



на правах рукописи

КИРИЛЛОВ АНДРЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

**«РЕАКЦИИ С-С И С-ГЕТЕРОАТОМ СОЧЕТАНИЯ КАРБОНИЛЬНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ С УЧАСТИЕМ АНОДНЫХ И
КАТОДНЫХ ПРОЦЕССОВ»**

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
академик РАН, д.х.н.
Терентьев А.О.

Выражаю искреннюю благодарность научному руководителю академику РАН, д.х.н. Терентьеву Александру Олеговичу за предоставленную интересную тему работы, за создание условий для самостоятельного творчества, ценные советы и поддержку.

Выражаю особую признательность научным соруководителям в.н.с., д.х.н. Виль Вере Андреевне и с.н.с., к.х.н. Битюкову Олегу Вадимовичу за полученные знания и опыт, чуткое отношение и постоянную поддержку в ходе выполнения настоящего исследования.

Благодарю коллективы лаборатории исследования гомолитических реакций №13, лаборатории химии промышленно полезных продуктов №7 и лаборатории фотоэлектронных систем №5 за полезные дискуссии, советы и консультирование в процессе выполнения диссертационного исследования. В особенности, к.х.н. Иловайского Алексея Игоревича, к.х.н. Радулова Петра Сергеевича, к.х.н. Фоменкова Дмитрия Игоревича, к.х.н. Будникова Александра Сергеевича, к.х.н. Барсегян Яну Артуровну, к.х.н. Белякову Юлию Юрьевну, к.х.н. Павельева Станислава Алексеевича, к.х.н. Крылова Игоря Борисовича, к.х.н. Демчука Дмитрия Валентиновича, к.х.н. Доронина Михаила Максимовича, м.н.с. Скокову Ксению Викторовну, аспиранта Будехина Романа Алексеевича, аспиранта Сердюченко Павла Юрьевича за оказанную поддержку, полезные советы и плодотворный научный диалог, к.х.н. Даеву Елену Дмитриевну и м.н.с. Устюжанина Александра Олеговича за помощь в регистрации спектров ЯМР, к.х.н. Колотыркину Наталью Георгиевну и к.х.н. Чижова Александра Олеговича за регистрацию масс-спектров высокого разрешения.

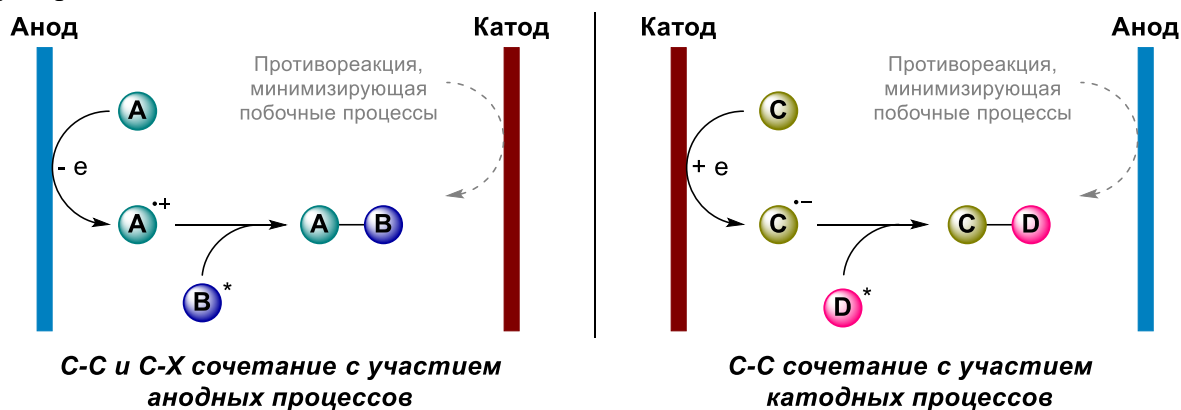
ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Неорганические тиоцианаты как строительные блоки для синтеза CN-, NH₂- и S-содержащих соединений (литературный обзор)	8
1.1 Введение	8
1.2 Неорганические тиоцианаты как источники CN-группы	9
1.3 Неорганические тиоцианаты как источники NH ₂ -группы.....	18
1.4 Неорганические тиоцианаты как источники атомов серы.....	24
ГЛАВА 2. Реакции С-С и С-Гетероатом сочетания карбонильных соединений и их производных с участием анодных и катодных процессов (обсуждение результатов)	34
2.1 Тиоцианирование барбитуровых кислот с использованием электрического тока	34
2.2 Тиоцианирование 1,3-дикетонов и ацетоуксусных эфиров с использованием электрического тока.....	43
2.3 Электрохимический синтез изоксазолинов.....	49
2.4 Тандемный процесс конденсации Кнёвенагеля и электрохимического восстановления С=С связи	54
2.5 <i>In vitro</i> и полевые фунгицидные испытания полученных структур	67
ГЛАВА 3. Экспериментальная часть	79
Экспериментальная часть к главе 2.1. Тиоцианирование барбитуровых кислот с использованием электрического тока	79
Экспериментальная часть к главе 2.2. Тиоцианирование 1,3-дикетонов и ацетоуксусных эфиров с использованием электрического тока	94
Экспериментальная часть 2.3. Электрохимический синтез изоксазолинов	102
Экспериментальная часть 2.4. Тандемный процесс конденсации Кнёвенагеля и электрохимического восстановления С=С связи	107
Экспериментальная часть к главе 2.5. <i>In vitro</i> и полевые фунгицидные испытания полученных структур.....	121
ВЫВОДЫ	125
ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Диссертационная работа посвящена разработке методов окислительного и восстановительного углерод-углерод и углерод-гетероатом сочетания в условиях электролиза при постоянном токе в неразделённой электрохимической ячейке. Фундаментальная часть работы состоит в разработке электрохимических процессов, обеспечивающих селективное протекание окислительных или восстановительных превращений без избыточного переокисления/восстановления и без негативного влияния противоэлектрода на интермедиаты и продукты реакции. Прикладным аспектом работы является создание эффективных синтетических подходов к соединениям с высокой фунгицидной активностью против распространенных сельскохозяйственных патогенов.



Современный органический синтез позволяет осуществлять высокоэффективные процессы кросс-сочетания, С-Н и С-Х активации, функционализации различных фрагментов. В настоящий момент активно развивается направление, посвящённое созданию методов образования новых химических связей, которые были бы менее ресурсоемкими (требовали меньше стадий, дополнительных реагентов, катализаторов) и сохраняли высокую селективность процессов. Органический электросинтез, предполагающий использование электрического тока в качестве замены материальных окислителей или восстановителей, является логичным развитием повышения атомной эффективности и экологичности реакций.

Органический электросинтез получил свое развитие во второй половине XX-го века, однако бурный рост интереса к этой области наблюдается последние десять лет. В настоящий момент синтетические возможности электросинтеза широко представлены реакциями С-Н функционализации, окислительного и восстановительного сочетания, дифункционализации и восстановления кратных связей и многими другими. Потенциал органического электросинтеза определяется вариативностью большого количества параметров электролиза (сила и плотность тока, количество пропускаемого электричества, материал электродов), что открывает перспективы для тонкой настройки реакционной системы под желаемое превращение. В то же время, с точки зрения научной новизны, многопараметровая система электрохимической ячейки делает достижение высокой селективности в электрохимических процессах нетривиальной и сложной задачей.

Для проведения электроорганического синтеза могут использоваться различные типы электрохимических ячеек. В настоящей работе исследование проводили в наиболее конструкционно простой неразделённой электрохимической ячейке. Данная конструкция является технологичной и благодаря наличию в одном реакционном пространстве сильного

окислителя (анода) и восстановителя (катода) позволяет использовать богатство катодных и анодных превращений.

В настоящей диссертационной работе основное внимание уделяется поиску оригинальных электрохимических подходов к окислительной или восстановительной функционализации карбонильных соединений и их производных, а также исследованию биологической активности полученных структур.

Цель работы.

Поиск и исследование новых селективных процессов окислительного и восстановительного углерод-углерод и углерод-гетероатом сочетания с использованием электрического тока. Создание подходов к электрохимическим реакциям сочетания карбонильных соединений и их производных.

Научная новизна и практическая значимость работы.

В настоящей работе развивается направление, посвящённое исследованию многостадийных процессов с участием анодных и катодных превращений в гальваностатическом режиме в неразделённой электрохимической ячейке.

Разработан селективный метод синтеза органических тиоцианатов β -дикарбонильных соединений и их гетероциклических аналогов в условиях окислительного электросинтеза в неразделённой электрохимической ячейке. Показано, что процессы образования C-S связи протекают эффективно только при использовании высоких плотностей тока. Быстрое протекание реакции и отсутствие большого количества отходов позволяют использовать разработанный подход для препаративного синтеза органических тиоцианатов.

Предложен метод электроокислительного синтеза соединений гипервалентного йода (СГИ). Полученные таким образом соединения I(III) были использованы для *in situ* генерации нитрилоксидов из альдоксимов. Взаимодействие электронодефицитных алкенов с нитрилоксидами по механизму [3+2] циклоприсоединения приводит к образованию изоксазолинов с хорошими выходами. Разработанный электрохимический метод образования изоксазолинов демонстрирует наибольшую эффективность при использовании высоких плотностей тока, что, как правило, не характерно для органического электросинтеза.

Впервые осуществлен тандемный процесс конденсации Кнёвенагеля алифатических кетонов с электронодефицитными нитрилами и последующего катодного восстановления образующихся *in situ* алкенов до соответствующих алканов, в неразделённой электрохимической ячейке в гальваностатическом режиме. Целевые продукты C-C сочетания были получены с хорошими выходами. В разработанном методе водный этанол используется в качестве экологичного растворителя и источника протонов, а ацетат аммония играет роль электролита и катализатора образования промежуточного алкена.

Синтезированные органические тиоцианаты и изоксазолины показали высокую фунгицидную активность по отношению к ряду фитопатогенных грибов, наносящих большой ущерб сельскому хозяйству и растениеводству.

Соединение-лидер из класса органических тиоцианатов было исследовано в полевых условиях на картофеле сорта Red Scarlet против фитофтороза, вызываемого оомицетом *Phytophthora infestans*. Показано, что обработка вегетирующих растений по листу композицией, содержащей соединение-лидер, приводит к значительному снижению количества поражённых растений и приросту урожайности клубней картофеля в сравнении с необработанным контролем.

Публикации.

По результатам проведенных исследований опубликовано 4 статьи в ведущих отечественных и зарубежных журналах и 7 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Апробация работы.

Результаты диссертационной работы были представлены на II Всероссийской конференции “Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты” (Москва 2022), III Всероссийской конференции им. академика В.И. Овчаренко “Органические радикалы и органическая электрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты” (Москва 2023), X Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва 2023), Школе-конференции молодых ученых по органической химии «WSOC-2024» (Красновидово 2024), Школе-конференции молодых ученых по органической химии «WSOC-2025» (Владикавказ 2025), II Всероссийской конференции “Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты” (Москва 2025), VIII Северо-Кавказском симпозиуме по органической химии (Ставрополь 2026).

Структура и объем работы.

Материал диссертации изложен на 147 страницах и состоит из введения, обзора литературы на тему «Неорганические тиоцианаты как строительные блоки для синтеза CN-, NH₂- и S-содержащих соединений», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список включает 319 источников.

Диссертационное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (гранты 21-73-10016 и 19-73-20190) и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № FFZZ-2024-0001).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

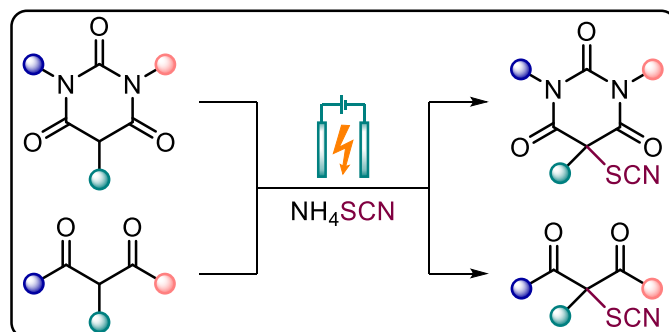
Диссертационное исследование состоит из пяти глав (схема 1). Глава 2.1 посвящена разработке селективного метода синтеза тиоциано-производных барбитуровых кислот в условиях электролиза в неразделённой электрохимической ячейке при высокой плотности тока. В главе 2.2 представлен электрохимический метод синтеза SCN-производных 1,3-дикетонов и ацетоуксусных эфиров. Показана ключевая роль кислотности среды на селективность процесса тиоцианирования и выход целевого продукта. В главе 2.3 обсуждается созданный метод синтеза изоксазолинов из альдоксимов и электронодефицитных алкенов, с участием *in situ* сгенерированного фенилйодозо(III) диацетата из йодбензола и уксусной кислоты. Впервые реализованный тандемный процесс конденсации Кнёвенагеля и восстановления C=C связи с участием катодных процессов представлен в главе 2.4. В главе 2.5 приведены результаты *in vitro* оценки фунгицидной активности полученных соединений против фитопатогенных грибов, а также полевых испытаний соединения-лидера из класса тиоцианатов против фитофтороза картофеля.

Схема 1. Общий план диссертационной работы.

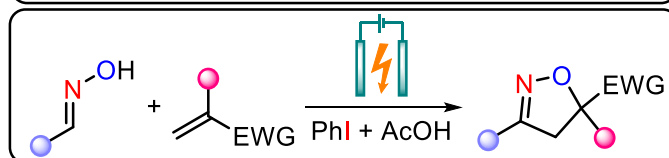
Образование связей C-C и C-Гетероатом (S, O) с участием анодных процессов

Глава 2.1 Тиоцианирование барбитуровых кислот с использованием электрического тока

Глава 2.2 Тиоцианирование 1,3-дикетонов и ацетоуксусных эфиров с использованием электрического тока

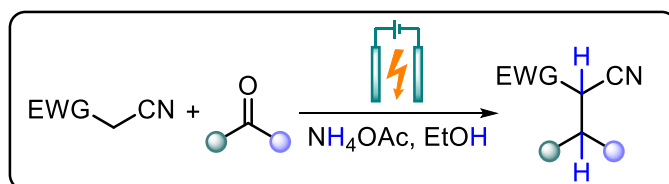


Глава 2.3 Электрохимический синтез изоксазолинов



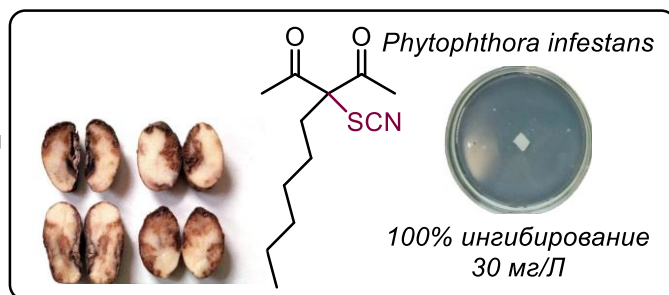
Образование связи C-C с участием катодных процессов

Глава 2.4 Тандемный процесс конденсации Кнёвенагеля и электрохимического восстановления C=C связи



Исследование фунгицидной активности полученных веществ в отношении фитопатогенов с/х культур

Глава 2.5 *In vitro* и полевые фунгицидные испытания полученных структур



ГЛАВА 1. Неорганические тиоцианаты как строительные блоки для синтеза CN-, NH₂- и S-содержащих соединений (литературный обзор)

1.1 Введение

Неорганические тиоцианаты, имеющие строение Катион⁺ SCN⁻, описаны в большом количестве исследований в качестве источника SCN-группы. Методы тиоцианирования органических субстратов представлены в литературе процессами нуклеофильного замещения [1], тиоцианирования с использованием электрофильных SCN-реагентов [2], а также реакциями радикального тиоцианирования [3]. Несмотря на большое разнообразие областей применения органических тиоцианатов [4], они особенно ценны как полупродукты в синтезе серу-содержащих веществ. Если же рассмотреть фрагмент S-C≡N подробнее, то можно предположить, что тиоциано-группа может выступать не только как источник атома серы, но и как источник CN-фрагмента, и атома азота.

Органические соединения, содержащие CN-, NH₂- и S-фрагменты, представлены огромной номенклатурой соединений, методы синтеза и области применения которых чрезвычайно разнообразны. Так, высокая реакционная способность нитрилов открывает путь к получению различных гетероциклов [5], карбонильных соединений [6] и первичных аминов [7, 8]. Методы синтеза нитрилов включают цианирование алкилгалогенидов по Кольбе [9], окисление оксимов [10-12], дегидрогенирование первичных аминов [13-15], реакции металл-катализируемого кросс-сочетания электрофильных субстратов с источниками CN-группы [16-18], реакции гидроцианирования [19, 20], а также процессы, протекающие в условиях фоторедокс-катализа [21, 22] или электросинтеза [23].

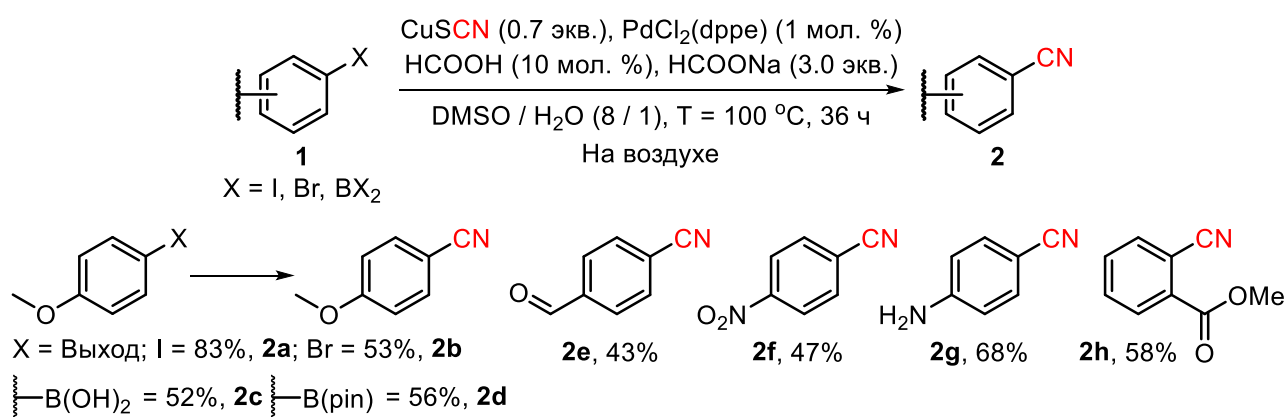
История синтеза соединений, содержащих NH₂-фрагмент, тесно переплетена с развитием органического синтеза благодаря фундаментальным открытиям Фридриха Вёлера (синтез мочевины из цианата аммония), Зигмунда Габриэля (получение первичных аминов разложением N-алкилфталимидов) и Теодора Курциуса (перегруппировка ацилолазидов с образованием первичных аминов, карбаматов или производных мочевины). Современные методы синтеза аминов охватывают широкий спектр подходов к введению NH₂-фрагмента, включая каталитическое восстановление иминов [24, 25], Pd-катализируемое C–N кросс-сочетание [26, 27], восстановление N₃- и NO₂-групп [28-32], а также радикальные процессы с участием иминильных радикалов в условиях фоторедокс-катализа [33] или электросинтеза [34].

К основным методам получения органических сульфидов относятся алкилирование тиолов [35], реакции дисульфидов с металлоорганическими соединениями [36], восстановление сульфоксидов [37], гидротиирование алкенов и алкинов [38, 39]. Также всё большую популярность набирают процессы с участием тиильных радикалов, протекающие в условиях фоторедокс-катализа [40, 41] или электросинтеза [42].

Несмотря на многообразие существующих методов синтеза органических соединений, содержащих CN-, NH₂- и S-фрагменты, поиск безопасных и экологичных методов их синтеза сохраняет свою актуальность. В этой связи, соли тиоциановой кислоты (Катион⁺ SCN⁻) представляются перспективным стабильным и легкодоступным источником атомов азота и серы, а также CN-группы, и интерес исследователей к такому использованию неорганических тиоцианатов в настоящее время возрастает. Настоящий литературный обзор обобщает процессы введения CN-, NH₂-группы и атома серы в органические молекулы с использованием неорганических тиоцианатов.

1.2 Неорганические тиоцианаты как источники CN-группы

Открыт метод палладий-катализируемого цианирования арилгалогенидов и арилбороновых кислот с использованием CuSCN в качестве источника циано-группы [43] (схема 1). Первый шаг в вероятном механизме включает восстановление Pd^(II) с помощью HCOONa, за которым следует окислительное присоединение ArI **1** к Pd⁽⁰⁾ (**I**) с образованием ArPdI (схема 1). Стадия **II** включает карбопалладирование ArPdI с образованием соединения Pd^(II) **A**. Гидролиз промежуточного соединения **A** муравьиной кислотой высвобождает интермедиат Pd^(II) **B**, наряду с бензотиоамидом **C** (**III**). Бензотиоамид **C** превращается в нитрил **2** за счет выброса H₂S. На стадии **IV** при взаимодействии формиата натрия с соединением **B** выделяется 1 эквивалент CO₂ и муравьиной кислоты, после чего происходит восстановительное элиминирование с регенерацией соединений Pd⁽⁰⁾. Таким образом, для ускорения реакции достаточно каталитического количества муравьиной кислоты.



Механизм

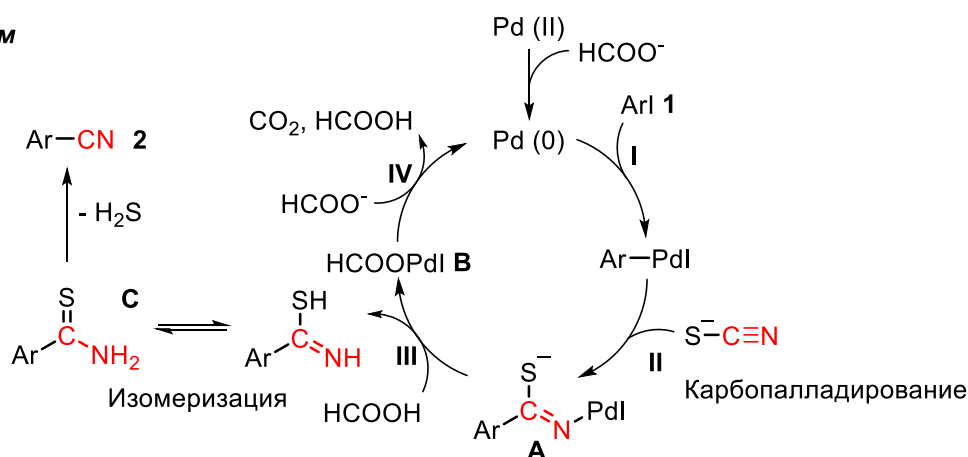


Схема 1. Палладий-катализируемое цианирование аренов.

Был разработан подход к синтезу органических тиоцианатов путём прямого цианирования S–H связи тиолов **3** солями тиоциановой кислоты в условиях фоторедокс-катализа [44] (схема 2). Открытый подход позволяет получать тиоцианаты различного строения с выходами от 28 до 94%. Первый шаг в вероятном механизме данного процесса включает образование возбужденного состояния фотокатализатора, Бенгальского розового (RB*), путем облучения видимым светом (схема 2). Затем RB* взаимодействует с O₂, образуя ¹O₂, и восстанавливает свое основное состояние (RB) посредством передачи энергии. Впоследствии образовавшийся ¹O₂ отрывает атом водорода из тиола **3** и образует тиильный радикал **A**. Радикал **A** превращается в промежуточный

дисульфид **B** посредством димеризации. Впоследствии гомолитический разрыв S-S связи в дисульфиде **B** под действием света снова приводит к образованию радикала **A**. Затем тиильный радикал **A** присоединяется по CN-связи SCN^- с образованием промежуточного соединения **C**. Перехват промежуточного продукта **C** другим тиолом **3** приводит к продолжению радикальной цепи и образованию промежуточного продукта **D**. Наконец, выделение HS^- из **D** даёт желаемый продукт **4**.

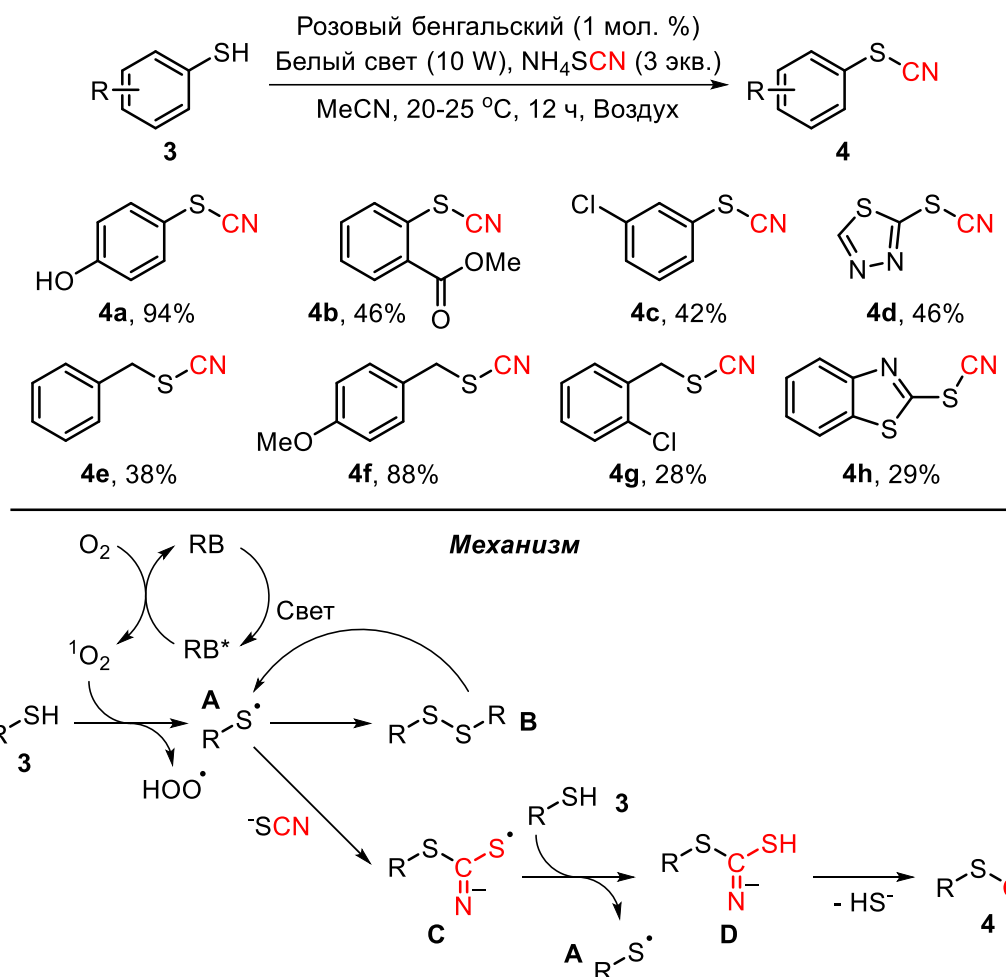
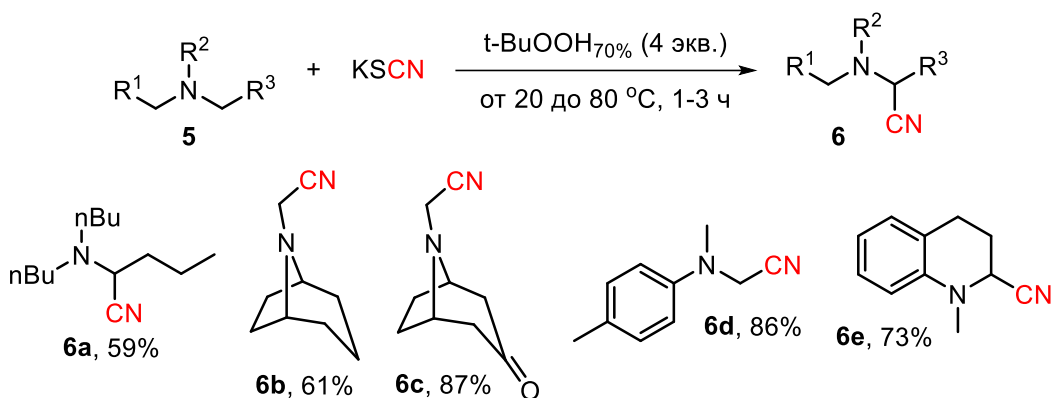


Схема 2. Фотокаталитическое цианирование связи S–H.

Разработан метод синтеза α -аминонитрилов **6** путём окисления аминов **5** в присутствии тиоцианата калия как источника CN-группы [45] (схема 3). Продукты цианирования получены с выходами от 59 до 87%. Вероятный механизм реакции включает последовательное окисление и депротонирование амина **5**, приводящее к образованию иона иминия **A**, который перехватывается цианид-анионами. Последние образуются при окислении SCN^- -анионов *трет*-бутилгидропероксидом (схема 3).



Механизм

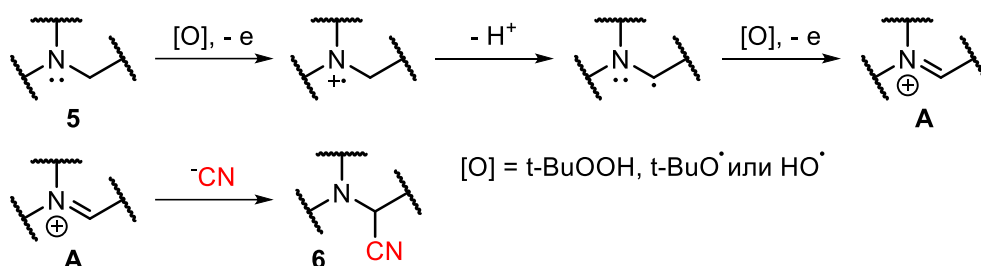
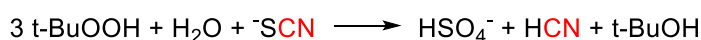


Схема 3. Окислительное α -цианирование третичных аминов **5**.

Открыт медь-катализируемый метод синтеза нитрилов **8** из N-тозилгидразонов **7** с использованием тиоцианата калия в качестве источника циано-группы [46] (схема 4). Первый шаг в вероятном механизме включает образование соединений меди **A** из медь(I)-содержащего катализатора и SCN^- -аниона. Последующая реакция с диазосоединением **B**, образующимся *in situ* из N-тозилгидразона **7** в присутствии основания, образует карбеноид **D** (схема 4). Вслед за образованием тиокарбонильного соединения **E**, которое может регенерировать N-тозилгидразон **7** с помощью TsNHNH_2 и выделением H_2S , образуется соединение $\text{Cu}^{\text{I}}\text{CN}$ **F**. С одной стороны, соединение меди **F** может воздействовать непосредственно на N-тозилгидразон **7** с образованием нитрила **8**. С другой стороны, возможна реакция $\text{Cu}^{\text{I}}\text{CN}$ **F** и диазосоединения **B**, приводящая к образованию карбеноидов меди(I) **G** с последующим образованием промежуточного продукта **H**. Протонирование **H** приводит к образованию нитрила **8** и регенерации каталитических частиц меди (I).

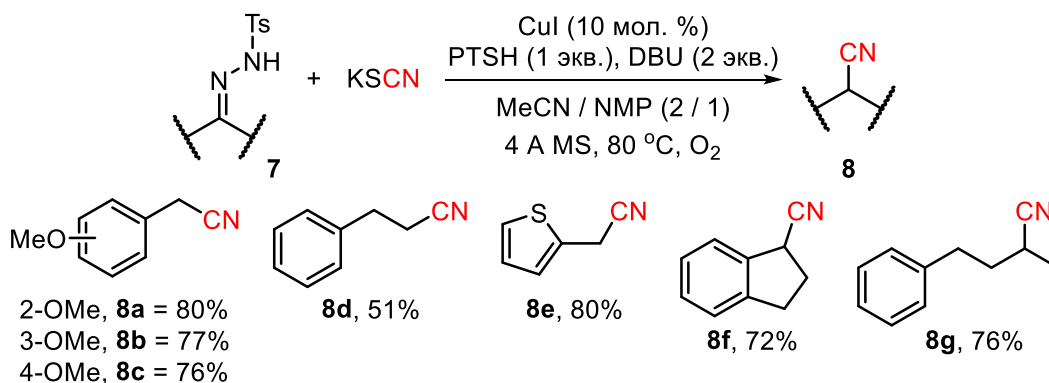


Схема 4. Цианирование N-Тозилгидразонов **7** неорганическими тиоцианатами.

Продолжение схемы 4.

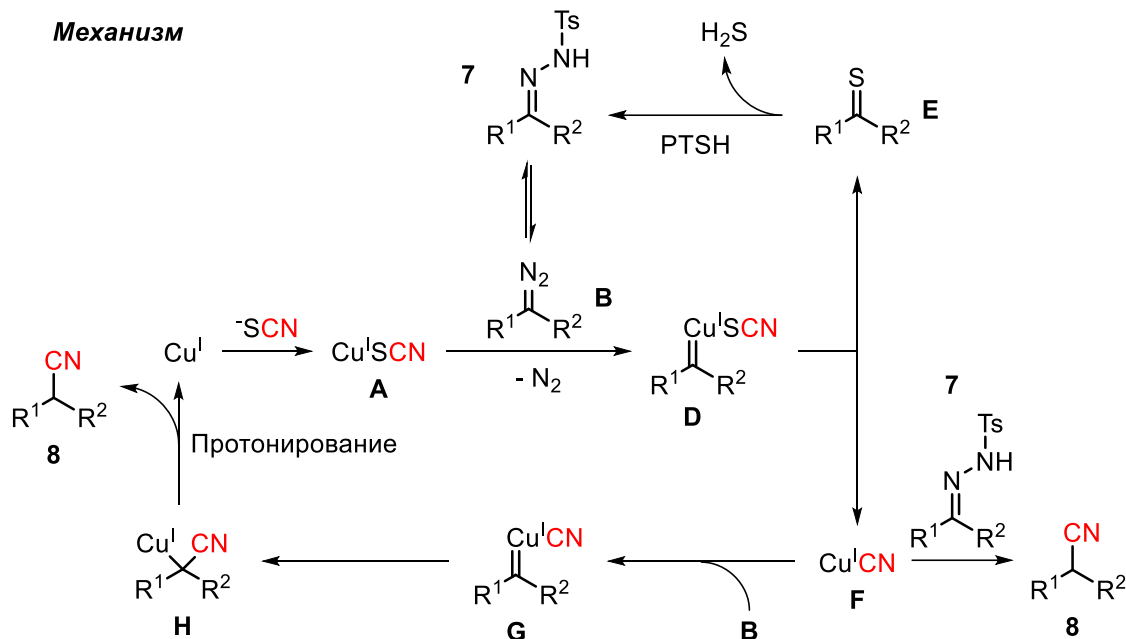


Схема 4. Цианирование N-Тозилгидразонов **7** неорганическими тиоцианатами.

Было проведено селективное цианирование пара-СН производных гидрокси-, алкокси- и бензилоксиаренов **9** с хорошими выходами при использовании нетоксичного тиоцианата калия в качестве цианирующего реагента в присутствии силикагеля, пропитанного серной кислотой (SSA) [47] (схема 5).

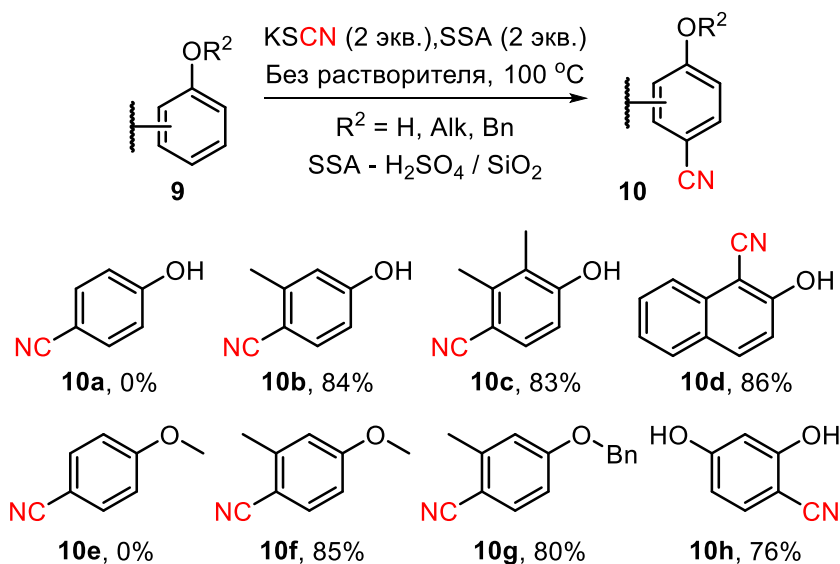


Схема 5. Цианирование фенолов и их эфиров с использованием KSCN.

Был разработан электрохимический метод синтеза циано-производных имидазопиридинов **13** с использованием неорганических тиоцианатов в качестве источника CN-группы [48] (схема 6). Целевые имидазопиридины **13** получают в неразделённой электрохимической ячейке при электролизе в гальваностатическом режиме с хорошими выходами от 34 до 63%.

Первая стадия предполагаемого механизма включает электрохимическое окисление тиоцианат-аниона в присутствии воды, приводящее к образованию цианид-аниона (схема 6). Реакция пиридин-2-карбоксальдегида **11** с бензиламином **12** приводит к образованию имина **A**, который затем подвергается присоединению цианид-аниона по связи C=N, с образованием соединения **B**. Последнее превращается в интермедиат **C** либо посредством окисления, опосредованного ДМСО, либо в ходе анодного окисления по типу реакции Шоно. На следующей стадии соединение **C** изомеризуется в имин **D**, который претерпевает циклизацию с образованием промежуточного продукта **E**. В завершение процесса анодное окисление **E**, либо окисление, опосредованное ДМСО, приводит к целевому 1-циано-имидазо[1,5-а]пиридину **13**. В ходе процесса могут образовываться побочные продукты **13'** и **13''**. Побочный продукт **13'** может образовываться через последовательное формирование имина **F**, присоединение цианид-аниона, конденсацию полученного промежуточного соединения **G** с **11**, а также последующий каскад реакций окисления/циклизации промежуточного соединения **H**. Окисление исходного амина **12** до имина **I** с последующим гидролизом приводит к соответствующему альдегиду **J**. Конденсация **J** с **12** и присоединение CN-аниона по связи C=N приводят к образованию побочного продукта **13''**.

На основании электрохимического синтеза имидазопиридинов **13** разработан подход к электрохимической трёхкомпонентной реакции пиридин-2-карбальдегидов **14**, α -аминоэфиров **15** и NH_4SCN , позволяющий получать различные гетероциклы **16** и **17**, функционализированные циано-группой [49] (схема 7).

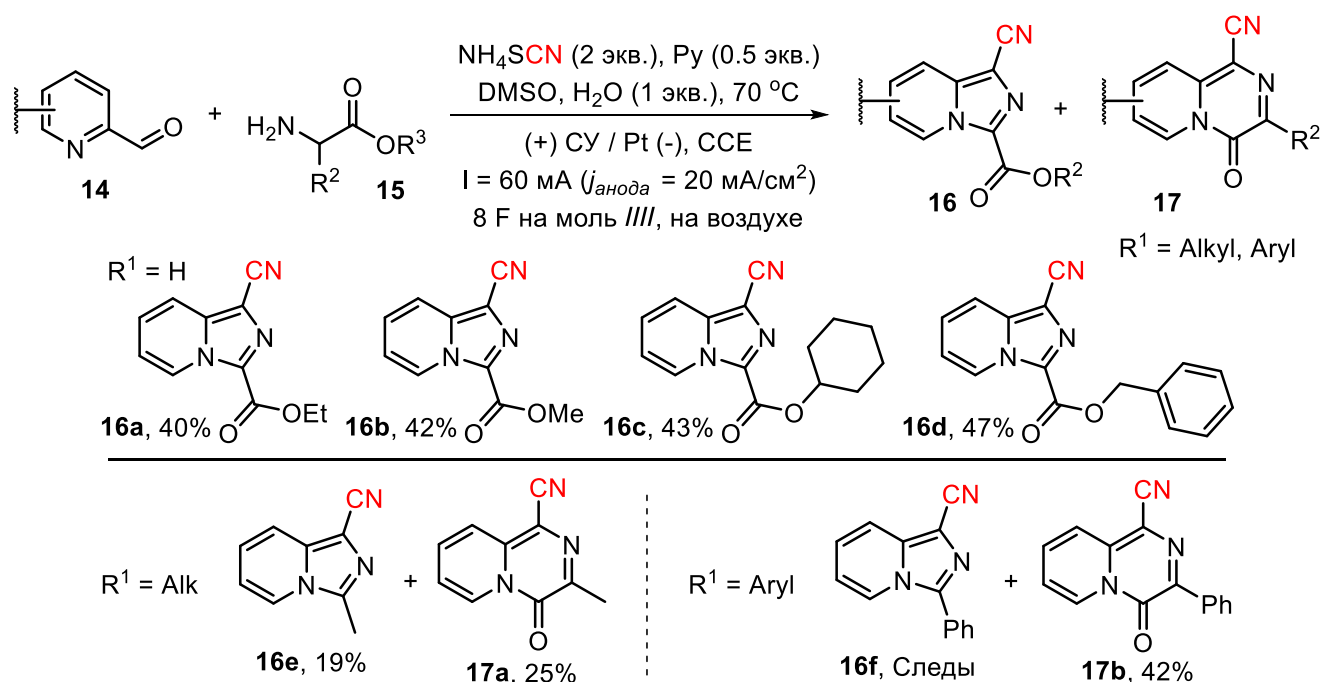


Схема 7. Электрохимический синтез имидазопиридинов **16** и пиридазопиридинов **17** из пиридин-2-карбоксальдегидов **14**, аминов **15** и NH_4SCN .

Открыт тандемный процесс с участием пиридин-2-карбальдегидов **18**, бензиламинов **19** и NH_4SCN . В данном случае I_2O_5 играет роль окислителя в процессе генерации цианид-аниона из тиоцианата аммония [50] (схема 8). Первая стадия предполагаемого превращения включает конденсацию альдегида **18** с бензиламином **19**, в результате которой образуется имин **A** (схема 8). Далее нуклеофильный цианид-ион, генерируемый из NH_4SCN в присутствии I_2O_5 , атакует

имин **A**, приводя к формированию α -аминонитрила **B**. Последующее окисление промежуточного соединения **B** даёт имин **C**, которое может стабилизироваться за счёт резонанса с образованием промежуточного соединения **D**. В завершение процесса внутримолекулярная циклизация соединения **D**, сопровождаемая окислительной ароматизацией, приводит к образованию целевого продукта **20**.

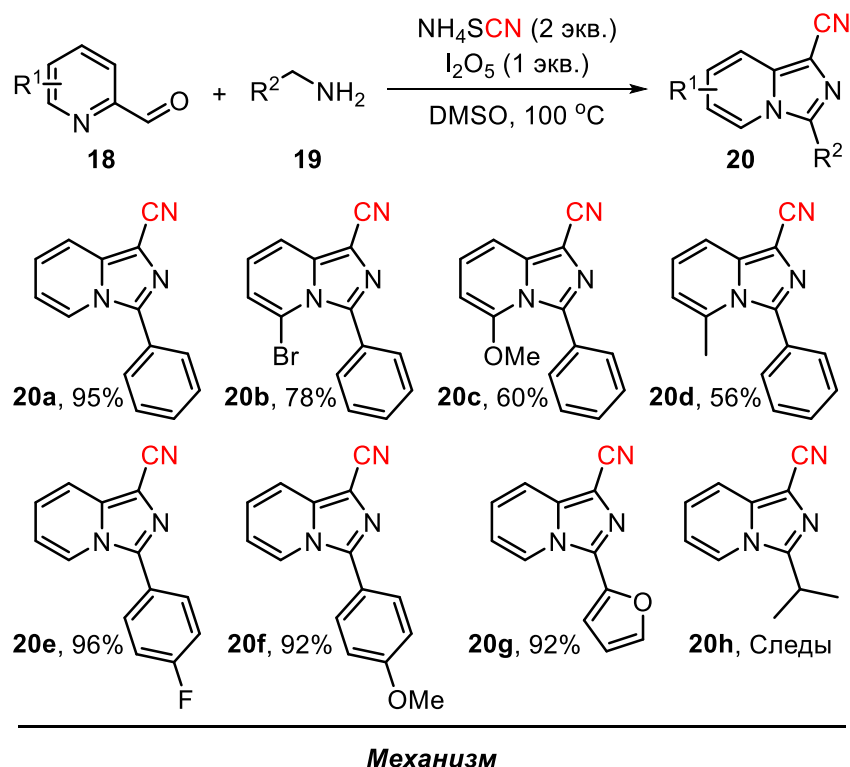


Схема 8. Синтез цианированных имидазопиридинов **20** под действием I_2O_5 .

Разработан метод синтеза α -аминонитрилов **22** путём окислительного цианирования N-замещённых аминов **21** с использованием тиоцианата калия под действием видимого света [51] (схема 9). Процесс позволяет получать целевые амины **22** с выходами от 47 до 92%. Первая стадия предполагаемого механизма включает превращение субстрата **21** в катион-радикал **I** в присутствии видимого света и кислорода (схема 9). Затем катион-радикал **I** реагирует с O_2^- , образованным ранее, давая радикал **II**, который теряет электрон, формируя промежуточное соединение **V**. Под действием HOOC^- тиоцианат-анион превращается в цианид-анион, который далее вступает в реакцию с промежуточным соединением **V**, приводя к образованию целевого

продукта **22**. В то же время промежуточное соединение **II** взаимодействует с $\text{HOO}^\bullet$ с образованием соединения **III**, которое затем подвергается дегидратации с формированием побочного продукта **IV**.

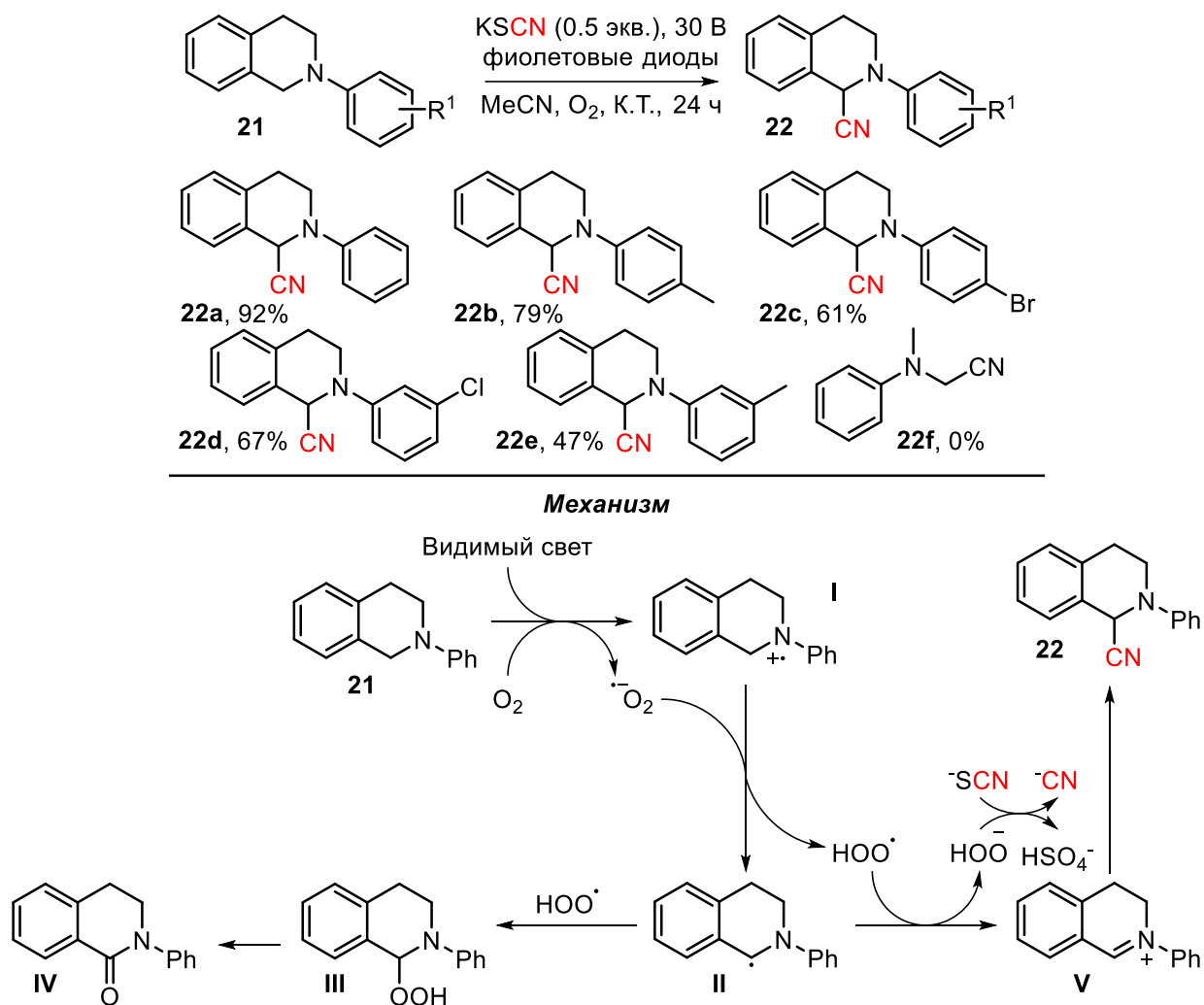
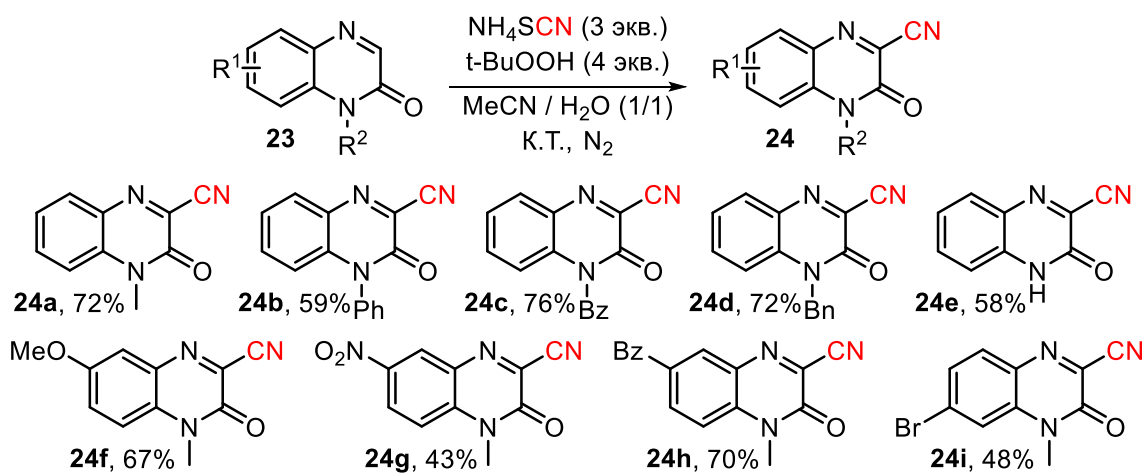


Схема 9. Фотохимическое цианирование тетрагидроизохинолинов **21** KSCN.

Разработан новый подход для образования связи C–CN посредством окислительного сочетания производных хиноксалин-2(1H)-она **23** и тиоцианата аммония, опосредованной *трет*-бутилгидропероксидом (ТБГП) [52] (схема 10). Первая стадия предполагаемого механизма включает окисление 1-метилхиноксалин-2(1H)-она **23** с помощью *t*-BuOOH, в результате чего образуется радикал-катион **A**, гидроксид-анион и *трет*-бутоксильный радикал (схема 10). Далее цианид-анион, генерируемый в ходе окисления тиоцианат-анионов, селективно присоединяется по положению C-3 промежуточного соединения **A**, давая N-центрированный радикал **B**. Последний претерпевает процесс одноэлектронного переноса с образованием N-центрированного катиона **C**. Последующее депротонирование гидроксид-анионом или *трет*-бутилгидроксид-анионом даёт целевой продукт сочетания **24**.



Механизм

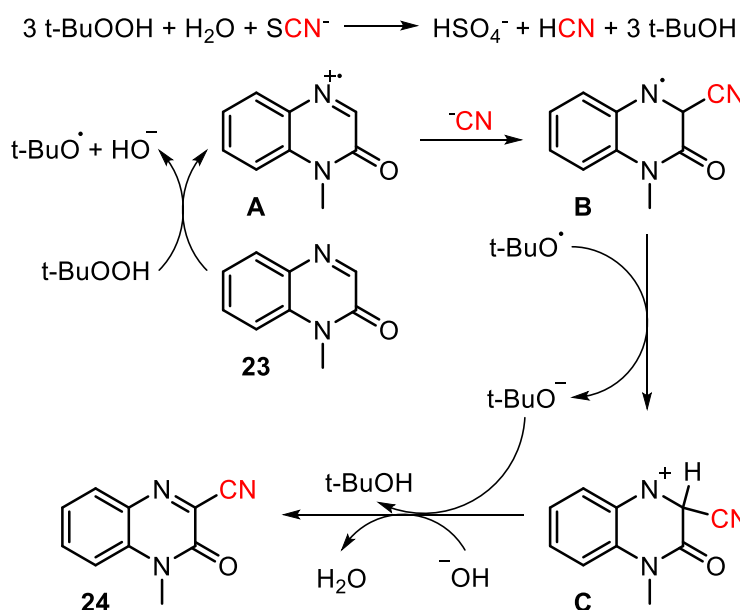
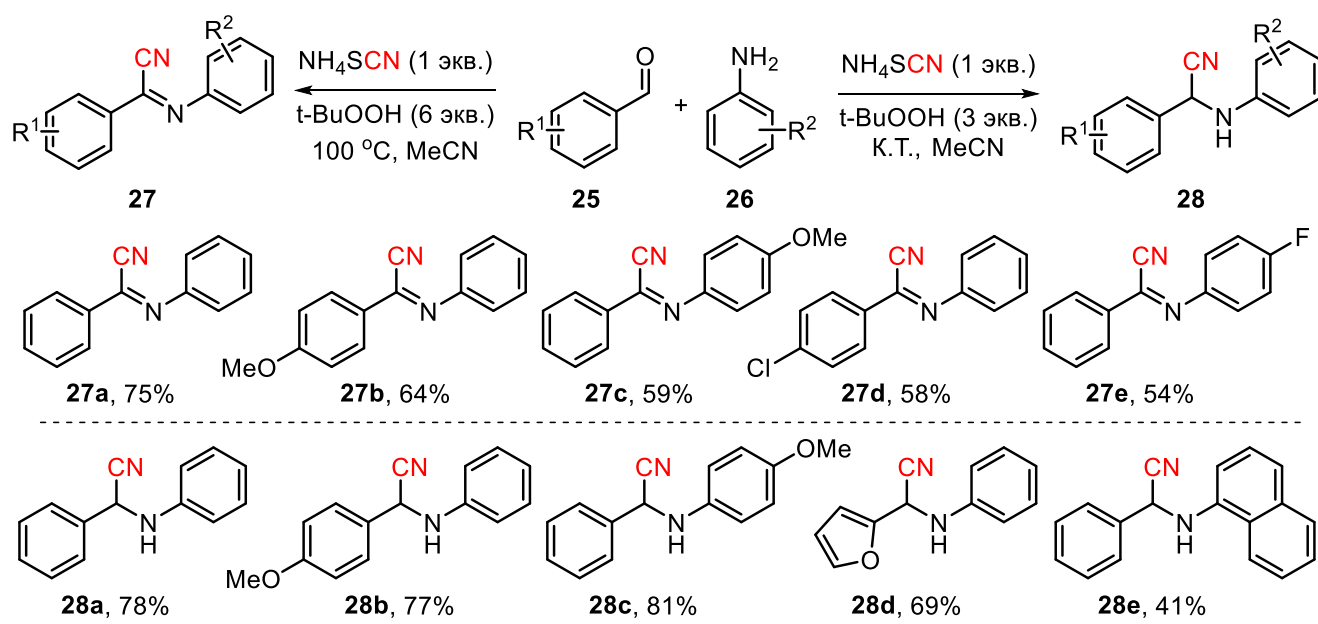


Схема 10. Цианирование хиноксалин-2(1H)-онов **23** NH_4SCN .

Открыт метод синтеза иминонитрилов **27** и аминонитрилов **28** по реакции ариальдегидов **25** и ариламинов **26** с NH_4SCN в присутствии *трет*-бутилгидропероксида [53] (схема 11). Цианид-анион, сгенерированный путём окисления SCN -аниона пероксидом, в присутствии кислоты атакует имин **A** в результате чего образуется аминонитрил **28**. При использовании избытка *трет*-бутилгидропероксида соединение **28** претерпевает процесс одноэлектронного переноса с образованием катион-радикала **B**, что даёт *трет*-бутоксид анион и гидроксильный радикал. Далее соединение **B** депротонируется под действием *трет*-бутоксид аниона с образованием N-центрированного радикала **C**, который вступает во вторую стадию окисления гидроксильным радикалом, давая катион **D**. В завершение протон в промежуточном соединении **D** отрывается образовавшимся гидроксид-анионом, в результате чего формируется целевой иминонитрил **27**.



Механизм

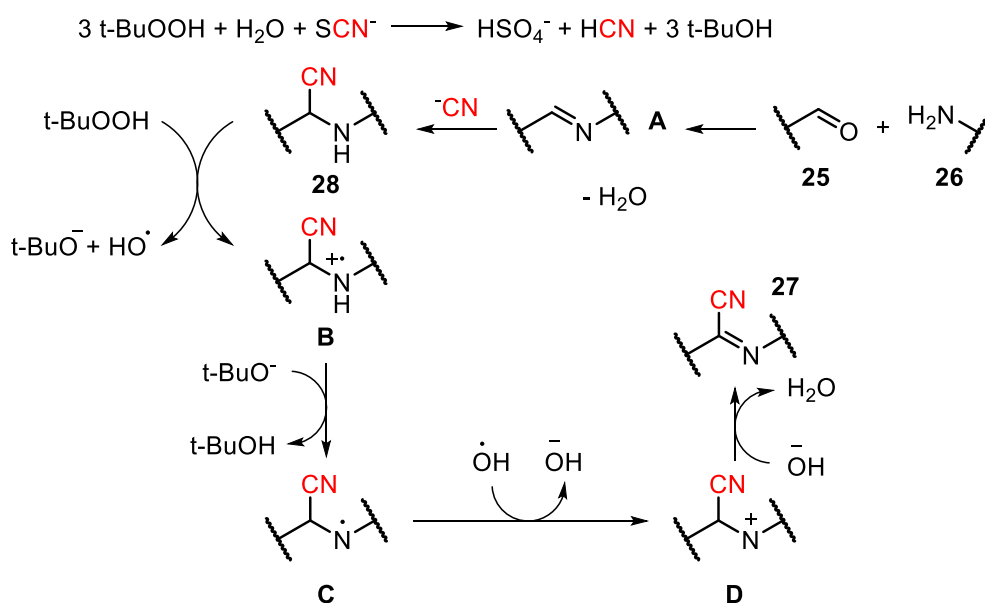


Схема 11. Синтез нитрилов **27** и **28** с использованием системы NH₄SCN / t-BuOOH.

1.3 Неорганические тиоцианаты как источники NH₂-группы

Открыт метод синтеза полизамещённых олефинов путём фотохимической реакции тиоцианата аммония с активированными кетонами [54] (схема 12). Механизм реакции включает несколько стадий (схема 12). На первом этапе под действием видимого света происходит одноэлектронное окисление NH₄SCN фотокатализатором в возбуждённом состоянии, в результате чего образуются SCN-радикал и восстановленная форма фотокатализатора. Далее SCN-радикал отщепляет атом водорода от исходного субстрата **29**, формируя углерод-центрированный радикал **A**. Полученный интермедиат **A** вступает в реакцию с другим SCN-радикалом, либо с (SCN)₂, образуя промежуточное соединение **B**, которое вступает в реакцию с аммиаком с образованием продукта **30**. Восстановленная форма флуоресцеина

способна окисляться молекулярным кислородом с образованием супероксида и исходной формы фотокатализатора, замыкая тем самым каталитический цикл.

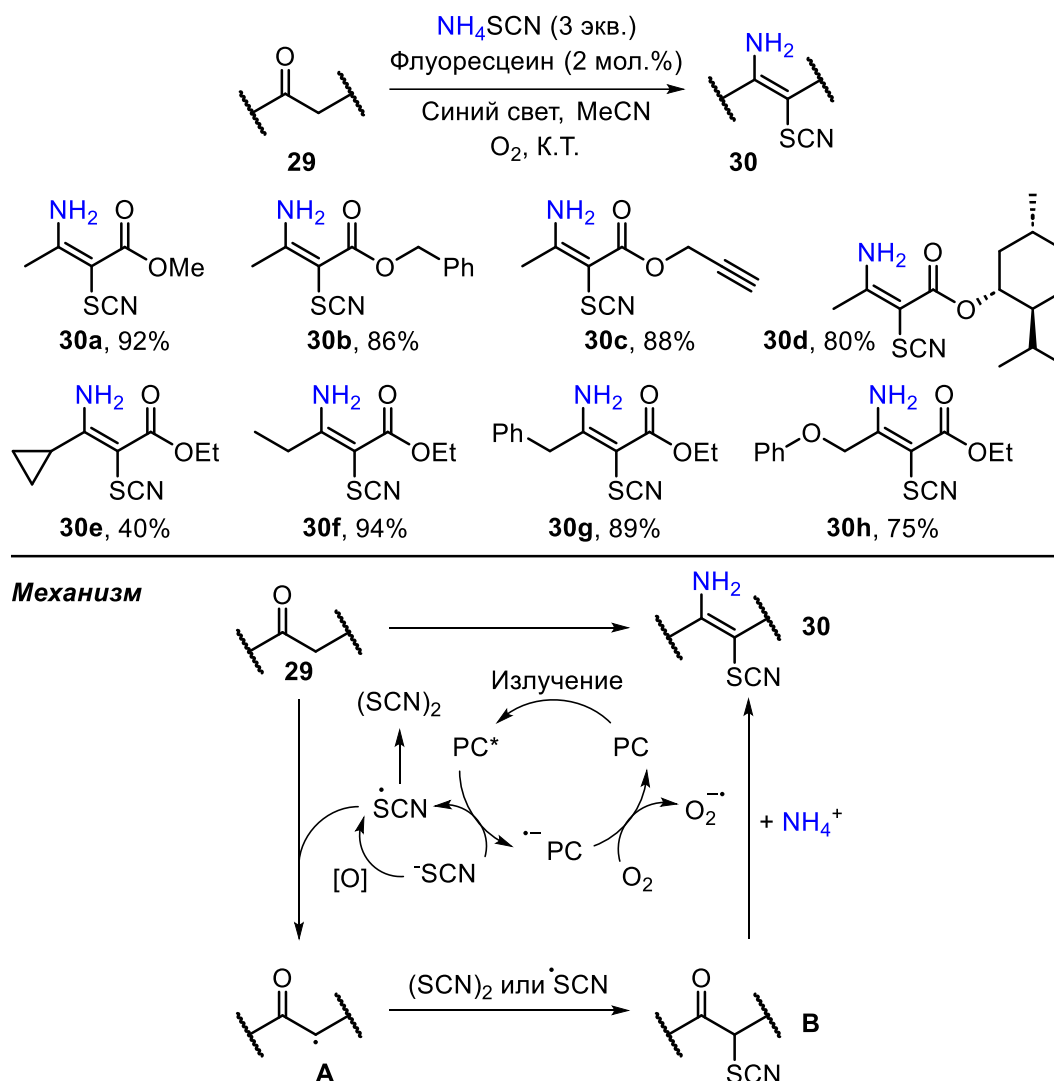


Схема 12. Фотохимический синтез енаминов **30**.

Образование енаминов **32** с использованием тиоцианата аммония также включает в себя фотохимические подходы с применением катализаторов на основе рутения (схема 23). Так, открыта реакция, приводящая к дифункционализации алкенов SCN- и NH₂-группами [55].

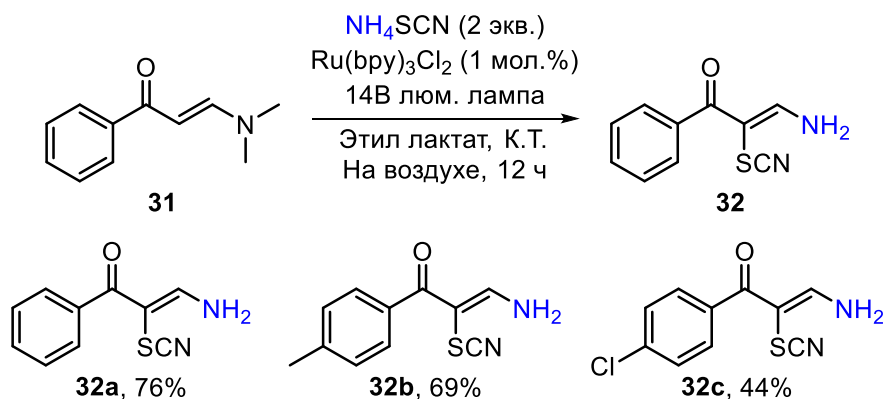


Схема 13. Фотокаталитическая дифункционализация енаминов **32**.

Разработан путь синтеза алкенов, функционализированных SCN- и NH₂-группами, из эфиров β-кетокислот **33** и NH₄SCN [56] (схема 14). Процесс протекает под действием синего света и катализируется ковалентными органическими полимерами (EDOT-COP), изучению фотокаталитической активности которых так же посвящено исследование. В ходе него было проведена детальная характеристика структурных, фотоэлектрических и химических свойств синтезированных полимеров, которая показала, что энергетические структуры EDOT-COP в значительной степени способствуют образованию синглетного кислорода (¹O₂) и супероксид-радикала (O₂^{•-}), которые выступают промоутерами реакции дифункционализации карбонильных соединений.

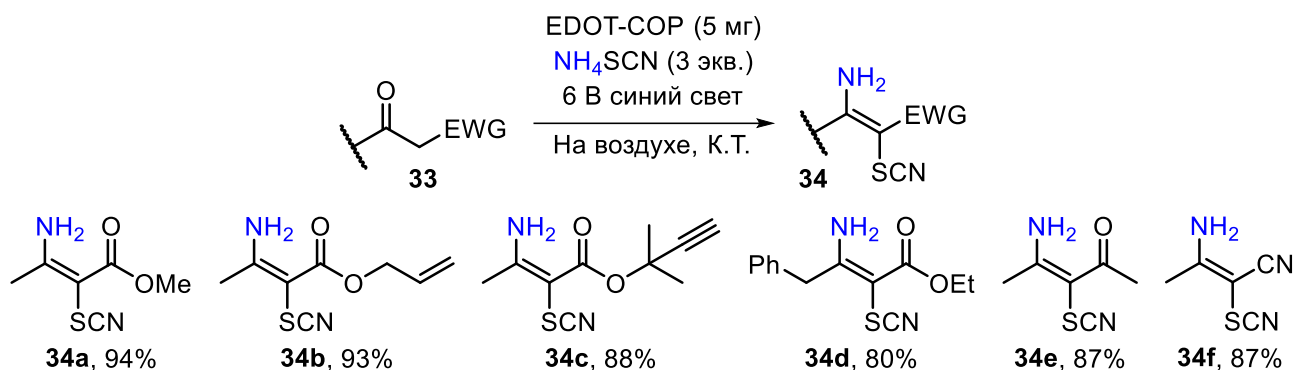


Схема 14. Фотокаталитическое аминирование кетонов **33**.

Открыт подход к синтезу енаминонов **36** с использованием электрического тока в качестве окислителя [57] (схема 15). Открытый процесс позволяет получать енаминоны **36** с выходами от 45 до 84%.

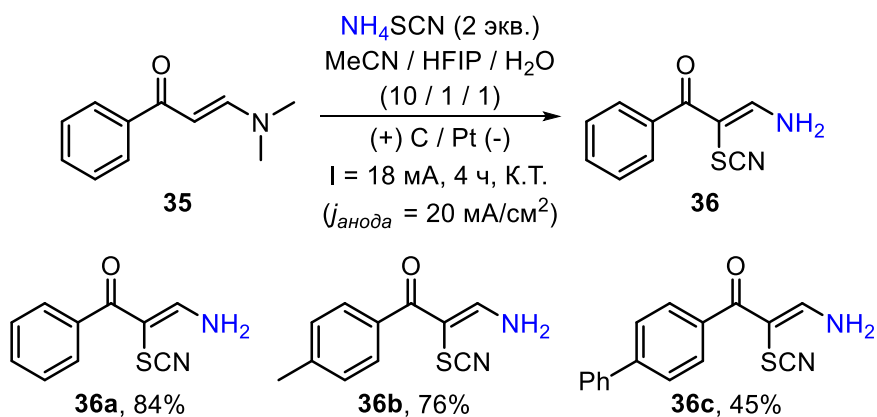


Схема 15. Электрохимическое аминирование алкенов **35**.

Первый этап предполагаемого механизма электрохимического тиоцианирования включает анодное окисление SCN-аниона до SCN-радикала, который далее может трансформироваться в дирофан, (SCN)₂, (схема 16). Последующее присоединение SCN-радикалов по двойной связи енаминона **35** приводит к образованию промежуточного соединения **A**, которое подвергается одноэлектронному анодному окислению с формированием катиона **B**. Взаимодействие данного катиона с аммиаком, генерируемым на катоде, приводит к образованию целевого соединения **36**.



37 $\xrightarrow[\text{ТГФ, К.Т., 6 ч.}]{\text{NH}_4\text{SCN (2 экв.), t-BuOOH (2 экв.)}}$ **38**

38a, 96% **38b**, 75% **38c**, 82% **38d**, 81%

Схема 17. Синтез енаминонов **38** с использованием системы NH_4SCN / $t\text{-BuOOH}$.

Ar = 

Reaction scheme for the synthesis of 41 from 40:

40 $\xrightarrow[\text{DMSO, 140 } ^\circ\text{C}]{\text{KSCN (1 экв.)}, \text{I}_2 \text{ (1.6 экв.)}, \text{ОКСОН (3 экв.)}}$ 39 $\xrightarrow[\text{DMSO, 120 } ^\circ\text{C}]{\text{KSCN (1 экв.)}, \text{I}_2 \text{ (1.6 экв.)}}$ 41

Reaction scheme for the synthesis of 41 from 39:

39 $\xrightarrow[\text{DMSO, 120 } ^\circ\text{C}]{\text{KSCN (1 экв.)}, \text{I}_2 \text{ (1.6 экв.)}}$ 41

Схема 18. Синтез 2-ацилоксазолов **40** и α -кетоамидов **41** из арилметилкетонов **39**.

Продолжение схемы 18.

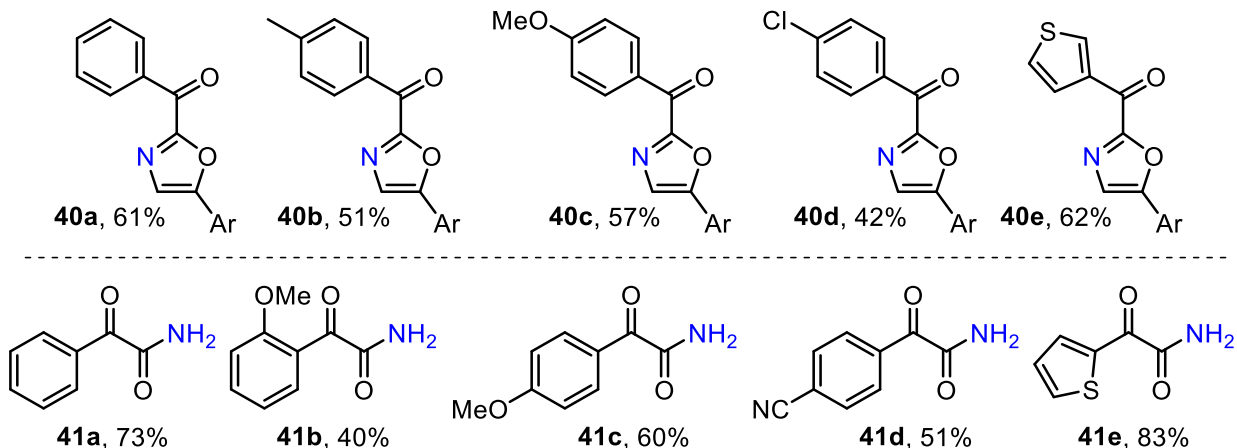


Схема 18. Синтез 2-ацилоксазолов **40** и α -кетоамидов **41** из арилметилкетонов **39**.

Предложены два вероятных механизма реакции (схемы 19 и 20). Синтез 2-ацилоксазолов начинается со стадии йодирования и окисления по Корнблему кетона **39** в результате чего образуется альдегид **A** (схема 19). При этом интермедиат **B**, образующийся из KSCN после протонирования и гидролиза, вступает в реакцию с соединением **A** с образованием имина **C** после дегидратации и отщепления $S=C=O$. Затем в результате реакции **C** и **A** образуется промежуточный имин **D**. На финальной стадии интермедиат **D** претерпевает последовательность превращений - циклизацию, дегидратацию и изомеризацию - в результате чего образуется конечный продукт **40**.

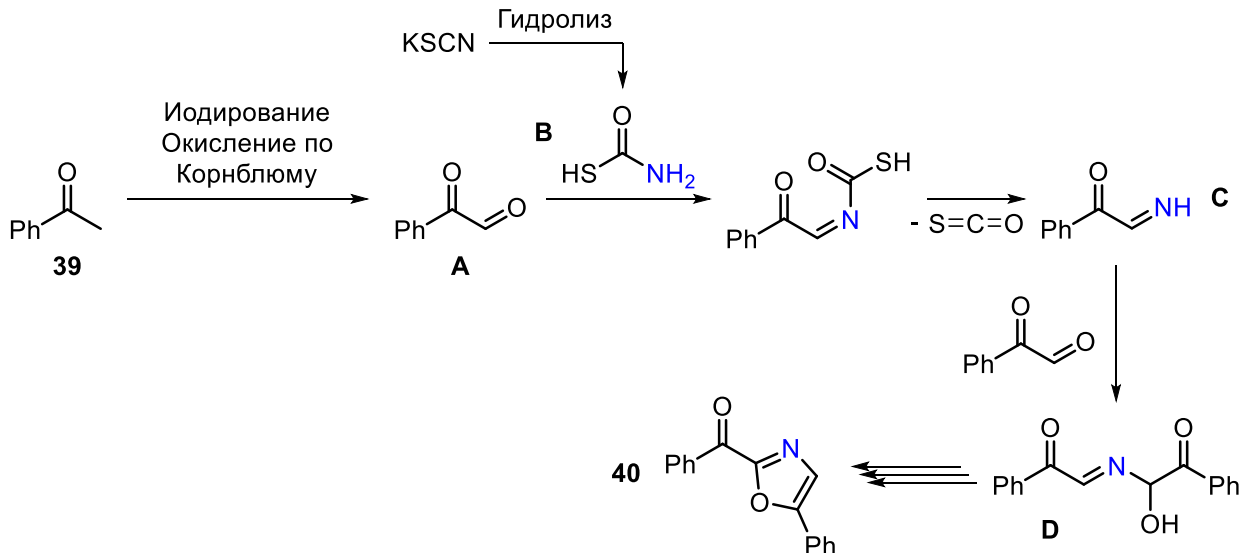


Схема 19. Механизм синтеза 2-ацилоксазолов **40** из арилметилкетонов **39** и KSCN.

При синтезе α -кетоамидов **41** на первом этапе реакции происходит взаимодействие кетона **39** с I_2 и ДМСО, в результате которого образуется фенацетил йодид **E** (схема 20). Далее реакция соединения **E** с KSCN приводит к образованию продукта **F** посредством нуклеофильного замещения, после чего **F** быстро превращается в интермедиат **G** путём гидролиза. После этого **G** претерпевает межмолекулярное нуклеофильное замещение с образованием соединения **H**. Из **H** путём йодирования и окисления по Корнблему образуется амид **I**. На заключительной стадии после отщепления $S=C=O$ образуется целевой продукт **41**.

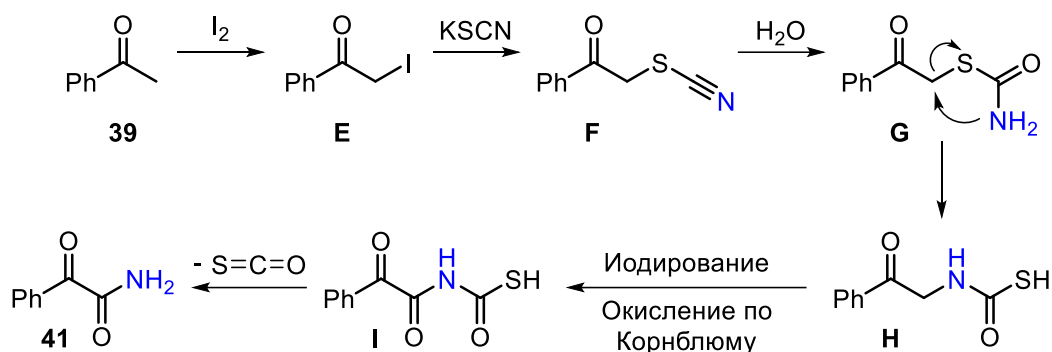
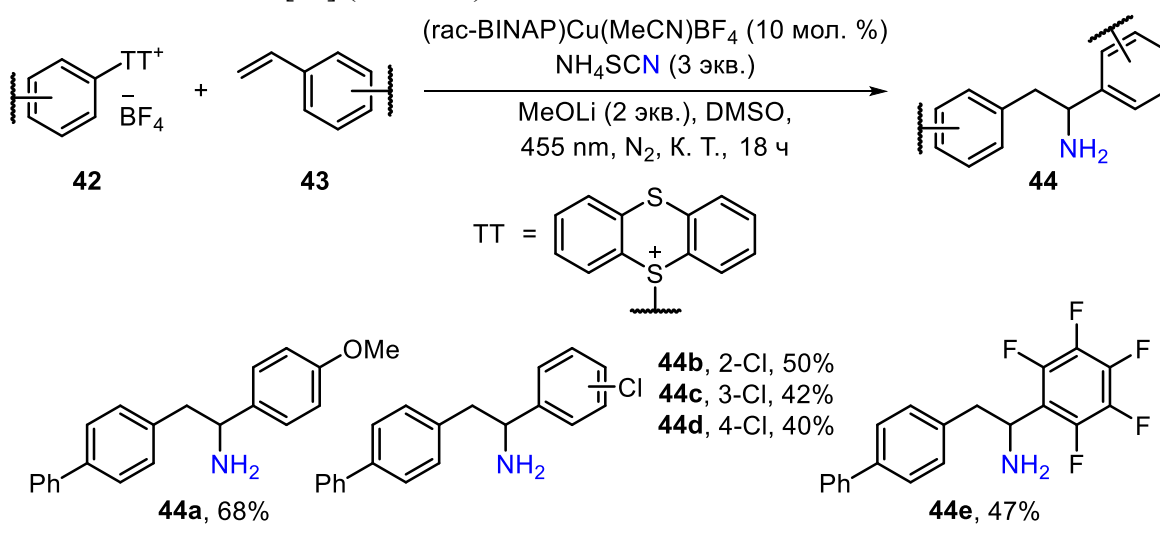


Схема 20. Механизм синтеза α -кетоамидов **41** из из арилметилкетонов **39** и KSCN.

Открыт фотохимический синтез β -арилэтиламинов **44** и их производных посредством трёхкомпонентной реакции, инициируемой видимым светом, с участием солей арилтиантрения **42**, NH_4SCN и алкенов **43** [60] (схема 21).



Механизм

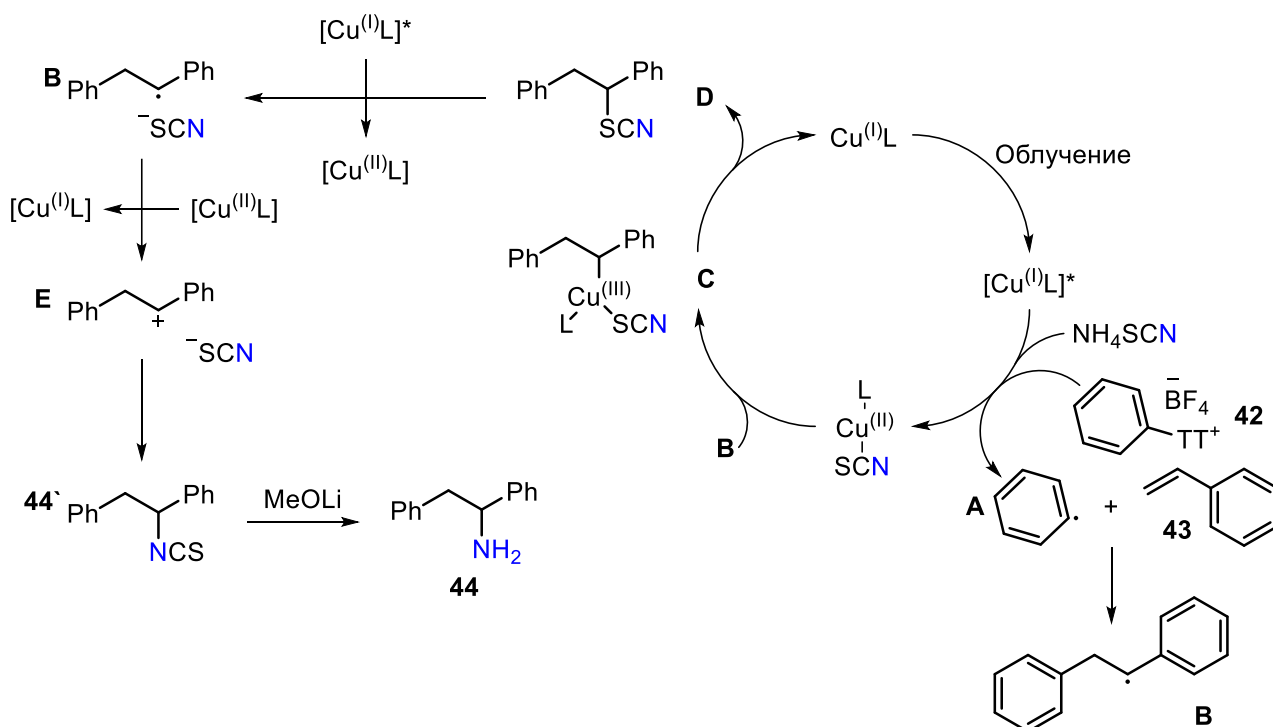


Схема 21. Межмолекулярное ариламинование алкенов **43**.

Первый этап предполагаемого механизма включает возбуждение фотокатализатора (rac-BINAP)Cu(MeCN)BF₄ под действием видимого света с образованием возбуждённой частицы [Cu^(I)L]* (схема 21). Данная частица способна к восстановлению соли тиантрения **42** что приводит к образованию арильного радикала **A**. Одновременно с этим в присутствии NH₄SCN происходит образование тиоциано-комплекса LCu^(II)SCN. Образовавшийся ранее радикал **A** присоединяется к стирулу **43** с образованием бензильного радикала **B**. Данный радикал **B** перехватывается частицей LCu^(II)SCN, координируясь с металлическим центром, что приводит к формированию частицы Cu^{III} **C**. Образующийся комплекс Cu^{III} **C** является короткоживущим и быстро претерпевает восстановительное элиминирование с образованием тиоцианата **D** и регенерацией комплекса Cu^I. Продукт **D** может быть восстановлен возбуждённой частицей [Cu^(I)L]* с образованием бензильного радикала **B** и SCN-аниона. Полученный радикал **B** далее окисляется Cu^{II} с формированием алкильного катиона **E**, который подвергается региоселективной нуклеофильной атаке SCN-анионом, приводя к образованию продукта **44'**. В основных условиях соединение **44'** превращается в первичный амин **44**.

1.4 Неорганические тиоцианаты как источники атомов серы

Практические и безопасные методы синтеза серосодержащих соединений представляют значительный интерес в современной органической химии. Использование неорганических тиоцианатов как источников серы считается весьма перспективным подходом, поскольку позволяет избегать токсичных и летучих реагентов (например, тиолов или H₂S) и повышает атомную экономичность процессов.

Реакция производных о-бромбензамида **45** с тиоцианатом калия, катализируемая медью, в водной среде позволяет синтезировать различные производные бензизотиазол-3(2H)-она **46** [61] (схема 22).

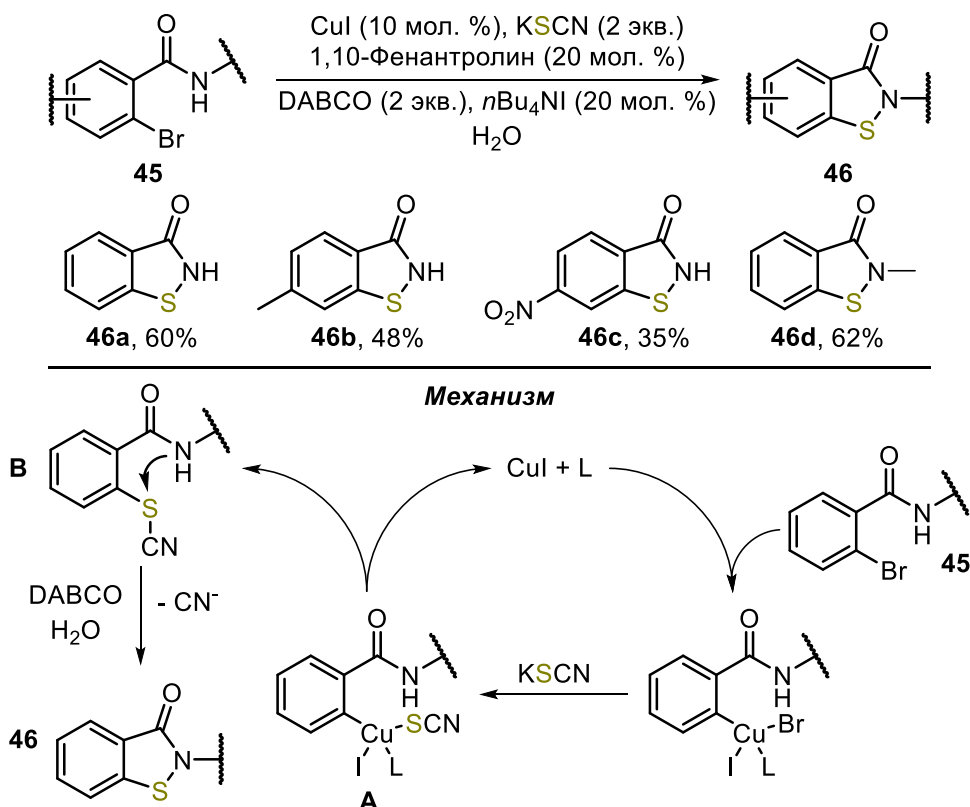


Схема 22. Cu-катализируемый синтез бензотиазолов **46** из бензамидов **45** и KSCN.

Реакция протекает по тандемному механизму с образованием связей S–C и S–N (схема 22). Первый этап предполагаемого механизма включает окислительное присоединение Cu^(I)-содержащего катализатора к о-бромбензамиду **45**. Обмен лигандов между Br⁻ и SCN⁻-анионами приводит к образованию промежуточного соединения **A**. Последующее восстановительное элиминирование приводит к образованию арилтиоцианата **B**, который вступает во внутримолекулярную реакцию нуклеофильного замещения с получением соединения **46**.

Открыт медь-катализируемый метод C–S сочетания флавонов **47** и арилгалогенидов **48** с использованием KSCN в качестве источника серы [62] (схема 23). Реакция между KSCN и ароматическими галогенидами **48** позволяет генерировать промежуточные арилтиоцианаты ArSCN посредством медного катализа в ДМФА (схема 23). Далее ArSCN может взаимодействовать с CuI с внедрением меди по связи S-CN и образованием промежуточного арилмедного комплекса **A**. Комплекс **A** реагирует с флавоном **47**, давая промежуточное соединение **B**. Последующее депротонирование, за которым следует восстановительное элиминирование с образованием конечного продукта - производного флавона **49** - и высвобождение Cu^(I)I для участия в следующем каталитическом цикле.

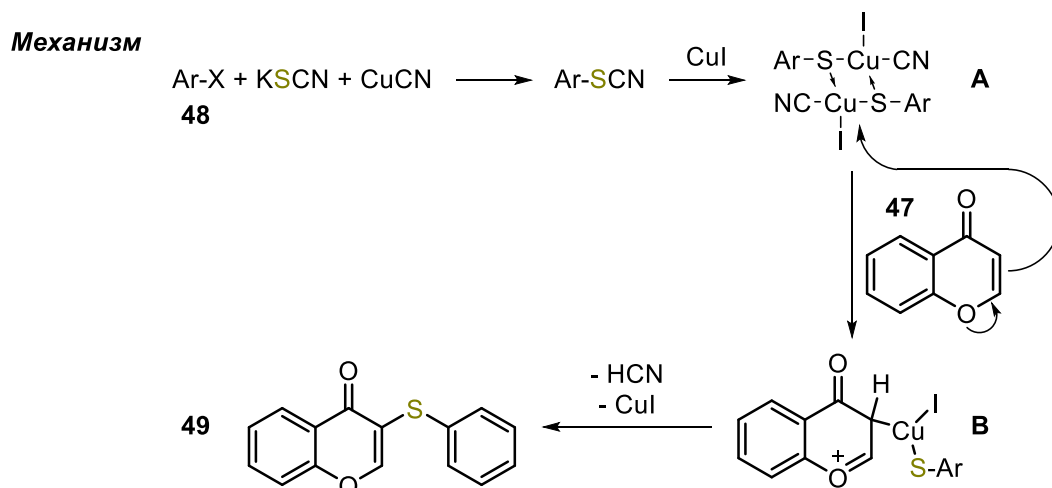
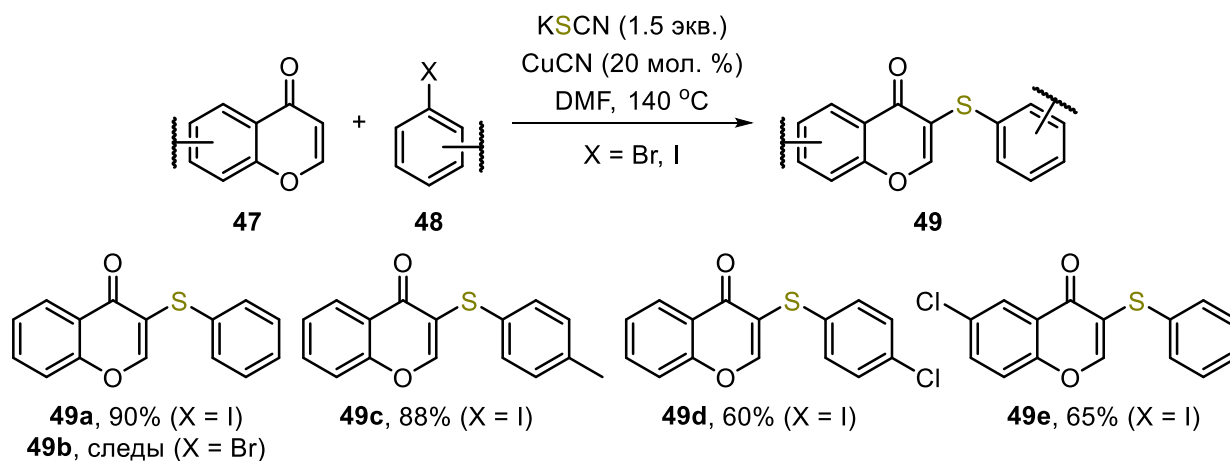
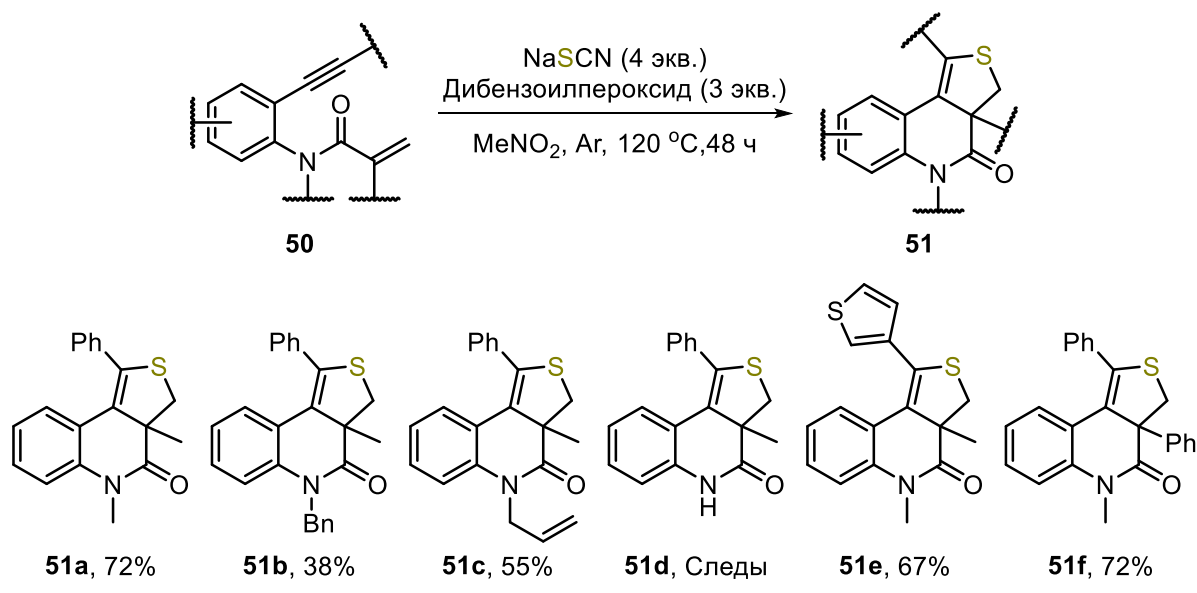


Схема 23. Cu-катализируемое сульфирование флавонов **47** арилгалогенидами **48** и KSCN.

Открыта окислительная [2+2+1]-гетероциклизация 1,7-енинов **50** с тиоцианатами, протекающая без применения металлсодержащих катализаторов. В ходе одной реакции формируются три химические связи - две связи C-S и одна связь C-C, что обеспечивает практичный путь к получению S-гетероциклов [63] (схема 24). Первый этап предполагаемого механизма включает окисление KSCN под действием дибензоилпероксида, приводящее к

образованию SCN-радикала **A** посредством одноэлектронного переноса (схема 38). Присоединение SCN-радикала **A** по связи C=C енина **50** с последующей циклизацией даёт промежуточное соединение - винильный радикал **C**. Промежуточное соединение **C** претерпевает внутримолекулярную циклизацию с формированием радикального интермедиата **D**, который последовательно подвергается одноэлектронному окислению и распаду связи S–CN, в результате чего образуется целевой продукт **51**.



Механизм

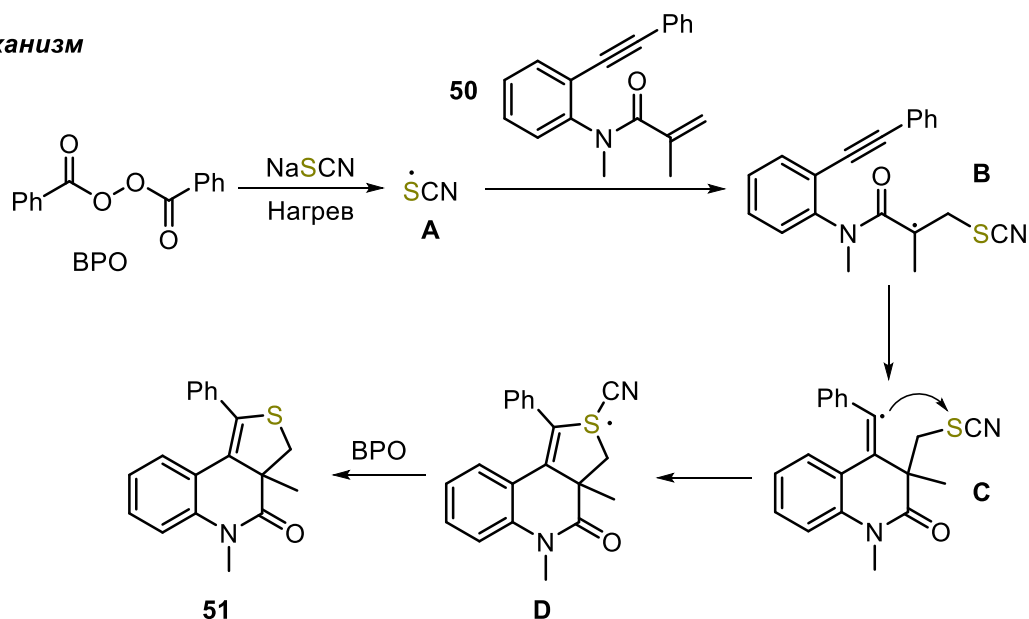


Схема 24. Окислительная [2+2+1]-гетероциклизация 1,7-енинов **50** с применением NaSCN.

Разработан путь синтеза производных бензотиазепина **53**, включающий тиоцианирование аминималейдов **52** с использованием KSCN и тандемные процессы расщепления связи S–CN с последующей внутримолекулярной циклизацией [64] (схема 25).

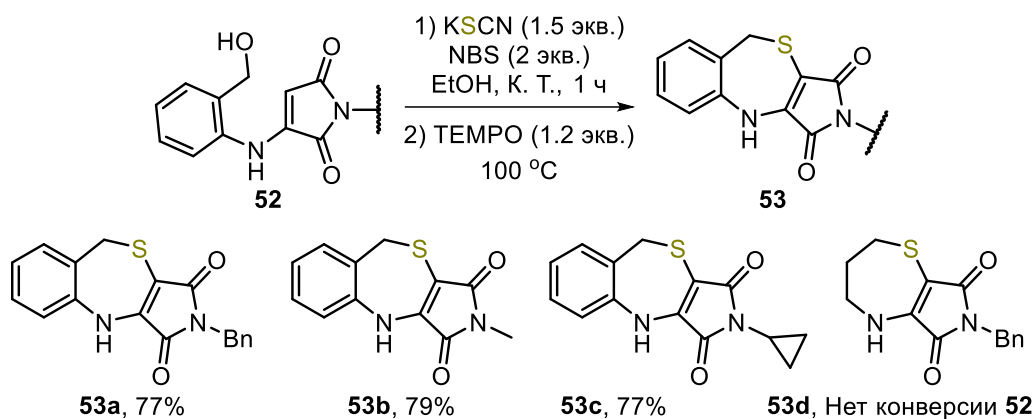


Схема 25. TEMPO-опосредованный синтез 1,4-бензотиазепинов **53**.

Разработан электрохимический процесс фосфотиолирования С–Н связи гетероаренов **54** с использованием неорганических тиоцианатов в качестве источника серы [65] (схема 26). Синергетическое сочетание электроокисления и ультразвуковой обработки ускоряет реакцию фосфотиолирования С–Н-связи.

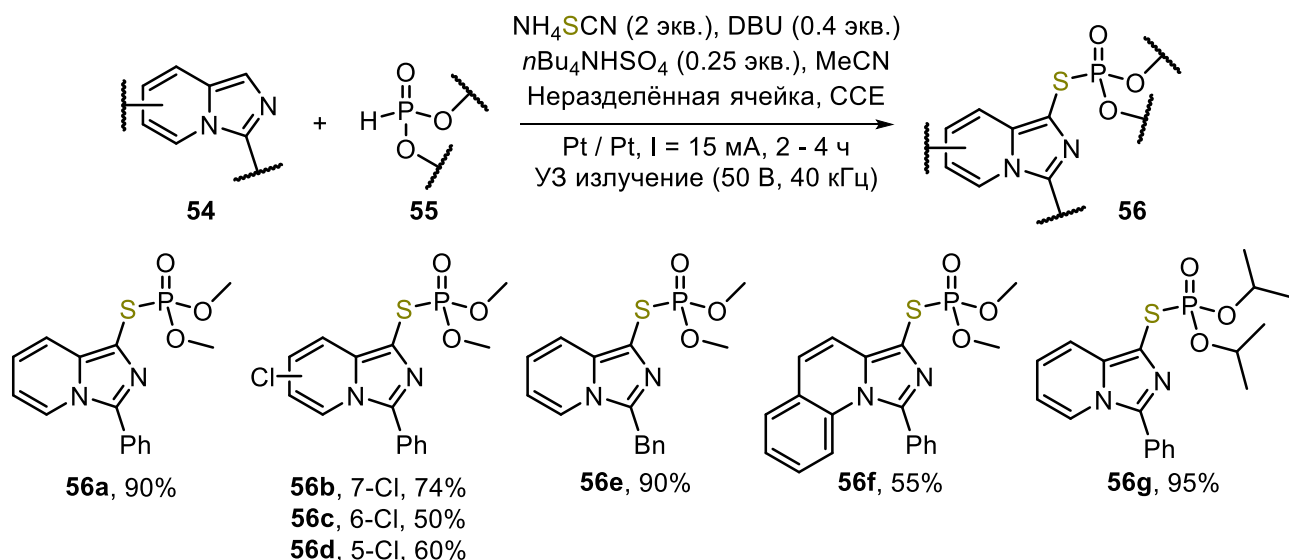


Схема 26. Электрохимическое С–Н фосфотиолирование имидазопиридинов **54**.

Первый этап предполагаемого механизма включает электроокисление имидазо[1,5-а]пиридина **54**, в результате которого образуется катион-радикал **A**, подвергающийся атаке SCN-анионом с формированием радикала **B** (схема 27). Далее радикал **B** претерпевает дополнительное электроокисление с образованием карбокатиона **C**. Альтернативно SCN-анион может окисляться на аноде с последующей димеризацией, приводящей к образованию электрофильной частицы $(\text{SCN})_2$, которая реагирует с имидазо[1,5-а]пиридином **54** с образованием карбокатиона **C**. Образующийся промежуточный карбокатион **C** далее подвергается депротонированию с получением тиоцианированного продукта **D**. Тиоцианат **D** реагирует с фосфитом **55** по связи S-CN с образованием продукта **56** (путь I). Альтернативный путь включает образование дисульфида **E** из тиоцианата **D**. Дисульфид **E**, реагируя с нуклеофильным фосфитом **55**, также даёт продукт **56** (путь II).

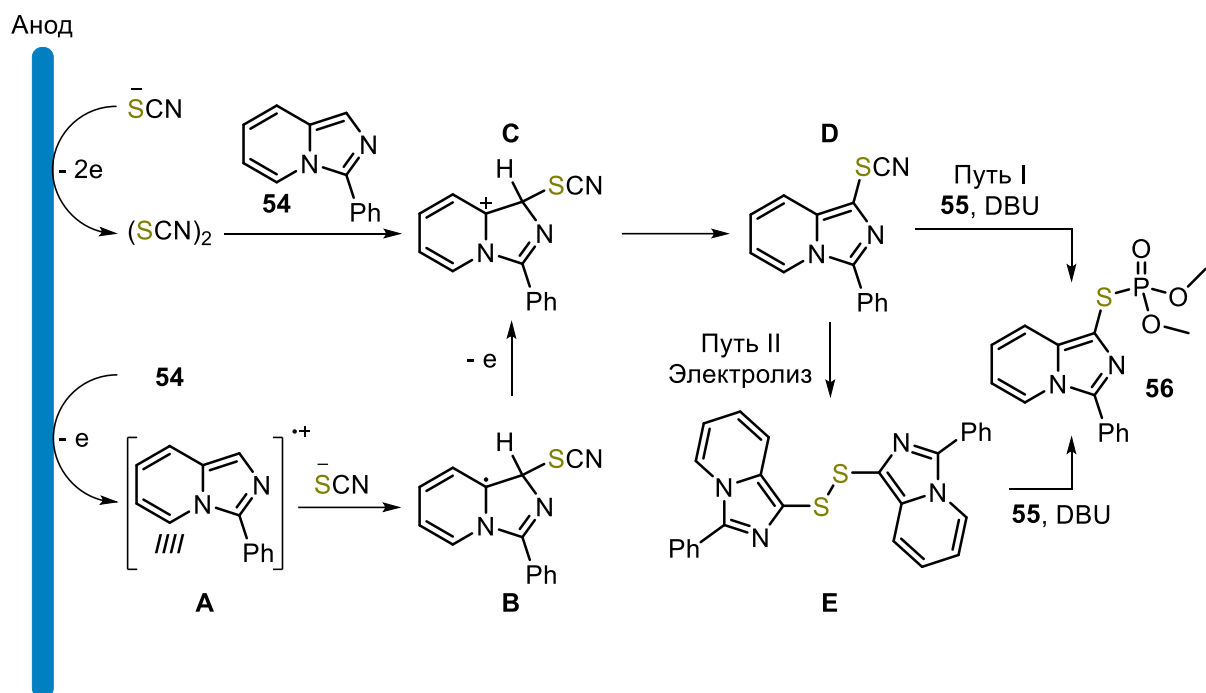


Схема 27. Механизм электрохимическое C-H фосфотиолирование имидазопиридинов **54**.

Разработан метод фосфотиолирования связи C–H индолизинов **57** под действием электрического ток в условиях неразделённой электрохимической ячейки [66] (схема 28).

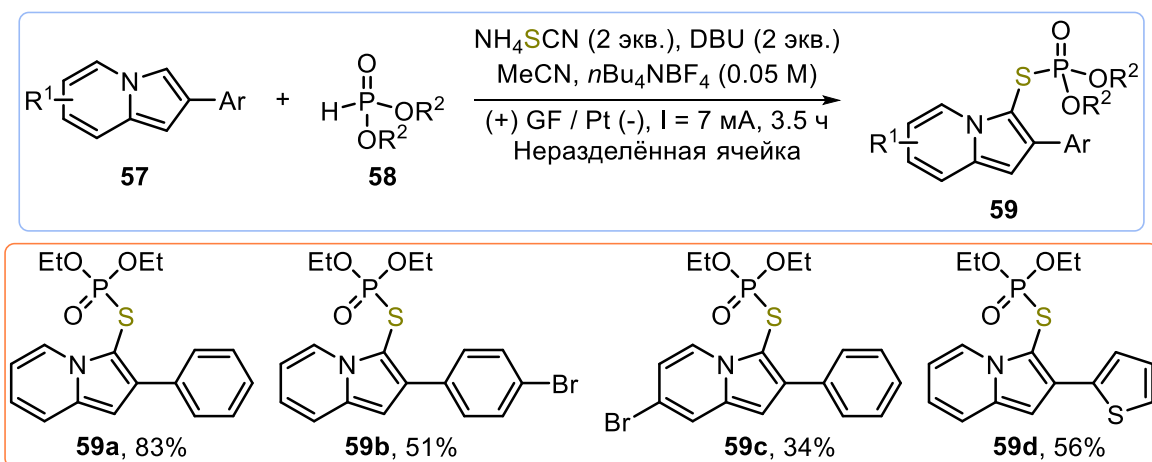


Схема 28. Электрохимическое фосфотиолирование C-H связи индолизинов **57**.

Разработан многокомпонентный электрохимический подход для получения метилтиолированных пиразолов **63** с использованием тиоцианата калия в качестве источника серы, при этом метанол выполняет двойную функцию — служит одновременно растворителем и метилирующим реагентом [67] (схема 29). Данная электрохимическая четырёхкомпонентная реакция инициируется *in situ* образованием промежуточного соединения, пиразола **A**, из фенилгидразина **60** и ацетилацетона **61** (схема 29). Тиоцианат-анион окисляется на аноде с образованием $(\text{SCN})_2$. Далее $(\text{SCN})_2$ реагирует с пиразолом **A**, давая промежуточное соединение **B**, депротонирование которого приводит к образованию соединения **C**. Затем пиразол **C** вступает в реакцию с метанолом, образуя имидат **D**. Наконец соединение **D** депротонируется на катоде с образованием целевого продукта 4-метилтиопиразола **63**.

Механизм процесса похож на описанный ранее (схема 29) за исключением стадии образования пиразола **A** (схема 31).

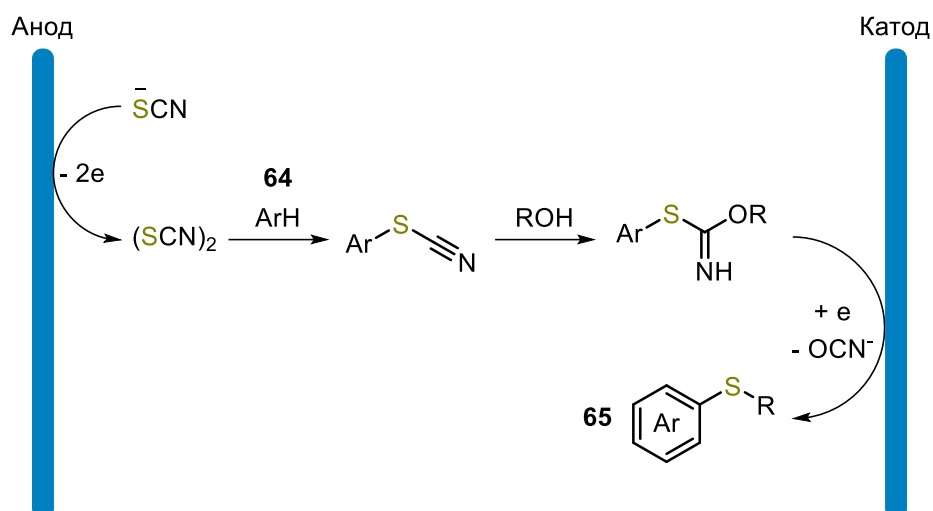


Схема 31. Механизм электрохимического C-H алкилтиолирования электронодонорных аренов **64**.

Гетероциклические арены, например имидазопиридины **66**, также вступают в трёхкомпонентный процесс метилтиолирования с использованием неорганических тиоцианатов и метанола в качестве источников серы и CH₃-группы, соответственно [69] (схема 32).

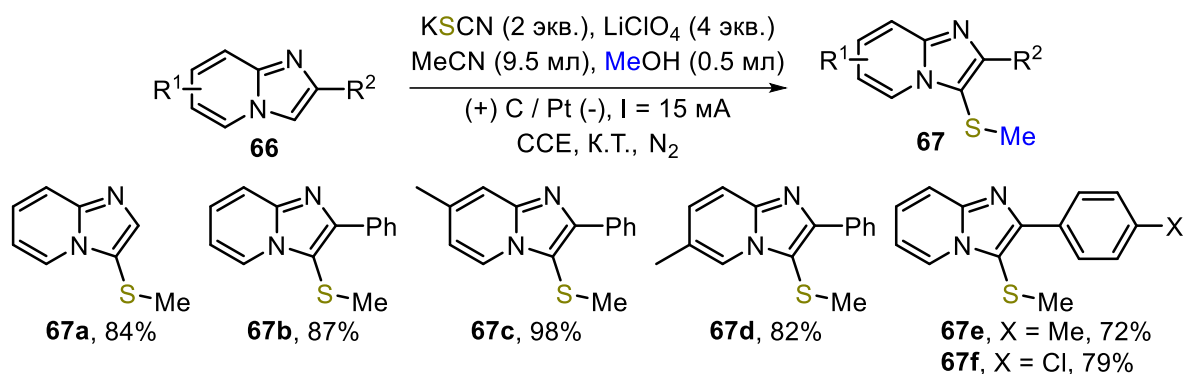


Схема 32. Электрохимическое тиометилирование имидазопиридинов **66**.

Открыт четырёхкомпонентный каскадный процесс синтеза 2-ацилтиазолонов **70** по реакции [2+2+1]-циклоприсоединения алкинонов **68**, тиоцианата калия и аминов **69** в присутствии воды и в условиях электролиза в неразделённой электрохимической ячейке в гальваностатическом режиме [70] (схема 33).

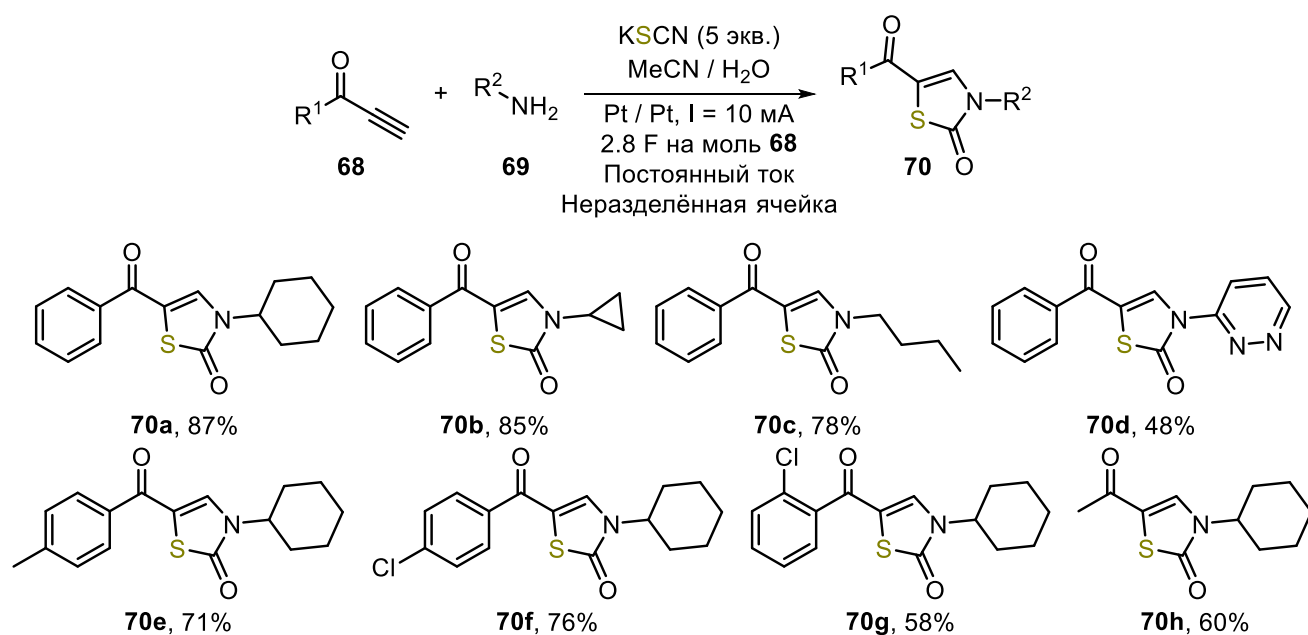


Схема 33. Электрохимический синтез 2-ацилтиазолов **70**.

Разработан медь-катализируемый метод синтеза тиазолов **73** включающий конденсацию оксимов **71** с ангидридами кислот **72** и KSCN [71] (схема 34). Процесс характеризуется хорошей толерантностью к различным функциональным группам, а разнообразные тиазолы **73** образуются в мягких условиях с выходами от хороших до отличных.

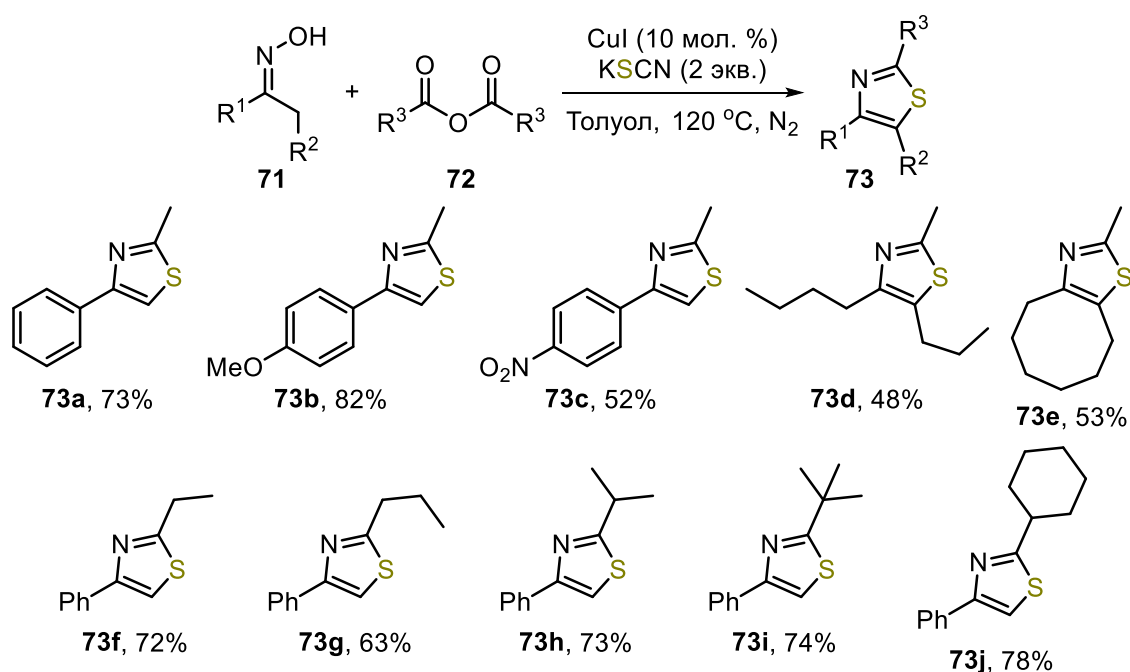


Схема 34. Синтез тиазолов **73** путём Cu-катализируемой конденсации оксимов **71**, ангидридов кислот **72** и KSCN.

Первый этап предполагаемого механизма включает образование ацетата оксима **A** в результате ацилирования кетоксима ацетофенона **71** (схема 35). Из соединения **A** в ходе одноэлектронного восстановления переноса с участием CuI формируется иминиевый радикал **B**. Промежуточное соединение **B** быстро изомеризуется в интермедиат **C**, а последующая реакция

соединения **С** с $\text{Cu}^{(\text{II})}$ и тиоцианат-анионом приводит к образованию алкил- $\text{Cu}^{(\text{III})}$ интермедиата **D**. Продукт **E** формируется в результате восстановительного элиминирования $\text{Cu}^{(\text{I})}$ из интермедиата **D**. После стадий изомеризации и ацилирования образуется амид **G**. Далее в результате двухстадийного процесса гидролиза в кислых условиях образуется интермедиат **I**. Тиол **J** образуется при отщеплении диоксида углерода и аммиака от **I** при нагревании. В завершение внутримолекулярная нуклеофильная атака серы в соединении **J**, сопровождаемая внутримолекулярной дегидратацией, приводит к образованию целевого продукта **73**.

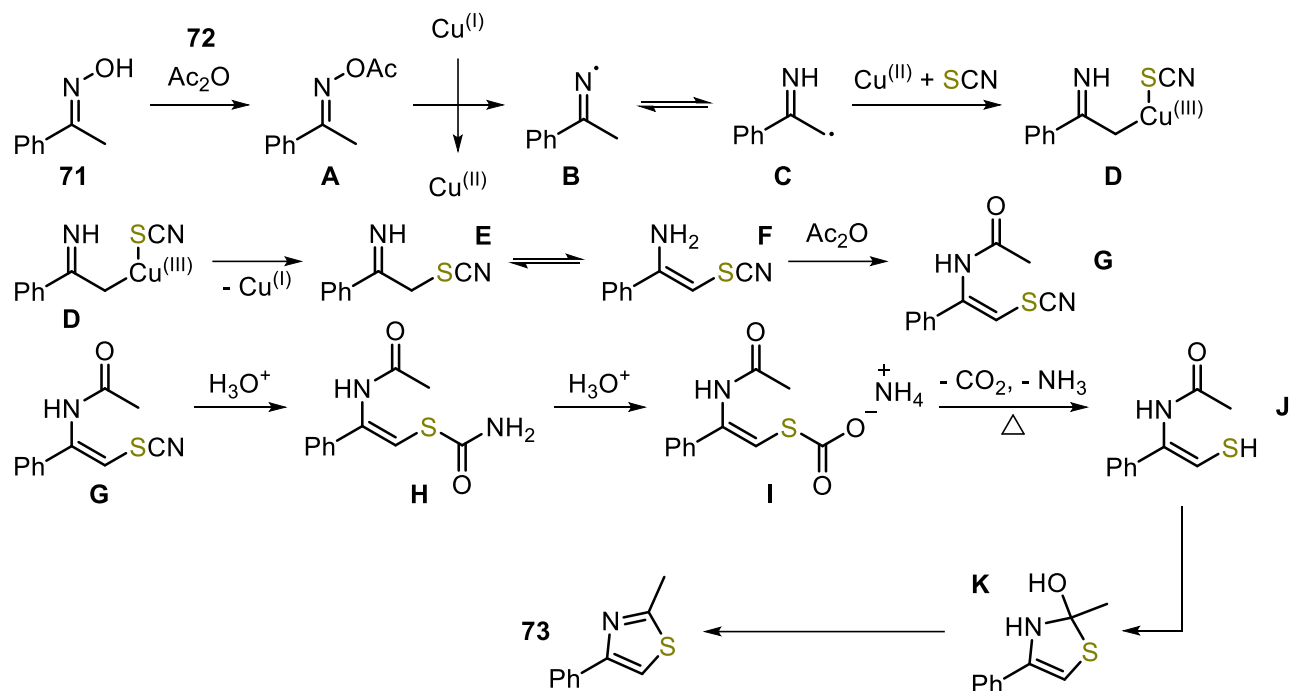


Схема 35. Механизм Cu -катализируемой конденсации оксимов **71**, ангидридов кислот **72** и KSCN .

Разработан новый эффективный метод синтеза 2-арилбензотиазолов с использованием легкодоступных ароматических аминов **75**, бензальдегидов **74** и NH_4SCN в качестве источника серы [72] (схема 36). Получен широкий ряд 2-арилбензотиазолов **76** с отличными выходами от 68 до 96%. Соединения синтезированы с хорошими выходами посредством окислительной циклизации, опосредованной йодом.

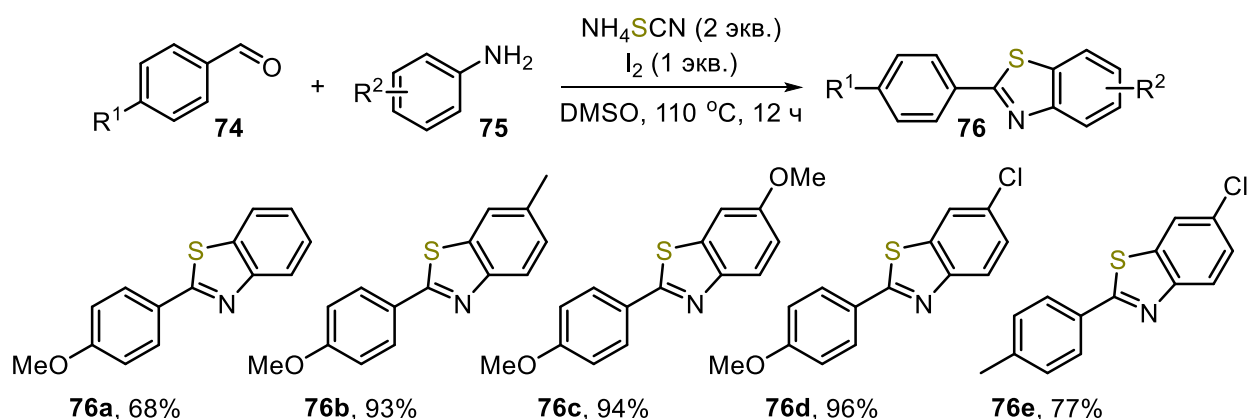


Схема 36. Синтез 2-арилбензотиазолов **76** из бензальдегидов **74**, ариламинов **75** и NH_4SCN .

Открыта реакция гетероциклизации между α,β -алкинилгидразонами **77** и KSCN с образованием илидов N-иминоизотиазолия **78** [73] (схема 37). Превращение характеризуется широким спектром применимых субстратов, толерантностью к различным функциональным группам и простотой исполнения. Предполагаемый механизм включает присоединение KSCN к α,β -алкинилгидразону **77**, в результате чего образуется тиоцианированное промежуточное соединение **A** (схема 53). Данное соединение **A** претерпевает перенос протона с формированием аниона **B**, а последующая циклизация с выбросом CN-аниона приводит к образованию илида **78**.

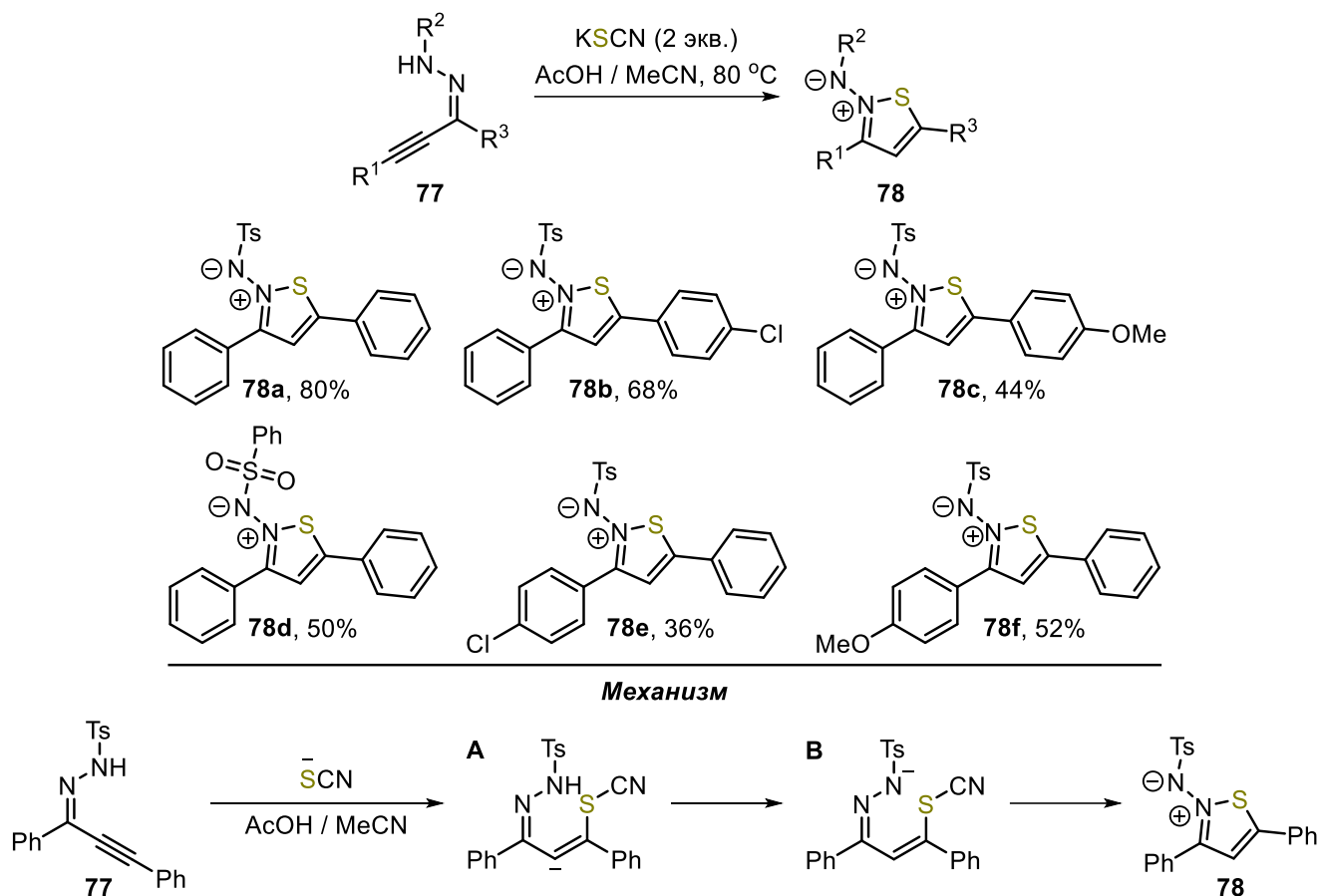


Схема 37. Реакция [4+1]-циклоприсоединения между α,β -алкинилгидразонами **77** и KSCN.

Открыт процесс кобальт-катализируемого C-S сочетания между неорганическими тиоцианатами и производными имидазопиридинов **79** [74] (схема 38).

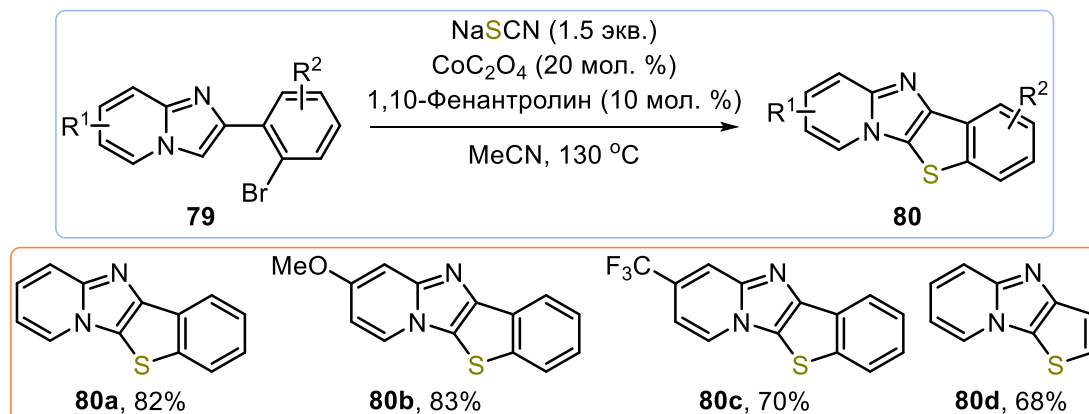


Схема 38. Со-катализируемый синтез бензотиофен имидазопиридинов **80**.

ГЛАВА 2. Реакции С-С и С-Гетероатом сочетания карбонильных соединений и их производных с участием анодных и катодных процессов (обсуждение результатов)

2.1 Тиоцианирование барбитуровых кислот с использованием электрического тока

Органические тиоцианаты привлекают большое внимание исследователей благодаря своему широкому применению в химии серосодержащих соединений [61, 75], а также инсектицидным [76, 77], фунгицидным [78-81] и бактерицидным [82, 83] свойствам. Например, тиоцианаты легко трансформируются в сульфиды [84, 85], дисульфиды [86], нитрилы [87], тионитрилы [88], тиокарбаматы [89], тиоэфиры [90], 5-сульфенилтетразолы [91] и трифторметилтиоэфиры [92, 93]. Кроме того, из тиоцианатов получают биологически и фармацевтически активные серосодержащие соединения, такие как тиазолы [94, 95], тиазины [96, 97] и тиазолидиндионы [98, 99]. В связи с этим в настоящее время уже разработаны некоторые подходы к прямому тиоцианированию С–Н связей [100].

Тиоцианирование С–Н связей может быть осуществлено либо с использованием электрофильных реагентов [101-104] (которые необходимо предварительно синтезировать), либо с применением системы SCN-анион / окислитель [4]. В последнем случае в качестве окислителей, согласно литературным данным, могут использоваться различные реагенты [105-112], однако, как правило, такие системы приводят к образованию стехиометрического количества отходов. В связи с этим актуальной является разработка более совершенных альтернативных протоколов тиоцианирования, основанных на использовании видимого света [54, 55, 113-115] или электрического тока [116-120].

Низкая стоимость электрического тока и широкие возможности контроля механизмов электрохимических реакций делают органический электросинтез мощным и экологически безопасным способом проведения окислительно-восстановительных процессов [121-127]. В последнее время электрохимические подходы стали активно применяться для функционализации С–Н-связей [119, 128-130]. Электрохимическое тиоцианирование С–Н-связей также достигло значительных успехов, особенно в области анодного тиоцианирования ненасыщенных или ароматических соединений [57, 117, 131-135].

Большинство процессов электрохимического тиоцианирования проводят в условиях электролиза при постоянном токе (CCE) с низкой плотностью тока [117, 132, 134-139], либо при контролируемом потенциале (CCP) [140, 141] (схема 2.1.1). Традиционно при увеличении плотности тока селективность органического электросинтеза снижается [142, 143], поскольку возрастает вероятность протекания побочных реакций на электродах. Как ни удивительно, настоящее исследование демонстрирует, что более высокая плотность тока приводит к более эффективному тиоцианированию С–Н-фрагмента.

Предыдущие исследования



Низкая производительность
Постоянный потенциал или
постоянный ток ($j < 10 \text{ mA/cm}^2$)

Наше исследование



Высокая производительность
Постоянный ток ($j = 70 \text{ mA/cm}^2$)

Схема 2.1.1. Электрохимическое С–Н тиоцианирование.

Фрагмент барбитуровой кислоты (пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион) представляет собой особый структурный каркас, присутствующий во множестве соединений, обладающих анксиолитическим, снотворным и противосудорожным действием, например пентобарбитал, фенобарбитал и секобарбитал. Производные барбитуровых кислот привлекают внимание специалистов в области медицинской химии ввиду их потенциальной биоактивности и лекарственной ценности [144]. В связи с этим значительные усилия были направлены на функционализацию положения С-5 барбитуровых кислот [145-149]. Однако прямое сульфирование данного фрагмента изучено в недостаточной степени и ограничивается введением сульфидных и сульфонильных фрагментов с использованием реагентов RS-Cl [150-152], RSO₂-Cl [153] и RS-OH [154, 155] (схема 2.1.2, а и б). Тиоцианированные производные барбитуровых кислот обычно получают путём галогенирования с последующей заменой галогена на тиоцианогруппу [156-158]. Известен лишь один пример прямого С–Н-тиоцианирования барбитуровых кислот, осуществлённого с применением высокоотходной системы NaSCN / (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ [159] (схема 2.1.2, в). Поскольку барбитуровые кислоты, функционализированные S-содержащей группой, представляют интерес для медицинской химии (например, в качестве ингибиторов металлопротеиназ) [160], крайне желательно разработать более практичные и эффективные протоколы получения этих ценных соединений - с использованием безопасных реагентов в мягких и экологически благоприятных условиях.

В настоящей работе представлен первый пример прямого электрохимического тиоцианирования барбитуровых кислот в условиях электролиза при постоянном токе в неразделённой электрохимической ячейке (схема 2.1.2, г). Следует отметить, что, хотя электросинтез в неразделённой ячейке является более практичным, обеспечить его селективность сложнее: реакционноспособные частицы, образующиеся на одном электроде, могут вступать в нежелательные реакции с частицами, формирующимися на другом электроде [161].

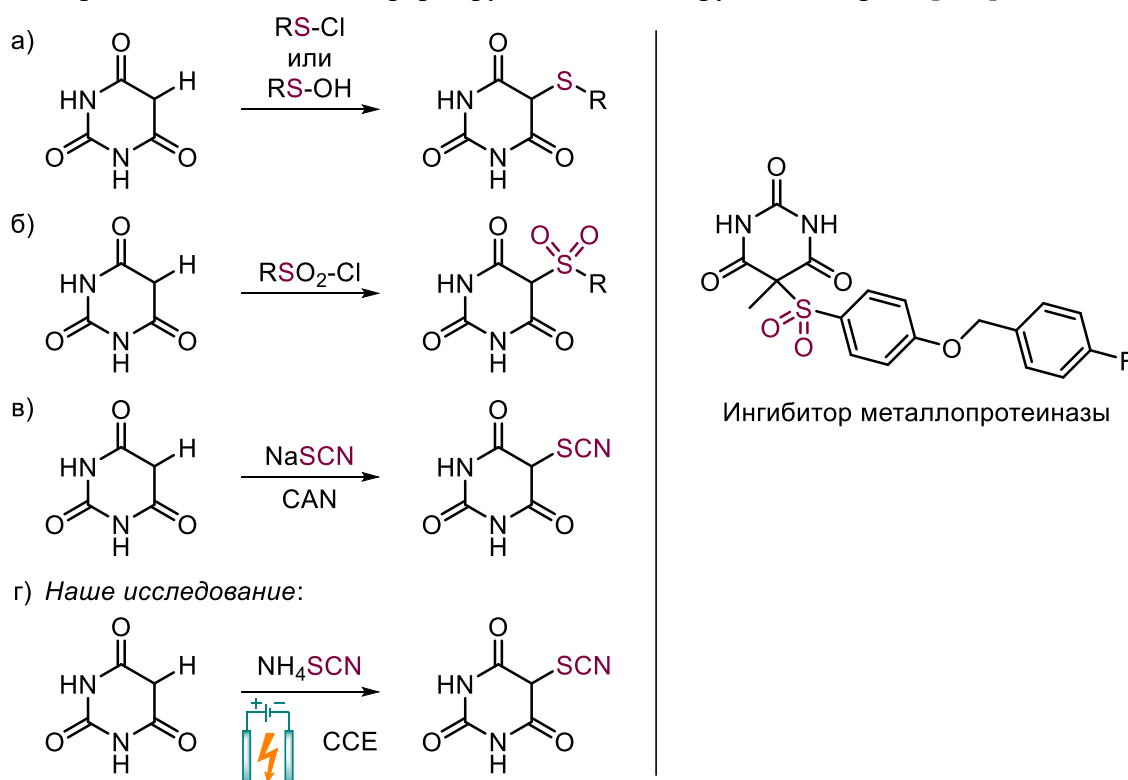


Схема 2.1.2. Подходы к прямому сульфированию барбитуровых кислот.

Несмотря на растущий интерес к электрохимическому тиоцианированию [162], большинство исследований сосредоточено на тиоцианировании ароматических или гетероароматических соединений [118, 131, 135, 163-165] либо субстратов, содержащих двойные связи [57, 134, 139, 141, 166, 167]. Ранее электрохимическое тиоцианирование Csp^3 -H-фрагмента осуществляли посредством галогенирования *in situ* с последующей нуклеофильной заменой галогена на SCN-анион [132, 137]. В рамках нашего подхода инертная Csp^3 -H-связь барбитуровой кислоты трансформируется в реакционноспособный енольный фрагмент за счёт енолизации.

В качестве модельного субстрата для оценки осуществимости процесса электрохимического тиоцианирования была выбрана 5-бензил барбитуровая кислота **1a**. В качестве источника SCN-группы использовали NH_4SCN , в качестве анода — платину, катода — стеклоуглерод, а растворителем был метанол (15 мл). Электролиз проводили при постоянном электрическом токе 40 мА (плотность тока на аноде $j_{анод} = 9 \text{ мА/см}^2$) при температуре 50 °С в неразделённой ячейке (таблица 2.1.1, опыт 1).

Таблица 2.1.1. Оптимизация условий электрохимического синтеза тиоцианата **2a**.^a



Опыт	[SCN], экв.	Добавки	Растворитель	$j_{анод}$, мА/см ²	Выход 2a , % ^б
1 ^в	2	-	CH ₃ OH	9	10
2 ^в	2	-	THF	9	6
3 ^в	2	-	DMSO	9	Следы
4 ^в	2	-	CH ₃ CN	9	42
5 ^в	2	-	CH ₃ CN	-	Не обнаружен
6	2	-	CH ₃ CN	9	53
7	2	-	CH ₃ CN	44	58
8	2	-	CH ₃ CN	71	76
9	4	-	CH ₃ CN	71	80
10	4	AcOH	CH ₃ CN	9	87
11	4	AcOH	CH₃CN	71	95
12	4	HCOOH	CH ₃ CN	71	66
13	4	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O	CH ₃ CN	71	24
14 ^з	4	AcOH	CH ₃ CN	71	71
15 ^д	4	AcOH	CH ₃ CN	71	75
16 ^е	4	AcOH	CH ₃ CN	71	71
17 ^е	4	AcOH	CH ₃ CN	71	25
18 ^{жс}	4	AcOH	CH ₃ CN	71	65

^a **Реакционные условия:** неразделённая ячейка, стеклоуглеродный (СУ) анод (4.5 см²) и платиновый катод (4.5 см²), постоянный ток = 40-320 мА ($j_{анод} \approx 9$ -71 мА/см²), **1a** (1.0 экв., 1.0 ммоль, 246.3 мг), NH_4SCN (2-4 экв., 2-4 ммоль), добавки (4.0 экв.), растворитель (15.0 мл), 3 F на моль **1a**, 20-25 °С, на воздухе. ^б Выходы **2a** на выделенный продукт. ^в 50 °С. ^з Стеклоуглеродный анод и катод (4.5 см²). ^д Стеклоуглеродный анод (4.5 см²) и стальной катод (4.5 см²). ^е Платиновый катод и анод (4.5 см²). ^{жс} KSCN (4.0 экв.) ^{жс} NaSCN (4.0 экв.).

Целевой продукт тиоцианирования **2a** был получен с низким выходом в 10 %. Было показано, что природа растворителя оказывает существенное влияние на эффективность реакции тиоцианирования (таблица 1, опыты 1-4). Оптимальным растворителем оказался ацетонитрил (CH_3CN), в котором выход соединения **2a** достиг 42 % (опыты 4). Наличие электрического тока оказалось обязательным условием для протекания процесса тиоцианирования; в отсутствие тока целевой продукт **2a** не образовывался (опыт 5). Снижение температуры реакции с 50 °C до комнатной температуры приводило к увеличению выхода соединения **2a** (опыты 4 и 6). Примечательно, что повышение плотности электрического тока способствовало росту выхода **2a** (опыты 6-8). Использование 4-х кратного избытка NH_4SCN увеличивало выход **2a** до 80 % (опыт 9). Наконец, добавление уксусной кислоты позволило повысить выход **2a** до 95 % при высокой плотности тока (опыты 10, 11). Другие кислоты - муравьиная кислота и моногидрат *пара*-толуолсульфокислоты ($p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$) - демонстрировали меньшую эффективность по сравнению с AcOH (опыт 11-13). Скрининг материалов электродов показал, что хорошие выходы соединения **2a** достигаются при использовании комбинаций анодов из стеклоуглерода или платины с катодами из стеклоуглерода, нержавеющей стали или платины (опыты 14–16). Применение KSCN или NaSCN в качестве источника SCN -группы приводило к существенно более низким выходам **2a** (таблица 2.1.1, опыты 17, 18).

Далее была детально изучена зависимость выхода соединения **2a** от плотности тока (схема 2.1.3).

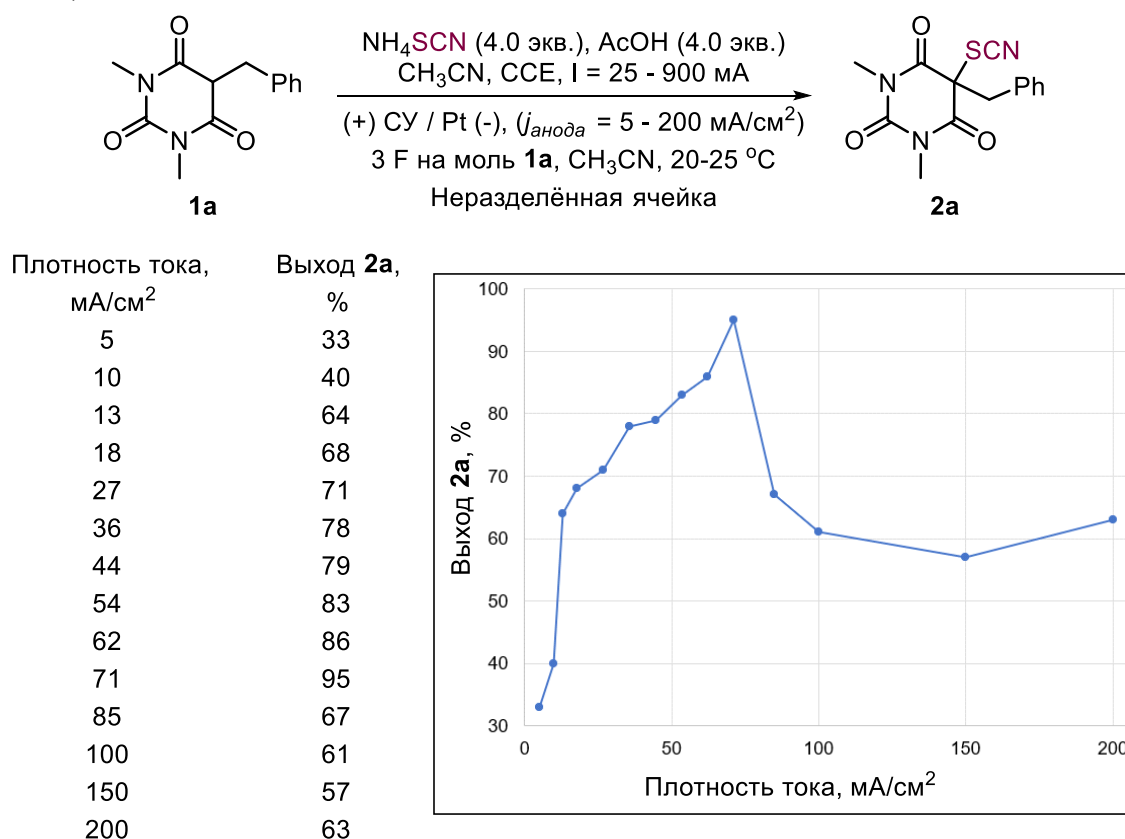


Схема 2.1.3. Влияние плотности тока на выход **2a**.

Так, при увеличении плотности тока с 5 mA/cm^2 до 71 mA/cm^2 выход продукта **2a** возрастал с 33 % до 95 %. По нашему мнению, при высокой плотности тока ($\approx 50\text{--}71 \text{ mA}/\text{cm}^2$) заряженные частицы (SCN -анионы) на аноде преобразуются в необходимый дитиокарбонат (SCN_2) с большей скоростью, что повышает эффективность процесса. При достижении плотности тока 100 mA/cm^2

выход целевого продукта **2a** снижался до 57–63 %. Это может быть обусловлено быстрой полимеризацией дироидана [138, 142, 168, 169].

Стабильность целевого продукта **2a** была исследована в неразделённой ячейке в присутствии и в отсутствие NH_4SCN (схема 2.1.4). Выход продукта **2a** в присутствии NH_4SCN составил 82–88 %, тогда как в отсутствие NH_4SCN он не превышал 50 %. Полученные результаты свидетельствуют о том, что продукт **2a** чувствителен к воздействию электролиза в неразделённой ячейке. Примечательно, что в присутствии NH_4SCN количество восстановленного продукта **2a** не зависело от плотности тока. Таким образом, при плотности тока $\approx 50\text{--}70\text{ мА/см}^2$ скорости образования дироидана и целевого продукта **2a** превышают скорости побочных процессов, что и обуславливает высокую эффективность электросинтеза.

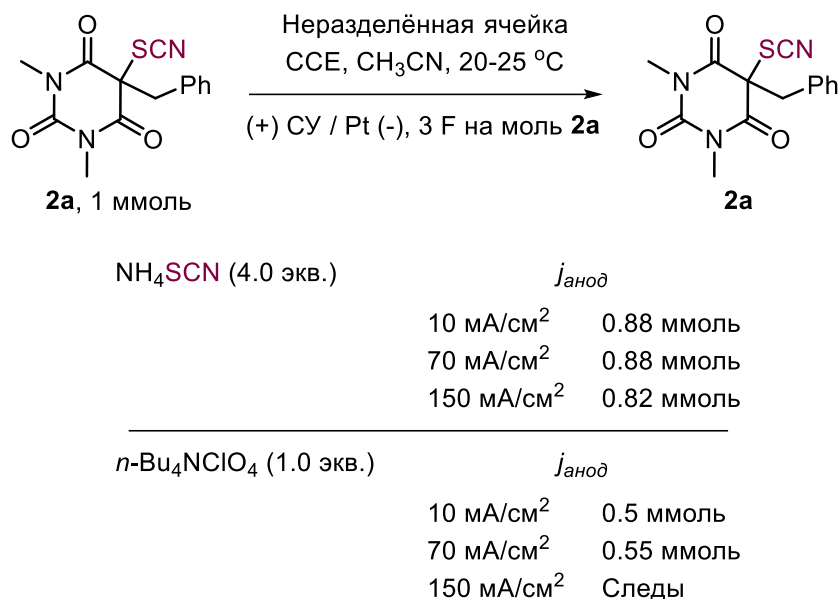


Схема 2.1.4. Исследование стабильности тиоцианата **2a** в условиях электролиза.

В оптимальных условиях реакции (таблица 2.1.1, опыт 11) была проверена применимость данной электрохимической методики для тиоцианирования барбитуровых кислот различного строения **1a-1x** (схема 2.1.5). Исследованы N,N' -дизамещённые, монозамещённые и незамещённые барбитуровые кислоты, содержащие различные функциональные группы. В ходе данного электрохимического окислительного процесса N,N' -дизамещённые барбитуровые кислоты с электроноакцепторными (**2d**, **2e-2g**) и электронодонорными (**2b**, **2c**, **2h**) заместителями были успешно превращены в целевые тиоцианированные продукты с хорошими выходами. Тиоцианирование N,N' -дизамещённых барбитуровых кислот, содержащих нафтильные, алкильные, фуранильные и тиофенильные фрагменты, приводило к образованию продуктов тиоцианирования с хорошими выходами. N -Монозамещённые барбитуровые кислоты в стандартных условиях также давали соответствующие тиоцианаты с выходами в диапазоне 51–91 %. Гексилзамещённая N -монозамещённая барбитуровая кислота **1u** была превращена в тиоцианопроизводное **2u** с низким выходом - 18 %. В то же время продукты **2i-2k** и **2n** из N -незамещённых барбитуровых кислот **1i-1k** и **1n** были получены с выходами 22–65 %, что может быть объяснено депротонированием NH -группы с последующей стадией окисления. Кроме того, барбитуровые кислоты с незамещённым положением C-5 (**1v-1y**) также оказались подходящими субстратами в данной электрохимической трансформации, обеспечивая получение тиоцианированных продуктов **2v-2x** с выходами 72–76 % (схема 2.1.5). Следует отметить, что в случае субстратов **1v-1x** для протекания реакции не требуется добавление кислоты.

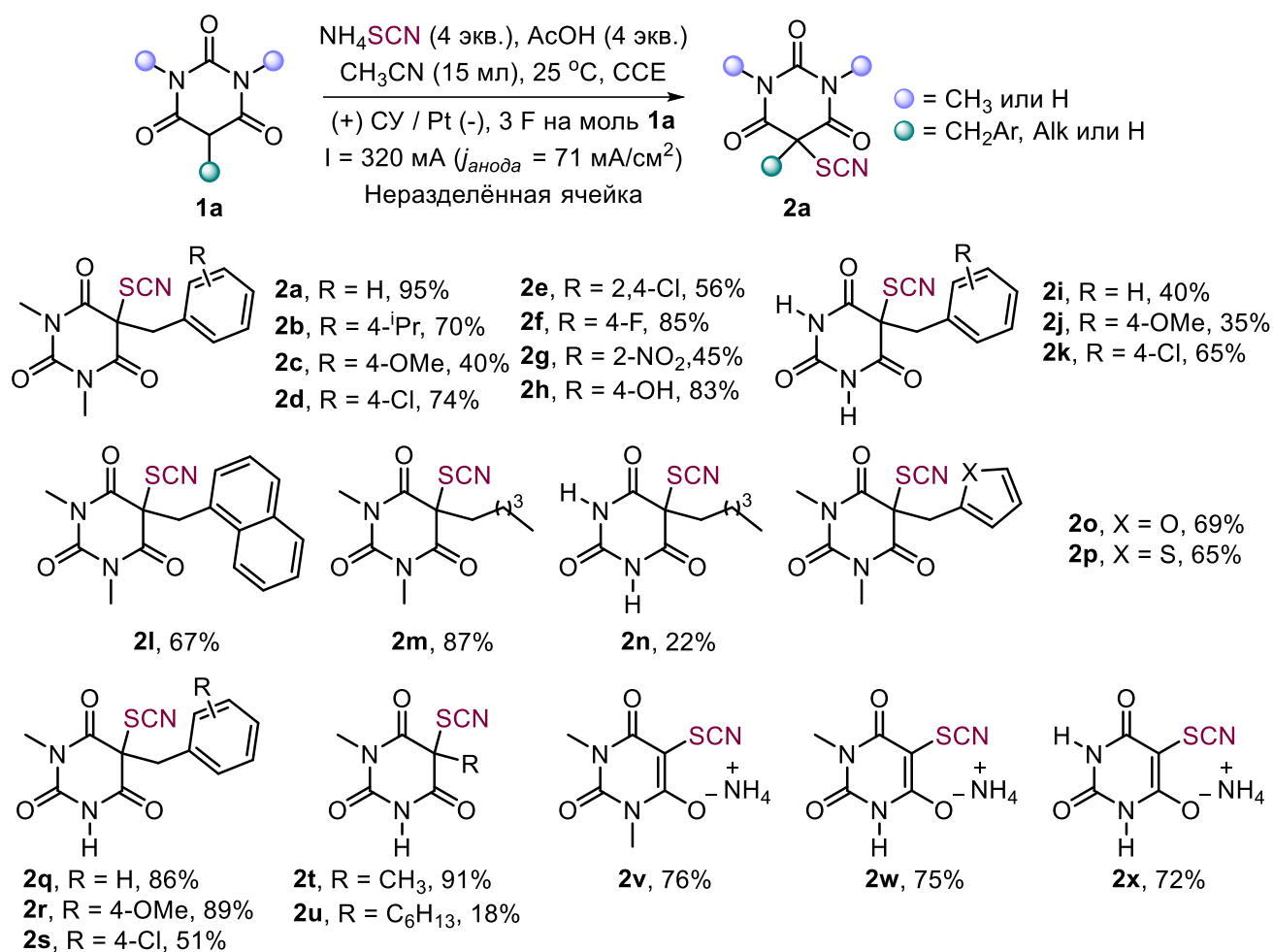


Схема 2.1.5. Электрохимический синтез SCN-производных барбитуровых кислот **2**.

Для изучения механизма реакции электрохимического тиоцианирования были проведены эксперименты методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) (рисунок 2.1.1).

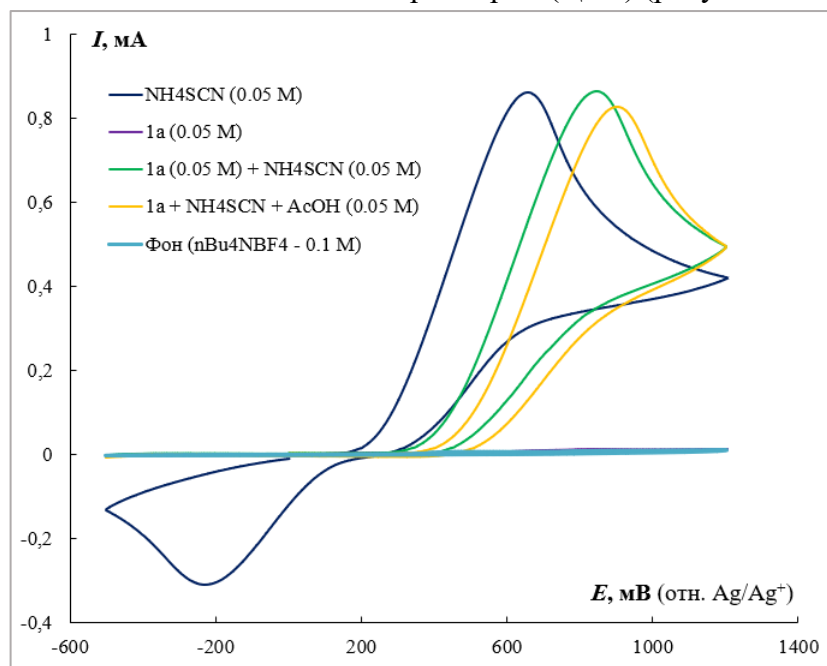
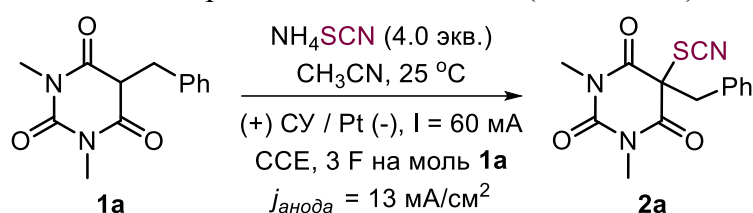


Рисунок 2.1.1. Циклическая вольтамперометрия растворов исследуемых веществ в CH₃CN на рабочем стеклоуглеродном дисковом электроде ($d = 3 \text{ мм}$) со скоростью сканирования 0.1 В/с .

Как показано на рисунке 2.1.1, обратимый пик анодного окисления NH_4SCN был зафиксирован при потенциале 0.66 В (относительно электрода Ag/AgCl) (рисунок 2.1.1, синяя кривая). Данный пик можно отнести к анодному окислению аниона SCN^- с образованием SCN -радикала, который может димеризоваться с образованием $(\text{SCN})_2$ [170]. Барбитуровая кислота **1a** не проявляла значительной реакционной способности в условиях анодного окисления при потенциалах ниже 1.2 В (фиолетовая кривая). Смесь NH_4SCN с барбитуровой кислотой **1a** демонстрировала необратимую анодную волну при 0.85 В, что указывает на протекание реакций с участием высокореакционных частиц, образующихся на стадии переноса электрона (зелёная кривая). В присутствии уксусной кислоты смесь NH_4SCN и барбитуровой кислоты **1a** характеризовалась несколько более высоким потенциалом окисления по сравнению с системой без кислоты (жёлтая кривая).

Для изучения влияния уксусной кислоты и образующегося на катоде основания (NH_3) на выход продукта **2a** были проведены сравнительные электрохимические эксперименты в неразделённой и разделённой электрохимических ячейках (схема 2.1.6).



Разделённая ячейка (анодное пространство)

Без AcOH	76%
AcOH (4.0 экв.)	65%

Неразделённая ячейка

Без AcOH	45%
AcOH (4.0 экв.)	64%

Схема 2.1.6. Исследование влияния pH среды на выход продукта **2a** в различных типах ячеек.

Проведение опыта в анодном пространстве разделённой ячейки предотвращает взаимодействие барбитуровой кислоты **1a** с аммиаком, образующимся на катоде (выход продукта **2a** составляет 76 %). В неразделённой ячейке, образующееся на катоде основание, нейтрализуется уксусной кислотой, что приводит к увеличению выхода продукта **2a** с 45 % до 64 %. Напротив, в разделённой ячейке добавленная кислота не расходуется в реакции с основанием (или солью), и выход продукта **2a** снижается с 76 % до 65 % - вероятно, вследствие полимеризации дироидана [171]. Тиоцианирование предварительно полученной соли **1a-NH₄** в присутствии и в отсутствие кислоты приводило к более низким выходам продукта **2a** (76 % и 46 % соответственно) по сравнению с реакцией, проводимой непосредственно из соединения **1a** (схема 2.1.7).

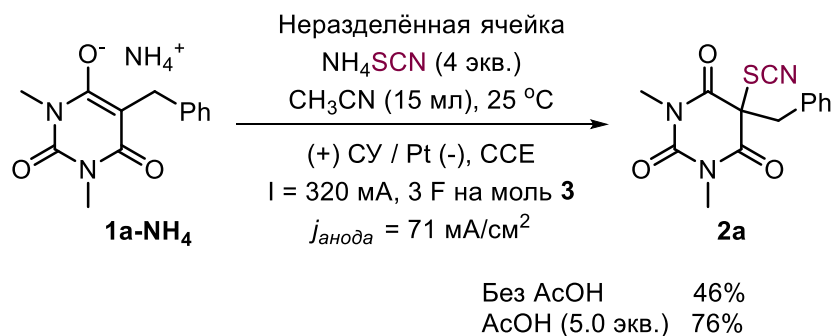


Схема 2.1.7. Электролиз соли **1a-NH₄** при различном содержании AcOH .

Полученные результаты подтверждают негативное влияние основания на процесс тиоцианирования. Образование основания в ходе реакции было подтверждено путём измерения pH (схема 2.1.8).

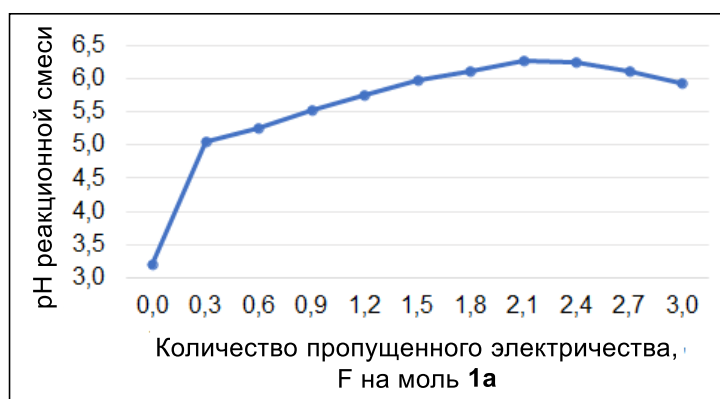
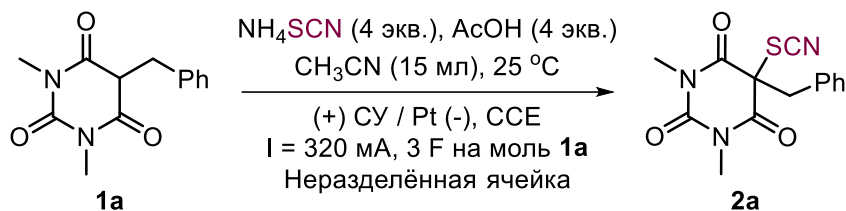


Схема 2.1.8. Измерение pH среды в ходе электролиза **1a**.

Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 2.1.9 и предложен на основании приведённых экспериментальных и литературных данных.

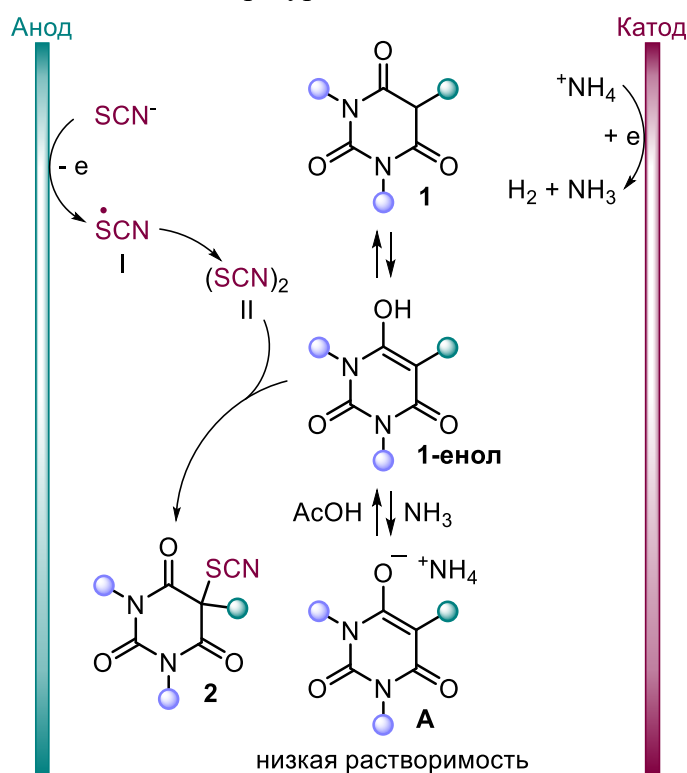


Схема 2.1.9. Предполагаемый механизм тиоцианирования барбитуровых кислот **1** с использованием электрического тока.

В начале анодное окисление SCN-аниона приводит к образованию SCN-радикала (I). Данный радикал может подвергаться димеризации с формированием (SCN)₂ (II). Вследствие

своих кислотных свойств [172] барбитуровая кислота **1** находится в равновесии со своей енольной формой (**1-енол**). Основание, образующееся на катоде, взаимодействует с **1-енолом** с образованием частично нерастворимой соли **A**. Присутствие кислоты препятствует протеканию этого процесса. Электрофильная атака диородана (II) на **1-енол** приводит к формированию целевого продукта **2a**.

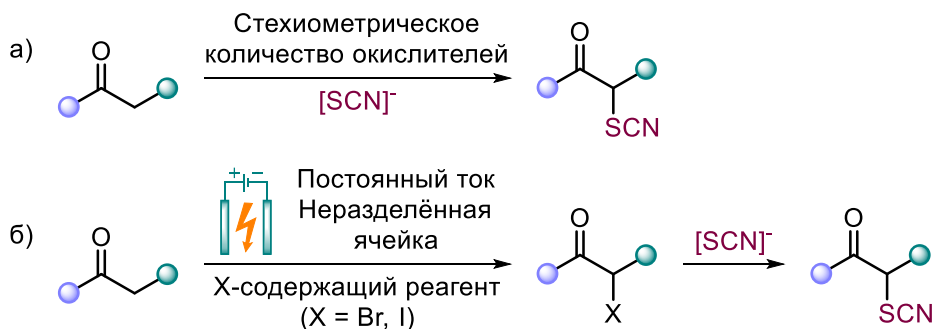
Заключение

Было реализовано электрохимическое тиоцианирование барбитуровых кислот в неразделённой электрохимической ячейке при высокой плотности тока с использованием тиоцианата аммония. Электрический ток обеспечивает протекание реакции без применения невосполнимых химических окислителей. Повышение плотности тока до $\approx 50-70$ мА/см² способствует увеличению эффективности электрохимического тиоцианирования. Тиоцианат аммония выполняет двойную функцию - служит источником SCN-группы и одновременно выступает в роли электролита. Механистические исследования, включая эксперименты методом циклической вольтамперометрии, показали, что реакция протекает через стадию анодного окисления тиоцианат-аниона с образованием диородана - SCN₂. Последний вступает в реакцию электрофильного присоединения к енольной форме барбитуровой кислоты. Тиоцианированные производные барбитуровых кислот были синтезированы с выходами в диапазоне 18-95 %.

2.2 Тиоцианирование 1,3-дикетонных и ацетоуксусных эфиров с использованием электрического тока

Традиционно α -тиоцианокетоны получают путём реакции замещения α -галогенкетонных с SCN^- -анионом [4, 173]. В настоящее время окислительное тиоцианирование представляет собой активно развивающееся направление, поскольку не требует предварительной функционализации субстрата. Так, прямое тиоцианирование кетонных осуществляют с применением различных химических окислителей (схема 2.2.1, а): Selectfluor [174], бромодиметилсульфоний бромида [175], пиридиний гидробромид пербромид [176], I_2O_5 [177], системы I_2/MeOH [178], соединений гипервалентного йода (III) [179-181], CAN [182], оксона [183], системы H_2O_2 /оксид графена [184], $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{Cu}^{(\text{II})}$ [185], $\text{CuBr}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ [173], безводного AlCl_3 [186], безводного FeCl_3 [187], а также NBS [188]. Кроме того, известны методы тиоцианирования карбонильных соединений с использованием электрофильных тиоцианирующих реагентов - N-тиоцианосахарина [104] и N-тиоцианофталимида [103]. Указанные выше системы, как правило, приводят к образованию стехиометрического количества побочных продуктов. В связи с этим исследователи стремятся разработать более совершенные альтернативные протоколы тиоцианирования, основанные на использовании видимого света [54, 55, 113-115] и электрического тока [116-120, 189, 190]. Немногочисленные примеры электрохимического тиоцианирования карбонильных соединений основаны на образовании *in situ* α -галогенкетонных в качестве ключевых промежуточных соединений с последующим нуклеофильным замещением галогена на SCN^- -анион [132, 137] (схема 2.2.1, б).

Предыдущие исследования:



Наше исследование:

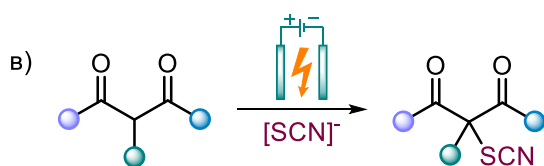


Схема 2.2.1. Окислительное тиоцианирование карбонильных соединений.

В настоящей работе представлено прямое электрохимическое тиоцианирование ациклических β -дикарбонильных соединений в неразделённой электрохимической ячейке за счёт генерации диородана (SCN_2) без использования галогенсодержащих электролитов (схема 2.2.1, в). Следует отметить, что, хотя электросинтез в неразделённой ячейке является более практичным с технологической точки зрения, обеспечить его селективность сложнее: реакционноспособные частицы, образующиеся на одном электроде, могут вступать в нежелательные взаимодействия с частицами, формирующимися на противэлектрод [161].

На первом этапе мы исследовали электролиз 3-бензилпентан-2,4-диона (**3a**) с использованием NH_4SCN в качестве электролита в ацетонитриле и метаноле (схема 2.2.2). Однако данные условия реакции не привели к образованию целевого продукта **4a**.

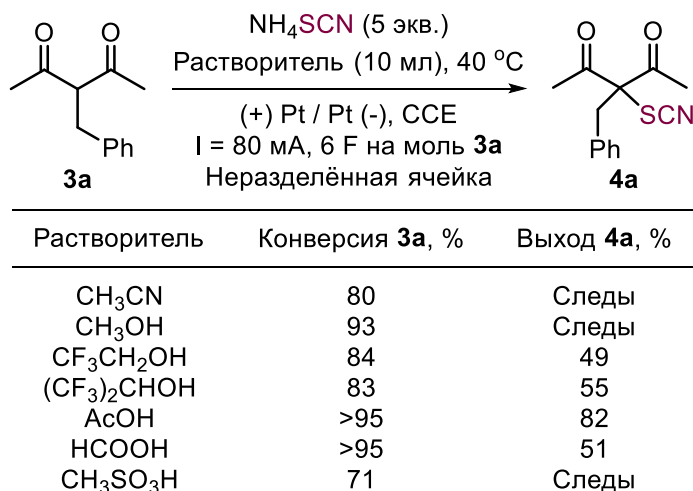
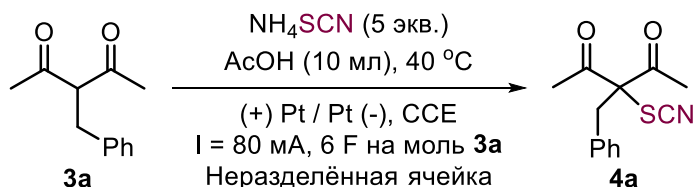


Схема 2.2.2. Тиоцианирование дикетона **3a** с использованием электрического тока в различных растворителях.

При использовании CH_3CN и CH_3OH конверсия исходного субстрата **3a** была высокой, но целевой продукт **4a** был получен только в следовых количествах. В обоих случаях была выделена сложная смесь продуктов, в которой присутствовали соединения, образовавшиеся в результате расщепления C–C-связей. Полученные результаты побудили нас исследовать иные реакционные среды с целью повышения выхода 3-бензил-3-тиоцианопентан-2,4-диона (**3a**). Неожиданно оказалось, что применение более кислых растворителей ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$, AcOH и HCOOH) позволило увеличить выходы тиоцианата **4a** до 49 %, 55 %, 82 % и 51 % соответственно. Электролиз в очень сильной кислоте, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, привёл к превращению соединения **3a** в сложную смесь продуктов. Таким образом, уксусная кислота оказалась оптимальным растворителем для проведения электрохимического тиоцианирования 1,3-дикарбонильных соединений. Вероятно, благодаря наличию кислых протонов, на поверхности катода в основном происходит выделение H_2 , в результате чего предотвращается восстановление исходного соединения, промежуточных продуктов реакции и целевого продукта [116].

В продолжение проведённого исследования электролиз 3-бензилпентан-2,4-диона (**3a**) и NH_4SCN осуществляли в различных условиях (таблица 2.2.1). При постоянной силе тока 80 мА ($j_{\text{анода}} = 27 \text{ мА/см}^2$) в неразделённой ячейке реакция соединения **3a** с NH_4SCN в уксусной кислоте (AcOH) при температуре 40 °C позволила получить целевой продукт **4a** с выходом 82 % (таблица 2.2.1, опыт 1).

Таблица 2.2.1. Оптимизация условий электрохимического синтеза тиоцианата **4a**.^a



Опыт	Отклонения от стандартных условий	Выход 4a , % ^b
1	Нет	82
2	CH_3CN вместо AcOH	Следы
3	CH_3CN / HCOOH (9 / 1) вместо AcOH	40

Продолжение таблицы 2.2.1

4	CH ₃ CN / HCOOH (8 / 2) вместо AcOH	79
5	CH ₃ CN / AcOH (1 / 1) вместо AcOH	43
6	CH ₃ CN / TFA (8 / 2) вместо AcOH	20
7	DMSO / HCOOH (8 / 2) вместо AcOH	26
8	NaSCN вместо NH ₄ SCN	71
9	2.0 экв. NH ₄ SCN вместо 5.0 экв. NH ₄ SCN	43
10	(+) CY / GC (-) вместо (+) Pt / Pt (-)	81
11	(+) CY / Pt (-) вместо (+) Pt / Pt (-)	49
12	(+) C / SS (-) вместо (+) Pt / Pt (-)	65
13	40 мА ($j = 13 \text{ мА/см}^2$) вместо 80 мА ($j = 27 \text{ мА/см}^2$)	64
14	160 мА ($j = 53 \text{ мА/см}^2$) вместо 80 мА ($j = 27 \text{ мА/см}^2$)	66
15	3 F на моль 3a вместо 6 F на моль 3a	61
16	10 F на моль 3a вместо 6 F на моль 3a	58
17	20-25 °C вместо 40 °C	62
18	70 °C вместо 40 °C	43
19	Без электричества	Нет конв.

^a **Реакционные условия:** неразделённая ячейка, платиновый анод и катод (3.0 см²), постоянный ток = 80 мА ($j_{\text{анода}} \approx 27 \text{ мА/см}^2$), **3a** (1.0 экв., 1.0 ммоль, 190.2 мг), NH₄SCN (5 экв., 5 ммоль), AcOH (10.0 мл), 6 F на моль **3a**, 40 °C, на воздухе. ^b Выходы **4a** на выделенный продукт.

Для оптимизации реакционных условий был исследован ряд растворителей для проведения электросинтеза. Так, при замене уксусной кислоты (AcOH) на менее кислые растворители выход продукта **4a** существенно снижался (таблица 2.2.1, опыты 2, 3, 5). Следует отметить, что допустимо использование смеси CH₃CN/HCOOH (8/2) вместо AcOH - целевой продукт **4a** при этом был получен практически с тем же выходом (опыт 4). Применение CF₃COOH приводило к снижению выхода продукта **4a** и пассивации поверхности электрода (опыт 6). Далее изучали влияние источника SCN-группы и его количества на эффективность реакции. Наилучший выход был достигнут при использовании NH₄SCN в количестве 5.0 экв. (таблица 2.2.1, опыты 1, 8, 9). Затем проводили подбор материалов электродов. Использование анода и катода из стеклоуглерода обеспечило сопоставимый результат (опыт 10). Комбинации «анод из стеклоуглерода / катод из платиновой пластины» либо «анод из графита / катод из нержавеющей стали» давали более низкие выходы продукта **4a** (опыты 11, 12). Увеличение или уменьшение плотности тока, а также изменение количества электричества, пропущенного через реакционную смесь, приводило к снижению эффективности электросинтеза (опыты 13-16). Кроме того, варьирование температуры реакции не позволило добиться улучшения результатов (опыты 17, 18). Электрический ток является обязательным условием тиоцианирования, поскольку в его отсутствие целевой продукт **4a** не образовывался (опыт 19).

После установления оптимальных условий реакции электрохимического тиоцианирования мы исследовали спектр субстратов, которые могут вступать в это превращение. Согласно схеме 2.2.3, широкий ряд 1,3-дикетонов **3a-3s** эффективно вступает в реакцию, обеспечивая получение целевых продуктов **4a-4s** с выходами в диапазоне 37–82 %. Наличие галогензамещённой бензильной группы либо сложноэфирной группы во 2-положении приводило к снижению выхода соответствующих тиоцианатов **4c** и **4o**. При вовлечении β-кетозэфиров **3d-3f**, **3h**, **3j**, **3l**, **3n**, **3p**, **3q** в процесс электрохимического тиоцианирования наблюдались хорошие

выходы продуктов 37-68%. Тиоцианирование β -кетоефиров **3d**, **3h**, **3j**, **3n** давало менее высокие выходы по сравнению с 1,3-дикетонами, содержащих аналогичные заместители. При этом тиоцианат **4p** был получен с более высоким выходом, чем соответствующий дикетон **4o**. Неожиданно успешным оказалось тиоцианирование циануксусного эфира **3s**; продукт **4s** был получен с выходом 53 %. При синтезе различных тиоциано-производных β -дикарбонильных соединений во всех реакционных массах помимо целевых веществ также обнаруживались следовые количества непрореагировавших исходных соединений **3a-3s**.

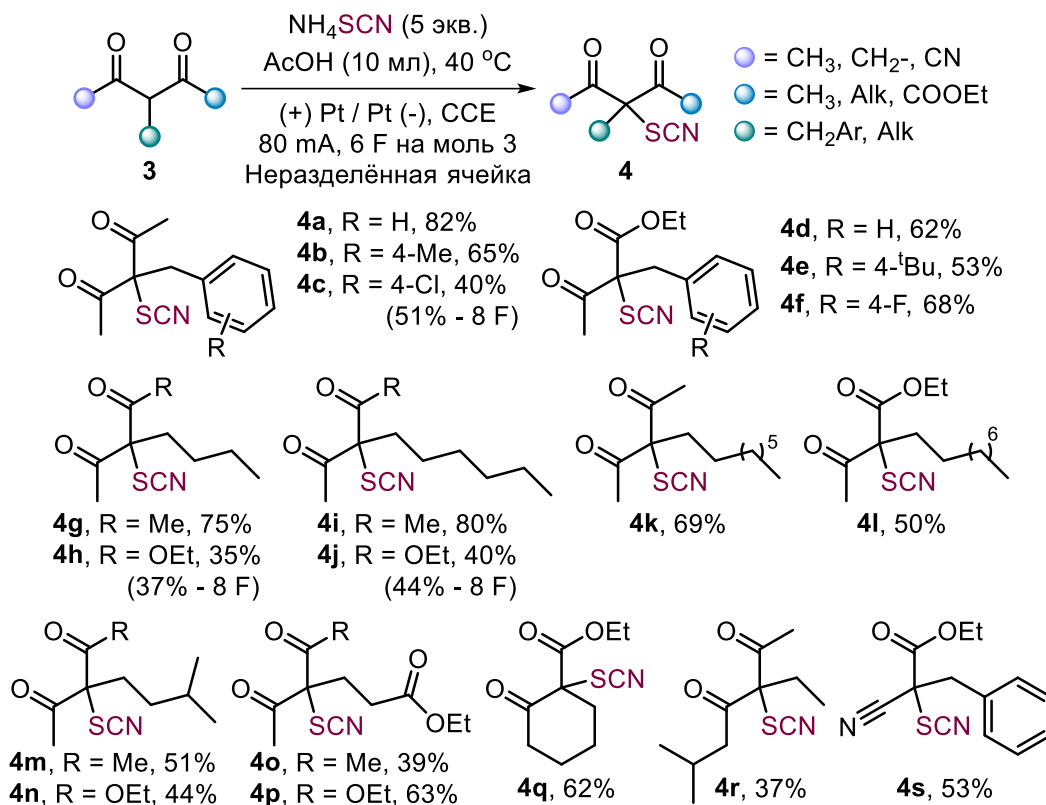


Схема 2.2.3. Электрохимический синтез SCN-производных β -дикарбонильных соединений **4**.

Для изучения механизма электрохимического тиоцианирования были проведены эксперименты методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) (рисунок 2.2.1).

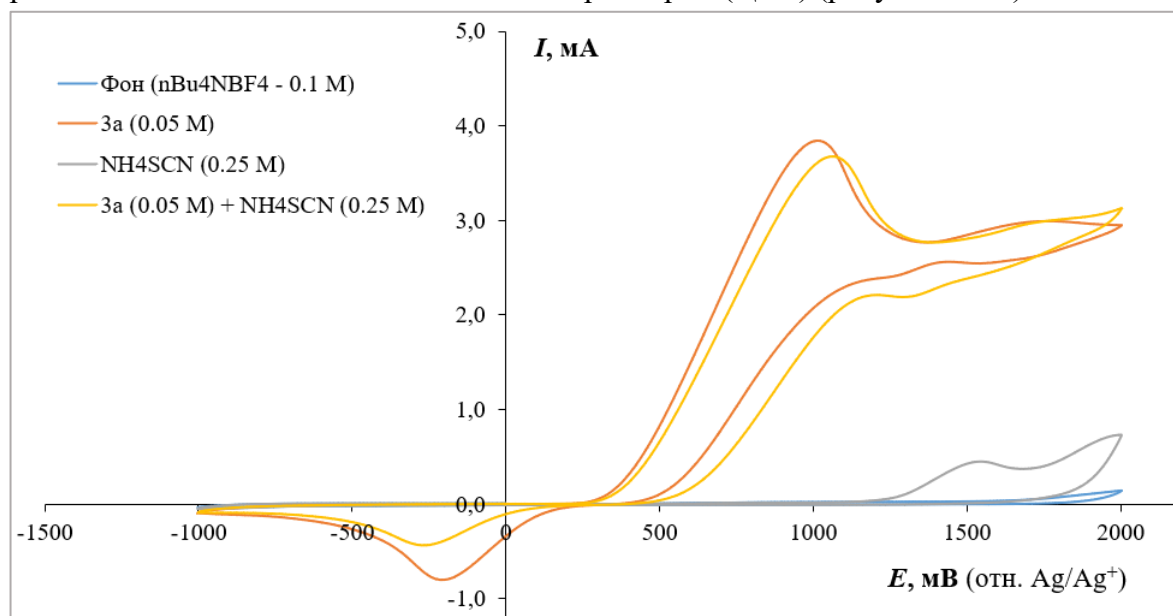


Рисунок 2.2.1. Циклическая вольтамперометрия растворов исследуемых веществ в CH_3CN / HCOOH (8/2) на рабочем стеклоуглеродном дисковом электроде ($d = 3\text{ мм}$) со скоростью сканирования 0.1 В/с .

В результате был зафиксирован обратимый пик окисления NH_4SCN при потенциале $\approx 1.0\text{ В}$ (относительно электрода Ag/AgNO_3) (рисунок 2.2.1, красная кривая). Данный пик можно отнести к анодному окислению SCN -аниона с образованием SCN -радикала и димера $(\text{SCN})_2$. 1,3-Дикарбонильное соединение **3a** не проявляло значительной реакционной способности в условиях анодного окисления при потенциалах ниже 2.0 В (серая кривая). Смесь NH_4SCN и 1,3-дикарбонильного соединения **3a** демонстрировала обратимую анодную волну при $\approx 1.0\text{ В}$ (относительно Ag/AgNO_3), при этом катодный пик был менее выраженным по сравнению с таковым для NH_4SCN . Это указывает на возможное протекание реакций с участием высокореакционных частиц, образующихся на стадии переноса электрона (оранжевая кривая).

Для изучения влияния катода на выход продукта **4a** были проведены контрольные эксперименты в неразделённой и разделённой электрохимических ячейках (схема 2.2.4, а). Было показано, что выходы продукта **4a** в обоих типах электрохимических ячеек практически сопоставимы. На основании этого сделан вывод о незначительном влиянии катода на протекание процесса. Реакция соединения **3a** с предварительно синтезированным диороданом $(\text{SCN})_2$ [191] привела к образованию продукта **4a** с выходом 43% , что подтверждает гипотезу о том, что диородан является ключевым промежуточным соединением в обнаруженном процессе (схема 2.2.4, б, 1). Реакции предварительно синтезированного $(\text{SCN})_2$ с соединением **3a** в других растворителях (CH_3OH и CH_3CN) дали более низкие выходы продукта **4a** (10% и 11% , соответственно; схема 2.2.4, б, 2–3), что подтверждает важную роль уксусной кислоты в обеспечении эффективности процесса. Также было показано, что функция кислоты не сводится к потенциальному предотвращению образования основания, так как добавление AcONH_4 не способствует повышению выхода продукта **4a** (схема 2.2.4, б, 4–6).

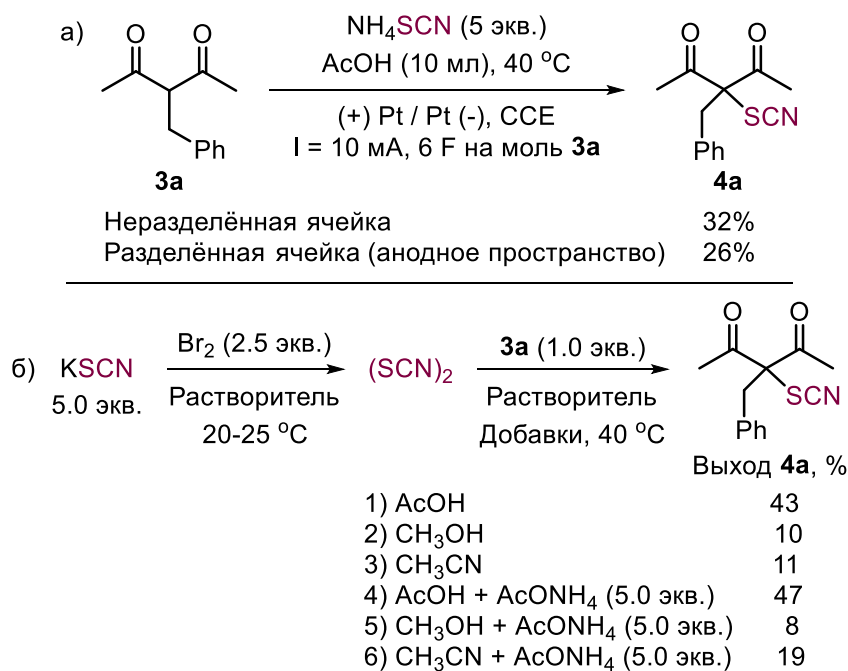


Схема 2.2.4. Эксперименты в различных типах ячеек и с предгенерированным диороданом, $(\text{SCN})_2$.

Возможный механизм реакции представлен на схеме 2.2.5 и предложен на основании приведённых экспериментальных данных и сведений из литературы. Первоначально анодное окисление SCN-аниона приводит к образованию SCN-радикала (I) [136, 139]. Данный радикал может подвергаться димеризации с формированием (SCN)₂ (II) [116, 117, 135, 138]. Следует отметить, что SCN-анион способен реагировать со своими продуктами окисления, SCN-радикалом и (SCN)₂, что снижает эффективность реакции [170]. В кислой среде 1,3-дикарбонильное соединение **3** находится в равновесии со своей енольной формой (**3-енол**). Электрофильная атака диородана (II) на енольный таутомер (**3-енол**) приводит к формированию целевого продукта **4** [141]. Помимо подавления нежелательных катодных процессов и поддержания существования формы **3-енол**, кислота также может способствовать поляризации диородана, обеспечивая его более эффективное присоединение к связи C=C [142, 143].

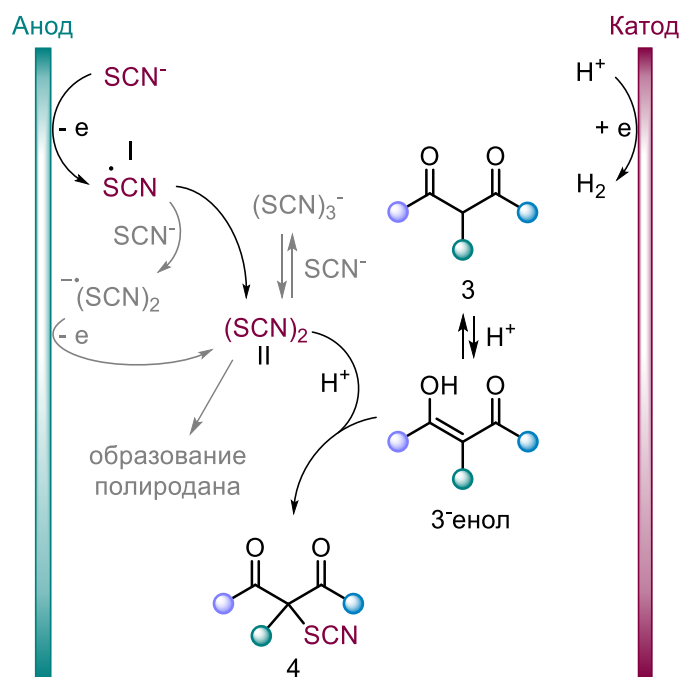


Схема 2.2.5. Предполагаемый механизм тиоцианирования ациклических β-дикарбонильных соединений **3** с использованием электрического тока.

Закключение

Создан метод эффективного электрохимического тиоцианирования 1,3-дикарбонильных соединений с использованием тиоцианата аммония при высокой плотности тока в неразделённой ячейке. Электрический ток обеспечивает протекание реакции без применения невосполнимых химических окислителей. Тиоцианат аммония выполняет двойную функцию: служит источником SCN-группы и одновременно выступает в роли электролита. Механистические исследования, включающие циклическую вольтамперометрию (ЦВА), предварительную генерацию диородана, а также эксперименты в разделённой ячейке, продемонстрировали, что реакция протекает через стадию анодного окисления тиоцианата с образованием диородана. Последний вступает в реакцию электрофильного присоединения к енольной форме 1,3-дикарбонильных соединений. Тиоцианированные производные 1,3-дикарбонильных соединений были синтезированы с выходами в диапазоне 35–82 %.

2.3 Электрохимический синтез изоксазолинов

Изоксазолины занимают особое место в современной химии благодаря их важной роли в создании фармацевтических препаратов и сельскохозяйственных химикатов [192-194]. Для сборки изоксазолинового цикла разработано несколько основных стратегий: [3+2]- [195-201] и [2+2+1]- [202] и [5+1]-циклоприсоединение [203]. В большинстве случаев данные гетероциклические соединения получают путём внутримолекулярного окислительного [3+2]-циклоприсоединения нитрилоксидов (образующихся из различных предшественников, например, альдоксимов) к диполярофилам. Как правило, такой подход требует использования окислителей для получения из альдоксимов соответствующих нитрилоксидов, которые впоследствии вступают в реакцию с кратной связью (схема 2.3.1).

Известные работы:

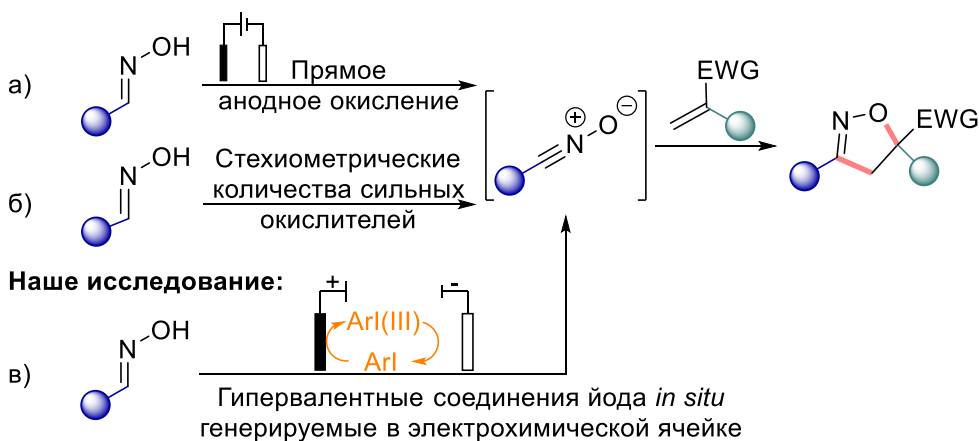


Схема 2.3.1. Синтез изоксазолинов из альдоксимов.

Нитрилоксиды могут быть получены из альдоксимов путем прямого анодного окисления [204, 205] (схема 2.3.1, а) или с использованием стехиометрических количеств химических окислителей (схема 2.3.1, б), таких как соединения гипервалентного йода [206], алкилнитриты [199], CrO_2 [207], $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ [208], MnO_2 [209, 210]. Альтернативные методы получения нитрилоксидов предполагают использование функционализированных производных альдоксима, таких как N-гидроксиимидогалогениды [211-218] или гидроксииминокислоты [219]. Однако, такие подходы требуют дополнительных синтетических стадий и приводят к образованию значительного количества отходов.

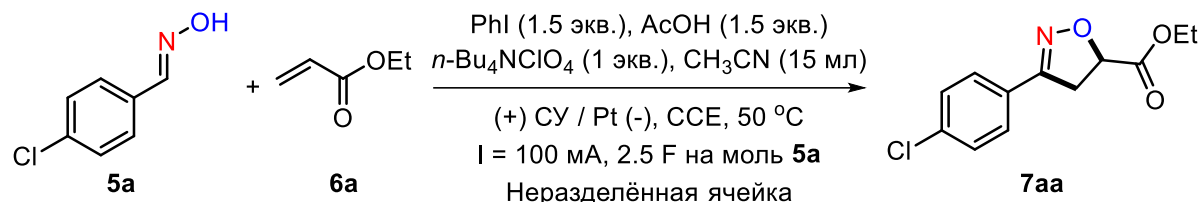
Одним из доступных и широко используемых в органическом синтезе соединений гипервалентного йода (СГИ) является фенилиодозо (III) диацетат (phenyliodine (III) diacetate - PIDA) [220-222]. Однако синтез соединений йода (III) обычно требует использования большого количества окислителей, таких как перйодаты [223], mCPBA [224, 225], $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ [226], комплекса H_2O_2 -мочевина (Гидроперит) [227], Selectfluor [228, 229] или перборат натрия [230]. Электроорганический синтез позволяет получить СГИ из йодобензола и уксусной кислоты [231-234], тригидрофторида триэтиламина [235], трифторэтанола [236, 237], 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанола [238]. Таким образом, анодное окисление источников йода для получения соединений гипервалентного йода *in situ* представляется перспективной альтернативой использованию стехиометрических количеств химических окислителей.

Мы разработали метод электрохимического синтеза изоксазолинов из альдоксимов и электронодефицитных алкенов с участием генерируемых *in situ* соединений гипервалентного йода. В процессе реакции происходит превращение альдоксимов в нитрилоксиды, которые реагируют с алкенами по механизму [3+2] циклоприсоединения (схема 2.3.1, в). Уникальной

особенностью этой реакции является электрохимическая генерация гипервалентных соединений йода *in situ* из фенилйодида и уксусной кислоты.

На первом этапе было оценено влияние типа электролита, количества пропускаемого электричества, системы растворителей и материалов электродов на эффективность электролиза альдоксима **5a** с этилакрилатом **6a**, PhI и AcOH (таблица 2.3.1) с образованием продукта **7aa**.

Таблица 2.3.1. Оптимизация условий электрохимического синтеза изоксазолина **7aa**.^a



Опыт	Отклонения от стандартных условий	Выход 7aa , % ^b
1	-	48
2	Без электрического тока	0
3	(+) CY / SS (-)	23
4	(+) CY / Pt (-)	45
5	50 мА вместо 100 мА	43
6	EtOH вместо CH ₃ CN	18
7	THF вместо CH ₃ CN	19
8	4.5 экв. AcOH вместо 1.5 экв. AcOH	30
9	0.5 экв. PhI и AcOH вместо 1.5 экв. PhI и AcOH	27
10	Без PhI и AcOH	14
11	3 F на моль 5a вместо 2.5 F на моль 5a	28
12	6 экв. 6a вместо 3 экв. 6a	27
13	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄ вместо <i>n</i> -Bu ₄ NClO ₄	41

^a **Общие реакционные условия:** неразделённая ячейка, пластина анода (1.6 см²) и пластина катода (1.6 см²), постоянный ток, **5a** (1.0 ммоль, 155.58 мг), **6a** (3.0 ммоль, 300.35 мг), электролит (1 ммоль), растворитель (15.0 мл), 50 °C, на воздухе. ^b Выход на выделенный **7aa**.

Электролиз альдоксима **5a** с этилакрилатом **6a**, PhI, AcOH и *n*-Bu₄NClO₄ в CH₃CN при 50 °C с использованием стеклогуглерода (CY) в качестве анода и катода в условиях постоянного тока (*j*_{анод} ≈ 62.5 мА/см²) привел к изоксазолину **7aa** с выходом 48% (таблица 2.3.1, опыт 1). Было показано, что реакция не протекает без электрического тока (опыт 2). Среди различных материалов электродов наилучшие результаты были получены при использовании стеклогуглеродного катода и стеклогуглеродного анода (опыты 1, 3, 4). Замена материала катода на нержавеющую сталь привела к снижению выхода желаемого продукта **7aa** (опыт 3), а проведение реакции с платиновым катодом обеспечило 45% выход изоксазолина **7aa** (опыт 4). Снижение силы тока 50 мА также показало небольшое снижение выхода (опыт 5). Ацетонитрил в качестве растворителя был наилучшим выбором в этом процессе (опыты 6 и 7). Изменение количества PhI и AcOH (опыты 8 и 9) или отказ от их добавления (опыт 10) приводит к снижению выхода желаемого продукта **7aa**. Выход целевого продукта также снижался с увеличением количества электричества, что может указывать на возможный процесс деградации **7aa** (опыт 11). Увеличение количества этилакрилата **6a** не приводит к увеличению выхода целевого продукта **7aa** (опыт 12). Использование *n*-Bu₄NBF₄ в качестве электролита не привело к увеличению выхода изоксазолина **7aa** (опыт 13).

Установив оптимальные условия процесса, мы изучили возможности применения данной реакции для получения субстратов различной структуры. Как показано в схеме 2.3.2, различные изоксазолины **7aa–7ce** были получены с удовлетворительными выходами.

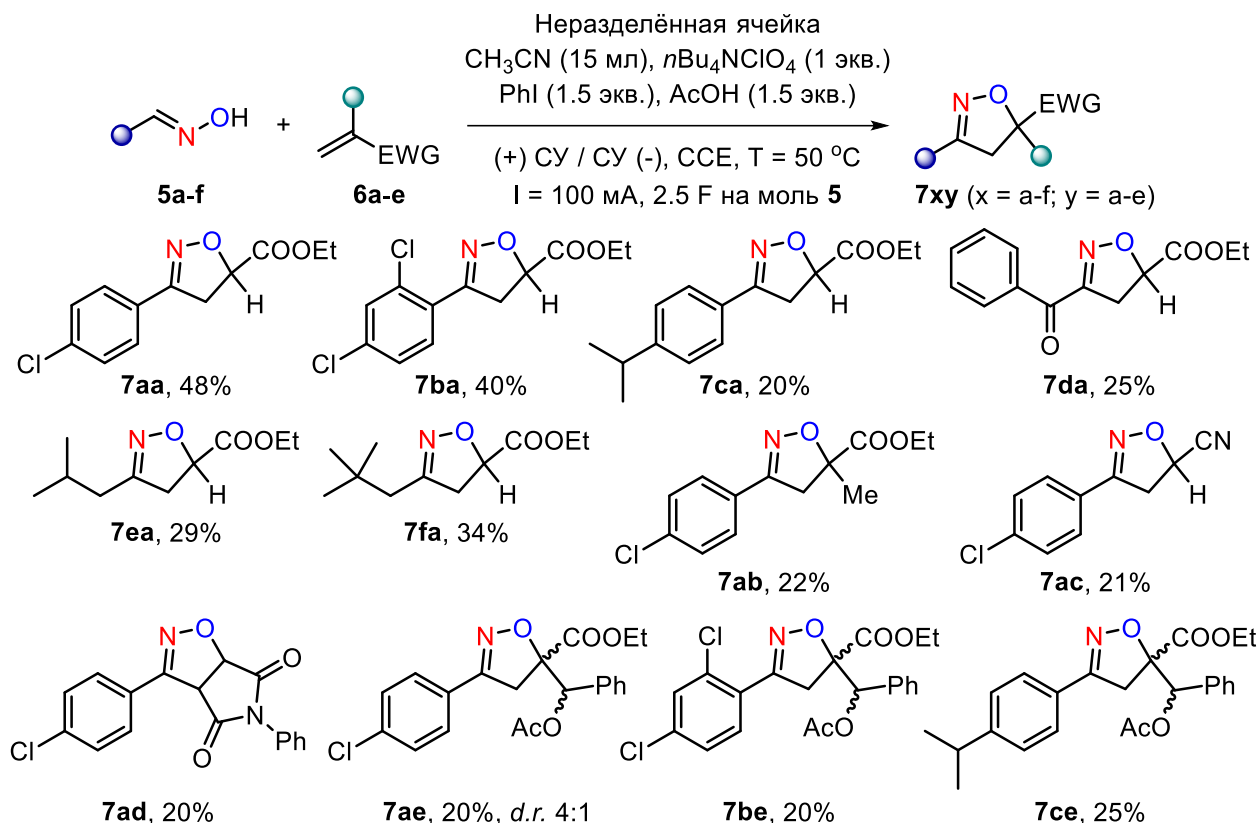


Схема 2.3.2. Электрохимический синтез изоксазолинов **7**.^a

Широкий ряд альдоксимов (ароматические **5a–d** и алифатические **5e**, **5f**) и электронодефицитных алкенов, таких как эфиры (мет)акриловой кислоты **6a**, **6b**, акрилонитрил **6c**, малеимид **6d** и ацетилированные продукты реакции Мориты-Бэйлиса-Хиллмана **6e–g**, были использованы в электрохимическом синтезе желаемых продуктов **7aa–7cg** с выходами 20–48%. В случае соединения **7ae** образуется смесь диастереомеров. Для соединения **7ad** потребовалось применение 7.5 F на моль альдоксима **5a** из-за низкой растворимости алкена **6d** в реакционной среде.

Методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) были исследованы потенциалы окисления субстратов и реагентов (рисунок 2.3.1). Пик окисления альдоксима **5a** при ≈ 1.8 В (относительно Ag/AgNO₃) (зеленая кривая) может быть обусловлен анодным окислением альдоксима **5a** с образованием иминоксильного радикала и/или нитрилоксида. Окисление смеси PhI и AcOH протекает при ≈ 2.1 В (относительно Ag/AgNO₃) (красная кривая). Этот процесс может приводить к образованию радикального катиона йодбензола или фенилиодозо (III) диацетата. Процесс окисления смеси альдоксима **5a** с PhI и AcOH продемонстрировал анодную волну с потенциалом ≈ 1.9 В (относительно Ag/AgNO₃) (синяя кривая). Разница в величине и потенциале анодных пиков индивидуального раствора **5a**, раствора PhI/AcOH и смеси **5a** с PhI/AcOH указывает на то, что электролиз **5a** с PhI/AcOH приводит к образованию других высокореакционных частиц.

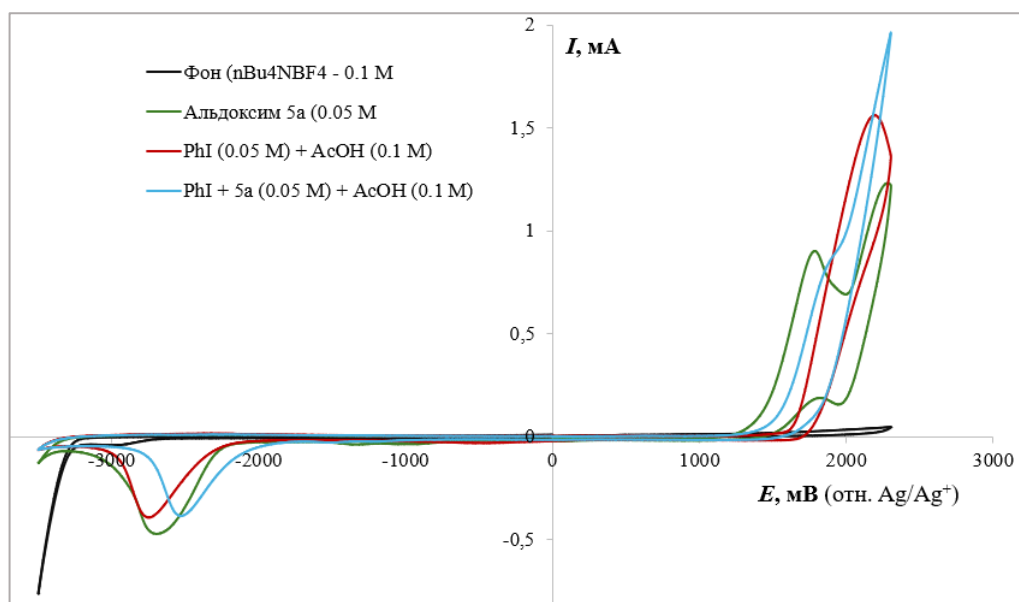


Рисунок 2.3.1. Циклическая вольтамперометрия растворов исследуемых веществ в CH_3CN на рабочем стеклоуглеродном дисковом электроде ($d = 3 \text{ мм}$) со скоростью сканирования 0.1 В/с .

Два возможных пути реакции, основанные на приведенных выше экспериментальных результатах и литературных данных, представлены на схеме 2.3.3. Согласно пути **а**, реакция начинается с анодного окисления PhI в присутствии AcOH с образованием фенилйодозо (III) диацетата (PIDA). Нуклеофильное замещение одной из ацетатных групп PIDA на атом кислорода альдоксима **5** даёт промежуточный продукт **А**, который превращается в нитрилоксид **Б** при элиминировании PhI и AcOH. Следует отметить, что промежуточные продукты СГИ могут быть восстановлены на катоде, что снижает эффективность суммарного процесса. Согласно пути **б**, анодное окисление альдоксима **5** приводит к образованию нитрилоксида **Б**. На последней стадии процесса из диполярофила **6** и нитрилоксида **Б** по механизму [3+2]-циклоприсоединения образуется целевой изоксазолин **7**.

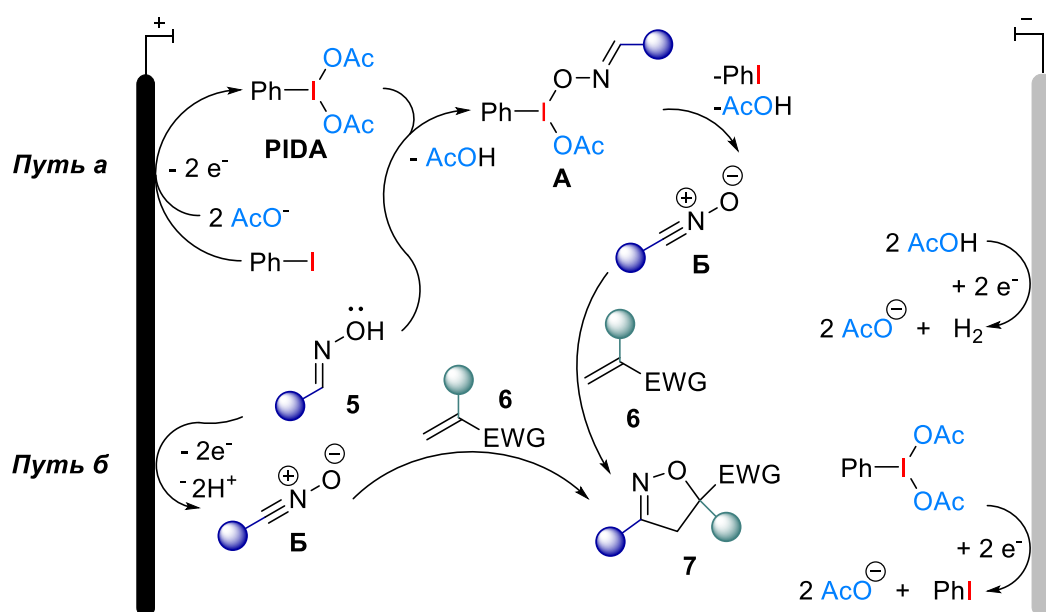


Схема 2.3.3. Предполагаемый механизм электрохимического синтеза изоксазолинов **7**.

Заключение

Разработан метод электрохимического синтеза изоксазолинов из альдоксимов и электронодефицитных алкенов, позволяющий получать изоксазолины с выходами 20-48 % в гальваностатическом режиме в простейшей неразделенной ячейке. Уникальной особенностью метода является электрохимическая *in situ* генерация фенильодозо (III) диацетата (PIDA), который окисляет альдоксимины в соответствующие нитрилоксиды. Последующая реакция нитрилоксидов с электронодефицитными алкенами приводит к целевым изоксазолинам.

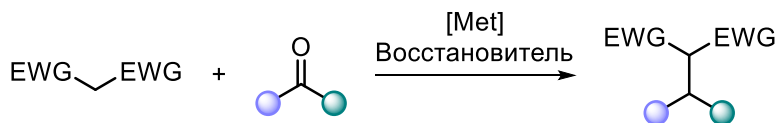
2.4 Тандемный процесс конденсации Кнёвенагеля и электрохимического восстановления C=C связи

Современный подход к синтезу целевых соединений предполагает высокую эффективность синтетического пути, которая достигается за счёт минимизации числа стадий синтеза при одновременном максимизировании молекулярной сложности, формируемой на каждой стадии. В связи с этим закономерно возникает концепция реакций, объединяющих несколько превращений в рамках одной синтетической стадии. Реакции такого типа в настоящее время активно исследуются и известны как тандемные реакции (их также называют «домино» или каскадными). Данный подход позволяет исключить необходимость выделения и очистки промежуточных соединений, что существенно ускоряет получение целевого соединения, а также снижает потребление ресурсов и объём образующихся отходов. Однако объединение нескольких синтетических превращений в одном процессе сопряжено с определёнными трудностями: условия реакции, способствующие ускорению одной стадии, могут ингибировать протекание другой.

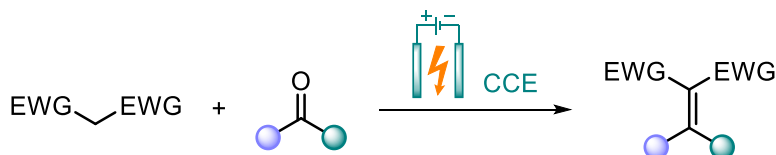
В настоящей работе основное внимание было уделено формированию фундаментальной связи C(sp³)-C(sp³). Была выбрана стратегия, основанная на использовании простых исходных субстратов - кетонов и нитрилов, активированных электроноакцепторными группами (EWG), и включающая каскад реакции Кнёвенагеля с последующим восстановлением связи C=C (схема 2.4.1, г).

а) Предыдущие исследования:

Металл-катализируемый каскад конденсации Кневенагеля / восстановления



б) Предыдущие исследования: Электрохимическая конденсация Кневенагеля



в) Предыдущие исследования: Электрохимическое восстановление C=C связи



г) Наше исследование:

Электрохимический каскад конденсации Кневенагеля / катодного восстановления



Схема 2.4.1. Конденсация Кнёвенагеля и восстановление связи C=C.

Ранее tandemные процессы конденсации Кнёвенагеля и восстановления удавалось реализовать только с применением металл-содержащих каталитических систем с различными восстановителями [239-246], ферментами [247], либо систем «основание / эфир Ганча» [248-250], а также в рамках двухстадийных методик [251, 252] (схема 2.4.1, а). Восстановление связи $C=C$ с образованием связи $C(sp^3)-C(sp^3)$ проводили с использованием гидридных систем: $NaBH_4$, DIBAL-H или восстановления по Меервейну - Понндорфу – Верлею [253-257].

С точки зрения атомной экономики и «зелёной» химии применение электрического тока в качестве «нематериального реагента» зарекомендовало себя как удобный и эффективный способ осуществления широкого спектра химических превращений. Последние достижения в области органической электрохимии включают формирование различных типов химических связей – $C-C$, C -гетероатом, а также связей гетероатом-гетероатом [125, 127, 258-262]. Несмотря на многообразие разработанных электроорганических методов, каскад конденсации Кнёвенагеля и последующего восстановления до настоящего времени не был описан. В предыдущих исследованиях внимание уделялось исключительно либо электрохимически индуцированной конденсации Кнёвенагеля [263-267] (схема 2.4.1, б), либо электрохимическому восстановлению связей $C=C$ в ненасыщенных субстратах [268-276] (схема 2.4.1, в).

Несмотря на то, что электрохимическое восстановление превосходит традиционные методы, основанные на применении гидридных реагентов (позволяет использовать в качестве единственного восстановителя электрический ток), описанные в литературе процессы электровосстановления связи $C=C$ проводят в довольно агрессивных для окружающей среды растворителях - ДМСО, ДМФА, метаноле или ацетонитриле. К моменту настоящего исследования идея электрохимического tandemного олефинирования и гидрирования была реализована лишь для $P(O)(OAlk)_2$ -ацетатов либо нитрилов в сочетании с карбонильными соединениями — с использованием газообразного аммиака и сопутствующим отщеплением триалкилфосфоната в ходе конденсации Хорнера - Уодсворта - Эммонса [273]. Электрохимическое восстановительное сочетание кетонов с нитрилами, активированными электроноакцепторными группами (EWG), до настоящего времени не описано.

Особо следует отметить, что по-прежнему остаётся неясным, каким образом широко используемые дескрипторы для оценки эффективности материалов электродов в отношении реакции выделения водорода (HER, hydrogen evolution reaction) и реакции выделения кислорода (OER, oxygen evolution reaction) могут быть применены для проектирования редокс-процессов в органическом электросинтезе. В связи с этим крайне важно выявить фундаментальные принципы, позволяющие устранить разрыв между характеристиками электродного материала и результатами электрохимических органических превращений. В настоящей работе представлен электрохимический подход к реализации каскада конденсации Кнёвенагеля и восстановления, который обеспечивает межмолекулярное формирование связей $C(sp^3)-C(sp^3)$ между широко доступными алифатическими кетонами и нитрилами, активированными электроноакцепторными группами (схема 2.4.1, г).

Следует отметить, что в настоящей работе была использована наиболее практичная неразделённая электрохимическая ячейка, в которой отсутствует разделение анодного и катодного пространств. Это создаёт существенные трудности для реализации каскадного процесса конденсации/восстановления, обусловленные протеканием побочных реакций с участием исходных веществ и промежуточного соединения со связью $C=C$: (анодное окисление [277], внутри- или межмолекулярное сочетание [278], олигомеризация [279] либо деградация [280]) (схема 2.4.2).

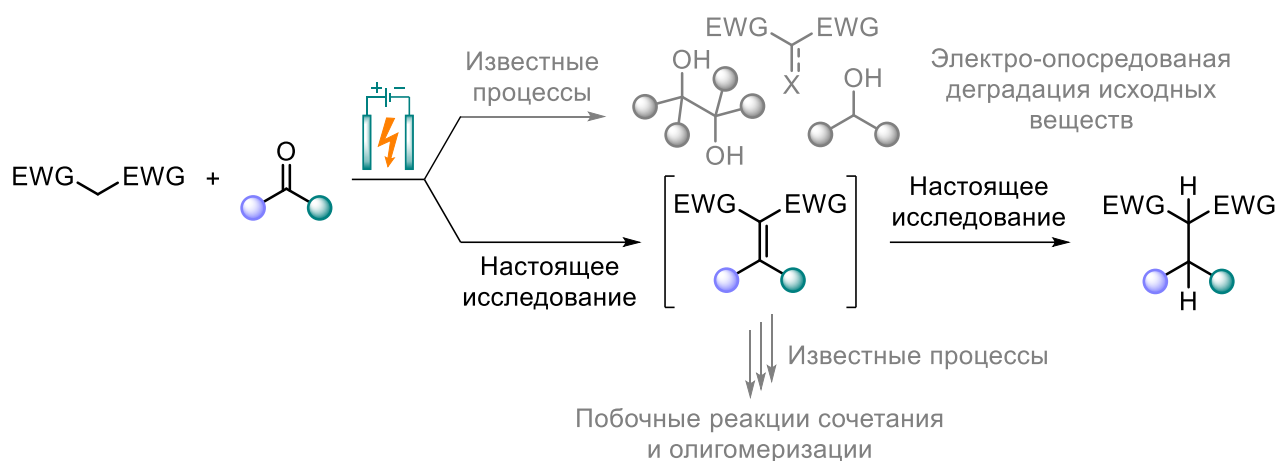


Схема 2.4.2. Электрохимический каскад конденсации Кнёвенагеля и восстановления: возможные побочные реакции и целевой процесс.

При оптимизации процесса в качестве модельных субстратов были использованы циклогексанон **9b** и этилцианоацетат **8a**. В сочетании с электродами из стеклоуглеродных пластин мы исследовали влияние соотношения субстратов, типа электролита, а также различных смесей растворителей. Полученные результаты представлены в таблице 2.4.1. При использовании эквимольного соотношения субстратов продукт **10ab** был получен с умеренным выходом при пропускании заряда 4 F на моль **9b** (таблица 2.4.1, опыт 1). Двукратный избыток этилцианоацетата **8a** позволил достичь хорошего выхода продукта **10ab** - 71 % (выход на выделенный **10ab** составил 69 %, опыт 2), тогда как избыток кетона **9b** оказался неэффективным (опыт 3). Снижение количества NH_4OAc (опыт 4) привело к уменьшению выхода продукта **10ab**, что, вероятно, обусловлено снижением эффективности конденсации Кнёвенагеля. Замена NH_4OAc на соли щелочных металлов или пиридиния сопровождалась низкими выходами продукта **10ab**, при этом дальнейшее восстановление существенно ингибировалось (опыты 5–8). Применение сильных оснований, таких как NaOH и EtONa , приводило к образованию смолообразной массы (опыты 9, 10). Эффективность других солей аммония оказалась ниже по сравнению с NH_4OAc (опыты 2, 11–13). Использование THF, ДМСО, CH_3CN с H_2O , HFIP, AcOH приводило к неселективному электролизу с образованием сложной смеси продуктов (опыты 14–18). При применении метанола (CH_3OH) была получена смесь продукта **10ab** с продуктом переэтерификации при этом суммарный выход **10ab** и **10bb** составил 67 % (опыт 19). Вариация параметров электролиза (пропущенный заряд, плотность тока) (опыты 20–26) не привела к увеличению выхода продукта **10ab** по сравнению с результатом, полученным в опыте 2. В отсутствие электрического тока был получен только алкен **11ab** с выходом 53 % (опыт 28).

Таблица 2.4.1. Оптимизация условий электросинтеза цианоуксусного эфира **10ab**.^a



Опыт	Электролит, экв.	Растворитель	F на моль 9b	I, mA	Выход 10ab, %	Выход 11ab, %
1 ^б	NH ₄ OAc, 5	EtOH _{95%}	4	100	40	0
2	NH ₄ OAc, 5	EtOH _{95%}	4	100	71 (69) ^б	0
3 ^в	NH ₄ OAc, 5	EtOH _{95%}	4	100	42	0
4	NH ₄ OAc, 2.5	EtOH _{95%}	4	100	58	0
5	NaOAc, 5	EtOH _{95%}	4	100	8	13
6	LiClO ₄ , 5	EtOH _{95%}	4	100	0	15
7	NaBr, 5	EtOH _{95%}	4	100	0	0
8	[PyH]ClO ₄ , 5	EtOH _{95%}	4	100	0	0
9	NaOH, 5	EtOH _{95%}	4	100	Следы	0
10	EtONa, 5	EtOH _{abs.}	4	100	Следы	0
11	NH ₄ ClO ₄ , 5	EtOH _{95%}	4	100	11	Следы
12	NH ₄ I, 5	EtOH _{95%}	4	100	38	7
13	(NH ₄) ₂ CO ₃ , 5	EtOH _{95%}	4	100	46	0
14	NH ₄ OAc, 5	THF	4	100	0	Следы
15	NH ₄ OAc, 5	DMSO	4	100	11	0
16 ^д	NH ₄ OAc, 5	CH ₃ CN/H ₂ O	4	100	41	6
17	NH ₄ OAc, 5	HFIP	4	100	13	11
18	NH ₄ OAc, 5	AcOH	4	100	11	37
19	NH ₄ OAc, 5	CH ₃ OH	4	100	67 ^е	0
20	NH ₄ OAc, 5	EtOH _{70%}	4	100	18	0
21	NH ₄ OAc, 5	EtOH _{95%}	2	100	56	12
22	NH ₄ OAc, 5	EtOH _{95%}	6	100	58	0
23	NH ₄ OAc, 5	EtOH _{95%}	8	100	57	0
24	NH ₄ OAc, 5	EtOH _{95%}	4	50	50	0
25	NH ₄ OAc, 5	EtOH _{95%}	4	150	44	Следы
26 ^з	NH ₄ OAc, 5	EtOH _{95%}	0	0	0	53

^а **Реакционные условия:** неразделённая ячейка, стеклоуглеродный катод и анод (8 мм×18 мм), постоянный ток = 50-150 мА ($j_{\text{катод}} \approx 35\text{-}104 \text{ мА/см}^2$), **9b** (2.0 ммоль, 196.3 мг, 1.0 экв.), **8a** (4 ммоль, 2 экв.), электролит (2.5-5.0 экв.), растворитель (10 мл), 2-8 F на моль **9b**, 50°C, на воздухе. Выходы определены по ¹H ЯМР. ^б **8a** (2 ммоль, 1 экв.) ^в Выход на выделенный **10ab**. ^г **9b** (4.0 ммоль, 2.0 экв.), **8a** (2 ммоль, 1.0 экв.), 4 F на моль **8a**. ^д CH₃CN (10 мл) + H₂O (1 мл). ^е 34% **10ab** + 33% метил 2-циано-2-циклогексилацетат (**10bb**). ^з Без электрического тока.

В зависимости от характера катодных процессов электрохимическое восстановление связи C=C может протекать по нескольким механизмам: реакция выделения водорода (HER) с последующим восстановлением связи C=C образующимся водородом (схема 2.4.3, А); прямое восстановление субстрата со связью C=C посредством каскада стадий адсорбции - одноэлектронного переноса с поверхности электрода - десорбции - протонирования [281, 282] (схема 2.4.3, Б); образование активного водорода (H*), адсорбция субстрата со связью C=C на поверхность электрода, протекание поверхностной реакции и десорбция восстановленного продукта (схема 2.4.3, В).

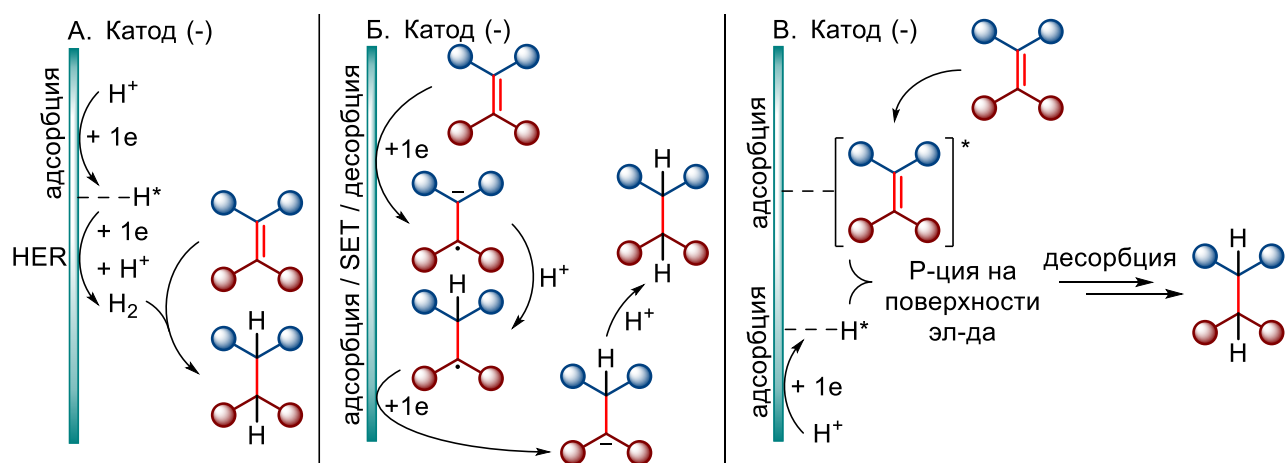
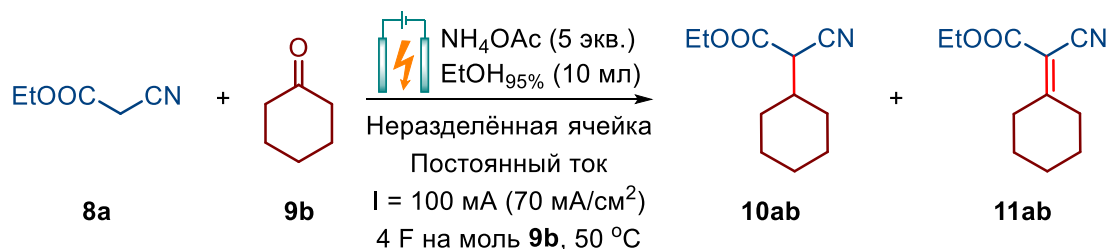


Схема 2.4.3. Гипотетические катодные процессы, промотирующие восстановление связи C=C.

Выявлена существенная зависимость эффективности тандемного процесса конденсации Кнёвенагеля и последующего катодного восстановления от материала электрода (таблица 2.4.2). На основании теоретических и экспериментальных данных сделан вывод о том, что свободная энергия адсорбции водорода (ΔG_{H^*}) и потенциал перенапряжения по водороду (HER) являются ключевыми факторами, обеспечивающими высокую активность и селективность материала (например, стеклоуглерода) в отношении исследуемого электрохимического процесса в протонном растворителе (водном этаноле).

Таблица 2.4.2. Влияние материала электродов на электрохимический процесс.^a



№	А (+)	OER, В [283, 284]	К (-)	HER, В [283, 284]	ΔG_{H^*} / эВ [285]	Выход 10ab, %	Выход 11ab, %
1	СУ	>1.5 ^б	GC	-1.13	1.84 ^б	71	0
2	СУ	>1.5 ^б	Mg	-	>>1	56	10
3	СУ	>1.5 ^б	Pt	-0.01	-0.09 ^б	35	17
4	СУ	>1.5 ^б	Граф.	-0.47	1.84 ^б	22	11
5	СУ	>1.5 ^б	Ni	-0.32	-0.27 ^б	0	23
6	Mg	Жертв.	СУ	-1.13	1.84 ^б	67	3
7	Граф.	0.50	СУ	-1.13	1.84 ^б	54	7
8	Pt	0.46	СУ	-1.13	1.84 ^б	43	14
9	Ni	0.61	СУ	-1.13	1.84 ^б	7	12

^a **Реакционные условия:** неразделённая ячейка, пластина катода и анода (8 mm×18 mm), постоянный ток 100 мА ($j_{\text{катод}} \approx 70$ мА/см²), 9b (2.0 ммоль, 196.3 мг, 1.0 экв.), 8a (4 ммоль, 2 экв.), NH₄OAc (10.0 ммоль, 5.0 экв.), EtOH_{95%} (10 мл), 4 F на моль 9b, 50 °C, на воздухе. Выходы определены по ¹H ЯМР. ^б Данные взяты из [286]. ^в Данные взяты из [285]. Для ΔG_{H^*} графита были взяты данные для графена из-за их близкого родства по водороду.

Согласно таблице 2.4.2 в опыте 1 катод из стеклоуглерода, характеризующийся наименьшим потенциалом перенапряжения реакции выделения водорода и значением ΔG_{H^*} ,

существенно отличающимся от нуля, продемонстрировал наибольшую эффективность в синтезе **10ab**. Далее по убывающей следуют магний, платина, графит и, наконец, никель (таблица 2.4.2, опыты 2–5). Хотя применение активного водорода (H^*) посредством электролиза протонного растворителя в реакциях органического гидрирования представляется перспективным, реакция выделения водорода (HER) выступает конкурирующим процессом, снижающим выход целевого продукта **10ab**. Кроме того, характер адсорбции органических соединений на поверхности электрода существенно влияет на результаты электролиза. Вероятно, для протекания продуктивной реакции необходимо восстановление алкена **11ab** до радикал-аниона или иных восстановленных форм. Эти восстановленные частицы, по-видимому, подвергаются процессам переноса электрона и протонированию в объёме раствора (схема 2.4.3, Б), либо реагируют на поверхности электрода с атомами водорода (схема 2.4.3, В), образуя целевые продукты **10**. Любая конкурирующая реакция восстановления протонов приводит к снижению эффективности использования заряда и уменьшению выходов продуктов реакции. Материал анода также существенно влияет на результат электролиза, что обусловлено протеканием различных конкурирующих побочных процессов в ходе анодного окисления (таблица 2.4.2).

При использовании алкена **11ab** в качестве исходного материала были получены интересные результаты (схема 2.4.4). На первый взгляд, отсутствие начальной стадии конденсации должно было способствовать более эффективному формированию связи $C(sp^3)-C(sp^3)$. Однако на практике выход продукта **10ab** оказался ниже - 29 % на электродах Cu / Cu и всего 5 % на электродах Pt / Pt - несмотря на высокую степень превращения алкена (схема 3.4.4). Кроме того, электролиз эквимольной смеси **11ab** и исходного субстрата привёл к меньшему выходу продукта **10ab** по сравнению с электролизом исходных субстратов в отсутствие предварительно сформированного алкена (схема 2.4.4).

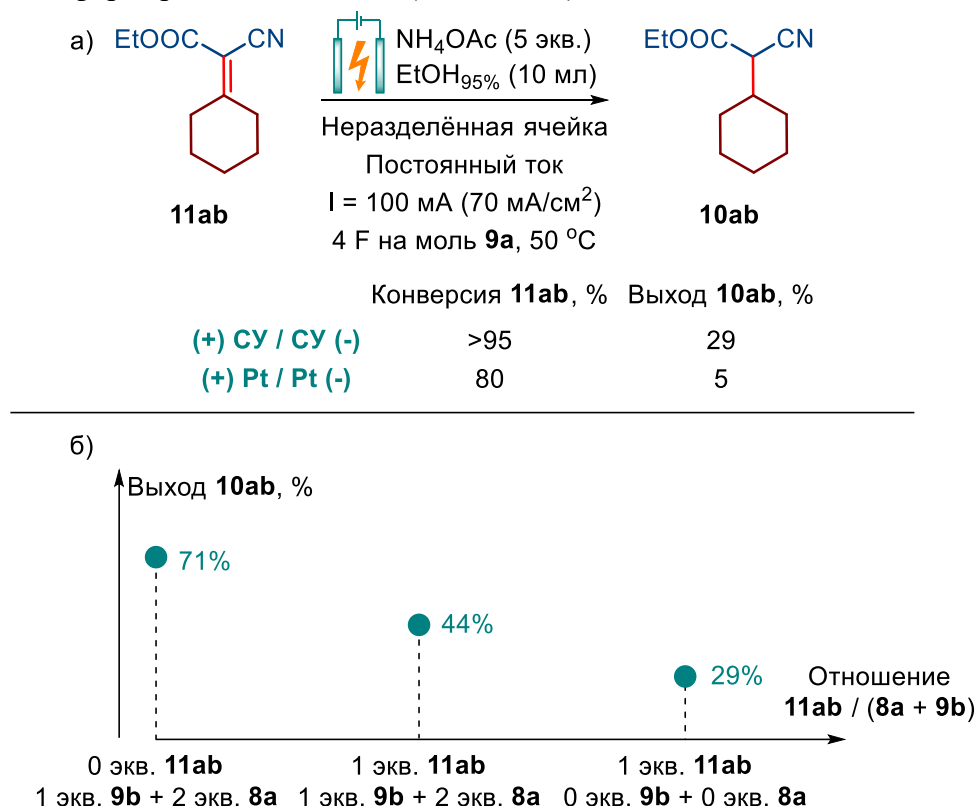


Схема 2.4.4. Влияние наличия **11ab на синтез **10ab**.**

По-видимому, электрический ток положительно влияет на образование алкена (таблица 2.4.1, опыты 2 и 25), но одновременно способствует его быстрому разложению в ходе

анодных или катодных процессов. Предположительно, скорость стадии восстановления алкена **11ab** лишь незначительно превышает скорости конкурирующих побочных реакций. Следовательно, медленное накопление и поддержание низких концентраций алкена **11ab**, образующегося в ходе конденсации Кнёвенагеля, вероятно, обуславливают более высокие выходы продукта **10ab**. Для изучения влияния анодных и катодных процессов на стадию восстановления проводили электролиз в разделённой ячейке (схема 2.4.5).

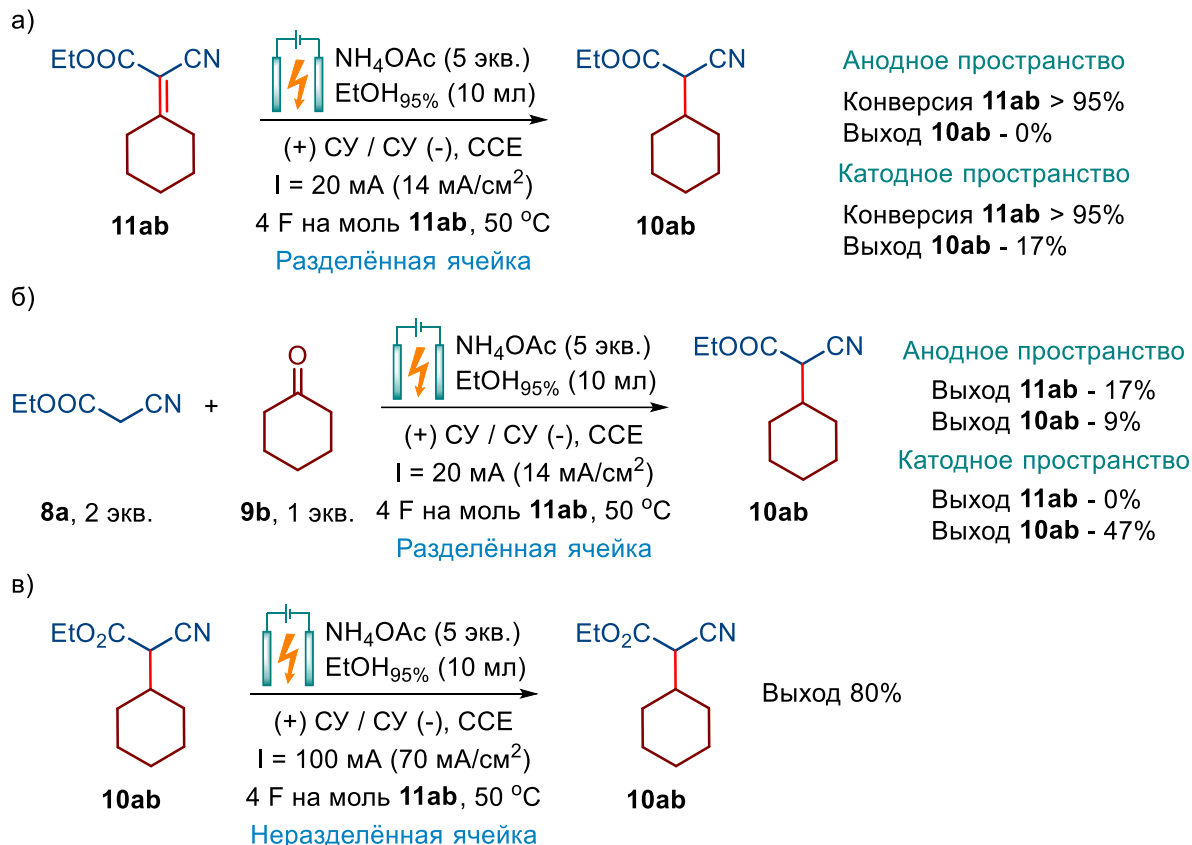


Схема 2.4.5. Эксперименты в различных типах ячеек и исследование стабильности цианоуксусного эфира **10**.

Электролиз соединения **11ab** в катодном отделении обеспечил выход продукта **10ab** на уровне 17%, при этом в анодном отделении продукты с восстановленной связью С–С обнаружены не были (схема 2.4.5). Электролиз соединений **8a** и **9b**, проведённый в катодном отделении, позволил получить продукт **10ab** с выходом 47 % (схема 2.4.5), что сопоставимо с выходом, достигнутым при пониженной плотности тока в неразделённой электрохимической ячейке (таблица 2.4.1, опыт 24). Полученные данные свидетельствуют о том, что катодное восстановление является ключевой стадией данного электрохимического превращения. Кроме того, была оценена степень деградации продукта **10ab** в ходе электролиза в неразделённой ячейке (схема 2.4.5). После пропускания заряда в 4 F было превращено 20 % продукта **10ab**, что указывает на его лабильность в условиях реакции. Продукты процесса деградации не были идентифицированы ввиду их большого количества и крайне низких концентраций.

Для изучения редокс-свойств компонентов реакции были проведены эксперименты методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) с использованием электродов из стеклоуглерода (СУ) и платины (Pt) (рисунки 2.4.1 и 2.4.2). Был сделан ряд ключевых наблюдений:

1. Разряд фона (вероятно, обусловленный реакцией выделения водорода, HER и деградацией электролита и растворителя) начинается при потенциале –1.5 В при проведении катодного

восстановления на платиновом электроде (синяя пунктирная кривая), тогда как на электроде из стеклоуглерода он начинается при -2.5 В (синяя сплошная кривая).

2. На стеклоуглеродном электроде алкен **11ab** демонстрирует катодную волну восстановления, начинающуюся при -2.0 В. В то же время на платиновом электроде алкен **11ab** не проявляет реакционной способности в условиях катодного восстановления (рисунок 2.4.1, красные линии).
3. Заряженные частицы, образующиеся в ходе катодного восстановления на платиновом электроде, окисляются при более низких потенциалах по сравнению с частицами, сформированными при катодном восстановлении на стеклоуглеродном электроде (рисунок 2.4.1, зелёные и красные линии).
4. При анодном окислении на стеклоуглероде наиболее лабильным компонентом оказался NH_4OAc (≈ 1.2 В) (рисунок 2.4.2, зелёные линии). В отличие от этого, все компоненты реакции подвергались окислению на платиновом электроде начиная с потенциала 0.8 В (рисунок 2.4.2).

Необратимые пики восстановления NH_4OAc и **11ab** были зарегистрированы при -2.42 В и -2.54 В соответственно (относительно электрода Ag/AgNO_3) (рисунки 2.4.1 и 2.4.2, зелёные и красные линии). Эти пики могут быть отнесены к катодному восстановлению катиона $^+\text{NH}_4$ до NH_3 и водорода, а также к катодному восстановлению **11ab** до соответствующего анион-радикала. Исходные вещества **8a** и **9b** не проявили значимой реакционной способности ни в катодной, ни в анодной области потенциалов.

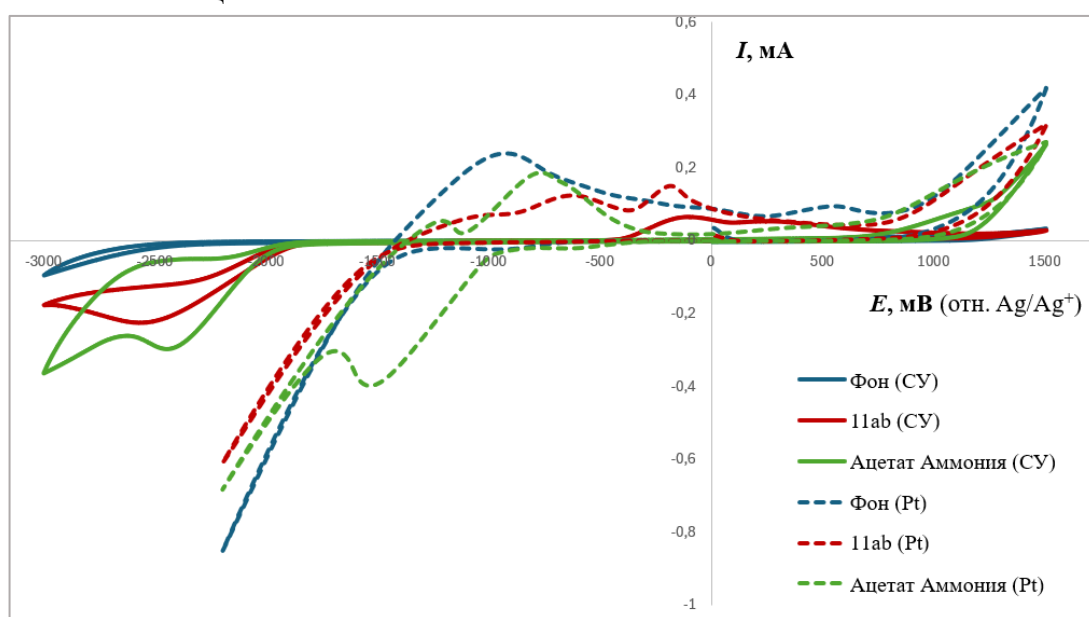


Рисунок 2.4.1. Циклическая вольтамперометрия растворов исследуемых веществ в этаноле (95 %) на рабочем дисковом электроде из стеклоуглерода или платины ($d = 3$ мм) при скорости сканирования 0.1 В/с разверткой потенциала в отрицательную (катодную) область.

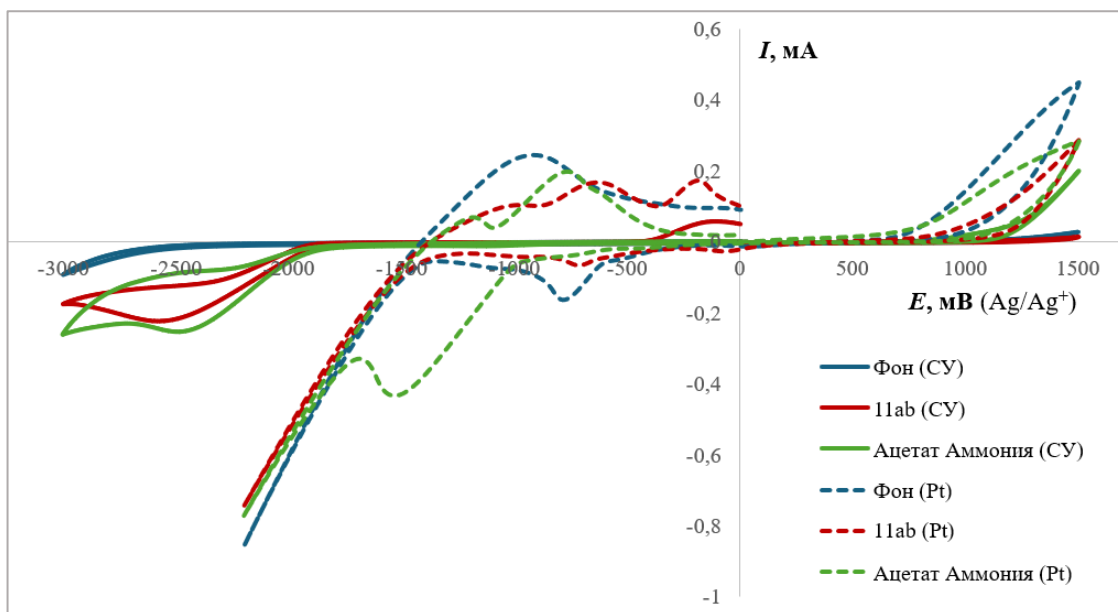


Рисунок 2.4.2. ЦВА кривая на рабочем дисковом электроде из стеклогуглерода и платины ($d = 3$ мм) при скорости сканирования 0.1 В/с в 0.1 М растворе $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$ в этаноле (95 %) с разверткой потенциала в положительную (анодную) область.

При использовании оптимальных условий была исследована область применимости метода в отношении различных кетонов **9** и нитрилов **8**, активированных электроноакцепторными группами (схема 2.4.6). В первую очередь была изучена реакционная способность различных алифатических кетонов **9a-9q**. Реакции протекали гладко с образованием 2-алкилзамещённых этилцианоацетатов (**10aa-10aq**) с выходами от умеренных до отличных (29-69 %). При использовании субстрата с N-Вос заместителем **9i** соответствующий продукт **10ai** был получен с более низким выходом в 33 %. Процесс допускает присутствие бензильных **10ap** и сложноэфирных **10aq** групп. Ароматические кетоны (например, ацетофенон) и альдегиды оказались непригодными для электрохимической конденсации / восстановления: в этих случаях образовывалась сложная смесь продуктов. Далее был исследован ряд нитрилов, активированных электроноакцепторными группами **8a-8e**. Установлено, что метилцианоацетат **8b** и *трет*-бутилцианоацетат **8e** совместимы с данной электрохимической системой. Реакция протекала гладко с образованием соответствующих продуктов **10bb** и **10eb** с выходами 48 % и 43 % соответственно. Реакции с цианоацетамидом **8c** и малононитрилом **8d** привели к образованию продуктов **10cb** и **10vb** с выходами 29 % и 21 % соответственно. Продукты **10aa-10eb** были получены за счёт полной конверсии промежуточных алкенов **11**, что подтверждено данными анализа методов газовой хроматографии. К ограничениям предложенного метода следует отнести неприменимость его к СН-активным соединениям, не содержащим CN-группу: диэтилмалонату (конверсия малоната не наблюдалась), этилацетоацетату и ацетилацетону (в обоих случаях образовывалась сложная смесь продуктов при полной конверсии метиленового соединения). Нами была выдвинута гипотеза о том, что эффективность реакции с различными активными метиленовыми соединениями зависит от значений их pK_a (данные по pK_a взяты из литературы) - ввиду сильного влияния этого параметра на стадию конденсации Кнёвенагеля. Если конденсация Кнёвенагеля между активным метиленовым соединением и кетоном протекает неэффективно, весь электрохимический каскад не будет функционировать должным образом. Так, этилцианоацетат и динитрил обладают оптимальными значениями pK_a для взаимодействия с кетоном в ходе конденсации Кнёвенагеля, тогда как этилацетоацетат и ацетилацетон склонны к

различным реакциям самоконденсации - обусловленным наличием в их структуре кетонной функции. В отличие от них, диэтилмалонат проявляет слишком низкую реакционную способность. Далее были проведены эксперименты для оценки возможности практического применения каскада электрохимической конденсации / восстановления в увеличенном масштабе (схема 2.4.6). При проведении электролиза с использованием 10 ммоль циклогексанона **9b** и 20 ммоль этилцианоацетата **8a** в качестве субстратов в течение 2.5 ч целевой продукт **10ab** был получен с выходом 63 % (1.28 г). Приведённые результаты демонстрируют практическую применимость каскада электрохимической конденсации / восстановления для целей синтеза.

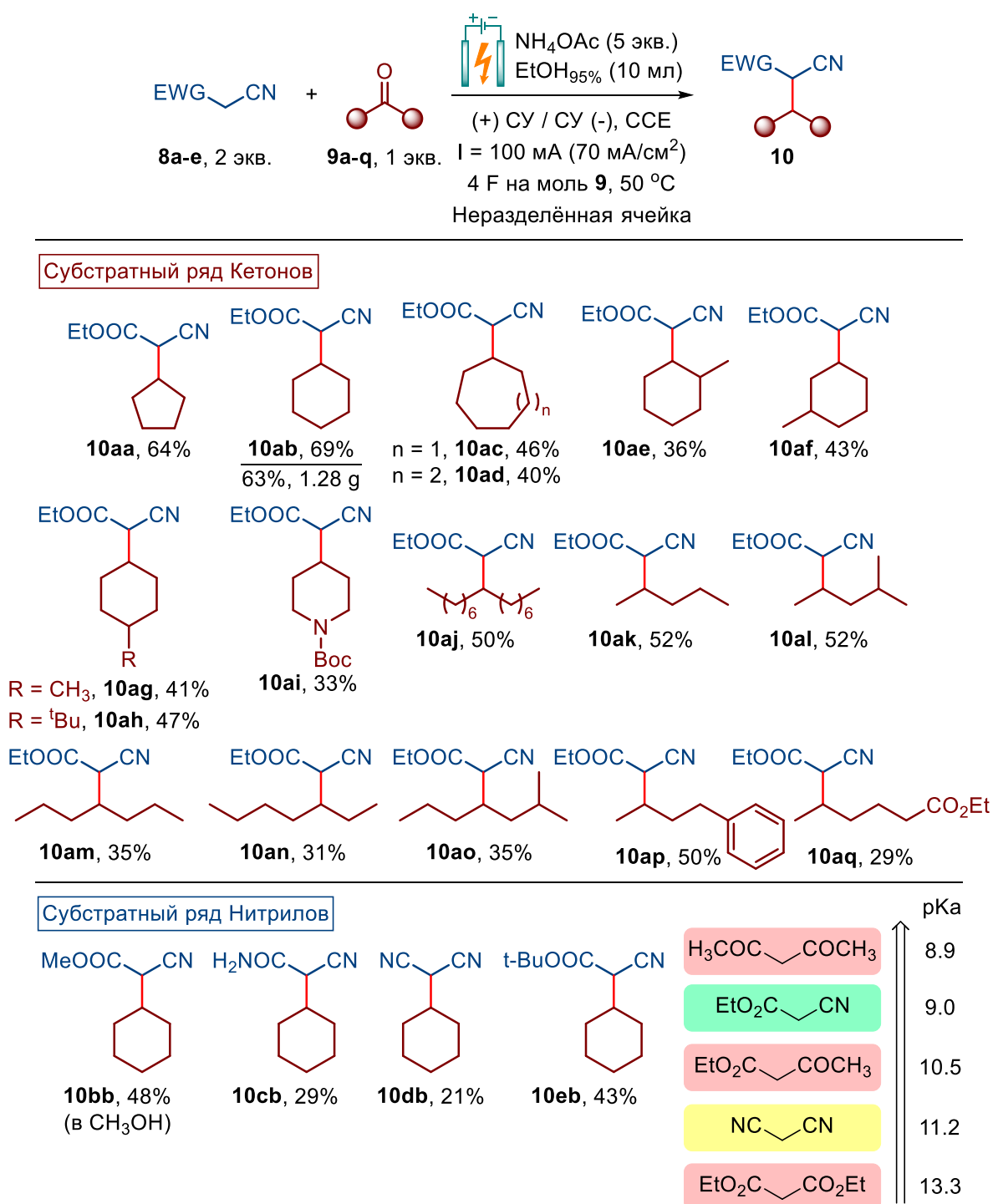


Схема 2.4.6. Электрохимический синтез цианоуксусных эфиров, цианамида и малононитрила

10.

С целью установления источника атомов водорода в данной реакции был проведён эксперимент с дейтериевой меткой (схема 2.4.7). При использовании CH_3OD в качестве растворителя соединение **10bb-d_n** было выделено с выходом 50 %, при этом, согласно данным ^1H ЯМР, включение дейтерия составило: 0 % в α -положение, 45 % в β -положение и 50 % в γ -положение. Включение атомов дейтерия в γ -положение, вероятно, обусловлено таутомеризацией исходного кетона **9b** в реакционной среде. Проведённый эксперимент показал, что три атома водорода в продукте **10bb-d_n** (два атома в γ -положении симметричны) частично происходят из атома водорода гидроксильной группы спирта в ходе каскада электрохимической конденсации / восстановления.

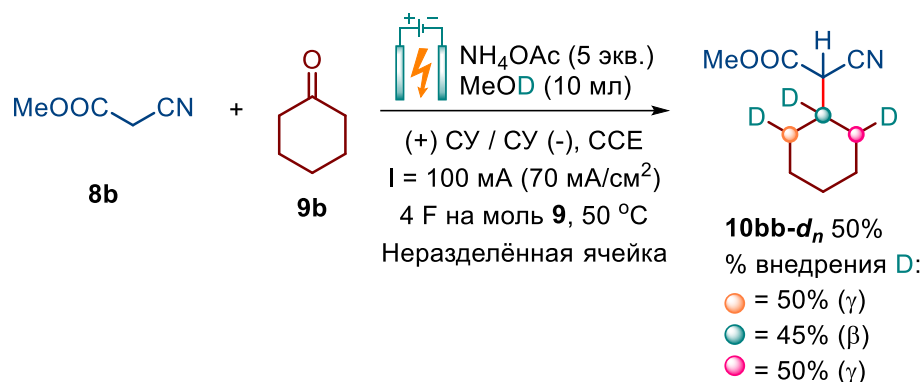


Схема 2.4.7. Эксперименты с дейтериевой меткой.

На основании экспериментальных результатов и данных литературы предложен вероятный механизм протекания реакции на стеклогуглеродных (CY) электродах (схема 2.4.8).

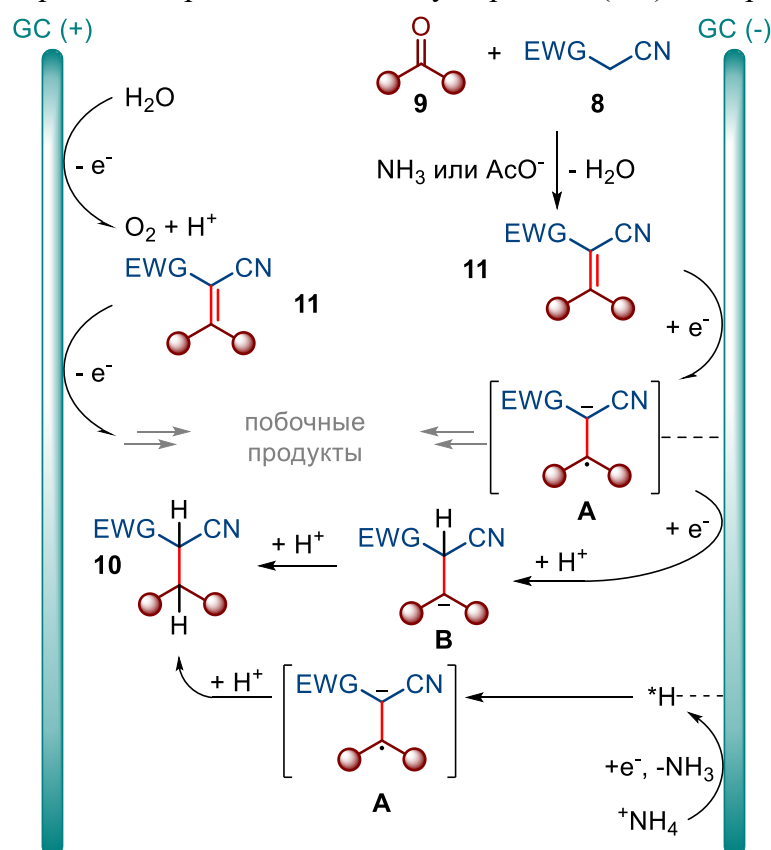


Схема 2.4.8. Предполагаемый механизм тандемного процесса конденсации Кневенагеля и электрохимического восстановления C=C связи.

Процесс начинается с катодного восстановления катиона $^+\text{NH}_4$ с образованием аммиака (NH_3). Образующийся аммиак в совокупности с анионом ^-OAc может выступать в роли основного катализатора конденсации Кнёвенагеля между соединениями **8** и **9** с образованием алкена **11**. Полученный алкен **11** подвергается одноэлектронному катодному восстановлению с формированием промежуточного соединения **A**. Последующее протонирование и одноэлектронное катодное восстановление промежуточного соединения **A** (при этом сложно однозначно установить, какая из стадий протекает первой) приводят к образованию промежуточного соединения **B**. Протонирование промежуточного соединения **B** в конечном счёте даёт целевой продукт **10**. Кроме того, продукт **10** может формироваться в результате взаимодействия промежуточного соединения **A** с образующимися активными формами водорода с последующим протонированием. Помимо своей основной функции — обеспечения переноса заряда, — электролит NH_4OAc выполняет в процессе ряд ключевых функций. Во-первых, он катализирует конденсацию Кнёвенагеля, обеспечивая выход промежуточного продукта **11** на уровне 53 % (таблица 2.4.1, опыт 28) даже в отсутствие электрического тока. Анодные процессы включают нежелательную деградацию алкена **11** и разряд воды. Однако данные циклической вольтамперометрии свидетельствуют о том, что раствор NH_4OAc в водном этаноле также легко подвергается анодному окислению — это может способствовать сохранению промежуточных соединений и целевого продукта. Катион аммония выступает в качестве потенциального источника протонов наряду со спиртом и водой. С учётом близких потенциалов восстановления промежуточного соединения **11** и NH_4OAc мы предполагаем, что восстановление $^+\text{NH}_4$ приводит к образованию активных форм водорода (H^*), адсорбированных на поверхности катода, которые вступают в реакцию с адсорбированным промежуточным соединением, содержащим связь $\text{C}=\text{C}$.

Для демонстрации синтетического потенциала полученных соединений были проведены различные трансформации продукта **10ab** (схема 2.4.9).

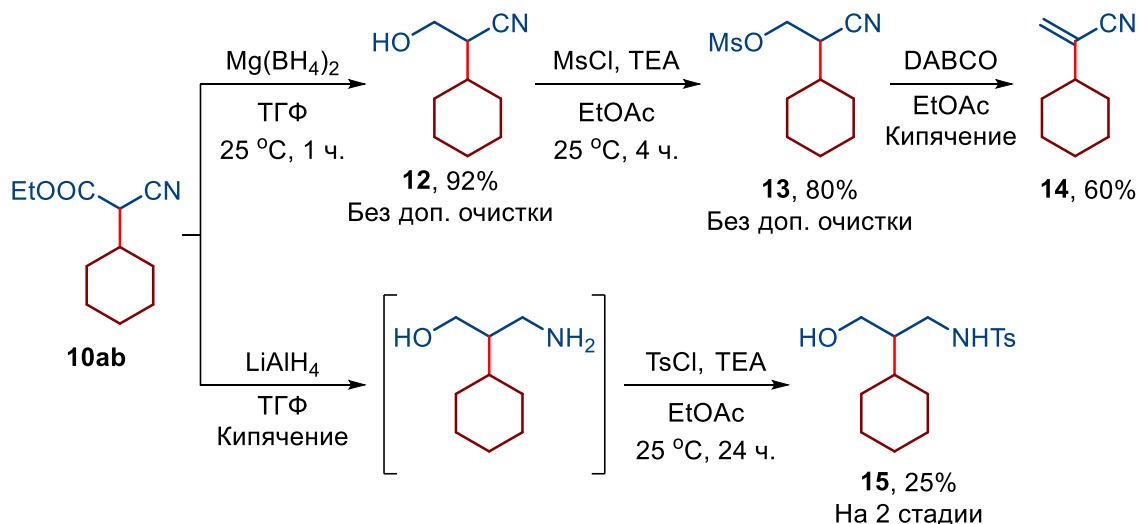


Схема 2.4.9. Превращения синтезированных соединений.

Обработка соединения **10ab** $\text{Mg(BH}_4)_2$ привела к селективному восстановлению сложноэфирной группы с образованием цианоспирта **12** с выходом 92 % (очистка не требовалась). Мезилирование спирта **12** позволило получить мезилатзамещённый нитрил **13** с выходом 89 % (очистка также не требовалась) после чего соединение **13** было превращено в ненасыщенный нитрил **14** с выходом 60 % в ходе реакции с DABCO. Кроме того, соединение **10ab** было трансформировано в N-защищённый аминоспирт **15** путём восстановления с использованием

LiAlH₄ с последующей тозилацией. Таким образом, суммарный выход соединения **15** за две стадии составил 25 %.

Заключение

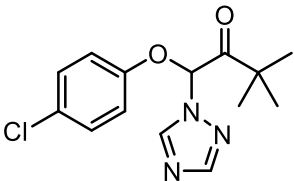
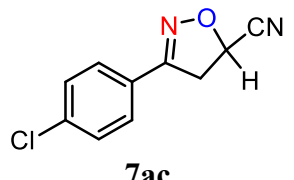
Разработан эффективный электрохимический процесс межмолекулярного образования связи C(sp³)-C(sp³) между кетонами и нитрилами, активированными электроноакцепторными группами, реализуемый посредством комбинации конденсации Кнёвенагеля и катодного восстановления алкена, образующегося *in situ* в неразделённой ячейке с использованием стеклоуглеродных электродов. Синтезирован ряд продуктов сочетания C(sp³)-C(sp³) на основе циклических и линейных алифатических кетонов, содержащих сложноэфирные, амидные и нитрильные функциональные группы. Продемонстрированы дальнейшие трансформации полученных соединений в цианоспирты, α,β-ненасыщенные нитрилы и аминоспирты.

2.5 *In vitro* и полевые фунгицидные испытания полученных структур

В 2012 году около 30% мировых продовольственных культур было уничтожено фитопатогенными грибами [287]. Помимо значительных экономических потерь, грибные инфекции растений представляют опасность и для человека. Фунгициды являются эффективными, удобными в применении и относительно недорогими средствами контроля грибных заболеваний. Однако длительное применение фунгицидов со сходными механизмами действия повышает риск развития устойчивости к ним у грибов [288-290]. В связи с этим открытие новых классов фунгицидов с принципиально иными механизмами действия имеет важное значение для агрохимии [291-294].

В литературе описаны примеры применения изоксазолинов в качестве средств защиты растений, в частности фунгицидов [193, 295, 296]. Результаты этих исследований побудили нас изучить фунгицидную активность синтезированных нами соединений **7**. Полученные вещества были проверены на противогрибковую активность в отношении патогенных грибов различных таксономических классов, наносящих значительный ущерб сельскому хозяйству и растениеводству. Так при определении биологической активности производных изоксазолинов объектами исследования стали следующие виды грибов-паразитов: *Venturia inaequalis* (*V. i.*) – вызывает паршу яблони; *Rhizoctonia solani* (*R. s.*) – вызывает черную корку картофеля; *Fusarium oxysporum* (*F. o.*) – возбудитель фузариозного увядания картофеля и корнееда сахарной свеклы; *Fusarium moniliforme* (*F. m.*) – вызывает фузариоз початков кукурузы; *Bipolaris sorokiniana* (*B. s.*) – поражает различные зерновые культуры (ячмень, рож, пшеницу); *Sclerotinia sclerotiorum* (*S. s.*) – возбудитель белой гнили кукурузы и других культур. Результаты *in vitro* исследований представлены в таблице 2.5.1.

Таблица 2.5.1. Ингибирование роста мицелия (%) производными изоксазолинов **7**.

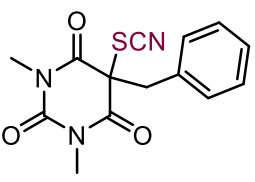
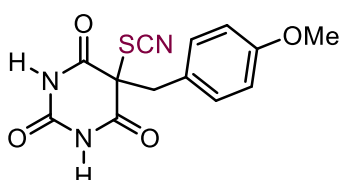
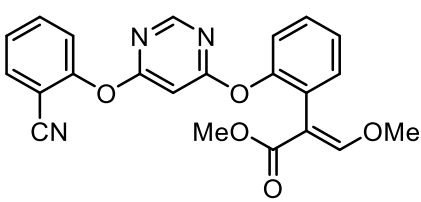
	<i>V. i.</i>	<i>R. s.</i>	<i>F. o.</i>	<i>F. m.</i>	<i>B. s.</i>	<i>S. s.</i>	
7aa	12	17	9	14	29	0	 Триадимефон
7ba	2	35	13	21	41	-11	
7ca	8	39	10	30	42	8	
7da	14	46	10	21	36	12	
7ea	4	26	7	12	28	12	
7fa	8	24	15	19	46	17	
7ab	22	29	8	22	40	8	 7ac
7ac	70	83	49	57	65	80	
7ad	6	21	10	16	33	1	
7ae	24	34	22	23	45	8	
7be	14	32	23	31	45	11	
7ce	20	64	21	32	41	13	
Триадимефон	41	43	77	87	44	61	

Соединение **7ac** продемонстрировало более высокую активность, чем триадимефон, в отношении *Venturia inaequalis*, *Rhizoctonia solani*, *Bipolaris sorokiniana* и *Sclerotinia sclerotiorum*, при этом показатели ингибирования роста мицелия составили 70, 83, 65 и 80 % соответственно. Соединения **7ae**, **7be** и **7fa** продемонстрировали активность в отношении *Bipolaris sorokiniana*, сопоставимую с активностью эталонного фунгицида. Соединения **7ce** и **7da** продемонстрировали более высокую активность в отношении *Rhizoctonia solani*, чем эталонный фунгицид. Все

исследованные соединения были менее активны, чем триадимефон, в отношении *Fusarium oxysporum* и *Fusarium moniliforme*.

В литературе также существуют примеры, показывающие применимость органических тиоцианатов как перспективных кандидатов для использования в качестве средств защиты растений [159, 297-299]. Особо следует подчеркнуть потенциал использования органических тиоцианатов в качестве фунгицидов. Полученные в данном диссертационном исследовании тиоциано-соединения были также протестированы на фунгицидную активность по отношению к грибам-патогенам, относящимся к различным таксономическим классам, которые наносят огромный ущерб сельскому хозяйству и растениеводству. Так при определении биологической активности SCN-производных 1,3-дикарбонильных соединений и их гетероаналогов объектами исследования стали следующие виды грибов-паразитов: *Fusarium culmorum* (F.c.) - вызывает фитофтороз рассады, корневую гниль, колосовую гниль, стеблевую гниль и другие болезни зерновых культур; *Rhizoctonia solani* (R.s.) - вызывает черную корку картофеля; *Alternaria solani* (A.s.) - вызывает фитофтороз рассады томатов и картофеля; *Phytophthora infestans* (P.i.) - возбудитель фитофтороза картофеля; *Colletotrichum coccodes* (C.c.) - вызывает антракноз томатов и черную точечную болезнь картофеля. Результаты *in vitro* исследований фунгицидных свойств синтезированных тиоцианатов барбитуровых кислот представлены в таблице 2.5.2.

Таблица 2.5.2. Ингибирование роста мицелия (%) SCN-производными барбитуровых кислот **2**.

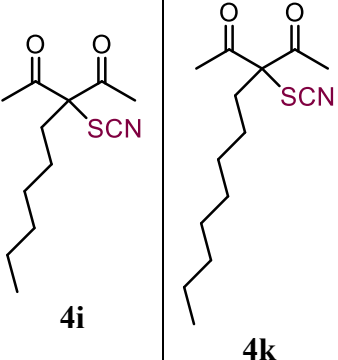
	F. c.	R. s.	A. s.	P. i.	C. c.	 2a
2a	0	6	25	100	13	
2b	0	1	38	37	15	
2c	33	39	25	8	25	
2e	28	22	25	8	25	
2f	33	11	38	26	13	
2g	0	11	13	44	25	
2h	0	11	25	44	0	 2j
2i	0	6	25	11	13	
2j	0	11	25	100	13	
2k	0	0	13	26	13	
2l	50	22	50	26	25	
2m	0	1	36	57	34	
2n	16	16	36	62	13	
2p	17	0	36	12	13	 Азоксистробин
2q	22	28	63	26	18	
2r	0	17	38	25	4	
2s	0	11	13	8	13	
2t	0	2	36	30	9	
2u	0	2	45	67	23	
Азоксистробин	29	71	49	81	73	

Влияние исследуемых тиоцианированных производных барбитуровой кислоты на радиальный рост мицелия на картофельно-сахарозном агаре оценивали при концентрации 30 мг/л. В качестве соединения сравнения использовали азоксистробин. В ряде производных барбитуровых кислот из главы 2.1 в отношении *Fusarium culmorum* (F.c.) наиболее активными

соединениями оказались **2с**, **2f** и **2l**, которые показали более высокую активность, чем эталонный фунгицид Азоксистробин. Они ингибировали рост мицелия *F.c.* на 33%, 33% и 50% соответственно. Все протестированные тиоцианированные барбитуровые кислоты **2** оказались менее активными, чем Азоксистробин, в отношении *Rhizoctonia solani* (*R.s.*) и *Colletotrichum coccodes* (*C.c.*). Однако в борьбе с *Alternaria solani* (*A.s.*) тиоцианированные барбитуровые кислоты **2l** и **2q** продемонстрировали более высокую эффективность, чем коммерчески доступный Азоксистробин. Соединения **2a** и **2j** полностью подавляли рост *Phytophthora infestans* (*P.i.*).

Те же виды грибов-паразитов были исследованы на устойчивость к SCN-производным β-дикарбонильных соединений из главы 2.2 (таблица 2.5.3). В качестве среды использовался картофельно-сахарозный агар, а концентрация исследуемых веществ составляла 30 мг/л. Наиболее интенсивно *F.c.* подавлялся соединениями **4i** и **4k**, ингибирование роста мицелия которыми составило 61% и 69%, соответственно. Соединение **4i** проявило активность против *R.s.* и *A.s.*, аналогичную эталонному фунгициду. Все протестированные соединения были менее активны, чем азоксистробин, против *C.c.*, но более активны против *Phytophthora infestans*, за исключением соединения **4p**.

Таблица 2.5.3. Ингибирование роста мицелия (%) SCN-производными 1,3-дикетон и ацетоуксусных эфиров **4**.

	<i>F. c.</i>	<i>R. s.</i>	<i>A. s.</i>	<i>P. i.</i>	<i>C. c.</i>	
4a	33	56	37	100	50	
4d	33	59	-12	32	18	
4e	41	33	4	22	32	
4g	44	54	19	100	38	
4i	61	89	50	100	50	
4k	69	70	29	100	64	
4l	33	50	37	26	30	
4m	44	87	11	100	37	
4n	33	46	6	12	12	
4o	22	22	25	45	25	
4p	33	50	25	26	25	
4r	43	33	-19	27	46	
Азоксистробин	53	95	50	95	90	

Из полученных результатов можно сделать вывод о том, что тиоцианаты β-дикарбонильных соединений **4** в целом обладают более выраженной фунгицидной активностью по сравнению с тиоциано-производными барбитуровых кислот **2**. Таким образом можно предположить, что полученные соединения могут стать новым перспективным классом фунгицидов. В частности, согласно данным активности *in vitro*, можно выделить соединение-лидер – **4i**, которое было исследовано на трансламинарные свойства и в полевых условиях.

Удачным открытием данной диссертационной работы стала высокая активность, полученных тиоцианатов и, в частности, **4i**, по отношению к фитофторозу – одному из основных заболеваний картофеля, вызываемого оомицетом *Phytophthora infestans*. Устойчивость *P. infestans* к существующим фунгицидам требует разработки новых действующих веществ, которые составили бы альтернативу современным методам лечения. Таким образом было принято

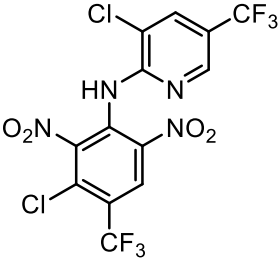
решение более подробно исследовать свойства соединения-лидера **4i** для создания на его основе фунгицидных композиций для защиты картофеля.

Трансламинарные свойства фунгицидов представляют собой особый тип распределения действующего вещества в тканях растения, при котором соединение, проникнув через кутикулярный слой, распространяется по листу в межклеточном пространстве и способно достигать его противоположной стороны. Данная особенность обуславливает защиту как обработанной, так и необработанной поверхности листа, что существенно повышает эффективность контроля фитопатогенов на ранних стадиях инфицирования. В отличие от строго контактных фунгицидов, остающихся преимущественно на поверхности, и системных соединений, транспортируемых по проводящей системе растения (ксилеме или флоэме), трансламинарные препараты занимают промежуточное положение, обеспечивая локальное действие без масштабного распределения по всему растению. Такой механизм делает трансламинарные фунгициды важным инструментом в интегрированных системах защиты растений.

В ходе исследований была изучена трансламинарная активность синтезированного соединения-лидера **4i** на листьях картофеля в сравнении с активностью коммерческого фунгицида контактного типа Флуазинама (таблица 2.5.4).

Таблица 2.5.4. Исследование трансламинарной активности тиоцианата **4i** на листьях картофеля при их обработке с нижней (А) и верхней (Б) стороны.

Опыт	Испытуемое вещество	Доза, мг / мл	А	Б
			Средний диаметр очага заболевания, мм	Средний диаметр очага заболевания, мм
1	4i	0.17	9.8	21.2
2	Флуазинам	2.0	0.5	8.6
3	Чистая вода	---	22.8	23.8
НСР _{0.95}			2.8	2.5



Флуазинам

При тотальном покрытии нижней стороны листьев восприимчивого к фитофторозу картофеля (*Solanum tuberosum*, сорт Аризона) соединением **4i** и Флуазинамом с последующим через сутки заражением изолятом *P. infestans* с той же стороны листа наблюдалось достоверное снижение поражённости листьев картофеля, по сравнению с контролем (таблица 2.5.4, А). При этом новое действующее вещество **4i** уступало по эффективности защиты листьев от фитофтороза препарату Флуазинам. В то же время при тотальном покрытии верхней стороны листьев картофеля соединением **4i** и Флуазинамом, а затем инокуляции листьев с нижней стороны суспензией *P. infestans* наблюдалось существенное снижение эффективности защиты у обоих препаратов (таблица 2.5.4).

Таким образом, полученные результаты лабораторного опыта, проведенного в контролируемых условиях, показали достоверную эффективность 3-гексил-3-тиоцианатопентан-2,4-диона (**4i**) в защите картофеля от фитофтороза при превентивных мерах. Было установлено, что данное соединение не обладает трансламинарной активностью и не имеет хорошего перераспределения по поверхности листьев картофеля. Таким образом, в агрохимических исследованиях синтезированный тиоцианат **4i** можно рассматривать как фунгицид контактного действия.

Определив способ действия соединения-лидера **4i**, были проведены четырёхлетние полевые испытания (2022-2025 гг.), в ходе которых оценивалась эффективность данного соединения в подавлении фитофтороза в сравнении с Ширланом (коммерческий препарат, действующее вещество - Флуазинам). Борьба с фитофторозом и повышение урожайности в Московской области является крайне актуальной задачей поскольку в данном регионе в течение нескольких лет фиксируется высокий фон *P. infestans*.

Полевые испытания проводили на экспериментальном участке Всероссийского научно-исследовательского института фитопатологии (ВНИИФ) (55°37'58.3" с. ш., 36°57'02.0" в. д.), характеризующемся высоким уровнем распространения *P. infestans*. Московская популяция *Phytophthora infestans* в 2010–2025 гг. была представлена исключительно сложными расами, несущими от 6 до 11 генов вирулентности. Наиболее сложная раса — 1.2.3.4.5.6.7.8.9.10.11, обладающая всеми 11 генами вирулентности, — встречалась с частотой 35.7%.

Фактор вирулентности (FV), определяемый как среднее число генов вирулентности на один изолят, варьировался от 8.2 до 9.3. Ежегодно в московской популяции *P. infestans* выявлялись оба типа спаривания — A1 и A2. Их среднегодовая частота за весь исследуемый период составляла $54.2 \pm 6.7\%$ для типа A1 и $45.6 \pm 6.7\%$ для типа A2. Это свидетельствует о сохранении потенциала полового размножения и возможности образования ооспор, играющих ключевую роль в перезимовке патогена и формировании первичных очагов инфекции.

Исследования проводили в 2022–2025 гг. с использованием восприимчивого сорта картофеля Red Scarlet. В течение вегетационных периодов метеорологические данные регистрировали с помощью метеостанции CR10X, расположенной на территории ВНИИ фитопатологии (таблица 2.5.5). Почва опытного участка — дерново-подзолистая.

Таблица 2.5.5. Метеорологические условия во время полевых испытаний.

Основные значения	Месяц														
	Апрель			Май			Июнь			Июль			Август		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
	Температура воздуха, °C														
Среднегодовая температура, °C	3.2	5.2	8.1	7.7	11.9	16.2	17.4	17.6	18.0	21.0	19.8	19.9	20.0	18.9	17.7
Среднее значение	5.5			11.9			17.7			20.2			18.9		
2022 год	2.6	4.9	7.8	9.2	10.8	10.3	17.2	17.5	20.2	20.8	18.1	20.5	20.7	21.0	21.5
Среднее значение	5.1			10.1			18.3			19.8			21.1		
2023 год	7.9	9.2	11.4	6.7	13.9	14.3	13.8	17.5	17.0	19.7	16.1	17.8	22.5	20.2	14.9
Среднее значение	9.5			11.7			16.1			17.9			19.0		
2024 год	10.1	9.1	12.2	7.0	11.5	18.6	19.5	19.9	20.0	23.3	23.0	19.7	17.9	17.8	19.7
Среднее значение	10.4			12.6			19.8			21.7			18.5		
2025 год	3.5	10.9	11.2	8.0	11.4	21.5	19.0	15.4	14.8	20.1	22.0	21.5	19.0	16.5	14.6
Среднее значение	8.5			13.9			16.5			21.2			16.6		

Продолжение таблицы 2.5.5.

Основные значения	Месяц														
	Апрель			Май			Июнь			Июль			Август		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
	Относительная влажность воздуха, %														
Среднегодовая относительная влажность, %	72	70	67	63	64	61	70	73	72	70	76	77	78	77	76
Среднее значение	69			63			72			74			77		
2022 год	72	69	68	58	60	64	67	69	64	66	69	69	68	59	58
Среднее значение	69			61			65			68			62		
2023 год	75	52	44	54	57	73	65	51	72	67	76	77	68	79	81
Среднее значение	63			62			63			73			76		
2024 год	81	80	75	73	70	62	81	88	74	75	81	84	90	86	82
Среднее значение	79			68			81			80			86		
2025 год	71	58	52	65	68	45	66	83	79	72	79	78	85	83	82
Среднее значение	60			59			76			76			83		
	Осадки, мм														
Среднегодовые осадки, мм	10.8	12.7	11.7	18.5	9.3	34.7	20.6	36.1	24.9	34.3	53.3	29.4	36.9	21.4	12.7
Сумма	Σ 35.1			Σ 62.5			Σ 81.6			Σ 117.0			Σ 71.0		
2022 год	31.4	17.6	3.3	7.5	17.5	37.5	17.9	16.9	2.6	41.6	42.0	2.6	4.2	0.5	0.4
Сумма	Σ 52.3			Σ 62.5			Σ 37.4			Σ 86.2			Σ 5.1		
2023 год	18	3	1	11.7	2.7	31.8	18.2	0.1	59.3	18	49.8	49.8	0.3	27.7	26.7
Сумма	Σ 22			Σ 46.2			Σ 72.6			Σ 117.6			Σ 54.7		
2024 год	2.7	25.9	2.8	23.7	7.5	0	27.2	87.3	0.3	66.4	45.4	32.1	43.3	23.1	1.2
Сумма	Σ 31.4			Σ 31.2			Σ 114.8			Σ 141.9			Σ 67.6		
2025 год	53.0	0	0.7	30.9	9.6	0	18.9	39.9	37.3	11.0	75.9	33.2	99.7	34.2	22.3
Сумма	Σ 54.0			Σ 40.5			Σ 96.1			Σ 120.1			Σ 156.2		

Концентраты испытуемых образцов готовили в соответствии с таблицей 2.5.6. Перед обработкой концентраты разбавляли дистиллированной водой до конечного объёма 3 л и добавляли прилипатель Атомик (3 мл). Методика предусматривала обработку раствором действующего вещества экспериментальных участков общей площадью 168 м² (четыре повторности по 42 м² каждая). В варианте необработанного контроля (NTC) проводили опрыскивание водой из расчёта 178 л/га. Норма внесения флуазинама (препарат Ширлан) составляла 200 г/га.

Таблица 2.5.6. Составы фунгицидных композиций.

Год	Состав концентрата	Норма расхода действующего вещества (г/га)	Даты обработок	Даты измерений
2022	0.5 г 4i 1.0 г Твин 80 100 мл H ₂ O	29.8	04.07, 13.07, 26.07, 04.08, 17.08, 26.08	15.07, 20.07, 26.07, 04.08, 10.08, 17.08, 24.08, 31.08, 07.09

Продолжение таблицы 2.5.6.

Год	Состав концентрата	Норма расхода действующего вещества (г/га)	Даты обработок	Даты измерений
2023	3.36 г 4i 1.0 г Родасурф 860/P 100 мл H ₂ O	200	29.06, 05.07, 12.07, 20.07, 27.07, 07.08, 15.08	29.06, 05.07, 12.07, 20.07, 25.07, 01.08, 07.08, 15.08
2024	3.36 г 4i 14.0 г Лаурилсульфат Na 100 мл H ₂ O	200	24.06, 04.07, 11.07, 18.07, 25.07, 02.08, 09.08, 16.08	24.06, 04.07, 11.07, 18.07, 25.07, 02.08, 09.08, 16.08, 25.08
2025	2.0 г 4i 1.0 г Лаурилсульфат Na 2.0 г Альгинат Na 100 мл H ₂ O	119	25.06, 03.07, 14.07, 22.07, 30.07, 06.08, 13.08, 25.08	27.06, 30.06, 03.07, 09.07, 16.07, 22.07, 30.07, 06.08, 13.08, 20.08, 25.08

Противогрибковую активность оценивали в соответствии со стандартной методикой [300, 301] с использованием фитопатогенного оомицета *Phytophthora infestans* (возбудителя фитофтороза картофеля) [302]. Степень поражения *P. infestans* определяли по шкале Британского микологического общества [303]. Число измерений составляло от восьми до десяти (таблица 2.5.5). Измерения начинали при появлении первых признаков фитофтороза на любом из экспериментальных участков. На основании полученных данных площадь под кривой развития болезни (AUDPC) в сравниваемых вариантах опыта рассчитывали в соответствии с принятой методикой. После уборки урожая определяли урожайность (т/га). Урожай клубней включал весь собранный картофель, за исключением клубней со значительными повреждениями и клубней, оставшихся в поле. Через один месяц хранения оценивали его товарность (%). Клубень картофеля считали товарным при соблюдении следующих критериев: диаметр более 40 мм; отсутствие видимых механических повреждений; отсутствие признаков поражения *Phytophthora*. Статистическую обработку полученных данных проводили методом дисперсионного анализа (ANOVA) при доверительной вероятности 95%. Все данные, за исключением динамики развития фитофтороза на листьях, представлены с указанием соответствующих значений наименьшей существенной разности (LSD_{0.95}). Биологическую эффективность исследуемых схем защиты оценивали по формуле Абботта [304].

Развитие фитофтороза, как и альтернариоза, может быть обусловлено стабильно высокой влажностью воздуха в сочетании с наличием капельной влаги в течение нескольких часов [305]. В 2022 году вегетационный период картофеля в Московской области характеризовался неблагоприятными для развития культуры погодными условиями. В период посадки картофеля (середина мая) на экспериментальном поле температура почвы была низкой (6–7 °C), а почвенные условия — тяжёлыми, что задерживало появление всходов. Избыточное увлажнение почвы, обусловленное снежной зимой и обильными осадками в течение третьей недели мая, препятствовало её достаточному просыханию и формированию гребней в рядах картофеля. В результате полного появления всходов картофеля удалось достичь только ко второй неделе июня. В июне и июле на территории Московской области преобладала жаркая и сухая погода, за исключением первых двух недель июля, когда наряду с высокими температурами выпало значительное количество осадков. Эти условия обеспечили достаточный уровень влажности

почвы, необходимый для укоренения растений и развития клубней. Однако в конце августа вновь установились жаркие и засушливые условия: за трёхнедельный период было зарегистрировано лишь 5.1 мм осадков, а температура воздуха превысила среднемноголетнее значение на 2.2 °С.

Первые признаки фитофтороза на варианте необработанного контроля были зарегистрированы 15 июля. Значительное количество осадков, выпавших в течение первой и второй недель июля, способствовало активному развитию заболевания. К первой неделе августа степень поражения растений на контрольных участках достигла $25 \pm 3.6\%$, а к третьей неделе увеличилась до более чем $60 \pm 2.9\%$ (рисунок 2.5.1).

С учётом избыточного количества осадков, выпавших в мае и июле, обработки фунгицидами проводили с интервалом не более 12 дней. Заметное развитие фитофтороза на участках, обработанных фунгицидами, наблюдалось на 6–19 дней позже, чем на участке необработанного контроля. Обильные осадки в начале периода обработок, вероятно, привели к частичному смыву фунгицидного препарата, содержащего соединение 4i. Одновременно с этим повышенная влажность почвы способствовала развитию фитофтороза. В результате на участках, обработанных соединением 4i, фитофтороз появился на 13 дней раньше, чем на участках, обработанных препаратом Ширлан. По итогам вегетационного сезона 2022 года снижение площади под кривой развития болезни (AUDPC) составило $27 \pm 2.2\%$ для 4i и $80 \pm 0.5\%$ для Shirlan.

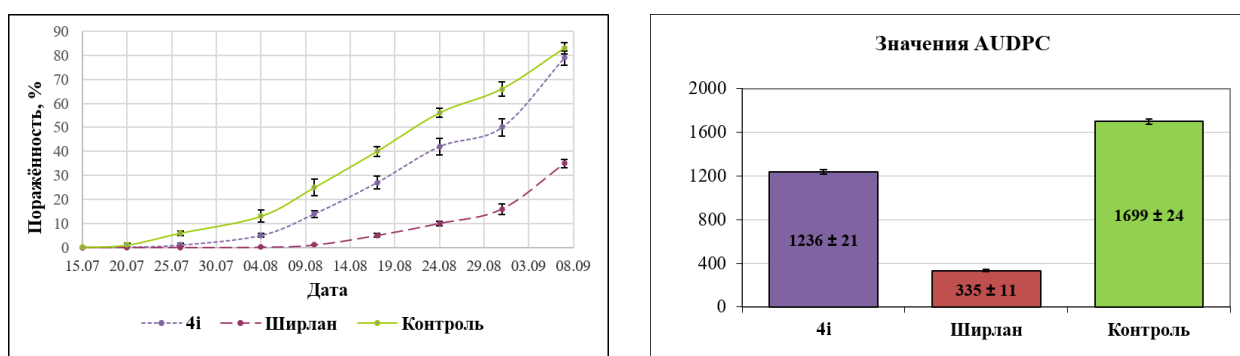


Рисунок 2.5.1. Исследование динамики поражения картофеля фитофторозом и значения AUDPC (с указанием стандартного отклонения, SD) в 2022 году, ($LSD_{0.95} = 67$).

В течение вегетационного периода картофеля 2023 года в Московской области преобладали благоприятные для роста растений погодные условия. Во второй половине апреля установилась тёплая и сухая погода. Посадку клубней проводили в начале мая в прогретую почву с температурой 8 °С. В мае наблюдались колебания температуры и влажности воздуха относительно среднемноголетних значений. В первой декаде месяца температура воздуха была на 4.5 °С ниже среднемноголетнего значения. Напротив, во второй и третьей декадах температура превышала среднее значение на 1.7 и 0.4 °С соответственно. Относительная влажность воздуха в первой и второй декадах снизилась на 11 и 10 % соответственно, а в третьей декаде увеличилась на 5 %. В этих условиях первые всходы картофеля появились в третьей декаде мая, а полные всходы были отмечены в первой декаде июня. Впоследствии значительное количество осадков выпало в третьей декаде июня, а также во второй и третьей декадах июля (34.7 мм в третьей декаде июня; 22.6 и 26.4 мм во второй и третьей декадах июля соответственно), что превышало среднемноголетние значения (см. таблицу 2.5.5). В результате в этот период влажность почвы была достаточной для массового роста и развития клубней картофеля. Однако одновременно такие метеорологические условия благоприятствовали раннему и непрерывному распространению фитофтороза.

С учётом данных, полученных в 2022 году, концентрацию действующего соединения **4i** в препаративной форме увеличили, а поверхностно-активное вещество заменили с целью повышения водорастворимости соединения. Первые признаки фитофтороза в 2023 году были зарегистрированы 29 июня. Степень поражения растений на участках необработанного контроля изменялась следующим образом: в первой декаде июля было поражено $20 \pm 3.6\%$ общей площади листьев и стеблей растений, в третьей декаде июля — $76 \pm 0.8\%$, а к первой декаде августа поражение достигло 100% (рисунок 2.5.2).

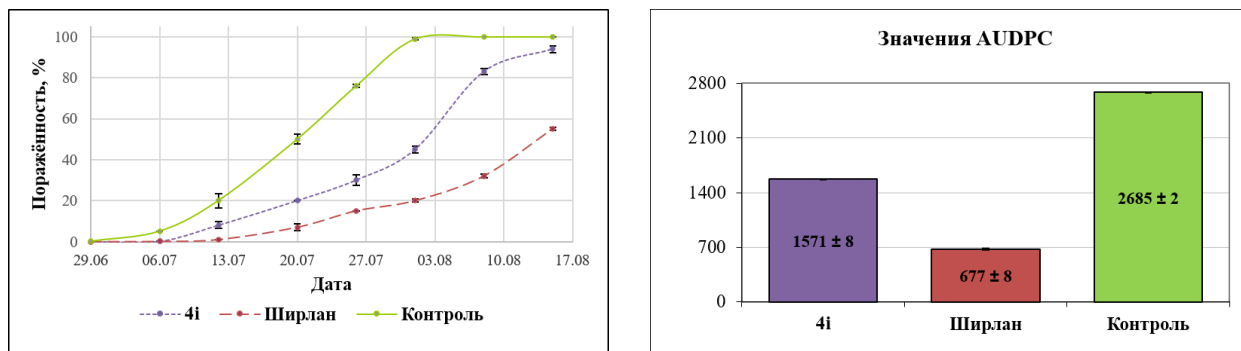


Рисунок 2.5.2. Исследование динамики поражения картофеля фитофторозом и значения AUDPC (с указанием стандартного отклонения, SD) в 2023 году, ($LSD_{0.95} = 89$).

В связи с выпадением экстремально большого количества осадков в третьей декаде мая, третьей декаде июня, а также в первой и второй декадах июля обработки фунгицидами проводили с интервалом 7 дней. Развитие фитофтороза на обработанных участках начиналось на 7 дней позже, чем на участках необработанного контроля (рисунок 2.5.2). Меньшая задержка развития заболевания по сравнению с 2022 годом, вероятно, обусловлена более оптимальным выбором поверхностно-активного вещества в 2023 году. Последовательное увеличение нормы внесения действующего вещества **4i** обеспечивало снижение конечного значения AUDPC до $41 \pm 0.3\%$ по сравнению с необработанным контролем в вегетационный период 2023 года. По итогам вегетационного сезона 2023 года снижение конечного значения AUDPC составило $41 \pm 0.3\%$ для **4i** и $75 \pm 0.3\%$ для Ширлан.

В 2024 году значительное количество осадков выпало в период с июня до первой декады августа. В июне и июле суммарное количество осадков составило 256.7 мм, что на 110.8 мм превышало среднееголетнее значение. В первой декаде августа количество осадков превысило среднееголетний показатель на 23.7 мм (таблица 2.5.5). С учётом экстремальных погодных условий 2024 года было проведено восемь защитных обработок фунгицидами с интервалом 7 дней. Первые симптомы фитофтороза на участках необработанного контроля наблюдались 24 июня. В сложившихся погодных условиях к второй неделе июля степень поражения достигла более $60 \pm 2.1\%$, а к первой неделе августа в контрольной группе была зафиксирована полная гибель урожая. На участках, обработанных фунгицидами, развитие фитофтороза начиналось позже, чем на участках необработанного контроля. В частности, на участках, обработанных **4i**, развитие заболевания задерживалось на 9 дней, а на участках, обработанных препаратом Ширлан, — на 16 дней (рисунок 2.5.3). Замена поверхностно-активного вещества Родасурф 860/P на лаурилсульфат натрия обеспечила снижение конечного значения AUDPC для фунгицида **4i** до $66 \pm 0.7\%$ в вегетационный период 2024 года. По итогам вегетационного сезона 2024 года снижение конечного значения AUDPC составило $66 \pm 0.7\%$ для **4i** и $78 \pm 1.0\%$ для Ширлан (рисунок 2.5.3).

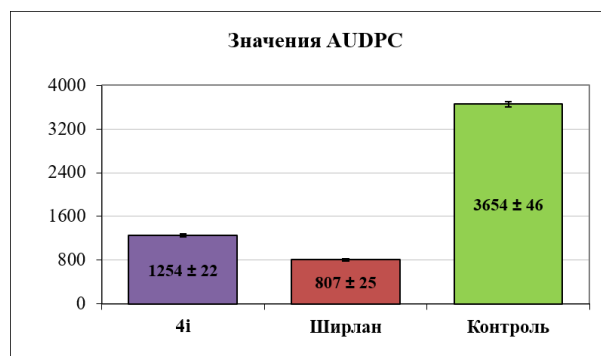
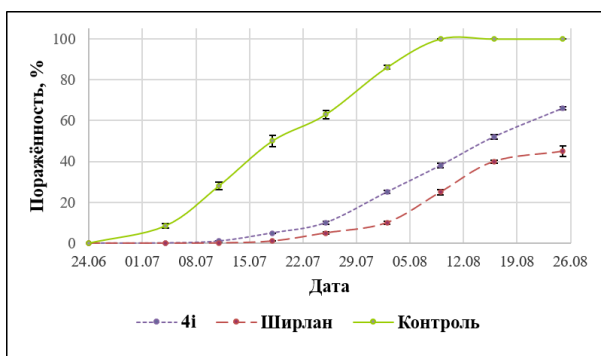


Рисунок 2.5.3. Исследование динамики поражения картофеля фитоспороидозом и значения AUDPC (с указанием стандартного отклонения, SD) в 2024 году, ($LSD_{0.95} = 79$).

В 2025 году в Московской области погодные условия способствовали развитию заболевания. Во второй декаде апреля средняя температура воздуха составила 10.9°C , превысив среднемноголетнее значение 5.6°C . В третьей декаде температура повысилась до 11.2°C , что также было выше среднемноголетней нормы, составлявшей 8.2°C . В дальнейшем в первой и второй декадах мая наблюдалось постепенное понижение температуры; её среднее значение было на 1.9°C ниже среднемноголетнего показателя для данного месяца. Однако в последних двух декадах мая и первой декаде июня температура повысилась относительно среднемноголетних значений на 7.5 и 3.7°C соответственно. Эти температурные колебания сопровождались значительным количеством осадков. В июне выпало 96.1 мм осадков, что превышало среднемноголетнее значение 69.3 мм. В июле количество осадков достигло 120.1 мм при среднемноголетнем значении 76.6 мм, а в августе выпало 156.2 мм осадков, что превышало среднемноголетний показатель 67.9 мм. Кроме того, высокое количество осадков сопровождалось отклонениями температуры от среднемноголетних значений: а) во второй и третьей декадах июня температура была на $1,0$ и $2,6^{\circ}\text{C}$ ниже среднемноголетнего значения соответственно; б) в июле температура в первой, второй и третьей декадах превышала среднемноголетний показатель на 2.4 , 3.5 и 3.1°C соответственно; в) в августе в первой декаде температура была на 1.1°C выше среднемноголетнего значения, во второй декаде — на 0.1°C ниже, а в третьей декаде наблюдалось снижение температуры на 0.4°C относительно среднемноголетнего показателя (таблица 2.5.5). В результате в эти периоды влажность почвы была достаточной для массовой посадки картофеля и развития клубней. Однако такие условия также благоприятствовали раннему и последующему активному развитию фитоспороидоза.

В сложившихся погодных условиях первые симптомы фитоспороидоза на участках необработанного контроля наблюдались 27 июня. Ко второй неделе июля степень поражения растений в контроле достигла $80 \pm 1.5\%$, а к третьей неделе августа была зарегистрирована полная гибель урожая (рисунок 2.5.4).

С учётом экстремальных погодных условий 2025 года обработки фунгицидами начали проводить на раннем этапе — в период прорастания картофеля — с интервалом 7–8 дней. Согласно результатам оценки, на участках, обработанных соединением **4i**, развитие заболевания задерживалось на 11 дней по сравнению с необработанным контролем, тогда как на участках, обработанных препаратом Ширлан, задержка развития фитоспороидоза составляла 24 дня (рисунок 2.5.4).

Несмотря на ожидание снижения эффективности фунгицида **4i** вследствие неблагоприятных погодных условий 2025 года, прежде всего высокого количества осадков, изменение состава препаративной формы в вегетационный период 2025 года обеспечило

высокую эффективность даже при сниженной норме внесения действующего вещества. Препаративная форма **4i**, использованная в сезоне 2025 года, обеспечила снижение конечного значения AUDPC до $72 \pm 1.4\%$ по сравнению с необработанным контролем. Этот результат демонстрирует ключевую роль состава препаративной формы в обеспечении надёжного контроля заболевания в неблагоприятных условиях окружающей среды. По итогам вегетационного сезона 2025 года снижение конечного значения AUDPC составило $72 \pm 1.4\%$ для **4i** и $85 \pm 0.3\%$ для Ширлан (рисунок 2.5.4).

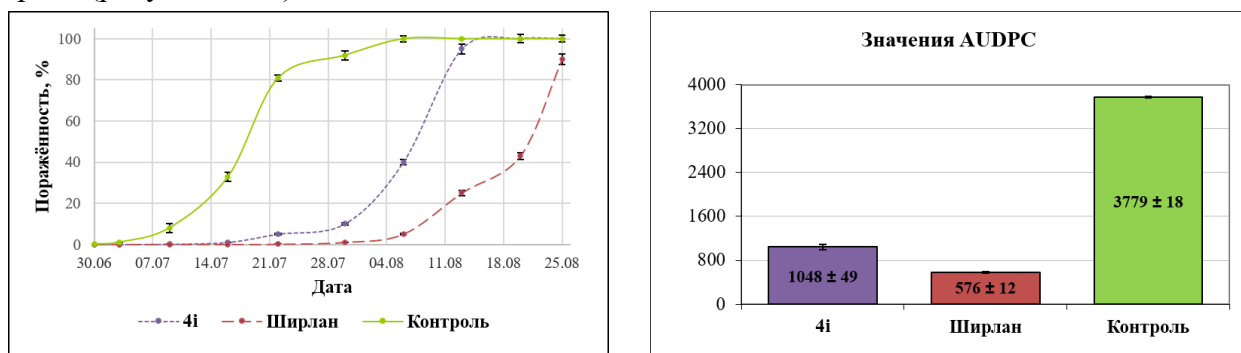


Рисунок 2.5.4. Исследование динамики поражения картофеля фитофторозом и значения AUDPC (с указанием стандартного отклонения, SD) в 2025 году, ($LSD_{0.95} = 45$).

Во все вегетационные сезоны применение **4i** и препарата Ширлан обеспечивало значительное повышение урожайности клубней по сравнению с необработанным контролем (рисунок 2.5.5).

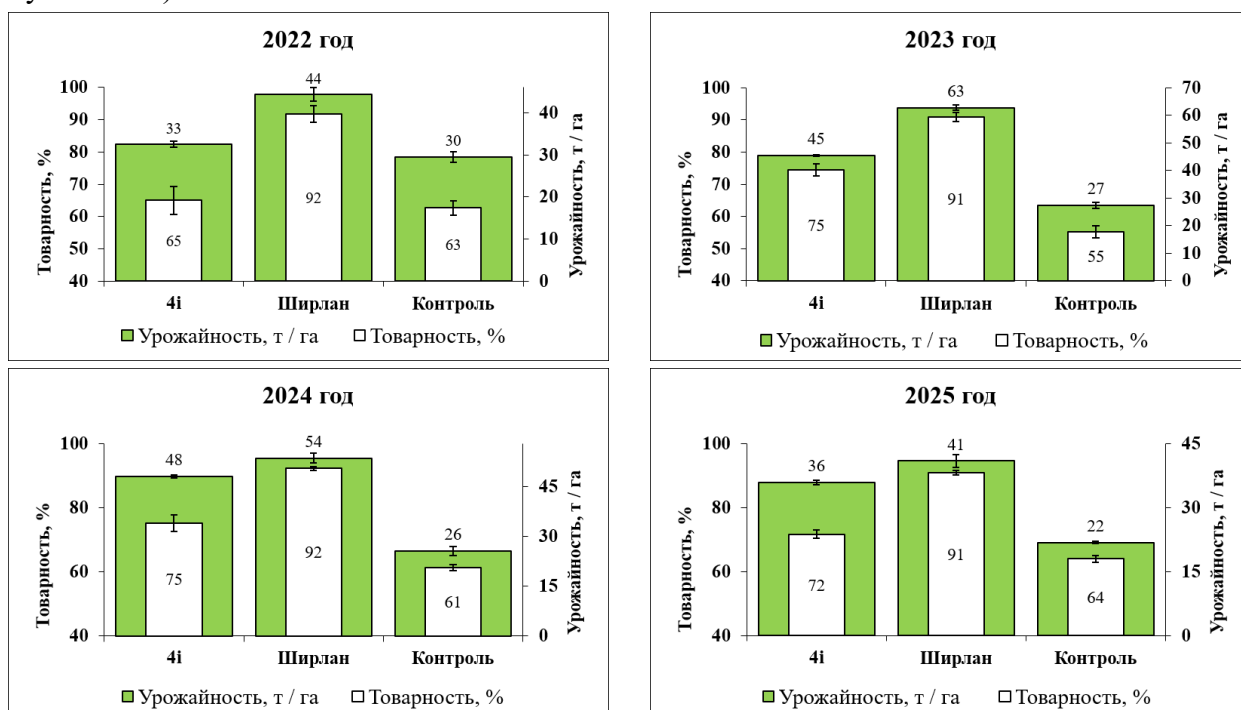


Рисунок 2.5.5. Урожайность, т/га ($LSD_{0.95} = 2.7$ (2022); 1.5 (2023); 2.0 (2024); 1.3 (2025)) и товарность, % ($LSD_{0.95} = 1.7$ (2022); 2.0 (2023); 2.6 (2024); 2.0 (2025)) картофеля сорта Red Scarlet.

Урожайность клубней в контрольном варианте варьировалась от 21.9 ± 0.3 т/га в 2025 году до 29.5 ± 1.2 т/га в 2022 году. Относительное увеличение урожайности клубней по сравнению с контролем в вегетационный сезон 2022 года составило 10% для **4i** и 51% для Ширлан.

Оптимизация нормы внесения действующего вещества и изменение состава препаративной формы **4i** привели к дальнейшему повышению урожайности относительно контроля: на 66% в 2023 году, на 88% в 2024 году и на 64% в 2025 году. Наибольшая урожайность клубней при применении **4i** была отмечена в вегетационный сезон 2024 года и составила 48.2 ± 0.4 т/га. Доля товарного картофеля на участках, обработанных **4i**, варьировалась от $65 \pm 4.2\%$ в 2022 году до $75 \pm 2.6\%$ в 2024 году (рисунок 2.5.5). Таким образом, обработка препаратом **4i** характеризовалась несколько меньшей эффективностью подавления фитофтороза по сравнению с препаратом Ширлан, однако обеспечивала значительно более выраженное подавление заболевания по сравнению с необработанным контролем.

Заключение

Применение 3-гексил-3-тиоцианатопентан-2,4-диона **4i** в полевых условиях обеспечило значительное снижение степени поражения картофеля фитофторозом по сравнению с необработанным контролем в ходе полевых испытаний. В условиях эпифитотии как 3-гексил-3-тиоцианатопентан-2,4-дион, так и коммерческий фунгицид Ширлан продемонстрировали высокую эффективность контроля заболевания, что способствовало продлению вегетационного периода, а также повышению урожайности и товарности клубней по сравнению с контролем.

Было исследовано влияние типа поверхностно-активного вещества и нормы внесения действующего вещества **4i**. Наибольшую эффективность продемонстрировали водные препаративные формы 3-гексил-3-тиоцианатопентан-2,4-диона, содержащие лаурилсульфат натрия и альгинат натрия.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности и надёжности 3-гексил-3-тиоцианатопентан-2,4-диона **4i** в качестве потенциального фунгицида для эффективного контроля фитофтороза в центральных регионах России. Однако для разработки эффективной стратегии контроля заболевания в конкретных агроклиматических условиях необходимы дальнейшие исследования, направленные на определение оптимальной частоты и сроков обработок, а также состава препаративной формы.

ГЛАВА 3. Экспериментальная часть

Спектральные приборы. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker Avance II 300 (300.13 МГц для ^1H , 75.48 МГц для ^{13}C) в растворителе CDCl_3 или $\text{DMSO-}d_6$. Химические сдвиги приведены в м.д., а остаточный пик соответствующего дейтерированного растворителя использовался для внутренней настройки: ^1H (CDCl_3 $\delta=7.25$ ppm), ^{13}C (CDCl_3 $\delta=77.00$ ppm). Мультиплетность указывалась следующим образом: уш. с (уширенный синглет), с (синглет), д (дублет), т (триплет), к (квартет), квинт (квинтет), секст (секстет), септ (септет), гепт (гептет), м (мультиплет), дд (дублет дублетов), дт (дублет триплетов), дк (дублет квартетов), тд (триплет дублетов), тт (триплет триплетов). Константы спин-спинового взаимодействия приведены в герцах (Гц). Спектры высокого разрешения были зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI). Диапазон сканирования масс — m/z 50 — 3000, калибровка — внешняя или внутренняя (ESI Tuning Mix, Agilent). Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в ацетонитриле, метаноле или воде, скорость потока — 3 мкл/мин. Газ распылитель — азот (4 л/мин), температура интерфейса — 180°C .

Хроматографические методы. ТСХ-анализ проводили с использованием хроматографических пластинок DC-Fertigfolien ALUGRAM^R Xtra SIL G/UV₂₅₄. Для хроматографии использовали силикагели: (0.060 – 0.200 мм, 60А, CAS 7631-86-9), (0.040 – 0.060 мм, 60 А, CAS 7631-86-9).

Прочие приборы. Температуры плавления определяли с использованием нагревательного столика Кофлера.

Экспериментальная часть к главе 2.1. Тиоцианирование барбитуровых кислот с использованием электрического тока

Исходные α -замещенные барбитуровые кислоты **1a-1y** были получены в соответствии с литературными методиками [306]. Уксусная кислота, KSCN , NH_4SCN , $n\text{-Bu}_4\text{NClO}_4$, $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$ и моногидрат пара-Толуолсульфокислоты ($p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$) были приобретены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки. CH_3CN , CH_3OH , ТГФ, ДМСО, петролейный эфир (ПЭ, 40/70) и этилацетат (ЭА) были приобретены из коммерческих источников и перед применением очищались перегонкой стандартными способами.

Электрохимическое оборудование, используемое в работе

Для электросинтеза в качестве электродов использовались пластины из стеклоуглерода и платины Российских коммерческих поставщиков (стеклоуглерод: SU-2000: ТУ 1916-027 27208846-01; марка платины: AISI 304) (Рисунок 1):



Рисунок 1. Стеклоуглеродный анод (рабочая поверхность - 4.5 см^2) и платиновый катод (рабочая поверхность - 4.5 см^2).



Рисунок 2. Неразделённая электрохимическая ячейка, оснащённая стеклоуглеродным анодом (4.5 см^2) и платиновым катодом (4.5 см^2) и подключённая к источнику постоянного тока. Электролиз смеси проводился при постоянном токе.



Рисунок 3. Реакционная смесь в начале электролиза.

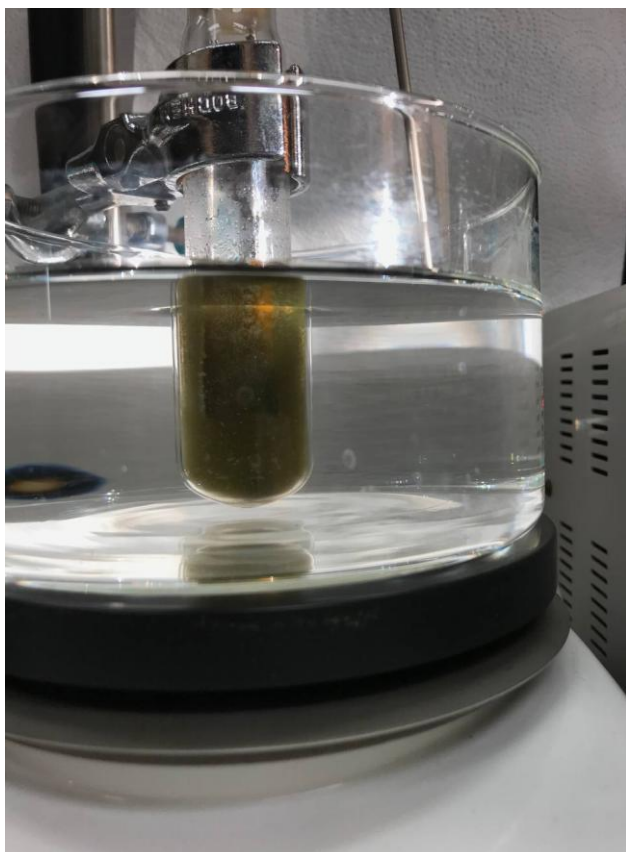


Рисунок 4. Реакционная смесь в конце электролиза.

Перед началом всех электрохимических реакций электроды помещали в 5 М раствор КОН и подвергали электролизу смеси в течение 2 минут при $j = 50 \text{ мА/см}^2$. После этого полярность электродов меняли и смесь снова подвергали электролизу в этих же условиях. После электролиза электроды промывали проточной водой, а затем ацетоном. Все вышеперечисленные процедуры помогают очистить электроды от загрязнений, оставшихся после предыдущего электролиза.

Экспериментальные методики для таблицы 2.1.1. Оптимизация реакционных условий.

Экспериментальная методика для таблицы 2.1.1, опыты 1, 2, 4.

В неразделенную электрохимическую ячейку был помещён стеклоуглеродный анод (4.5 см^2) и платиновый катод (4.5 см^2). Электроды были подключены к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор α -бензил барбитуровой кислоты **1a** (1.0 ммоль, 246.3 мг) и NH_4SCN (2 экв., 2.0 ммоль, 152.2 мг) в растворителе (CH_3OH , THF или CH_3CN) (15 мл) подвергали электролизу при постоянном токе $I = 40 \text{ мА}$ ($j_{\text{анода}} = 9 \text{ мА/см}^2$) при температуре 50°C при перемешивании (3 F на моль **1a**, 120 мин). По окончании электролиза реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около $20\text{-}25^\circ\text{C}$). Продукт **2a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO_2 (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

Экспериментальная методика для таблицы 2.1.1, опыт 3.

В неразделенную электрохимическую ячейку был помещён стеклоуглеродный анод (4.5 см^2) и платиновый катод (4.5 см^2). Электроды были подключены к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор α -бензил барбитуровой кислоты **1a** (1.0 ммоль, 246.3 мг) и NH_4SCN (2 экв., 2.0 ммоль, 152.2 мг) в ДМСО (15 мл) подвергали электролизу при постоянном токе $I = 40$

мА ($j_{\text{анода}} = 9 \text{ мА/см}^2$) при температуре 50 °С при перемешивании (3 F на моль **1a**, 120 мин). По окончании электролиза добавляли CH_2Cl_2 (30 мл). Смесь промывали рассолом ($2 \times 10 \text{ мл}$), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 20-25°С). Продукт **2a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO_2 (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

Экспериментальная методика для таблицы 2.1.1, опыт 5.

В неразделенную электрохимическую ячейку был помещён стеклоуглеродный анод (4.5 см^2) и платиновый катод (4.5 см^2). Электроды были подключены к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор α -бензил барбитуровой кислоты **1a** (1.0 ммоль, 246.3 мг) и NH_4SCN (2 экв., 2.0 ммоль, 152.2 мг) в CH_3CN (15 мл) перемешивали при температуре 50 °С в течение 15 минут. По окончании перемешивания реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 20-25°С). Продукт **2a** обнаружен не был.

Экспериментальная методика для таблицы 2.1.1, опыты 6-8.

В неразделенную электрохимическую ячейку был помещён стеклоуглеродный анод (4.5 см^2) и платиновый катод (4.5 см^2). Электроды были подключены к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор α -бензил барбитуровой кислоты **1a** (1.0 ммоль, 246.3 мг) и NH_4SCN (2 экв., 2.0 ммоль, 152.2 мг) в CH_3CN (15 мл) подвергали электролизу при постоянном токе $I = 40$ -320 мА ($j_{\text{анода}} = 9$ -71 мА/см^2) при температуре 20-25 °С при перемешивании (3 F на моль **1a**, 15-120 мин). По окончании электролиза реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 20-25°С). Продукт **2a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO_2 (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

Экспериментальная методика для таблицы 2.1.1, опыт 9.

В неразделенную электрохимическую ячейку был помещён стеклоуглеродный анод (4.5 см^2) и платиновый катод (4.5 см^2). Электроды были подключены к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор α -бензил барбитуровой кислоты **1a** (1.0 ммоль, 246.3 мг) и NH_4SCN (4 экв., 4.0 ммоль, 304.4 мг) в CH_3CN (15 мл) подвергали электролизу при постоянном токе $I = 320$ мА ($j_{\text{анода}} = 71 \text{ мА/см}^2$) при температуре 20-25 °С при перемешивании (3 F на моль **1a**, 15 мин). По окончании электролиза реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 20-25°С). Продукт **2a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO_2 (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

Экспериментальная методика для таблицы 2.1.1, опыты 10, 11.

В неразделенную электрохимическую ячейку был помещён стеклоуглеродный анод (4.5 см^2) и платиновый катод (4.5 см^2). Электроды были подключены к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор α -бензил барбитуровой кислоты **1a** (1.0 ммоль, 246.3 мг), NH_4SCN (4 экв., 4.0 ммоль, 304.4 мг) и уксусной кислоты (4 экв., 4.0 ммоль, 240.2 мг) в CH_3CN (15 мл) подвергали электролизу при постоянном токе $I = 40$ или 320 мА ($j_{\text{анода}} = 9$ или 71 мА/см^2) при температуре 20-25 °С при перемешивании (3 F на моль **1a**, 15 или 120 мин). По окончании электролиза реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 20-25°С). Продукт **2a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO_2 (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

Экспериментальная методика для таблицы 2.1.1, опыты 12, 13.

В неразделенную электрохимическую ячейку был помещён стеклоуглеродный анод (4.5 см²) и платиновый катод (4.5 см²). Электроды были подключены к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор α -бензил барбитуровой кислоты **1a** (1.0 ммоль, 246.3 мг), NH₄SCN (4 экв., 4.0 ммоль, 304.4 мг) и муравьиной кислоты (4 экв., 4.0 ммоль, 184.1 мг – опыт 12) или p-TsOH (4 экв., 4.0 ммоль, 760.85 мг – опыт 13) в CH₃CN (15 мл) подвергали электролизу при постоянном токе $I = 40$ или 320 мА ($j_{\text{анода}} = 9$ или 71 мА/см²) при температуре 20-25 °С при перемешивании (3 F на моль **1a**, 15 или 120 мин). По окончании электролиза реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 20-25°C). Продукт **2a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

Экспериментальная методика для таблицы 2.1.1, опыты 14-16.

В неразделенную электрохимическую ячейку был помещён стеклоуглеродный анод и катод (4.5 см²) (опыт 14) или стеклоуглеродный анод (4.5 см²) и стальной катод (4.5 см²) (опыт 15) или платиновый анод и катод (4.5 см²) (опыт 16). Электроды были подключены к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор α -бензил барбитуровой кислоты **1a** (1.0 ммоль, 246.3 мг), NH₄SCN (4 экв., 4.0 ммоль, 304.4 мг) и уксусной кислоты (4 экв., 4.0 ммоль, 240.2 мг) в CH₃CN (15 мл) подвергали электролизу при постоянном токе $I = 320$ мА ($j_{\text{анода}} = 71$ мА/см²) при температуре 20-25 °С при перемешивании (3 F на моль **1a**, 15 мин). По окончании электролиза реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 20-25°C). Продукт **2a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

Экспериментальная методика для таблицы 2.1.1, опыты 17 и 18.

В неразделенную электрохимическую ячейку был помещён стеклоуглеродный анод (4.5 см²) и платиновый катод (4.5 см²). Электроды были подключены к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор α -бензил барбитуровой кислоты **1a** (1.0 ммоль, 246.3 мг), KSCN (4 экв., 4.0 ммоль, 388.7 мг – опыт 17) или NaSCN (4 экв., 4.0 ммоль, 324.3 мг – опыт 18) и уксусной кислоты (4 экв., 4.0 ммоль, 240.2 мг) в CH₃CN (15 мл) подвергали электролизу при постоянном токе $I = 320$ мА ($j_{\text{анода}} = 71$ мА/см²) при температуре 20-25 °С при перемешивании (3 F на моль **1a**, 15 мин). По окончании электролиза реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 20-25°C). Продукт **2a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

Экспериментальная методика для схемы 2.1.3. Влияние плотности тока на выход **2a**.

В неразделенную электрохимическую ячейку был помещён стеклоуглеродный анод (4.5 см²) и платиновый катод (4.5 см²). Электроды были подключены к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор α -бензил барбитуровой кислоты **1a** (1.0 ммоль, 246.3 мг), NH₄SCN (4 экв., 4.0 ммоль, 304.4 мг) и уксусной кислоты (4 экв., 4.0 ммоль, 240.2 мг) в CH₃CN (15 мл) подвергали электролизу при постоянном токе $I = 22-900$ мА ($j_{\text{анода}} = 5-200$ мА/см²) при температуре 20-25 °С при перемешивании (3 F на моль **1a**, 5-214 мин). По окончании электролиза реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 20-25°C). Продукт **2a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

Экспериментальная методика для схемы 2.1.4. Исследование стабильности вещества **2a** в условиях электролиза.

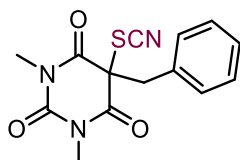
В неразделенную электрохимическую ячейку был помещён стеклоуглеродный анод (4.5 см²) и платиновый катод (4.5 см²). Электроды были подключены к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор 5-бензил-1,3-диметил-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1*H*, 3*H*, 5*H*)-триона **2a** (1.0 ммоль, 303.3 мг), NH₄SCN (4 экв., 4.0 ммоль, 304.4 мг) или *n*-Bu₄NClO₄ (1 экв., 1.0 ммоль, 341.9 мг) в CH₃CN (15 мл) подвергали электролизу при постоянном токе $I = 45\text{--}675$ мА ($j_{\text{анода}} = 10\text{--}150$ мА/см²) при температуре 20–25 °С при перемешивании (3 F на моль **2a**, 7–107 мин). По окончании электролиза реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15–20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 20–25 °С). Продукт **2a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

Экспериментальная методика для схемы 2.1.5.

Электрохимическое тиоцианирование барбитуровых кислот **1a–1u**.

В неразделенную электрохимическую ячейку был помещён стеклоуглеродный анод (4.5 см²) и платиновый катод (4.5 см²). Электроды были подключены к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор α -замещённой барбитуровой кислоты **1** (1.0 ммоль, 156.1–315.1 мг), NH₄SCN (4 экв., 4.0 ммоль, 304.4 мг) и уксусной кислоты (4 экв., 4.0 ммоль, 240.2 мг) в CH₃CN (15 мл) подвергали электролизу при постоянном токе $I = 320$ мА ($j_{\text{анода}} = 71$ мА/см²) при температуре 20–25 °С при перемешивании (3 F на моль **1**, 15 мин). По окончании электролиза реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15–20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 20–25 °С). Продукты **2a–2u** были выделены методом колоночной хроматографии на SiO₂ (PE:EtOAc).

5-Бензил-1,3-диметил-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1*H*, 3*H*, 5*H*)-трион, **2a**



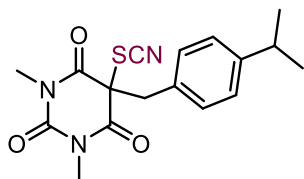
Выход составил 95% (0.95 ммоль, 288.2 мг). Жёлтые кристаллы (т. пл. = 80–81 °С). $R_f = 0.37$ (ПЭ : ЭА = 5 : 1);

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ) 7.29 – 7.24 (м, 3H), 7.08 – 7.06 (м, 2H), 3.64 (с, 2H), 3.21 (с, 6H);

¹³C{¹H} ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ) 165.44, 148.85, 132.08, 129.66, 129.07, 128.97, 107.81, 59.75, 43.66, 29.34;

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M + Na]^+$: Вычислено для $[C_{14}H_{13}N_3O_3SNa]^+$: 326.0570. Найдено: 326.0568.

5-(4-Изопропилбензил)-1,3-диметил-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1*H*, 3*H*, 5*H*)-трион, **2b**



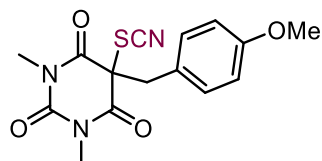
Выход составил 70% (0.70 ммоль, 202.5 мг). Жёлтое масло. $R_f = 0.45$ (ПЭ : ЭА = 5 : 1);

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ) 7.11 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 6.96 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 3.59 (с, 2H), 3.20 (с, 6H), 2.84 (септ, $J = 6.7$ Гц, 1H), 1.19 (д, $J = 7.0$ Гц, 6H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 165.59, 149.88, 148.98, 129.69, 129.34, 127.14, 107.97, 59.87, 43.39, 33.84, 29.42, 23.89;

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}]^+$: 368.1039. Найдено: 368.1040.

5-(4-Метоксибензил)-1,3-диметил-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1*H*, 3*H*, 5*H*)-трион, 2с



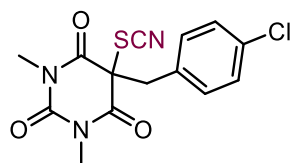
Выход составил 40% (0.40 ммоль, 134.7 мг). Жёлтые кристаллы (т. пл. = 108-109 °C). R_f = 0.62 (ПЭ : ЭА = 2 : 1);

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 6.98 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 6.76 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 3.76 (с, 3H), 3.57 (с, 2H), 3.22 (с, 6H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 165.63, 159.94, 149.00, 131.01, 123.92, 114.46, 107.90, 59.52, 55.34, 42.78, 29.45;

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}]^+$: 356.0675. Найдено: 356.0678.

5-(4-Хлорбензил)-1,3-диметил-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1*H*, 3*H*, 5*H*)-трион, 2d



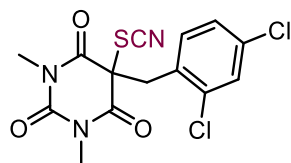
Выход составил 71% (0.71 ммоль, 249.1 мг). Жёлтые кристаллы (т. пл. = 78-79 °C). R_f = 0.67 (ПЭ : ЭА = 2 : 1);

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 7.24 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 7.04 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 3.62 (с, 2H), 3.25 (с, 6H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 165.21, 148.88, 135.12, 131.45, 130.78, 129.39, 107.41, 58.54, 41.61, 29.57;

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{NaO}_3\text{S}]^+$: 360.0180. Найдено: 360.0175.

5-(4-Дихлорбензил)-1,3-диметил-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1*H*, 3*H*, 5*H*)-трион, 2е



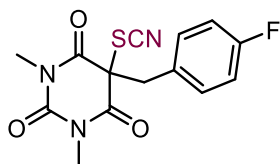
Выход составил 56% (0.56 ммоль, 207.4 мг). Жёлтые кристаллы (т. пл. = 146-147 °C). R_f = 0.22 (ПЭ : ЭА = 5 : 1);

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 7.39 (д, J = 2.1 Гц, 1H), 7.21 (дд, J = 8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.08 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 3.81 (с, 2H), 3.24 (с, 6H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 165.02, 149.05, 135.90, 135.63, 132.39, 130.19, 128.76, 127.71, 108.31, 61.16, 41.05, 29.89;

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}]^+$: 395.9761. Найдено: 395.9759.

5-(4-Фторбензил)-1,3-диметил-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1*H*, 3*H*, 5*H*)-трион, 2f



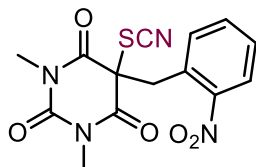
Выход составил 85% (0.85 ммоль, 274.7 мг). Жёлтые кристаллы (т. пл. = 89-90 °C). $R_f = 0.17$ (ПЭ : ЭА = 5 : 1);

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 7.10-7.05 (м, 2H), 6.98-6.93 (м, 2H), 3.62 (с, 2H), 3.25 (с, 6H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 165.35, 162.91 (д, $J = 249.1$ Гц), 148.90, 131.83 (д, $J = 8.2$ Гц), 128.09 (д, $J = 3.5$ Гц), 116.24 (д, $J = 21.3$ Гц), 107.55, 58.90, 41.87, 29.54;

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{NaO}_3\text{S}]^+$: 344.0476. Найдено: 344.0489.

1,3-Диметил-5-(2-нитробензил)-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1H, 3H, 5H)-трион, 2g



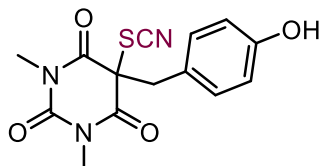
Выход составил 45% (0.45 ммоль, 155.7 мг). Жёлтые кристаллы (т. пл. = 142-143 °C). $R_f = 0.39$ (ПЭ : ЭА = 2 : 1);

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 8.01 (дд, $J = 7.7, 1.6$ Гц, 1H), 7.63 (тд, $J = 7.7, 1.6$ Гц, 1H), 7.54 (тд, $J = 7.7, 1.6$ Гц, 1H), 7.42 (дд, $J = 7.7, 1.6$ Гц, 1H), 4.08 (с, 2H), 3.29 (с, 6H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 165.08, 149.51, 149.10, 133.64, 133.13, 130.15, 127.45, 125.92, 107.90, 59.59, 38.79, 29.86;

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{K}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{KO}_5\text{S}]^+$: 387.0160. Найдено: 387.0158.

5-(4-Гидроксibenзил)-1,3-диметил-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1H, 3H, 5H)-трион, 2h



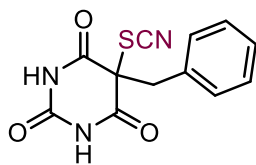
Выход составил 83% (0.83 ммоль, 265.1 мг). Жёлтые кристаллы (т. пл. = 155-156 °C). $R_f = 0.31$ (ПЭ : ЭА = 2 : 1);

^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ) 9.58 (уш. с, 1H), 6.79 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.67 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 3.45 (с, 2H), 3.01 (с, 6H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ) 166.28, 157.54, 149.28, 130.58, 121.98, 115.39, 110.40, 61.50, 45.64, 28.86;

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}]^+$: 342.0519. Найдено: 342.0512.

5-Бензил-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1H, 3H, 5H)-трион, 2i



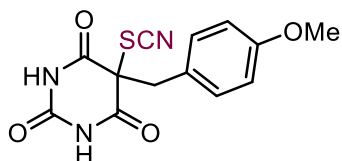
Выход составил 40% (0.40 ммоль, 110.7 мг). Белые кристаллы (т. пл. = 184-185 °C). $R_f = 0.40$ (ПЭ : ЭА = 2 : 1);

^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ) 11.95 (с, 2H), 7.33-7.31 (м, 3H), 7.11-7.08 (м, 2H), 3.50 (с, 2H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, DMSO- d_6 , δ) 167.18, 148.46, 132.59, 129.88, 128.75, 128.33, 109.93, 58.98, 42.29;

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}]^+$: 298.0257. Найдено: 298.0256.

5-(4-Метоксибензил)-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1*H*, 3*H*, 5*H*)-трион, 2j



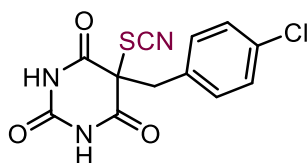
Выход составил 35% (0.35 ммоль, 106.2 мг). Жёлтые кристаллы (т. пл. = 197-198 °C). R_f = 0.21 (ПЭ : ЭА = 2 : 1);

^1H ЯМР (300.13 МГц, DMSO- d_6 , δ) 11.94 (с, 2H), 7.01 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 6.87 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 3.72 (с, 3H), 3.43 (с, 2H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, DMSO- d_6 , δ) 167.29, 159.11, 148.54, 131.14, 124.30, 114.12, 109.94, 58.88, 55.11, 41.59;

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}]^+$: 328.0362. Найдено: 328.0362.

5-(4-Хлорбензил)-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1*H*, 3*H*, 5*H*)-трион, 2k



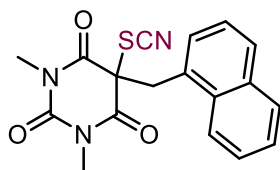
Выход составил 65% (0.65 ммоль, 203.4 мг). Жёлтые кристаллы (т. пл. = 173-174 °C). R_f = 0.34 (ПЭ : ЭА = 2 : 1);

^1H ЯМР (300.13 МГц, DMSO- d_6 , δ) 11.98 (с, 2H), 7.41 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 7.12 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 3.51 (с, 2H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, DMSO- d_6 , δ) 167.01, 148.50, 133.08, 131.82, 131.66, 128.70, 109.87, 58.88, 41.24;

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}]^+$: 331.9867. Найдено: 331.9871.

1,3-Диметил-5-(нафтален-1-илметил)-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1*H*, 3*H*, 5*H*)-трион, 2l



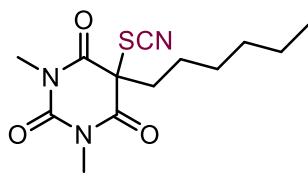
Выход составил 67% (0.67 ммоль, 235.5 мг). Жёлтые кристаллы (т. пл. = 152-153 °C). R_f = 0.24 (ПЭ : ЭА = 5 : 1);

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 7.85-7.77 (м, 3H), 7.55-7.45 (м, 2H), 7.36-7.30 (м, 1H), 7.17-7.15 (м, 1H), 4.11 (с, 2H), 2.78 (с, 6H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 165.62, 148.41, 133.62, 131.22, 129.97, 129.08, 128.37, 127.95, 126.95, 126.32, 124.77, 122.78, 108.73, 62.54, 42.52, 29.12;

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}]^+$: 376.0726. Найдено: 376.0717.

5-Гексил-1,3-диметил-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1*H*, 3*H*, 5*H*)-трион, 2m



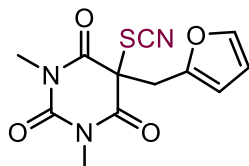
Выход составил 87% (0.87 ммоль, 258.6 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.29$ (ПЭ : ЭА = 5 : 1);
 ^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 3.40 (с, 6H), 2.32-2.26 (м, 2H), 1.33-1.12 (м, 8H), 0.85 (т, $J = 6.8$ Гц, 3H);
 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 165.74, 149.53, 107.61, 57.45, 35.86, 31.22, 29.70, 28.94, 25.65, 22.45, 14.02;
 Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}]^+$: 320.1039. Найдено: 320.1031.

5-Гексил-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1H, 3H, 5H)-трион, 2n



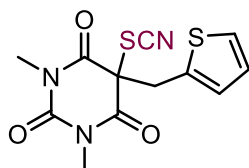
Выход составил 22% (0.22 ммоль, 58.1 мг). Жёлтые кристаллы (т. пл. = 89-90 °C). $R_f = 0.67$ (ПЭ : ЭА = 2 : 1);
 ^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 9.53 (с, 2H), 2.31-2.26 (м, 2H), 1.33-1.25 (м, 8H), 0.86 (т, $J = 6.7$ Гц, 3H);
 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 166.19, 148.21, 107.68, 57.55, 35.44, 31.19, 28.95, 25.48, 22.46, 14.04;
 Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}]^+$: 292.0726. Найдено: 292.0725.

5-(Фуран-2-илметил)-1,3-диметил-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1H, 3H, 5H)-трион, 2o



Выход составил 69% (0.69 ммоль, 201.8 мг). Жёлтое масло. $R_f = 0.25$ (ПЭ : ЭА = 5 : 1);
 ^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 7.28 (дд, $J = 1.9, 0.9$ Гц, 1H), 6.29 (дд, $J = 3.3, 1.9$ Гц, 1H), 6.16 (дд, $J = 3.3, 0.9$ Гц, 1H), 3.73 (с, 2H), 3.31 (с, 6H);
 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 165.11, 149.22, 146.59, 143.39, 111.05, 110.31, 107.39, 57.07, 36.04, 29.63;
 Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}]^+$: 316.0362. Найдено: 316.0368.

5-(Тиофен-2-илметил)-1,3-диметил-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1H, 3H, 5H)-трион, 2p

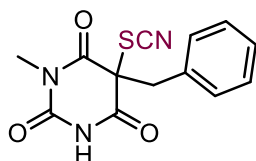


Выход составил 65% (0.65 ммоль, 202.3 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.35$ (ПЭ : ЭА = 5 : 1);
 ^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 7.20 (дд, $J = 5.1, 1.3$ Гц, 1H), 6.89 (дд, $J = 5.1, 3.5$ Гц, 1H), 6.84-6.83 (м, 1H), 3.86 (с, 2H), 3.28 (с, 6H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 165.20, 149.08, 133.09, 129.48, 127.46, 127.10, 107.25, 57.67, 36.63, 29.59;

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}_2]^+$: 332.0134. Найдено: 332.0141.

5-Бензил-1-метил-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1*H*, 3*H*, 5*H*)-трион, 2q



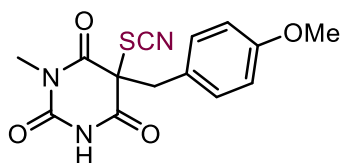
Выход составил 86% (0.86 ммоль, 249.7 мг). Жёлтые кристаллы (т. пл. = 123-124 °C). R_f = 0.51 (ПЭ : ЭА = 2 : 1);

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 9.05 (с, 1H), 7.30-7.24 (м, 3H), 7.13-7.10 (м, 2H), 3.63 (с, 2H), 3.20 (с, 3H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 166.14, 164.99, 147.96, 131.86, 129.98, 129.26, 129.02, 107.51, 59.06, 42.39, 28.78;

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}]^+$: 312.0413. Найдено: 312.0409.

5-(4-Метоксибензил)-1-метил-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1*H*, 3*H*, 5*H*)-трион, 2r



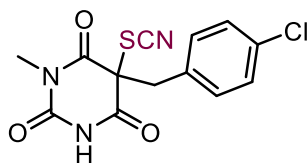
Выход составил 89% (0.89 ммоль, 283.6 мг). Жёлтые кристаллы (т. пл. = 124-125 °C). R_f = 0.46 (ПЭ : ЭА = 2 : 1);

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 8.62 (с, 1H), 7.03 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 6.79 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 3.77 (с, 3H), 3.57 (с, 2H), 3.22 (с, 3H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 166.27, 164.94, 159.95, 147.77, 131.29, 123.69, 114.65, 107.54, 58.90, 55.37, 41.65, 28.86;

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}]^+$: 342.0519. Найдено: 342.0510.

5-(4-Хлорбензил)-1-метил-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1*H*, 3*H*, 5*H*)-трион, 2s



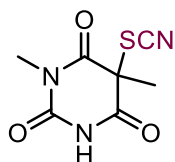
Выход составил 51% (0.51 ммоль, 166.4 мг). Белые кристаллы (т. пл. = 106-107 °C). R_f = 0.16 (ПЭ : ЭА = 5 : 1);

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 9.08 (с, 1H), 7.25 (д, J = 8.7 Гц, 2H), 7.08 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 3.62 (с, 2H), 3.24 (с, 3H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 165.82, 164.66, 147.92, 135.12, 131.62, 130.49, 129.48, 107.16, 58.09, 40.67, 28.91;

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{NaO}_3\text{S}]^+$: 346.0024. Найдено: 346.0023.

1,5-Диметил-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1*H*, 3*H*, 5*H*)-трион, 2t



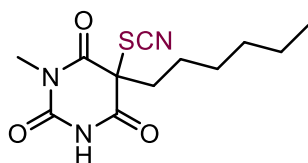
Выход составил 91% (0.91 ммоль, 193.5 мг). Жёлтые кристаллы (т. пл. = 115-116 °C). $R_f = 0.35$ (ПЭ : ЭА = 2 : 1);

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 9.31 (уш. с, 1H), 3.36 (с, 3H), 1.91 (с, 3H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 166.66, 165.62, 148.83, 107.57, 53.36, 29.13, 20.60;

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}]^+$: 236.0100. Найдено: 236.0105.

5-Гексил-1-диметил-5-тиоцианатопиримидин-2,4,6(1H, 3H, 5H)-трион, 2u



Выход составил 18% (0.18 ммоль, 50.9 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.27$ (ПЭ : ЭА = 5 : 1);

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 9.42 (уш. с, 1H), 3.38 (с, 3H), 2.31-2.26 (м, 2H), 1.31 1.19 (м, 8H), 0.85 (т, $J = 6.7$ Гц, 3H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 166.41, 165.28, 148.66, 107.49, 57.50, 35.59, 31.17, 29.03, 28.90, 25.56, 22.42, 14.00;

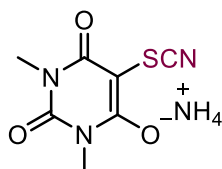
Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}]^+$: 306.0883. Найдено: 306.0878.

Экспериментальная методика для схемы 2.1.5.

Электрохимическое тиоцианирование барбитуровых кислот 1v-1y.

В неразделенную электрохимическую ячейку был помещён стеклоуглеродный анод (4.5 cm^2) и платиновый катод (4.5 cm^2). Электроды были подключены к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор α -незамещённой барбитуровой кислоты **1v**, **1w** (1.0 ммоль, 142.1 или 156.1 мг) в CH_3CN (15 мл) или **1y** (1.0 ммоль, 128.1 мг) в CH_3OH (15 мл) и NH_4SCN (4 экв., 4.0 ммоль, 304.4 мг) подвергали электролизу при постоянном токе $I = 320$ мА ($j_{\text{анода}} = 71$ мА/ cm^2) при температуре 20-25 °C при перемешивании (3 F на моль **1**, 15 мин). По окончании электролиза продукты **2v-2y** были выделены фильтрованием реакционной массы и промывкой получившегося осадка растворителем, использовавшимся для проведения реакции.

1,3-Диметил-2,6-диоксо-5-тиоцианато-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-оат аммония, 2v



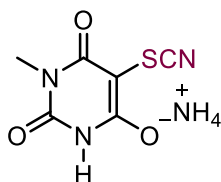
Выход составил 76% (0.76 ммоль, 174.9 мг). Жёлтые кристаллы.

^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ) 7.10 (с, 4H), 3.09 (с, 6H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ) 162.16, 152.44, 115.06, 66.17, 27.72;

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$: Вычислено для $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_3\text{S}]^+$: 212.0135. Найдено: 212.0131.

1-Метил-2,6-диоксо-5-тиоцианато-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-оат аммония, 2w



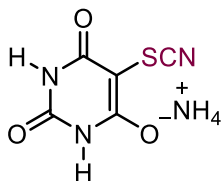
Выход составил 75% (0.75 ммоль, 161.6 мг). Жёлтые кристаллы.

^1H ЯМР (300.13 МГц, DMSO- d_6 , δ) 9.95 (с, 1H), 7.14 (с, 4H), 3.02 (с, 3H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, DMSO- d_6 , δ) 163.54, 162.73, 151.99, 115.13, 65.82, 26.94;

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$: Вычислено для $[\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}]^-$: 197.9979. Найдено: 197.9976.

2,6-Диоксо-5-тиоцианато-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-оат аммония, 2y



Выход составил 72% (0.72 ммоль, 146.1 мг). Белые кристаллы.

^1H ЯМР (300.13 МГц, DMSO- d_6 , δ) 9.75 (с, 2H), 7.15 (с, 4H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, DMSO- d_6 , δ) 164.22, 151.66, 115.19, 65.28;

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$: Вычислено для $[\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}]^-$: 183.9822. Найдено: 183.9824.

Экспериментальная методика для рисунка 2.1.1.

Циклическая вольтамперометрия.

Циклическая вольтамперометрия (ЦВА) была проведена с использованием потенциостата IPC-Pro M производства компании «Эконникс» (погрешность скорости сканирования — 1.0 %; установка потенциала — 0.25 мВ; скорость сканирования — 100 мВ·с⁻¹). Эксперименты выполняли в пятигорлой конической стеклянной электрохимической ячейке объёмом 2 мл, снабжённой водяной рубашкой для термостатирования. Кривые ЦВА регистрировали по трёхэлектродной схеме. Рабочим электродом служил дисковый стеклоглеродный электрод (диаметр — 3 мм). Вспомогательным электродом выступала платиновая проволока. В качестве электрода сравнения использовали электрод Ag/Ag^+ , соединённый с раствором через пористую стеклянную диафрагму. Растворы поддерживали в условиях термостатирования при температуре 25 ± 0.5 °C и деаэрировали путём барботирования аргоном. Электрохимические эксперименты проводили в атмосфере аргона. Перед регистрацией каждой кривой ЦВА рабочий электрод подвергали полировке. В каждом эксперименте использовали 2 мл раствора, а концентрация исследуемого соединения составляла 0.05 М.

Экспериментальная методика для схемы 2.1.6. Исследование влияния pH среды на выход продукта 2a в различных типах ячеек.

Эксперимент в разделённой ячейке (без добавления AsOH):

Разделённая электрохимическая ячейка была оснащена анодом из стеклоглерода (2.25 см²) и катодом в виде платиновой пластины (2.25 см²). Электроды были подключены к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор α -бензил барбитуровой кислоты **1a** (0.5 ммоль, 123.1 мг) и NH_4SCN (4.0 экв., 2.0 ммоль, 152.2 мг) в CH_3CN (7 мл) помещали в анодное отделение; раствор NH_4SCN (4.0 экв., 2.0 ммоль, 152.2 мг) в CH_3CN (7 мл) - в катодное отделение. Электролиз

проводили в условиях постоянного тока ($I = 30$ мА, $j_{\text{анода}} = 13$ мА/см²) при температуре 20-25 °С при перемешивании на магнитной мешалке (количество пропущенного электричества - 3 F на моль **1a**, продолжительность - 80 мин). По окончании электролиза объединённые органические фазы (из анодного и катодного отделений) концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 20-25°С). Продукт **2a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (ПЭ : ЭА от 10 : 1 до 5 : 1).

Эксперимент в разделённой ячейке (4-х кратный избыток АсОН):

Разделенная электрохимическая ячейка была оснащена анодом из стеклоглерода (2.25 см²) и катодом в виде платиновой пластины (2.25 см²). Электроды были подключены к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор α-бензил барбитуровой кислоты **1a** (0.5 ммоль, 123.1 мг), NH₄SCN (4.0 экв., 2.0 ммоль, 152.2 мг) и АсОН (4.0 экв., 2.0 ммоль, 120 мг) в CH₃CN (7 мл) помещали в анодное отделение; раствор NH₄SCN (4.0 экв., 2.0 ммоль, 152.2 мг) в CH₃CN (7 мл) - в катодное отделение. Электролиз проводили в условиях постоянного тока ($I = 30$ мА, $j_{\text{анода}} = 13$ мА/см²) при температуре 20-25 °С при перемешивании на магнитной мешалке (количество пропущенного электричества - 3 F на моль **1a**, продолжительность - 80 мин). По окончании электролиза объединённые органические фазы (из анодного и катодного отделений) концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 20-25°С). Продукт **2a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (ПЭ : ЭА от 10 : 1 до 5 : 1).

Эксперимент в неразделённой ячейке (без добавления АсОН):

В неразделенную электрохимическую ячейку был помещён стеклоглеродный анод (4.5 см²) и платиновый катод (4.5 см²). Электроды были подключены к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор α-бензил барбитуровой кислоты **1a** (1.0 ммоль, 246.3 мг), NH₄SCN (4 экв., 4.0 ммоль, 304.4 мг) в CH₃CN (15 мл) подвергали электролизу при постоянном токе $I = 60$ мА ($j_{\text{анода}} = 13$ мА/см²) при температуре 20-25 °С при перемешивании (3 F на моль **1a**, 80 мин). По окончании электролиза реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 20-25°С). Продукт **2a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (ПЭ : ЭА от 10 : 1 до 5 : 1).

Эксперимент в неразделённой ячейке (4-х кратный избыток АсОН):

В неразделенную электрохимическую ячейку был помещён стеклоглеродный анод (4.5 см²) и платиновый катод (4.5 см²). Электроды были подключены к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор α-бензил барбитуровой кислоты **1a** (1.0 ммоль, 246.3 мг), NH₄SCN (4 экв., 4.0 ммоль, 304.4 мг) и АсОН (4 экв., 4.0 ммоль, 240.2 мг) в CH₃CN (15 мл) подвергали электролизу при постоянном токе $I = 60$ мА ($j_{\text{анода}} = 13$ мА/см²) при температуре 20-25 °С при перемешивании (3 F на моль **1a**, 80 мин). По окончании электролиза реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 20-25°С). Продукт **2a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (ПЭ : ЭА от 10 : 1 до 5 : 1).

Экспериментальная методика для схемы 2.1.7.

Электролиз соли 1a-NH₄ в отсутствие АсОН:

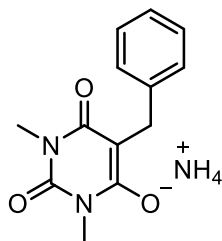
В неразделенную электрохимическую ячейку был помещён стеклоглеродный анод (4.5 см²) и платиновый катод (4.5 см²). Электроды были подключены к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор с аммонийной солью α-бензил барбитуровой кислоты **1a-NH₄** (1.0 ммоль, 263.3 мг) и NH₄SCN (4 экв., 4.0 ммоль, 304.4 мг) в CH₃CN (15 мл) подвергали электролизу при постоянном токе $I = 320$ мА ($j_{\text{анода}} = 71$ мА/см²) при температуре 20-25 °С при перемешивании

(3 F на моль **1a-NH₄**, 15 мин). По окончании электролиза реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 20-25°C). Продукт **2a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (ПЭ : ЭА от 10 : 1 до 5 : 1).

Электролиз соли **1a-NH₄** с пятикратным избытком AcOH:

В неразделенную электрохимическую ячейку был помещён стеклоуглеродный анод (4.5 см²) и платиновый катод (4.5 см²). Электроды были подключены к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор с аммонийной солью α-бензил барбитуровой кислоты **1a-NH₄** (1.0 ммоль, 263.3 мг), NH₄SCN (4 экв., 4.0 ммоль, 304.4 мг) и AcOH (5 экв., 5.0 ммоль, 300 мг) в CH₃CN (15 мл) подвергали электролизу при постоянном токе I = 320 мА (*j*_{анода} = 71 мА/см²) при температуре 20-25 °C при перемешивании (3 F на моль **1a-NH₄**, 15 мин). По окончании электролиза реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 20-25°C). Продукт **2a** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (ПЭ : ЭА от 10 : 1 до 5 : 1).

5-Бензил-1,3-диметил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-оат аммония, **1a-NH₄**



Синтез 5-бензил-1,3-диметил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-оат аммония **1a-NH₄**: в раствор α-бензил барбитуровой кислоты **1a** (1.0 ммоль, 246.3 мг) в CH₃CN (15 мл) барботировали NH₃ при перемешивании при 20-25 °C. После протекания реакции чистый продукт **1a-NH₄** выделяли фильтрованием и осадок промывали CH₃CN (5 мл).

Белый порошок.

¹H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ) 7.21-7.09 (м, 8H), 7.03-6.98 (м, 1H), 3.45 (с, 2H), 3.05 (с, 6H);
¹³C {¹H} ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*₆, δ) 162.26, 152.92, 145.17, 128.26, 127.35, 124.36, 84.96, 30.23, 27.03.

Экспериментальная методика для схемы 2.1.8.

Измерение pH среды в ходе электролиза **1a**.

В неразделенную электрохимическую ячейку был помещён стеклоуглеродный анод (4.5 см²) и платиновый катод (4.5 см²). Электроды были подключены к регулируемому источнику постоянного тока. Раствор α-бензил барбитуровой кислоты **1a** (1.0 ммоль, 246.3 мг), NH₄SCN (4 экв., 4.0 ммоль, 304.4 мг) и AcOH (4 экв., 4.0 ммоль, 240 мг) в CH₃CN (15 мл) подвергали электролизу при постоянном токе I = 320 мА (*j*_{анода} = 71 мА/см²) при температуре 20-25 °C при перемешивании (3 F на моль **1a**, 15 мин). pH реакционной смеси измеряли каждые 90 секунд.

Экспериментальная часть к главе 2.2. Тиоцианирование 1,3-дикетонов и ацетоуксусных эфиров с использованием электрического тока

Исходные α -замещенные β -дикарбонильные соединения **3a-h**, **3i**, **3j-q**, **3s** были получены в соответствии с литературными методиками [307-309]. Уксусная кислота, трифторуксусная кислота, муравьиная кислота, метансульфоная кислота, 2,2,2-трифторэтанол, 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол, NaSCN, NH₄SCN, были приобретены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки. CH₃CN, CH₃OH, петролейный эфир (ПЭ, 40/70) и этилацетат (ЭА) были приобретены из коммерческих источников и перед применением очищались перегонкой стандартными способами.

Электрохимическое оборудование, используемое в работе

Для электросинтеза в качестве электродов использовались пластины из стеклогуглерода и платины Российских коммерческих поставщиков (стеклогуглерод: SU-2000: ТУ 1916-027 27208846-01; марка платины: AISI 304). Перед началом всех электрохимических реакций электроды помещали в 5 М раствор КОН и подвергали электролизу смеси в течение 2 минут при $j = 50$ мА/см². После этого полярность электродов меняли и смесь снова подвергали электролизу в этих же условиях. После электролиза электроды промывали проточной водой, а затем ацетоном. Все вышеперечисленные процедуры помогают очистить электроды от загрязнений, оставшихся после предыдущего электролиза.

Электрохимическое тиоцианирование дикетона **3a** в различных растворителях (Схема 2.2.2).

В неразделённую электрохимическую ячейку помещали β -дикарбонильное соединение **3a** (1.0 ммоль, 190.2 мг), NH₄SCN (5.0 ммоль, 380.5 мг) и растворитель (10 мл). Смесь перемешивали в течение 1-2 минут до получения гомогенного раствора. Вводили платиновые пластинчатые электроды (размером 2 × 1.5 см), располагая их на расстоянии 1.5 см друг от друга, после чего реакционную смесь перемешивали при постоянном токе 80 мА в течение 2 часов.

в случае CH₃SO₃H - Затем добавляли 30 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 15 мл). Объединённую органическую фазу промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3 × 5 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 20-25°C).

в других случаях - Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 40-50 °C). Затем добавляли этилацетат (30 мл), смесь промывали водой (3 × 5 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 20-25°C).

Оптимизация реакционных условий (Таблица 2.2.1.).

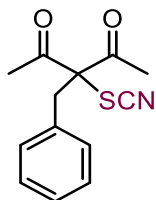
В неразделённую электрохимическую ячейку помещали β -дикарбонильное соединение **3a** (1.0 ммоль, 190.2 мг), NH₄SCN (5.0 ммоль, 380.5 мг) и уксусную кислоту (AcOH, 10 мл). Смесь перемешивали в течение 1-2 минут до получения гомогенного раствора. Вводили платиновые пластинчатые электроды (размером 2 × 1.5 см), располагая их на расстоянии 1.5 см друг от друга, после чего реакционную смесь перемешивали при постоянном токе 80 мА в течение 2 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 40-50 °C). После чего смесь

наносили на хроматографическую колонку с SiO₂, а продукт **4a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂.

Электрохимическое тиоцианирование β-дикарбонильных соединений **3** (Общая методика, Схема 2.2.3.).

В неразделённую электрохимическую ячейку помещали β-дикарбонильное соединение **3** (1.0 ммоль), NH₄SCN (5.0 ммоль, 380.5 мг) и уксусную кислоту (AcOH, 10 мл). Смесь перемешивали в течение 1-2 минут до получения гомогенного раствора. Вводили платиновые пластинчатые электроды (размером 2 × 1.5 см), располагая их на расстоянии 1.5 см друг от друга, после чего реакцию смесь перемешивали при постоянном токе 80 мА в течение 2 часов. Затем добавляли дихлорметан (CH₂Cl₂, 30 мл), осадок фильтровали и промывали дихлорметаном (2 × 5 мл). Объединённую органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 40-50 °С). Продукт **4** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (элюент: смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении от 50:1 до 2:1).

3-Бензил-3-тиоцианатопентан-2,4-дион, **4a**

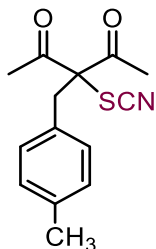


Выход составил 82% (0.82 ммоль, 202.8 мг). Жёлтые кристаллы (т. пл. = 52-53 °С, лит. данные 53-54 °С). R_f = 0.30 (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ) 7.34-7.27 (м, 3H), 7.21-7.14 (м, 2H), 3.64 (с, 2H), 2.38 (с, 6H).

¹³C {¹H} ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ) 198.3, 133.2, 129.9, 128.9, 128.2, 110.4, 83.0, 37.9, 26.7.

3-(4-Метилбензил)-3-тиоцианатопентан-2,4-дион, **4b**



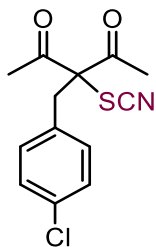
Выход составил 65% (0.65 ммоль, 169.9 мг). Оранжевые кристаллы (т. пл. = 91-93 °С). R_f = 0.17 (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ) 7.11 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 7.05 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 3.60 (с, 2H), 2.37 (с, 6H), 2.32 (с, 3H).

¹³C {¹H} ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ) 198.4, 138.0, 130.1, 129.7, 129.6, 110.5, 83.1, 37.6, 26.8, 21.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺: Вычислено для [C₁₄H₁₅NO₂SNa]⁺: 284.0716. Найдено: 284.0722.

3-(4-Хлорбензил)-3-тиоцианатопентан-2,4-дион, 4с



6 F на моль **3с**, 5.0 экв. NH_4SCN - Выход составил 40% (0.40 ммоль, 112.7 мг).

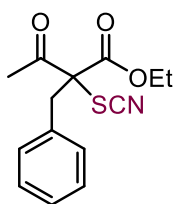
8 F на моль **3с**, 10.0 экв. NH_4SCN - Выход составил 51% (0.51 ммоль, 143.7 мг).

Оранжевое масло. $R_f = 0.55$ (ПЭ : ЭА = 2 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 7.28 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.11 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 3.60 (с, 2H), 2.37 (с, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 198.0, 134.3, 131.7, 131.20, 129.1, 110.2, 82.8, 37.3, 26.7.

Этил 2-бензил-3-оксо-2-тиоцианатобутаноат, 4d



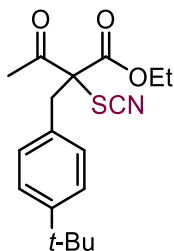
Выход составил 62% (0.62 ммоль, 172.0 мг). Оранжевые кристаллы (т. пл. = 91-93 °C). $R_f = 0.22$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 7.34-7.28 (м, 3H), 7.24-7.18 (м, 2H), 4.40-4.22 (м, 2H), 3.64 (д, $J = 15.1$ Гц, 1H), 3.50 (д, $J = 15.1$ Гц, 1H), 2.39 (с, 3H), 1.31 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 195.7, 166.3, 133.4, 130.1, 128.7, 128.1, 109.9, 73.4, 64.2, 38.6, 25.8, 14.0.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{SNa}]^+$: 300.0665. Найдено: 300.0664.

Этил 2-(4-*трет*-бутил)бензил)-3-оксо-2-тиоцианатобутаноат, 4е



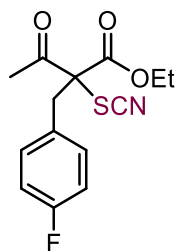
Выход составил 53% (0.53 ммоль, 176.7 мг). Жёлтое масло. $R_f = 0.29$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 7.32 (д, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.13 (д, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.41 – 4.22 (м, 2H), 3.61 (д, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.48 (д, $J = 15.1$ Hz, 1H), 2.39 (с, 6H), 1.34 – 1.27 (м, 3H), 1.30 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 195.9, 166.5, 151.1, 130.3, 129.9, 125.7, 109.9, 73.5, 64.1, 38.3, 34.7, 31.4, 25.9, 14.0.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}]^+$: 351.1737. Найдено: 351.1742.

Этил 2-(4-фторбензил)-3-оксо-2-тиоцианатобутаноат, 4f



Выход составил 68% (0.68 ммоль, 200.0 мг). Жёлтые кристаллы (т. пл. = 82-84 °C). R_f = 0.19 (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

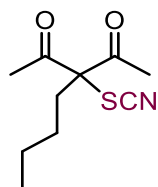
^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 7.23-7.12 (м, 2H), 7.05-6.94 (м, 2H), 4.40-4.22 (м, 2H), 3.61 (д, J = 15.2 Гц, 1H), 3.47 (д, J = 15.2 Гц, 1H), 2.39 (с, 3H), 1.31 (т, J = 7.1 Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 195.4, 166.2, 162.6 (д, J = 247.0 Гц), 131.8 (д, J = 8.1 Гц), 129.2 (д, J = 3.4 Гц), 115.7 (д, J = 21.5 Гц), 109.7, 73.3, 64.3, 37.8, 25.8, 14.0.

^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3 , δ) -113.98 (тт, J = 8.5, 5.3 Гц).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FNO}_3\text{SNa}]^+$: 318.0571. Найдено: 318.0564.

3-Бутил-3-тиоцианатопентан-2,4-дион, 4g



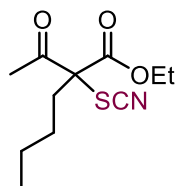
Выход составил 75% (0.75 ммоль, 160.0 мг). Жёлтое масло. R_f = 0.31 (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 2.35-2.23 (м, 8H), 1.51-1.35 (м, 2H), 1.32-1.20 (м, 2H), 0.94 (т, J = 7.3 Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 199.0, 110.2, 82.7, 32.0, 26.1, 22.6, 13.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{SNa}]^+$: 236.0716. Найдено: 236.0725.

Этил 2-ацетил-2-тиоцианатогексаноат, 4h



6 F на моль **3m**, 5.0 экв. NH_4SCN - Выход составил 35% (0.35 ммоль, 85.2 мг).

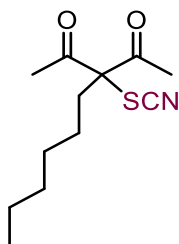
8 F на моль **3m**, 10.0 экв. NH_4SCN - Выход составил 37% (0.37 ммоль, 90.0 мг).

Жёлтое масло. R_f = 0.15 (ПЭ : ЭА = 20 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 4.32 (к, J = 7.1 Гц, 2H), 2.39 – 2.16 (м, 2H), 2.30 (с, 3H), 1.46 – 1.25 (м, 7H), 0.93 (т, J = 7.1 Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 197.1, 166.9, 109.8, 73.5, 63.9, 32.6, 26.2, 25.4, 22.5, 13.8.

3-Гексил-3-тиоцианатопентан-2,4-дион, 4i

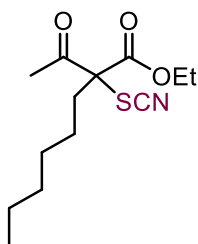


Выход составил 80% (0.80 ммоль, 193.1 мг). Оранжевое масло. $R_f = 0.41$ (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 2.56-2.04 (м, 8H), 1.44-1.20 (м, 8H), 0.88 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 199.1, 110.3, 82.7, 32.2, 31.4, 29.1, 26.1, 23.9, 22.6, 14.0.

Этил 2-ацетил-2-тиоцианатооктаноат, 4j



6 F на моль **3n**, 5.0 экв. NH_4SCN - Выход составил 40% (0.40 ммоль, 108.6 мг).

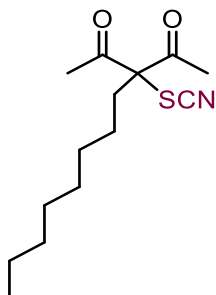
8 F на моль **3n**, 10.0 экв. NH_4SCN - Выход составил 44% (0.44 ммоль, 119.4 мг).

Жёлтое масло. $R_f = 0.18$ (ПЭ : ЭА = 20 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 4.32 (к, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.38-2.16 (м, 5H), 1.41-1.21 (м, 11H), 0.88 (т, $J = 6.9$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 197.1, 166.9, 109.8, 73.6, 63.9, 32.9, 31.4, 29.0, 25.4, 24.0, 22.5, 14.1, 14.0.

3-Октил-3-тиоцианатопентан-2,4-дион, 4k



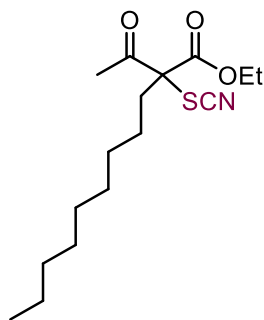
Выход составил 69% (0.69 ммоль, 185.9 мг). Жёлтое масло. $R_f = 0.15$ (ПЭ : ЭА = 20 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 2.34-2.23 (м, 8H), 1.42-1.20 (м, 12H), 0.87 (т, $J = 6.7$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 199.0, 110.3, 82.7, 32.2, 31.8, 29.4, 29.23, 29.17, 26.1, 23.9, 22.7, 14.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}]^+$: 287.1788. Найдено: 287.1782.

Этил 2-ацетил-2-тиоцианатоундеканоат, 4l



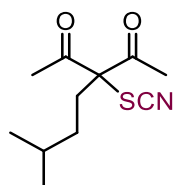
Выход составил 50% (0.50 ммоль, 156.7 мг). Жёлтое масло. $R_f = 0.29$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 4.33 (к, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.42-2.15 (м, 5H), 1.44-1.22 (м, 17H), 0.87 (т, $J = 6.9$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 197.2, 167.0, 109.9, 73.6, 63.9, 33.0, 32.0, 29.5, 29.4, 29.3, 25.5, 24.1, 22.8, 14.2, 14.1.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}]^+$: 331.2050. Найдено: 331.2039.

3-Изопентил-3-тиоцианатопентан-2,4-дион, 4m



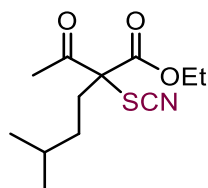
Выход составил 51% (0.51 ммоль, 116.0 мг). Жёлтое масло. $R_f = 0.23$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 2.34-2.23 (м, 8H), 1.71-1.54 (м, 1H), 1.20-1.10 (м, 2H), 0.93 (д, $J = 6.6$ Гц, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 199.0, 110.2, 82.8, 32.8, 30.2, 28.1, 26.1, 22.4.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{SNa}]^+$: 250.0872. Найдено: 250.0879.

Этил 2-ацетил-5-метил-2-тиоцианатогексаноат, 4n



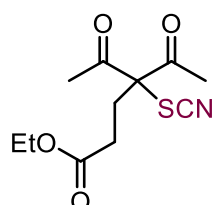
Выход составил 44% (0.44 ммоль, 113.0 мг). Жёлтое масло. $R_f = 0.42$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 4.32 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.38-2.14 (м, 5H), 1.69-1.53 (м, 1H), 1.31 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.27-1.07 (м, 2H), 0.92 (д, $J = 6.7$ Гц, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 197.1, 166.9, 109.8, 73.6, 63.8, 32.8, 30.9, 27.9, 25.4, 22.4, 14.0.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SNa}]^+$: 280.0978. Найдено: 280.0969.

Этил 4-ацетил-5-оксо-4-тиоцианатогексаноат, 4o

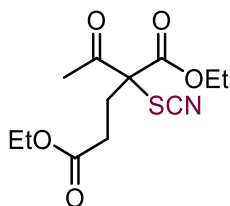


Выход составил 39% (0.39 ммоль, 100.3 мг). Жёлтое масло. $R_f = 0.57$ (ПЭ : ЭА = 2 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 4.12 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.69-2.62 (м, 2H), 2.41-2.33 (м, 2H), 2.32 (с, 6H), 1.24 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 198.5, 171.6, 109.7, 81.9, 61.3, 29.1, 27.3, 26.3, 14.3.

Диэтил 2-ацетил-2-тиоцианатопентадиоат, 4p



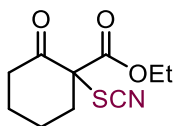
Выход составил 63% (0.63 ммоль, 181.0 мг). Жёлтое масло. $R_f = 0.47$ (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 4.38-4.32 (м, 2H), 4.14 (к, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.74-2.56 (м, 2H), 2.49-2.42 (м, 2H), 2.35 (с, 3H), 1.34 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.26 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 196.5, 171.5, 166.4, 109.3, 72.6, 64.3, 61.2, 29.3, 28.2, 25.5, 14.3, 14.0.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{SNa}]^+$: 310.0720. Найдено: 310.0721.

Этил 2-оксо-1-тиоцианатопирролидин-1-карбоксилат, 4q

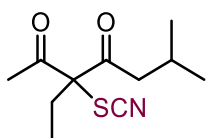


Выход составил 62% (0.62 ммоль, 141.0 мг). Жёлтое масло. $R_f = 0.33$ (ПЭ : ЭА = 20 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 4.35 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.17-3.09 (м, 1H), 2.72-2.45 (м, 2H), 2.21-1.88 (м, 3H), 1.83-1.57 (м, 2H), 1.34 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 201.1, 166.4, 109.9, 68.5, 63.6, 40.3, 38.3, 26.9, 23.4, 14.0.

3-Этил-6-метил-3-тиоцианатопентан-2,4-дион, 4r



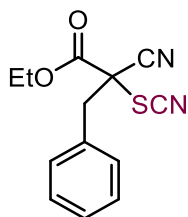
Выход составил 37% (0.37 ммоль, 84.1 мг). Жёлтое масло. $R_f = 0.18$ (ПЭ : ЭА = 20 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 2.57-2.45 (м, 1H), 2.42-2.31 (м, 2.5H), 2.27 (с, 3H), 2.29-2.12 (м, 1.5H), 1.00-0.87 (м, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 200.6, 199.2, 110.4, 83.8, 47.3, 26.2, 25.6, 24.1, 22.4, 22.3, 8.3.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}]^+$: 228.1053. Найдено: 228.1061.

Этил 2-циано-3-фенил-2-тиоцианатопропаноат, 4s



Выход составил 53% (0.53 ммоль, 138.0 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.35$ (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 7.42 – 7.27 (м, 5H), 4.42 – 4.24 (м, 2H), 3.60 (д, $J = 13.9$ Гц, 1H), 3.52 (д, $J = 13.8$ Гц, 1H), 1.30 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 163.12, 131.18, 130.24, 129.30, 129.19, 114.23, 107.16, 65.50, 53.76, 42.96, 13.90.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{K}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{SK}]^+$: 299.0251. Найдено: 299.0251.

Экспериментальная методика для рисунка 2.2.1.

Циклическая вольтамперометрия.

Циклическая вольтамперометрия (ЦВА) была проведена с использованием потенциостата IPC-Pro M производства компании «Эконникс» (погрешность скорости сканирования — 1.0 %; установка потенциала — 0.25 мВ; скорость сканирования — 100 мВ·с⁻¹). Эксперименты выполняли в пятигорлой конической стеклянной электрохимической ячейке объёмом 2 мл, снабжённой водяной рубашкой для термостатирования. Кривые ЦВА регистрировали по трёхэлектродной схеме. Рабочим электродом служил дисковый стеклоуглеродный электрод (диаметр — 3 мм). Вспомогательным электродом выступала платиновая проволока. В качестве электрода сравнения использовали электрод Ag/Ag^+ , соединённый с раствором через пористую стеклянную диафрагму. Растворы поддерживали в условиях термостатирования при температуре 25 ± 0.5 °С и деаэрировали путём барботирования аргоном. Электрохимические эксперименты проводили в атмосфере аргона. Перед регистрацией каждой кривой ЦВА рабочий электрод подвергали полировке. В каждом эксперименте использовали 2 мл раствора, а концентрация исследуемого соединения составляла 0.05 М.

Контрольные эксперименты (Схема 2.2.4, а).

Неразделённая ячейка: В неразделённую электрохимическую ячейку помещали β -дикарбонильное соединение **3a** (1.0 ммоль, 190.2 мг), NH_4SCN (5.0 ммоль, 380.5 мг) и уксусную кислоту (AcOH , 10 мл). Смесь перемешивали в течение 1-2 минут до получения гомогенного раствора. Вводили платиновые пластинчатые электроды (размером 2×1.5 см), располагая их на расстоянии 1.5 см друг от друга, после чего реакционную смесь перемешивали при температуре 40 °С и постоянном токе 10 мА в течение 16 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 40-50 °С). После этого реакционную смесь наносили на хроматографическую колонку с SiO_2 , а продукт **4a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент: смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении от 50:1 до 2:1).

Разделённая ячейка: Разделённую электрохимическую ячейку оснащали платиновым пластинчатым анодом (2×1.5 см) и платиновым пластинчатым катодом (2×1.5 см) и подключали к регулируемому источнику постоянного тока. В анодное отделение помещали раствор β -дикарбонильного соединения **3a** (1 ммоль, 190.2 мг) и NH_4SCN (5.0 ммоль, 380.5 мг) в уксусной кислоте (AcOH , 10 мл); в катодное отделение - раствор NH_4SCN (5.0 ммоль, 380.5 мг) в уксусной кислоте (AcOH , 10 мл). После проводили электролиз в условиях постоянного тока ($I = 10$ мА; плотность тока - 3.0-3.5 мА/см²) при температуре 40 °С и перемешивании (количество электричества - 6 F на моль **3a**). Объединённые органические фазы (из анодного и катодного отделений) концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 20-25 °С). После этого реакционную смесь наносили на хроматографическую колонку с SiO_2 , а продукт **4a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент: смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении от 50:1 до 2:1).

Контрольные эксперименты (Схема 2.2.4, б).

В подходящий растворитель (5 мл) при перемешивании добавляли KSCN (5.0 ммоль, 485.9 мг). После растворения соли добавляли Br₂ (2.5 ммоль, 399.5 мг, 128.8 мкл) и перемешивали смесь в течение 10 минут при температуре 20-25 °С. К жёлтой реакционной смеси добавляли раствор β-дикарбонильного соединения **3a** (1 ммоль, 190.2 мг) в соответствующем растворителе (5 мл). В экспериментах 4-6 дополнительно вводили AcONH₄ (5.0 ммоль, 385.4 мг). Полученную реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 часов. Затем органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 40-50 °С). После этого реакционную смесь наносили на хроматографическую колонку с SiO₂, а продукт **4a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (элюент: смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении от 50:1 до 2:1).

Экспериментальная часть 2.3. Электрохимический синтез изоксазолинов

Исходные альдоксимы **5a-5f** и ацилированный аддукт Мориты-Бэйлиса-Хиллмана **6e** были получены в соответствии с литературными методиками [310, 311]. Уксусная кислота, йодбензол, *n*-Bu₄NClO₄, *n*-Bu₄NBF₄, Этил Акрилат, Метил Метакрилат, Акрилонитрил и N-Фенилмалеимид были приобретены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки. CH₃CN, EtOH, ТГФ, петролейный эфир (ПЭ, 40/70) этилацетат (ЭА) были приобретены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки.

Оптимизация реакционных условий (Таблица 2.3.1).

В электрохимическую ячейку производства ИКА объёмом 20 мл без предварительных операций по предотвращению попадания влаги и воздуха помещали альдоксим **5a** (1.0 ммоль, 155.58 мг), электролит (1 экв., 1 ммоль) и растворитель (15 мл). К полученной смеси добавляли необходимое количество йодбензола (0.5 или 1.5 экв., 100.01 или 306.02 мг) и ледяной уксусной кислоты (0.5 или 1.5 экв., 30.03 или 90.08 мг). Затем добавляли этилакрилат **6a** в необходимом объёме (3.0 или 6.0 экв., 319 или 638 мкл) и перемешивали смесь в течение 2 минут до получения однородного раствора. Помещали электродные пластины ИКА (2 × 0.8 см) на расстоянии 1.5 см друг от друга и реакционную смесь перемешивали при постоянном токе. По завершении реакции, контроль за ходом которой осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 40-50 °С). К концентрату реакционной смеси добавляли 1 мл CCl₄, полученный раствор переносили на хроматографическую колонку с SiO₂ и выделяли продукт **7aa** методом колоночной хроматографии на SiO₂ (ПЭ : ЭА от 10 : 1 до 1 : 1).

Экспериментальная методика для рисунка 2.3.1.

Циклическая вольтамперометрия.

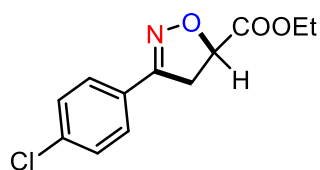
Циклическая вольтамперометрия (ЦВА) была проведена с использованием потенциостата IPC-Pro M производства компании «Эконникс» (погрешность скорости сканирования — 1.0 %; установка потенциала — 0.25 мВ; скорость сканирования — 100 мВ·с⁻¹). Эксперименты выполняли в пятигорлой конической стеклянной электрохимической ячейке объёмом 2 мл, снабжённой водяной рубашкой для термостатирования. Кривые ЦВА регистрировали по трёхэлектродной схеме. Рабочим электродом служил дисковый стеклоглеродный электрод (диаметр — 3 мм). Вспомогательным электродом выступала платиновая проволока. В качестве электрода сравнения использовали электрод Ag/Ag⁺, соединённый с раствором через пористую

стеклянную диафрагму. Растворы поддерживали в условиях термостатирования при температуре 25 ± 0.5 °С и деаэрировали путём барботирования аргоном. Электрохимические эксперименты проводили в атмосфере аргона. Перед регистрацией каждой кривой ЦВА рабочий электрод подвергали полировке. В каждом эксперименте использовали 2 мл раствора, а концентрация исследуемого соединения составляла 0.05 М.

Электрохимический синтез изоксазолинов 7 (Общая методика, Схема 2.3.2).

В электрохимическую ячейку производства ИКА объёмом 20 мл без предварительных операций по предотвращению попадания влаги и воздуха помещали альдоксим **5a** (1.0 ммоль, 155.58 мг), $n\text{-Bu}_4\text{NClO}_4$ (1 экв., 1 ммоль, 341.9 мг) и MeCN (15 мл). К полученной смеси добавляли йодбензол (1.5 экв., 306.02 мг) и ледяную уксусную кислоту (1.5 экв., 90.08 мг). Затем добавляли алкен **6a** (3.0 экв., 3.0 ммоль; по объёму, если жидкость) и перемешивали смесь в течение 2 минут до получения однородного раствора. Помещали электродные пластины ИКА (2×0.8 см) на расстоянии 1.5 см друг от друга и реакционную смесь перемешивали при постоянном токе в 100 мА в течение 41 минуты. По завершении реакции, контроль за ходом которой осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 40-50 °С). К концентрату реакционной смеси добавляли 1 мл CCl_4 , полученный раствор переносили на хроматографическую колонку с SiO_2 и выделяли продукт **7aa** методом колоночной хроматографии на SiO_2 (ПЭ : ЭА от 10:1 до 1:1).

Этил 3-(4-хлорфенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат, **7aa**

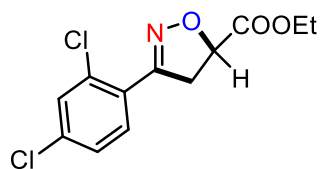


Выход составил 48% (0.48 ммоль, 121.8 мг). Бесцветные кристаллы (т. пл. = 65-67 °С, лит. данные 66 °С). $R_f = 0.34$ (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 7.49 (дд, $J = 68.3, 8.6$ Гц, 4H), 5.17 (дд, $J = 10.7, 7.7$ Гц, 1H), 4.27 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.79-3.42 (м, 2H), 1.32 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 170.13, 155.24, 136.66, 129.22, 128.29, 127.25, 78.45, 62.23, 38.76, 14.24.

Этил 3-(2,4-дихлорфенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат, **7ba**

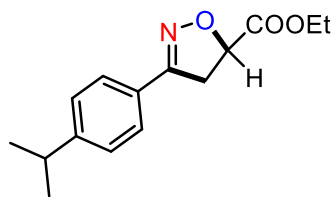


Выход составил 40% (0.40 ммоль, 115.3 мг). Оранжевые кристаллы (т. пл. = 55-58 °С, лит. данные 56-58 °С). $R_f = 0.36$ (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 7.62 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.43 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.27 (дд, $J = 8.4, 2.1$ Гц, 1H), 5.17 (дд, $J = 10.5, 7.7$ Гц, 1H), 4.27 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.91-3.57 (м, 2H), 1.31 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 169.93, 155.20, 136.79, 133.65, 131.65, 130.56, 127.61, 126.73, 78.86, 62.14, 40.96, 14.20.

Этил 3-(4-изопропилфенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат, 7са

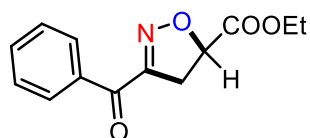


Выход составил 20% (0.20 ммоль, 52.3 мг). Жёлтое масло. $R_f = 0.31$ (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 7.61 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.27 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 5.14 (дд, $J = 10.3$, 8.0 Гц, 1H), 4.31-4.21 (м, 2H), 3.71-3.52 (м, 2H), 2.93 (гепт, $J = 6.9$ Гц, 1H), 1.31 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.25 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 170.45, 156.04, 151.81, 127.14, 126.99, 126.21, 78.06, 62.08, 39.14, 34.20, 23.87, 14.23.

Этил 3-бензоил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат, 7da



Выход составил 25% (0.25 ммоль, 61.8 мг). Жёлтое масло. $R_f = 0.51$ (ПЭ : ЭА = 2 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 8.25-8.18 (м, 2H), 7.66-7.57 (м, 1H), 7.52-7.43 (м, 2H), 5.18 (дд, $J = 10.8$, 8.5 Гц, 1H), 4.29 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.74-3.57 (м, 2H), 1.33 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 185.61, 169.27, 156.99, 135.57, 134.06, 130.55, 128.62, 79.13, 62.38, 38.64, 14.23.

Этил 3-изобутил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат, 7ea



Выход составил 29% (0.29 ммоль, 57.8 мг). Жёлтое масло. $R_f = 0.32$ (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 4.91 (т, $J = 8.8$ Гц, 1H), 4.19 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.15 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 2.21 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.88 (гепт, $J = 13.6$, 6.6 Гц, 1H), 1.26 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.92 (дд, $J = 6.6$, 5.2 Гц, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 170.77, 157.95, 77.78, 61.99, 41.37, 36.19, 26.52, 22.71, 22.44, 14.30.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_3]^+$: 200.1281. Найдено: 200.1281.

Этил 3-неопентил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат, 7fa



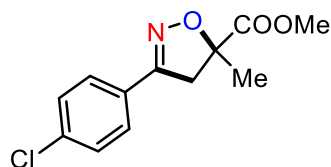
Выход составил 34% (0.34 ммоль, 72.5 мг). Жёлтое масло. $R_f = 0.36$ (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 4.90 (дд, $J = 9.5$, 7.9 Гц, 1H), 4.19 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.24-3.18 (м, 2H), 2.24 (дд, $J = 13.8$ Гц, 2H), 1.25 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.96 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 170.71, 156.91, 77.73, 61.91, 43.23, 40.72, 31.47, 29.94, 14.25.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3]^+$: 231.1703. Найдено: 231.1701.

Метил 3-(4-хлорфенил)-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат, 7ab



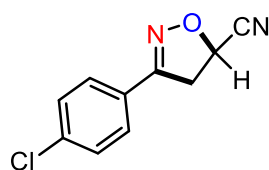
Выход составил 22% (0.22 ммоль, 55.8 мг). Коричневое масло. $R_f = 0.62$ (ПЭ : ЭА = 2 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 7.46 (дд, $J = 64.8, 8.6$ Гц, 4H), 3.85 (д, $J = 17.0$ Гц, 1H), 3.79 (с, 3H), 3.18 (д, $J = 17.0$ Гц, 1H), 1.70 (с, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 172.52, 155.51, 136.40, 129.10, 128.06, 127.57, 86.52, 53.15, 44.64, 23.68.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3\text{Na}]^+$: 276.0398. Найдено: 276.0402.

3-(4-хлорфенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбонитрил, 7ac

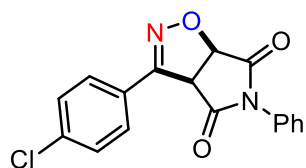


Выход составил 21% (0.21 ммоль, 43.4 мг). Оранжевые кристаллы, (т. пл. = 115-116 °С, лит. данные 110-112 °С). $R_f = 0.47$ (ПЭ : ЭА = 2 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 7.61 – 7.39 (м, 4H), 5.38 (дд, $J = 10.4, 6.6$ Гц, 1H), 3.81-3.63 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 155.53, 137.49, 129.47, 128.41, 125.97, 117.02, 66.83, 41.07.

3-(4-хлорфенил)-5-фенил-3a,6a-дигидро-4H-пироло[3,4-d]изоксазол-4,6(5H)-дион, 7ad

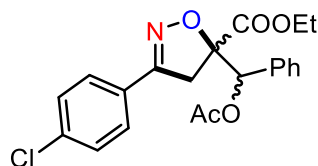


Выход составил 20% (0.20 ммоль, 65.3 мг). Белые кристаллы (т. пл. = 182-184 °С, лит. данные 179-181 °С). $R_f = 0.52$ (ПЭ : ЭА = 2 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 7.78 (дд, $J = 112.0, 8.7$ Гц, 4H), 7.53 – 7.42 (м, 3H), 7.32 – 7.25 (м, 2H), 5.59 (дд, $J = 107.9, 9.7$ Гц, 4H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 171.93, 170.95, 152.72, 135.56, 131.60, 129.64, 129.03, 128.84, 126.95, 126.08, 81.55, 55.15.

Этил 5-(ацетокси(фенил)метил)-3-(4-хлорфенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат, 7ae



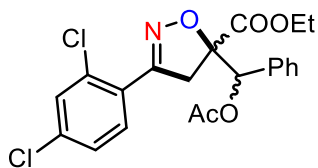
Выход составил 20% (0.2 ммоль, 80.4 мг). Бледно-жёлтые кристаллы (т. пл. = 104-106 °С). $R_f = 0.61$ (ПЭ : ЭА = 2 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 7.54-7.29 (м, 9H), 6.39 (с, 0.19H) + 6.37 (с, 0.80H) (общее 1H), 4.24 (к, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.90-3.37 (м, 2H), 2.09 (с, 0.58H) + 2.08 (с, 2.41H) (общее 3H), 1.30 (т, $J = 7.1$ Гц, 2.46H), 1.23 (т, $J = 7.1$ Гц, 0.57H) (общее 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 169.41, 155.27, 136.62, 134.30, 129.34, 129.14, 128.73, 128.40, 128.15, 128.11, 127.72, 127.17, 91.35, 75.64, 74.88, 62.73, 39.48, 21.04, 14.16.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M + NH_4]^+$: Вычислено для $[C_{21}H_{24}ClN_2O_5]^+$: 419.1368. Найдено: 419.1364.

Этил 5-(ацетокси(фенил)метил)-3-(2,4-дихлорофенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат, 7be



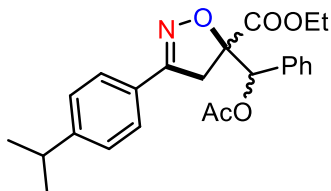
Выход составил 20% (0.20 ммоль, 87.3 мг). Бледно-жёлтое масло. R_f = 0.34 (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ) 7.47 (дд, J = 6.7, 2.9 Гц, 2H), 7.41-7.27 (м, 5H), 7.21 (дд, J = 8.4, 2.0 Гц, 1H), 6.31 (с, 1H), 4.33-4.24 (м, 2H), 3.91-3.62 (дд, 2H), 2.11 (с, 1H), 1.32 (т, J = 7.1 Гц, 3H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ) 169.40, 169.23, 155.08, 136.79, 134.15, 133.52, 131.53, 130.38, 129.33, 128.69, 128.39, 127.52, 126.70, 91.58, 76.01, 62.71, 42.15, 21.04, 14.19.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M + NH_4]^+$: Вычислено для $[C_{21}H_{23}Cl_2N_2O_5]^+$: 453.0979. Найдено: 453.0972.

Этил 5-(ацетокси(фенил)метил)-3-(4-изопропилфенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат, 7ce



Выход составил 25% (0.25 ммоль, 102.4 мг). Бледно-жёлтое масло. R_f = 0.31 (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ) 7.50-7.16 (м, 9H), 6.40 (с, 1H), 4.31-4.10 (м, 2H), 3.66 (дд, J = 120.7, 17.4 Гц, 2H), 2.90 (гепт, J = 6.8 Гц, 1H), 2.09 (с, 3H), 1.24-1.12 (м, 9H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ) 169.74, 169.36, 156.39, 151.72, 134.65, 128.90, 128.36, 127.80, 126.90, 90.03, 74.99, 62.48, 40.19, 34.16, 23.83, 20.96, 14.07.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M + NH_4]^+$: Вычислено для $[C_{24}H_{31}N_2O_5]^+$: 427.2227. Найдено: 427.2221.

Экспериментальная часть 2.4. Тандемный процесс конденсации Кнёвенагеля и электрохимического восстановления C=C связи

Исходные нитрилы **8** и кетоны **9** были приобретены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки. EtOH, CH₃CN, ТГФ, петролейный эфир (ПЭ, 40/70) этилацетат (ЭА) были приобретены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки.

Оптимизация реакционных условий (Таблица 2.4.1).

В неразделённую электрохимическую ячейку производства ИКА объёмом 20 мл без предварительных операций по предотвращению попадания влаги и воздуха помещали циклогексанон **9b** (2.0 ммоль или 4.0 ммоль, 196.3 мг или 392.6 мг) и растворитель (10 мл). Затем добавляли этил цианоацетат **8a** (2.0 ммоль или 4.0 ммоль, 226.3 мг или 452.5 мг). Электролит (10.0 ммоль или 5.0 ммоль) взвешивали в чаше для взвешивания и вносили в раствор одной порцией, после чего сразу устанавливали стеклоуглеродные электроды (8 × 18 мм) и подавали постоянный ток. Электролиз смеси проводили в условиях постоянного тока при температуре 30-70 °С при перемешивании.

По завершении электролиза реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 40-50 °С). К концентрату реакционной смеси добавляли EtOAc (25 мл) и H₂O (25 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (25 мл), а затем насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 30-40 °С). Полученную неочищенную смесь анализировали методом ЯМР с использованием 1,4-динитробензола в качестве внутреннего стандарта.

Опыт 2: целевой продукт **10ab** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (соотношение ПЭ : ЭА - от 20 : 1 до 2 : 1).

Экспериментальная методика для таблицы 2.4.2.

В неразделённую электрохимическую ячейку производства ИКА объёмом 20 мл без предварительных операций по предотвращению попадания влаги и воздуха помещали циклогексанон **9b** (2.0 ммоль, 196.3 мг) и этанол с содержанием воды 5 % по массе (10 мл). Затем добавляли этил цианоацетат **8a** (4.0 ммоль, 452.5 мг). Ацетат аммония (NH₄OAc, 10.0 ммоль) взвешивали в чаше для взвешивания и вносили в раствор одной порцией, после чего сразу устанавливали крышку ИКА, снабжённую соответствующим анодом (8 × 18 мм) и катодом (8 × 18 мм), и подавали постоянный ток. Электролиз смеси проводили в условиях постоянного тока при температуре 50 °С при перемешивании в течение 128 мин при силе тока $I = 100$ мА ($j_{\text{катода}} = 70$ мА/см²).

По завершении электролиза реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 40-50 °С). К концентрату реакционной смеси добавляли EtOAc (25 мл) и H₂O (25 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (25 мл), а затем насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 30-40 °С). Полученную неочищенную смесь анализировали методом ЯМР с использованием 1,4-динитробензола в качестве внутреннего стандарта.

В случае опыта 6 после завершения электролиза реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около $\sim 50\text{ }^{\circ}\text{C}$). К реакционной смеси добавляли EtOAc (25 мл) и 1 N раствор HCl (25 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (25 мл), а затем насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около $30\text{-}40\text{ }^{\circ}\text{C}$). Полученную неочищенную смесь анализировали методом ЯМР с использованием 1,4-динитробензола в качестве внутреннего стандарта.

Экспериментальная методика для схемы 2.4.4, а.

В неразделённую электрохимическую ячейку производства ИКА объёмом 20 мл без предварительных операций по предотвращению попадания влаги и воздуха помещали этил 2-циано-2-циклогексиденацетат **11ab** (2.0 ммоль, 386.6 мг) и этанол с содержанием воды 5 % по массе (10 мл). Ацетат аммония (NH_4OAc , 10.0 ммоль) взвешивали в чаше для взвешивания и вносили в раствор одной порцией, после чего сразу устанавливали электроды ($8 \times 18\text{ мм}$) и подавали постоянный ток. Электролиз смеси проводили в условиях постоянного тока при температуре $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ при перемешивании в течение 128 мин при силе тока $I = 100\text{ мА}$ ($j_{\text{катода}} = 70\text{ мА/см}^2$).

По завершении электролиза реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около $\sim 50\text{ }^{\circ}\text{C}$). К концентрату реакционной смеси добавляли EtOAc (25 мл) и H_2O (25 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (25 мл), а затем насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около $30\text{-}40\text{ }^{\circ}\text{C}$). Продукты выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (соотношение ПЭ : ЭА - от 20 : 1 до 2 : 1).

Экспериментальная методика для схемы 2.4.4, б.

Первые два эксперимента: В неразделённую электрохимическую ячейку производства ИКА объёмом 20 мл без предварительных операций по предотвращению попадания влаги и воздуха помещали циклогексанон **9b** (2.0 ммоль, 196.3 мг) и этанол с содержанием воды 5 % по массе (10 мл). Затем добавляли этил цианоацетат **8a** (4.0 ммоль, 452.5 мг) и этил 2-циано-2-циклогексиденацетат **11ab** (0-2 ммоль, 0-386.6 мг). Ацетат аммония (NH_4OAc , 10.0 ммоль) взвешивали в чаше для взвешивания и вносили в раствор одной порцией, после чего сразу устанавливали крышку ИКА, снабжённую стеклоглеродными электродами ($8 \times 18\text{ мм}$), и подавали постоянный ток. Электролиз смеси проводили в условиях постоянного тока при температуре $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ при перемешивании в течение 128 мин при силе тока $I = 100\text{ мА}$ ($j_{\text{катода}} = 70\text{ мА/см}^2$).

По завершении электролиза реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около $\sim 50\text{ }^{\circ}\text{C}$). К концентрату реакционной смеси добавляли EtOAc (25 мл) и H_2O (25 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (25 мл), а затем насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около $30\text{-}40\text{ }^{\circ}\text{C}$). Полученную неочищенную смесь анализировали методом ЯМР с использованием 1,4-динитробензола в качестве внутреннего стандарта.

Третий эксперимент: В неразделённую электрохимическую ячейку производства ИКА объёмом 20 мл без предварительных операций по предотвращению попадания влаги и воздуха

помещали этил 2-циано-2-циклогексиденацетат **11ab** (2.0 ммоль, 386.6 мг) и этанол с содержанием воды 5 % по массе (10 мл). Ацетат аммония (NH_4OAc , 10.0 ммоль) взвешивали в чаше для взвешивания и вносили в раствор одной порцией, после чего сразу устанавливали электроды (8×18 мм) и подавали постоянный ток. Электролиз смеси проводили в условиях постоянного тока при температуре 50 °C при перемешивании в течение 128 мин при силе тока $I = 100$ мА ($j_{\text{катода}} = 70$ мА/см²).

По завершении электролиза реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около ~ 50 °C). К концентрату реакционной смеси добавляли EtOAc (25 мл) и H₂O (25 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (25 мл), а затем насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 30-40 °C). Полученную неочищенную смесь анализировали методом ЯМР с использованием 1,4-динитробензола в качестве внутреннего стандарта.

Контрольные эксперименты (Схема 2.4.5, а).

Эксперимент в катодной области: Разделённую электрохимическую ячейку Н-типа оснащали стеклоглеродным пластинчатым анодом (8×18 мм) и стеклоглеродным пластинчатым катодом (8×18 мм), после чего подключали к регулируемому источнику постоянного тока. В катодное отделение ячейки без предварительных операций по предотвращению попадания влаги и воздуха помещали этил 2-циано-2-циклогексиденацетат **11ab** (1.0 ммоль, 193.3 мг) и этанол с содержанием воды 5 % по массе (5 мл). Ацетат аммония (NH_4OAc) взвешивали в чаше для взвешивания и добавляли в растворы катодного и анодного отделений (по 5.0 ммоль в каждое), после чего сразу устанавливали электроды и подавали постоянный ток. Электролиз в обоих отделениях проводили в условиях постоянного тока при силе тока $I = 20$ мА, температуре 50 °C и перемешивании (количество пропущенного заряда - 4 Ф на моль **11ab**).

По завершении электролиза реакционную смесь из катодного отделения концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около ~ 50 °C). К концентрату реакционной смеси добавляли EtOAc (25 мл) и H₂O (25 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (25 мл), а затем насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 30-40 °C). Полученную неочищенную смесь анализировали методом ЯМР с использованием 1,4-динитробензола в качестве внутреннего стандарта.

Эксперимент в анодной области: Разделённую электрохимическую ячейку Н-типа оснащали стеклоглеродным пластинчатым анодом (8×18 мм) и стеклоглеродным пластинчатым катодом (8×18 мм), после чего подключали к регулируемому источнику постоянного тока. В анодное отделение ячейки без предварительных операций по предотвращению попадания влаги и воздуха помещали этил 2-циано-2-циклогексиденацетат **11ab** (1.0 ммоль, 193.3 мг) и этанол с содержанием воды 5 % по массе (5 мл). Ацетат аммония (NH_4OAc) взвешивали в чаше для взвешивания и добавляли в растворы катодного и анодного отделений (по 5.0 ммоль в каждое), после чего сразу устанавливали электроды и подавали постоянный ток. Электролиз в обоих отделениях проводили в условиях постоянного тока при силе тока $I = 20$ мА, температуре 50 °C и перемешивании (количество пропущенного заряда - 4 Ф на моль **11ab**).

По завершении электролиза реакционную смесь из анодного отделения концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около $\sim 50\text{ }^{\circ}\text{C}$). К концентрату реакционной смеси добавляли EtOAc (25 мл) и H_2O (25 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (25 мл), а затем насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около $30\text{--}40\text{ }^{\circ}\text{C}$). Полученную неочищенную смесь анализировали методом ЯМР с использованием 1,4-динитробензола в качестве внутреннего стандарта.

Контрольные эксперименты (Схема 2.4.5, б).

Эксперимент в катодной области: Разделённую электрохимическую ячейку Н-типа оснащали стеклоуглеродным пластинчатым анодом ($8 \times 18\text{ мм}$) и стеклоуглеродным пластинчатым катодом ($8 \times 18\text{ мм}$), после чего подключали к регулируемым источнику постоянного тока. В катодное отделение ячейки без предварительных операций по предотвращению попадания влаги и воздуха помещали циклогексанон **9b** (1.0 ммоль, 98.15 мг) и этанол с содержанием воды 5 % по массе (5 мл). Затем добавляли этил цианоацетат **8a** (2.0 ммоль, 226.23 мг). Ацетат аммония (NH_4OAc) взвешивали в чаше для взвешивания и добавляли в растворы катодного и анодного отделений (по 5.0 ммоль в каждое), после чего сразу устанавливали электроды и подавали постоянный ток. Электролиз в обоих отделениях проводили в условиях постоянного тока при силе тока $I = 20\text{ мА}$, температуре $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивании (количество пропущенного заряда - 4 Ф на моль **9b**).

По завершении электролиза реакционную смесь из катодного отделения концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около $\sim 50\text{ }^{\circ}\text{C}$). К концентрату реакционной смеси добавляли EtOAc (25 мл) и H_2O (25 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (25 мл), а затем насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около $30\text{--}40\text{ }^{\circ}\text{C}$). Полученную неочищенную смесь анализировали методом ЯМР с использованием 1,4-динитробензола в качестве внутреннего стандарта.

Эксперимент в анодной области: Разделённую электрохимическую ячейку Н-типа оснащали стеклоуглеродным пластинчатым анодом ($8 \times 18\text{ мм}$) и стеклоуглеродным пластинчатым катодом ($8 \times 18\text{ мм}$), после чего подключали к регулируемым источнику постоянного тока. В анодное отделение ячейки без предварительных операций по предотвращению попадания влаги и воздуха помещали циклогексанон **9b** (1.0 ммоль, 98.15 мг) и этанол с содержанием воды 5 % по массе (5 мл). Затем добавляли этил цианоацетат **8a** (2.0 ммоль, 226.23 мг). Ацетат аммония (NH_4OAc) взвешивали в чаше для взвешивания и добавляли в растворы катодного и анодного отделений (по 5.0 ммоль в каждое), после чего сразу устанавливали электроды и подавали постоянный ток. Электролиз в обоих отделениях проводили в условиях постоянного тока при силе тока $I = 20\text{ мА}$, температуре $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивании (количество пропущенного заряда - 4 Ф на моль **9b**).

По завершении электролиза реакционную смесь из анодного отделения концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около $\sim 50\text{ }^{\circ}\text{C}$). К концентрату реакционной смеси добавляли EtOAc (25 мл) и H_2O (25 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (25 мл), а затем насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм.

рт. ст.), (температура ванны около 30-40 °С). Полученную неочищенную смесь анализировали методом ЯМР с использованием 1,4-динитробензола в качестве внутреннего стандарта.

Контрольные эксперименты (Схема 2.4.5, в).

В неразделённую электрохимическую ячейку производства ИКА объёмом 20 мл без предварительных операций по предотвращению попадания влаги и воздуха помещали этил 2-циано-2-циклогексилацетат **10ab** (2.0 ммоль, 390.5 мг) и этанол с содержанием воды 5 % по массе (10 мл). Ацетат аммония (NH₄OAc, 10.0 ммоль) взвешивали в чаше для взвешивания и вносили в раствор одной порцией, после чего сразу устанавливали электроды (8 × 18 мм) и подавали постоянный ток. Электролиз смеси проводили в условиях постоянного тока при температуре 50 °С при перемешивании в течение 128 мин при силе тока $I = 100$ мА ($j_{\text{катода}} = 70$ мА/см²).

По завершении электролиза реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около ~ 50 °С). К концентрату реакционной смеси добавляли EtOAc (25 мл) и H₂O (25 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (25 мл), а затем насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 30-40 °С). Полученную неочищенную смесь анализировали методом ЯМР с использованием 1,4-динитробензола в качестве внутреннего стандарта.

Экспериментальная методика для рисунка 2.4.1 и 2.4.2.

Циклическая вольтамперометрия.

Циклическая вольтамперометрия (ЦВА) была проведена с использованием потенциостата IPC-Pro M производства компании «Эконникс» (погрешность скорости сканирования — 1.0 %; установка потенциала — 0.25 мВ; скорость сканирования — 100 мВ·с⁻¹). Эксперименты выполняли в пятигорлой конической стеклянной электрохимической ячейке объёмом 2 мл, снабжённой водяной рубашкой для термостатирования. Кривые ЦВА регистрировали по трёхэлектродной схеме. Рабочим электродом служил дисковый стеклоуглеродный электрод (диаметр — 3 мм). Вспомогательным электродом выступала платиновая проволока. В качестве электрода сравнения использовали электрод Ag/Ag⁺, соединённый с раствором через пористую стеклянную диафрагму. Растворы поддерживали в условиях термостатирования при температуре 25 ± 0.5 °С и деаэрировали путём барботирования аргоном. Электрохимические эксперименты проводили в атмосфере аргона. Перед регистрацией каждой кривой ЦВА рабочий электрод подвергали полировке. В каждом эксперименте использовали 2 мл раствора, а концентрация исследуемого соединения составляла 0.05 М.

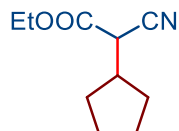
Электрохимический синтез нитрилов **10** (Общая методика, Схема 2.4.6).

В неразделённую электрохимическую ячейку производства ИКА объёмом 20 мл без предварительных операций по предотвращению попадания влаги и воздуха помещали кетон **9a-q** (2.0 ммоль) и этанол с содержанием воды 5 % по массе (10 мл). Затем добавляли соединение с активной метиленовой группой **8a-e** (4.0 ммоль). Ацетат аммония (NH₄OAc, 10.0 ммоль) взвешивали в чаше для взвешивания и вносили в раствор одной порцией, после чего сразу устанавливали крышку ИКА, снабжённую стеклоуглеродными электродами (8 × 18 мм), и подавали постоянный ток. Электролиз смеси проводили в условиях постоянного тока при температуре 50 °С при перемешивании в течение 128 мин при силе тока $I = 100$ мА ($j_{\text{катода}} = 70$ мА/см²).

По завершении электролиза реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около

~ 50 °С). К концентрату реакционной смеси добавляли EtOAc (25 мл) и H₂O (25 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (25 мл), а затем насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 30-40 °С). Целевой продукт выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (соотношение ПЭ : ЭА - от 20 : 1 до 2 : 1).

Этил 2-циано-2-циклопентилацетат, 10aa

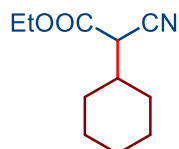


Выход составил 64% (1.28 ммоль, 232.0 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.55$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ) 4.24 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.48 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H), 2.48 (м, 1H), 1.97-1.79 (м, 2H), 1.78-1.66 (м, 2H), 1.65-1.54 (м, 2H), 1.52-1.36 (м, 2H), 1.30 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

¹³C{¹H} ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ) 166.20, 116.18, 62.66, 42.69, 40.31, 30.83, 29.89, 25.17, 14.12.

Этил 2-циано-2-циклогексилацетат, 10ab

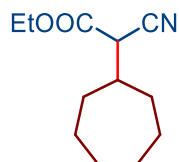


Выход составил 69% (1.38 ммоль, 269.5 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.39$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ) 4.25 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.36 (д, $J = 5.7$ Гц, 1H), 2.14-1.93 (м, 1H), 1.87-1.60 (м, 5H), 1.38-1.09 (м, 8H).

¹³C{¹H} ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ) 165.96, 115.81, 62.66, 44.68, 38.93, 31.15, 29.48, 25.89, 25.69, 25.57, 14.16.

Этил 2-циано-2-циклогептилацетат, 10ac

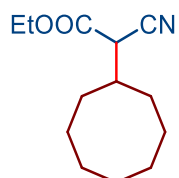


Выход составил 46% (0.92 ммоль, 192.5 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.33$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ) 4.25 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.41 (д, $J = 5.3$ Гц, 1H), 2.31-2.17 (м, 1H), 1.83-1.42 (м, 12H), 1.31 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

¹³C{¹H} ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ) 166.14, 116.16, 62.69, 45.36, 40.62, 33.14, 31.04, 27.88, 27.66, 26.32, 26.15, 14.16.

Этил 2-циано-2-циклооктилацетат, 10ad



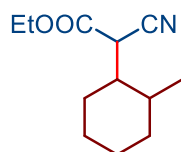
Выход составил 40% (0.80 ммоль, 178.7 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.37$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ) 4.26 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.38 (д, $J = 5.5$ Гц, 1H), 2.43-2.25 (м, 1H), 1.80-1.43 (м, 14H), 1.31 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

¹³C{¹H} ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ) 166.22, 116.27, 62.69, 45.82, 38.64, 31.90, 29.68, 26.54, 26.37, 26.26, 25.69, 25.14, 14.18.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+NH_4]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{25}N_2O_2]^+$: 241.1911. Найдено: 241.1915.

Этил 2-циано-2-(2-метилциклогексил)ацетат, 10ae

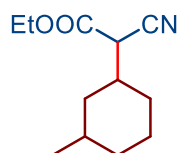


Выход составил 36% (смесь диастереомеров, 0.72 ммоль, 150.7 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.48$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ) 4.31-4.19 (м, 2H), 3.50-3.17 (м, 1H), 2.40-1.24 (м, 13H), 0.99-0.85 (м, 3H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ) 166.12, 166.09, 166.07, 116.08, 115.81, 62.68, 62.66, 62.64, 44.65, 44.62, 44.48, 43.28, 43.21, 42.96, 39.62, 38.79, 38.66, 37.94, 37.85, 36.59, 35.64, 34.49, 34.28, 34.23, 34.21, 32.49, 32.28, 31.96, 31.91, 31.07, 30.58, 30.54, 30.17, 29.33, 29.20, 28.92, 28.14, 27.20, 27.15, 25.95, 25.67, 25.49, 25.04, 22.59, 22.36, 20.24, 20.17, 19.28, 19.27, 18.79, 14.16.

Этил 2-циано-2-(3-метилциклогексил)ацетат, 10af

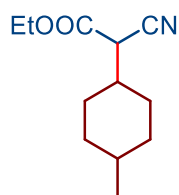


Выход составил 43% (смесь диастереомеров (соотношение 1 : 1 : 0.3 : 0.3), 0.86 ммоль, 180.0 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.43$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ) 4.31-4.19 (м, 2H), 3.47-3.33 (м, 1H), 2.39-1.86 (м, 2H), 1.84-1.10 (м, 11H), 1.08-0.79 (м, 3H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ) 166.13, 166.08, 165.97, 116.09, 115.82, 62.70, 62.67, 62.65, 44.66, 44.62, 43.29, 43.22, 39.62, 38.82, 38.79, 37.85, 36.60, 35.64, 34.23, 34.21, 32.50, 32.29, 31.96, 31.92, 30.70, 30.18, 29.20, 28.92, 27.21, 27.16, 25.67, 25.49, 22.59, 20.25, 20.18, 19.28, 14.16.

Этил 2-циано-2-(4-метилциклогексил)ацетат, 10ag

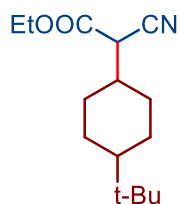


Выход составил 41% (смесь диастереомеров (соотношение 2.3 : 1), 0.82 ммоль, 171.6 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.48$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ) 4.25 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.45 (д, $J = 7.5$ Гц, 0.7H) + 3.36 (д, $J = 5.6$ Гц, 0.3H) = общее 1H, 2.16 – 1.28 (м, 13H), 0.95 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H) + 0.88 (д, $J = 6.5$ Гц, 1H) = общее 3H.

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ) 166.09, 166.00, 116.08, 115.80, 62.66, 44.49, 42.97, 38.68, 37.95, 34.51, 34.30, 31.97, 31.08, 30.60, 30.56, 29.35, 28.15, 25.97, 25.07, 22.36, 18.81, 14.16.

Этил 2-(4-(*трет*-бутил)циклогексил)-2-цианоацетат, 10ah



Изомер А: выход составил 32% (0.64 ммоль, 160.9 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.58$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 4.25 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.61 (д, $J = 11.5$ Гц, 1H), 2.51-2.27 (м, 1H), 2.17-2.02 (м, 1H), 1.76-1.49 (м, 5H), 1.31 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.17-0.95 (м, 3H), 0.84 (с, 9H).

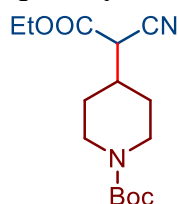
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 166.38, 116.76, 62.67, 47.82, 38.99, 34.88, 32.65, 28.98, 28.13, 27.49, 21.67, 21.33, 14.12.

Изомер В: выход составил 15% (0.30 ммоль, 75.4 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.51$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 4.23 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.36 (д, $J = 5.6$ Гц, 1H), 2.03-1.90 (м, 1H), 1.88-1.75 (м, 4H), 1.35-1.14 (м, 5H), 1.11-0.95 (м, 3H), 0.82 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 165.96, 115.75, 62.60, 47.23, 44.40, 38.89, 32.39, 31.45, 29.70, 27.52, 26.78, 26.56, 14.12.

Трет-бутил 4-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат, 10ai



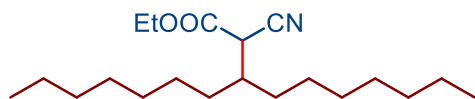
Выход составил 33% (0.66 ммоль, 195.6 мг). Вязкое оранжевое масло. $R_f = 0.25$ (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 4.32-4.09 (м, 4H), 3.40 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H), 2.86-2.51 (м, 2H), 2.26-2.10 (м, 1H), 1.79-1.64 (м, 2H), 1.48-1.38 (м, 11H), 1.32 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 165.32, 154.62, 115.16, 79.94, 63.03, 43.76, 37.29, 30.02, 28.75, 28.52, 14.16.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}]^+$: 319.1628. Найдено: 319.1626.

Этил 2-циано-3-гептилдеcanoат, 10aj



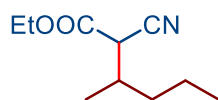
Выход составил 50% (0.50 ммоль, 323.5 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.52$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 4.26 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.59 (д, $J = 4.4$ Гц, 1H), 2.17-2.00 (м, 1H), 1.57-1.40 (м, 3H), 1.36-1.20 (м, 24H), 0.92-0.83 (м, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 166.63, 115.78, 62.72, 42.15, 39.55, 31.93, 31.89, 31.74, 29.69, 29.58, 29.26, 29.23, 26.98, 26.82, 22.75, 14.20, 14.18.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2]^+$: 341.3163. Найдено: 341.3167.

Этил 2-циано-3-метилгексаноат, 10ak



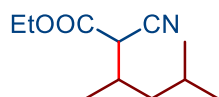
Выход составил 52% (смесь диастереомеров (соотношение 1.5 : 1), 1.04 ммоль, 190.6 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.35$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 4.25 (к, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.51 (д, $J = 4.5$ Гц, 0.6H) + 3.41 (д, $J = 5.3$ Гц, 0.4H) = общее 1H, 2.32-2.15 (м, 1H), 1.51-1.22 (м, 7H), 1.09 (д, $J = 6.8$ Гц, 1.2H) + 1.05 (д, $J = 6.7$ Гц, 1.8H) = общее 3H, 0.97-0.85 (м, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 166.32, 166.02, 115.90, 115.42, 62.71, 62.67, 44.69, 43.84, 36.93, 35.44, 34.44, 34.33, 20.10, 20.01, 17.75, 16.44, 14.15, 13.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{10}H_{17}NO_2Na]^+$: 206.1151. Найдено: 206.1147.

Этил 2-циано-3,5-диметилгексаноат, 10aI



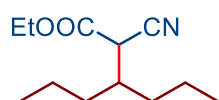
Выход составил 52% (смесь диастереомеров (соотношение 1.5 : 1), 1.04 ммоль, 205.2 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.35$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ) 4.31-4.19 (м, 2H), 3.47 (д, $J = 4.4$ Гц, 0.6H) + 3.41 (д, $J = 5.0$ Гц, 0.4H) = общее 1H, 2.38-2.22 (м, 1H), 1.69-1.54 (м, 1H), 1.36-1.14 (м, 5H), 1.07 (д, $J = 6.8$ Гц, 1.2H) + 1.02 (д, $J = 6.7$ Гц, 1.8H) = общее 3H, 0.93-0.81 (м, 6H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ) 166.25, 165.92, 115.82, 115.38, 62.68, 62.62, 45.00, 43.98, 43.88, 42.31, 32.52, 32.30, 25.15, 25.13, 23.67, 22.74, 22.19, 21.32, 17.82, 16.41, 14.12.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{11}H_{19}NO_2Na]^+$: 220.1308. Найдено: 220.1312.

Этил 2-циано-3-пропилгексаноат, 10aII



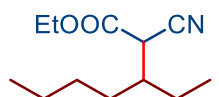
Выход составил 35% (0.70 ммоль, 147.9 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.43$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ) 4.24 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.57 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H), 2.20-2.01 (м, 1H), 1.55-1.19 (м, 11H), 0.99-0.80 (м, 6H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ) 166.51, 115.68, 62.63, 42.05, 38.88, 34.04, 33.85, 20.02, 19.91, 14.09, 14.08, 13.97.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{12}H_{22}NO_2]^+$: 212.1645. Найдено: 212.1637.

Этил 2-циано-3-этилгептаноат, 10aIII



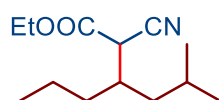
Выход составил 31% (0.62 ммоль, 131.0 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.42$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ) 4.25 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.63-3.53 (м, 1H), 2.09-1.93 (м, 1H), 1.68-1.21 (м, 11H), 1.00-0.81 (м, 6H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ) 166.59, 115.72, 62.70, 41.91, 41.76, 41.10, 40.97, 31.09, 29.06, 28.94, 24.75, 24.53, 22.76, 22.68, 14.13, 14.01, 13.98, 11.40, 11.26.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{12}H_{21}NO_2Na]^+$: 234.1465. Найдено: 234.1465.

Этил 2-циано-5-метил-3-пропилгексаноат, 10aO

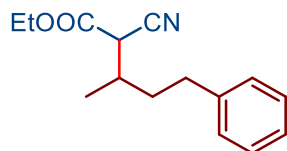


Выход составил 35% (0.70 ммоль, 157.7 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.47$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ) 4.23 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.61-3.53 (м, 1H), 2.21-2.04 (м, 1H), 1.43-1.24 (м, 10H), 1.18-0.80 (м, 9H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ) 166.46, 115.65, 62.59, 42.19, 42.11, 42.03, 41.18, 41.01, 38.86, 36.99, 36.77, 34.04, 33.84, 25.22, 25.15, 23.34, 23.12, 21.86, 21.79, 20.00, 19.89, 19.80, 14.06, 13.94.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+NH_4]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{27}N_2O_2]^+$: 243.2067. Найдено: 243.2066.

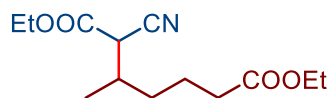
Этил 2-циано-3-метил-5-фенилпентаноат, 10ар

Выход составил 50% (смесь диастереомеров (соотношение 1.5 : 1), 1.00 ммоль, 245.3 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.23$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 7.34-7.26 (м, 2H), 7.24-7.13 (м, 3H), 4.32-4.19 (м, 2H), 3.56 (д, $J = 4.6$ Гц, 0.6H) + 3.45 (д, $J = 5.0$ Гц, 0.4H) = общее 1H, 2.84-2.50 (м, 2H), 2.38-2.19 (м, 1H), 1.94-1.62 (м, 2H), 1.35-1.26 (м, 3H), 1.19 (д, $J = 6.8$ Гц, 1.2H) + 1.13 (д, $J = 6.7$ Гц, 1.8H) = общее 3H.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 166.10, 141.19, 141.04, 128.70, 128.64, 128.42, 126.34, 126.26, 115.33, 62.85, 44.61, 43.88, 36.56, 34.95, 34.17, 34.15, 33.25, 33.07, 17.74, 16.48, 14.18, 14.15.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2]^+$: 263.1754. Найдено: 263.1757.

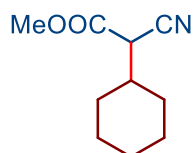
Диэтил 2-циано-3-метилгептандиоат, 10аq

Выход составил 29% (смесь диастереомеров (соотношение 1.5 : 1), 0.58 ммоль, 148.1 мг). Желтоватое масло. $R_f = 0.40$ (ПЭ : ЭА = 3 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 4.28-4.19 (м, 2H), 4.14-4.05 (м, 2H), 3.52 (д, $J = 4.5$ Гц, 0.6H) + 3.41 (д, $J = 5.2$ Гц, 0.4H) = общее 1H, 2.34-2.14 (м, 3H), 1.77-1.36 (м, 4H), 1.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.25-1.19 (м, 3H), 1.09 (д, $J = 6.9$ Гц, 1.2H) + 1.05 (д, $J = 6.7$ Гц, 1.8H) = общее 3H.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 173.12, 166.01, 165.75, 115.63, 115.18, 62.73, 60.47, 60.41, 44.46, 43.72, 34.41, 34.31, 34.17, 34.05, 33.94, 32.67, 22.29, 22.25, 17.64, 16.32, 14.26, 14.08.

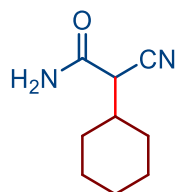
Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4]^+$: 256.1543. Найдено: 256.1537.

Метил 2-циано-2-циклогексилацетат, 10bb

Выход составил 48% (0.96 ммоль, 174.0 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.22$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 3.79 (с, 3H), 3.38 (д, $J = 5.7$ Гц, 1H), 2.12-1.96 (м, 1H), 1.85-1.65 (м, 5H), 1.36-1.15 (м, 5H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 166.45, 115.71, 53.35, 44.49, 38.92, 31.13, 29.48, 25.87, 25.65, 25.51.

2-циано-2-циклогексилацетамид, 10cb

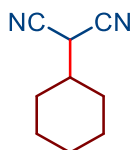
Выход составил 29% (0.58 ммоль, 96.4 мг). Белый порошок. $R_f = 0.38$ (ПЭ : ЭА = 1 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ) 7.66 (с, 1H), 7.42 (с, 1H), 3.50 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 1.92-1.58 (м, 6H), 1.32-1.01 (м, 5H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ) 166.41, 117.78, 44.32, 37.96, 30.47, 29.27, 25.36, 25.23, 25.13.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_9H_{14}N_2ONa]^+$: 189.0998. Найдено: 189.0997.

2-циклогексилмалононитрил, 10db

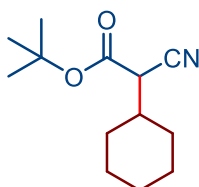


Выход составил 62% (0.62 ммоль, 141.0 мг). Светло-зелёное масло. $R_f = 0.22$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ) 3.57 (д, $J = 5.6$ Гц, 1H), 2.03-1.68 (м, 6H), 1.39-1.14 (м, 5H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ) 112.10, 39.46, 30.03, 29.45, 25.35, 25.16.

Трет-бутил 2-циано-2-циклогексилацетат, 10eb

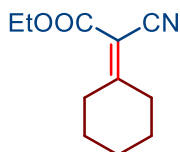


Выход составил 43% (0.86 ммоль, 191.8 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.43$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ) 3.25 (д, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.07-1.93 (м, 1H), 1.88-1.57 (м, 6H), 1.49 (с, 9H), 1.34-1.14 (м, 5H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ) 164.95, 116.19, 83.87, 45.66, 38.93, 31.14, 29.43, 27.95, 25.94, 25.75, 25.64.

Этил 2-циано-2-циклогексилиденацетат, 11ab



Выход составил 53% (1.06 ммоль, 204.8 мг). Желтоватое масло. $R_f = 0.39$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ) 4.22 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.09-2.83 (м, 2H), 2.76-2.51 (м, 2H), 1.91-1.50 (м, 6H), 1.30 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ) 179.91, 161.98, 115.56, 102.04, 61.67, 36.87, 31.57, 28.58, 28.25, 25.62, 14.07.

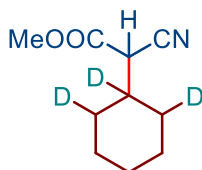
Экспериментальная методика для схемы 2.4.7.

Ацетат аммония (NH_4OAc , 10.0 ммоль) помещали в просушенную пламенем горелки неразделённую электрохимическую ячейку производства ИКА объёмом 20 мл, заполненную аргоном, с помощью чаши для взвешивания, после чего ячейку закрывали резиновой септой. Метанол- D_1 ($MeOD$, 10 мл) добавляли с помощью шприца. Аналогичным образом вносили циклогексанон **9b** (2.0 ммоль, 196.3 мг) и метилцианоацетат **8b** (4.0 ммоль, 396.4 мг). Затем резиновую септу удаляли, после чего сразу устанавливали стеклоуглеродные электроды (8×18 мм) и подавали постоянный ток. Электролиз смеси проводили в условиях постоянного тока при температуре 50 °С при перемешивании в течение 128 мин при силе тока $I = 100$ мА ($j_{катода} = 70$ мА/см²).

По завершении электролиза реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около ~ 50 °С). К концентрату реакционной смеси добавляли $EtOAc$ (25 мл) и H_2O (25 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (25 мл), а затем насыщенным водным раствором $NaCl$ (25 мл), сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу отфильтровывали и концентрировали при

пониженном давлении с использованием роторного испарителя (15-20 мм. рт. ст.), (температура ванны около 30-40 °С). Целевой продукт **10bb-d₃** выделяли методом хроматографии на SiO₂ (соотношение ПЭ : ЭА - от 20 : 1 до 2 : 1).

Метил 2-циано-2-циклогексилацетат-d₃, 10bb-d₃



Выход составил 50% (1.0 ммоль, 184.25 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.22$ (ПЭ : ЭА = 10 : 1).

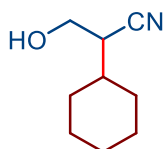
¹H ЯМР (300.13 МГц, CDCl₃, δ) 3.76 (с, 3H), 3.42-3.32 (м, 1H), 2.09-1.91 (м, 0.5H), 1.88-1.57 (м, 4H), 1.35-1.04 (м, 4H).

¹³C{¹H} ЯМР (75.48 МГц, CDCl₃, δ) 166.35, 115.62, 53.22, 44.26 (д, $J = 5.7$ Гц), 38.85-38.40 (м), 31.09-30.13 (м), 29.42-28.47 (м), 25.81-25.26 (м).

Экспериментальная методика для схемы 2.4.9.

Синтез соединения 12: Целевое соединение **12** синтезировали по модифицированной методике [312]. В круглодонную колбу помещали соединение **10ab** (2.0 ммоль, 390.5 мг) и растворяли в безводном ТГФ (2.0 мл), после чего реакционный сосуд продували аргоном. Затем по каплям к реакционной смеси при комнатной температуре добавляли раствор Mg(BH₄)₂ (6.0 ммоль) в безводном ТГФ (2.0 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч, после чего остаточный борогидрид осторожно гасили добавлением 1 Н раствора HCl. Целевой арил-β-цианоспирт **12** экстрагировали CH₂Cl₂ (25 мл). Объединённые органические экстракты сушили над безводным MgSO₄ и фильтровали. Удаление растворителя под пониженным давлением позволило получить продукт **12** (281.9 мг, выход 92 %), который использовали на последующей стадии без дополнительной очистки.

2-циклогексил-3-гидроксипропионитрил, 12



Выход составил 92% (1.84 ммоль, 281.9 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.11$ (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

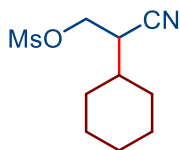
¹H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ) 5.20 (т, $J = 5.4$ Гц, 1H), 3.57 (т, $J = 5.7$ Гц, 2H), 2.68 (к, $J = 6.2$ Гц, 1H), 1.82-1.56 (м, 6H), 1.27-1.01 (м, 5H).

¹³C{¹H} ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*₆, δ) 120.83, 59.16, 40.56, 35.24, 30.66, 29.15, 25.64, 25.49, 25.33. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺: Вычислено для [C₉H₁₅NONa]⁺: 176.1046. Найдено: 176.1047.

Синтез соединения 13: Раствор метансульфонилхлорида (1.0 экв., 1.84 ммоль, 210.8 мг) в EtOAc (9 мл) по каплям добавляли к раствору спирта **12** (1.84 ммоль, 281.9 мг) и триэтиламина (1.1 экв., 2.02 ммоль, 204.4 мг) в EtOAc (9 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Полное превращение спирта **12** подтверждали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Затем реакционную смесь дважды промывали насыщенным раствором NaCl. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали под пониженным давлением с использованием роторного испарителя (15–20 мм рт. ст.) при

температуре ванны примерно 30-40 °С. Полученный продукт **13** (340.5 мг, выход 80 %) выделяли в виде единственного продукта и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-циано-2-циклогексилэтил метансульфонат, **13**



Выход составил 80% (1.47 ммоль, 340.5 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.55$ (ПЭ : ЭА = 1 : 1).

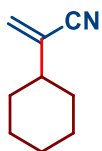
^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 4.40 – 4.28 (м, 2H), 3.10 (с, 3H), 2.85 (дк, $J = 7.2, 6.0$ Гц, 1H), 1.89 – 1.66 (м, 6H), 1.32 – 1.16 (м, 5H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 118.21, 65.95, 38.59, 38.02, 36.50, 31.06, 29.68, 25.83, 25.75, 25.67.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{SNa}]^+$: 254.0821. Найдено: 254.0821.

Синтез соединения 14: DABCO (1.1 экв., 1.62 ммоль, 181.7 мг) порционно добавляли к раствору соединения **13** (1.47 ммоль, 340.5 мг) в EtOAc (10 мл). Полученную реакционную смесь затем кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Превращение исходного вещества контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Затем реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, после чего выпавшие кристаллы отфильтровывали. Фильтрат упаривали под пониженным давлением (15-20 мм рт. ст.) с использованием роторного испарителя при температуре ванны примерно 30-40 °С. Целевой продукт **14** выделяли методом хроматографии на SiO_2 (соотношение ПЭ : ЭА - от 20 : 1 до 2 : 1).

2-циклогексилакрилонитрил, **14**



Выход составил 60% (0.88 ммоль, 119.3 мг). Бесцветное масло. $R_f = 0.69$ (ПЭ : ЭА = 4 : 1).

^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3 , δ) 5.78 (с, 1H), 5.67 (д, $J = 1.3$ Гц, 1H), 2.22-2.06 (м, 1H), 1.94-1.63 (м, 5H), 1.38-1.10 (м, 5H).

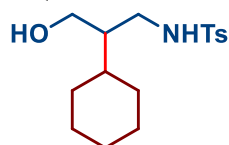
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3 , δ) 129.23, 128.05, 118.51, 42.69, 31.42, 25.85, 25.65.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}]^+$: 136.1121. Найдено: 136.1116.

Синтез соединения 15: В круглодонную колбу, в которой создана атмосфера аргона над безводным ТГФ (2.0 мл), вносили LiAlH_4 (4.0 ммоль, 42.0 мг) и перемешивали при 5 °С в течение 10 мин. Затем через капельную воронку в реакционный сосуд добавляли раствор соединения **10ab** (2.0 ммоль, 390.5 мг) в безводном ТГФ (2.0 мл). Полученную смесь оставляли для постепенного нагревания до комнатной температуры, после чего кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. По завершении реакции смесь осторожно гасили добавлением 6 Н раствора NaOH. Реакционную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (25 мл). Объединённые органические экстракты сушили над безводным MgSO_4 и фильтровали. Реакционную смесь

упаривали под пониженным давлением (15-20 мм рт. ст.) с использованием роторного испарителя при температуре ванны примерно 30-40 °С. Полученное масло растворяли в EtOAc (10 мл). К реакционной смеси добавляли Et₃N (2.2 экв., 4.04 ммоль, 408.8 мг) и п-толуолсульфонилхлорид (1.0 экв., 2.0 ммоль, 381.3 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем реакционную смесь дважды промывали насыщенным раствором NaCl (25 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали под пониженным давлением с использованием роторного испарителя (15-20 мм рт. ст.) при температуре ванны примерно 30-40 °С. Целевой продукт **15** выделяли методом хроматографии на SiO₂ (соотношение ПЭ : ЭА - от 20 : 1 до 2 : 1).

N-(2-циклогексил-3-гидроксипропио)-4-метилбензолсульфонамид, 15



Выход составил 25% (0.50 ммоль, 155.8 мг) – рассчитано на исходный **10ab**. Жёлтое вязкое масло. $R_f = 0.44$ (ПЭ : ЭА = 1 : 1).

¹H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ) 7.67 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.38 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.31 (т, $J = 5.9$ Гц, 1H), 4.35 (т, $J = 4.8$ Гц, 1H), 3.45-3.36 (м, 1H), 3.32-3.20 (м, 1H), 2.89-2.56 (м, 2H), 2.37 (с, 3H), 1.66-0.83 (м, 12H).

¹³C{¹H} ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*₆, δ) 142.43, 137.69, 129.56, 126.56, 59.53, 45.54, 41.77, 35.94, 29.78, 28.92, 26.35, 26.30, 26.20, 20.95.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{16}H_{26}NO_3S]^+$: 312.1628. Найдено: 312.1638.

Экспериментальная часть к главе 2.5. *In vitro* и полевые фунгицидные испытания полученных структур

Методика проведения *in vitro* исследований по определению ингибирования роста мицелия патогенных грибов производными изоксазолинов 7 (таблица 2.5.1)

Противогрибковую активность определяли в соответствии со стандартной методикой [301, 313] с использованием шести фитопатогенных грибов, относящихся к различным таксономическим классам: *Venturia inaequalis* (V.i.), *Rhizoctonia solani* (R.s.), *Fusarium oxysporum* (F.o.), *Fusarium moniliforme* (F.m.), *Bipolaris sorokiniana* (B.s.) и *Sclerotinia sclerotiorum* (S.s.). Влияние исследуемых веществ на радиальный рост мицелия оценивали путём растворения вещества в ацетоне до концентрации 3 мг/мл и внесения полученных аликвот в картофельно-сахарозный агар, охлаждённый до 50 °С, до достижения конечной концентрации 30 мкг/мл. Конечная концентрация ацетона как в образцах, содержащих фунгицид, так и в контрольных образцах составляла 10 мл/л. Чашки Петри, содержащие по 15 мл агаризованной питательной среды, инокулировали путём размещения на поверхности агара дисков мицелия диаметром 2 мм. Чашки инкубировали при температуре 25 °С, после чего через 5 суток измеряли радиальный рост колоний. В качестве холостого контроля использовали смешанную питательную среду без исследуемого образца. Каждый вариант опыта выполняли в трёх повторностях. Через 5 суток культивирования измеряли диаметр разрастания мицелия грибных колоний (мм). Процент ингибирования роста рассчитывали по следующей формуле:

$$I = \frac{Dc - Dt}{Dc} \times 100\%$$

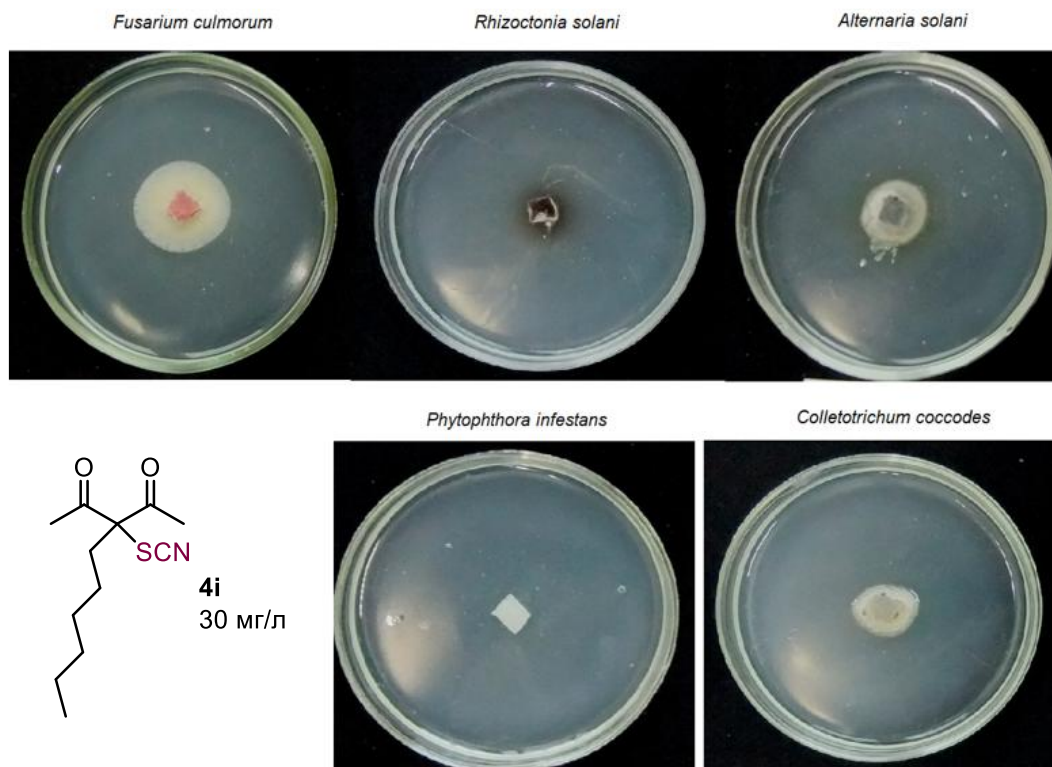
где I — степень ингибирования роста (%); Dc — диаметр контрольной колонии (мм); Dt — диаметр грибной колонии в варианте с обработкой (мм).

Методика проведения *in vitro* исследований по определению ингибирования роста мицелия патогенных грибов SCN-производными барбитуровых кислот 2 и β-дикарбонильных соединений 4 (таблицы 2.5.2 и 2.5.3)

Противогрибковую активность определяли в соответствии со стандартной методикой [301, 313] с использованием пяти фитопатогенных грибов, относящихся к различным таксономическим классам: *Fusarium culmorum* (F.c.), *Rhizoctonia solani* (R.s.), *Alternaria solani* (A.s.), *Phytophthora infestans* (P.i.) и *Colletotrichum coccodes* (C.c.). Влияние исследуемых веществ на радиальный рост мицелия оценивали путём растворения вещества в ацетоне до концентрации 3 мг/мл и внесения полученных аликвот в картофельно-сахарозный агар, охлаждённый до 50 °С, до достижения конечной концентрации 30 мкг/мл. Конечная концентрация ацетона как в образцах, содержащих фунгицид, так и в контрольных образцах составляла 10 мл/л. Чашки Петри, содержащие по 15 мл агаризованной питательной среды, инокулировали путём размещения на поверхности агара дисков мицелия диаметром 2 мм. Чашки инкубировали при температуре 25 °С, после чего через 5 суток измеряли радиальный рост колоний. В качестве холостого контроля использовали смешанную питательную среду без исследуемого образца. Каждый вариант опыта выполняли в трёх повторностях. Через 5 суток культивирования измеряли диаметр разрастания мицелия грибных колоний (мм). Процент ингибирования роста рассчитывали по следующей формуле:

$$I = \frac{Dc - Dt}{Dc} \times 100\%$$

где I — степень ингибирования роста (%); Dc — диаметр контрольной колонии (мм); Dt — диаметр грибной колонии в варианте с обработкой (мм).



Методика проведения исследований на трансламинарную активность (таблица 2.5.4)

Трансламинарную активность определяли в соответствии со стандартной методикой [314-316].

Исследуемые вещества и препаративные формы

Лидерное соединение 4i сравнивали с флуазинамом (Shirlan, Syngenta; 0.4 л/га), широко известным контактным фунгицидом [317, 318]. Конечная концентрация флуазинама составляла 2.0 г/л. Соединение 4i применяли в виде водного раствора концентрацией 0.17 г/л с добавлением 1 мл/л коммерческого адъюванта Atomic; норма расхода составляла 30 г/га.

Растительный материал

Листья картофеля (*Solanum tuberosum*, сорта Arizona) отделяли от растений, выращенных в полевых условиях, и доставляли в лабораторию для проведения испытаний. На каждом растении обрабатывали по одному полностью сформировавшемуся листу. Всего для каждого варианта обработки фунгицидом использовали по 10 растений.

Патоген и инокуляция

В исследовании использовали изолят *P. infestans* М. (161), поддерживаемый на растениях в лаборатории ВНИИФ (Россия). Возраст культур патогена составлял 10 суток. Концентрация суспензии изолята *P. infestans* составляла 20 000 конидий/мл.

Определение трансламинарной активности

Для изучения трансламинарной активности соединения 4i и флуазинам наносили опрыскиванием на верхнюю поверхность листьев за 24 часа до инокуляции растений патогеном. Растворы фунгицидов наносили ручным опрыскивателем до полного смачивания поверхности и появления стекающих капель. Контрольные растения опрыскивали стерильной водопроводной

водой за 24 часа до инокуляции патогеном. Через 24 часа после обработки фунгицидами листья инокулировали с нижней поверхности листа. Аналогичный набор растений и листьев обрабатывали теми же фунгицидами с нижней стороны, а через 24 часа инокулировали на той же поверхности листа патогеном.

Инокуляционный материал в виде суспензии конидий наносили локально — по 1–2 капли на лист. Для нанесения использовали микродозатор, позволяющий дозировать капли объёмом 10 мкл. Инокулированные листья выдерживали в течение 18 часов во влажной камере в темноте. Затем остатки суспензии удаляли с поверхности листьев фильтровальной бумагой, после чего листья повторно помещали во влажную камеру и выдерживали при температуре 20 °С. На четвёртые сутки измеряли диаметр некротических пятен в миллиметрах. На пятые сутки оценивали интенсивность спороношения на пятнах, поражённых *P. infestans*, по балльной шкале [319].

Обработка верхней стороны листа		Обработка нижней стороны листа	
			
Контроль	4i	Контроль	4i
Обработка верхней стороны листа		Обработка нижней стороны листа	
			
Контроль	Флуазинам	Контроль	Флуазинам

Материалы и методы, используемые при проведении полевых испытаний

Твин 80, Родасурф 860/P, Лаурилсульфат Натрия, Альгинат Натрия были приобретены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки.

Посадка растений и уход за посевами

В исследовании использовали методику полевых мелкоделяночных опытов с размером делянки 42 м², заложенных по схеме рандомизированных блоков в четырёх повторениях (по 198–200 растений картофеля в каждом повторении). Сроки посадки составляли соответственно 14.05.2022, 05.05.2023, 14.05.2024 и 07.05.2025, а сроки сборки урожая — 07.09.2022, 20.08.2023, 25.08.2024 и 15.09.2025 соответственно. Первую обработку фунгицидом проводили при достижении растениями высоты 20–25 см. В дальнейшем вегетирующие растения опрыскивали

один раз в неделю с использованием ранцевого опрыскивателя в течение шести–восьми недель, что соответствовало шести–восьми обработкам (таблица 2.5.6).

Обработку почвы проводили в соответствии с общепринятой практикой, применяемой во ВНИИФ для возделывания картофеля, включая зяблевую вспашку, дискование, глубокое рыхление почвы, предпосадочную нарезку гребней и окучивание. Осенью в дерново-подзолистую почву вносили органический компост в дозе 70 т/га, а перед посадкой — минеральное NPK-удобрение с соотношением элементов питания 18:18:18 в дозе 60 кг/га.

Гербицидные обработки включали применение препаратов Zencor (Bayer AG, Леверкузен, Германия) в дозе 0.6 кг/га и Вохер (Syngenta, Базель, Швейцария) в дозе 2 л/га, которые вносили соответственно в конце мая и в июне. В течение вегетационного периода всё опытное поле однократно обрабатывали инсектицидом Aktara на основе тиаметоксама в дозе 0.06 кг/га.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы тиоцианирования барбитуровых кислот, 1,3-дикетонов и ацетоуксусных эфиров с использованием неорганических тиоцианатов в условиях электролиза в гальваностатическом режиме в неразделённой электрохимической ячейке. Предложенные методы позволяют синтезировать тиоциано-производные β -дикарбонильных соединений и их гетероциклических аналогов с высокой селективностью и производительностью.
2. Разработан метод синтеза изоксазолинов из альдоксимов и электронодефицитных алкенов в условиях неразделённой электрохимической ячейки в гальваностатическом режиме при высоких плотностях тока, отличительной чертой которого является *in situ* генерация окислителя – фенилйодозо(III) диацетата. Открытый процесс позволяет получать изоксазолины различного строения с хорошими выходами.
3. Впервые в условиях неразделённой электрохимической ячейки реализовано С-С сочетание широкодоступных алифатических кетонов и электронодефицитных нитрилов. Процесс включает последовательные стадии конденсации Кнёвенагеля и восстановления $C=C$ связи с участием катодных процессов. Удивительной особенностью реакции является доминирование процессов катодного восстановления органических интермедиатов над анодным окислением в присутствии протонных растворителей и воды.
4. Обнаружено, что реакции электрохимического синтеза тиоциано-производных барбитуровых кислот, изоксазолинов, и продуктов С-С сочетания протекают эффективно только в условиях высоких плотностей тока, что нехарактерно для органического электросинтеза. Эта особенность позволяет применять разработанные методики для синтеза целевых веществ в граммовых количествах.
5. Показано, что полученные органические тиоцианаты и изоксазолины обладают выраженной фунгицидной активностью по отношению к фитопатогенным грибам различных таксономических классов. Было определено вещество-лидер из класса тиоцианатов, 3-гексил-3-тиоцианатопентан-2,4-дион, и установлено, что данное соединение проявляет свойства фунгицида контактного типа.
6. В ходе 4-х летних полевых экспериментов продемонстрировано, что применение 3-гексил-3-тиоцианатопентан-2,4-диона приводит к значительному снижению степени поражения картофеля фитофторозом по сравнению с необработанным контролем. В условиях эпифитотии 3-гексил-3-тиоцианатопентан-2,4-дион продемонстрировал высокую эффективность в контроле заболевания, сравнимую с эффективностью коммерческого фунгицида Ширлан, что приводило к удлинению периода вегетации и увеличению урожайности и товарности клубней по сравнению с контролем. Эти результаты свидетельствуют о надежности и перспективности 3-гексил-3-тиоцианатопентан-2,4-диона в качестве потенциального фунгицида для эффективного контроля фитофтороза в центральных регионах России.

ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ

1. Bityukov O. V. Electrochemical thiocyanation of barbituric acids / Bityukov O. V., **Kirillov A. S.**, Serdyuchenko P. Yu., Kuznetsova M. A., Demidova V. N., Vil' V. A., Terent'ev A. O. // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – **2022**. - V. 20, № 17. – P. 3629-3636.
2. **Kirillov A. S.** An environmentally benign way to 2-thiocyano-1,3-dicarbonyl compounds with high antifungal activity: a key role of solvent / **Kirillov A. S.**, Semenov E. A., Bityukov O. V., Kuznetsova M. A., Demidova V. N., Rogozhin A. N., Glinushkin A. P., Vil' V. A., Terent'ev A. O. // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – **2023**. - V. 21, № 17. - P. 3615-3622.
3. Bityukov O. V. Electrochemical Synthesis of Isoxazolines from Aldoximes and EWG-Substituted Alkenes Enabling by In Situ Generated Hypervalent Iodine Compounds / Bityukov O. V., **Kirillov A. S.**, Vil' V. A., Nikishin G. I., Terent'ev A. O. // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – **2025**. - V. 61, № 6. – P. 1056-1065.
4. Bityukov O. V. Electrochemical cascade of Knoevenagel condensation and reduction: Green strategy for intermolecular C(sp³)-C(sp³) bond formation / Bityukov O. V., **Kirillov A. S.**, Litvin F. A., Vil' V. A., Terent'ev A. O. // *Green Chemistry*. – 2026. - V. 28, № 12. – P. 5373-5381.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ТСХ	Тонкослойная хроматография	ТГФ	Тетрагидрофуран
ESI	Ионизация электроспреем	CH ₃ CN	Ацетонитрил
TOF	Времяпролетный анализатор	Ms	Мезил
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс	TEA	Триэтиламин
DMSO	Диметилсульфоксид	DABCO	1,4-дiazобисцикло[2.2.2]октан
DMSO- <i>d</i> ₆	Гексадейтеродиметилсульфоксид	Ts	Тозил
CDCl ₃	Дейтерохлороформ	EWG	Электроноакцепторная группа
ПЭ	Петролейный эфир	СУ	Стеклоуглерод
ЭА	Этилацетат	Граф.	Графит
OER	Реакция выделения кислорода	HER	Реакция выделения водорода
Et	Этил	Ac	Ацил
Me	Метил	t-Bu	<i>трет</i> -Бутил

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Iranpoor N., Firouzabadi H., Akhlaghinia B., Azadi R. Conversion of Alcohols, Thiols, Carboxylic Acids, Trimethylsilyl Ethers, and Carboxylates to Thiocyanates with Triphenylphosphine/Diethylazodicarboxylate/ NH_4SCN // *Synthesis*. – 2004. – Т. 2004, № 01. – С. 92-96.
2. Wu D., Qiu J., Karmaker P. G., Yin H., Chen F.-X. N-Thiocyanatosaccharin: A “Sweet” Electrophilic Thiocyanation Reagent and the Synthetic Applications // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – Т. 83, № 3. – С. 1576-1583.
3. Mulina O. M., Bityukov O. V., Vil' V. A., Terent'ev A. O. Photo- and Electrochemically Initiated Thiocyanation Reactions // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – Т. 58, № 12. – С. 1712-1751.
4. Castanheiro T., Suffert J., Donnard M., Gulea M. Recent advances in the chemistry of organic thiocyanates // *Chemical Society Reviews*. – 2016. – Т. 45, № 3. – С. 494-505.
5. Huang W., He D., Jiang H., Wu W. Recent advances in the transformation of nitriles into diverse N-heterocycles // *Chemical Society Reviews*. – 2025. – Т. 54, № 22. – С. 10724-10795.
6. Kukushkin V. Y., Pombeiro A. J. L. Metal-mediated and metal-catalyzed hydrolysis of nitriles // *Inorganica Chimica Acta*. – 2005. – Т. 358, № 1. – С. 1-21.
7. Suter C. M., Moffett E. W. The Reduction of Aliphatic Cyanides and Oximes with Sodium and n-Butyl Alcohol // *Journal of the American Chemical Society*. – 2002. – Т. 56, № 2. – С. 487-487.
8. Soai K., Ookawa A. Mixed solvents containing methanol as useful reaction media for unique chemoselective reductions within lithium borohydride // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2002. – Т. 51, № 21. – С. 4000-4005.
9. Kim D. W., Song C. E., Chi D. Y. Significantly Enhanced Reactivities of the Nucleophilic Substitution Reactions in Ionic Liquid // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2003. – Т. 68, № 11. – С. 4281-4285.
10. Noh J.-H., Kim J. Aerobic Oxidative Conversion of Aromatic Aldehydes to Nitriles Using a Nitroxyl/ NO_x Catalyst System // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – Т. 80, № 22. – С. 11624-11628.
11. Chen F.-E., Fu H., Meng G., Cheng Y., Lü Y.-X. Tetrabutylammonium Peroxydisulfate in Organic Synthesis X. An Efficient Nickel-Catalyzed One-Pot Synthesis of Nitriles from Aldehydes by Oxidation with Tetrabutylammonium Peroxydisulfate // *Synthesis*. – 2000. – Т. 2000, № 11. – С. 1519-1520.
12. Augustine J. K., Bombrun A., Atta R. N. A Practical and Cost-Efficient, One-Pot Conversion of Aldehydes into Nitriles Mediated by ‘Activated DMSO’ // *Synlett*. – 2011. – Т. 2011, № 15. – С. 2223-2227.
13. Kannan M., Muthaiah S. Ruthenium(II)-Complex-Catalyzed Acceptorless Double Dehydrogenation of Primary Amines to Nitriles // *Synlett*. – 2020. – Т. 31, № 11. – С. 1073-1076.
14. Ghorbani-Vaghei R., Veisi H. Poly($\text{N,N}'$ -dichloro-N-ethylbenzene-1,3-disulfonamide) and N,N,N',N' -Tetrachlorobenzene-1,3-disulfonamide as Novel Reagents for the Synthesis of N-Chloroamines, Nitriles and Aldehydes // *Synthesis*. – 2009. – Т. 2009, № 06. – С. 945-950.
15. Dutta I., Yadav S., Sarbajna A., De S., Hölscher M., Leitner W., Bera J. K. Double Dehydrogenation of Primary Amines to Nitriles by a Ruthenium Complex Featuring Pyrazole Functionality // *Journal of the American Chemical Society*. – 2018. – Т. 140, № 28. – С. 8662-8666.
16. Xu J., Twitty J. C., Watson M. P. Nickel-Catalyzed Deaminative Cyanation: Nitriles and One-Carbon Homologation from Alkyl Amines // *Organic Letters*. – 2021. – Т. 23, № 16. – С. 6242-6245.
17. Xia A., Xie X., Chen H., Zhao J., Zhang C., Liu Y. Nickel-Catalyzed Cyanation of Unactivated Alkyl Chlorides or Bromides with $\text{Zn}(\text{CN})_2$ // *Organic Letters*. – 2018. – Т. 20, № 23. – С. 7735-7739.

18. Xia A., Lv P., Xie X., Liu Y. Nickel-Catalyzed Cyanation of Unactivated Alkyl Sulfonates with $\text{Zn}(\text{CN})_2$ // *Organic Letters*. – 2020. – T. 22, № 20. – C. 7842-7847.
19. Xing Y., Yu R., Fang X. Synthesis of Tertiary Benzylic Nitriles via Nickel-Catalyzed Markovnikov Hydrocyanation of α -Substituted Styrenes // *Organic Letters*. – 2020. – T. 22, № 3. – C. 1008-1012.
20. Schuppe A. W., Borrajo-Calleja G. M., Buchwald S. L. Enantioselective Olefin Hydrocyanation without Cyanide // *Journal of the American Chemical Society*. – 2019. – T. 141, № 47. – C. 18668-18672.
21. Yan Y., Wang P., Dong J., Li G., Wang C., Xue D. Photochemical Synthesis of Nitriles from Alcohols // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2024. – T. 89, № 14. – C. 10234-10238.
22. Ratani T. S., Bachman S., Fu G. C., Peters J. C. Photoinduced, Copper-Catalyzed Carbon–Carbon Bond Formation with Alkyl Electrophiles: Cyanation of Unactivated Secondary Alkyl Chlorides at Room Temperature // *Journal of the American Chemical Society*. – 2015. – T. 137, № 43. – C. 13902-13907.
23. Guo X., Price N. G., Zhu Q. Electrochemical Cyanation of Alcohols Enabled by an Iodide-Mediated Phosphine P(V/III) Redox Couple // *Organic Letters*. – 2024. – T. 26, № 35. – C. 7347-7351.
24. Zhang S., Hu Y., Li M., Xie Y. Reductive Amination of Aldehyde and Ketone with Ammonia and H_2 by an In Situ-Generated Cobalt Catalyst under Mild Conditions // *Organic Letters*. – 2024. – T. 26, № 34. – C. 7122-7127.
25. Dangerfield E. M., Plunkett C. H., Win-Mason A. L., Stocker B. L., Timmer M. S. M. Protecting-Group-Free Synthesis of Amines: Synthesis of Primary Amines from Aldehydes via Reductive Amination // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – T. 75, № 16. – C. 5470-5477.
26. Nagano T., Kobayashi S. Palladium-Catalyzed Allylic Amination Using Aqueous Ammonia for the Synthesis of Primary Amines // *Journal of the American Chemical Society*. – 2009. – T. 131, № 12. – C. 4200-4201.
27. Kataoka S., Morimoto H., Ohshima T. Primary Allylic Amine Synthesis via Pd-Catalyzed Direct Amination of Allylic Alcohols with Ammonium Acetate // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2024. – T. 89, № 15. – C. 10693-10697.
28. Zhao L., Hu C., Cong X., Deng G., Liu L. L., Luo M., Zeng X. Cyclic (Alkyl)(amino)carbene Ligand-Promoted Nitro Deoxygenative Hydroboration with Chromium Catalysis: Scope, Mechanism, and Applications // *Journal of the American Chemical Society*. – 2021. – T. 143, № 3. – C. 1618-1629.
29. Orlandi M., Tosi F., Bonsignore M., Benaglia M. Metal-Free Reduction of Aromatic and Aliphatic Nitro Compounds to Amines: A HSiCl_3 -Mediated Reaction of Wide General Applicability // *Organic Letters*. – 2015. – T. 17, № 16. – C. 3941-3943.
30. Lenstra D. C., Wolf J. J., Mecinović J. Catalytic Staudinger Reduction at Room Temperature // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – T. 84, № 10. – C. 6536-6545.
31. Chen D., Zhou Y., Zhou H., Liu S., Liu Q., Zhang K., Uozumi Y. Metal-free Reduction of Nitro Aromatics to Amines with $\text{B}_2(\text{OH})_4/\text{H}_2\text{O}$ // *Synlett*. – 2018. – T. 29, № 13. – C. 1765-1768.
32. Ayesa S., Samuelsson B., Classon B. A One-Pot, Solid-Phase Synthesis of Secondary Amines from Reactive Alkyl Halides and an Alkyl Azide // *Synlett*. – 2008. – T. 2008, № 01. – C. 97-99.
33. Paveliev S. A., Segida O. O., Mulina O. M., Krylov I. B., Terent'ev A. O. Decatungstate-Catalyzed Photochemical Synthesis of Enaminones from Vinyl Azides and Aldehydes // *Organic Letters*. – 2022. – T. 24, № 49. – C. 8942-8947.
34. Mulina O. M., Doronin M. M., Terent'ev A. O. Electrosynthesis of N-unsubstituted enamino sulfones from vinyl azides and sodium sulfinates mediated by NH_4I // *Tetrahedron Letters*. – 2021. – T. 84. – C. 153436.

35. Zhan Z., Zhang Y., Ma Z. Indium-mediated Reaction in Aqueous Media. Synthesis of Phenacyl Sulfides by Reactions of α -Bromoketones with Sodium Alkyl Thiosulfates† // *Journal of Chemical Research, Synopses*. – 1998. – T. 2, № 3. – C. 130-131.
36. Tada M., Kambe T., Tada M., Inouye Y. A biomimetic methyl transfer from amine to thiol // *Chemical Communications*. – 1998. – T. 34, № 1. – C. 41-42.
37. Arterburn J. B., Perry M. C. Rhenium catalyzed sulfoxide reduction // *Tetrahedron Letters*. – 1996. – T. 37, № 44. – C. 7941-7944.
38. Lowe A. B. Thiol-ene “click” reactions and recent applications in polymer and materials synthesis // *Polymer Chemistry*. – 2010. – T. 1, № 1. – C. 17-36.
39. Hoogenboom R. Thiol–Yne Chemistry: A Powerful Tool for Creating Highly Functional Materials // – 2010. – T. 49, № 20. – C. 3415-3417.
40. Lü S., Wang Z., Zhu S. Thiol-Yne click chemistry of acetylene-enabled macrocyclization // *Nature Communications*. – 2022. – T. 13, № 1. – C. 5001.
41. Burykina J. V., Kobelev A. D., Shlapakov N. S., Kostyukovich A. Y., Fakhrutdinov A. N., König B., Ananikov V. P. Intermolecular Photocatalytic Chemo-, Stereo- and Regioselective Thiol–Yne–Ene Coupling Reaction // – 2022. – T. 61, № 17. – C. e202116888.
42. Mulina O. M., Doronin M. M., Kostyagina V. A., Timofeev G. P. Electrochemical Synthesis of gem-Bis(sulfenyl)enamines from Vinyl Azides and Thiols // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – T. 57, № 8. – C. 1302-1308.
43. Zhang G.-Y., Yu J.-T., Hu M.-L., Cheng J. Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Halides with CuSCN // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – T. 78, № 6. – C. 2710-2714.
44. Guo W., Tan W., Zhao M., Zheng L., Tao K., Chen D., Fan X. Direct Photocatalytic S–H Bond Cyanation with Green “CN” Source // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – T. 83, № 12. – C. 6580-6588.
45. Wagner A., Ofial A. R. Potassium Thiocyanate as Source of Cyanide for the Oxidative α -Cyanation of Tertiary Amines // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – T. 80, № 5. – C. 2848-2854.
46. Huang Y., Yu Y., Zhu Z., Zhu C., Cen J., Li X., Wu W., Jiang H. Copper-Catalyzed Cyanation of N-Tosylhydrazones with Thiocyanate Salt as the “CN” Source // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – T. 82, № 14. – C. 7621-7627.
47. Sardarian A. R., Dindarloo Inaloo I., Modarresi-Alam A. R., Kleinpeter E., Schilde U. Metal-Free Regioselective Monocyanation of Hydroxy-, Alkoxy-, and Benzyloxyarenes by Potassium Thiocyanate and Silica Sulfuric Acid as a Cyanating Agent // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – T. 84, № 4. – C. 1748-1756.
48. Grishin S. S., Mulina O. M., Vil' V. A., Terent'ev A. O. Electrochemical synthesis of CN-substituted imidazo[1,5-a]pyridines via a cascade process using NH₄SCN as both an electrolyte and a non-trivial cyanating agent // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2024. – T. 11, № 2. – C. 327-335.
49. Grishin S. S., Ustyuzhanin A. O., Vil' V. A., Terent'ev A. O. Electrochemically Mediated Synthesis of Cyanated Heterocycles from α -amino Esters, Pyridine-2-carbaldehydes and NH₄SCN as Cyano Group Source // – 2025. – T. 31, № 15. – C. e202404051.
50. Yang Q., Yan X.-T., Feng C.-T., Chen D.-X., Yan Z.-Z., Xu K. Tandem Strecker/C(sp³)–H amination reactions for the construction of cyanide-functionalized imidazo[1,5-a]pyridines with NH₄SCN as a cyanating agent // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2021. – T. 8, № 22. – C. 6384-6389.
51. Yi B., Yan N., Yi N., Xie Y., Wen X., Au C.-T., Lan D. Oxidative cyanation of N-aryltetrahydroisoquinoline induced by visible light for the synthesis of α -aminonitrile using potassium thiocyanate as a “CN” agent // *RSC Advances*. – 2019. – T. 9, № 51. – C. 29721-29725.

52. Wang J., Sun B., Zhang L., Xu T., Xie Y., Jin C. Transition-metal-free direct C-3 cyanation of quinoxalin-2(1H)-ones with ammonium thiocyanate as the “CN” source // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2020. – T. 7, № 1. – C. 113-118.
53. Wang X., Zhao B., Xu L., Li X., Shi H., Du Y. The application of NH₄SCN as a nontoxic cyanide source for the divergent Strecker synthesis of aminonitriles and iminonitriles // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2023. – T. 10, № 4. – C. 1009-1014.
54. Yuan P.-F., Zhang Q.-B., Jin X.-L., Lei W.-L., Wu L.-Z., Liu Q. Visible-light-promoted aerobic metal-free aminothiocyation of activated ketones // *Green Chemistry*. – 2018. – T. 20, № 24. – C. 5464-5468.
55. Gao Y., Liu Y., Wan J.-P. Visible Light-Induced Thiocyanation of Enaminone C–H Bond to Access Polyfunctionalized Alkenes and Thiocyano Chromones // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – T. 84, № 4. – C. 2243-2251.
56. An W.-K., Xu X., Zheng S.-J., Du Y.-N., Ouyang J., Xie L.-X., Ren Y.-L., He M., Fan C.-L., Pan Z., Li Y.-H. EDOT-Decorated Covalent Organic Polymers as Versatile Metal-Free Photocatalysts for Organic Transformations // *ACS Catalysis*. – 2023. – T. 13, № 14. – C. 9845-9856.
57. Lu F., Zhang K., Yao Y., Yin Y., Chen J., Zhang X., Wang Y., Lu L., Gao Z., Lei A. Electrochemical oxidative thiocyanation and amination of enaminones towards the synthesis of multi-substituted alkenes // *Green Chemistry*. – 2021. – T. 23, № 2. – C. 763-766.
58. Bagad P. K., Darole R. S., Krishna G. R., Senthilkumar B. Highly Selective C–N and C–S Dual Functionalization of 1,3-Dicarbonyl Derivatives Using TBHP as an Oxidant // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2024. – T. 89, № 13. – C. 9371-9380.
59. Wang C., Geng X., Zhao P., Zhou Y., Wu Y.-D., Wu A.-X. Employing thiocyanate salts as a nitrogen source via C≡N bond cleavage: divergent synthesis of α -ketoamides and 2-acyloxazoles // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2019. – T. 6, № 14. – C. 2534-2538.
60. Zhao Y., Li X., Xu H., Wu Q., Lv J., Shi Y., Yang D. Visible-Light/Copper-Catalyzed Three-Component Synthesis of Unprotected β -Arylethylamines and β -Aryl Isothiocyanates via Thianthrenium Salts // *Organic Letters*. – 2025. – T. 27, № 33. – C. 9322-9327.
61. Wang F., Chen C., Deng G., Xi C. Concise Approach to Benzisothiazol-3(2H)-one via Copper-Catalyzed Tandem Reaction of o-Bromobenzamide and Potassium Thiocyanate in Water // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – T. 77, № 8. – C. 4148-4151.
62. Zhu J., Xu B., Yu J., Ren Y., Wang J., Xie P., Pittman C. U., Jr., Zhou A. Copper-catalyzed generation of flavone selenide and thioether derivatives using KSeCN and KSCN via C–H functionalization // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2018. – T. 16, № 33. – C. 5999-6005.
63. Yu J.-X., Niu S., Hu M., Xiang J.-N., Li J.-H. Metal-free oxidative [2+2+1] heteroannulation of 1,7-enynes with thiocyanates toward thieno[3,4-c]quinolin-4(5H)-ones // *Chemical Communications*. – 2019. – T. 55, № 47. – C. 6727-6730.
64. Yang Q., Huang S., Yin L., Wang Z., Chen X., Huang C. NBS-Promoted Synthesis of Thiocyanated Aminomaleimides and Site-Selective Intramolecular Cyclization Access to 1,4-Benzothiazepines via S–CN Bond Cleavage // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2024. – T. 89, № 8. – C. 5266-5276.
65. Meng Z.-Y., Feng C.-T., Zhang L., Yang Q., Chen D.-X., Xu K. Regioselective C–H Phosphorothiolation of (Hetero)arenes Enabled by the Synergy of Electrooxidation and Ultrasonic Irradiation // *Organic Letters*. – 2021. – T. 23, № 11. – C. 4214-4218.
66. Feng C., Wang H., She Y., Li M., Shen Z. Electrochemical C–H phosphorothiolation of indolizines with thiocyanate and phosphite in one pot // *Tetrahedron*. – 2024. – T. 155. – C. 133911.
67. Chen J., Tang Z., Hong G., Zhou Z., Huang T., Wang L. Electrochemical-induced direct approach to methylthiolated pyrazoles via a four-component one-pot strategy // *Tetrahedron Letters*. – 2024. – T. 144. – C. 155138.

68. Wu Y., Ding H., Zhao M., Ni Z.-H., Cao J.-P. Electrochemical and direct C–H methylthiolation of electron-rich aromatics // *Green Chemistry*. – 2020. – T. 22, № 15. – C. 4906-4911.
69. Wen J., Niu C., Yan K., Cheng X., Gong R., Li M., Guo Y., Yang J., Wang H. Electrochemical-induced regioselective C-3 thiomethylation of imidazopyridines via a three-component cross-coupling strategy // *Green Chemistry*. – 2020. – T. 22, № 4. – C. 1129-1133.
70. Wang M., Gong Y., Shi Y., Zhao Q., Zhao X.-J., Li G., He Y. A Multicomponent [2+2+1] Cascade Cyclization to Synthesize Thiazol-2(3H)-one // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2024. – T. 89, № 23. – C. 17778-17788.
71. Tang X., Yang J., Zhu Z., Zheng M., Wu W., Jiang H. Access to Thiazole via Copper-Catalyzed [3+1+1]-Type Condensation Reaction under Redox-Neutral Conditions // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – T. 81, № 22. – C. 11461-11466.
72. Dey A., Hajra A. Metal-Free Synthesis of 2-Arylbenzothiazoles from Aldehydes, Amines, and Thiocyanate // *Organic Letters*. – 2019. – T. 21, № 6. – C. 1686-1689.
73. Liu B.-B., Cao W.-B., Wang F., Wang S.-Y., Ji S.-J. [4 + 1] Cycloaddition Reaction of α,β -Alkynic Hydrazones and KSCN under Transition-Metal-Free Conditions: Synthesis of N-Iminoisothiazolium Ylides // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – T. 83, № 18. – C. 11118-11124.
74. Wang T., Chen J., Wang J., Xu S., Lin A., Yao H., Jiang S., Xu J. Cobalt-catalyzed carbon–sulfur/selenium bond formation: synthesis of benzo[b]thio/selenophene-fused imidazo[1,2-a]pyridines // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2018. – T. 16, № 20. – C. 3721-3725.
75. Bisogno F. R., Cuetos A., Lavandera I., Gotor V. Simple and quick preparation of α -thiocyanate ketones in hydroalcoholic media. Access to 5-aryl-2-imino-1,3-oxathiolanes // *Green Chemistry*. – 2009. – T. 11, № 4. – C. 452-454.
76. El-Sebae A. H., Metcalf R. L., Fukuto T. R. Carbamate Insecticides: Synergism by Organothiocyanates1 // *Journal of Economic Entomology*. – 1964. – T. 57, № 4. – C. 478-482.
77. Hewlett P. S. The potentiation between thanite and arprocarb in their action on houseflies // *Annals of Applied Biology*. – 1969. – T. 63, № 3. – C. 477-481.
78. Kokorekin V. A., Terent'ev A. O., Ramenskaya G. V., Grammatikova N. É., Rodionova G. M., Ilovaiskii A. I. Synthesis and Antifungal Activity of Arylthiocyanates // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2013. – T. 47, № 8. – C. 422-425.
79. Romagnoll C., Vicentini C. B., Mares D. Antifungal effects of the 3-methyl-5-aminoisoxazole-4-thiocyanate on some dermatophytes // *Letters in Applied Microbiology*. – 1995. – T. 20, № 1. – C. 5-6.
80. Vannini G. L., Dall'Olio G., Giori P. On the fungitoxicity of some new thiocyanatopyrazole derivatives: Electron microscopical study in trichophyton mentagrophytes // *Mycopathologia*. – 1976. – T. 59, № 2. – C. N1-N1.
81. Yaubasarova R. R., Kokorekin V. A., Ramenskaya G. V., Petrosyan V. A. Double electrooxidative C–H functionalization of (het)arenes with thiocyanate and 4-nitropyrazolate ions // *Mendeleev Communications*. – 2019. – T. 29, № 3. – C. 334-336.
82. James N. R., Jayakrishnan A. Surface thiocyanation of plasticized poly(vinyl chloride) and its effect on bacterial adhesion // *Biomaterials*. – 2003. – T. 24, № 13. – C. 2205-2212.
83. Kameda T., Ono M., Grause G., Mizoguchi T., Yoshioka T. Antibacterial effect of thiocyanate substituted poly(vinyl chloride) // *Journal of Polymer Research*. – 2011. – T. 18, № 5. – C. 945-947.
84. Ke F., Qu Y., Jiang Z., Li Z., Wu D., Zhou X. An Efficient Copper-Catalyzed Carbon–Sulfur Bond Formation Protocol in Water // *Organic Letters*. – 2011. – T. 13, № 3. – C. 454-457.
85. Nguyen T., Rubinstein M., Wakselman C. Reaction of perfluoroalkyl carbanions with thiocyanates. Synthesis of fluorinated sulfides and sulphenyl chlorides // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1981. – T. 46, № 9. – C. 1938-1940.

86. Prabhu K. R., Ramesha A. R., Chandrasekaran S. Reductive dimerization of organic thiocyanates to disulfides mediated by tetrathiomolybdate // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1995. – T. 60, № 22. – C. 7142-7143.
87. Zhang Z., Liebeskind L. S. Palladium-Catalyzed, Copper(I)-Mediated Coupling of Boronic Acids and Benzylthiocyanate. A Cyanide-Free Cyanation of Boronic Acids // *Organic Letters*. – 2006. – T. 8, № 19. – C. 4331-4333.
88. Lee Y. T., Choi S. Y., Chung Y. K. Microwave-assisted palladium-catalyzed regioselective cyanothiolation of alkynes with thiocyanates // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – T. 48, № 32. – C. 5673-5677.
89. Riemschneider R., Wojahn F., Orlick G. Thiocarbamates. III.1 Aryl Thiocarbamates from Aryl Thiocyanates // *Journal of the American Chemical Society*. – 1951. – T. 73, № 12. – C. 5905-5907.
90. Dobler M. R. A short and efficient preparation of methyl-[1,2,4]oxadiazolium derivatives with plant-inducing activity // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2004. – T. 2, № 7. – C. 963-964.
91. Fortes M. P., Bassaco M. M., Kaufman T. S., Silveira C. C. A convenient eco-friendly system for the synthesis of 5-sulfenyl tetrazole derivatives of indoles and pyrroles employing $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ in PEG-400 // *RSC Advances*. – 2014. – T. 4, № 65. – C. 34519-34530.
92. Danoun G., Bayarmagnai B., Gruenberg M. F., Goossen L. J. Sandmeyer trifluoromethylthiolation of arenediazonium salts with sodium thiocyanate and Ruppert–Prakash reagent // *Chemical Science*. – 2014. – T. 5, № 4. – C. 1312-1316.
93. Matheis C., Wang M., Krause T., Goossen L. J. Metal-Free Trifluoromethylthiolation of Alkyl Electrophiles via a Cascade of Thiocyanation and Nucleophilic Cyanide– CF_3 Substitution // *Synlett*. – 2015. – T. 26, № 11. – C. 1628-1632.
94. Rössler A., Boldt P. A New and Efficient Access to 2,5,8-Tris(dialkylamino)benzo[1,2-d:3,4-d':5,6-d'']-tristhiazoles // *Synthesis*. – 1998. – T. 1998, № 07. – C. 980-982.
95. Sun Y., Fu R., Lin S., Zhang J., Ji M., Zhang Y., Wu D., Zhang K., Tian H., Zhang M., Sheng L., Li Y., Jin J., Chen X., Xu H. Discovery of new thieno[2,3-d]pyrimidine and thiazolo[5,4-d]pyrimidine derivatives as orally active phosphoinositide 3-kinase inhibitors // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2021. – T. 29. – C. 115890.
96. Liepa A. J., Saubern S. 2-Substituted 5,6-Dihydro-1,3-thiazines from Nitriles and Thiocyanates: a Modification of Meyers's Method // *Australian Journal of Chemistry*. – 1997. – T. 50, № 7. – C. 755-758.
97. Murahashi S. I., Ono S., Imada Y. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2002. – T. 41. – C. 2366-2368.
98. Falck J. R., Gao S., Prasad R. N., Koduru S. R. Electrophilic α -thiocyanation of chiral and achiral N-acyl imides. A convenient route to 5-substituted and 5,5-disubstituted 2,4-thiazolidinediones // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2008. – T. 18, № 6. – C. 1768-1771.
99. Gaupp S., Effenberger F. Stereoselective follow-up reactions of (S)-2-sulfanyl nitriles[1] // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1999. – T. 10, № 9. – C. 1777-1786.
100. Rezayati S., Ramazani A. A review on electrophilic thiocyanation of aromatic and heteroaromatic compounds // *Tetrahedron*. – 2020. – T. 76, № 36. – C. 131382.
101. Kadam S. N., Ambhore A. N., Hebade M. J., Kamble R. D., Hese S. V., Gaikwad M. V., Gavhane P. D., Dawane B. S. Metal-Free One-Pot Chemoselective Thiocyanation of Imidazothiazoles and 2-Aminothiazoles with in situ Generated N-Thiocyanatosuccinimide // *Synlett*. – 2018. – T. 29, № 14. – C. 1902-1908.
102. Li C., Long P., Wu H., Yin H., Chen F.-X. N-Thiocyanato-dibenzenesulfonimide: a new electrophilic thiocyanating reagent with enhanced reactivity // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2019. – T. 17, № 30. – C. 7131-7134.

103. Qiu J., Wu D., Karmaker P. G., Yin H., Chen F.-X. Enantioselective Organocatalyzed Direct α -Thiocyanation of Cyclic β -Ketoesters by N-Thiocyanatophthalimide // *Organic Letters*. – 2018. – T. 20, № 6. – C. 1600-1603.
104. Wu D., Qiu J., Karmaker P. G., Yin H., Chen F.-X. N-Thiocyanatosaccharin: A “Sweet” Electrophilic Thiocyanation Reagent and the Synthetic Applications // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – T. 83, № 3. – C. 1576-1583.
105. Chen Y., Wang S., Jiang Q., Cheng C., Xiao X., Zhu G. Palladium-Catalyzed Site-Selective sp^3 C–H Bond Thiocyanation of 2-Aminofurans // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – T. 83, № 2. – C. 716-722.
106. Dey A., Hajra A. Potassium Persulfate-Mediated Thiocyanation of 2H-Indazole under Iron-Catalysis // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2019. – T. 361, № 4. – C. 842-849.
107. Gu Q., Wang Q., Dai W., Wang X., Ban Y., Liu T., Zhao Y., Zhang Y., Ling Y., Zeng X. $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ -mediated regio- and stereo-selective thiocyanation of enamides with NH_4SCN // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2021. – T. 19, № 11. – C. 2512-2516.
108. Ji F., Fan Y., Yang R., Yang Y., Yu D., Wang M., Li Z. Regioselective Synthesis of Thiocyanate-Containing Isoxazolines via $\text{FeIII}/\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ -Mediated Radical Thiocyanation/Cyclization Cascade Reaction of β,γ -Unsaturated Oximes // *Asian Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – T. 6, № 6. – C. 682-685.
109. Mao X., Ni J., Xu B., Ding C. $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ -promoted direct thiocyanation of pyrazolin-5-ones with ammonium thiocyanate at room temperature // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2020. – T. 7, № 2. – C. 350-354.
110. Nair V., George T. G., Nair L. G., Panicker S. B. A direct synthesis of aryl thiocyanates using cerium(IV) ammonium nitrate // *Tetrahedron Letters*. – 1999. – T. 40, № 6. – C. 1195-1196.
111. Pan X.-Q., Lei M.-Y., Zou J.-P., Zhang W. $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ -promoted regioselective free radical thiocyanation of indoles and anilines // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – T. 50, № 3. – C. 347-349.
112. Wu G., Liu Q., Shen Y., Wu W., Wu L. Regioselective thiocyanation of aromatic and heteroaromatic compounds using ammonium thiocyanate and oxone // *Tetrahedron Letters*. – 2005. – T. 46, № 35. – C. 5831-5834.
113. Fan W., Yang Q., Xu F., Li P. A Visible-Light-Promoted Aerobic Metal-Free C-3 Thiocyanation of Indoles // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – T. 79, № 21. – C. 10588-10592.
114. Koohgard M., Hosseinpour Z., Sarvestani A. M., Hosseini-Sarvari M. ARS-TiO_2 photocatalyzed direct functionalization of sp^2 C–H bonds toward thiocyanation and cyclization reactions under visible light // *Catalysis Science & Technology*. – 2020. – T. 10, № 5. – C. 1401-1407.
115. Zeng F.-L., Zhu H.-L., Chen X.-L., Qu L.-B., Yu B. Visible light-induced recyclable g- C_3N_4 catalyzed thiocyanation of $\text{C}(\text{sp}^2)$ –H bonds in sustainable solvents // *Green Chemistry*. – 2021. – T. 23, № 10. – C. 3677-3682.
116. Dyga M., Hayrapetyan D., Rit R. K., Gooßen L. J. Electrochemical ipso-Thiocyanation of Arylboron Compounds // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2019. – T. 361, № 15. – C. 3548-3553.
117. Fotouhi L., Nikoofar K. Electrochemical thiocyanation of nitrogen-containing aromatic and heteroaromatic compounds // *Tetrahedron Letters*. – 2013. – T. 54, № 23. – C. 2903-2905.
118. Kokorekin V. A., Yaubasarova R. R., Neverov S. V., Petrosyan V. A. Electrooxidative C–H Functionalization of Heteroarenes. Thiocyanation of Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – T. 2019, № 26. – C. 4233-4238.
119. Liang S., Xu K., Zeng C.-C., Tian H.-Y., Sun B.-G. Recent Advances in the Electrochemical α -C–H Bond Functionalization of Carbonyl Compounds // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2018. – T. 360, № 22. – C. 4266-4292.

120. Yuan Y., Li L.-S., Zhang L., Wang F., Jiang L., Zuo L., Wang Q., Hu J.-G., Lei A. Electrochemical synthesis of versatile ammonium oxides under metal catalyst-, exogenous-oxidant-, and exogenous-electrolyte-free conditions // *Chemical Communications*. – 2021. – T. 57, № 22. – C. 2768-2771.
121. Bityukov O. V., Vil' V. A., Nikishin G. I., Terent'ev A. O. Alkene, Bromide, and ROH – How To Achieve Selectivity? Electrochemical Synthesis of Bromohydrins and Their Ethers // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2021. – T. 363, № 12. – C. 3070-3078.
122. Francke R. Recent advances in the electrochemical construction of heterocycles // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – T. 10. – C. 2858-2873.
123. Frontana-Urbe B. A., Little R. D., Ibanez J. G., Palma A., Vasquez-Medrano R. Organic electrosynthesis: a promising green methodology in organic chemistry // *Green Chemistry*. – 2010. – T. 12, № 12. – C. 2099-2119.
124. Ghosh M., Shinde V. S., Rueping M. A review of asymmetric synthetic organic electrochemistry and electrocatalysis: concepts, applications, recent developments and future directions // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – T. 15. – C. 2710-2746.
125. Sperry J. B., Wright D. L. The application of cathodic reductions and anodic oxidations in the synthesis of complex molecules // *Chemical Society Reviews*. – 2006. – T. 35, № 7. – C. 605-621.
126. Vil' V. A., Merkulova V. M., Ilovaisky A. I., Paveliev S. A., Nikishin G. I., Terent'ev A. O. Electrochemical Synthesis of Fluorinated Ketones from Enol Acetates and Sodium Perfluoroalkyl Sulfinates // *Organic Letters*. – 2021. – T. 23, № 13. – C. 5107-5112.
127. Yan M., Kawamata Y., Baran P. S. Synthetic Organic Electrochemical Methods Since 2000: On the Verge of a Renaissance // *Chemical Reviews*. – 2017. – T. 117, № 21. – C. 13230-13319.
128. Bityukov O. V., Matveeva O. K., Vil' V. A., Kokorekin V. A., Nikishin G. I., Terent'ev A. O. Electrochemically Induced Intermolecular Cross-Dehydrogenative C–O Coupling of β -Diketones and β -Ketoesters with Carboxylic Acids // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – T. 84, № 3. – C. 1448-1460.
129. Sauermann N., Meyer T. H., Qiu Y., Ackermann L. Electrocatalytic C–H Activation // *ACS Catalysis*. – 2018. – T. 8, № 8. – C. 7086-7103.
130. Yang Q.-L., Fang P., Mei T.-S. Recent Advances in Organic Electrochemical C–H Functionalization // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2018. – T. 36, № 4. – C. 338-352.
131. Cui T., Zhang X., Lin J., Zhu Z., Liu P., Sun P. Electrochemical Oxidative C–H Thiocyanation or Selenocyanation of Imidazopyridines and Arenes // *Synlett*. – 2021. – T. 32, № 03. – C. 267-272.
132. Liang S., Zeng C.-C., Tian H.-Y., Sun B.-G., Luo X.-G., Ren F.-z. Redox Active Sodium Iodide/Recyclable Heterogeneous Solid Acid: An Efficient Dual Catalytic System for Electrochemically Oxidative α -C–H Thiocyanation and Sulfenylation of Ketones // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2018. – T. 360, № 7. – C. 1444-1452.
133. Song C., Liu K., Dong X., Chiang C.-W., Lei A. Recent Advances in Electrochemical Oxidative Cross-Coupling for the Construction of C–S Bonds // *Synlett*. – 2019. – T. 30, № 10. – C. 1149-1163.
134. Wen J., Zhang L., Yang X., Niu C., Wang S., Wei W., Sun X., Yang J., Wang H. H₂O-controlled selective thiocyanation and alkenylation of ketene dithioacetals under electrochemical oxidation // *Green Chemistry*. – 2019. – T. 21, № 13. – C. 3597-3601.
135. Zhang X., Wang C., Jiang H., Sun L. A low-cost electrochemical thio- and selenocyanation strategy for electron-rich arenes under catalyst- and oxidant-free conditions // *RSC Advances*. – 2018. – T. 8, № 39. – C. 22042-22045.
136. He D., Yao J., Ma B., Wei J., Hao G., Tuo X., Guo S., Fu Z., Cai H. An electrochemical method for deborylative seleno/thiocyanation of arylboronic acids under catalyst- and oxidant-free conditions // *Green Chemistry*. – 2020. – T. 22, № 5. – C. 1559-1564.

137. Kang L.-S., Luo M.-H., Lam C. M., Hu L.-M., Little R. D., Zeng C.-C. Electrochemical C–H functionalization and subsequent C–S and C–N bond formation: paired electrosynthesis of 3-amino-2-thiocyanato- α,β -unsaturated carbonyl derivatives mediated by bromide ions // *Green Chemistry*. – 2016. – T. 18, № 13. – C. 3767-3774.
138. Kokorekin V. A., Sigacheva V. L., Petrosyan V. A. New data on heteroarene thiocyanation by anodic oxidation of NH_4SCN . The processes of electroinduced nucleophilic aromatic substitution of hydrogen // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – T. 55, № 31. – C. 4306-4309.
139. Yang S.-M., He T.-J., Lin D.-Z., Huang J.-M. Electrosynthesis of (E)-Vinyl Thiocyanates from Cinnamic Acids via Decarboxylative Coupling Reaction // *Organic Letters*. – 2019. – T. 21, № 7. – C. 1958-1962.
140. Kokorekin V. A., Yaubasarova R. R., Neverov S. V., Petrosyan V. A. Reactivity of electrogenerated thiocyanogen in the thiocyanation of pyrazolo[1,5-a]pyrimidines // *Mendeleev Communications*. – 2016. – T. 26, № 5. – C. 413-414.
141. Zhang Y.-A., Ding Z., Liu P., Guo W.-S., Wen L.-R., Li M. Access to SCN-containing thiazolines via electrochemical regioselective thiocyanothiocyclization of N-allylthioamides // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2020. – T. 7, № 11. – C. 1321-1326.
142. Gitkis A., Becker J. Y. A selective one-pot electrochemical thiocyanation of methoxybenzene (anisole) // *Journal of Electroanalytical Chemistry*. – 2006. – T. 593, № 1. – C. 29-33.
143. Gitkis A., Becker J. Y. Anodic thiocyanation of mono- and disubstituted aromatic compounds // *Electrochimica Acta*. – 2010. – T. 55, № 20. – C. 5854-5859.
144. Levina R. Y., Velichko F. K. ADVANCES IN THE CHEMISTRY OF BARBITURIC ACIDS // *Russian Chemical Reviews*. – 1960. – T. 29, № 8. – C. 437-459.
145. Bityukov O. V., Vil' V. A., Sazonov G. K., Kirillov A. S., Lukashin N. V., Nikishin G. I., Terent'ev A. O. Kharasch reaction: Cu-catalyzed and non-Kharasch metal-free peroxidation of barbituric acids // *Tetrahedron Letters*. – 2019. – T. 60, № 13. – C. 920-924.
146. Mahmudov K. T., Kopylovich M. N., Maharramov A. M., Kurbanova M. M., Gurbanov A. V., Pombeiro A. J. L. Barbituric acids as a useful tool for the construction of coordination and supramolecular compounds // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2014. – T. 265. – C. 1-37.
147. Mohammadi Ziarani G., Aleali F., Lashgari N. Recent applications of barbituric acid in multicomponent reactions // *RSC Advances*. – 2016. – T. 6, № 56. – C. 50895-50922.
148. Nikoofar K., Khademi Z. Barbituric Acids in Organic Transformations, An Outlook to the Reaction Media // *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. – 2017. – T. 14, № 2. – C. 143-173.
149. Terent'ev A. O., Vil' V. A., Gorlov E. S., Rusina O. N., Korlyukov A. A., Nikishin G. I., Adam W. Selective Oxidative Coupling of 3H-Pyrazol-3-ones, Isoxazol-5(2H)-ones, Pyrazolidine-3,5-diones, and Barbituric Acids with Malonyl Peroxides: An Effective C-O Functionalization // *ChemistrySelect*. – 2017. – T. 2, № 11. – C. 3334-3341.
150. Haas A., Hinsch W. Perhalogenmethylmercapto-Heterocyclen, III. Perhalogenmethylmercapto-barbitursäuren // *Chemische Berichte*. – 1972. – T. 105, № 6. – C. 1887-1891.
151. Tanaka K., Chen X., Kimura T., Yoneda F. Oxidation of thiol by 5-arylidene 1,3-dimethylbarbituric acid and its application to synthesis of unsymmetrical disulfide // *Tetrahedron Letters*. – 1987. – T. 28, № 36. – C. 4173-4176.
152. Tanaka K., Chen X., Yoneda F. Oxidation of thiol with 5-arylidene-1,3-dimethylbarbituric acid: application to synthesis of unsymmetrical disulfide // *Tetrahedron*. – 1988. – T. 44, № 11. – C. 3241-3249.
153. Candiani I., Cabri W., Bedeschi A., Martinengo T., Penco S. Synthesis of 5-Alkyl Substituted Uracil Derivatives from Barbituric Acid // *Heterocycles*. – 1992. – T. 34, № 5. – C. 875-879.

154. Govindu P. C. V., Sudarshan C., Gowd K. H. Synthesis of two closely spaced cysteine barbiturates containing peptides by copper-catalyzed oxidation of contryphan disulfide // *Synthetic Communications*. – 2017. – T. 47, № 17. – C. 1559-1567.
155. Gupta V., Carroll K. S. Profiling the reactivity of cyclic C-nucleophiles towards electrophilic sulfur in cysteine sulfenic acid // *Chemical Science*. – 2016. – T. 7, № 1. – C. 400-415.
156. Eiden F., Gauglitz G. 5-Thiocyan-barbitursäuren // *Naturwissenschaften*. – 1966. – T. 53, № 17. – C. 432-433.
157. Eiden F., Gauglitz G. Über Thiocyan-säure-Derivate aktivierter Methylenverbindungen. 14. Mitt. über Untersuchungen an Acyl-enaminen // *Archiv der Pharmazie*. – 1969. – T. 302, № 4. – C. 297-305.
158. Schuessler M., Pohloudek-Fabini R. // *Pharmazie*. – 1967. – T. 22. – C. 682-685.
159. Sharipov M. Y., Krylov I. B., Karpov I. D., Vasilkova O. V., Oleksiienko A.-M. V., Terent'ev A. O. NaSCN-(NH₄)₂Ce(NO₃)₆ system in heterocycle thiocyanation: synthesis of novel highly potent broad-spectrum fungicides for crop protection // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2021. – T. 57, № 5. – C. 531-537.
160. Blagg J. Pyrimidine-2,4,6-trione metalloproteinase inhibitors // . – 2003. – T. US6579982B1, № US20000635156 20000809
161. Grimshaw J. CHAPTER 1 - ELECTROCHEMICAL OXIDATION AND REDUCTION OF ORGANIC COMPOUNDS // *Electrochemical Reactions and Mechanisms in Organic Chemistry* / Grimshaw J. – Amsterdam: Elsevier Science B.V., 2000. – C. 1-26.
162. Longfei Z., Cong N., Xiaoting Y., Hongyun Q., Jianjing Y., Jiangwei W., Hua W. Recent Advances on the Photocatalytic and Electrocatalytic Thiocyanation Reactions // *Chinese Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – T. 40, № 5. – C. 1117-1128.
163. Chen J., Yang H., Zhang M., Chen H., Liu J., Yin K., Chen S., Shao A. Electrochemical-induced regioselective C-3 thiocyanation of imidazoheterocycles with hydrogen evolution // *Tetrahedron Letters*. – 2021. – T. 65. – C. 152755.
164. Malviya J., Singh R. K. P. A Green Approach for Electrochemical Thiocyanation of Nitrogen Heterocycles with KSCN at Platinum Electrode // *Russian Journal of Electrochemistry*. – 2021. – T. 57, № 6. – C. 625-635.
165. Zhang Y., Gao H., Guo J., Zhang H., Yao X. Selective electrochemical para-thiocyanation of aromatic amines under metal-, oxidant- and exogenous-electrolyte-free conditions // *Chemical Communications*. – 2021. – T. 57, № 97. – C. 13166-13169.
166. Li Y., Huang Z., Mo G., Jiang W., Zheng C., Feng P., Ruan Z. Direct Electrochemical Synthesis of Sulfur-Containing Triazolium Inner Salts // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2021. – T. 39, № 4. – C. 942-946.
167. Yang Z., Wang Y., Hu L., Yu J., Li A., Li L., Yang T., Zhou C. Electrochemically Induced Thiocyanation of Enaminones: Synthesis of Functionalized Alkenes and Chromones // *Synthesis*. – 2020. – T. 52, № 05. – C. 711-718.
168. Cataldo F. New Developments in the Study of the Structure of Parathiocyanogen: (SCN)_x, An Inorganic Polymer // *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers*. – 1997. – T. 7, № 1. – C. 35-50.
169. Cataldo F., Fiordiponti P. Possible structure of parathiocyanogen—II. electrochemical synthesis, ¹³C NMR and conductivity measurements on undoped and iodine doped samples // *Polyhedron*. – 1993. – T. 12, № 3. – C. 279-284.
170. Kozyrev Y. N., Mendkovich A. S., Kokorekin V. A., Luzhkov V. B., Rusakov A. I. Integrated Study of the Thiocyanate Anion Electrooxidation by Electroanalytical and Computational Methods // *Journal of The Electrochemical Society*. – 2021. – T. 168, № 12. – C. 125501.

171. Krishnan P., Advani S. G., Prasad A. K. Synthesis and evaluation of polythiocyanogen (SCN)_x as a rechargeable lithium-ion battery electrode material // *Journal of Power Sources*. – 2011. – T. 196, № 18. – C. 7755-7759.
172. Haslinger E., Kalchhauser H., Wolschann P. Intramolecular interactions II // *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly*. – 1982. – T. 113, № 5. – C. 633-640.
173. Suzuki Y., Kodomari M. One-Pot Synthesis Using Supported Reagents System: Conversion of β -Dicarbonyl Compounds to α -Thiocyano- β -dicarbonyl Compounds Using CuBr₂/Al₂O₃-KSCN/SiO₂ // *Chemistry Letters*. – 1998. – T. 27, № 11. – C. 1091-1092.
174. Wu D., Yang X., Wu L. SelectfluorTM: A novel and efficient reagent for the rapid α -thiocyanation of ketones // *Journal of Chemical Sciences*. – 2012. – T. 124, № 4. – C. 901-905.
175. Bhalerao D. S., Akamanchi K. G. Mild and Efficient Method for α -Thiocyanation of Ketones and β -Dicarbonyl Compounds Using Bromodimethylsulfonium Bromide–Ammonium Thiocyanate // *Synthetic Communications*. – 2010. – T. 40, № 6. – C. 799-807.
176. Wu L., Yang X. Efficient α -Thiocyanation of Ketones Using Pyridinium Hydrobromide Perbromide // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2012. – T. 187, № 6. – C. 748-753.
177. Wu L., Yang X., Yan F. I₂O₅ as a mild, inexpensive, and environmentally benign oxidant for the α -thiocyanation of ketones // *Journal of Sulfur Chemistry*. – 2011. – T. 32, № 2. – C. 105-110.
178. Yadav J. S., Subba Reddy B. V., Subba Reddy U. V., Krishna A. D. Iodine/MeOH as a novel and versatile reagent system for the synthesis of α -ketothiocyanates // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – T. 48, № 30. – C. 5243-5246.
179. Huang H.-Y., Wang H.-M., Hou R.-S., Cheng H.-T., Chen L.-C. Hypervalent Iodine(III) Sulfonate Mediated Synthesis of α -Thiocyanatoketones in a Task-Specific Ionic Liquid [bmim]SCN // *Journal of the Chinese Chemical Society*. – 2008. – T. 55, № 6. – C. 1204-1207.
180. Prakash O., Kaur H., Batra H., Rani N., Singh S. P., Moriarty R. M. α -Thiocyanation of Carbonyl and β -Dicarbonyl Compounds Using (Dichloroiodo)benzene–Lead(II) Thiocyanate // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2001. – T. 66, № 6. – C. 2019-2023.
181. Prakash O., Saini N. Hypervalent Iodine in Organic Synthesis: One Pot Facile Syntheses of α -Thiocyanatoacetophenones, 2-Hydroxy-, and 2-Mercapto-4-arylthiazoles Using [Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene // *Synthetic Communications*. – 1993. – T. 23, № 10. – C. 1455-1462.
182. Terent'ev A. O., Sharipov M. Y., Glinuskin A. P., Krylov I. B., Gaidarenko D. V., Nikishin G. I. Difference in α -thiocyanation of malonates, β -oxo esters and β -diketones with sodium thiocyanate and cerium(IV) ammonium nitrate // *Mendeleev Communications*. – 2016. – T. 26, № 3. – C. 226-227.
183. Anil Kumar M., Reddy K. R. K. K., Reddy M. V., Reddy C. D., Reddy C. S. Oxone as a Mild, Inexpensive, and Environmentally Benign Oxidant for the α -Thiocyanation of Ketones // *Synthetic Communications*. – 2008. – T. 38, № 13. – C. 2089-2095.
184. Khalili D. Graphene oxide: a promising carbocatalyst for the regioselective thiocyanation of aromatic amines, phenols, anisols and enolizable ketones by hydrogen peroxide/KSCN in water // *New Journal of Chemistry*. – 2016. – T. 40, № 3. – C. 2547-2553.
185. Kumar A., Ahamd P., Maurya R. A. Direct α -thiocyanation of carbonyl and β -dicarbonyl compounds using potassium peroxydisulfate–copper(II) // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – T. 48, № 8. – C. 1399-1401.
186. Nikoofar K., Gorji S. Oxidant-free thiocyanation of phenols and carbonyl compounds under solvent-free conditions by AlCl₃/NH₄SCN // *J. Sulphur Chem*. – 2016. – T. 37, № 1. – C. 80-88.
187. Yadav J. S., Reddy B. V. S., Reddy U. V. S., Chary D. N. Iron(III) Chloride as Mild and Efficient Reagent for the α -Thiocyanation of Ketones: An Expedient Synthesis of α -Oxo Thiocyanates // *Synthesis*. – 2008. – T. 2008, № 08. – C. 1283-1287.

188. Reddy B. V. S., Reddy S. M. S., Madan C. NBS or DEAD as effective reagents in α -thiocyanation of enolizable ketones with ammonium thiocyanate // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – T. 52, № 13. – C. 1432-1435.
189. Karmaker P. G., Alam M. A., Huo F. Recent advances in photochemical and electrochemically induced thiocyanation: a greener approach for SCN-containing compound formation // *RSC Advances*. – 2022. – T. 12, № 10. – C. 6214-6233.
190. Mulina O. M., Bityukov O. V., Vil' V. A., Terent'ev A. O. Photo- and electrochemically initiated thiocyanation reactions // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – T. 58, № 12. – C. 1712-1751.
191. Klásek A., Polis J., Mrkvička V., Košmrlj J. Synthesis of 3-thiocyanato-1H,3H-quinoline-2,4-diones // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2002. – T. 39, № 6. – C. 1315-1320.
192. Agrawal N., Mishra P. The synthetic and therapeutic expedition of isoxazole and its analogs // *Medicinal Chemistry Research*. – 2018. – T. 27, № 5. – C. 1309-1344.
193. Huang S., Ma H., Wang Z., Zhang P., Li S., Li Y., Liu A., Li Y., Liu Y., Wang Q. Design, Synthesis, and Insecticidal and Fungicidal Activities of Ether/Oxime-ether Containing Isoxazoline Derivatives // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2023. – T. 71, № 13. – C. 5107-5116.
194. Kumar G., Shankar R. 2-Isoxazolines: A Synthetic and Medicinal Overview // *ChemMedChem*. – 2021. – T. 16, № 3. – C. 430-447.
195. Dai P., Tan X., Luo Q., Yu X., Zhang S., Liu F., Zhang W.-H. Synthesis of 3-Acyl-isoxazoles and Δ^2 -Isoxazolines from Methyl Ketones, Alkynes or Alkenes, and tert-Butyl Nitrite via a Csp³-H Radical Functionalization/Cycloaddition Cascade // *Organic Letters*. – 2019. – T. 21, № 13. – C. 5096-5100.
196. De Angelis L., Crawford A. M., Su Y.-L., Wherritt D., Arman H., Doyle M. P. Catalyst-Free Formation of Nitrile Oxides and Their Further Transformations to Diverse Heterocycles // *Organic Letters*. – 2021. – T. 23, № 3. – C. 925-929.
197. Himo F., Lovell T., Hilgraf R., Rostovtsev V. V., Noodleman L., Sharpless K. B., Fokin V. V. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates // *Journal of the American Chemical Society*. – 2005. – T. 127, № 1. – C. 210-216.
198. Itoh K.-i., Hayakawa M., Abe R., Takahashi S., Hasegawa K., Aoyama T. A Facile Approach to the Synthesis of 3-Acylisoxazole Derivatives with Reusable Solid Acid Catalysts // *Synthesis*. – 2021. – T. 53, № 24. – C. 4636-4643.
199. Kadam K. S., Gandhi T., Gupte A., Gangopadhyay A. K., Sharma R. Alkyl Nitrites: Novel Reagents for One-Pot Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles from Aldoximes and Alkynes // *Synthesis*. – 2016. – T. 48, № 22. – C. 3996-4008.
200. Wang X.-D., Zhu L.-H., Liu P., Wang X.-Y., Yuan H.-Y., Zhao Y.-L. Copper-Catalyzed Cascade Cyclization Reactions of Diazo Compounds with tert-Butyl Nitrite and Alkynes: One-Pot Synthesis of Isoxazoles // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – T. 84, № 24. – C. 16214-16221.
201. Xu J., Hamme Ii A. T. Efficient Access to Isoxazoles from Alkenes // *Synlett*. – 2008. – T. 2008, № 06. – C. 919-923.
202. Ma L., Jin F., Cheng X., Tao S., Jiang G., Li X., Yang J., Bao X., Wan X. [2 + 2 + 1] Cycloaddition of N-tosylhydrazones, tert-butyl nitrite and alkenes: a general and practical access to isoxazolines // *Chemical Science*. – 2021. – T. 12, № 28. – C. 9823-9830.
203. De Angelis L., Zheng H., Perz M. T., Arman H., Doyle M. P. Intermolecular [5 + 1]-Cycloaddition between Vinyl Diazo Compounds and tert-Butyl Nitrite to 1,2,3-Triazine 1-Oxides and Their Further Transformation to Isoxazoles // *Organic Letters*. – 2021. – T. 23, № 16. – C. 6542-6546.
204. Hofmann S., Winter J., Prenzel T., de Jesús Gálvez-Vázquez M., Waldvogel S. R. Electrochemical Synthesis of Isoxazoles and Isoxazolines via Anodic Oxidation of Oximes // *ChemElectroChem*. – 2023. – T. 10, № 22. – C. e202300434.

205. Holman S. D. L., Wills A. G., Fazakerley N. J., Poole D. L., Coe D. M., Berlouis L. A., Reid M. Electrochemical Synthesis of Isoxazolines: Method and Mechanism // *Chemistry – A European Journal*. – 2022. – T. 28, № 13. – C. e202103728.
206. Das B., Holla H., Mahender G., Banerjee J., Ravinder Reddy M. Hypervalent iodine-mediated interaction of aldoximes with activated alkenes including Baylis–Hillman adducts: a new and efficient method for the preparation of nitrile oxides from aldoximes // *Tetrahedron Letters*. – 2004. – T. 45, № 39. – C. 7347-7350.
207. Bhosale S., Kurhade S., Prasad U. V., Palle V. P., Bhuniya D. Efficient synthesis of isoxazoles and isoxazolines from aldoximes using Magtrieve™ (CrO₂) // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – T. 50, № 27. – C. 3948-3951.
208. Just G., Dahl K. Lead tetraacetate oxidation of aldoximes // *Tetrahedron*. – 1968. – T. 24, № 15. – C. 5251-5269.
209. Kiegiel J., Popławska M., Jóźwik J., Kosior M., Jurczak J. New method of in situ generation of nitrile oxides by MnO₂ oxidation of aldoximes // *Tetrahedron Letters*. – 1999. – T. 40, № 30. – C. 5605-5608.
210. Kudyba I., Jóźwik J., Romański J., Raczko J., Jurczak J. The synthesis of oximes and nitroalkanes bearing a chiral auxiliary unit: convenient substrates for the preparation of enantiomerically pure nitrile oxides // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2005. – T. 16, № 13. – C. 2257-2262.
211. Armstrong S. K., Collington E. W., Knight J. G., Naylorb A., Warren S. A new method for stereoselective homoallylic amine synthesis // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1993.10.1039/P19930001433 № 13. – C. 1433-1447.
212. Crossley J. A., Browne D. L. An Alkynylidide Cycloaddition Strategy for the Construction of Iodoisoxazoles // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – T. 75, № 15. – C. 5414-5416.
213. Gi H.-J., Xiang Y., Schinazi R. F., Zhao K. Synthesis of Dihydroisoxazole Nucleoside and Nucleotide Analogs // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1997. – T. 62, № 1. – C. 88-92.
214. Hu M., He X., Niu Z., Yan Z., Zhou F., Shang Y. Synthesis of 3,4,5-Trisubstituted Isoxazoles by the 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of α -Azido Acrylates and Aromatic Oximes // *Synthesis*. – 2014. – T. 46, № 04. – C. 510-514.
215. Jackowski O., Lecourt T., Micouin L. Direct Synthesis of Polysubstituted Aluminoisoxazoles and Pyrazoles by a Metalative Cyclization // *Organic Letters*. – 2011. – T. 13, № 20. – C. 5664-5667.
216. Willy B., Rominger F., Müller T. J. J. Novel Microwave-Assisted One-Pot Synthesis of Isoxazoles by a Three-Component Coupling-Cycloaddition Sequence // *Synthesis*. – 2008. – T. 2008, № 02. – C. 293-303.
217. Ye Y., Zheng Y., Xu G.-Y., Liu L.-Z. Reaction of nitrile oxides with vinylphosphonate: A facile, regioselective approach to 5-phosphonyl-4, 5-dihydroisoxazoles // *Heteroatom Chemistry*. – 2003. – T. 14, № 3. – C. 254-257.
218. Zhao G., Liang L., Wen C. H. E., Tong R. In Situ Generation of Nitrile Oxides from NaCl–Oxone Oxidation of Various Aldoximes and Their 1,3-Dipolar Cycloaddition // *Organic Letters*. – 2019. – T. 21, № 1. – C. 315-319.
219. Svejstrup T. D., Zawodny W., Douglas J. J., Bidgeli D., Sheikh N. S., Leonori D. Visible-light-mediated generation of nitrile oxides for the photoredox synthesis of isoxazolines and isoxazoles // *Chemical Communications*. – 2016. – T. 52, № 83. – C. 12302-12305.
220. Koposov A. Y., Boyarskikh V. V., Zhdankin V. V. Amino Acid-Derived Iodobenzene Dicarboxylates: Reagents for Oxidative Conversion of Alkenes to Amino Acid Esters // *Organic Letters*. – 2004. – T. 6, № 20. – C. 3613-3615.

221. Zhdankin V. V. Hypervalent iodine(III) reagents in organic synthesis // ARKIVOC. – 2009. – T. 2009, № 1. – C. 1-62.
222. Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure, and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds. / Zhdankin V. V.: Wiley, 2013.
223. Kazmierczak P., Skulski L., Kraszkiewicz L. Syntheses of (Diacetoxyiodo)arenes or Iodylarenes from Iodoarenes, with Sodium Periodate as the Oxidant // . – 2001. – T. 6, № 11. – C. 881-891.
224. Dohi T., Morimoto K., Takenaga N., Goto A., Maruyama A., Kiyono Y., Tohma H., Kita Y. Direct Cyanation of Heteroaromatic Compounds Mediated by Hypervalent Iodine(III) Reagents: In Situ Generation of PhI(III)–CN Species and Their Cyano Transfer // The Journal of Organic Chemistry. – 2007. – T. 72, № 1. – C. 109-116.
225. Moroda A., Togo H. Biphenyl- and terphenyl-based recyclable organic trivalent iodine reagents // Tetrahedron. – 2006. – T. 62, № 52. – C. 12408-12414.
226. Hossain M. D., Kitamura T. Alternative, Easy Preparation of (Diacetoxyiodo)arenes from Iodoarenes Using Potassium Peroxodisulfate as the Oxidant // Synthesis. – 2005. – T. 2005, № 12. – C. 1932-1934.
227. Page T. K., Wirth T. Simple Direct Synthesis of [Bis(trifluoroacetoxy)iodo]arenes // Synthesis. – 2006. – T. 2006, № 18. – C. 3153-3155.
228. Sarie J. C., Thiehoff C., Mudd R. J., Daniliuc C. G., Kehr G., Gilmour R. Deconstructing the Catalytic, Vicinal Difluorination of Alkenes: HF-Free Synthesis and Structural Study of p-TolIF2 // The Journal of Organic Chemistry. – 2017. – T. 82, № 22. – C. 11792-11798.
229. Ye C., Twamley B., Shreeve J. n. M. Straightforward Syntheses of Hypervalent Iodine(III) Reagents Mediated by Selectfluor // Organic Letters. – 2005. – T. 7, № 18. – C. 3961-3964.
230. Togo H., Taguchi R., Yamaguchi K., Yokoyama M. Reactivity of [bis(1-adamantylcarbonyloxy)iodo]arenes in substitution and addition reactions // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1995.10.1039/P19950002135 № 17. – C. 2135-2139.
231. Chen C., Wang X., Yang T. Recent Updates on Electrogenated Hypervalent Iodine Derivatives and Their Applications as Mediators in Organic Electrosynthesis // . – 2022. – T. 10.
232. Elsherbini M., Moran W. J. Toward a General Protocol for Catalytic Oxidative Transformations Using Electrochemically Generated Hypervalent Iodine Species // The Journal of Organic Chemistry. – 2023. – T. 88, № 3. – C. 1424-1433.
233. Elsherbini M., Winterson B., Alharbi H., Folgueiras-Amador A. A., Génot C., Wirth T. Continuous-Flow Electrochemical Generator of Hypervalent Iodine Reagents: Synthetic Applications // Angewandte Chemie International Edition. – 2019. – T. 58, № 29. – C. 9811-9815.
234. Zu B., Ke J., Guo Y., He C. Synthesis of Diverse Aryliodine(III) Reagents by Anodic Oxidation† // Chinese Journal of Chemistry. – 2021. – T. 39, № 3. – C. 627-632.
235. Fuchigami T., Fujita T. Electrolytic Partial Fluorination of Organic Compounds. 14. The First Electrosynthesis of Hypervalent Iodobenzene Difluoride Derivatives and Its Application to Indirect Anodic gem-Difluorination // The Journal of Organic Chemistry. – 1994. – T. 59, № 24. – C. 7190-7192.
236. Kajiyama D., Saitoh T., Nishiyama S. Application of Electrochemically Generated Hypervalent Iodine Oxidant to Natural Products Synthesis // Electrochemistry. – 2013. – T. 81, № 5. – C. 319-324.
237. Paveliev S. A., Segida O. O., Bityukov O. V., Tang H.-T., Pan Y.-M., Nikishin G. I., Terent'ev A. O. Electrocatalytic Synthesis of Substituted Pyrazoles via Hypervalent Iodine Mediated Intramolecular C–N Coupling // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2022. – T. 364, № 22. – C. 3910-3916.
238. Broese T., Francke R. Electrosynthesis Using a Recyclable Mediator–Electrolyte System Based on Ionically Tagged Phenyl Iodide and 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol // Organic Letters. – 2016. – T. 18, № 22. – C. 5896-5899.

239. Alexander E. R., Cope A. C. A Simultaneous Condensation—Reduction Method for the Preparation of Ethyl Monoalkylcyanoacetates // *Journal of the American Chemical Society*. – 1944. – T. 66, № 6. – C. 886-888.
240. Denmark S. E., Ibrahim M. Y. S., Ambrosi A. Room Temperature, Reductive Alkylation of Activated Methylene Compounds: Carbon–Carbon Bond Formation Driven by the Rhodium-Catalyzed Water–Gas Shift Reaction // *ACS Catalysis*. – 2017. – T. 7, № 1. – C. 613-630.
241. Guyon C., Duclos M.-C., Sutter M., Métay E., Lemaire M. Reductive alkylation of active methylene compounds with carbonyl derivatives, calcium hydride and a heterogeneous catalyst // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2015. – T. 13, № 25. – C. 7067-7075.
242. Ivanov K. L., Melnikov M. Y., Budynina E. M. Reductive Knoevenagel Condensation with the Zn–AcOH System // *Synthesis*. – 2020. – T. 53, № 07. – C. 1285-1291.
243. Kolesnikov P. N., Usanov D. L., Barablina E. A., Maleev V. I., Chusov D. Atom- and Step-Economical Preparation of Reduced Knoevenagel Adducts Using CO as a Deoxygenative Agent // *Organic Letters*. – 2014. – T. 16, № 19. – C. 5068-5071.
244. Motokura K., Fujita N., Mori K., Mizugaki T., Ebitani K., Kaneda K. One-pot synthesis of α -alkylated nitriles with carbonyl compounds through consecutive aldol reaction/hydrogenation using a hydrotalcite-supported palladium nanoparticle as a multifunctional heterogeneous catalyst // *Tetrahedron Letters*. – 2005. – T. 46, № 33. – C. 5507-5510.
245. Smirnov I. V., Afanasyev O. I., Biriukov K. O., Godovikova M. I., Chusov D. A. Mn-catalyzed syngas-assisted reductive Knoevenagel condensation // *Mendeleev Communications*. – 2024. – T. 34, № 6. – C. 831-833.
246. Yagafarov N. Z., Usanov D. L., Moskovets A. P., Kagramanov N. D., Maleev V. I., Chusov D. Reductive Transformations of Carbonyl Compounds Catalyzed by Rhodium Supported on a Carbon Matrix by using Carbon Monoxide as a Deoxygenative Agent // *ChemCatChem*. – 2015. – T. 7, № 17. – C. 2590-2593.
247. Liu X., Li X., Wang Z., Zhou J., Fan X., Fu Y. Biosynthesis of α -Substituted β -Ketoesters via the Tandem Knoevenagel Condensation–Reduction Reaction Using a Single Enzyme // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. – 2020. – T. 8, № 22. – C. 8206-8213.
248. Hussain A., Ramachary D. B. Direct Organocatalytic Chemoselective Reductive Alkylation of Chiral 2-Aroylcyclopropanecarbaldehydes: Scope and Applications // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – T. 88, № 13. – C. 8069-8092.
249. Palmisano G., Tibiletti F., Penoni A., Colombo F., Tollari S., Garella D., Tagliapietra S., Cravotto G. Ultrasound-enhanced one-pot synthesis of 3-(Het)arylmethyl-4-hydroxycoumarins in water // *Ultrasonics Sonochemistry*. – 2011. – T. 18, № 2. – C. 652-660.
250. Ramachary D. B., Kishor M., Reddy Y. V. Development of Pharmaceutical Drugs, Drug Intermediates and Ingredients by Using Direct Organo-Click Reactions // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – T. 2008, № 6. – C. 975-993.
251. Chang M.-Y., Chen H.-Y., Chen Y.-H. Synthesis of 2-Aryl-3-sulfonylchromans via Knoevenagel Condensation and Reduction Protocol // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – T. 82, № 23. – C. 12631-12639.
252. Matsuo Y., Yu C.-G., Nakagawa T., Okada H., Ueno H., Sun T.-G., Zhong Y.-W. Reduced Knoevenagel Reaction of Acetetracylene-1,2-dione with Acceptor Units for Luminescent Tetracene Derivatives // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – T. 84, № 4. – C. 2339-2345.
253. Aramini A., Brinchi L., Germani R., Savelli G. Reductions of α,β -Unsaturated Ketones by NaBH_4 or $\text{NaBH}_4 + \text{CoCl}_2$: Selectivity Control by Water or by Aqueous Micellar Solutions // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2000. – T. 2000, № 9. – C. 1793-1797.

254. Kulp S. S. Knoevenagel condensation to α -phenylcinnamonnitriles: NaBH_4 reduction to propanenitriles // *Journal of Chemical Education*. – 1988. – T. 65, № 8. – C. 742.
255. Node M., Nishide K., Shigeta Y., Shiraki H., Obata K. A Novel Tandem Michael Addition/Meerwein–Ponndorf–Verley Reduction: Asymmetric Reduction of Acyclic α,β -Unsaturated Ketones Using A Chiral Mercapto Alcohol // *Journal of the American Chemical Society*. – 2000. – T. 122, № 9. – C. 1927-1936.
256. Pollack S. R., Kuethe J. T. Chemoselective Reduction of α -Cyano Carbonyl Compounds: Application to the Preparation of Heterocycles // *Organic Letters*. – 2016. – T. 18, № 24. – C. 6388-6391.
257. Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis. / Seyden-Penne J. – 2nd ed. изд.: Wiley-VCH, 1997. – 236 с.
258. Gafurov Z. N., Mikhailov I. K., Kagilev A. A., Kuchkaev A. M., Sakhapov I. y. F., Kantyukov A. O., Litvinov I. A., Gutsul E. I., Kulikova V. A., Kirkina V. A., Shubina E. S., Belkova N. V., Sinyashin O. G., Yakhvarov D. G. Electrocatalytic proton reduction by nickel(II) diarylamido/bis(phosphine) PNP ionic pincer complex // *Inorganica Chimica Acta*. – 2025. – T. 578. – C. 122522.
259. Moeller K. D. Synthetic Applications of Anodic Electrochemistry // *Tetrahedron*. – 2000. – T. 56, № 49. – C. 9527-9554.
260. Schäfer H. J. Anodic and Cathodic CC-Bond Formation // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 2003. – T. 20, № 11. – C. 911-934.
261. Strekalova S., Kononov A., Morozov V., Babaeva O., Gavrilova E., Budnikova Y. Electrochemical Approach to Amide Bond Formation // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2023. – T. 365, № 19. – C. 3375-3381.
262. Winter J., Prenzel T., Wirtanen T., Schollmeyer D., Waldvogel S. R. Direct Electrochemical Synthesis of 2,3-Disubstituted Quinoline N-oxides by Cathodic Reduction of Nitro Arenes // *Chemistry – A European Journal*. – 2023. – T. 29, № 12. – C. e202203319.
263. Elinson M. N., Dorofeev A. S., Nasybullin R. F., Feducovich S. K., Nikishin G. I. Electrocatalytic tandem Knoevenagel–Michael reaction of 3-methyl-2-pyrazolin-5-ones, aryl aldehydes and cyano-functionalized C–H acids: Facile and convenient multicomponent way to substituted 3-(5-hydroxy-3-methylpyrazol-4-yl)-3-arylpropionitriles // *Electrochimica Acta*. – 2008. – T. 53, № 15. – C. 5033-5038.
264. Elinson M. N., Ryzhkova Y. E., Vereshchagin A. N., Leonova N. A., Minaeva A. P., Egorov M. P. Electrochemically induced tandem Knoevenagel-Michael assembling of aldehydes with kojic acid: direct and efficient arylbis[3-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-4-oxo-4H-pyran-2-yl]methanes formation // *ARKIVOC*. – 2020. – T. 2020, № 7. – C. 201-213.
265. Feroci M., Orsini M., Palombi L., Inesi A. Electrochemically induced Knoevenagel condensation in solvent- and supporting electrolyte-free conditions // *Green Chemistry*. – 2007. – T. 9, № 4. – C. 323-325.
266. Feroci M., Orsini M., Sotgiu G., Inesi A. The Knoevenagel reaction in electrochemically activated solvents // *Electrochimica Acta*. – 2008. – T. 53, № 5. – C. 2346-2354.
267. Masoudi-Khoram M., Zargarian M., Nematollahi D., Zolfigol M. A., Sepehrmansourie H., Khazalpour S. Convergent paired electrosynthesis of different types of bis- β -diketone derivatives based on the knoevenagel condensation reaction under green conditions // *Electrochimica Acta*. – 2023. – T. 437. – C. 141512.
268. Barger H. J., Jr. Electrochemical reduction of unactivated carbon-carbon double bonds // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1969. – T. 34, № 5. – C. 1489-1490.
269. de Castro P. P., Martins G. M., Gomes R. B., Simoso G. B., Amarante G. W., Brocksom T. J., de Oliveira K. T. Electrochemical reduction of 5-benzylidene thiazolidine-2,4-diones: a greener approach

to the preparation of glitazone APIs // *Chemical Communications*. – 2023. – T. 59, № 61. – C. 9404-9407.

270. Du Y., Lunga A., Rubtsov A. E., Malkov A. V. Short electrochemical asymmetric synthesis of (+)-N-acetylcolchicol // *Green Chemistry*. – 2022. – T. 24, № 18. – C. 7220-7226.

271. Huang B., Li Y., Yang C., Xia W. Electrochemical 1,4-reduction of α,β -unsaturated ketones with methanol and ammonium chloride as hydrogen sources // *Chemical Communications*. – 2019. – T. 55, № 47. – C. 6731-6734.

272. Huang B., Sun Z., Sun G. Recent progress in cathodic reduction-enabled organic electrosynthesis: Trends, challenges, and opportunities // *eScience*. – 2022. – T. 2, № 3. – C. 243-277.

273. Qin H., Yang J., Yan K., Xue Y., Zhang M., Sun X., Wen J., Wang H. Electrochemical-Induced Hydrogenation of Electron-Deficient Internal Olefins and Alkynes with CH₃OH as Hydrogen Donor // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2021. – T. 363, № 8. – C. 2104-2109.

274. Qin Y., Lu J., Zou Z., Hong H., Li Y., Li Y., Chen L., Hu J., Huang Y. Metal-free chemoselective hydrogenation of unsaturated carbon-carbon bonds via cathodic reduction // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2020. – T. 7, № 14. – C. 1817-1822.

275. Yang J., Qin H., Yan K., Cheng X., Wen J. Advances in Electrochemical Hydrogenation Since 2010 // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2021. – T. 363, № 24. – C. 5407-5416.

276. Zimmer J. P., Richards J. A., Turner J. C., Evans D. H. Electrochemical reduction of α,β -unsaturated ketones // *Analytical Chemistry*. – 1971. – T. 43, № 8. – C. 1000-1006.

277. Bityukov O. V., Skokova K. V., Vil' V. A., Nikishin G. I., Terent'ev A. O. Electrochemical Generation of Peroxy Radicals and Subsequent Peroxidation of 1,3-Dicarbonyls in an Undivided Cell // *Organic Letters*. – 2024. – T. 26, № 1. – C. 166-171.

278. Ustyuzhanin A. O., Bityukov O. V., Sokolovskiy P. V., Merkulova V. M., Ilovaisky A. I., He L.-N., Vil' V. A., Terent'ev A. O. Electrochemical hydrocarboxylation of enol derivatives with CO₂: access to β -acetoxycarboxylic acids // *Chemical Communications*. – 2024. – T. 60, № 62. – C. 8099-8102.

279. Elinson M. N., Ilovaisky A. I., Dorofeev A. S., Merkulova V. M., Stepanov N. O., Miloserdov F. M., Ogibin Y. N., Nikishin G. I. Electrocatalytic multicomponent transformation of cyclic 1,3-diketones, isatins, and malononitrile: facile and convenient way to functionalized spirocyclic (5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene)-4,3'-oxindole system // *Tetrahedron*. – 2007. – T. 63, № 42. – C. 10543-10548.

280. Zuman P., Barnes D., Ryvolová-Kejharová A. Polarographic reductions of some carbonyl compounds // *Discussions of the Faraday Society*. – 1968. – T. 45, № 0. – C. 202-226.

281. Khrizanforova V. V., Fayzullin R. R., Gerasimova T. P., Khrizanforov M. N., Zagidullin A. A., Islamov D. R., Lukoyanov A. N., Budnikova Y. H. Chemical and Electrochemical Reductions of Monoiminoacenaphthenes // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – T. 24, № 10.

282. Yanilkin V. V., Nastapova N. V., Gubskaya V. P., Morozov V. I., Berezhnaya L. S., Nuretdinov I. A. Retro-Bingel reaction in the electrochemical reduction of bis(dialkoxylphosphoryl)methanofullerenes // *Russian Chemical Bulletin*. – 2002. – T. 51, № 1. – C. 72-77.

283. Heard D. M., Lennox A. J. J. Electrode Materials in Modern Organic Electrochemistry // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2020. – T. 59, № 43. – C. 18866-18884.

284. Lyon Y. A., Roberts A. A., McMillin D. R. Exploring Hydrogen Evolution and the Overpotential // *Journal of Chemical Education*. – 2015. – T. 92, № 12. – C. 2130-2133.

285. Liu C., Li R., Zhou W., Liang Y., Shi Y., Li R.-L., Ling Y., Yu Y., Li J., Zhang B. Selectivity Origin of Organic Electrosynthesis Controlled by Electrode Materials: A Case Study on Pinacols // *ACS Catalysis*. – 2021. – T. 11, № 14. – C. 8958-8967.

286. Yi Y., Weinberg G., Prenzel M., Greiner M., Heumann S., Becker S., Schlögl R. Electrochemical corrosion of a glassy carbon electrode // *Catalysis Today*. – 2017. – T. 295. – C. 32-40.

287. Fisher M. C., Henk D. A., Briggs C. J., Brownstein J. S., Madoff L. C., McCraw S. L., Gurr S. J. Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health // *Nature*. – 2012. – T. 484, № 7393. – C. 186-194.
288. Zhang Y., Lorsbach B. A., Castetter S., Lambert W. T., Kister J., Wang N. X., Klittich C. J. R., Roth J., Sparks T. C., Loso M. R. Physicochemical property guidelines for modern agrochemicals //. – 2018. – T. 74, № 9. – C. 1979-1991.
289. Lesemann S. S., Schimpke S., Dunemann F., Deising H. B. Mitochondrial heteroplasmy for the cytochrome b gene Controls the level of strobilurin resistance in the apple powdery mildew fungus *Podosphaera leucotricha* (Ell. & Ev.) E.S. Salmon // *Journal of Plant Diseases and Protection*. – 2006. – T. 113, № 6. – C. 259-266.
290. Hollomon D. W. Fungicide Resistance: 40 Years on and Still a Major Problem // *Fungicide Resistance in Plant Pathogens: Principles and a Guide to Practical Management* / Ishii H., Hollomon D. W. – Tokyo: Springer Japan, 2015. – C. 3-11.
291. Yang Y.-D., He Y.-H., Ma K.-Y., Li H., Zhang Z.-J., Sun Y., Wang Y.-L., Hu G.-F., Wang R.-X., Liu Y.-Q. Design and Discovery of Novel Antifungal Quinoline Derivatives with Acylhydrazide as a Promising Pharmacophore // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2021. – T. 69, № 30. – C. 8347-8357.
292. Xia D., Cheng X., Liu X., Zhang C., Wang Y., Liu Q., Zeng Q., Huang N., Cheng Y., Lv X. Discovery of Novel Pyrazole Carboxylate Derivatives Containing Thiazole as Potential Fungicides // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2021. – T. 69, № 30. – C. 8358-8365.
293. Obydenov K. L., Kalinina T. A., Galieva N. A., Beryozkina T. V., Zhang Y., Fan Z., Glukhareva T. V., Bakulev V. A. Synthesis, Fungicidal Activity, and Molecular Docking of 2-Acylamino and 2-Thioacylamino Derivatives of 1H-benzo[d]imidazoles as Anti-Tubulin Agents // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2021. – T. 69, № 40. – C. 12048-12062.
294. Budnikov A. S., Lopat'eva E. R., Krylov I. B., Segida O. O., Lastovko A. V., Ilovaisky A. I., Nikishin G. I., Glinushkin A. P., Terent'ev A. O. 4-Nitropyrazolin-5-ones as Readily Available Fungicides of the Novel Structural Type for Crop Protection: Atom-Efficient Scalable Synthesis and Key Structural Features Responsible for Activity // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2022. – T. 70, № 15. – C. 4572-4581.
295. Zhang T., Dong M., Zhao J., Zhang X., Mei X. Synthesis and antifungal activity of novel pyrazolines and isoxazolines derived from cuminaldehyde // *Journal of Pesticide Science*. – 2019. – T. 44, № 3. – C. 181-185.
296. Wang Y., Wang C., Tian Q., Li Y. Recent Research Progress in Oxime Insecticides and Perspectives for the Future // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2024. – T. 72, № 27. – C. 15077-15091.
297. Wadleigh R. W., Yu S. J. Metabolism of an Organothiocyanate Allelochemical by Glutathione Transferase in Three Lepidopterous Insects // *Journal of Economic Entomology*. – 1988. – T. 81, № 3. – C. 776-780.
298. Lichtenstein E. P., Strong F. M., Morgan D. G. Naturally Occurring Insecticides, Identification of 2-Phenylethylisothiocyanate As an Insecticide Occurring Naturally in the Edible Part of Turnips // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2002. – T. 10, № 1. – C. 30-33.
299. Hideo O., Casida J. E. Glutathione S-transferases liberate hydrogen cyanide from organic thiocyanates // *Biochemical Pharmacology*. – 1971. – T. 20, № 7. – C. 1708-1711.
300. Popkov S. V., Kovalenko L. V., Bobylev M. M., Molchanov O. Y., Krimer M. Z., Tashchi V. P., Putsykin Y. G. The Synthesis and Fungicidal Activity of 2-Substituted 1-Azol-1-ylmethyl-6-arylidenecyclohexanols //. – 1997. – T. 49, № 2. – C. 125-129.

301. Itoh H., Kajino H., Tsukiyama T., Tobitsuka J., Ohta H., Takahi Y., Tsuda M., Takeshiba H. Synthesis of silicon-containing azole derivatives with magnesium bromide diethyl etherate, and an investigation of their fungicidal activities // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2002. – T. 10, № 12. – C. 4029-4034.
302. Dong S.-m., Zhou S.-q. Potato late blight caused by *Phytophthora infestans*: From molecular interactions to integrated management strategies // *Journal of Integrative Agriculture*. – 2022. – T. 21, № 12. – C. 3456-3466.
303. James W. C., Shih C. S., Callbeck L. C., Hodgson W. A. A method for estimating the loss in tuber yield caused by late blight of potato // *American Potato Journal*. – 1971. – T. 48, № 12. – C. 457-463.
304. Piepho H.-P., Malik W. A., Bischoff R., El-Hasan A., Scheer C., Sedlmeier J. E., Gerhards R., Petschenka G., Voegelé R. T. Efficacy assessment in crop protection: a tutorial on the use of Abbott's formula // *Journal of Plant Diseases and Protection*. – 2024. – T. 131, № 6. – C. 2139-2160.
305. Peymani N., Golparvar A. R., Nasresfahani M., Mahmoudi E., Shams M. Candidate marker genes and enzymes for selection of potato with resistance to early blight, caused by *Alternaria alternata* // *Phytopathologia Mediterranea*. – 2022. – T. 61, № 1. – C. 11-26.
306. Al-Turkistani A. A., Al-Deeb O. A., El-Brollosy N. R., El-Emam A. A. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel 5-Alkyl-6-Substituted Uracils and Related Derivatives // . – 2011. – T. 16, № 6. – C. 4764-4774.
307. Vil' V. A., Gomes G. d. P., Ekimova M. V., Lyssenko K. A., Syroeshkin M. A., Nikishin G. I., Alabugin I. V., Terent'ev A. O. Five Roads That Converge at the Cyclic Peroxy-Criegee Intermediates: BF₃-Catalyzed Synthesis of β -Hydroperoxy- β -peroxylactones // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – T. 83, № 21. – C. 13427-13445.
308. Unsworth W. P., Coulthard G., Kitsiou C., Taylor R. J. K. Direct Imine Acylation for Molecular Diversity in Heterocyclic Synthesis // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – T. 79, № 3. – C. 1368-1376.
309. Kalaitzakis D., Rozzell J. D., Smonou I., Kambourakis S. Synthesis of Valuable Chiral Intermediates by Isolated Ketoreductases: Application in the Synthesis of α -Alkyl- β -hydroxy Ketones and 1,3-Diols // . – 2006. – T. 348, № 14. – C. 1958-1969.
310. Yadav A. K., Sharma A. K., Singh K. N. Visible light enabled γ -trifluoromethylation of Baylis–Hillman acetates: stereoselective synthesis of trisubstituted alkenes // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2019. – T. 6, № 7. – C. 989-993.
311. Bicić S., Klare H. F. T., Oestreich M. Photoredox-Catalyzed Transfer Aminochlorination of Unactivated Alkenes Using Oxime-Based Surrogates // *ACS Catalysis*. – 2025. – T. 15, № 8. – C. 6434-6438.
312. Park E. J., Lee S., Chang S. Acetone Cyanohydrin as a Source of HCN in the Cu-Catalyzed Hydrocyanation of α -Aryl Diazoacetates // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – T. 75, № 8. – C. 2760-2762.
313. Popkov S. V., Kovalenko L. V., Bobylev M. M., Molchanov O. Y., Krimer M. Z., Tashchi V. P., Putsykin Y. G. The Synthesis and Fungicidal Activity of 2-Substituted 1-Azol-1-ylmethyl-6-arylidencyclohexanols // *Pesticide Science*. – 1997. – T. 49, № 2. – C. 125-129.
314. Sudisha J., Amruthesh K. N., Deepak S. A., Shetty N. P., Sarosh B. R., Shetty H. S. Comparative efficacy of strobilurin fungicides against downy mildew disease of pearl millet // *Pesticide Biochemistry and Physiology*. – 2005. – T. 81, № 3. – C. 188-197.
315. Mitani S., Araki S., Yamaguchi T., Takii Y., Ohshima T., Matsuo N. Biological properties of the novel fungicide cyazofamid against *Phytophthora infestans* on tomato and *Pseudoperonospora cubensis* on cucumber // *Pest Management Science*. – 2002. – T. 58, № 2. – C. 139-145.

316. Karadimos D. A., Karaoglanidis G. S., Tzavella–Klonari K. Biological activity and physical modes of action of the Qo inhibitor fungicides trifloxystrobin and pyraclostrobin against *Cercospora beticola* // Crop Protection. – 2005. – T. 24, № 1. – C. 23-29.
317. Hou Y.-P., Mao X.-W., Wu L.-Y., Wang J.-X., Mi B., Zhou M.-G. Impact of fluazinam on morphological and physiological characteristics of *Sclerotinia sclerotiorum* // Pesticide Biochemistry and Physiology. – 2019. – T. 155. – C. 81-89.
318. Chen Y.-L., Mao X.-W., Wang J.-X., Wu L.-Y., Zhou M.-G., Hou Y.-P. Activity of the dinitroaniline fungicide fluazinam against *Bipolaris maydis* // Pesticide Biochemistry and Physiology. – 2018. – T. 148. – C. 8-15.
319. Horsfall J. G., Barratt R. W. An Improved Grading System for Measuring Plant Diseases // Phytopathology®. – 1945. – T. 115, № 8V. – C. 655.