

На правах рукописи



КОНОНОВ

Александр Игоревич

**ЭЛЕКТРОСИНТЕЗ N-АРИЛАМИДОВ И N-БЕНЗИЛАМИДОВ В УСЛОВИЯХ
АНОДНОГО ОКИСЛЕНИЯ С УЧАСТИЕМ НИТРИЛОВ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Казань – 2024

Работа выполнена на кафедре Органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и в лаборатории электрохимического синтеза Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

Научный руководитель: **Будникова Юлия Германовна**
доктор химических наук

Официальные оппоненты: **Бурилов Владимир Александрович,**
доктор химических наук, доцент,
доцент кафедры органической и медицинской химии Химического института им А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета, г. Казань

Крылов Игорь Борисович,
кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, г. Москва

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «**Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова**», г. Москва

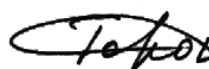
Защита состоится 20 ноября 2024 года в 14 часов на заседании диссертационного совета 24.1.225.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» по адресу: 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, большой конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН и на сайте <http://www.iopc.ru/>.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, учёному секретарю диссертационного совета.

Автореферат разослан «4» октября 2024 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
24.1.225.01, к.х.н.



Торопчина А.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Ароматические и гетероароматические соединения, содержащие в своем составе амидные фрагменты, широко применяются в органическом синтезе, медицинской химии, химии материалов, агрохимии, катализе. Амидная группа является одной из наиболее важных структурных единиц белков, пептидов и многих других биологически значимых соединений. В настоящее время примерно 25% всех коммерческих лекарств и две трети всех препаратов-кандидатов содержат, по крайней мере, один амидный фрагмент. Кроме того, агрохимикаты, обладающие гербицидной и противогрибковой активностью (пропанил, боскалид) и многие имеющиеся на рынке лекарственных препараты (парацетамол, никлозамид, иматиниб) содержат ариламидный остов.

Реакции прямой C-N функционализации являются важным и перспективным способом атом-экономного получения сложных органических структур, исключая дополнительные стадии предфункционализации. На сегодняшний день все чаще решающим в выборе метода синтеза становится так называемый «зеленый» фактор, т.е. соответствие требованиям экологической приемлемости, атом-экономии и малоотходности.

Традиционные (в том числе, промышленные и коммерческие) способы получения аналогичных азотсодержащих соединений с амидными фрагментами представляют собой многостадийные и длительные процессы, как правило, с участием металлокатализаторов, протекающие при высоких температурах и сопровождающиеся образованием большого количества побочных продуктов и отходов, что негативно сказывается на окружающей среде, в том числе, такие процессы, как правило, атом-неэффективны и затратны.

Таким образом, важность соединений, содержащих амидные фрагменты (анилиды, *N*-бензиламида) очевидна, а поиск новых малостадийных и малоотходных селективных способов их получения в мягких условиях до сих пор остается актуальной задачей для химиков-синтетиков.

Органический электросинтез имеет ряд преимуществ: мягкие условия реакции (комнатная температура, атмосферное давление), одностадийность, электрон выступает в качестве «бесследного» реагента, что позволяет исключить использование в реакции сильных химических окислителей или оснований, благодаря чему сокращается количество побочных продуктов и отходов, загрязняющих окружающую среду.

Электрохимические методы образования амидных C-N связей преимущественно основаны на использовании амидов или аминов в качестве амидирующих реагентов. Нитрилы в этом отношении малоизучены и традиционно считались малоактивными. Таким образом, предлагаемые в настоящей работе электрохимические методы синтеза *N*-ариламидов и *N*-бензиламида путем одностадийного сочетания ароматических субстратов с нитрилами в мягких условиях являются атом-экономными и экологически приемлемыми процессами и соответствуют критериям «зеленой» химии.

Степень разработанности темы. Традиционные способы получения *N*-ариламидов представляют собой длительные процессы, протекающие при высокой температуре, а также подразумевают использование аминов или амидов в качестве амидирующих реагентов. Электрохимические методы синтеза ароматических амидов с участием нитрилов стали активно разрабатываться в последние 3 года, однако в большинстве работ рассматривается функционализация только бензильных C(sp³)-Н связей, при этом требуется использование труднодоступных и дорогостоящих катализаторов или кислотной добавки. Примеров окислительной функционализации ароматических C(sp²)-Н связей с образованием *N*-ариламидов известно крайне мало, более того, они ограничены лишь

определенными субстратами и требуют жестких условий. Предполагаемые механизмы амидирования недостаточно изучены, малообоснованы, в основном исходят из общих представлений, ключевые интермедиаты экспериментально не подтверждены.

Целью настоящей работы является разработка электрохимического метода синтеза *N*-ариламидов и *N*-бензиламидов путем окислительной функционализации ароматических $C(sp^2)$ -H и бензильных $C(sp^3)$ -H связей нитрилами в мягких условиях, без использования металлокатализаторов и окислителей, установление механизма процесса комплексом физико-химических методов (ЭПР, циклическая вольтамперометрия, квантовохимические расчеты).

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

❖ Исследование электрохимических свойств используемых в реакции ароматических соединений с различными заместителями методом циклической вольтамперометрии, обобщение полученных данных.

❖ Подбор и оптимизация условий электрохимического синтеза (растворитель, амидирующий реагент, катализатор, медиатор, фоновый электролит, температура, электрохимическая ячейка).

❖ Проведение серии препаративных электросинтезов. Оценка возможности использования различных амидирующих реагентов (нитрилы, аминокислоты), селективности процессов и выходов продуктов.

❖ Установление структуры полученных продуктов амидирования комплексом физико-химических методов (ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ).

❖ Анализ возможных интермедиатов и предложения механизма процесса электрохимического амидирования с помощью методов ЭПР-спектроскопии, квантовохимических расчетов и циклической вольтамперометрии.

Научная новизна. ❖ Разработан новый одностадийный электрохимический метод синтеза *N*-ариламидов и *N*-бензиламидов, основанный на функционализации $C(sp^2)$ -H и $C(sp^3)$ -H связей широкого спектра ароматических производных нитрилами RCN ($R = Me, Et, Ph$) и водой, используемых в качестве источника амидного фрагмента. Преимуществами метода являются мягкие условия (комнатная температура, атмосферное давление), проведение процесса в отсутствие металлокатализаторов, кислот и дополнительных реагентов (окислителей, восстановителей). Ацетанилид (пластификатор, ингибитор коррозии, добавка в топливо) и пропанил (гербицид) ранее не удавалось получить в подобных мягких электрохимических условиях.

❖ На основании данных препаративного электросинтеза, циклической вольтамперометрии, исследований ЭПР в присутствии спиновой ловушки и квантовохимических расчетов предположено, что электроокисление ароматических субстратов в ацето- и пропионитриле до анилидов протекает через образование гидроксильных радикалов на аноде, которые в свою очередь реагируют с нитрилом с образованием реакционноспособного неустойчивого интермедиата, который далее взаимодействует с ароматическим субстратом.

❖ Впервые продемонстрировано, что процесс анодного окисления ряда ароматических субстратов, которые окисляются легче, чем +2 В, либо имеют объемные атомы брома или йода в ароматическом кольце (бромбензол, йодбензол, 1,3-дибромбензол, 1,4-дибромбензол), приводит к образованию продуктов C-C сочетания – биариллов.

❖ Показано, что аминокислоты являются подходящими прекурсорами для получения различных *N*-бензиламидов путем электрохимического сочетания с ароматическими субстратами, содержащими метильный заместитель.

❖ Синтезировано и охарактеризовано 49 новых соединений. Всего синтезировано 124 соединения, в том числе, которые ранее не удавалось получать напрямую из ароматических прекурсоров замещением водорода ароматических С-Н связей.

Теоретическая и практическая значимость. Предлагаемый в работе метод электрохимического синтеза позволяет получать различные *N*-ариламиды и *N*-бензиламиды, в том числе практически значимые ацетанилид (пластификатор, ингибитор коррозии, добавка в топливо), парацетамол (фармпрепарат), пропанил (гербицид) в одну стадию при комнатной температуре, без использования дорогостоящих катализаторов, окислителей и кислот. Метод является атом-экономным, одностадийным, малоотходным, позволяет синтезировать целевые амиды с высокими выходами за более короткое время и упростить процедуру их выделения. Ацетанилид и пропанил ранее не удавалось получить в подобных мягких электрохимических условиях. Продемонстрирована масштабируемость нового атом-экономичного метода синтеза *N*-ариламидов, что было показано на примере ацетанилида, *N*-(2,5-бис(трифторметил)фенил)ацетамида. Полученные данные о редокс-свойствах, потенциалах окисления широкого ряда замещенных ароматических субстратов могут быть полезны для планирования дальнейших синтетических реакций.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов исследования подтверждается обширными экспериментальными данными, полученными при помощи современных физико-химических методов исследования (ЦВА, ЭПР, РСА, ЯМР с использованием 2D-корреляций, масс-спектр высокого разрешения), дополнительно подкрепленными квантовохимическими расчетами. Результаты работы интерпретированы в рамках современных представлений, согласуются с имеющимися литературными данными, опубликованы в рецензируемых профильных и междисциплинарных журналах.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 152 страницах печатного текста, содержит 11 рисунков, 29 схем, 6 таблиц и состоит из введения, трех глав, выводов и списка цитируемой литературы, состоящего из 148 наименований.

Введение включает обоснование актуальности работы, формулировку задач диссертационного исследования, описание практической значимости и научной новизны. В первой главе диссертации представлен обзор литературных данных по синтезу *N*-ариламидов и *N*-бензиламидов с использованием нитрилов в качестве амидирующих реагентов. Во второй главе обсуждаются результаты собственных исследований. Третья глава содержит описание экспериментальных данных.

Положения, выносимые на защиту:

❖ Одностадийный синтез *N*-ариламидов и *N*-бензиламидов из ароматических соединений в мягких электрохимических условиях с использованием нитрилов и воды в качестве источника амидного фрагмента;

❖ Синтез биарилов (димеров) путем прямого электроокисления ряда ароматических субстратов;

❖ Электрохимический одnoreакторный синтез *N*-бензиламидов с использованием аминокислот как источника амидного фрагмента;

❖ Механизм электроокислительного амидирования ароматических субстратов на основании данных препаративного электросинтеза, циклической вольтамперометрии, ЭПР-спектроскопии и квантово-химических расчетов.

Апробация работы. Основные результаты исследования были представлены и обсуждались на следующих конференциях: Всероссийская конференция с международным

участием «Современные проблемы органической химии» (СПОХ-2021) (Новосибирск, 2021 г.); IV Российский конгресс по катализу «Роскатализ» (Казань, 2021 г.); IX Молодёжная конференция ИОХ РАН (Москва, 2021 г.); Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов – 2022» (Москва, 2022 г.); III Научная конференция с международным участием «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвященная 145-летию со дня рождения академика А.Е. Арбузова (Казань, 2022 г.); V Всероссийская с международным участием школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2022 г.); Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов–2023» (Москва, 2023 г.); Всероссийская конференция по электрохимии с международным участием «Электрохимия–2023» (Москва, 2023 г.); Всероссийская с международным участием школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2023 г.); I Всероссийская научная конференция с международным участием «Теоретические и прикладные аспекты электрохимических процессов и защита от коррозии» (Казань, 2023 г.).

Публикации. Основное содержание диссертационного исследования изложено в 4 статьях в рецензируемых международных журналах, рекомендованных ВАК РФ, индексируемых в библиографических базах данных, а также 24 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 19-13-00016, № 22-13-00017 и МК-1453.2021.1.3.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертационная работа по содержанию и научной новизне соответствует пунктам 1, 2, и 7 паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия.

Личный вклад автора заключается в изучении и обобщении литературы по теме диссертации, участии в постановке задач, планировании и проведении экспериментов, анализе полученных данных и формулировании выводов, подготовке публикаций по теме диссертационной работы и представлении докладов на конференциях различного уровня. Вся экспериментальная часть работы выполнена лично автором или при его непосредственном участии.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Электроокислительное амидирование ароматических субстратов

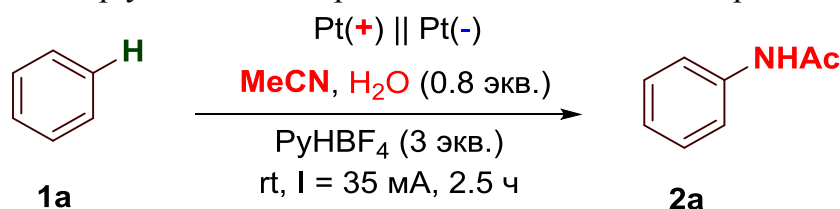
Электроокислительное амидирование производных бензола нитрилами

На первом этапе подбора условий электроокислительного амидирования бензол **1a** был выбран в качестве модельного соединения как обычно более инертный и трудно реагирующий субстрат. Исследования начались с электролиза раствора **1a** в MeCN в электрохимической ячейке с разделением катодного и анодного пространств, оснащенной платиновыми электродами, с использованием соли пиридиния RuHBF₄ в качестве фонового электролита при комнатной температуре. В результате был получен *N*-фенилацетамид (**2a**) с выходом 67% (Таблица 1, опыт 1). Добавление в реакцию воды (0.8 экв.) существенно увеличило выход **2a** до 82% (Таблица 1, опыт 2). Это означает, что количества воды, содержащейся в ацетонитриле (~0.02%, Merck), недостаточно для полного превращения субстрата в конечный продукт. Однако избыток воды отрицательно влияет на образование **2a**, поскольку происходит конкурирующая реакция образования фенола (Таблица 1, опыт 3-4). Как и следовало ожидать, при проведении реакции в инертной атмосфере и с использованием молекулярных сит (Таблица 1, опыт 5)

образование продукта **2a** не наблюдалось. Реакция не протекает без пропуска электричества (Таблица 1, опыт 6).

Замена RuHBF_4 на Et_4NBF_4 или Bu_4NBF_4 не сильно влияет на выход **2a** (Таблица 1, опыт 7-8), тогда как электролиты Et_4NBr и Et_4NCl оказались менее эффективными для данной реакции (Таблица 1, опыт 9-10) из-за их гигроскопичности и более ранних потенциалов окисления (+1.40 и +1.43 В отн. Ag/AgCl соответственно).

Таблица 1. Подбор условий электроокисления **1a** в ацетонитриле.^a



№	Отличия от стандартных условий	Выход 2a , % ^b
1	Без добавления воды (0.8 экв.)	67
2	-	82 (70 ^c)
3	H_2O (2 / 5 / 10 экв.)	75 / 62 / 20
4	$\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1 – 10:1)	0
5	N_2 , абсолютированный MeCN , молекулярные сита	0
6	Без пропуска электричества, 12 ч	н.р.
7	Et_4NBF_4 вместо RuHBF_4	81
8	Bu_4NBF_4 вместо RuHBF_4	79
9	Et_4NCl вместо RuHBF_4 , 6 ч	33
10	Et_4NBr вместо RuHBF_4 , 6 ч	26
11	$\text{Cu}(+) \parallel \text{Pt}(-)$	66
12	$I = 25 \text{ mA}$, 3.5 ч	65
13	$I = 60 \text{ mA}$, 1.5 ч	73
14	ДХМ растворитель, MeCN (1-5 экв.)	0
15	ДХМ растворитель, MeCN (10 / 30 / 100 экв.)	29 / 36 / 51
16	Ячейка без разделения	24
17	Ячейка без разделения, H_2SO_4 (4 экв.)	53
18	Нагревание $50 \text{ }^\circ\text{C}$	40

^aСтандартные условия: электрохимическая ячейка с разделением катодного и анодного пространств; анодное пространство: **1a** (1.2 ммоль, 107 мкл), H_2O (0.8 экв., 0.96 ммоль, 17 мкл), MeCN (30 мл); катодное пространство: насыщенный раствор RuHBF_4 (3.0 экв., 3.6 ммоль, 0.6 г) в MeCN ; Pt анод (20 cm^2), Pt катод (10 cm^2), комнатная температура ($23\text{-}25 \text{ }^\circ\text{C}$), постоянный ток $I = 35 \text{ mA}$ (2.4 Ф). ^bВыход определен по ^1H ЯМР с использованием триметоксибензола в качестве стандарта. ^cВыход выделенного продукта. н.р. = нет реакции.

Замена платинового анода на стеклоуглеродный (CU) приводит к снижению выхода **2a** (Таблица 1, опыт 11), что, вероятно, связано с более высоким перенапряжением, которое может вызвать более высокую адсорбцию ароматических соединений на электроде, что приводит к торможению целевого процесса. Платиновый электрод более стабилен в большинстве электрохимических реакций.

Постоянный ток 35 мА оказался оптимальным. Уменьшение тока приводит к более медленному и неполному превращению исходного субстрата и увеличению времени синтеза, тогда как увеличение тока несколько снижает выход продукта (Таблица 1, опыт

12-13). В дихлорметане (ДХМ) при соотношении **1a**:MeCN 1:1-1:5 продукт **2a** не образуется (Таблица 1, опыт 14). **2a** получается с умеренным выходом при использовании избытка нитрила по отношению к субстрату (Таблица 1, опыт 15). Выход **2a** снижается при проведении реакции в ячейке без разделения катодного и анодного пространств, хотя добавление кислоты несколько улучшает выход продукта (Таблица 1, опыт 16-17). Нагревание реакционной смеси до 50 °С приводит к снижению выхода **2a** (Таблица 1, опыт 18), так как в этом случае образующийся ацетанилид претерпевает гидролиз с образованием анилина.

Подобранные оптимальные условия были использованы далее для расширения ряда ароматических производных с электронодонорными и электроноакцепторными функциональными группами в реакции электроокислительного амидирования (Схема 1). В результате окисления трифторметилбензола **1b** происходит образование *орто*- и *мета*-замещенных анилидов **2b-a**, **3b-a**, **2b-b**, **3b-b** в качестве основных региоизомеров с общим соотношением *орто*:*мета*:*пара* 3:3:1 (**2b**) и 3:3:2 (**3b**). Структура **2b-a** подтверждена, в том числе, методом рентгеноструктурного анализа (CCDC 2336800). Электрохимическое окисление 1,3-бис(трифторметил)бензола **1d** в MeCN и EtCN приводит к образованию в качестве основных изомеров *N*-фениламинов **2d** и **3d** с выходом 81 и 75%, соответственно. Выход продукта амидирования снижается в случае 1,3,5-трис(трифторметил)бензола **1e**, вероятно, из-за стерического фактора и электронного эффекта трифторметильных групп.

Окисление 4-хлор-1-(трифторметил)бензола **1f** как в MeCN, так и в EtCN приводит к образованию анилидов **2f**, **3f** с амидной группой в *орто*-положении к хлору с высокими выходами 84 и 83%, соответственно. Амидирование моногалогенированных бензолов, таких как фторбензол **1g** и хлорбензол **1h** нитрилами приводит к образованию *пара*-замещенных продуктов (**2g-3h**, **3g-3h**), тогда как окисление бромбензола и йодбензола в растворе нитрилов не приводит к образованию каких-либо продуктов амидирования. Окисление **1h** в ацетонитриле помимо анилида также приводит к образованию димера 2,2'-дихлор-1,1'-дифенила **8j** (Схема 5), что было подтверждено данными масс-спектрометрии (МС) и ¹H ЯМР. Окисление 1,2-дихлорбензола **1i** в пропионитриле и ацетонитриле приводит к образованию *N*-(3,4-дихлорфенил)пропионамида или пропанила **3i-a** и *N*-(3,4-дихлорфенил)ацетамида **2i-a** в качестве основных продуктов.

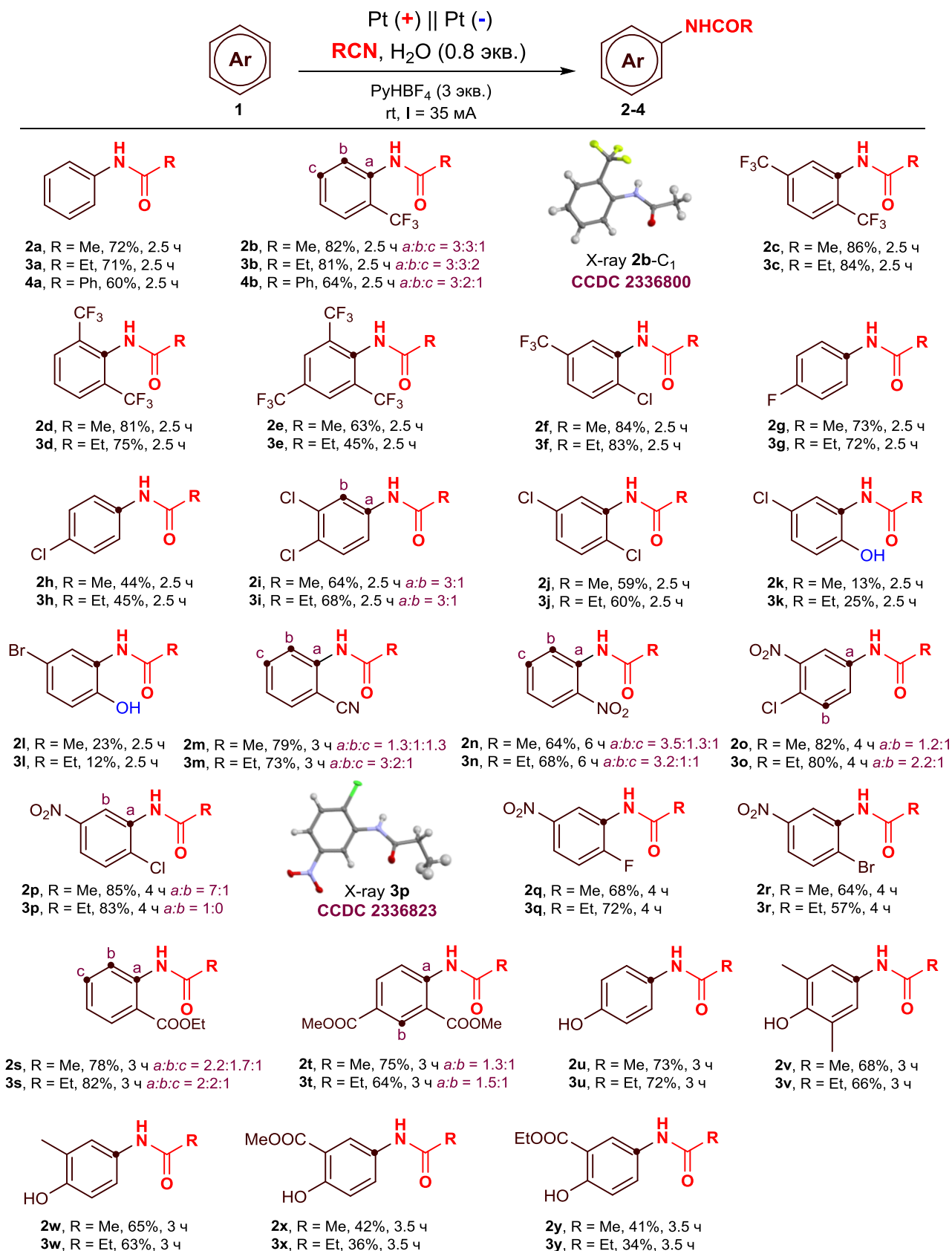
При окислении 1-хлор-4-фторбензола **1k** и 1-бром-4-фторбензола **1l** в выбранных условиях происходит замещение фтора на гидроксильную группу, в результате чего образуются анилиды *N*-(5-хлор-2-гидроксифенил)ацетамид **2k**, *N*-(5-хлор-2-гидроксифенил)пропионамид **3k**, *N*-(5-бром-2-гидроксифенил)ацетамид **2l**, *N*-(5-бром-2-гидроксифенил)пропионамид **3l**, но с низкими выходами, так как в качестве основных продуктов происходит образование бензоксазолов **2kk**, **2ll**, **3kk**, **3ll** (Схема 2).

В случае нитробензола **1n** присоединение амидного фрагмента происходит преимущественно в *орто*-положение. Продукты *N*-(2-нитрофенил)ацетамид **2n** и *N*-(2-нитрофенил)пропионамид **3n** были получены с выходами 39 и 42% соответственно, неполная конверсия **1n** наблюдалась даже после пропускания 7.2 Ф электричества. Присоединение амидного фрагмента в *орто*-положении относительно нитрогруппы, вероятно, происходит за счет образования более стабильной внутримолекулярной водородной связи типа N-H...O, которая является движущей силой региоселективного образования *орто*-изомера.

При окислении 1-хлор-4-нитробензола (**1p**) в EtCN наблюдалось образование единственного изомера *N*-(2-хлор-5-нитрофенил)пропионамида (**3p**) с выходом 83%, структура которого была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (CCDC 2336823), а при окислении **1p** в MeCN образовывались два региоизомера (**2p-a** и **2p-b**) при

соотношении $a:b = 7:1$ с общим выходом 85%. Полная конверсия **1p** происходит после пропускания 4.8 Ф-электричества, тогда как окисление 1-хлор-2,4-динитробензола не приводит к образованию каких-либо продуктов амидирования.

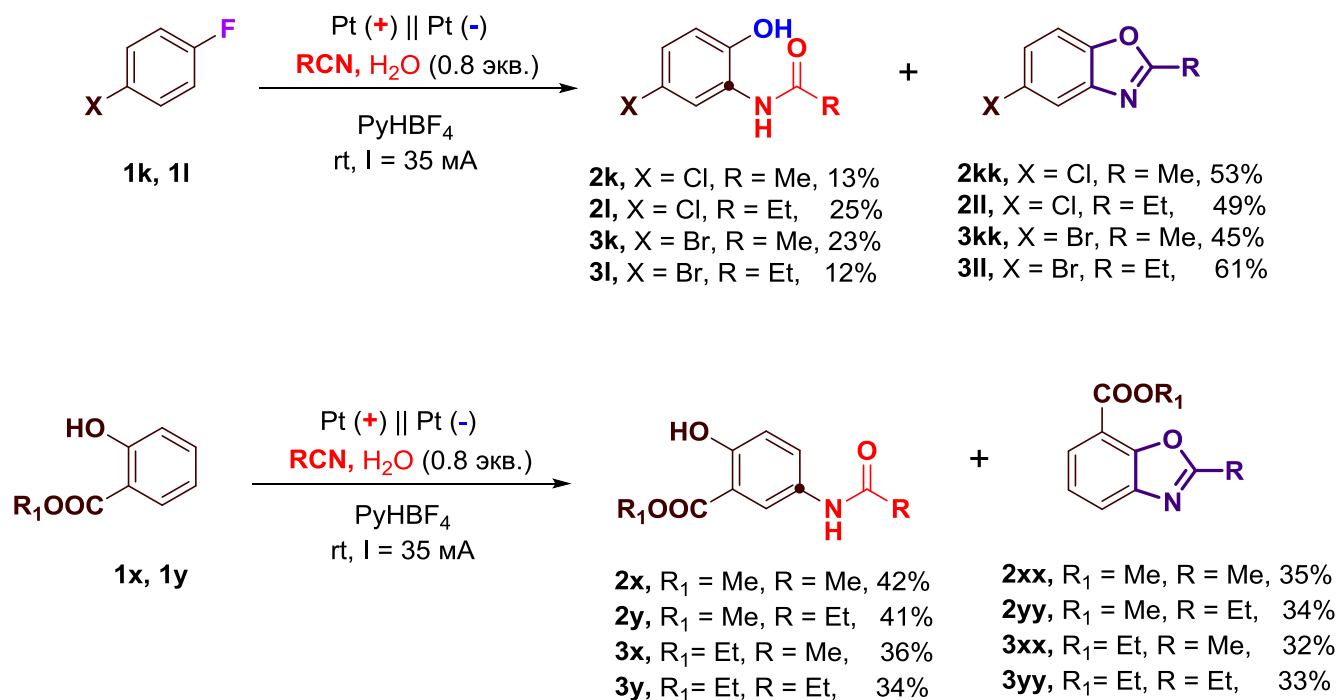
Схема 1.



Окисление 1-фтор-4-нитробензол **1q** как в MeCN, так и в EtCN дает анилиды **2q** и **3q** с выходами 68 и 72% соответственно. Окисление 1-бром-4-нитробензола **1r** в MeCN и EtCN

приводит к образованию анилидов **2r**, **3r** с меньшими выходами (64% и 57%). Образование *N*-ариламинов с амидной связью преимущественно в *орто*-положении к галогену (Cl, F, Br), вероятно, связано с тем, что положительный мезомерный эффект галогена превышает образование внутримолекулярных водородных связей нитро- и амидной группы.

Схема 2.



Электроокисление эфира **1s** как в MeCN, так и в EtCN приводит к образованию *a:b:c* региоизомеров с *орто*- и *мета*-замещенными анилидами (**2s-a**, **3s-a**, **2s-b**, **3s-b**) в качестве основных продуктов. Продукт **2t** получается с выходом 75% с соотношением двух изомеров *a:b* 1.3:1 в ходе электроокисления диметилизофталата **1t** в MeCN. Окисления **1t** в EtCN приводит к образованию **3t** в соотношении *a:b* 1.5:1, но с меньшим выходом (64%).

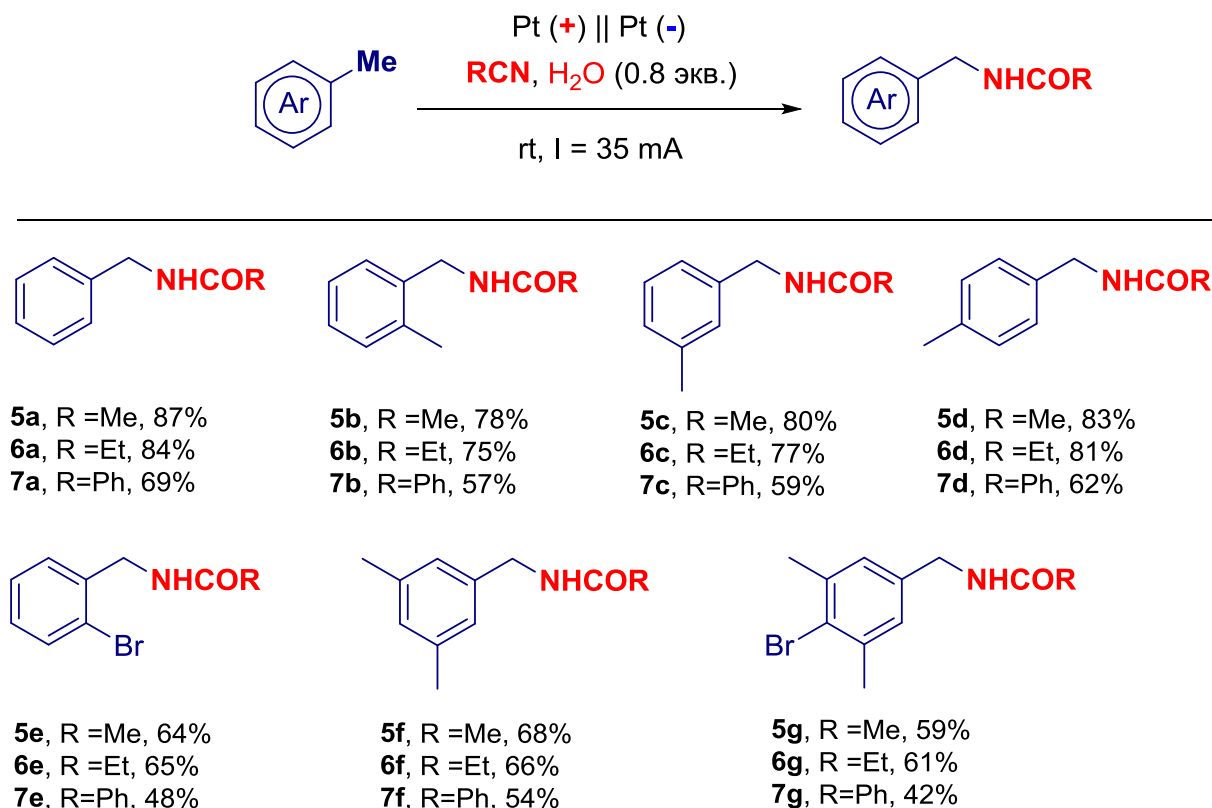
Присоединение амидного фрагмента к фенолам происходит исключительно в *пара*-положение к гидроксильной группе с образованием соответствующих *N*-(4-гидроксифенил)амидов (**2u-2y**, **3u-3y**). Ацетаминофен или парацетамол **2u** образуется с выходом 73% непосредственно из фенола в мягких условиях. Присоединение амидного фрагмента в *пара*-положение может быть связано с образованием *пара*-хиноновой формы при окислении фенола, которая вступает в реакцию по типу Риттера с нитрилом. В ходе окисления фенола также происходит образование следовых количеств (менее 1%) гидрохинона, что подтверждалось данными ГХ-МС. Окисление *пара*-замещенного фенола в ацетонитриле не приводило к образованию продукта амидирования, как было показано для 2,4-дихлорфенола. В результате окисления метилсалицилата **1x** и этилсалицилата **1y** как в MeCN, так и в EtCN происходит образование продуктов двух типов: анилидов (**2x**, **3x**, **2y**, **3y**) и бензоксазолов (**2xx**, **3xx**, **2yy**, **3yy**) (Схема 2). При пропуске большего количества электричества (4.8 Ф) преимущественно образуются бензоксазолы. Продукты амидирования с двумя и более амидными группами не были получены ни в одном случае.

Электроокислительное амидирование производных толуола нитрилами

При наличии метильной группы в ароматическом кольце субстрата реакция присоединения амидного фрагмента протекает селективно именно по метильной группе, а не в ароматическое кольцо (Схема 3).

Если субстраты имеют несколько метильных групп в ароматическом кольце (ксилолы, мезитилен), то происходит образование продуктов амидирования только с одной замещенной метильной группой, даже при пропуске большего количества электричества и увеличении времени синтеза.

Схема 3.



Наличие атома брома в кольце снижает выход целевого продукта амидирования, так как при этом также происходит образование побочных продуктов - альдегидов и димеров. При окислении *орто*-, *мета*- и *пара*-ксилолов помимо *N*-бензиламинов также наблюдается образование ароматических альдегидов с выходом 8-12% по данным ¹H ЯМР. Во всех случаях в ходе реакции образуются продукты только с одной амидной группой.

Исследование механизма электроокислительного амидирования

Для детального изучения механизма протекающей реакции были применены методы циклической вольтамперометрии (ЦВА), электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) и квантово-химических расчетов.

Циклическая вольтамперометрия. Потенциалы окисления ароматических субстратов, используемых в реакции окислительного амидирования, были установлены методом циклической вольтамперометрии. Ароматические субстраты окисляются довольно трудно, свыше +2 В. Ароматические соединения с нитро (-NO₂) и фторсодержащими (-F, -CF₃) группами не окисляются в области потенциалов до +3.2 В. Бензол окисляется при потенциале +2.56 В (отн. Ag/AgCl), тогда как арилгалогениды с одним или двумя галогенидными заместителями (-F, -Cl, -Br, -I) окисляются в диапазоне от +2.4 В до свыше +3.2 В. Фенолы окисляются легче, в диапазоне примерно от +1 до +2.5 В. Потенциалы окисления ряда анилинов находятся в диапазоне +1.3 - +2.7 В, ариламинов - в диапазоне +0.9 - +1.6 В, нафталинов - от +1 до +1.9 В. Нитрилы (MeCN, EtCN) не окисляются в доступной области потенциалов до +3.2 В, благодаря чему они широко используются в качестве растворителей в большинстве электрохимических реакций.

Циклические вольтамперограммы бензола (**1a**), ацетанилида (**2a**), фенола (**1u**), *N*-(4-гидроксифенил)ацетамида (парацетамола) (**2u**) показаны на рисунке 1.

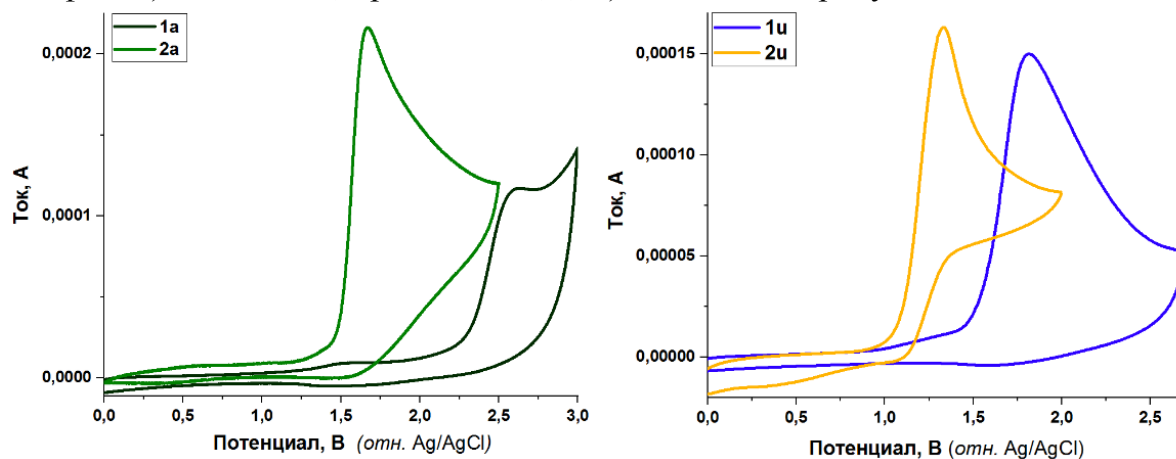


Рисунок 1. Циклические вольтамперограммы (ЦВА) для: (а) **1a** (темно-зеленый), **2a** (зеленый); (б) **1u** (синий), **2u** (желтый). Условия: $C = 5$ мМ для всех соединений, MeCN, 0.1 М Bu_4NBF_4 , 100 мВ/с. Рабочий углерод – СУ, электрод сравнения – Ag/AgCl.

1a окисляется одноэлектронно при потенциале +2.56 В, окисление **2a** происходит при более раннем потенциале +1.65 В. Окисление **1u** происходит при +1.8 В, а **2u** необратимо окисляется при +1.32 В. Поскольку в ходе реакции электроокисления образуются протоны H^+ , то, предположительно, целевые *N*-фениламиды могут частично протонироваться, что затрудняет их окисление и не препятствует полному превращению ароматических субстратов в продукты.

Для выяснения механизма амидирования были проведены исследования по сопоставлению и установлению редокс-потенциалов участников реакции, например, бензола, ацетонитрила и воды. Установление потенциалов окисления и первичных продуктов окисления каждого из участников процесса не всегда возможно, особенно для соединений, которые не дают выраженных пиков на вольтамперограммах, окисляющихся (восстанавливаемых) при высоких потенциалах, близких к разряду фоновой электролита или выше. К таким трудно характеризваемым соединениям относится вода, которая, как принято считать, окисляется в средне-далекой области потенциалов, но не дает четкого пика окисления, а скорее, увеличивает остаточный ток и приближает потенциал разряда фона.

В литературе нет однозначных данных по природе первичных продуктов окисления воды, которые сильно зависят как от природы электролита (растворитель, фоновая соль, рН среды), так и материала анода, а также режима электролиза. В данной работе был применен метод ЭПР в присутствии спиновой ловушки *N*-трет-бутил- α -фенилнитрона (PBN) для установления ключевых интермедиатов и природы протекающего процесса.

Электронный парамагнитный резонанс (ЭПР). Для того, чтобы определить, образуются ли радикалы при электрохимическом окислении ароматических субстратов в растворе нитрилов, был использован метод ЭПР. Свои исследования мы начали с окисления раствора ацетонитрила (2 мл) с водой (100 мкл) в присутствии спиновой ловушки *N*-трет-бутил- α -фенилнитрона PBN ($C = 0.5$ мг/мл). В результате был зарегистрирован спектр ЭПР аддукта PBN-OH \cdot (А) (рисунок 2). Это означает, что процесс может начинаться с образования гидроксильного анион-радикала, который в дальнейшем может вступать в реакцию с нитрилом или ароматическим субстратом.

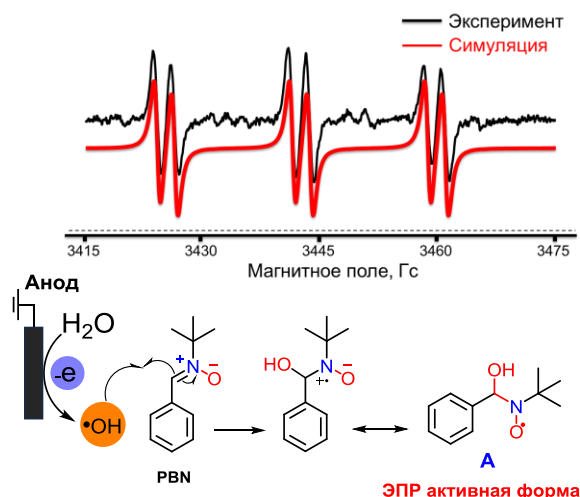


Рисунок 2. Спектр ЭПР спин-аддукта PBN-OH[•], зарегистрированный при окислении раствора MeCN (2 мл) с водой (100 мкл) при 293 К с симуляцией. $g = 2.001$, $a_N = 13.9$ Гс, $a_H = 2.3$ Гс. С (PBN) = 0.5 мг/мл.

Для выявления образования других спин-аддуктов далее было проведено ЭПР-исследование окисления раствора бензола в MeCN и EtCN. В ходе окисления раствора бензола в MeCN и EtCN, содержащего воду (0.8 экв.), в присутствии спиновой ловушки PBN были зарегистрированы спектры ЭПР (рисунок 3), отличающиеся друг от друга. Спектр ЭПР, полученный при окислении в EtCN, дал более четкое расщепление линий, чем спектр, полученный в ацетонитриле. Полученные значения числа линий, констант и g -фактора в обоих случаях указывают на структуру, содержащую два азота и два протона, что может соответствовать интермедиатам **B** и **C** (рисунок 3). В литературе не удалось обнаружить спектры ЭПР подобных структур. Масс-спектр высокого разрешения окисленного раствора бензола в ацетонитриле в присутствии спиновой ловушки PBN также указывает на наиболее вероятное образование интермедиата **B** (молекулярный пик 235.1441) (рисунок 3, слева).

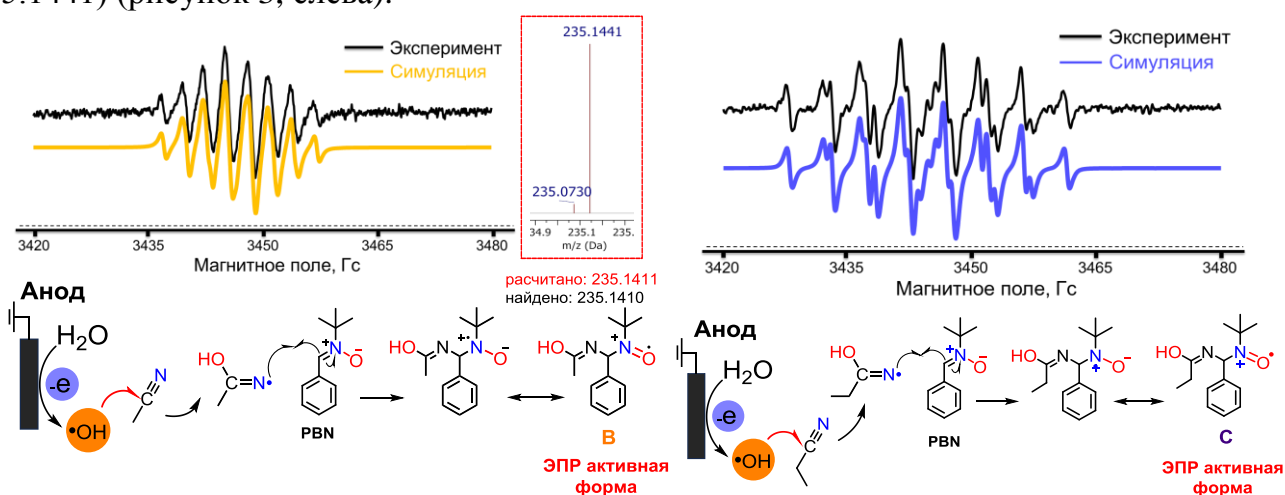
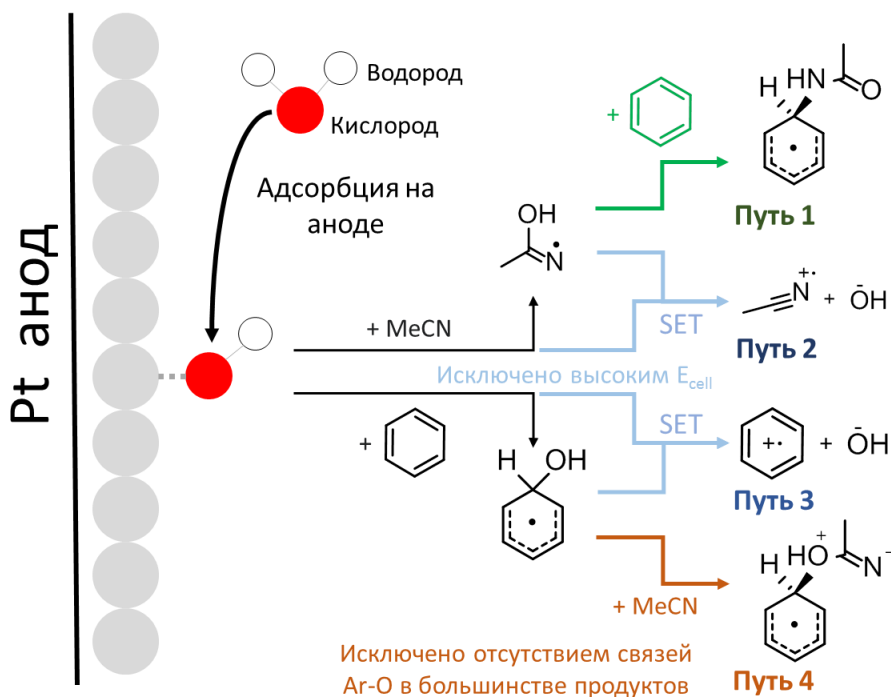


Рисунок 3. Спектр ЭПР спин-аддукта **B**, зарегистрированный при окислении раствора бензола в MeCN с водой (0.8 экв.) при 293 К с симуляцией. $g = 2.009$, $a_{N1} = 5.2$ Гс, $a_{N2} = 4.4$ Гс, $a_{H1} = 5.3$ Гс, $a_{H2} = 9.2$ Гс. С (PBN) = 1.5 мг/мл (слева); спектр ЭПР спин-аддукта **C**, зарегистрированный при окислении раствора бензола в EtCN с водой (0.8 экв.) при 293 К с симуляцией. $g = 2.006$, $a_{N1} = 5.24$ Гс, $a_{N2} = 4.32$ Гс, $a_{H1} = 5.15$ Гс, $a_{H2} = 9.24$ Гс. С (PBN) = 1.5 мг/мл (справа).

Поскольку методом ЭПР не было обнаружено никаких ароматических радикалов, но было зафиксировано присоединение ОН-радикалов и RC(OH)N-радикалов к PBN, то можно заключить, что реакция начинается с окисления молекулы воды на аноде (по крайней мере, в случае платинового анода, который, как известно, адсорбирует ОН радикалы).

После образования ОН-радикалов реакция может пойти по одному из четырех путей, показанных на Схеме 4.

Схема 4.



Предполагается, что ОН-радикал способен атаковать ацетонитрил (первая стадия Путей 1 и 2). С другой стороны, Путь 2 представляет собой, по сути, формальную реакцию одноэлектронного переноса между ОН-радикалом и ацетонитрилом, и можно ожидать, что этот процесс будет термодинамически невыгодным - нитрилы имеют более высокие окислительные потенциалы по сравнению с водой. Путь 3 можно исключить, так как при исследовании реакционной смеси методом ЭПР не было зафиксировано образования ароматических радикалов. С другой стороны, гидроксильные ароматические соединения являются широко признанными интермедиатами в таких процессах и широко изучались при анодном окислении органических загрязнителей (Путь 4). Однако этот путь приводит к образованию связи Ar-O, которая образуется только в качестве замены связи Ar-F (Схема 2), но никогда связи Ar-H (Схема 1). Поэтому Путь 4 считается невозможным. Таким образом, только Путь 1 согласуется с экспериментальными наблюдениями.

Квантово-химические расчеты. Молекулярное моделирование с использованием параллельных квантово-химических методов было использовано для установления возможности предлагаемого механизма (Путь 1).

Все этапы Пути 1 были рассчитаны на теоретическом уровне DLPNO-CCSD(T)/def2-TZVPP/CPCM(CH₃CN)//B3LYP-D3BJ/def2-TZVP/CPCM(CH₃CN). Переходные состояния были обнаружены с помощью конформационного поиска в CREST с последующей предварительной оптимизации и, наконец, оптимизацией в Ogsa. Рассчитанный профиль свободной энергии для Пути 1 с использованием бензола в качестве модельного ароматического соединения показан на рисунке 4.

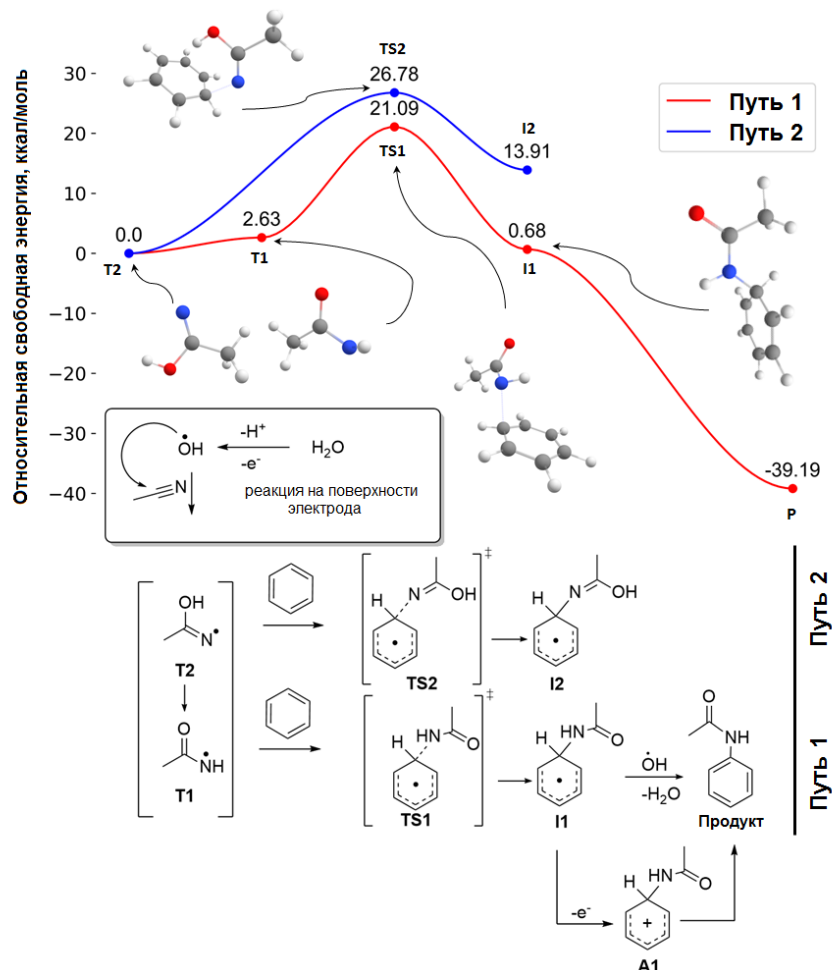


Рисунок 4. Относительные свободные энергии, рассчитанные на уровне теории DLPNO-CCSD(T)/def2-TZVPP/CPCM(CH₃CN)//B3LYP-D3BJ/def2-TZVP/CPCM(CH₃CN).

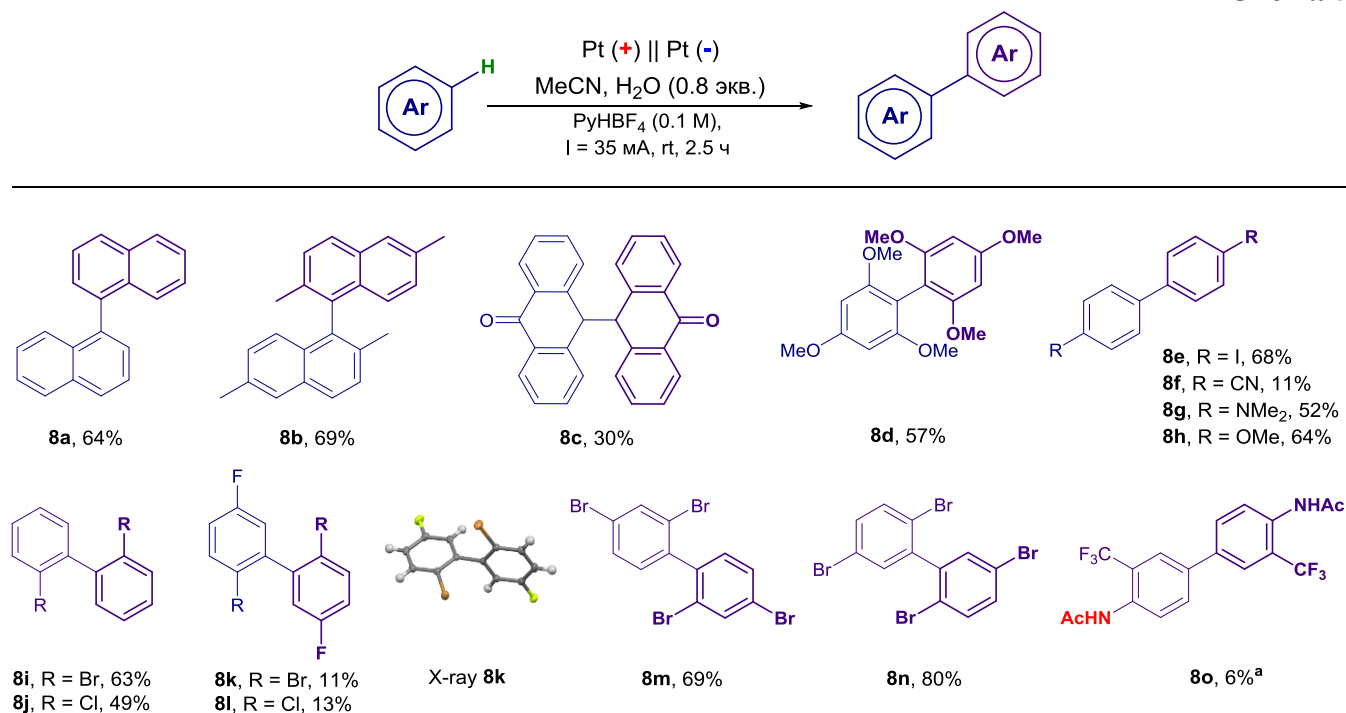
Путь 1 далее разделяется на два возможных маршрута, где атакующей радикальной частицей является **T1** или **T2** (Рисунок 4). Согласно квантово-химическим расчетам, в обоих случаях присоединение **T1/T2** к бензолу является лимитирующей стадией. Первый путь имеет более низкую энергию активации ~ 21 ккал/моль, что возможно для реакции, протекающей при комнатной температуре. Превращение в конечный продукт реакции возможен по двум путям: первый путь подразумевает окисление промежуточного радикала **I1** на аноде с последующим депротонированием. Второй путь обусловлен прямым отрывом атома водорода ОН-радикалом. Чтобы подтвердить, что второй процесс не является лимитирующим, был проведен расчет поверхности потенциальной энергии, который показал отсутствие на ней максимумов.

Образование С-С связи в условиях электроокисления ароматических субстратов

Электроокисление ароматических субстратов в ацетонитриле приводило в ряде случаев к образованию не только *N*-ариламидов, но и биариллов (димеров), в зависимости от типа субстрата. Электроокисление ароматических субстратов, таких как метоксибензол, 1,3,5-триметоксибензол, нафталин, 2,6-диметилнафталин, антрацен, *N,N*-диметиланилин, которые окисляются легче, чем +2 В, в ацетонитриле приводит исключительно к продуктам С-С-сочетания - образованию димеров (Схема 5). Объяснением может быть образование более стабильных реакционноспособных радикалов, которые преимущественно реагируют друг с другом, образуя в качестве основного продукта

димеры. Димеризация нафталина происходит в α -положении с образованием 1,1'-бинафталина **8a** с выходом 64%, при этом других региоизомеров или продуктов амидирования не было обнаружено. Окисление антрацена **1zc** в MeCN приводит к образованию **8c** с 30% выходом. В результате окисления 1,3,5-триметоксибензола и метоксибензола образуются биарилы **8d** и **8h** с выходом 57 и 64% соответственно. Диметиланилин **1zg** достаточно легко окисляется (при +1.06 В *отн.* Ag/AgCl) и в ходе окисления образует димер **8g** в *para*-положении к аминогруппе.

Схема 5.



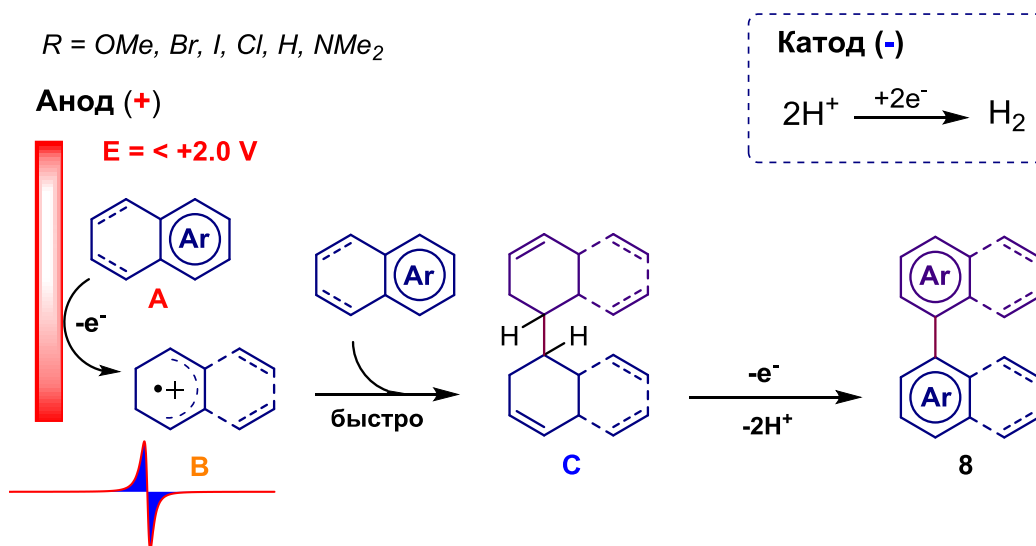
Наличие объемного атома брома или йода в ароматическом кольце (бромбензол, йодбензол, 1,3-дибромбензол, 1,4-дибромбензол) также способствует процессу димеризации в ходе электроокисления (Схема 5), а не амидированию несмотря на то, что арилгалогениды окисляются при потенциалах выше, чем +2 В. Заместители бром и йод проявляют положительный мезомерный и отрицательный индуктивный эффекты, которые, вероятно, способствуют стабилизации радикалов в *орто*- и *пара*-положениях, приводя к различным типам димеризации (**8e**, **8i**, **8m**, **8n**).

Наличие атома хлора в ароматическом кольце приводит к образованию как анилидов (Схема 1), так и димеров (Схема 5). В результате электроокисления **1h** в MeCN образуются анирид **2h** с выходом 43% (Схема 1) и димер **8j** с выходом 49% (Схема 5). При окислении **1k** и **1l** в MeCN кроме анилидов и бензоксазолов (Схема 2) образуются димеры **8k** и **8l** с выходом 11% и 13%. Единственный случай гомосочетания продукта амидирования был зарегистрирован для *N*-(2-(трифторметил)фенил)ацетамида (**2b-a**), в результате был получен **8o** с выходом 6%.

Предполагаемый механизм реакции C-C сочетания представлен на Схеме 6. На первой стадии происходит одноэлектронное окисление субстрата **A** с образованием стабильного катион-радикала **B**, который, ввиду своей высокой реакционной способности, взаимодействует с **A** с образованием интермедиата **C**. На заключительной стадии происходит одноэлектронное окисление интермедиата **C** и сопутствующий процесс депротонирования с образованием конечного продукта **D**. Наличие атомов брома или йода в ароматическом кольце благоприятствует стабилизации радикалов, образующихся при

электроокисления в *орто*- и *пара*-положениях, что также приводит к различным типам процессов димеризации.

Схема 6.



Таким образом, ряд ароматических соединений с электронодонорными заместителями, а также ароматические субстраты, окисляющиеся при менее положительных потенциалах ($< +2 V$) или имеющие атомы брома или йода в ароматическом кольце, в условиях анодного окисления образуют продукты C-C сочетания – биарилы (димеры). Один из ключевых факторов, благоприятствующих процессу гомосочетания, вероятнее всего, заключается в образовании более стабильных радикалов, которые преимущественно реагируют друг с другом с образованием димеров.

Аминокислоты в электрохимических реакциях получения *N*-бензиламидов

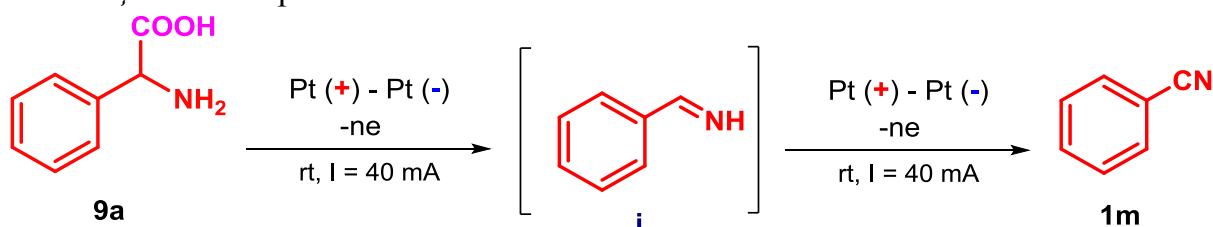
Использование аминокислот в большинстве реакций ограничено их плохой растворимостью в органических растворителях. Как правило, в этом случае требуются жесткие условия: высокая температура, использование сильных оснований или окислителей, длительное время синтеза и т.д. Аминокислоты содержат ценные функциональные группы (аминогруппа и карбоксильная группа), но довольно сложно подобрать такие условия, чтобы в ходе реакции сохранялись обе функциональные группы. Аминокислоты достаточно легко декарбоксилируются, в частности, в условиях фоторедокс-катализа и катализа переходными металлами (Ni, Ir и др.). Реакции протекают с сохранением аминного фрагмента, но в основном в случае использования аминокислот с защитными функциональными группами.

Было предположено, что аминокислоты можно использовать в качестве источника нитрила с последующим сочетанием с ароматическими соединениями с образованием соответствующих амидов в электрохимических условиях. Для первичных исследований в качестве модельной аминокислоты был выбран 2-фенилглицин **9a**, так как в его составе содержится фенильный заместитель, который должен способствовать лучшей растворимости и, соответственно, более легкому использованию в электрохимических реакциях. На первом этапе изучалось окисление **9a**. В Таблице 3 представлены условия реакции получения бензонитрила **1m** в процессе электроокисления **9a**. Выбор растворителя определялся в первую очередь широким окном доступных потенциалов, характерным для ацетонитрила CH_3CN и хлористого метилена CH_2Cl_2 .

Как видно из Таблицы 3, образование **1m** из **9a** происходит при пропускании 4 Ф электричества только в ячейке без разделения катодного и анодного пространств в присутствии бромида калия, выступающего медиатором и фоновым электролитом

(Таблица 3, опыт 5-7). Продукт **1m** не образуется в отсутствие KBr (Таблица 3, опыт 4). Использование KCl вместо KBr не приводит к образованию **1m**, скорее всего, из-за того, что гипохлорит практически не образуется в выбранных условиях в результате конкурирующего окисления H₂O (Таблица 3, опыт 9). Проведение реакции в ячейке с разделением анодного и катодного пространств не приводит к образованию продукта **1m**, ни при каких условиях (Таблица 3, опыт 1-3, 10). Следует отметить, что **9a** не растворяется в выбранных растворителях; растворение происходит в ходе электроокисления при протекании процесса декарбоксилирования с дальнейшим образованием **1m**.

Таблица 3. Электрохимическое окисление **9a**.^a



№	Растворитель	Ячейка	Электролит	Количество электричества	Выход 1m , % ^b
1	CH ₃ CN	С разделением	PyHBF ₄	-2e	-
2	CH ₃ CN	С разделением	PyHBF ₄	-4e	-
3	CH ₃ CN	С разделением	Et ₄ NBF ₄	-2e	-
4	CH ₃ CN	Без разделения	Et ₄ NBF ₄	-4e	-
5	CH ₃ CN	Без разделения	KBr + Et ₄ NBF ₄	-4e	98
6	C ₂ H ₅ OH:H ₂ O 13:1	Без разделения	KBr + Et ₄ NBF ₄	-4e	93
7	CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O 13:1	Без разделения	KBr + Et ₄ NBF ₄	-4e	94
8	CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O 13:1	Без разделения	KBr + Et ₄ NBF ₄	-2e	20
9	CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O 13:1	Без разделения	KCl + Et ₄ NBF ₄	-4e	-
10	CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O 13:1	С разделением	KBr + Et ₄ NBF ₄	-4e	-

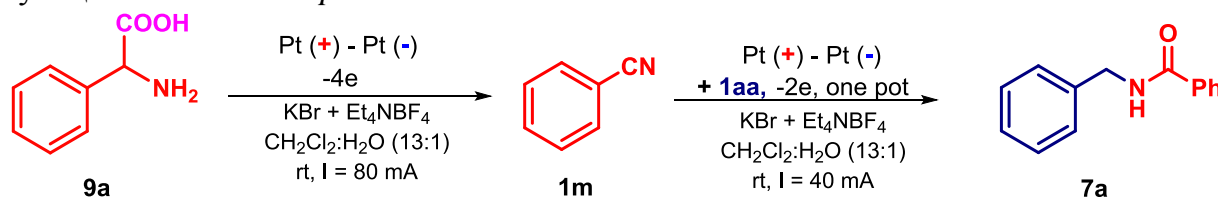
Условия: **9a** (0.6 ммоль, 0.091 г), растворитель (40 мл), электролит (0.3 ммоль), Pt анод (2см x 4см), Pt катод (2см x 10см), комнатная температура, постоянный ток I = 40 мА, 2 ч. ^bВыход продукта определен по ¹H ЯМР.

На следующем этапе была исследована возможность образования ароматических амидов в выбранных условиях, если в реакционную смесь добавить ароматический субстрат. Модельный субстрат толуол **1aa** добавляли в реакционную смесь после пропускания 4 Ф электричества, когда образовывался **1m**, и затем пропускали еще 2 Ф электричества. Количество растворителя и концентрация образующегося нитрила и добавленного ароматического субстрата также были оптимизированы (Таблица 4).

Большое количество растворителя (≈ 40 мл) и стехиометрическое количество **1m** и **1aa** не способствует образованию *N*-бензилбензида **7a**, так как в этом случае протекает конкурентная реакция образования ароматических альдегидов (Таблица 4, опыт 3). При уменьшении количества растворителя CH₂Cl₂:H₂O (15 мл) и, соответственно, увеличении концентрации образующегося нитрила (≈ 6.6 ммоль), целевой продукт **7a** получается с 64% выходом при объемном соотношении нитрил:субстрат 10:1 (Таблица 4, опыт 7). Если в качестве растворителя использовать MeCN, то протекает конкурирующая реакция

образования *N*-бензилацетамида, а не *N*-бензилбензамида (Таблица 4, опыт 1). При использовании в качестве растворителя этилового спирта C₂H₅OH образования **7a** не наблюдается (Таблица 4, опыт 2).

Таблица 4. Образование **7a** при совместном электросинтезе **1aa** и **1m**, образующегося из **9a** *one-pot*.^a



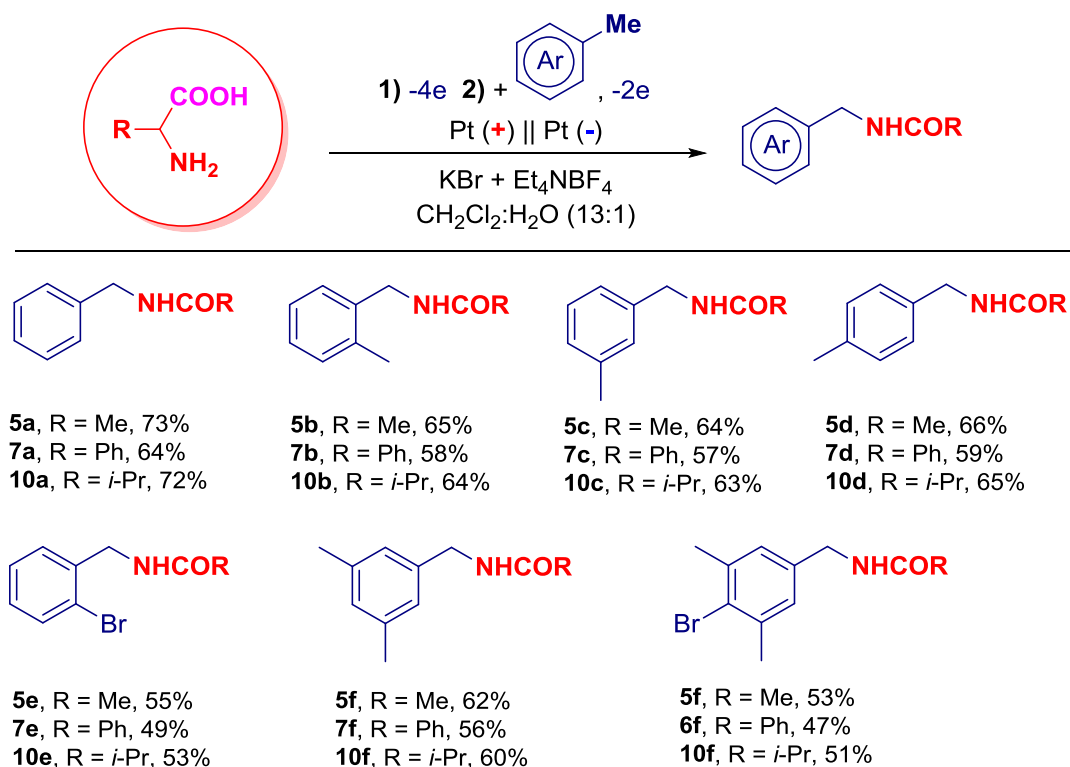
№	1m:1aa (мольное соотношение)	Растворитель	Объем ячейки, мл	C _{PhCN} (моль/л)	Выход 7a , % ^b
1	1:1	MeCN	40	0.03	-
2	1:1	C ₂ H ₅ OH:H ₂ O (13:1)	40	0.03	-
3	1:1	CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O (13:1)	40	0.03	-
4	2:1	CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O (13:1)	40	0.06	-
5	5:1	CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O (13:1)	40	0.15	10
6	10:1	CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O (13:1)	40	0.3	30
7	10:1	CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O (13:1)	15	0.8	64

^aУсловия: **9a** (6.6 ммоль, 1 г), CH₂Cl₂:H₂O (13:1, 15 мл), KBr+Et₄NBF₄ (3.3 ммоль), Pt анод (2см x 4см), Pt катод (2см x 10см), электролиз проводили при комнатной температуре и постоянном токе 80 мА в течение 9 часов в ячейке без разделения катодного и анодного пространств; после добавления **1aa** (0.6 ммоль, 64 мкл) электролиз проводили еще 2 часа при постоянном токе 40 мА.

^bВыход выделенного продукта.

После выбора условий превращения **9a** в **1m** с последующим добавлением в реакционную смесь **1aa** и образованием **7a**, был расширен ряд используемых в реакции ароматических субстратов и аминокислот (Схема 7).

Схема 7.



Конверсия аминокислот в нитрилы составляет 94-98%, что было подтверждено спектрами ^1H ЯМР-спектроскопии. Наибольшие выходы продуктов *N*-бензиламидов получаются при использовании аланина и валина в качестве источников нитрилов, что, вероятно, обусловлено стерическими факторами и нуклеофильными свойствами образующихся ацетонитрила и изобутиронитрила по сравнению с бензонитрилом.

Наличие атома брома в ароматическом кольце (2-бромтолуол, 4-бромтолуол, 2-броммезитилен) влияет на реакционную способность, выход основного продукта снижается из-за образования побочных продуктов - димеров.

Проведение электролиза в отсутствие медиатора KBr не приводит к образованию **1m**. Таким образом, процесс анодного окисления **9a** в присутствии бромид анионов протекает через формирование имина, как промежуточного интермедиата. Данный интермедиат подвергается дальнейшему окислению, что приводит к образованию бензонитрила, но при этом также может происходить процесс гидролиза иминной формы, что уже ведет к образованию побочного продукта бензальдегида. Использование медиатора KBr приводит к образованию гипобромит ионов (BrO^-), которые селективно окисляют аминокислоты с образованием нитрилов. Последовательное двух электронное окисление ароматических соединений в присутствии полученных нитрилов приводит к образованию *N*-бензиламидов с выходами до 73%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

❖ Разработан новый электрохимический метод синтеза *N*-ариламидов и *N*-бензиламидов (с выходом до 87%) непосредственно из ароматических субстратов с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями с использованием нитрилов и воды в качестве источника амидного фрагмента без использования металлов, окислителей и кислот.

❖ На основании данных препаративного электросинтеза, циклической вольтамперометрии, ЭПР в присутствии спиновой ловушки и квантово-химических расчетов предположено, что процесс начинается с образования гидроксильных радикалов, которые реагируют с нитрилом, а затем присоединяются к ароматическим субстратам с образованием *N*-ариламидов.

❖ Продемонстрировано, что ароматические соединения, которые окисляются при анодных потенциалах меньших, чем +2 В (отн. Ag/AgCl), или имеют атомы брома или йода в ароматическом кольце, при анодном окислении в ацетонитриле вступают в реакцию гомосочетания с образованием биарилов.

❖ Показано, что аминокислоты являются подходящими прекурсорами для одnoreакторного получения различных *N*-бензиламидов путем электрохимического сочетания с ароматическими субстратами, содержащими в своем составе метильный заместитель. Реакции протекают при комнатной температуре, в отсутствие внешних окислителей, оснований и металлов-катализаторов.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Разработанный в данной работе электрохимический метод синтеза *N*-ариламидов и димеров может быть использован для синтеза многофункциональных молекул более сложной структуры. Полученные в ходе исследования *N*-ариламиды в дальнейшем могут использоваться в реакциях C-N функционализации как прекурсоры для получения веществ с практически-полезными свойствами (например, фармпрепараты). Особый интерес представляет исследование биологической активности анилидов с трифторметильной группой – потенциальных противоопухолевых препаратов.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для размещения материалов диссертаций:

1. Strekalova, S. Electrochemical Approach to Amide Bond Formation / S. Strekalova, **A. Кононов**, V. Morozov, O. Babaeva, E. Gavrilova, Y. Budnikova // Adv. Synth. Catal. – 2023. – V. 365. – №. 19. – P. 3375-3381.
2. Strekalova, S. Amino acids in electrochemical metal-free benzylic CH amidation / S. Strekalova, **A. Кононов**, Y. Budnikova // Tetrahedron Lett. – 2022. – V. 102. – P. 153917.
3. Strekalova, S. Acetonitrile and benzonitrile as versatile amino sources in copper-catalyzed mild electrochemical C–H amidation reactions / S. Strekalova, **A. Кононов**, I. Rizvanov, Y. Budnikova // RSC Adv. – 2021. – V. 11. – №. 59. – P. 37540-37543.
4. **Кононов, А.** C–C and C–N bond formation in electro-oxidation reactions of aromatic compounds / **A. Кононов**, S. Strekalova, E. Kobeleva, G. Savelyev, A. Zlygostev, M. Khvorova, V. Morozov, O. Babaeva, Y. Budnikova // Curr. Res. Green Sust. Chem. – 2024. – V. 8. – P. 100406.

Тезисы докладов:

1. **Кононов, А.И.** Метод электрохимической активации C–H связи ароматических соединений с участием нитрилов / А.И. Кононов, С.О. Стрекалова, Г.Н. Савельев, А.Д. Злыгостев, Ю.Г. Будникова // Теоретические и прикладные аспекты электрохимических процессов и защита от коррозии: материалы I Всероссийской научной конференции с международным участием (Казань, 20-23 ноября 2023 г.); Минобрнауки России; Казан. нац. исслед. технол. ун-т. – Казань: Изд-во КНИТУ, 2024. – С. 54.
2. Стрекалова, С.О. Прямое C–H амидирование ароматических соединений в условиях электросинтеза / С.О. Стрекалова, **А.И. Кононов**, Г.Н. Савельев, А.Д. Злыгостев, Ю.Г. Будникова // Теоретические и прикладные аспекты электрохимических процессов и защита от коррозии: материалы I Всероссийской научной конференции с международным участием (Казань, 20–23 ноября 2023 г.); Минобрнауки России; Казан. нац. исслед. технол. ун-т. – Казань: Изд-во КНИТУ, 2024. – С. 252.
3. Злыгостев, А.Д. Медиаторный электросинтез с участием аминокислот и ароматических субстратов / А.Д. Злыгостев, С.О. Стрекалова, **А.И. Кононов**, Г.Н. Савельев, Ю.Г. Будникова // Теоретические и прикладные аспекты электрохимических процессов и защита от коррозии: материалы I Всероссийской научной конференции с международным участием (Казань, 20-23 ноября 2023 г.); Минобрнауки России; Казан. нац. исслед. технол. ун-т. – Казань: Изд-во КНИТУ, 2024. – С. 239.
4. Савельев, Г.Н. Получение *N*-бензиламинов в условиях анодного окисления / Г.Н. Савельев, С.О. Стрекалова, **А.И. Кононов**, А.Д. Злыгостев, Ю.Г. Будникова // Теоретические и прикладные аспекты электрохимических процессов и защита от коррозии: материалы I Всероссийской научной конференции с международным участием (Казань, 20–23 ноября 2023 г.); Минобрнауки России; Казан. нац. исслед. технол. ун-т. – Казань: Изд-во КНИТУ, 2024. – С. 249.
5. **Кононов, А.И.** Генерирование и идентификация гидроксильных радикалов методом ЭПР-электрохимии / А.И. Кононов, С.О. Стрекалова, Ю.Г. Будникова // Всероссийская с международным участием школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века»: сб. тезисов докладов. – Казань, 29 ноября-1 декабря 2023. – С. 217.
6. Стрекалова, С.О. Электроокислительные реакции C–H/N–H амидирования ароматических субстратов / С.О. Стрекалова, **А.И. Кононов**, Г.Н. Савельев, А.Д. Злыгостев, Ю.Г. Будникова // Всероссийская с международным участием школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века»: сб. тезисов докладов. – Казань, 29 ноября-1 декабря 2023. – С. 268.
7. Савельев, Г.Н. Синтез *N*-бензиламинов с участием нитрилов в условиях электрохимического окисления / Г.Н. Савельев, С.О. Стрекалова, **А.И. Кононов**, Ю.Г. Будникова // Всероссийская с международным участием школа-конференция студентов, аспирантов и

- молодых ученых «Материалы и технологии XXI века»: сб. тезисов докладов. – Казань, 29 ноября-1 декабря 2023. – С. 261.
8. Злыгостев, А.Д. Получение *N*-бензилами́дов в условиях электроокислительного сочетания аминокислот и ароматических субстратов / А.Д. Злыгостев, **А.И. Кононов**, С.О. Стрекалова, Ю.Г. Будникова // Всероссийская с международным участием школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века»: сб. тезисов докладов. – Казань, 29 ноября-1 декабря 2023. – С. 209.
9. **Кононов, А.** Functionalization of C(sp³)-H and C(sp²)-H bonds of aromatics in electro-oxidative amidation reactions / А. Кононов, S. Strekalova, A. Zlygostev, G. Saveliev, Y. Budnikova // Всероссийская конференция по электрохимии с международным участием «Электрохимия-2023»: сб. тезисов докладов. – Москва, 23-27 октября 2023. – С. 257.
10. Strekalova S. Electro-oxidative C-H/N-H cross-coupling of (hetero)arenes with various amidation agents / S. Strekalova, **А. Кононов**, G. Saveliev, A. Zlygostev, Yu. Budnikova. // Всероссийская конференция по электрохимии с международным участием «Электрохимия-2023»: сб. тезисов докладов. – Москва, 23-27 октября 2023.– С. 337.
11. **Кононов, А.И.** Электрокаталитические реакции амидирования (гетеро)ароматических субстратов с участием солей и комплексов переходных металлов / А.И. Кононов, С.О. Стрекалова, Ю.Г. Будникова // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023», секция «Химия». – М.: Издательство «Перо», 2023. – 121 МБ. [Электронное издание]. – С. 618.
12. **Кононов, А.И.** Нитрилы как источник амидного фрагмента в электрохимических реакциях C-N амидирования / А.И. Кононов, С.О. Стрекалова, Ю.Г. Будникова // V Всероссийская с международным участием школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века»: сб. тезисов докладов. – Казань, 30 ноября-2 декабря 2022. – С. 145.
13. Стрекалова, С.О. Электрохимически индуцируемые реакции получения анилидов и *N*-бензилами́дов с участием нитрилов и аминокислот / С.О. Стрекалова, **А.И. Кононов**, Ю.Г. Будникова // V Всероссийская с международным участием школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века»: сб. тезисов докладов. – Казань, 30 ноября-2 декабря 2022. – С. 203.
14. **Кононов, А.И.** Функционализация C-N связей (гетеро)ароматических соединений в условиях электроокисления с участием различных амидирующих агентов / А.И. Кононов, С.О. Стрекалова, Ю.Г. Будникова // III Научная конференция с международным участием Динамические процессы в химии элементорганических соединений: сб. тезисов докладов. – Казань, 12-15 сентября 2022. – С. 46.
15. Стрекалова, С.О. Электрохимически индуцируемые реакции образования амидных C-N связей в (гетеро)ароматических соединениях / С.О. Стрекалова, **А.И. Кононов**, Ю.Г. Будникова // III Научная конференция с международным участием Динамические процессы в химии элементорганических соединений: сб. тезисов докладов. – Казань, 12-15 сентября 2022. – С. 73.
16. **Кононов, А.И.** Электроокислительная C-N функционализация ароматических соединений с участием аминокислот / А.И. Кононов, С.О. Стрекалова, Ю.Г. Будникова // III Научная конференция с международным участием Динамические процессы в химии элементорганических соединений: сб. тезисов докладов. – Казань, 12-15 сентября 2022. – С. 129.
17. Стрекалова, С.О. Аминокислоты и нитрилы в роли источников амидных фрагментов в электрохимических реакциях окислительного сочетания с ароматическими соединениями/ С.О. Стрекалова, **А.И. Кононов**, Ю.Г. Будникова // III Научная конференция с международным участием Динамические процессы в химии элементорганических соединений: сб. тезисов докладов. – Казань, 12-15 сентября 2022. – С. 168.
18. **Кононов, А.И.** Электрокаталитические реакции амидирования (гетеро)ароматических субстратов с участием солей и комплексов переходных металлов / А.И. Кононов, С.О. Стрекалова, Ю.Г. Будникова // Материалы международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов -2022», секция «Химия». – М.: Издательство «Перо», 2022. – 72 МБ. [Электронное издание]. – С. 521.

19. **Кононов, А.И.** Электрохимически индуцируемая функционализация С-Н связей (гетеро)ароматических соединений с участием переходных металлов / А.И. Кононов, С.О. Стрекалова, Ю.Г. Будникова // IX Молодёжная конференция ИОХ РАН: сб. тезисов докладов. – Москва, 11-12 ноября 2021. – С. 73.
20. Стрекалова, С.О. Электрохимические реакции кросс-сочетания (гетеро)ароматических субстратов с различными аминирующими агентами / С.О. Стрекалова, **А.И. Кононов**, Ю.Г. Будникова // IX Молодёжная конференция ИОХ РАН: сб. тезисов докладов. – Москва, 11-12 ноября 2021. – С. 97.
21. **Кононов, А.И.** Электрокаталитическое С(sp²)-Н аминирование ароматических и N-(гетеро)ароматических соединений с участием солей и комплексов Со, Сu, Аg / А.И. Кононов, С.О. Стрекалова, О.Д. Бочкова, Ю.Г. Будникова // IV Российский конгресс по катализу «Роскатализ»: сб. тезисов докладов. – Казань, 20-25 сентября 2021. – С. 581.
22. Стрекалова, С.О. Электрохимически индуцируемые реакции аминирования (гетеро)ароматических субстратов с участием переходных металлов / С.О. Стрекалова, **А.И. Кононов**, К.В. Холин, Ю.Г. Будникова // IV Российский конгресс по катализу «Роскатализ»: сб. тезисов докладов. – Казань, 20-25 сентября 2021. – С. 221.
23. **Кононов, А.И.** Электрокаталитическое аминирование (гетеро)ароматических соединений с участием солей и комплексов переходных металлов / А.И. Кононов, С.О. Стрекалова, Ю.Г. Будникова // Всероссийская конференция с международным участием "Современные проблемы органической химии" (СПОХ-2021): сб. тезисов докладов. – Новосибирск, 9-11 июня 2021. –С. 80.
24. Стрекалова, С. Электрохимически индуцируемое кросс-сочетание ароматических субстратов с различными аминирующими реагентами / С. Стрекалова, **А. Кононов**, Ю. Будникова // Всероссийская конференция с международным участием "Современные проблемы органической химии" (СПОХ-2021): сб. тезисов докладов. – Новосибирск, 9-11 июня 2021.– С. 106.