

На правах рукописи



Шарипов Михаил Юрьевич

**Синтез и фунгицидная активность
[1,2-бис(*трет*-бутилперокси)этил]бензолов
и α -тиоцианатов β -дикарбонильных
соединений**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2017

Работа выполнена в лаборатории исследования гомолитических реакций ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук и на кафедре химии и технологии органического синтеза ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Научный руководитель: член-корреспондент РАН,
доктор химических наук, профессор РАН
ТЕРЕНТЬЕВ Александр Олегович,
профессор кафедры химии и технологии органического
синтеза ФГБОУ ВО РХТУ им. Д.И. Менделеева,
заведующий лабораторией исследования
гомолитических реакций ФГБУН ИОХ РАН

Официальные
оппоненты:

доктор химических наук
ПРИХОДЧЕНКО Петр Валерьевич,
Заведующий лабораторией пероксидных
соединений и материалов на их основе
ФГБУН Институт общей и
неорганической химии им. Н.С. Курнакова
Российской академии наук

кандидат химических наук
ЧУСОВ Денис Александрович
старший научный сотрудник отдела металлоорганических
соединений, группа эффективного катализа
ФГБУН Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук

Ведущая организация: **ФГБУН Институт химической физики
им. Н.Н. Семенова Российской академии наук**

Защита состоится «15» сентября 2017 г. в 11⁰⁰ на заседании диссертационного совета Д 212.204.04 при РХТУ им. Д. И. Менделеева (125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9) в конференц-зале (ауд. 443).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ им. Д.И. Менделеева и на сайте <http://diss.muctr.ru/author/193/>

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 212.204.04

Пожарская (Кондратова) Н.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Последние 50 лет наблюдается значительное расширение области применения свободнорадикальных реакций, они стали одним из ключевых инструментов в органической, полимерной и медицинской химии. Этот прогресс явно изменил традиционное представление о свободнорадикальных реакциях, считавшихся трудно контролируемыми.

Свободнорадикальные реакции, катализируемые солями и комплексами марганца и церия, такими как $Mn(OAc)_3$ и церий (IV) аммоний нитрат (CAN), являются важными инструментами в органическом синтезе, их отличает широкий диапазон и уникальные пути применения, ведущие к многочисленным биологически активным и сложным молекулам. Высокие значения окислительно-восстановительных потенциалов делают Ce (IV) и Mn (III) превосходными окислителями по сравнению со многими другими комплексами металлов. Вопреки принципиальной разнице в природе этих металлокомплексов, была выявлена заметная схожесть их реакционной способности, проявляющаяся во многих механистически похожих химических превращениях с участием этих комплексов.

Алкены и β -дикарбонильные соединения – доступные реагенты, которые широко используются в органическом синтезе, а методы их эффективной и селективной функционализации привлекательны для сборки более сложных структур. Прямая 1,2-дифункционализация алкенов постоянно привлекает к себе большое внимание как эффективная стратегия для получения функционализированных органических соединений. В ряду таких реакций металл-катализируемое диоксигенирование алкенов наиболее часто используется в органическом синтезе. Особый интерес представляют процессы дипероксицирования. К органическим пероксидам привлечено внимание специалистов по медицинской химии и фармакологии вследствие обнаружения у этих соединений антималярийной, антигельминтной и противоопухолевой активности.

Направленное тиоцианирование является важной реакцией образования связи углерод-гетероатом в органическом синтезе. Полезные свойства тиоцианатов, вызывающие интерес к ним, проявляются в широком спектре биологической активности: пестицидной, противоопухолевой, антимикробной, антигельминтной, жаропонижающей, противовоспалительной и болеутоляющей.

Зерновое производство представляет собой стратегическую отрасль национальной экономики. Его состояние определяет продовольственную безопасность страны. Однако только одни возбудители корневых гнилей могут снижать урожайность более чем на две трети. В сельском хозяйстве одна из проблем применения фунгицидов заключается в их невысокой биологической эффективности, в особенности на сортах яровой твердой пшеницы, что стимулирует поиск более эффективных средств защиты. Органические тиоцианаты и пероксиды представляются перспективными фунгицидными препаратами,

поскольку это сравнительно новые классы противогрибковых соединений и, в отличие от уже существующих препаратов, у грибов не выработалась к ним резистентность.

Цель работы. Поиск и исследование методов селективного синтеза вицинальных биспероксидов из стиролов с применением катализа солями кобальта и марганца. Разработка селективного синтеза α -тиоцианатов из малонатов, β -дикетонов и β -кетозэфиров с использованием церий (IV) аммоний нитрата. Поиск веществ с высокой фунгицидной активностью и выявление связи структура-активность.

Научная новизна и практическая ценность работы. Разработано катализируемое солями кобальта пероксидирование стиролов под действием *трет*-бутилгидропероксида. Результат необычен тем, что соединения кобальта и пероксиды применяются для инициирования полимеризации мономеров, в том числе и стирола.

Показано, что соли марганца в степенях окисления II, III и IV катализируют биспероксидирование стирола *трет*-бутилгидропероксидом. Предложен способ синтеза [1,2-бис(*трет*-бутилперокси)этил]бензолов из доступных и недорогих стартовых реагентов. На основании полученных результатов пероксидирования с использованием соединений марганца в различных степенях окисления, а также известных литературных данных по окислительным процессам с участием солей марганца, предложен механизм пероксидирования. **Несмотря на большое количество элементарных стадий в этой реакции**, весь процесс образования целевого продукта проходит с умеренным или с хорошим выходом, до 75%.

Предложен метод прямого тиоцианирования β -дикарбонильных соединений тиоцианатом натрия под действием церий (IV) аммоний нитрата (CAN); метод применим для широкого круга исходных субстратов, выходы продуктов составляют 80-98%. Тиоцианирование β -дикетонов и β -кетозэфиров успешно происходит под действием системы NaSCN/CAN как при использовании предварительно генерированного дородана, так и в случае процедуры, при которой к раствору NaSCN и дикарбонильного соединения прибавляется CAN. **Значительной научной находкой в этом методе тиоцианирования** является то, что ключевым условием тиоцианирования малоновых эфиров является одновременное наличие в начале реакции трех реагентов, что, вероятно, обусловлено иным механизмом реакции, согласно которому тиоцианатный фрагмент переносится на эфир из координационной сферы церия.

Большая часть продуктов, полученных в настоящей работе, была испытана на фунгицидную активность *in vitro*. **Важным достижением работы, находящимся на стыке органической химии, микологии и агротехнологий** является обнаружение у тиоцианатов α -замещенных β -дикарбонильных соединений высокой фунгицидной активности по отношению к различным фитопатогенным грибам. [1,2-бис(*трет*-бутилперокси)этил]бензолы обладают выраженной селективностью фунгицидной активности по отношению к патогенным грибам *Pythium graminicola* и *Drechslera graminea*. Совместно с Всероссийским научно-исследовательским институтом фитопатологии проведены исследования активности

полученных тиоцианатов *in vivo* на культурах пшеницы, гороха, томатов и перца в камерах искусственного климата и в полевых условиях. Часть работы выполнена в рамках проекта РФФИ № 15-29-05820 (офи_м) «Создание комплексных препаратов для предпосевной обработки семян на основе органических пероксидов и тиоцианатов». Исследования также проводились в рамках проекта РНФ №14-23-00150 «Органический синтез на основе новых превращений функциональных групп».

Таким образом, в работе следует выделить три принципиально важных и неочевидных до начала проведения исследований достижения:

1. Селективное образование 1,2-биспероксидных соединений из стиролов и трет-бутилгидропероксида в многостадийном (более 5 стадий) процессе с участием ионов металлов и свободных радикалов.

2. Метод получения тиоцианатов из тиоцианата натрия и малоновых эфиров - соединений, практически не имеющих енольной формы.

3. Обнаружение высокой фунгицидной активности по отношению к фитопатогенным грибам у тиоцианатов дикарбонильных соединений - продуктов двухстадийного технологичного синтеза. Эта находка имеет важное значение для создания недорогих сельскохозяйственных фунгицидов, превосходящих по активности существующие препараты.

Апробация работы. Отдельные материалы диссертации представлены на IV Междисциплинарной конференции «Биологические активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения», Крым, 2013; Всероссийской конференции с международным участием «Современные достижения химии неперелых соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов», Санкт-Петербург, 2014; VI Молодежной конференции ИОХ РАН, Москва, 2014; Международной конференции "Molecular Complexity in Modern Chemistry", Москва, 2014; 10, 11, 12 Международном Конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии МКХТ-2014, МКХТ-2015, МКХТ-2016, Москва, 2014, 2015, 2016; Конкурсе проектов молодых ученых, Москва, 2015; IV Всероссийской конференции по органической химии, Москва, 2015; Всероссийской молодежной школе-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва, 2016; Зимней конференции молодых ученых по органической химии WSOC-2016, Красновиново, 2016. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 14-23-00150, гранта программы «УМНИК» № 0002024 и гранта РФФИ № 15-29-05820 офи_м.

Публикации. Основное содержание работы отражено в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК, 13 тезисах докладов на научных конференциях и 1 патенте РФ на изобретение.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 182 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы.

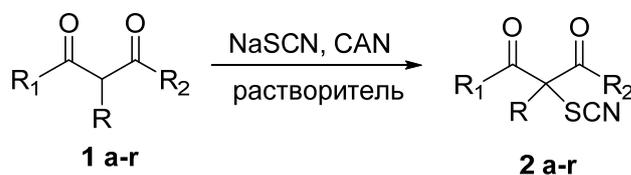
Библиография насчитывает 342 литературных источника.

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю чл.-корр. РАН, проф. РАН Терентьеву Александру Олеговичу, советнику РАН, чл.-корр. РАН Никишину Геннадию Ивановичу, к.х.н., н.с. Крылову Игорю Борисовичу (ИОХ РАН), заведующему кафедрой химии и технологии органического синтеза, к.х.н., доц. Попкову Сергею Владимировичу (РХТУ им. Д.И. Менделеева) за всестороннюю помощь, полезные дискуссии, неоценимые советы и предложения по ходу выполнения работы, директору Всероссийского научно-исследовательского института фитопатологии, д.с.-х.н. Глинушкину Алексею Павловичу и начальнику отдела координации деятельности учреждений в сфере растениеводства ФАНО России, к.б.н. Овсянкиной Алле Васильевне за помощь в проведении испытаний полученных соединений *in vivo* в камерах искусственного климата и в полевых условиях на фунгицидную активность.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Селективный синтез α -тиоцианатов из малонатов, β -дикетонов и β -кетозэфиров с использованием церий (IV) аммоний нитрата (CAN) и тиоцианата натрия

Обнаружена реакция тиоцианирования β -дикарбонильных соединений тиоцианатом натрия под действием церий (IV) аммоний нитрата (CAN). Тиоцианаты **2a-r** были получены в результате реакции α -замещения β -дикарбонильных соединений **1a-r** тиоцианатной группой генерированной из тиоцианата натрия (Схема 1).



a: $\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{OEt}$; $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$; **b:** $\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{OEt}$; $\text{R} = \text{Me}$; **c:** $\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{OEt}$; $\text{R} = \text{Et}$;
d: $\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{OEt}$; $\text{R} = (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$; **e:** $\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{OEt}$; $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$; **f:** $\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{OEt}$; $\text{R} = \text{Ph}$;
g: $\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{Me}$; $\text{R} = (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$; **h:** $\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{Me}$; $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{COOEt}$; **i:** $\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{Me}$; $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{CN}$;
j: $\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{Me}$; $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$; **k:** $\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{Me}$; $\text{R} = \text{CH}_2(4\text{-ClPh})$; **l:** $\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{Me}$; $\text{R} = \text{CH}_2(4\text{-BrPh})$;
m: $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{R}_2 = \text{OEt}$; $\text{R} = \text{CH}_2(4\text{-NO}_2\text{Ph})$; **n:** $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{R}_2 = \text{OEt}$; $\text{R} = \text{CH}_2(4\text{-CH}_3\text{Ph})$;
o: $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{R}_2 = \text{OEt}$; $\text{R} = (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$; **p:** $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{R}_2 = \text{OEt}$; $\text{R} = (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$;
q: $\text{R}_1, \text{R} = (\text{CH}_2)_4$; $\text{R}_2 = \text{OEt}$; **r:** $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{R}_2 = \text{OEt}$; $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{CN}$;

Схема 1. Тиоцианирование α -замещенных β -дикарбонильных соединений **1-r**

Тиоцианирование малоновых эфиров, как оказалось, в экспериментальном плане значительно отличается от тиоцианирования дикетонов и кетозэфиров. Подбор оптимальных условий синтеза тиоцианатов из малоновых эфиров исследовали на примере реакции диэтилбензилмалоната **1a** с NaSCN и CAN. В процессе оптимизации изучали влияние природы растворителя, соотношения реагентов и процедуры проведения синтеза на выход целевого диэтил-2-бензил-2-тиоцианатмалоната **2a** (схема 2).

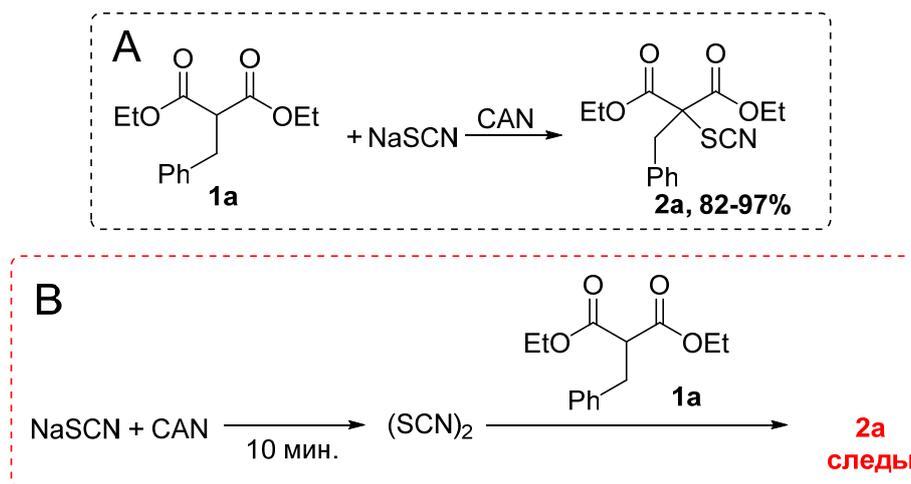


Схема 2. Особенность тиоцианирования малоновых эфиров на примере синтеза диэтил-2-бензил-2-тиоцианатмалоната **2a** из диэтилбензилмалоната **1a**, NaSCN и CAN

Эксперименты проводили по двум отличающимся процедурам. В первом варианте (A) тиоцианирование осуществлялось путем одновременного смешения малоната **1a**, NaSCN и CAN, во втором варианте (B), к предварительно приготовленному из NaSCN и CAN дородану добавляли малонат **1a**, в этом случае продукт тиоцианирования **2a** не получался вовсе. Лучший результат получили при соотношении **1a**:NaSCN:CAN равном 1/3/3 при одновременном смешении реагентов.

Подбор оптимальных условий синтеза тиоцианатов из β-дикетонов и β-кетоэфиров проводили на примере реакции 3-бензил-2,4-пентандиона **1j** с тиоцианатом натрия и CAN (схема 3). Все три реагента либо смешивали одновременно, либо дикетон **1j** тиоцианировали предварительно приготовленным из NaSCN и CAN дороданом, в результате по обоим вариантам продукт **2j** получали с выходом 91-98%.

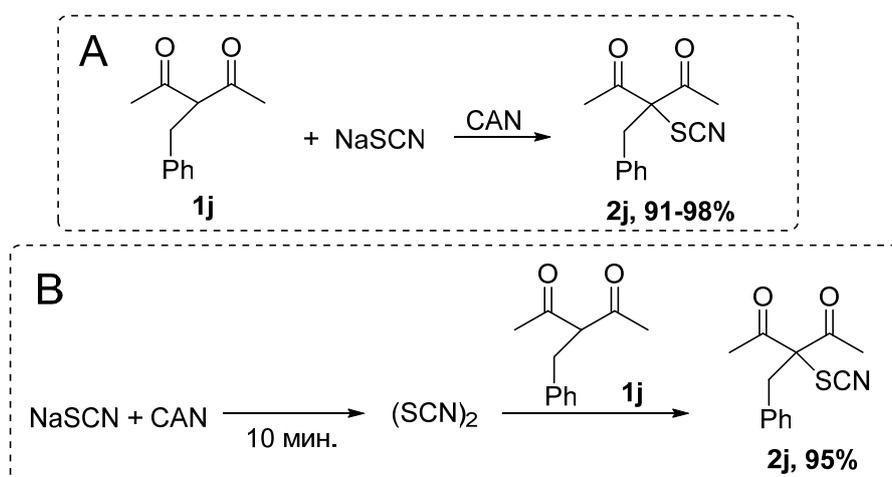
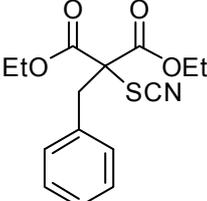
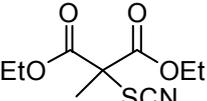
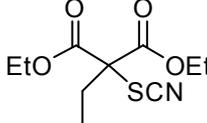
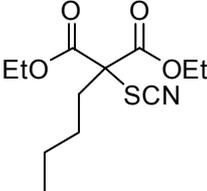
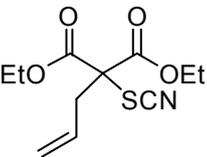
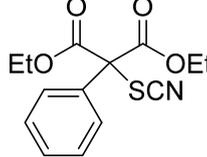
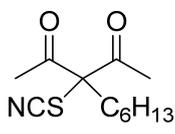
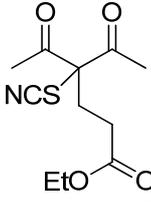
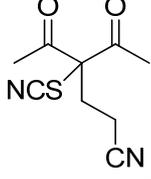
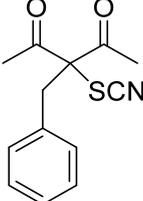
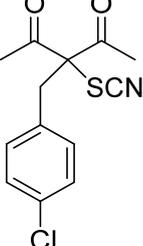
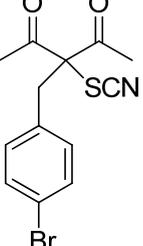


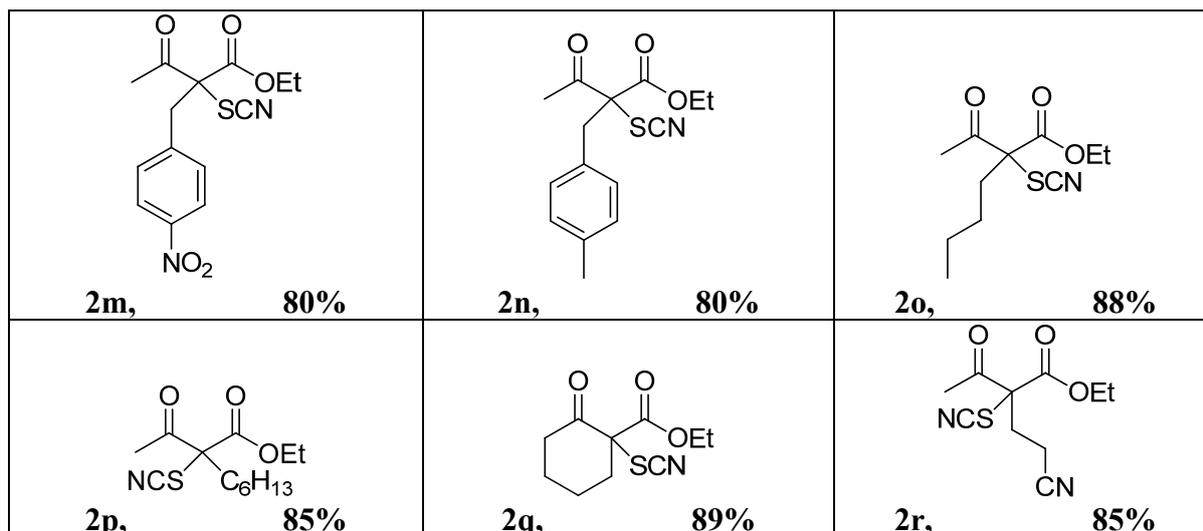
Схема 3. Синтез 3-тиоцианат-3-бензил-2,4-пентандиона **2j** из 3-бензил-2,4-пентандиона **1j** под действием NaSCN и CAN

Отличительной особенностью тиоцианирования малоновых эфиров является протекание процесса только в момент смешения реагентов, вероятно, это обусловлено принципиально иным механизмом синтеза, в котором остаток тиоцианата переносится на эфир из координационной сферы церия. В случае дикетонов и кетоэфиров тиоцианирование успешно происходит под действием диородана.

С применением оптимальных условий из α -замещенных β -дикарбонильных соединений был выполнен синтез тиоцианатов с высоким выходом (Таблица 1). Таким образом, предложенный метод синтеза тиоцианатов с применением системы NaSCN/CAN позволяет использовать в качестве исходных реагентов различные по природе α -замещенные β -дикарбонильные соединения **1a-r**, как с алкильными, так и с бензильными (**a**, **j-n**) и фенильным (**f**) заместителями в α -положении. В случае дикетонов и кетоэфиров тиоцианирование успешно происходит под действием системы NaSCN/CAN при одновременном взаимодействии трех реагентов, а также под действием диородана, заранее генерированного в этой системе.

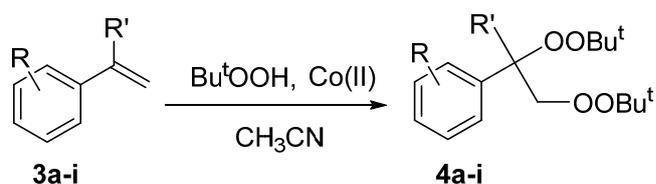
Таблица 1. Структура и выход (%) α -тиоцианатов **2a-r**

 2a, 97%	 2b, 80%	 2c, 80%
 2d, 82%	 2e, 98%	 2f, 90%
 2g, 83%	 2h, 95%	 2i, 87%
 2j, 98%	 2k, 95%	 2l, 85%



2. Катализируемое солями кобальта биспероксидирование стиролов

Обнаружена реакция биспероксидирования стиролов *трет*-бутилгидропероксидом (ТВНР) катализируемая солями кобальта. В реакции пероксидирования использовали стиролы **3a-i** как с электронодонорными, так и с электроноакцепторными заместителями, в результате получали вицинальные биспероксиды **4a-i** (схема 4).



a: R = H; R' = H; **b:** R = H; R' = Me; **c:** R = 4-Me; R' = H;
d: R = 4-*t*-Bu; R' = H; **e:** R = 4-MeO; R' = H; **f:** R = 2-MeO; R' = H;
g: R = H; R' = Ph; **h:** R = 2,3-(CH)₄; R' = H; **i:** R = 4-Cl; R' = H

Схема 4. Синтез вицинальных бис-*трет*-бутилпероксидов **4a-i** из стиролов **3a-i** и *трет*-бутилгидропероксида

Оптимизацию условий синтеза биспероксидов проводили на примере пероксидирования стирола **3a** в диапазоне температур от 20 до 80 °С с образованием [1,2-бис(*трет*-бутилперокси)этил]бензола **4a**. Катализаторами служили соли кобальта (II).

Соотношения реагентов с использованием Co(OAc)₂•4H₂O изменяли в пределах от 3 до 5 моль ТВНР / 1 моль стирола **3a** и 0.05-0.3 моль Co(OAc)₂•4H₂O / 1 моль стирола **3a**. Оптимальное мольное соотношение ТВНР / стирол **3a** составляет 4, Co(OAc)₂ / стирол **3a** – 0.2, при отклонении от этих значений выход **4a** снижается. При использовании CoCl₂•6H₂O влияние температуры реакции более заметно. Так, при 78-80 °С выходы биспероксида **4a** колеблются в пределах 40-45%, а при 20 °С снижаются более чем в два раза. Оптимальное мольное соотношение ТВНР / стирол **3a** составляет 4, CoCl₂•6H₂O / стирол **3a** – 0.1.

С учетом условий, предложенных в ходе оптимизации, был выполнен синтез ряда биспероксидированных этиларенов **4b-i**, выходы которых составили **4b** - 50%, **4c** - 41%,

4d - 43%, **4e** - 34%, **4f** - 36%, **4g** - 52%, **4h** - 43%, **4i** - 47% (схема 4). Введение заместителя в ароматическое кольцо **4c**, **4d**, **4e**, **4f**, **4i** или в винильную группу (в α -положение) **4b**, **4g** мало влияет на выход биспероксидов. Можно заключить, что применение солей кобальта для пероксидирования стиролов универсально и позволяет получать широкий ряд продуктов с хорошими выходами. На основании известных данных об образовании $t\text{-BuO}\cdot$ и $t\text{-BuOO}\cdot$ радикалов в системе $\text{Co}^{\text{n+}} / t\text{-BuOOH}$ мы предполагаем, что на первой стадии получения биспероксида $t\text{-BuOO}\cdot$ радикал присоединяется к двойной связи с образованием бензильного радикала, который рекомбинирует с другим $t\text{-BuOO}\cdot$ радикалом. Несмотря на легкость окисления бензильного радикала, продукты данного процесса в реакционной смеси обнаружены в следовых количествах. В процессе синтеза, ввиду каталитического характера этой реакции, происходит последовательное окисление и восстановление ионов кобальта в повторяющихся циклах $\text{Co(II)} \rightleftharpoons \text{Co(III)}$.

3. Триацетат марганца – эффективный катализатор биспероксидирования стиролов

Из стиролов **3a-i** с заместителями различной природы получены вицинальные биспероксиды **4a-i** (схема 5).

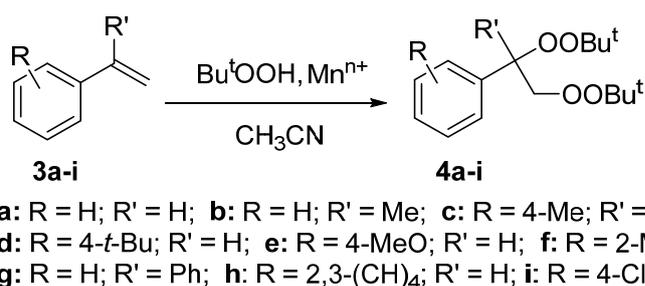


Схема 5. Каталитическая реакция стиролов **3a-i** с *трет*-бутилгидропероксидом при участии соединений металлов переменной валентности

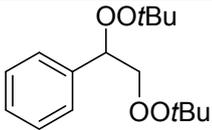
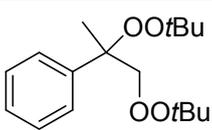
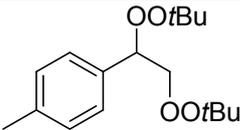
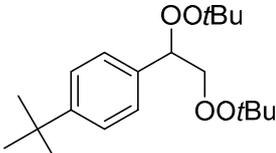
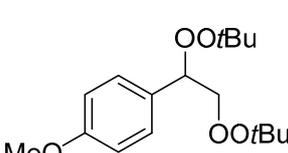
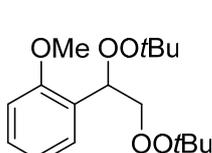
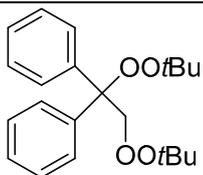
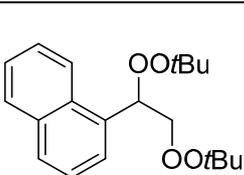
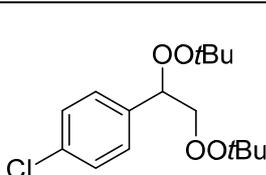
Оптимизацию условий реакции проводили в основном с использованием Mn(OAc)_3 , с которым достигнуты наибольшие выходы продукта, а также с MnO_2 , KMnO_4 , Mn(OAc)_2 , MnCl_2 на примере пероксидирования стирола **3a** с получением [1,2-бис(*трет*-бутилперокси)этил]бензола **4a** в диапазоне температур от 20 до 80 °С, варьируя соотношение реагентов и природу катализатора. Соотношения реагентов изменяли в пределах от 2 до 4 моль ТВНР/моль стирола **3a** и 0.05-3 моль соединения металла/моль стирола **3a**. Большая часть опытов была проведена при температуре 20 °С. В опытах при температуре 78-80 °С, резко от 48 часов до 1 часа сокращается время реакции, но при этом заметно снижается выход биспероксида **4a**. Оптимальное молярное соотношение ТВНР/стирол **3a** составляет 3; Mn(OAc)_3 /стирол **3a** – 0.1-0.4.

Предположив, что в образовании целевого биспероксида **4a** участвуют ионы марганца в различных степенях окисления, были выполнены опыты с участием MnO_2 , KMnO_4 , $\text{Mn(OAc)}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, MnCl_2 . Несмотря, на разницу в степенях окисления, реакционной

способности и растворимости соединений марганца, удалось получить целевой биспероксид **4a** с выходом от 19 до 57 %. Соединения других переходных металлов, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ и CAN , не эффективны для пероксидирования.

С применением оптимальных условий был выполнен синтез ряда биспероксидированных стиролов **4b-i** с умеренным или хорошим выходом, но несколько меньшим, чем для **4a** (Таблица 2).

Таблица 2. Структура и выход (%) вицинальных биспероксидов **4a-i**

 4a 75%	 4b 56%	 4c 63%
 4d 61%	 4e 46%	 4f 50%
 4g 52%	 4h 55%	 4i 51%

Введение заместителя в стирол **3a**, в ароматическое кольцо или в винильную группу (в α -положение), мало влияет на процесс образования биспероксидов. Основываясь на этих результатах можно полагать, что и другие близкие по структуре стиролы могут быть использованы в синтезе соответствующих биспероксидов.

На основании полученных результатов пероксидирования с использованием соединений марганца в различных степенях окисления, а также известных литературных данных по окислительным процессам с участием солей марганца, был предложен механизм пероксидирования (схема 6).

На первой стадии взаимодействие $t\text{-BuOOH}$ с $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ может происходить по двум вариантам (**a** and **b**). По маршруту **a** $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ непосредственно окисляет $t\text{-BuOOH}$ с образованием пероксильного радикала $t\text{-BuOO}\cdot$, по маршруту **b** происходит замещение ацетокси группы в $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ *трет*-бутилгидропероксидом с образованием $\text{Mn}^{\text{III}}(\text{OAc})_2\text{OO-t-Bu}$, который распадается двумя путями (**c** and **e**).

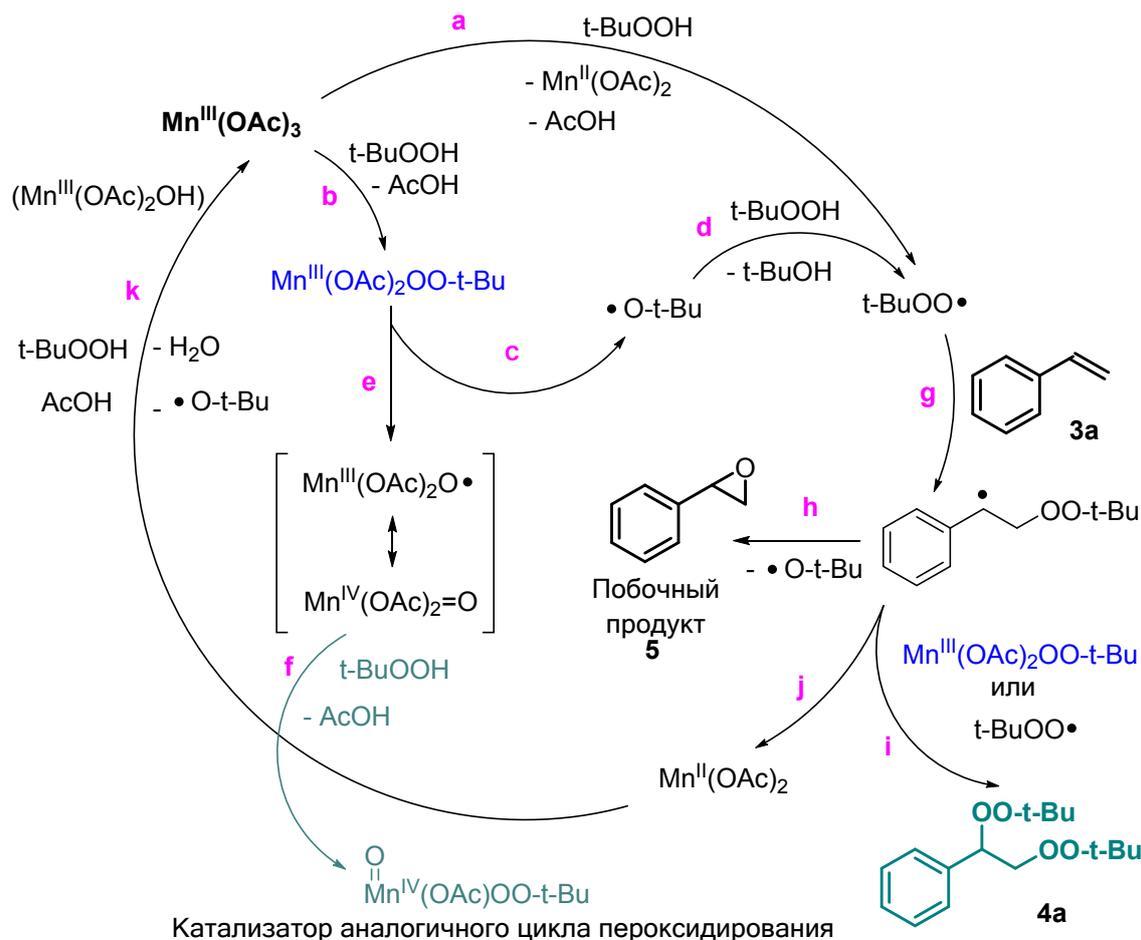


Схема 6. Возможный механизм пероксидирования стирола **3a** *tert*-бутилгидропероксидом с использованием Mn(OAc)₃

По маршруту с генерируется радикал t-BuO•, который быстро отрывает водород (стадия d) от t-BuOOH, при этом получается t-BuOO•; по другому направлению f из Mn^{III}(OAc)₂OO-t-Bu образуется Mn^{IV}(OAc)₂=O, который в реакции с t-BuOOH (аналогично Mn(OAc)₃) превращается в O=Mn^{IV}(OAc)OO-t-Bu. Согласно эксперименту с MnO₂ в котором **4a** получается с хорошим выходом, можно предположить, что O=Mn^{IV}(OAc)OO-t-Bu дает старт новому циклу пероксидирования. Радикалы t-BuOO• взаимодействуют со стиролом **3a** (стадия g), с образованием стабилизированного бензильного радикала, который либо рекомбинирует с t-BuOO•, либо окисляется Mn^{III}(OAc)₂OO-t-Bu с переносом лиганда OO-t-Bu (стадия i), что приводит к целевому биспероксиду **2a**. Также наблюдается образование эпоксида **5** (стадия h), продукта внутримолекулярного радикального замещения.

Образовавшийся на стадиях a и j Mn(OAc)₂ окисляется t-BuOOH, превращаясь в Mn(OAc)₃; таким образом, осуществляется стадийная трансформация Mn(OAc)₃ в каталитическом цикле пероксидирования C=C связи. Несмотря на большое количество элементарных стадий в этой реакции, весь процесс пероксидирования проходит с хорошим выходом, до 75%.

4. Фунгицидная активность α -тиоцианатов β -дикарбонильных соединений

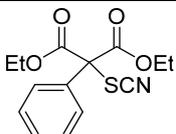
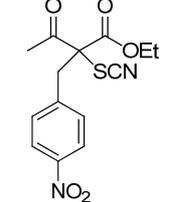
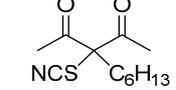
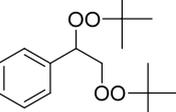
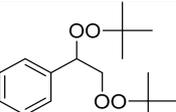
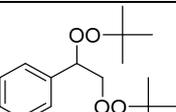
В связи с постоянно растущей резистентностью к фунгицидам (более 70% из них относятся к одному типу органических соединений – азолам), продолжается интенсивный поиск веществ с высокой противогрибковой активностью. Массовые потери урожайности сельскохозяйственных культур, пораженных патогенными грибами, стимулируют развитие рынка и применения противогрибковых препаратов.

К примеру, препаратов эффективных против фузариев очень немного, действующим веществом большей части противофузариевых фунгицидов в РФ является триазолы. Тебуконазол, фунгицидная активность которого обусловлена наличием в молекуле триазола, обладает ретардантным действием, не всегда нужным в условиях России и, несмотря на все его неоспоримые достоинства, у патогенов уже отмечается резистентность. Использование малоэффективных препаратов защиты растений содействует накоплению патогенных грибов (фузарии, альтернария, биполярис и др.) в почве, на растительных остатках, в семенах, а в полученной продукции возникает высокий риск накопления токсинов этих патогенов опасных для человека и животных. Испытания на фунгицидную активность соединений проводили *in vitro* (Таблица 3).

В качестве тестовых микроорганизмов выбраны типичные фитопатогенные организмы способные к быстрому размножению и выработке резистентности, наносящие существенный ущерб сельскому хозяйству: *Sclerotinia sclerotiorum* - возбудитель белых гнилей подсолнечника и многих овощных культур (класс дейтеромицеты), *Fusarium oxysporum*, *Fusarium moniliforme* – возбудители фузариозов, заболевание зерна зерновых культур (класс дейтеромицеты), *Bipolaris sorokiniana* – возбудитель корневых гнилей зерновых культур (класс дейтеромицеты), и *Venturia inaequalis* – возбудитель парши яблонь (класс аскомицеты), *Rhizoctonia solani* – возбудитель ризоктониоза, корневой гнили многих сельскохозяйственных культур (класс дейтеромицеты), *Fusarium graminearum* – возбудитель фузариоза колоса пшеницы, ячменя (класс аскомицеты), *Fusarium heterosporum* – возбудитель коневой гнили, трахеомикозного увядания сои (класс дейтеромицеты), *Fusarium culmorum* – возбудитель коневой гнили ячменя (класс аскомицеты), *Fusarium gibbosum* – возбудитель коневой гнили, трахеомикозного увядания гороха (класс дейтеромицеты), *Fusarium nivale* (*Microdochium nivale*) – возбудитель снежной плесени зерновых культур (класс гифомицеты), *Fusarium sporotrichiella* – возбудитель фузариоза колоса пшеницы (класс сордариомицеты), *Alternaria alternate* – возбудитель черни колоса пшеницы (класс аскомицеты), *Pythium graminicola* – возбудитель питиозной коневой гнили пшеницы и др.

В качестве отсекающей концентрации, позволяющей оценить фунгицидную активность соединений в сравнении с эталонами и выбрать наиболее перспективные для последующих расширенных испытаний, принята концентрация 30 мг/л. В качестве эталонов использовали триадимефон, и крезоксим-метил - действующие вещества коммерчески доступных фунгицидных препаратов.

Таблица 3. Подавление роста мицелия грибов (в %) полученными соединениями, по сравнению с контролем при концентрации 30 мг/л

Соединение	<i>V.i.</i>	<i>R.s.</i>	<i>F.o.</i>	<i>F.m.</i>	<i>B.s.</i>	<i>S.s.</i>	<i>F.g.</i>	<i>F.h.</i>	<i>F.c.</i>	<i>F.gib.</i>	<i>F.m.n.</i>	<i>F.s.</i>	<i>A.</i>	<i>P.g.</i>	<i>P.e.</i>
2f 	80	99	69	88	86	59	43	40	45	55	52	36	38	39	56
2m 	63	85	66	68	65	36	38	55	54	51	57	56	56	33	76
2g 	89	100	91	100	91	67	69	80	79	67	49	87	58	97	100
4a 	46	14	4	13	30	6	23	27	25	15	5	30	24	59	17
4d 	34	23	6	12	31	7	17	22	33	14	16	40	14	23	19
4h 	25	19	16	16	38	10	30	25	34	16	18	45	26	25	18
^[a] Эталон a триадимефон	46	59	84	91	72	60	51	79	77	34	54	80	39	36	26
^[a] Эталон b крезоксим-метил	96	87	65	72	56	41	59	76	43	66	68	56	65	100	100

^[a] Коммерчески доступные фунгицидные препараты.

V.i. - *Venturia inaequalis*; *R.s.* - *Rhizoctonia solani*; *F.o.* - *Fusarium oxysporum*; *F.m.* - *Fusarium moniliforme*;

B.s. - *Bipolaris sorokiniana*; *S.s.* - *Sclerotinia sclerotiorum*; *F.g.* - *Fusarium graminearum*;

F.h. - *Fusarium heterosporum*; *F.c.* - *Fusarium culmorum*; *F.gib.* - *Fusarium gibbosum*; *F.m.n.* - *Fusarium nivale*;

F.s. - *Fusarium sporotrichiella*; *A.* - *Alternaria alternata*; *P.g.* - *Pythium graminicola*; *P.e.* - *Phoma eupyrena*;

Полученные данные позволяют заключить, что тиоцианаты α -замещенных β -дикарбонильных соединений проявляют структурно-зависимую фунгицидную активность на исследованных патогенных грибах. Ряд тиоцианатов показал активность сравнимую и превосходящую коммерчески доступные фунгицидные препараты. Обнаружена высокая избирательность пероксидов по отношению к патогенным грибам *Pythium graminicola* и *Drechslera graminea*. Важным технологическим преимуществом найденных соединений является их простой двухстадийный синтез из коммерчески доступных недорогих

соединений. Существующие препараты – импортируемые продукты многостадийного синтеза на основе труднодоступных в России исходных соединений.



Фотография 1. Общий вид процесса тестирования соединений на фунгицидную активность *in vitro*

В рамках проекта РФФИ № 15-29-05820 (офи_м) совместно с Всероссийским научно-исследовательским институтом фитопатологии (ВНИИФ) исследована активность полученных тиоцианатов и пероксидов *in vivo* на зеленых растениях.



Фотография 2. Оценка прорастания семян яровой пшеницы сорта «Дарья» предварительно обработанной растворами испытываемых соединений



Фотография 3. Полевые испытания полученных соединений на фунгицидную активность *in vivo*; предпосевная обработка семян яровой пшеницы сорта «Дарья», 2016 год

Исследования фунгицидных свойств новых соединений проводятся по всем циклам развития растений с охватом важнейших стадий: эмбрионального, ювенильного, репродуктивного и зрелого. В ходе работы выявлены соединения с высокой фунгицидной активностью для предпосевной обработки семян пшеницы.

ВЫВОДЫ

1. Обнаружена реакция пероксидирования $C=C$ связи стиролов *трет*-бутилгидропероксидом, катализируемая солями кобальта и марганца, $Co(OAc)_2$, $CoCl_2$, $Mn(OAc)_3$, MnO_2 , $MnCl_2$, в результате которой селективно образуются вицинальные бис-*трет*-бутилпероксиды с выходом от 34 до 75%.
2. Наилучший результат получен с использованием $Mn(OAc)_3$; несмотря на большое количество элементарных стадий в этой реакции, весь процесс пероксидирования стиролов проходит с выходом до 75%. Предложен механизм реакции, согласно которому образующиеся в ходе реакции соли марганца в степенях окисления II, и IV так же катализируют пероксидирование стирола *трет*-бутилгидропероксидом, таким образом, осуществляется стадийная трансформация $Mn(OAc)_3$ в каталитическом цикле в реакции пероксидирования $C=C$ связи.
3. Разработан эффективный способ α -тиоцианирования β -дикарбонильных соединений под действием церий (IV) аммоний нитрата и тиоцианата натрия. Выход образующихся целевых α -тиоцианатов составил 80-98%.
4. Обнаружено, что β - дикетоны и β - кетоэфиры тиоцианируются системой $NaSCN-CAN$ как при одновременном контакте всех трех реагентов, так и дигидраном, заранее генерированным в этой системе; малонаты тиоцианируются только при одновременном контакте с $NaSCN$ и CAN , что обусловлено механизмом реакции, согласно которому тиоцианатный фрагмент переносится на эфир из координационной сферы церия.
5. Проведены лабораторные и натурные испытания полученных соединений в качестве фунгицидов. Установлена закономерность связи структура - фунгицидная активность и

выявлено, что α -тиоцианаты β -дикарбонильных соединений: диэтил 2-фенил-2-тиоцианатомалонат, этил 2-(тиоцианато)-2-(4-нитробензил)-3-оксобутаноат, 3-гексил-3-тиоцианатопентан-2,4-дион проявляют фунгицидную активность, сравнимую и превосходящую таковую у фунгицидных агропрепаратов (триадимефона и крезоксим-метила), применяемых на практике против фитопатогенных организмов, способных к быстрому размножению и выработке резистентности. Установлена высокая фунгитоксичность бис-трет-бутилпероксидов, в особенности [1,2-бис(трет-бутилперокси)этил]бензола, по отношению к патогенным грибам: *Pythium graminicola* и *Drechslera graminea* – возбудителю полосатой пятнистости ячменя. В ходе работы выявлены соединения с высокой фунгицидной активностью, полевые испытания которых показывают перспективность их применения для предпосевной обработки семян пшеницы.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Терентьев А.О., Шарипов М.Ю., Арзуманян А.В., Пастухова Ж.Ю., Никишин Г.И. Способ получения [1,2-бис(трет-бутилперокси)этил]-бензолов. Пат. РФ 2527266 (РФ). Заявл. – 23.04.2013; опубл. 8.07.2014 / Бюл. №24.
2. Terent'ev A.O., Sharipov M.Yu., Krylov I.B., Gaidarenko D.V., Nikishin G.I. Manganese triacetate as an efficient catalyst for bisperoxidation of styrenes // Org. Biomol. Chem. – 2015. – Vol. 13, Issue 5. – P. 1439 – 1445. DOI: 10.1039/C4OB01823K
3. Терентьев А.О., Шарипов М.Ю., Никишин Г.И. Катализируемое кобальтом биспероксидирование стиролов // Изв. РАН. Сер. хим. – 2015. – № 5. – С. 1053-1056. DOI: 10.1007/s11172-015-0975-6
4. Веденяпина М.Д., Шарипов М.Ю., Терентьев А.О., Скундин А.М., Веденяпин А.А. Кинетика и механизм электрохимического восстановления [1,2-бис(трет-бутилперокси)этил]бензола в условиях возобновления поверхности платины *in situ* // Журн. физ. химии. – 2016. – Т. 90, № 2. – С. 290-293. DOI: 10.1134/S0036024416020333
5. Terent'ev A.O., Sharipov M.Yu., 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 Comm., 2016. – Vol. 26, № 3. – P. 226-227. DOI: 10.1016/j.mencom.2016.05.001
6. Sharipov M.Y., Gajdarenko D.V., Terent'ev A.O. Oxidation of styrenes by t-BuOOH in the presence of transition metals // Тезисы докладов. IV Междисциплинарная конференция "Биологические активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения", Крым, 2013, С. 109-110.
7. Шарипов М.Ю., Терентьев А.О. Каталитическое окисление олефинов t-BuOOH в присутствии переходных металлов. // Тезисы докладов. Всероссийская конференция с международным участием "Современные достижения химии неперехватных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов", Санкт-Петербург, 2014, С. 199.
8. Шарипов М.Ю., Терентьев А.О. Окисление стиролов под действием t-BuOOH с использованием соединений металлов переменной валентности // Тезисы докладов. VI Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, 2014, С. 324-325.

9. Шарипов М.Ю., Гайдаренко Д.В., Терентьев А.О. Возможный механизм процесса образования вицинальных бис-пероксидов из стиролов в присутствии солей марганца // Тезисы докладов. VI Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, 2014, С. 115-116.
10. Шарипов М.Ю., Терентьев А.О. Catalytic oxidation of olefins by t-BuOOH in the presence of transition metals // Тезисы докладов. Международная конференция "Molecular Complexity in Modern Chemistry" (МСМС-2014), Москва, 2014, С. 258.
11. Гайдаренко Д.В., Шарипов М.Ю., Терентьев А.О. Тиоцианирование β -дикарбонильных соединений // Успехи в хим. и хим. Технологии: сб. науч. тр. Т. 28, № 9, М.:РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2014, С. 62-65.
12. Шарипов М.Ю., Терентьев А.О., Глинушкин А.П. Создание фунгицидных препаратов на основе органических тиоцианатов // Тезисы докладов. VII Международная конференция Российского химического общества имени Д.И. Менделеева, Москва, 2015, С. 188-189.
13. Шарипов М.Ю., Терентьев А.О., Глинушкин А.П. Создание фунгицидных препаратов на основе органических тиоцианатов // Конкурс проектов молодых ученых: тезисы докладов. Москва, 2015, С. 46-47.
14. Шарипов М.Ю., Ворошилина А.О., Василькова О.В., Терентьев А.О. Биспероксидирование стиролов // Успехи в хим. и хим. Технологии: сб. науч. тр. Т. 29, № 10, М.:РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2015, С. 100-102.
15. Шарипов М.Ю., Терентьев А.О. Каталитическое окисление стиролов t-BuOOH в присутствии соединений марганца // IV Всероссийская конференция по органической химии, ИОХ РАН: Сб. тез. докл.; Москва, 2015, С. 58.
16. Шарипов М.Ю., Терентьев А.О. Создание фунгицидных препаратов на основе органических тиоцианатов // Тезисы докладов. Зимняя конференция молодых ученых по органической химии "WSOC-2016", Красновидово, 2016, С. 238.
17. Шарипов М.Ю., Василькова О.В., Карпов И.Д., Жилин Е.С., Терентьев А.О. Разработка методов тиоцианирования β -дикарбонильных соединений // Тезисы докладов. I Всероссийская молодежная школа-конференция «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва, 2016, С. 76.
18. Шарипов М.Ю., Карпов И.Д., Терентьев А.О. Тиоцианирование 1,3-дикарбонильных соединений // Успехи в хим. и хим. Технологии: сб. науч. тр. Т. 30, № 11, М.:РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2016, С. 72-73.
19. Терентьев А.О., Шарипов М.Ю., Глинушкин А.П., Гайдаренко Д.В., Крылов И.Б., Никишин Г.И. Способ получения α -тиоцианированных производных β -дикарбонильных соединений. Заявка на получение патента № 2016143325 (РФ). Заявл. – 03.11.2016.
20. Терентьев А.О., Шарипов М.Ю., Попков С.В., Глинушкин А.П. Применение α -тиоцианированных производных β -дикарбонильных соединений в качестве фунгицидных средств и фунгицидная композиция на их основе. Заявка на получение патента № 2017105357 (РФ). Заявл. – 20.02.2017.