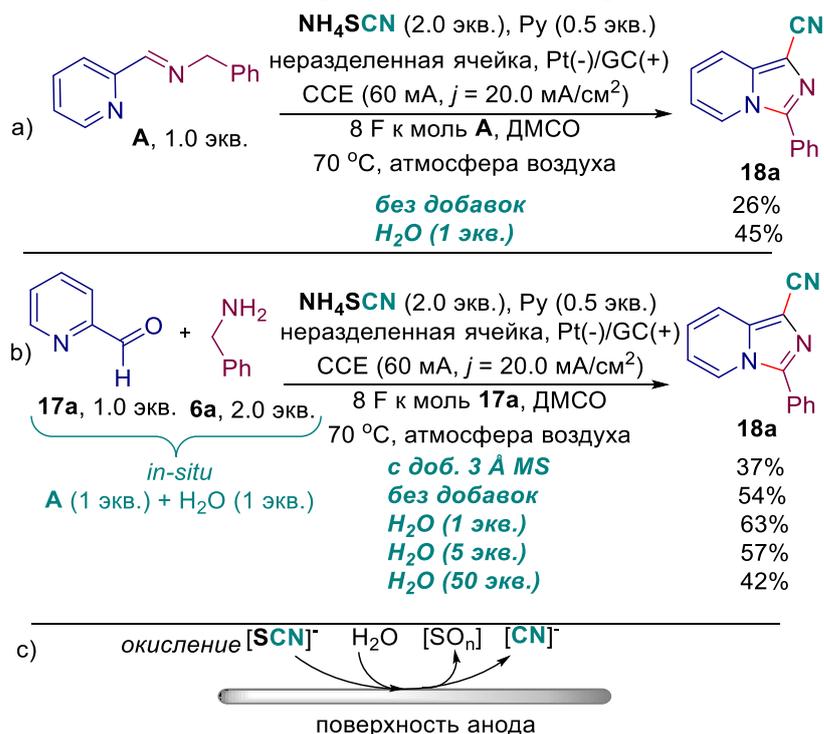
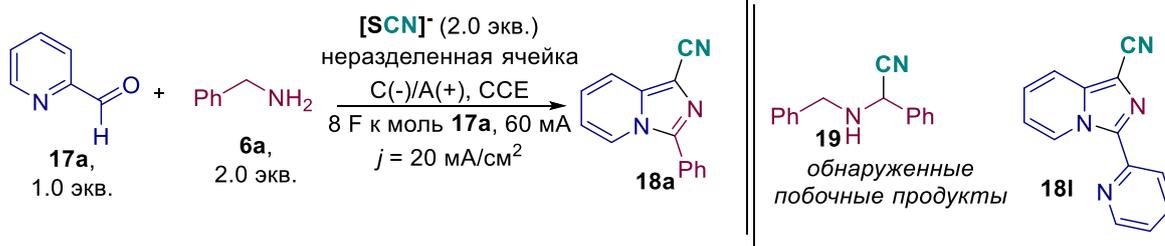
Схема 4.1 Влияние H₂O на электрохимическое цианирование/циклизацию

Таблица 4.1 Оптимизация условий электрохимического цианирования/циклизации

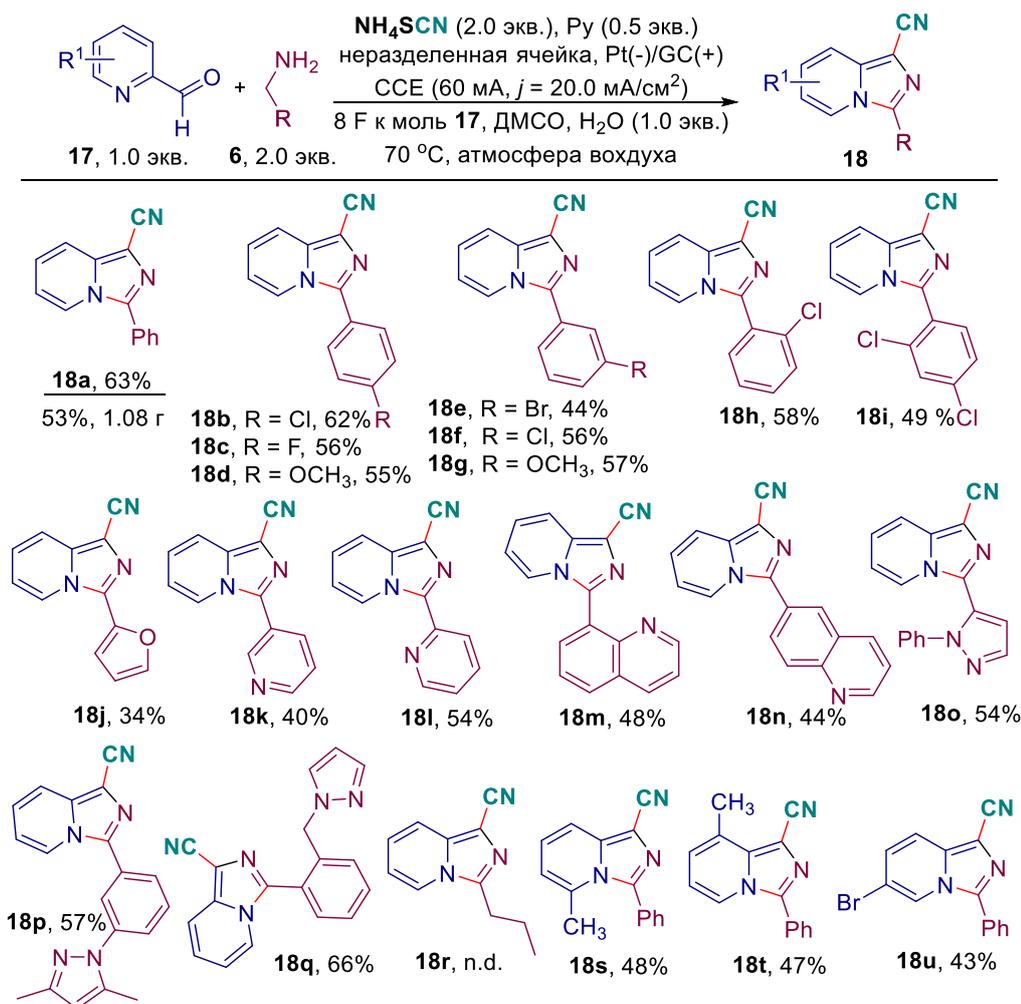


№ опыта	Тиоцианат	Катод/Анод	Добавка (экв.)	Растворитель	Выход 18a, %
1	NaSCN	Pt/GC	H ₂ O (1)	DMF	13
2	KSCN	Pt/GC	H ₂ O (1)	DMF	10
3	NH ₄ SCN	Pt/GC	H ₂ O (1)	DMF	55
4	NH ₄ SCN	Pt/GC	H ₂ O (1), Cs ₂ CO ₃ (1)	DMF	9
5	NH ₄ SCN	Pt/GC	H ₂ O (1), DBU (1)	DMF	42
6	NH ₄ SCN	Pt/GC	H ₂ O (1), Py (1)	DMF	63
7	NH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

^aУсловия проведения реакции: неразделенная ячейка, GC анод / Pt катод (3 см²), **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. ^b *n*-Bu₄NClO₄ (3.0 ммоль, 3.0 экв.). ^c без электричества. ^d 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 NH₄SCN

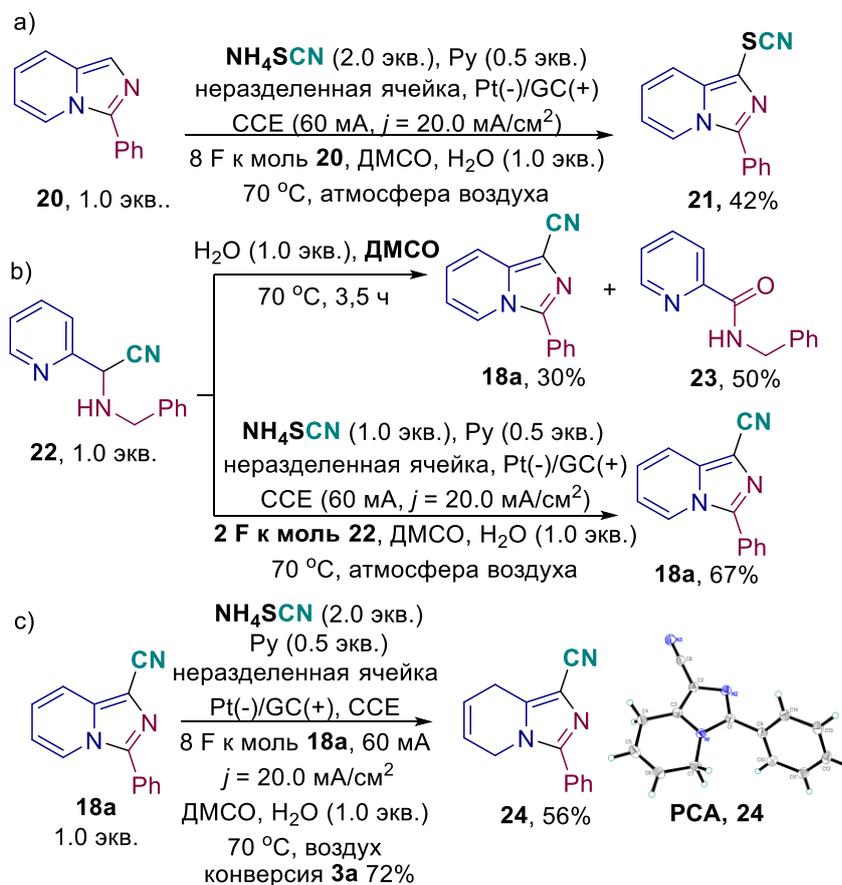


^aУсловия проведения реакции: неразделенная ячейка, GC анод / Pt катод (3 см²), **17** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), **6** (2.0 ммоль, 2.0 экв.), NH₄SCN (152 мг, 2.0 ммоль, 2.0 экв.), постоянный ток 60 мА ($j_{\text{анод}} = 20.0 \text{ мА/см}^2$), 8 F к моль **17a**, ДМСО (10 мл), H₂O (18 мкл, 1.0 ммоль, 1.0 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⁻ 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

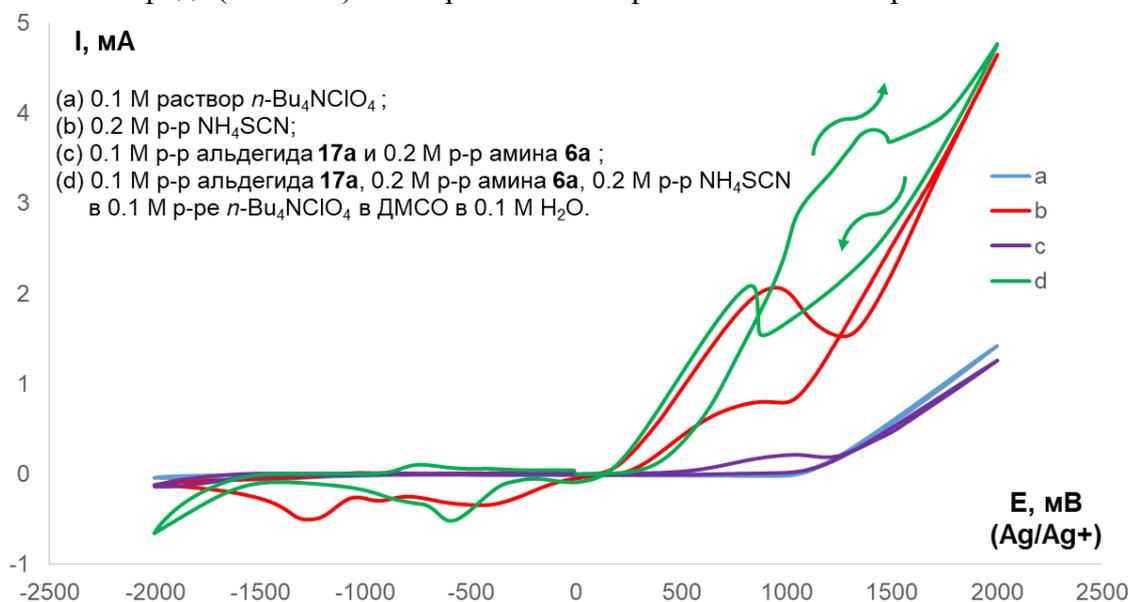
(РСА) (Схема 4.3, с). Этот результат может частично объяснить невысокие выходы имидазопиридинов **18** в исследуемом процессе.

Схема 4.3 Контрольные эксперименты



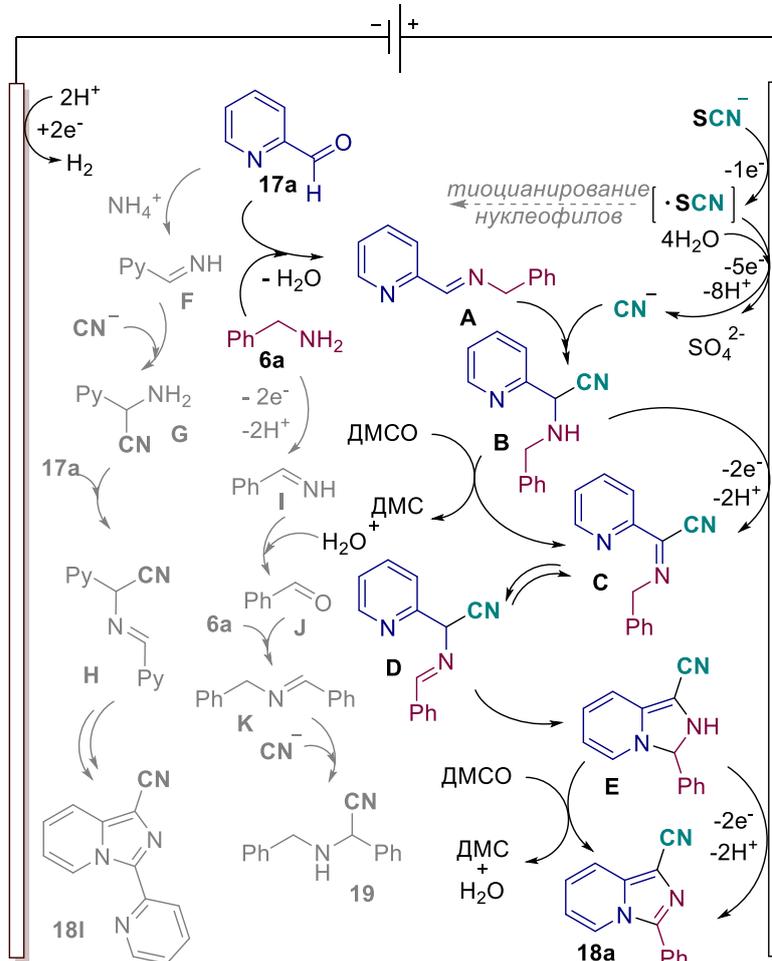
Для изучения окислительно-восстановительных потенциалов исходных субстратов использовали циклическую вольтамперометрию (CV) (Рисунок 4.1). ЦВА-анализ показал, что NH_4SCN является наиболее лабильным к анодному окислению компонентом в реакционной смеси (Рисунок 4.1, кривые b, d), поэтому процесс окислительной 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 В с^{-1} при 20°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 NH_4SCN 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**^[a]

№	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	18a	74	73	44	49	69	48
2	18c	50	36	14	26	30	19

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

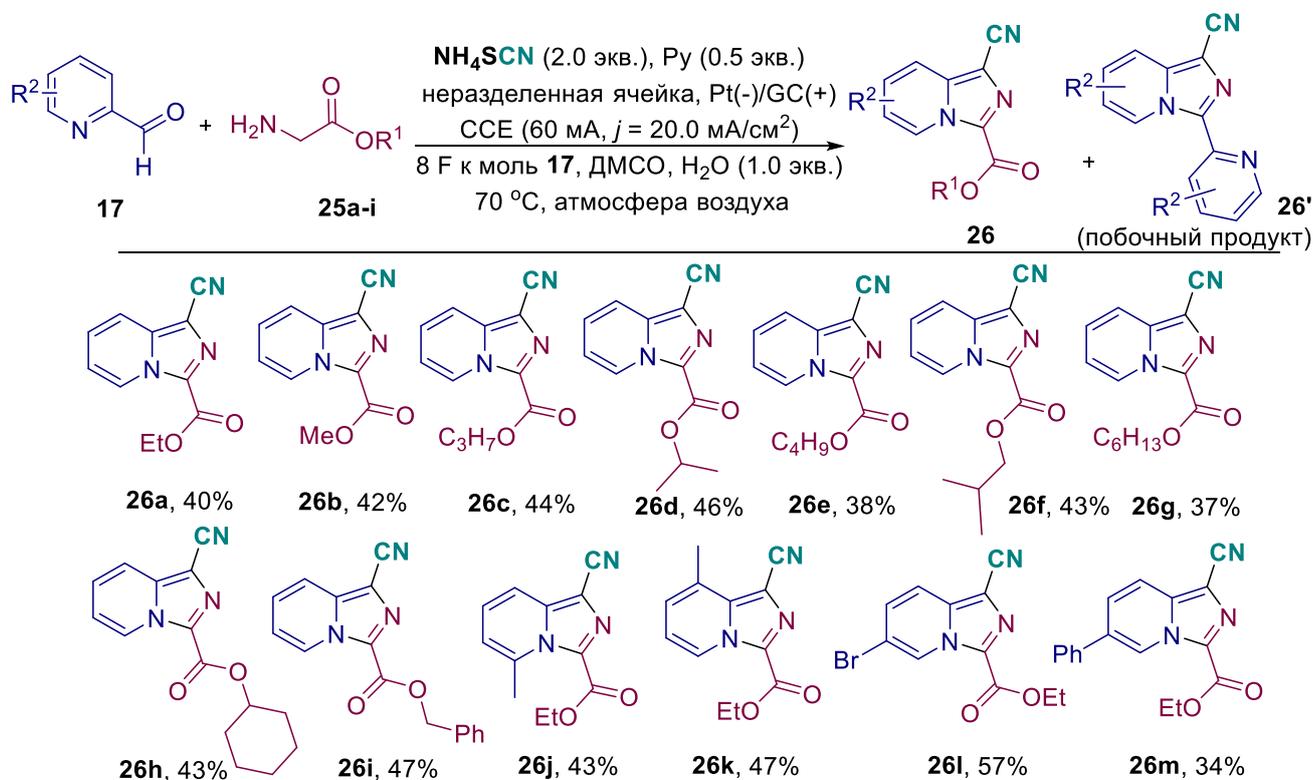
^[a] Значения, выделенные жирным шрифтом, указывают на активность, превосходящую активность триадимефона.

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, α -аминоэфиров и NH_4SCN

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'**.

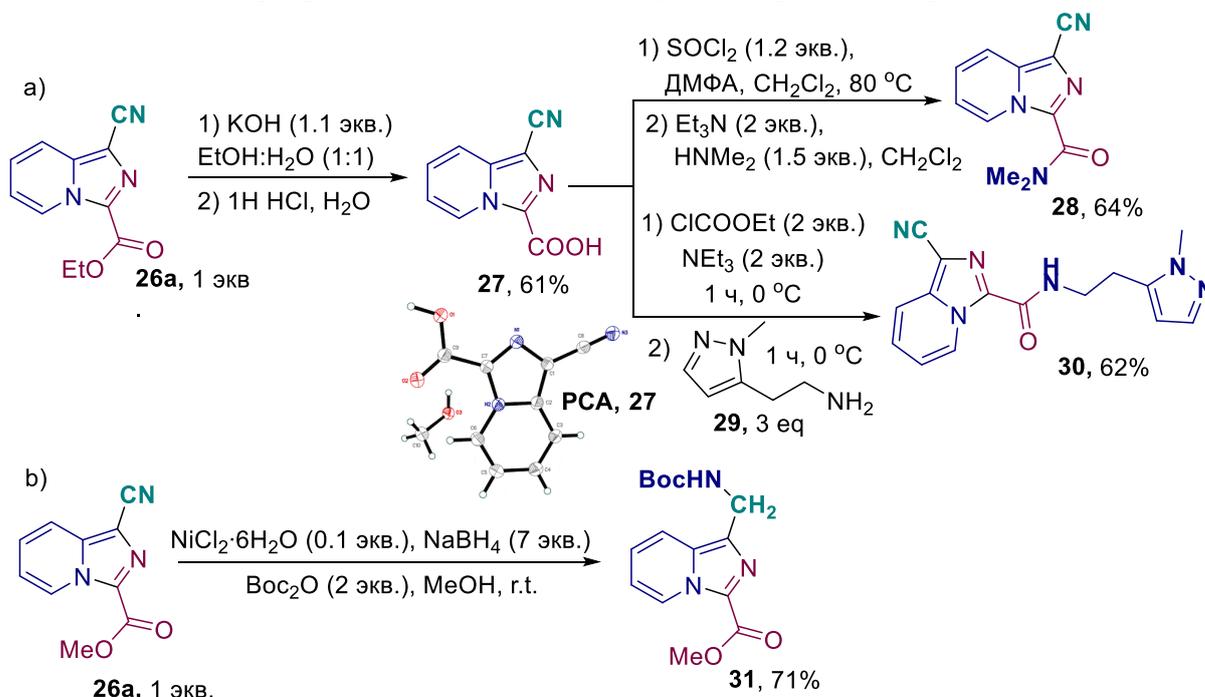
Схема 5.1 Структуры и выход CN- и COOR- замещенных имидазо[1,5-*a*]пиридинов **26**



Общие условия реакции: неразделенная ячейка, GC анод / Pt катод (3 см²), **17** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), **25** (2.0 ммоль, 2.0 экв.), NH_4SCN (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 °С.

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/Вос₂O (Схема 5.2, b).

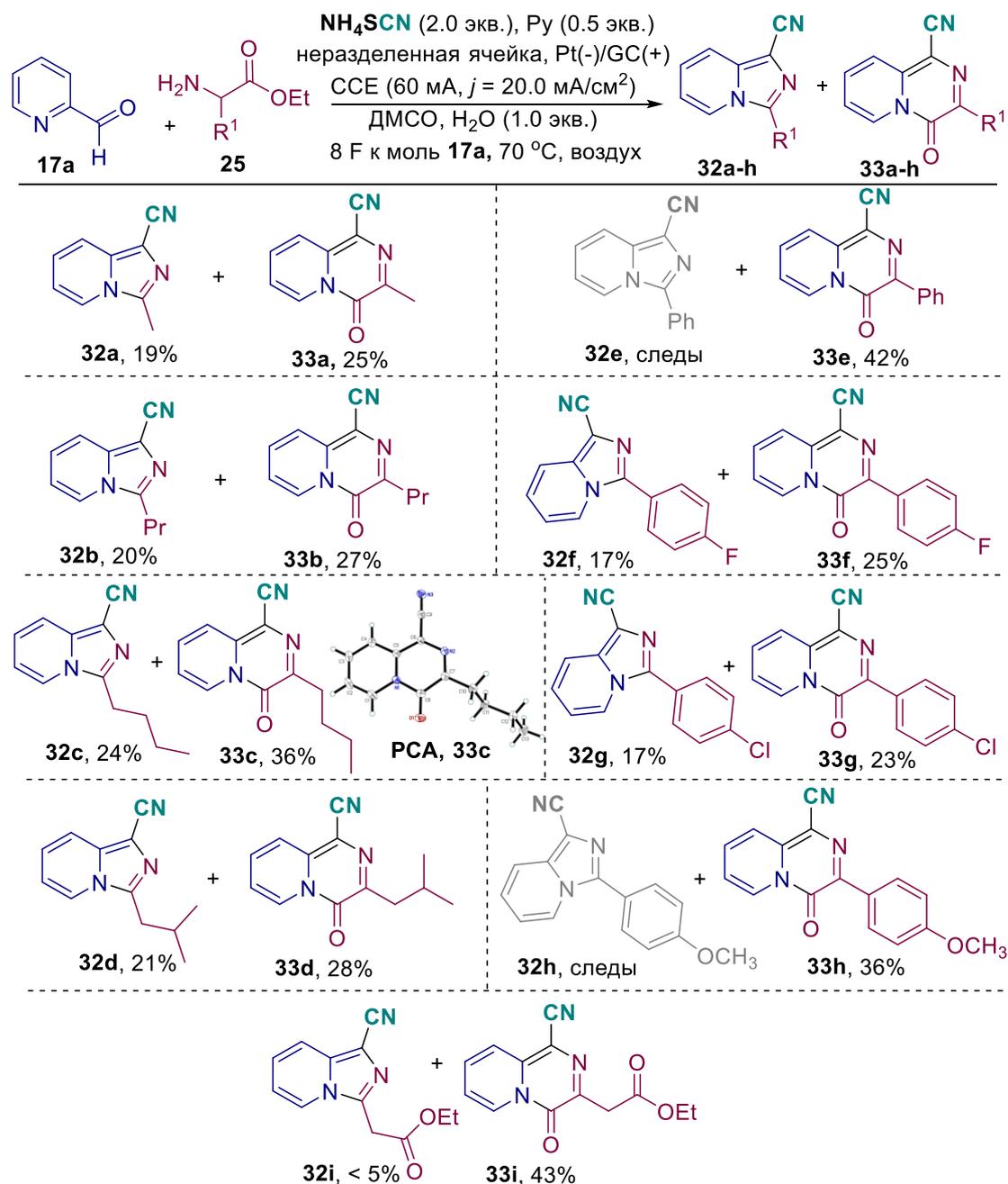
Схема 5.2 Превращения 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата **26a**



К нашему удивлению, использование α -замещенных α -аминоэфиров привело к кардинальному изменению пути реакции. При электролизе пиридин-2-карбальдегида **17a**, α -замещенных α -аминоэфиров **25** и NH₄SCN в оптимальных условиях были получены имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилы **32a-d,f,g,i** и CN-функционализованные 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазины **33a-i** в качестве основных продуктов (Схема 5.3).

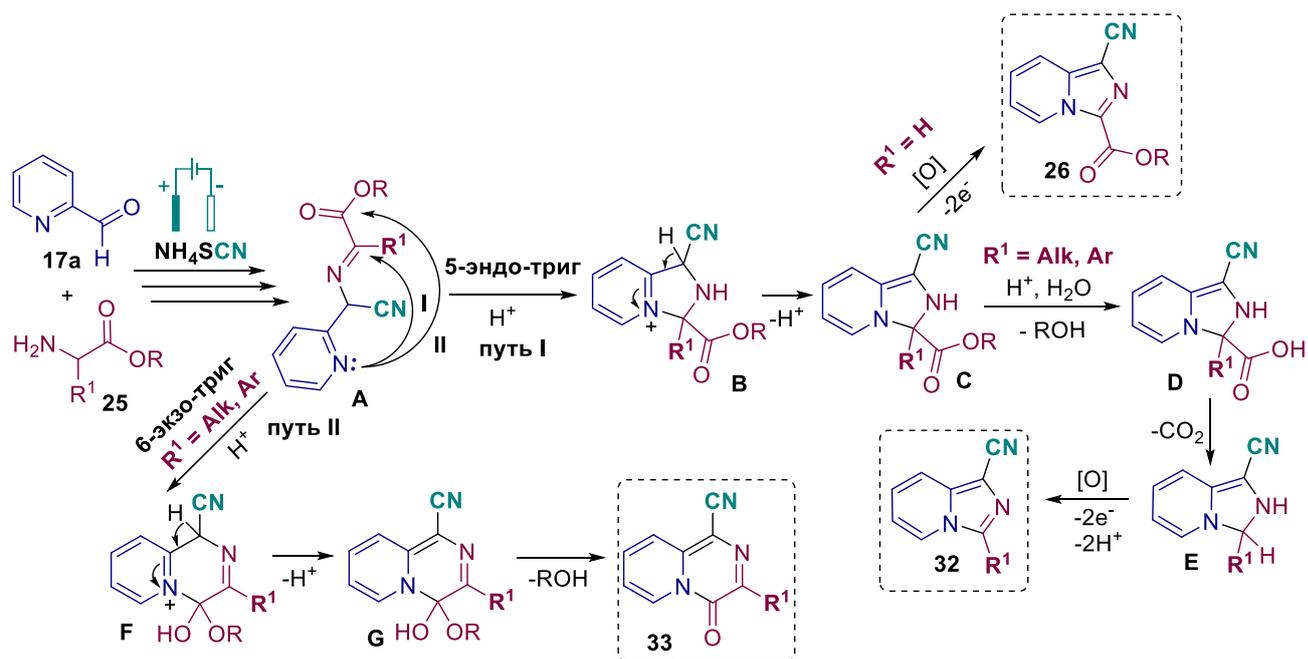
Мы предположили, что образование двух разных гетероциклов в процессе окислительной циклизации, регулируемое природой заместителя R¹, может быть объяснено двумя возможными направлениями нуклеофильной атаки атома азота пиридина на атом углерода связи C=N (путь I, 5-эндо-триг циклизация) и фрагмента C(O)OR (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 (R¹=H), то при анодном окислении **C** образуется конечный 1-цианоимидазо[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат **26**. Если интермедиат **C** имеет R¹=Alk или Ar_{Hal}, 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 см²), **17a** (1.0 ммоль, 1.0 экв.), **25** (2.0 ммоль, 2.0 экв.), NH₄SCN (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, α -аминоэфиров и NH_4SCN



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**^[a]

№	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	26a	16	18	13	13	23	16
4	26h	36	26	10	12	24	13
6	26j	38	33	23	11	21	22
7	26k	22	33	15	19	50	22
9	32b	33	32	10	19	21	16
10	33a	24	33	8	13	17	22
11	33b	36	46	40	30	36	20
12	32c	35	56	25	18	35	22
13	33c	69	84	83	63	56	34
14	триадимефон	41	43	77	87	44	61

^[a] 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*]пирозинов с участием электрического тока. Созданные методы основаны на каскадных превращениях, включающих как функционализацию C(sp³)-Н 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 NH₄SCN/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 NH₄SCN. Осуществлен синтез *COOR*- и *CN*-функционализированных имидазо[1,5-*a*]пиридинов, 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пирозинов и 3-алкил- или 3-арилимидазо[1,5-*a*]пиридинов из пиридин-2-карбоксальдегидов и α-аминоэфиров с использованием системы NH₄SCN/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 NH₄SCN 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 α -amino esters, pyridine-2-carbaldehydes and NH_4SCN 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.