

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

на правах рукописи



ЯУБАСАРОВА РАУЗА РАИЛЕВНА

Электроокислительное роданирование аренов и гетероаренов.
Общие закономерности и развитие методов электросинтеза.

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научные руководители:
кандидат фармацевтических наук В. А. Кокорекин
доктор химических наук, профессор В. А. Петросян

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ | 4 |
| ВВЕДЕНИЕ | 7 |
| ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР..... | 12 |
| 1.1. Практическое применение органических тиоцианатов..... | 12 |
| 1.1.1. В сельском хозяйстве..... | 12 |
| 1.1.2. В медицине и фармацевтике | 13 |
| 1.1.3. Как прекурсоры в синтезе серусодержащих веществ..... | 14 |
| 1.2. Основные методы получения органических роданидов | 16 |
| 1.2.1. Химические методы роданирования | 16 |
| 1.2.1.1. Нулеофильное замещение роданид-ионом | 16 |
| 1.2.1.2. Роданирование С-Н связи с участием тиоцианогена (диродана) или его аналогов | 17 |
| 1.2.1.3. Роданирование С-Н связи с участием металл-содержащих окислителей или катализаторов | 19 |
| 1.2.1.4. Роданирование С-Н связи с участием «metal-free» окислителей или катализаторов | 21 |
| 1.2.2. Электрохимические способы роданирования аренов..... | 25 |
| 1.2.2.1. Роданирование в водно-этанольной среде..... | 26 |
| 1.2.2.2. Роданирование в среде ацетонитрила | 29 |
| 1.2.2.3. Роданирование в двухфазной среде вода-дихлорметан... .. | 31 |
| 1.2.2.4. Роданирование в среде ледяной уксусной кислоты | 31 |
| 1.2.2.5. Роданирование в среде метанола..... | 33 |
| 1.2.2.6. Недавние разработки по роданированию в ИОХ РАН..... | 34 |
| 1.3. Современные представления о процессах функционализации в ароматическом ряду..... | 37 |
| ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ..... | 43 |
| 2.1. Электроокислительное (анодное) С-Н роданирование пиразол[1,5-<i>a</i>] пиримидинов..... | 45 |
| 2.1.1. Возможные пути реализации процесса | 45 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.1.2. Подход 1 (анодное С-Н роданирование пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидинов с участием электрогенерированного диородана)..... | 46 |
| 2.1.3. Подход 2 (анодное С-Н роданирование трудноокисляемых (малореакционных) пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидинов при потенциале окисления арена) | 51 |
| 2.1.4. Подход 3 (анодное С-Н роданирование трудноокисляемых (малореакционных) пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидинов в присутствии ZnCl ₂) | 53 |
| 2.1.5. Подход 4 (синтез 3-роданопиразол[1,5- <i>a</i>]пиримидинов через анодное С-Н роданирование аминопиразолов с последующей конденсацией роданоаминопиразолов с 1,3-дикетонами)..... | 56 |
| 2.1.6. Масштабирование процессов анодного тиоцианирования, модификация материала анода | 60 |
| 2.1.7. Трансформация SCN-группы 3-роданопиразол[1,5- <i>a</i>]пиримидинов в SH-группу..... | 61 |
| 2.1.8. Развитие тематики анодного С-Н роданирования с участием иных (гет)аренов..... | 62 |
| 2.2. Двойная С-Н (An) функционализация (гет)аренов | 67 |
| 2.2.1. «Двойная» функционализация С-Н связи одним и тем же Nu..... | 68 |
| 2.2.2. «Двойная» функционализация С-Н связи разными Nu..... | 70 |
| 2.3 Антибактериальная и противогрибковая активность полученных родано(гет)аренов и её связь со строением веществ. | 72 |
| ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ | 78 |
| ВЫВОДЫ | 94 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 95 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

БАВ – биологически активное (-ые) вещество (-а)

БДМС – бромида бромдиметилсульфония

БСК – борно-сульфовая кислота

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГМФТА – гексаметилфосфортриамид

ГЭ – гальваностатический электролиз

д – дублетный сигнал

дд – дублет-дублетный сигнал

ДЭАД - диэтилазодикарбоксилат

ДИБ - диацетоксиiodобензол

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформаид

ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота

ДРБ – динитроданбензол

ИБК – о-йод-оксибензойная кислота

ИЖ – ионная жидкость

Лит. – литературные данные

ЛС – лекарственное средство

м – мультиплетный сигнал

м.д. – миллионная доля

МПК – минимальная подавляющая концентрация

ОГ – оксид графена

ПЭГ – полиэтиленгликоль

с – синглетный сигнал

ССК – силикатно-серная кислота

т – триплетный сигнал

ТМС – тетраметилсилан

уш – уширенный пик сигнала

ХС – химическая связь

ЦВА – циклическая вольтамперометрия

ЭКП – электролиз при контролируемом потенциале

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

δ – химический сдвиг

A_E – электрофильное присоединение

A_R – радикальное присоединение

Ac – ацетил

AcOH – уксусная кислота

Alk – алкил, алкенил

Ar – арил

A. niger, AN – *Aspergillus niger*

ATCC – American Type Culture Collection

Az – азол, азолил

BODIPY – boron-dipyrromethene

CAN – церий аммоний нитрат

C. albicans, CA – *Candida albicans*

C. tropicalis, CT – *Candida tropicalis*

C. krusei, CK – *Candida krusei*

CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute

DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинон

DFT – Density Functional Theory (теория функционала плотности)

Et₂O – диэтиловый эфир

E. coli, EC – *Escherichia coli*

F-TEDA-BF₄ – N-Chloromethyl-N-fluorotriethylenediammonium bis(tetrafluoroborate)

GIAO – Gauge Including Atomic Orbital

Hal – галоген

HMBC – Heteronuclear multiple-bond correlation

HSQC – Heteronuclear Single Quantum Correlation

in situ – непосредственно в реакционной смеси

J – константа спин-спинового взаимодействия

Me – метил, CH₃

MeCN – ацетонитрил

MeOH – метанол

MRSA – Methicillin-resistant Staphylococcus aureus

MWAR – микроволновое облучение

NBS – N-бромсукцинимид

NCS – N-хлорсукцинимид

NIS – N-йодсукцинимид

Nu – нуклеофил

NTS – N-тиоцианатосукцинимид

NOESY – Nuclear Overhauser effect spectroscopy

Oxone[®] – 2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄

Ph – фенил, C₆H₅

p-TSA – *para*-толуолсульфокислота

S. aureus, SA – Staphylococcus aureus

S_N^H(An) – электроиндуцированное нуклеофильное замещение атома водорода

t-BuOK – *tert*-бутилат калия

THF – тетрагидрофуран

USAR – ультразвуковое облучение

ВВЕДЕНИЕ

Функционализация аренов – ключ к их химическому многообразию, открывающий путь получения разнообразных веществ, широко используемых в медицине, фармацевтике, сельском хозяйстве, энергетике и других областях. В настоящее время востребованным инструментом модификации аренов является функционализация их С-Н связи. Свидетельство тому – активный рост числа публикаций, а также создание в США Центра селективной С-Н функционализации, широко использующего методологию **металлокомплексного** катализа. Альтернативная **«metal-free»** методология на основе окислительных процессов нуклеофильного замещения водорода в аренах (S_N^H процессы) с 70-х годов развивается школой академиков Чупахина и Чарушина. С другой стороны, свыше 60 лет исследуются реакции анодного замещения. В работах ИОХ РАН недавно показано, что многие из таких реакций следует квалифицировать как электроиндуцированное нуклеофильное замещение водорода в (гет)аренах (S_N^H (An), где An - анод). По сути (см. Схему 1), это процессы электроокислительной (анодной) С-Н (An) функционализации аренов, в которых электрон заменяет химические окислители (часто токсичные и применяемые в избытке). Как следствие, С-Н (An) процессы, использующие анод как «green oxidizing agent», экологически более привлекательны.

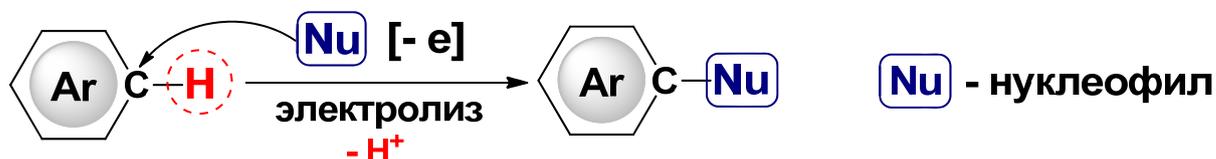


Схема 1

Реализованная в ИОХ РАН начиная с 80-х годов серия работ по развитию механистических аспектов и стратегии С-Н (An) функционализации различных (гетеро)ароматических систем подтвердила реальную возможность создания на этой основе атом-экономичных и экологически привлекательных процессов получения целевых продуктов.

Эти разработки легли в основу настоящей диссертации, направленной на развитие прогрессивных методов C-H (An) роданирования с использованием тех или иных условий электролиза смеси «роданид-ион / (гет)арен».

Актуальность данного направления обусловлена, с одной стороны, широким спектром фармакологической активности целевых продуктов (антигрибковой, антибактериальной, противоопухолевой и др.) и возможностью их использования как прекурсоров различных серусодержащих соединений (тиолы, сульфиды, тиазолы, оксатиоланы и др.), а с другой – немногочисленностью примеров C-H (An) роданирования (гет)аренов. В то же время, широко распространенные химические методы роданирования обычно связаны с применением избытка нередко токсичных окислителей. Вышеизложенное и определило цели и задачи настоящего диссертационного исследования.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования – развитие методологии электроокислительной (анодной) C-H функционализации (гетеро)ароматических систем на основе разработки новых, низкочастотных и экологически привлекательных методов роданирования и, частично, азотирования (гет)аренов, а также оценка фармактивности целевых продуктов.

Достижение поставленной цели связано с решением следующих задач:

1. Осуществить C-H (An) роданирование серии пиразол[1,5-*a*]пиримидиновых систем с разнообразными заместителями в пиримидиновом кольце с выходом к широкому ряду соответствующих арилроданидов.
2. На основании данных вольтамперометрии и потенциостатического электролиза изучить механизмы анодного C-H роданирования для отработки методологии процесса, в частности, для определения условий проведения труднореализуемого C-H (An) роданирования N-H пиразолов.

3. Осуществить трансформацию SCN-группы роданопиразол[1,5-*a*]пиримидинов в SH-группу с выходом к тиолам как ранее не описанным ценным Nu.
4. На примере C-H (An) функционализации пирролов и *N,N'*-диметиланилина с участием одного Nu (роданид-ион) или разных Nu (роданид- и азолат-ионы) отработать процессы «двойной» C-H функционализации с реализацией нового, достаточно простого способа получения гибридных структур.
5. Провести оценку антимикробной активности полученных соединений, а также влияния на неё строения синтезированных веществ с выявлением наиболее перспективных структур.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА И НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная новизна:

- Развита методология эффективного (выход до 90%), экологически привлекательного процесса C-H функционализации (гет)аренов на примере практически не изученного ранее анодного роданирования производных пиразол[1,5-*a*]пиримидина, пиррола, дигидроксибензолов и азопиразолов.
- С использованием методов циклической вольтамперометрии и электролиза при контролируемом потенциале изучены возможные механизмы анодного роданирования в зависимости от условий проведения процесса и природы (гет)арена. Это позволило, исходя из строения исходного (гет)арена, выбрать тот или иной путь для наиболее эффективной реализации процесса.
- На примере последовательной реализации процессов региоселективного анодного *кросс*-сочетания *N*-метил(фенил)пирролов и *N,N'*-диметиланилина с азолат- и, соответственно, роданид-ионами, впервые предложена методология двойной C-H функционализации (гет)аренов с участием разных Nu.
- Трансформация SCN-группы 3-роданопиразол[1,5-*a*]пиримидинов в SH-группу обеспечила выход к ранее не описанным тиолам – новым ценным Nu.

Научно - практическая значимость:

- Разработаны экологически привлекательные, малозатратные и пригодные для масштабирования методы функционализации (гетеро)ароматических систем с использованием фармакофорных (роданидных и азольных) групп и доступных реагентов.
- Проведенные микробиологические испытания синтезированных целевых структур показали, что большинство из них обладает выраженной антимикробной активностью. Для ряда полученных продуктов выявлена высокая антигрибковая активность (в том числе к резистентным грибам). Найдено, что по уровню минимальной подавляющей концентрации она сопоставима с современными лекарственными средствами, что является необходимой предпосылкой на пути создания новых лекарственных соединений.

ПУБЛИКАЦИИ И АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

По материалам диссертации опубликованы 3 статьи в ведущих отечественных и зарубежных журналах. Результаты исследований доложены на VIII и XIX Всероссийских совещаниях с международным участием «Новости электрохимии органических соединений» (ЭХОС) (Тамбов, 2014 г. и Новочеркасск, 2018 г.), VIII Всероссийской (с международным участием) научной конференции «Современные методы в теоретической и экспериментальной электрохимии» (Плес, 2016 г.), VII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2017 г.), Всероссийской конференции «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» (ChemSci-2019) (Москва, 2019 г.).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Заключается в поиске, анализе и обобщении научной информации по развитию метода C-H (An) функционализации (гет)аренов; в проведении широкого комплекса электросинтетических работ по анодному роданированию

(азолированию) таких соединений и использованию современных методов физико-химического анализа для установления строения целевых структур. Совместно с научными руководителями диссертант участвовал в обсуждении и обобщении полученных результатов, в написании научных работ и их подготовке к публикации.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Диссертационная работа изложена на 110 страницах. Она включает 4 рисунка, 47 схем и 5 таблиц. Библиография включает 142 ссылки. В Главе 1 обобщены данные по известным методам роданирования (гет)аренов и по развитию методов С-Н функционализации ароматических систем. Глава 2 посвящена интерпретации и обобщению собственных результатов по электрохимическому роданированию и азолированию (гет)аренов. Глава 3 представляет собой экспериментальную часть работы и включает в себя материалы и методы исследования, а также аналитические данные полученных целевых продуктов. Далее приведены выводы из проделанной работы и список публикаций.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 12-03-00517 и 16-03-00173) и гранта Российского научного фонда (проект № 19-73-20259).

ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.

1.1. Практическое применение органических роданидов

Большинство органических роданидов синтезированы еще в прошлом столетии (см., например, [1-2], тогда же и началось их практическое применение (в сельском хозяйстве, в химии и медицине и т.д.).

1.1.1. Применение в сельском хозяйстве [3].

Инсектицидная активность **арилроданидов**, по-видимому, связана с их хорошей растворимостью в липидах с быстрой диффузией через покровы насекомых и оболочку яиц. Следует отметить, например, высокую инсектицидную активность *4-роданоанилина*, *2-нафтилизороданида*, *хлорбензолроданида* и др.

Ряд **арилроданидов** является **фунгицидами** и находит применение в борьбе с болезнями растений. Так, *4-роданоанилин* является хорошим протравителем семян против пыльной головки пшеницы, ячменя и некоторых бактериозов. Такая активность отмечена и для ряда *сульфамидов роданоанилина*, *роданоарилмочевин* и *диметилроданоанилина*. Вместе с тем гомологи роданоанилина (в том числе N-замещенные) менее активны как инсектициды и фунгициды. Хорошую активность проявляют и диороданиды (активны против яблочной мучнистой росы и пригодны для использования против образования грибков или струпов на деревьях и растениях) [4].

Интересно, что **арилроданиды**, содержащие наряду с родано-группой нитро- или галоген-группу, увеличивают свою активность. Так, *динитророданбензол* активен против мильдю винограда, мучнистой росы и различных пятнистостей [5].

1.1.2. В медицине и фармацевтике.

Интерес к органическим роданидам также обусловлен широким спектром их фармакологической активности (противоопухолевой, антипаразитарной, антигрибковой и др.).

Так, в работе Т. Нагамати и коллег [6] показана противоопухолевая активность синтезированных ими производных *5-тиоцианатопиримидиновых нуклеозидов*, причем вероятный механизм включает восстановление *in vivo* до соответствующих *5-меркаптопиримидиновых нуклеозидов*, которые обладают широким спектром биологической активности. Наиболее активным оказался *5-тиоцианато-2'-дезоксидуридин*. Недавно [7] была выявлена выраженная противоопухолевая активность также для ряда **(гет)арилроданидов (3-роданоиндолов)**.

Работа Э. Эльхалем и коллег [8] заключалась в поиске новых и безопасных агентов против американского трипаносомоза (болезни Шагаса). В результате была синтезирован и исследован ряд **арилроданидов** на базе *4-феноксиптилтиоцианата*, показавший высокую **антипаразитарную** активность, сопоставимую с препаратом кетоконазол.

Ф. Паванетто и коллеги [9] показали **противогрибковую активность арилроданидов** на основе *2-роданобензойной кислоты*, при этом наиболее выраженная активность характерна для *N-монозамещенных 2-роданобензамидов*. Не менее выраженная активность характерна и для *роданопроизводных пиррола, индола и анилина* [4, 10-11].

Необходимо отметить, что роданогруппа встречается как важная составная часть в определенных противораковых натуральных продуктах, полученных из крестоцветных овощей путем дегликозилирования глюкозинолатов [12].

Органические роданиды могут быть также удобными *полупродуктами* синтеза фармацевтических препаратов, например при синтезе производных *антибиотика туберцидина* (который особенно активен в отношении микобактерий туберкулеза) [13].

1.1.3. Как прекурсоры в синтезе серусодержащих веществ [1-2, 14].

Возможность трансформации родано-группы позволяет использовать роданиды в синтезе других важных серусодержащих веществ. Один из примеров (модификация туберцидина) был рассмотрен выше [13]. Кроме того, изомеризацией роданидов получают горчичные масла, содержащие NCS-группу.

Восстановлением или гидролизом родано-группы (Схема 2) можно получить меркаптаны (1) или дисульфиды (2). Реакцией роданидов с меркаптанами (3) получают дисульфиды с различными заместителями. С магниорганическими соединениями, в зависимости от условий реакции, роданиды дают сульфиды (4) или же смесь нитрила с меркаптаном (5).

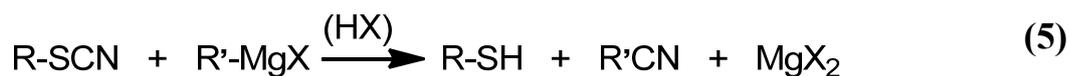
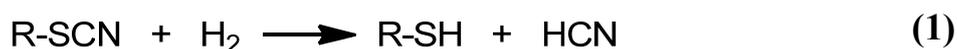


Схема 2

Окисление хлором в присутствии воды (6) дает хлорангидрид сульфокислоты и хлорциан (который является ценным сырьем для синтеза фунгицидов и гербицидов). Окисление родано-группы с помощью HNO_3 или KMnO_4 приводит к сульфокислотам. Недавно [15-16] реализована также трансформация SCN-группы в фармакофорную SCF_3 -группу. Несомненный интерес вызывают перегруппировки с участием родано-группы с образованием

гетероциклических соединений (Схема 3), например, бензоаминотиазолов (1), тиоксолонов (2), гидрокситиазолов (3) или дитианов (4).

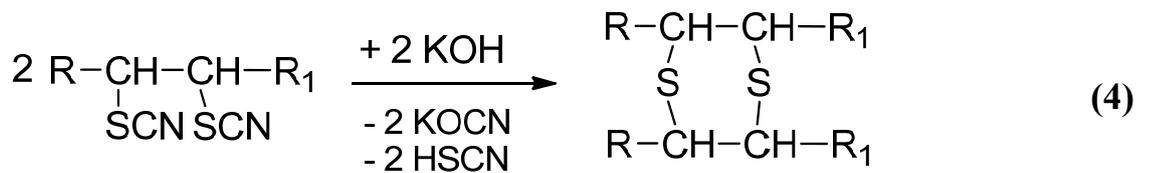
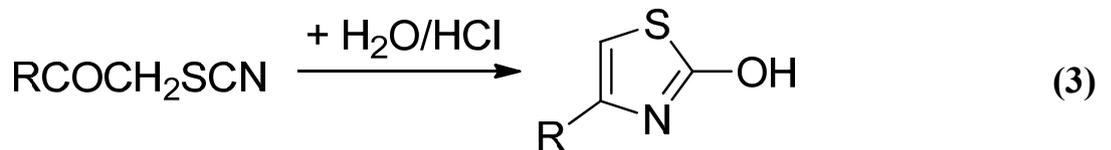
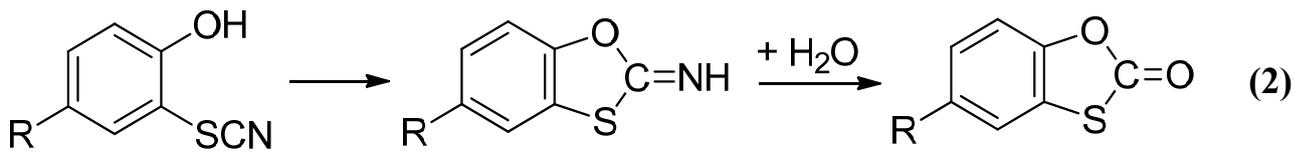
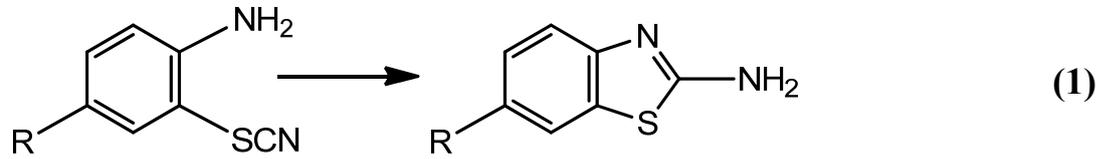


Схема 3

1.2. Основные методы получения органических роданидов [1-2, 14, 17-18]

Поскольку диссертационная работа посвящена электророданированию С-Н связи (гетеро)аренов целесообразно в соответствующих разделах отдельно рассмотреть сведения об известных к настоящему времени химических и, соответственно, электрохимических методах введения SCN-группы в органические молекулы.

1.2.1. Химические методы роданирования

Среди химических подходов к введению SCN-группы можно выделить нуклеофильное замещение роданид-анионом легко уходящей функциональной группы или же электрофильное (или радикальное) присоединение/замещение с участием псевдогалогена тиоцианогена (или иных галогенроданидов).

1.2.1.1. Нулеофильное замещение роданид-ионом

Одним из классических методов получения органических роданидов является нуклеофильное замещение (Схема 4). В качестве уходящих групп чаще всего выступают галогено- или диазо-группа, а в качестве роданирующих агентов – NH_4SCN , KSCN и NaSCN [19-21].

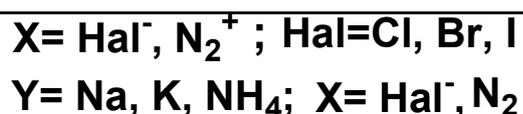


Схема 4

Вместе с тем роданирование (гет)аренов путем нуклеофильного замещения уходящей группы – метод не очень удобный. Например, он требует наличия предфункционализированных исходных соединений, нередко – катализаторов. Кроме того, полученные продукты могут содержать трудноотделимые примеси изороданидов (Схема 4) или иных побочных продуктов.

В этой связи наиболее привлекательны способы **прямого** роданирования С-Н связи, которые будут рассмотрены ниже.

1.2.1.2. Роданирование С-Н связи с участием тиоцианогена (диродана) или его аналогов.

Широко распространенным роданирующим агентом является псевдогалоген диродан $(\text{SCN})_2$ (белое кристаллическое вещество, т. пл. – 2 °С), впервые описанный Э. Зодербеком [22]. Химически его обычно получают действием хлора, брома или других окислителей на KSCN , NaSCN или NH_4SCN [1].

Из-за склонности чистого диродана к полимеризации [23] довольно часто роданирование проводят дироданом *in situ* с использованием окислителей.

Так, В.С. Пилюгин и коллеги [24] реализовали С-Н роданирование 2-нитроанилина при комнатной температуре роданидом аммония в уксусной кислоте с использованием Br_2 (Схема 5, 1), а В.А. Потапов и коллеги [25] получили роданотетрагидроиндол (Схема 5, 2) при постепенном добавлении Br_2 в суспензию KSCN в MeOH при интенсивном охлаждении.

В похожих условиях, но при комнатной температуре Т. Новинсон и коллеги [26] впервые реализовали С-Н роданирование диметилпирозол[1,5-*a*]пиримидина (Схема 5, 3) – продукта конденсации ацетилацетона с 3-аминопирозолом [27]. Во всех случаях использовали избыток KSCN для предотвращения образования побочного бром-производного.

Кроме того, для С-Н роданирования нашел применение и менее токсичный бромдиметилсульфоний (BDMS) (Схема 6) [28].

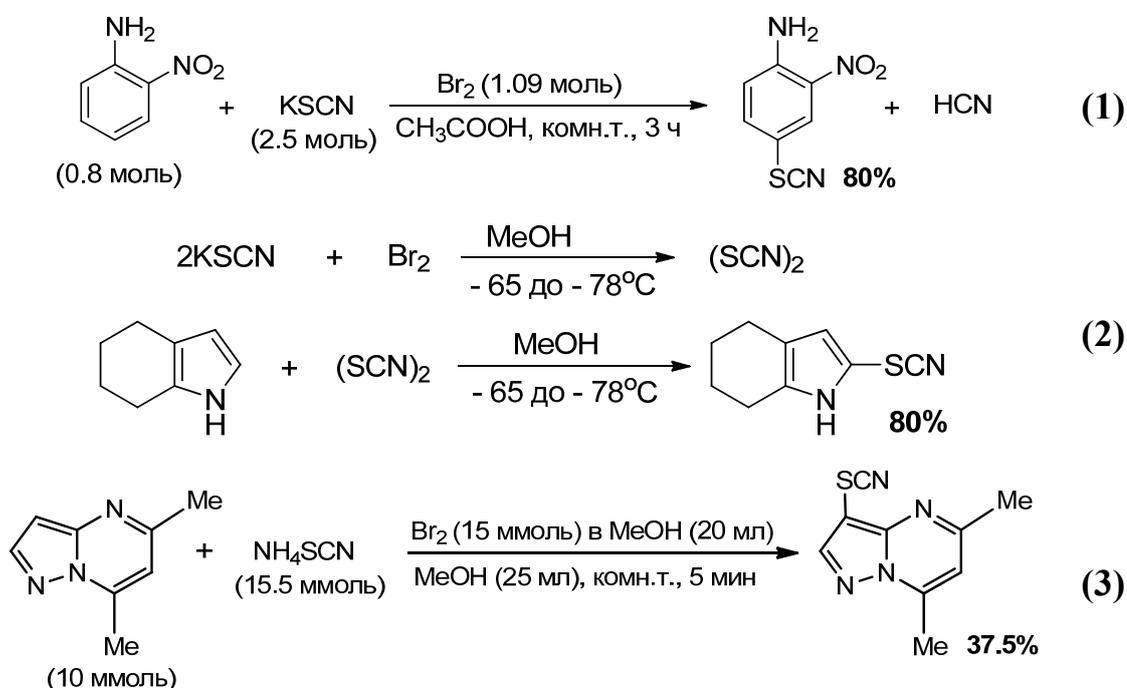


Схема 5

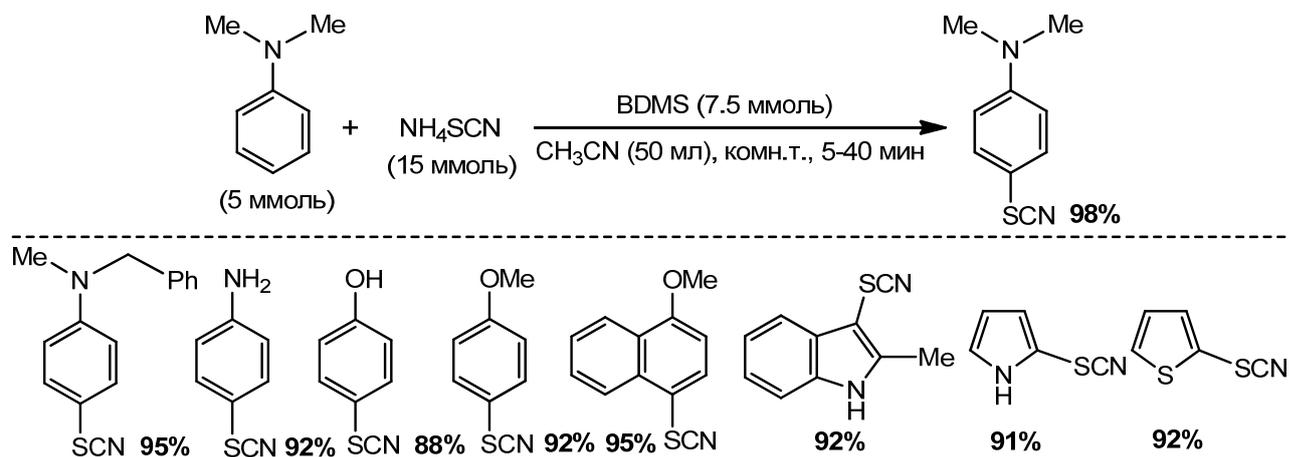


Схема 6

Более удобным и эффективным окислителем для таких процессов является I₂, который не дает побочных галогенопродуктов. Примером может служить недавняя работа Р. Родригеса и коллег [29] по роданированию С-Н связи

производных аминопиримидина (Схема 7), вероятно, *in situ* генерированным йодроданом (ISCN). Кроме того, I_2 эффективно использовался и для роданирования иных аренов (пирролов, индолов, анилинов) и кетонов [30-31]. В данных процессах также активно применяются и соединения гипервалентного йода типа I_2O_5 [32], HO_3 [33], йодоксибензойной кислоты (IBX) [34] и диацетоксийодбензола (PIDA)[35-36]. Предполагают, что такие процессы реализуются через генерацию диродана [35].

Вместе с тем, работа с такими галоген-содержащими окислителями не удобна с точки зрения безопасности и экономики. Это стимулирует разработку иных методов, которые будут рассмотрены в пп. 1.2.1.3.

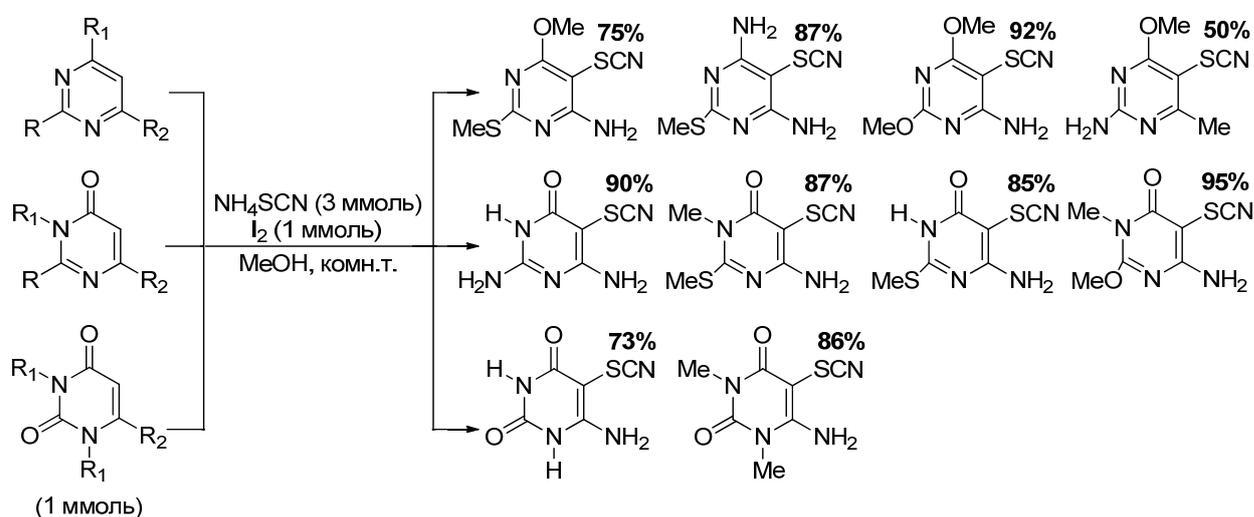


Схема 7

1.2.1.3. Роданирование С-Н связи с участием металл-содержащих окислителей или катализаторов

W. Zang и коллеги [37] предложили простой и удобный метод С-Н роданирования индолов и анилинов с использованием избытка $Mn(OAc)_3$ в среде уксусной кислоты (Схема 8), обеспечивающей хорошую рассмотримость всех компонентов реакционной смеси. Не менее эффективны похожие процессы с участием церий-амоний нитрата (CAN) [38] или $FeCl_3$ [39].

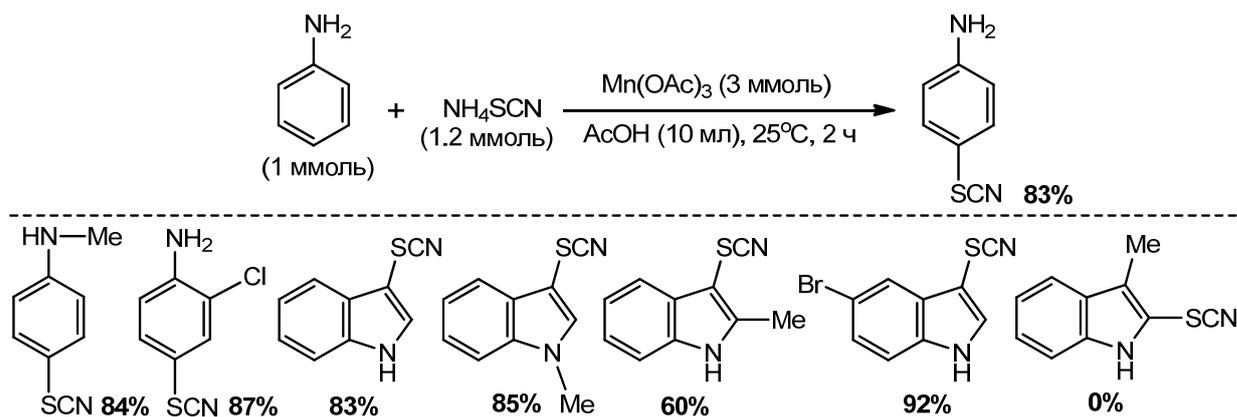
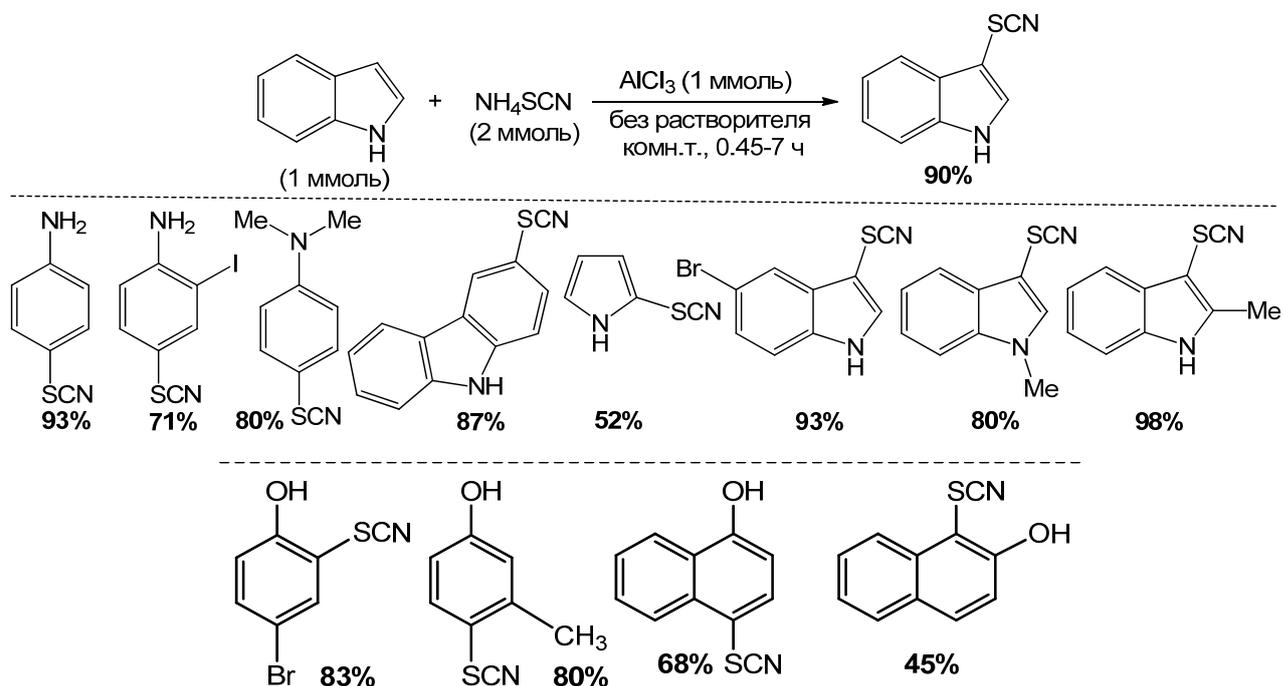


Схема 8

К. Nikoofar и коллеги [40-41] разработали эффективный метод роданирования анилинов, карбазолов, пирролов, индолов и фенолов с участием AlCl_3 и NH_4SCN при комнатной температуре в отсутствие растворителя. Авторы полагают, что AlCl_3 , как кислота Льюиса, образует активный комплекс с роданидом аммония (Схема 9).



Предполагаемый механизм:

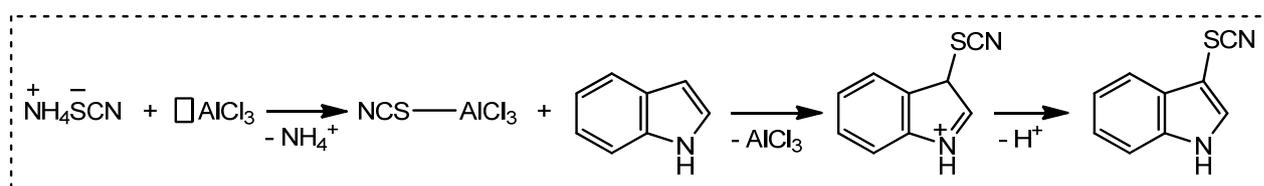


Схема 9

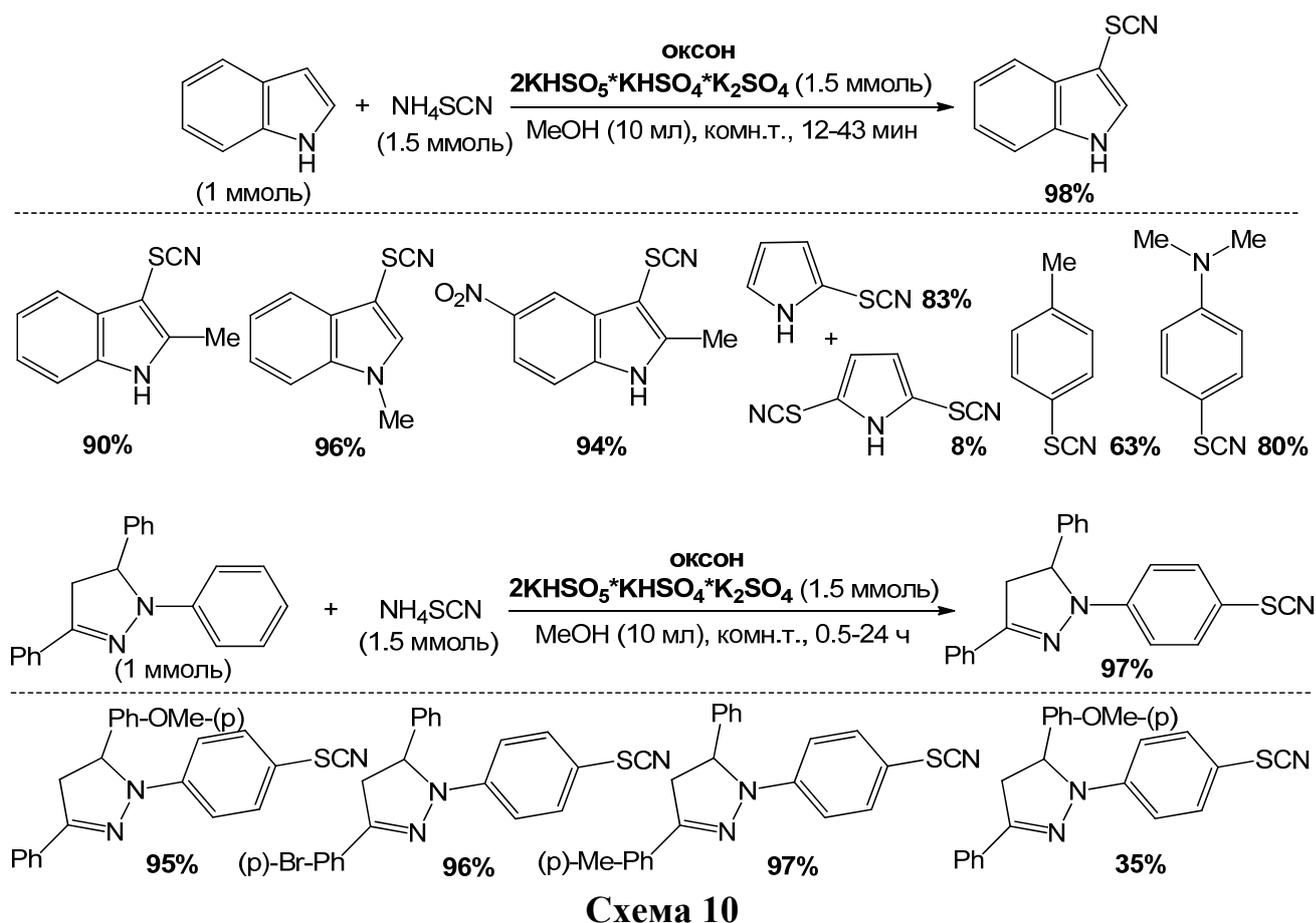
Интересный подход был предложен в работе [42] по роданированию С-Н связи индолов и карбазолов, где в качестве комплексного катализатора применялась силикатная глина монтмориллонит К10. Кроме того, в последнее время довольно успешно развиваются процессы роданирования аренов с участием катализатора $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2$ [43] в условиях фотоактивации или же катализаторов Zeolite Y [44] и Al_2O_3 [45] в условиях микроволнового облучения.

В целом, несмотря на эффективность таких процессов, использование избытка соединений тяжелых металлов снижает их привлекательность и стимулирует разработку более экологичных подходов с участием безметалльных (metal-free) окислителей или катализаторов. Такие процессы будут рассмотрены в пп. 1.2.1.4.

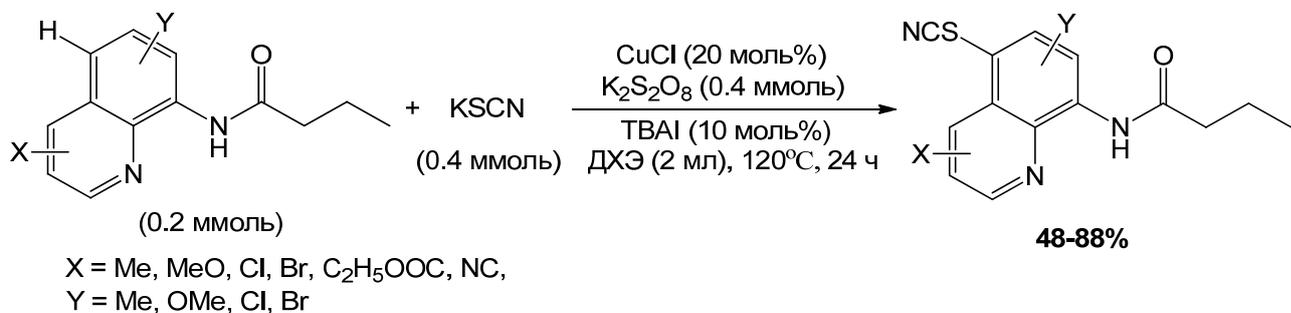
1.2.1.4. Роданирование С-Н связи с участием «metal-free» окислителей или катализаторов

Пероксимоносульфат калия ($2\text{KHSO}_5\cdot\text{KHSO}_4\cdot\text{K}_2\text{SO}_4$, Oxone) – нетоксичный и доступный окислительный реагент для преобразований широкого спектра функциональных групп, используемый и для роданирования. Например, с использованием оксона L. Wu и коллеги [46-47] предложили способ роданирования индолов, пирролов, анилинов и фенилпиразолинов (Схема 10). Интересно, что в случае пиррола получена смесь моно- и дироданопроизводных, а фенилпиразолины роданировались селективно по фенильному кольцу. Не менее эффективным оказался способ роданирования пирролов, индолов, анилинов и карбазолов системой Oxone-поливинилпиридин [48].

С использованием оксона как окислителя также исследованы эффективные методы роданирования красителей типа BODIPY [49] или же ацетоксиндолов [50] (с последующей конверсией SCN-группы в SH- или S-Alk группу), а также С-Н связи кетонов [51].



Д. Чен и коллеги [52] предложили способ С-Н роданирования хинолинов с помощью системы $\text{KSCN-K}_2\text{S}_2\text{O}_8\text{-CuCl}$ при кипячении (Схема 11). Отмечено, что субстраты с донорными заместителями (типа Me, OMe) оказались наиболее реакционноспособными. В случае более реакционных аренов (фенолы, анилины, индолы, пирролы, имидазопиридины) такой процесс более привлекателен, т.к. реализуется уже без солей меди и при комнатной температуре $\text{NH}_4(\text{K})\text{SCN-K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ [53-54].



В последние годы активно развивается использование такого «зеленого» и доступного окислителя как перекись водорода (H_2O_2) [55-61], гидроперита [62] или *трет*-бутилгидропероксида [63] для С-Н роданирования (гет)аренов в тех или иных условиях.

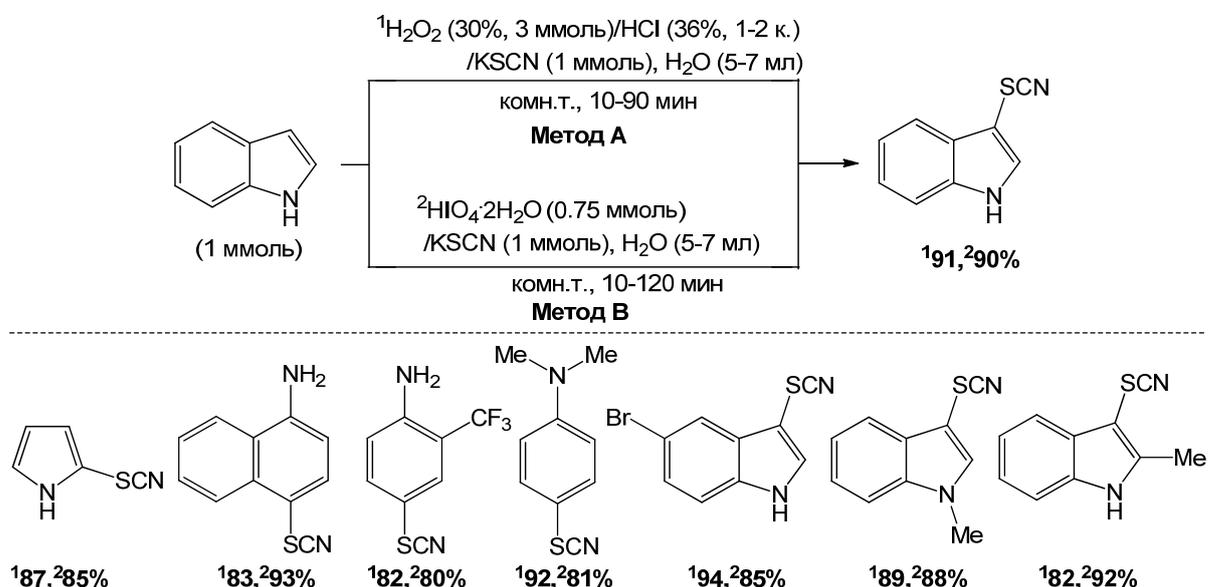


Схема 12

Так, например, А. Хазаи и коллеги [61] предложили безметалльные подходы с участием H_2O_2 (А) и HIO_4 (В) (Схема 12), причем подход А оказался не менее эффективным и более низкзатратным. Ранее [64] этот же коллектив ранее предложил использовать *N*-бромпроизводные сульфонида в сочетании с KSCN для реализации подобных процессов.

3. Хайлей и сотр. [65] успешно использовали комбинацию *N*-хлорсукцинимид и NaSCN для С-Н роданирования имидазо[1,2-*a*]пиридинов (Схема 13).

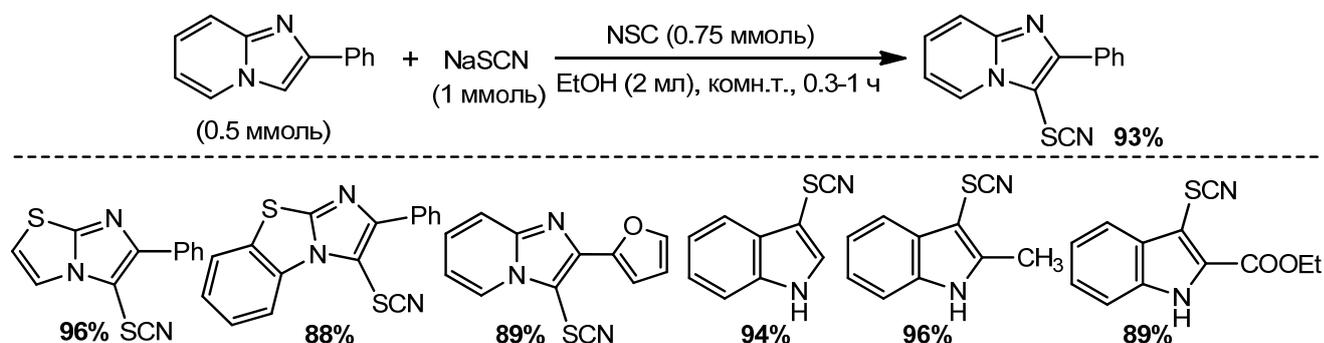


Схема 13

Среди других азот-содержащих реагентов нашли применение дитетрафторборат 1-фтор-4-хлорметил-1,4-дiazониабцикло[2.2.2]октана (*Selectfluor*TM) [66], *N*-тиоцианатосахарин [67] азосоединения (диэтилазодикарбоксилат (DEAD)[68] и 2,2'-азобензотиазол[69]), а также NO₂ [70]. Полагают, что в случае азосоединений протекает через промежуточную генерацию активного *N*-SCN- производного (Схема 14), а в случае NO₂ (Схема 15) генерируется активный NO⁺, который, окисляя ароматическое кольцо, инициирует каталитический цикл реакции.

Помимо этого предложены достаточно эффективные подходы к роданированию (гет)аренов с участием безметалльных катализаторов различной природы: ионообменная смола Amberlyst-15 [71], *нано*-SiO₂ или H₃PO₄-*нано*-SiO₂ [72], флюоресцеиноподобные красители в условиях фотоактивации видимым светом (Rose Bengal [73] и eosin Y [74]), а также трихлорциануровой кислоты в присутствии влажного SiO₂ [75] или же трихлорцианура в условиях ультразвуковой обработки [76].

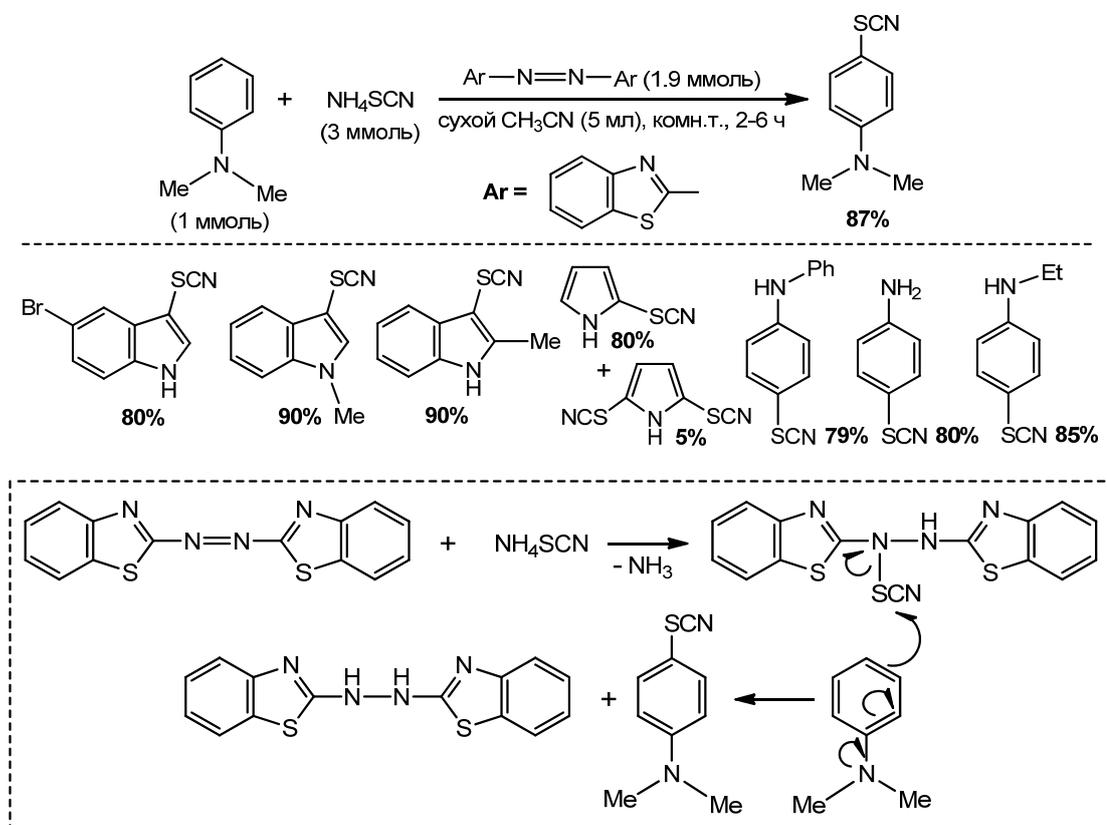


Схема 14

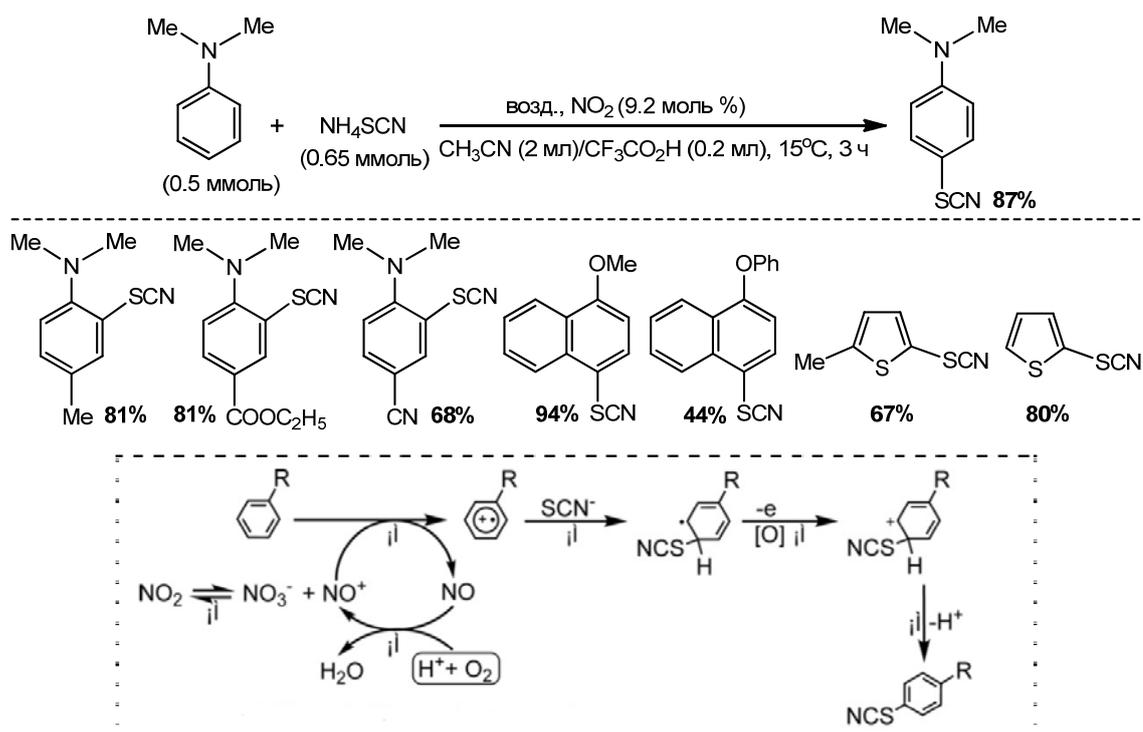


Схема 15

Несмотря на эффективность и экологическую привлекательность рассмотренных в пп. 1.2.1.4. подходов, многие из них по-прежнему требуют применения окислителей (как правило, используемых однократно и в избытке), в ряде случаев – труднодоступных катализаторов.

Альтернативным инструментом лишенным вышеупомянутых недостатков, представляется методология электрохимического синтеза, которая и будет рассмотрена в подразделе 1.2.2.

1.2.2. Электрохимические способы роданирования аренов.

Одной из основных тенденции развития современного органического синтеза является (в соответствии с требованиями «зеленой» химии [77]) совершенствование его экологической безопасности. Здесь практически полезной альтернативой химическим методам (см. подразд. 1.2.1) выступают электрохимические способы получения органических субстратов [78-79]. Электрохимический метод позволяет многократно использовать анод как окислитель, в отличие от химических окислителей используемых лишь

однократно и требующих их удаления после использования. Важным достоинством электрохимического метода является возможность варьирования потенциала, осуществляя контроль над активностью анода как "зеленого" окислителя. Кроме того, электрохимические методы анализа позволяют количественно определить редокс-потенциалы реагентов и промежуточных соединений, что во многих случаях дает возможность достаточно обоснованно судить о механизмах исследуемых процессов и предлагать наиболее эффективный способ их реализации. Все это дает импульс к развитию сравнительно малоисследованных методов электрохимического С-Н роданирования, развитию которого и посвящена настоящая диссертационная работа. Ниже они будут рассмотрены более подробно.

1.2.2.1. Роданирование в водно-этанольной среде

Одной из пионерских работ по электрохимическому роданированию ароматических субстратов (*фенол, о-толуидин, диметиланилин, о-крезол*), является патент французской компании Roehm & Haas Co, полученный в 1929 г. [80]. В ходе эксперимента смесь исходного арена с роданид-ионом или роданистоводородной кислотой подвергали гальваностатическому электролизу в водно-этанольной среде с нерастворяемым анодом (ряд примеров приведен на Схеме 16).

анод - вращающийся графитовый электрод без диафрагмы, 0°C и +5°C
катод - медный электрод
электролит - арен, SCN⁻, спирт, H₂O, HCl
анодная пл.тока 0.01-0.03 A/cm²
выход в % ¹по веществу и ²по току

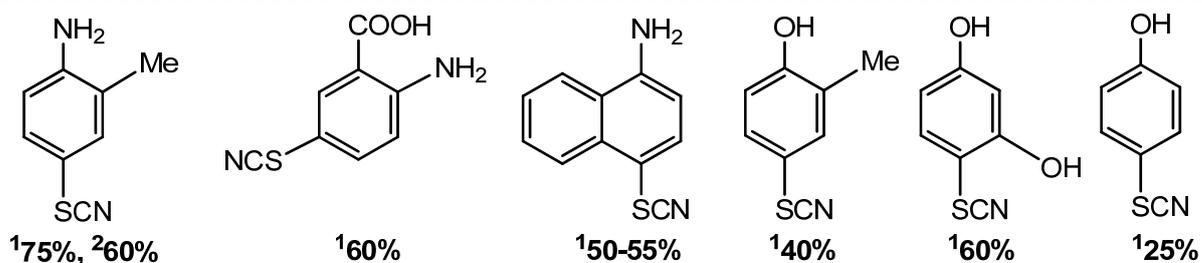


Схема 16

В ходе исследования было обнаружено, что выход целевого арилроданида продукта растет с *понижением температуры*. Присутствие этанола в электролите с одной стороны способствовало растворению исходно арена в реакционной смеси, с другой – предотвращало замерзание электролита при пониженных температурах. Плотность тока регулировалась так, чтобы электрогенерированный тиоцианоген $(\text{SCN})_2$ (подробнее про тиоцианоген – см. пп. **1.2.1.2**) тут же вступал в целевую реакцию с ареном (а не полимеризовался). В отсутствие субстрата наблюдалась только полимеризация тиоцианогена.

Ввиду снижения концентрации исходного арена целесообразно было постепенно уменьшать плотность тока в по ходу электролиза во избежание лишних расходов роданид-иона.

В качестве материала анода наиболее подходящими оказались инертные (нерастворяющиеся) материалы (уголь, графит), не способные окислять тиоцианоген и окисляться сами. Материал катода принципиально не влиял на реализацию процесса (пригоден любой из обычных металлов, таких как железо, алюминий, никель, медь, свинец и т.д.). Вышеописанный метод был проверен в работах [81-82] и дал удовлетворительные результаты.

В рамках разработки более универсального метода синтеза арилроданидов исследованиях Н. Н. Мельников и коллеги [83] в 1939 г. осуществили электророданирование ряда других аренов и гетаренов (Схема 17).

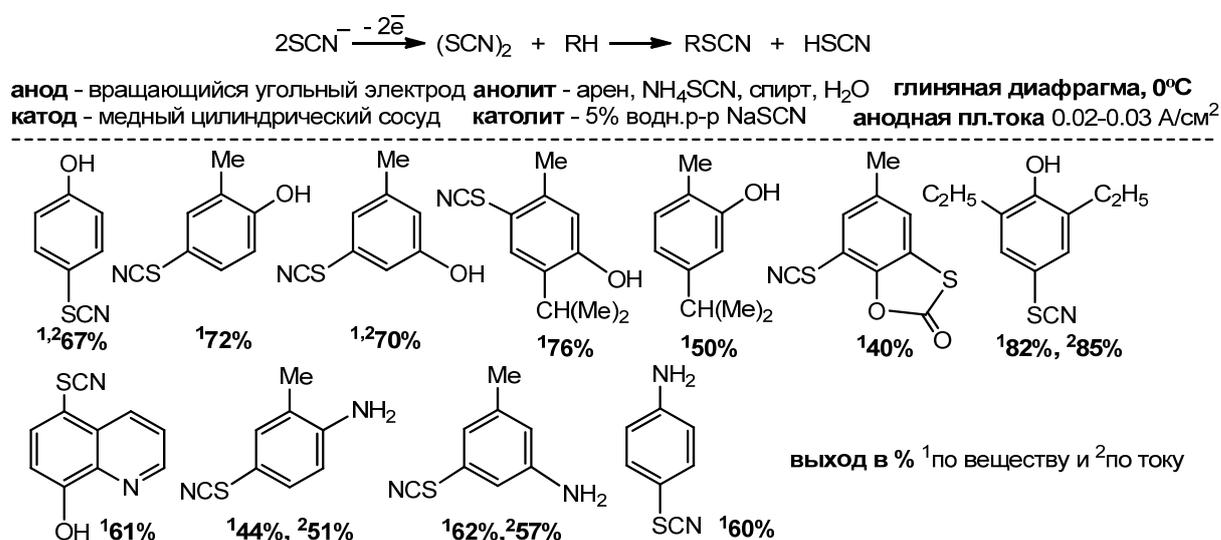


Схема 17

В результате, авторы пришли к выводу, что образование роданидов аренов при электролизе в присутствии роданид-иона - двухстадийный процесс с начальной электрогенерацией $(\text{SCN})_2$ с последующим его взаимодействием с аромом.

В развитие этих исследований тем же коллективом [84] год спустя было реализовано С-Н роданирование вторичных и третичных аминов в неразделенной ячейке (Схема 18) Процесс протекал гладко. Несколько сниженные выходы авторы объяснили потерями целевых продуктов при выделении и очистке. Кроме того, отмечено, что среди использованных анодов (платинового, платинированного и угольного) наилучшие результаты были получены именно на угольном аноде.

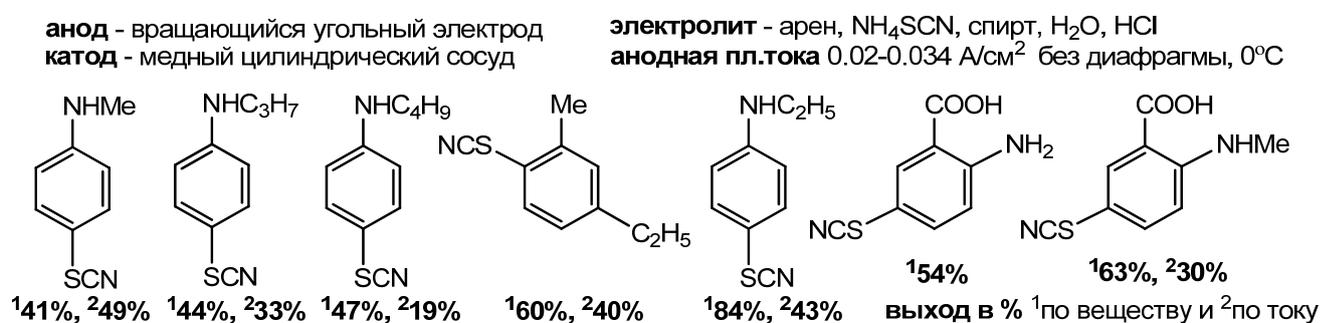


Схема 18

Цикл работ данного коллектива [85] завершает синтез производных бензотиазола – продуктов циклизации *o*-роданопродуктов анилина (Схема 19). Большинство *o*-роданидов в чистом виде не выделяли, а сразу после электролиза переводили в аминобензотиазолы путем кипячения с обратным холодильником.

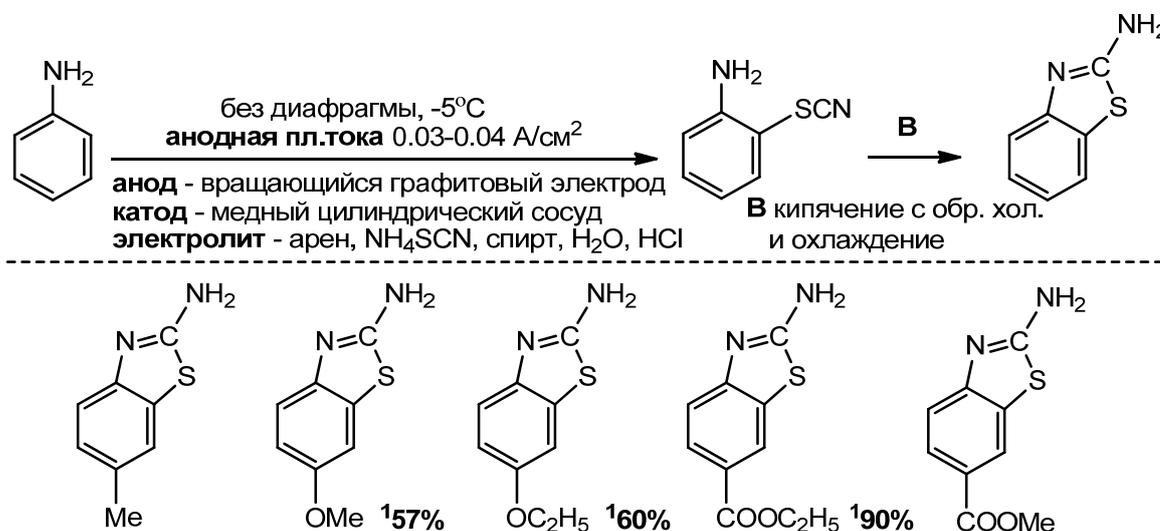


Схема 19

1.2.2.2. Роданирование в среде ацетонитрила

Следующий важный этап развития данного направления связан с работами G. Cauquis и G. Pierre [86-87] 1968 – 1971 гг. по роданированию в среде ацетонитрила (MeCN), обеспечивающего хорошую растворимость всех компонентов реакционной смеси и позволяющего проводить процессы при низких температурах. В качестве электролита фона был выбран LiClO₄, в качестве роданирующего агента – NH₄SCN. Все процессы проводили при низкой температуре (- 10 °C), в инертной атмосфере и в отсутствие света во избежание полимеризации электрогенерированного диородана (SCN)₂.

На первом этапе было *впервые* исследовано вольтамперометрическое поведение роданид-иона на Pt электроде (рис. 1). На его кривой присутствовала необратимая анодная волна А, отвечающая окислению роданид-иона ($E_{1/2}^{ox} = 0.32$ В отн. Ag/Ag⁺). Пик А' отвечала катодному восстановлению иона NH₄⁺. После пропускания 1F электричества волна А исчезла, при этом была записана катодная волна В ($E_{1/2}^{red} = 0.14$ В), восстановлению сгенерированного тиоцианогена (SCN)₂ [86]. Фенол (кривая С) в этих условиях окислялся значительно позже ($E_p^{ox} = 1.2$ В).

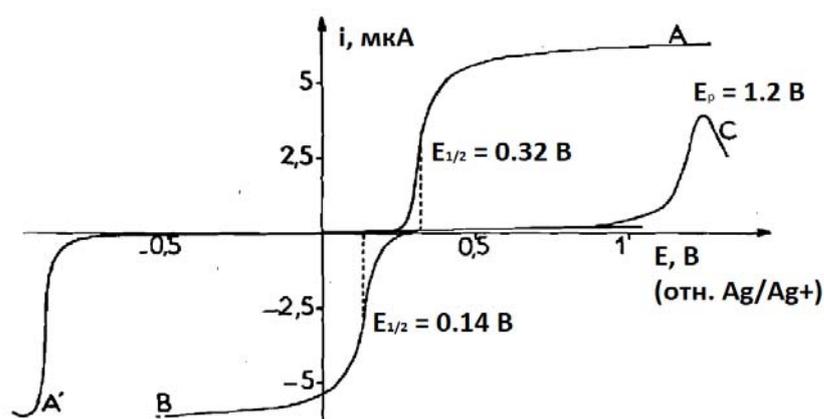


Рис. 1. Вольтамперометрическое поведение NH₄SCN (0.002 М) на Pt дисковом электроде (фон – 0.1 М раствор LiClO₄ в MeCN, температура - - 10 °C). А – кривая окисления роданид-иона; А' – кривая восстановления катиона аммония; В – кривая восстановления электрогенерированного диородана (SCN)₂; С – кривая окисления фенола.

В развитие этого направления тем же коллективом был реализован электролиз при контролируемом потенциале (ЭКП) с анодной генерацией диородана при потенциале окисления роданид-иона (0.30 – 0.50 В отн. Ag/AgNO₃) на фоне 0.1M LiClO₄ в MeCN в течение нескольких часов при температуре – 10 °С [87]. Как результат, была показана возможность синтеза роданопроизводных анилина и фенола в среде MeCN с выходом 55 – 78% (Схема 20).

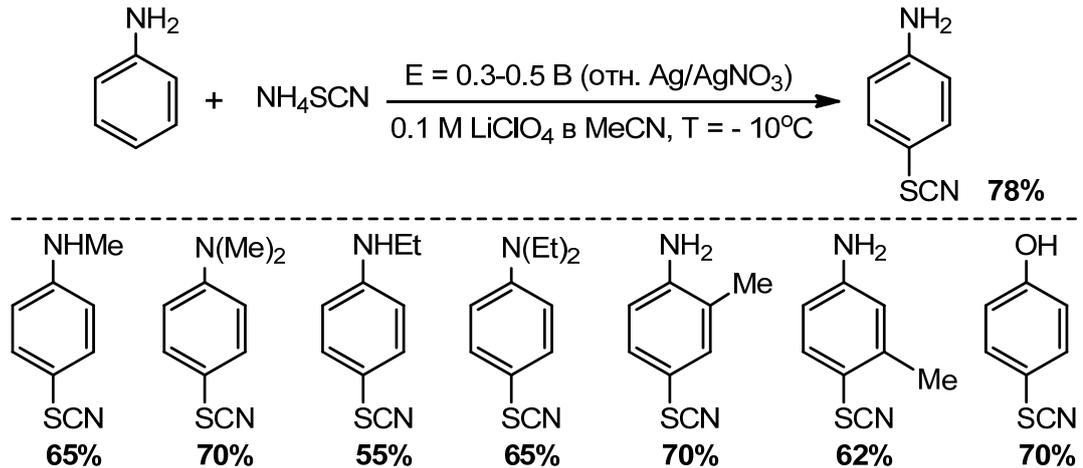


Схема 20

Опираясь на результаты этих исследований, S. C. Mishra и коллеги в 1992 г. впервые показали принципиальную возможность анодного C-H роданирования индолов и карбазола (Схема 21). В случае индолов электросинтез наиболее эффективно протекал при охлаждении, тогда как в случае карбазола – при 30 °С. В более ранней работе [88] в похожих условиях наряду с роданопроизводными индола были также получены изомерные изороданоиндолы (Схема 22).

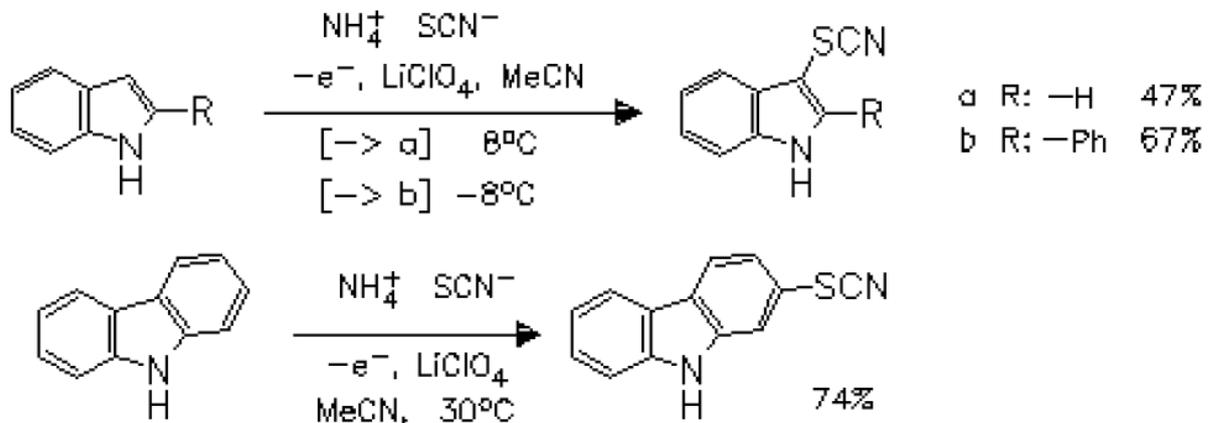


Схема 21

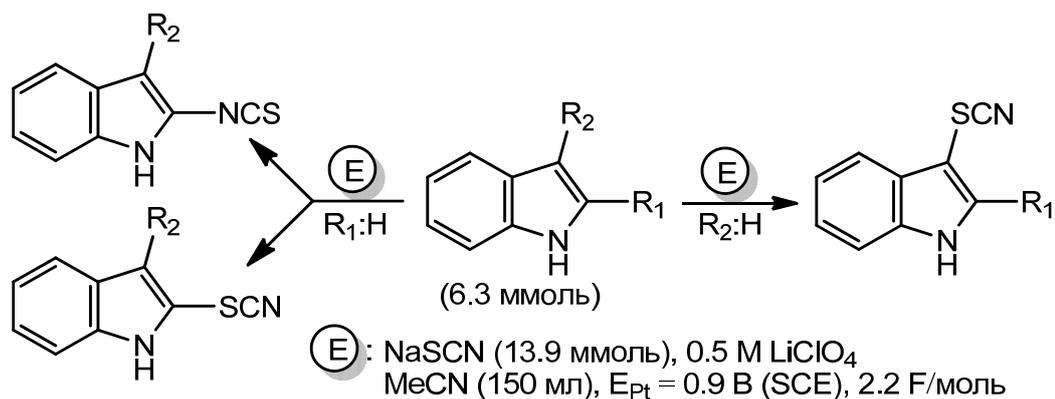


Схема 22

1.2.2.3. Роданирование в двухфазной среде вода-дихлорметан

В 1992 – 1993 гг. Р. Krishnan и G.V. Gurjar [89-90] показали возможность двухстадийного С-Н роданирования производных фенола и анилина (выход 45 – 82%) в двухфазной среде дихлорметан-вода при охлаждении (5 °С). Первоначально осуществляли путем анодную генерацию аниона (SCN)₃⁻ в водной фазе (0.5M раствор H₂SO₄) (Схема 23), после чего добавляли раствор арена (R-H) в органической фазе (CH₂Cl₂) с последующей реализацией С-Н роданирования.

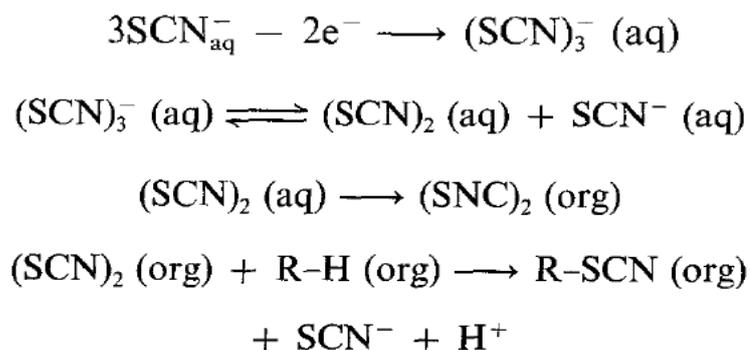


Схема 23

1.2.2.4. Роданирование в среде ледяной уксусной кислоты

В 2006 г. А. Gitkis и J.Y. Becker [91] исследовали электрохимическое роданирование анизол (Схема 24) и нашли, что «оптимальный режим» для электрохимического роданирования анизол в ледяной уксусной кислоте (AcOH)

включает следующие параметры: фоновый электролит – 0.5 М раствор LiClO_4 в AcOH , роданирующий агент – NH_4SCN ($C = 0.067\text{M}$), пропущенное количество электричества – 2.2 F/моль, рабочий электрод – Pt, соотношение NH_4SCN / анизол 1:2.5.

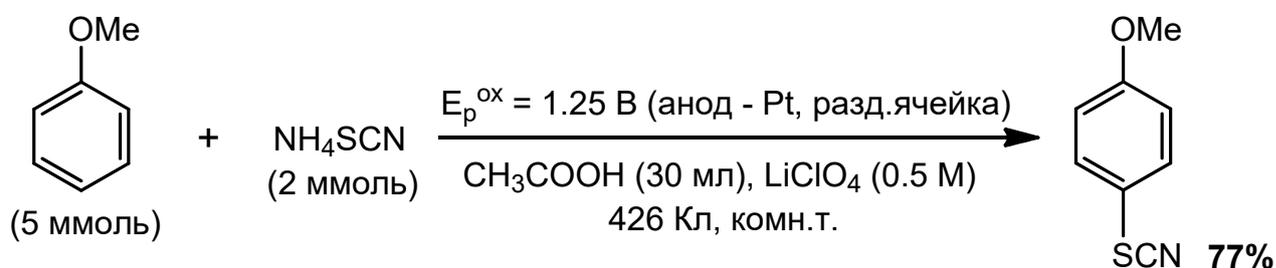
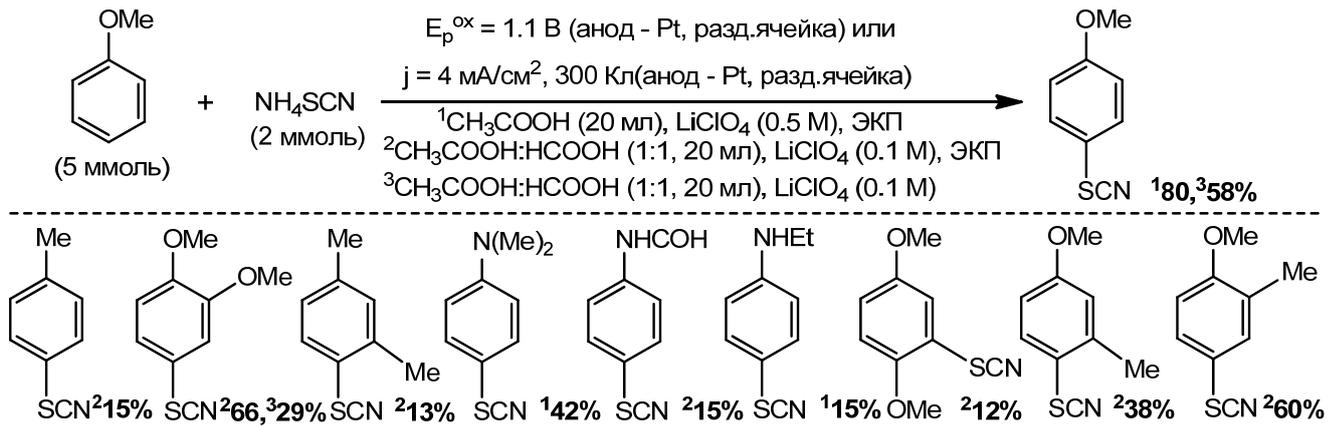


Схема 24

Интересно, что именно в этой работе впервые процесс ведут при комнатной температуре. Поскольку $E_{\text{анода}} = 1.25 \text{ В}$ (что соответствует $\sim 1,1 \text{ В}$ отн. Ag / AgCl) для ЭКП далек от потенциала окисления анизол ($E_p^{\text{ox}} = 1.75 \text{ В}$ отн. нас. к. э.), можно полагать, что электрохимический процесс включает исключительно окисление SCN^- , но не ароматического кольца. Авторами отмечено, что добавки любых полярных растворителей (апротонный CH_3CN или протонный CH_3OH , H_2O) дали худшие результаты, чем применение чистой ледяной AcOH . Избыток анизол по отношению к тиоциант-иону был сделан для увеличения скорости желаемой реакции между электрогенерированным $(\text{SCN})_2$ и субстратом по сравнению с конкурирующим процессом полимеризации $(\text{SCN})_2$. Предполагают, что AcOH как кислота способствует электрофильной активации диородана.

С учетом полученных результатов, тем же коллективом реализовано роданирование иных аренов (производные анилина, метил- и метоксибензола) [92] (Схема 25). Изученные процессы протекали с высокой региоселективностью для монозамещенных аренов и высокой изомер-селективностью (не было обнаружено изотиоцианатного изомера) для моно- и дизамещенных ароматических соединений. Отмечено, что все метокси- и метилбензолы имеют E_p^{ox} в диапазоне $1.35 \div 2.2 \text{ В}$ (отн. Ag/AgCl), что значительно выше E_p^{ox} роданид-аниона ($\sim 1.0 \text{ В}$ отн. Ag / AgCl).



Вероятный механизм:

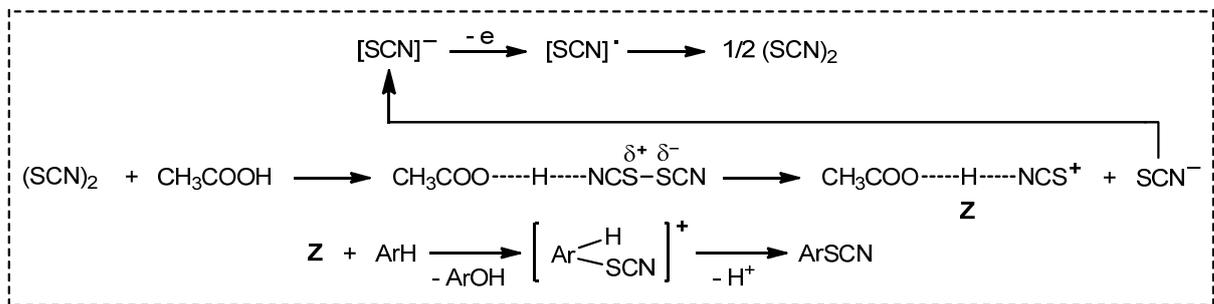


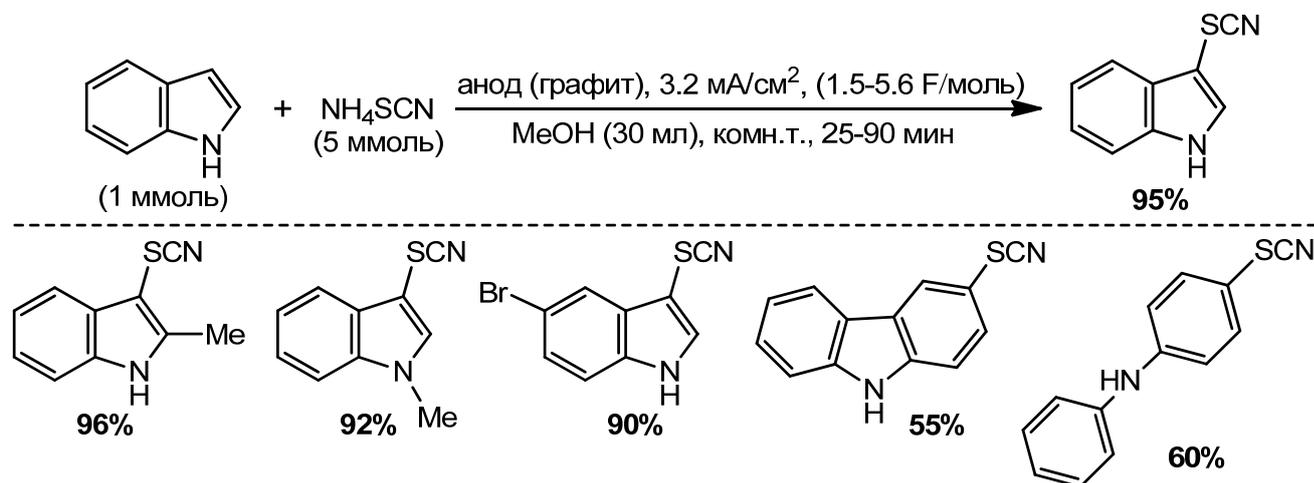
Схема 25

В то же время анилин и его производные окисляются в диапазоне $\sim 0.7 \div 1.0$ В, поэтому в этих условиях они так же способны окисляться на аноде с образованием иных побочных продуктов [93]. Поэтому, в ряде случаев выход арилроданидов был невысок. Авторами также исследованы примеры тиоцианирования при электролизе в гальваностатическом режиме. Как и в случае ЭКП наблюдалась *регио-* и *изомер-*селективность, однако реакция стала менее эффективной. Электролиз 2 ммоль NH_4SCN при низкой (1 мА/см^2) плотности тока, с расходом 1.5 F/моль электричества и длительностью ~ 17 ч привел к получению роданированного метоксибензола лишь с 64%-ным выходом. При более высоком потреблении (2.25 F/моль) электричества выход продукта увеличился до 75%, но для этого потребовалось больше времени (~ 26 ч).

1.2.2.5. Роданирование в среде метанола

В 2013 г. К. Nikoofar и коллеги [94] предложили метод роданирования азотсодержащих (гетеро)ароматических соединений (Схема 26) в среде MeOH . В

ряду исследованных органических растворителей (MeOH, EtOH, н-гексан и CHCl_3) MeOH оказался наиболее эффективным. Максимальный выход роданопродуктов был получен при плотности тока 3.2 mA/cm^2 . Авторы использовали соотношение арен : $\text{NH}_4\text{SCN} = 1:5$, при котором NH_4SCN участвовал и в качестве фоновой соли, и в качестве роданирующего агента.



Вероятный механизм:

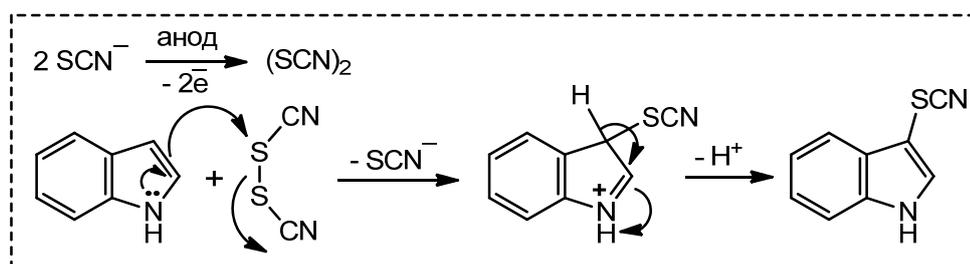


Схема 26

1.2.2.6. Недавние разработки по роданированию в ИОХ РАН

В последние годы электрохимическое роданирование (гетеро)аренов стало исследоваться и в лаборатории Органического электросинтеза ИОХ РАН. Так, В.А. Петросян и коллеги показали возможность электророданирования метоксизамещенных бензолов [95]. Электролизы в гальваностатическом режиме смеси роданида калия (KSCN) с анизолом или 1,4-, 1,3- и 1,2-диметоксибензолами (ДМБ) были проведены в неразделенной ячейке на Pt электродах в ацетонитриле (MeCN) при комнатной температуре. В этих условиях только 1,4- и 1,3-ДМБ дали соответствующие роданоарены, причем с низким выходом, 13 и 15% соответственно (на загруженный арен). Однако, при электролизе 1,4-, 1,3- и 1,2-диметоксибензолов и анизолола в присутствии добавок ZnCl_2 , выход продуктов

роданирования заметно растет до 38%, 69%, 28% и 45%, соответственно. Это согласуется с данными раздела 1.2.2.4. об эффективности кислотных добавок, повышающих реакционную способность (электрофильность) тиоцианогена и позволяет заключить, что в этом случае ключевым интермедиатом процесса является именно электрогенерированный тиоцианоген.

В развитие этих исследований было реализовано анодное С-Н роданирование производных пиразола, пиррола и изоксазола, которые раньше не были изучены в таких процессах (Схема 27). Кроме того, спектр исследуемых субстратов был расширен за счет использования производных индола и анилина, анодное тиоцианирование которых было описано в других условиях [96].

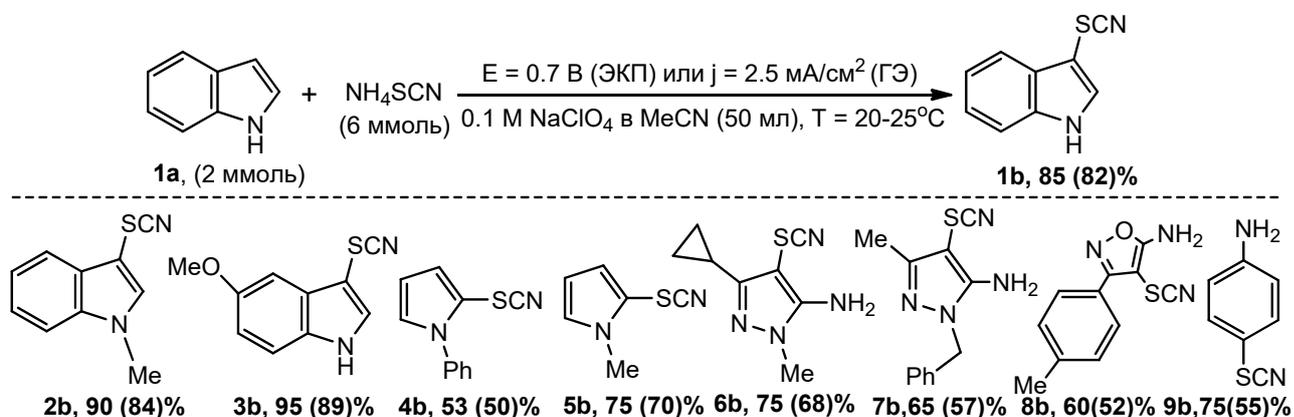


Схема 27

Как и в работе [95] электролиз вели в среде MeCN при комнатной температуре в неразделенной ячейке с Pt электродами в среде MeCN, но уже при контролируемом потенциале (ЭКП) который по данным циклической вольтамперометрии отвечал пику окисления роданид иона (0.70 В отн. нас к.э). Авторы полагают, что в согласии со Схемой 28 механизм исследованного $\text{S}_\text{N}^\text{H}(\text{An})$ процесса роданирования включает стадии электроокисления роданид иона (*i*), димеризации образующегося радикала (*ii*), а также возможные конкурирующие стадии полимеризации тиоцианогена (*iii*) или его взаимодействия с ареном (*iii*).

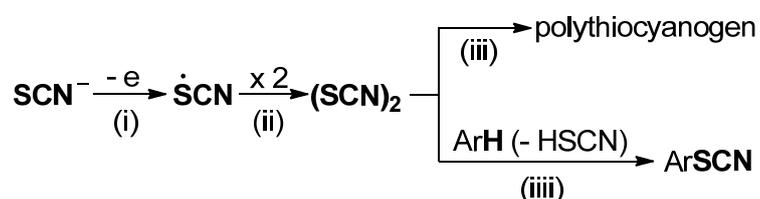


Схема 28

Причем оказалось, что в условиях эксперимента скорость полимеризации $(\text{SCN})_2$ (стадия *iii*, Схема 28) много ниже скорости его взаимодействия с исследованными аренами (стадия *iii*). Об этом можно судить исходя из отсутствия желтоватых хлопьев политиоцианогена, интенсивность образования которых в ходе электролиза резко возрастает при низком выходе целевых продуктов. В схеме 27 суммированы результаты ЭКП в оптимальных условиях и (для сравнения) результаты соответствующих экспериментов в гальваностатическом режиме (GE), при плотности тока 2.50 mA/cm^2 . Полную конверсию исходных аренов обеспечивало пропускание 2.1 F на моль арена в ходе ЭКП и 2.5 F – в ходе ГЭ. Процесс протекал региоселективно, с удовлетворительным или высоким выходом целевых продуктов.

Вместе с тем авторы нашли, что эффективность использования тиоцианогена в таких реакциях ограничена величиной E_p^{ox} арена. Так, выход продуктов роданирования индолов и пирролов с ростом их E_p^{ox} (см. оп. 1 - 3 и 4, 5, соответственно). Однако это ограничение, отражающее реакционную способность собственно тиоцианогена, в принципе, может быть в большей или меньшей степени устранено добавкой электрофильных катализаторов как в случае ДМБ (см. выше).

В целом, авторами было наглядно показано, что роданирование C-H связи ароматических и гетероароматических систем ароматических систем в условиях анодного окисления (Pt электроды, MeCN, $T = 20 - 25 \text{ }^\circ\text{C}$) – удобный в исполнении, региоселективный и экологически привлекательный процесс с выходом к соответствующим фармакологически перспективным (гет)арилроданидам, ряд которых ранее [11] показал выраженную противогрибковую активность.

1.3. Современное представление о процессах функционализации в ароматическом ряду*

Функционализации аренов – ключ к их химическому многообразию. Во введении к настоящей диссертации отмечено, что за последние годы широко востребованным инструментом модификации аренов стала **функционализация их С-Н связи**, которая превратилась в «горячую» тему современных исследований. Так, недавно в США создан центр селективной С-Н функционализации использующий методологию **металлокомплексного катализа** (см. Схему 29, пункт 1а, а также обзор [97]).



1. методология металлокомплексного катализа

● 1.а.
с 2005г
по н. врем

Центр селективной С-Н функционализации (CCHF, USA)
M. L. Davies, D. Morton. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, 53, 10256
Davies H.M.L., Morton D. *Recent Advances in C-H Functionalization. J. Org. Chem.*, 2016, 81, 343;

2. методология "metal free"

● 2.а.
с 1979г
по н. врем

S_N^H процессы С-Н функционализации аренов.
O. N. Chupakhin, V. N. Charushin and H. C. van der Plas, *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*, New York, Academic Press, 1994.

● 2.б.
с 2005г
по н. врем

Antonchick A.P. et al **"Oxidative C-C Bond Formation through C-H Bond Functionalization"**, *Chem. Eur. J.* 2015, 21, 14678

● 2.с.
с 1950г
по н. врем

электроокислительная С-Н функционализация аренов.
(анод как «green oxidizing agent»)
N. L. Weinberg and H. R. Weinberg, *Chem. Rev.*, 1968, 68, 449.
А. П.Томилов, С.Г.Майрановский, М.Я.Фиошин, В.А.Смирнов, **"Электрохимия органических соединений"**, Химия, Ленинград, 1968.

● 2.д.

Петросян В.А., Кокорекин В.А. **"Электроиндуцированная инверсия полярности в реакциях замещения водорода в аренах."** Глава 3. **«Высокореакционные интермедиаты» Москва. КРАСАНД, 2014, 79.**

Схема 29

*По материалам пленарного доклада В.А. Петросяна и В.А. Кокорекина «Функционализация С-Н связи аренов - востребованный инструмент их эффективной модификации» на XIX Всероссийское совещание с международным участием «Электрохимия органических соединений» (ЭХОС – 2018, 3 – 6 октября 2018 года) [98]

Однако «**metal-free**» методология С-Н функционализации аренов, альтернативная методологии **металлокомплексного катализа**, существует уже многие годы. С одной стороны, это S_N^H процессы нуклеофильного замещения водорода в аренах, активно развиваемые с конца 70-х годов школой академиков Чупахина и Чарушина (Схема 29, пункт **2а**, и, например, обзоры [99-100], а также интенсивно исследуемые в последнее время родственные процессы окислительного сочетания (Схема 1, пункт **2б** и, а также обзор [101]).

С другой стороны, еще с 50-х гг. прошлого века активно развиваются процессы электроокислительной функционализации аренов, впоследствии названные реакциями **анодного замещения** (Схема 1, пункт **2с**). В сущности их следовало бы назвать реакциями анодного замещения водорода, но на этот факт обратили внимание лишь недавно. Так, в работах ИОХ РАН (Схема 29, пункт **2д**, а также обзор [79]) было показано, что многие из таких реакций следует квалифицировать как электроиндуцированное нуклеофильное замещение водорода в (гет)аренах ($S_N^H(\text{An})$, где **An** - анод). По сути, это процессы С-Н (An) функционализации (гет)аренов, в которых электрон заменяет химические окислители.

1.3.1. Окислительное S_N^H и электроокислительное $S_N^H(\text{An})$ нуклеофильное замещение в ароматическом ряду

В работах [100, 102] отмечено, что методология построения С-С и С-Х (Х = О, N, S и др.) связей на основе прямого нуклеофильного замещения водорода в аренах ($S_N^H\text{Ar}$) – перспективная альтернатива классическим $S_N\text{Ar}$ процессам, протекающим через *ipso*-замещение нуклеофуга Х. Тогда как ключевой интермедиат $S_N^H\text{Ar}$ реакций – σ_{H}^- аддукт, а основной прием их реализации – реакции Addition-Oxidation - $S_N^H(\text{AO})$ (схема 30).



Схема 30

При этом главное ограничение таких процессов – трудности эмпирического подбора внешнего окислителя, который бы селективно окислял σ_{H}^- аддукты, но не Nu^- , обычно легко окисляемый [103].

Заметим, что долгое время процессы химической (электрофильное и нуклеофильное замещение) и электрохимической (анодное замещение) функционализации аренов развивались параллельно и независимо друг от друга. Лишь лишь недавно в ИОХ РАН была сформулирована концепция (Схема 1, пункт 2d, а также обзор [79]), позволяющая рассматривать реакции анодного замещения как электроиндуцированную $[\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}} (\text{An})$ процессы] разновидность нуклеофильного замещения водорода в аренах $[\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ процессы].

Из развитых Ингольдом [104] представлений следует, что в ароматическом замещении если замещающий реагент при образовании связи отдает свои электроны, то это – нуклеофил (**Nu**) и независимо от возможного механизма реализации процесса мы имеем дело с реакцией нуклеофильного замещения. Найдено (Схема 1, пункт 2d) что в этом случае реакции нуклеофильного замещения можно описать схемами 31 и 32.

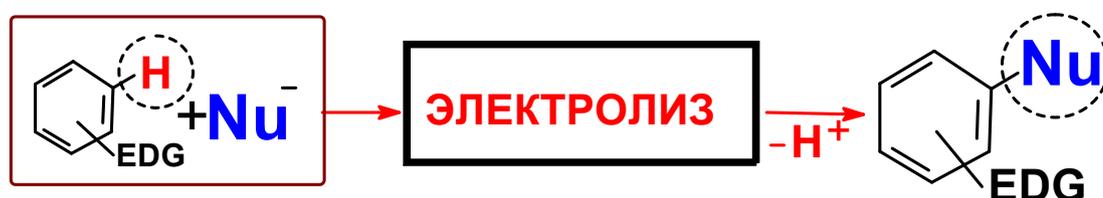


Схема 31

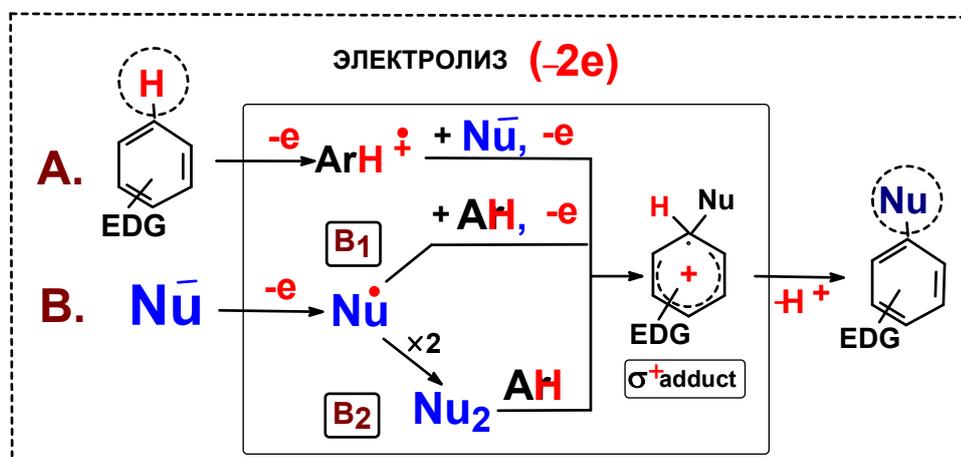


Схема 32

Причем $S_N^H(\text{An})$ процессы замещения водорода с участием Nu^- , окисляющихся труднее аренов (**A**) и легче аренов (**B**) протекают по различным механизмам (см. Схему 32) зависящим, в том числе, от электроиндуцированной инверсии полярности («*umpolung*» [105]) исходных компонентов.

Сравнение реакций химического и анодного (электроокислительного) замещения водорода в аренах позволило заключить (см. обзор [79]) что последние следует рассматривать как универсальный вид S_N^H реакций. В согласии с вышеизложенным, проведенный авторами обзора [106] анализ данных позволил заключить, что многочисленные примеры реакций анодного замещения водорода в аренах следует квалифицировать как C-H функционализацию, где в качестве активатора C-H связи вместо металлсодержащих катализаторов (Схема 29, пункт **1a**) или однократно используемых химических окислителей (пункты **2a** и **2b**) используется дешевый и доступный электрический ток (пункт **2d**).

Заметим, что вышеизложенные представления о процессах C-H функционализации в ароматическом ряду окончательно сформировались лишь в последние 5 – 10 лет, поэтому среди работ, цитированных в подразделах 1.2.1 и 1.2.2 они практически не обсуждались.

Анализ данных, представленных в подразделе **1.2.1**, показал, что многие процессы химического роданирования достаточно эффективны. Однако окислительная трансформация исходных реагентов (нередко весьма сложного строения) ведёт к генерации в реакционной смеси различных роданирующих электрофильных частиц типа ^+SCN . Механизмы таких процессов не всегда однозначны, а их подавляющее большинство реализуется с участием не утилизируемых и часто применяемых в избытке окислителей. Это снижает экологическую привлекательность рассматриваемых процессов, тем более что многие окислители и катализаторы содержат в своем составе тяжелые металлы (Mn, Al, Fe, Cu, Co, V, Mo). Отмечено также, что наиболее доступным, простым и вполне эффективным роданирующим агентом является тиоцианоген – $(\text{SCN})_2$. Однако химические способы синтеза $(\text{SCN})_2$ и в этом случае обычно связаны с

использованием больших количеств токсичных неорганических или органических окислителей (см., например, обзор [18] и цитированную в нем литературу).

Вместе с тем еще в 40-х гг. прошлого века было специально отмечено, что электрохимическое окисление роданид иона (SCN^-) является наиболее простым и эффективным способом получения тиоцианогена [1]. В известной мере это стимулировало развитие процессов электрохимического роданирования, рассмотренных в подразделе **1.2.2**.

Из анализа данных подраздела **1.2.2** также следует, что все рассмотренные примеры электророданирования ароматических систем основаны на генерации тиоцианогена как ключевого роданирующего агента. Они отличаются лишь условиями реализации, а именно: природой растворителя (обычно водно-этанольные среды или неводные среды типа MeCN), природой и концентрацией используемого роданида (обычно NH_4SCN или KSCN), режимом электролиза (потенциостатический, гальваностатический, с варьированием потенциала и плотности тока), его температурой: $-20 \div 30$ °C. Широкое варьирование условий эксперимента обусловлены главным образом поиском оптимальных условий его проведения ввиду нестабильности тиоцианогена, склонного к полимеризации. Эти вопросы достаточно подробно обсуждены авторами статьи [96], подготовленной сотрудниками нашей лаборатории, где специально отмечено, что электроокисление роданид иона, как легко окисляемого Nu^- , протекает в соответствии с механизмом B_2 (Схема 32) через стадию генерации тиоцианогена, взаимодействие которого с (гет)ареном ведет к образованию соответствующего продукта роданирования. В соответствии с этим, рассматриваемый пример является типичным процессом С-Н (An) функционализации аренов, протекающим по механизму электроиндуцированного ароматического замещения водорода арена [$\text{S}_\text{N}^\text{H}$ (An) реакции]. По аналогичному механизму реализуются практически все процессы рассмотренные в разделе **1.2.2**.

Следует отметить ряд преимуществ, отличающих процессы С-Н функционализации реализуемые по механизму электроиндуцированного

ароматического замещения водорода в аренах (S_N^H (An) процессы) от иных подходов, которые обобщены на Схеме 29.

Так, реализация S_N^H (An) процессов не связана как с необходимостью использования сложных, подчас дорогостоящих катализаторов, так и с необходимостью удаления их и вспомогательных лигандов из реакционной массы. Следует подчеркнуть также, что целевые продукты S_N^H (An) реакций не содержат трудноудаляемых микропримесей переходных металлов.

По сравнению с S_N^H реакциями альтернативные S_N^H (An) процессы в большей мере отвечают принципам «зеленой химии»[77] и более универсальны. Они протекают через генерацию σ_H^+ , а не σ_H^- аддуктов и замещаемый водород легко удаляется в виде протона, при этом анод используется как «green oxidizing agent», а варьирование его потенциала исключает трудности, возникающие в S_N^H (AO) процессах по эмпирическому подбору селективных и лишь однократно используемых окислителей.

В заключение отметим, что анализ литературных данных применительно к решению задач диссертационной работы позволил выбрать удобный инструмент прямого C-H роданирования аренов, позволяющий осуществить направленный, экологически привлекательный синтез веществ с ожидаемой фармактивностью на основе электроокислительной активации C-H связи

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как отмечено в литературном обзоре диссертации, к процессам С-Н функционализации относятся и процессы электроиндуцированного нуклеофильного замещения водорода в аренах – $S_N^H(\text{An})$ реакции (где An – анод). Опираясь на представления развитые Ингольдом [104] (см. подраздел 1.3.1), в круг $S_N^H(\text{An})$ процессов включено и электророданирование, протекающее через генерацию тиоцианогена – $(\text{SCN})_2$ за счет инверсии полярности («*umpolung*» [105]) исходного роданид-иона, согласно Схеме 33 (ср. со Схемой 32, путь B_2):

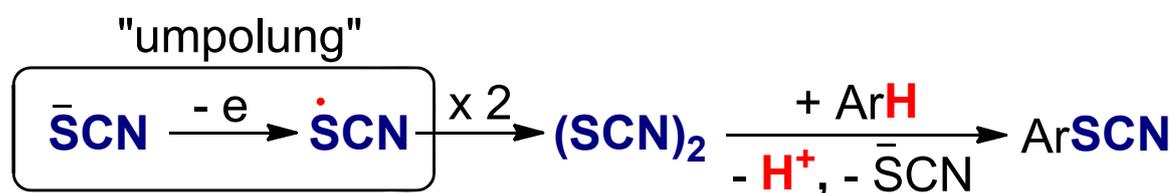


Схема 33

Интерес к получению продуктов роданирования обусловлен широким спектром их фармакологической активности (антигрибковой, антибактериальной [11, 107], противоопухолевой [6-7], антипаразитарной [8] и др.). При этом в круг наиболее эффективных роданирующих агентов входит и тиоцианоген $(\text{SCN})_2$, электрохимический метод генерации которого наиболее прост, удобен и экологичен, тогда как химический метод обычно требует применения избытка нередко токсичных окислителей [1-2, 18].

Все это стимулировало развитие методологии электроокислительного С-Н роданирования. Здесь, наряду с расширением круга новых объектов, очевидный интерес представляло выяснение факторов, влияющих на эффективность процесса, самые общие закономерности которого суммированы нами [96, 108-109] на Схеме 34.

Согласно Схеме 34, механизм исследуемого С-Н роданирования включает стадию генерации тиоцианогена ($\text{I} \rightarrow \text{IV}$), а также конкурирующие стадии взаимодействия тиоцианогена с (гет)ареном ($\text{IV} + \text{II} \rightarrow \text{III}$) и полимеризации тиоцианогена ($\text{IV} \rightarrow \text{IV}_n$).

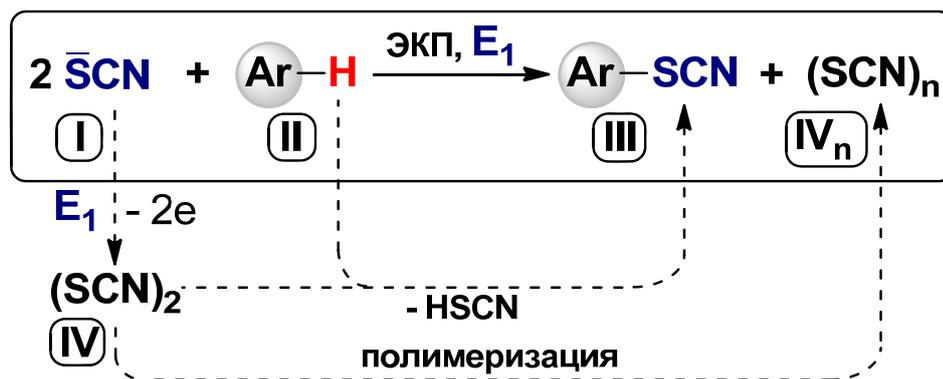


Схема 34. Анодное С-Н роданирование (гет)аренов (Ar-H) электрогенерацией $(\text{SCN})_2$. (ЭКП: электролиз при контролируемом потенциале - E_1)

Нередко электроокислительное С-Н роданирование ведут в присутствии кислот Брэнстеда или Льюиса [83-85, 91-92, 95] (которые образуют с тиоцианогеном комплекс с более высокими электрофильными свойствами) или же при довольно низких ($-20 \div 5$ °С) температурах [83-87, 90, 110] (для подавления полимеризации [23] тиоцианогена). Однако ранее [95-96] сотрудниками лаборатории было показано, что в среде MeCN этот процесс можно успешно реализовать и при комнатной температуре.

До сих пор объектами исследования в немногочисленных работах по электророданированию (см. подраздел 1.2.2 литературного обзора) служили amino-, гидрокси- и метокси-производные бензола (гораздо реже – азотсодержащие 5- и 6-членные гетероциклы), причем многие из целевых продуктов проявляли антигрибковую активность [11].

В силу этих причин, значительная часть диссертационной работы посвящена ранее не изученным процессам электророданирования С-Н связи замещенных пиразол[1,5-*a*]пиримидинов (Схема 35) и исследованиям закономерностей реализации таких процессов. Эти вопросы будут рассмотрены в разделе 2.1. Заметим, что пиразол[1,5-*a*]пиримидины (продукты конденсации аминопиразолов с 1,3-дикетонами [109, 111-115]) входят в состав большого числа соединений с широким спектром биоактивности (антибактериальной [116], фунгицидной и инсектицидной [117], противовирусной [118], седативной [26, 119] и др.).

2.1. ЭЛЕКТРООКИСЛИТЕЛЬНОЕ (АНОДНОЕ) С-Н РОДАНИРОВАНИЕ ПИРАЗОЛ[1,5-*a*]ПИРИМИДИНОВ [108-109]

2.1.1. Возможные пути реализации процесса

В зависимости от строения и реакционной способности пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, для эффективной реализации их прямого анодного С-Н роданирования нами исследован ряд возможных подходов (см. Схему 35 и подразделы 2.1.2 – 2.1.5) в условиях электролиза при контролируемом потенциале (ЭКП). Эксперименты проводили в 0.1 М растворе NaClO₄ в MeCN при температуре 20 – 25 °С в ячейке с Pt электродами. Заметим, что стадия А→Б конденсации аминопиразолов с 1,3-дикетонами реализовывалась с использованием химических методов, описанных в литературе [109, 111-115].

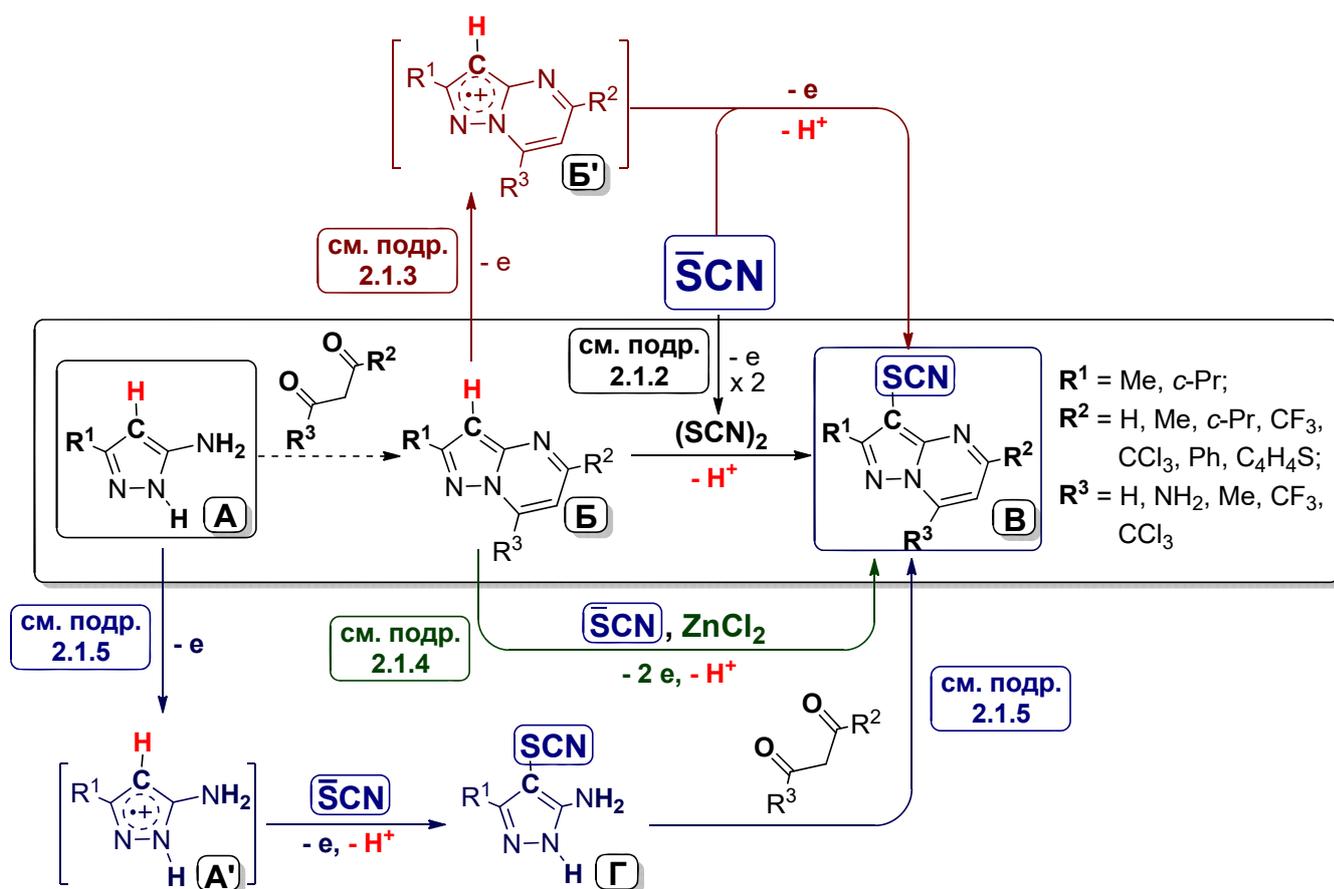


Схема 35. Основные пути получения 3-роданопиразол[1,5-*a*]пиримидинов
 (Все электрохимические стадии реализовывались в условиях ЭКП относительно нас. к. э., фон 0.1 М NaClO₄ в MeCN, Pt электроды);

2.1.2. Подход 1 (анодное С-Н роданирование пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов с участием электрогенерированного дитродана) [108-109]

Синтезированные (Схема 35, стадия **A**→**B**) пиразоло[1,5-*a*]пиримидины типа **B** с донорными заместителями в пиримидиновом кольце были подвергнуты анодному роданированию.

В серии экспериментов установлено, что ЭКП с $E_{\text{анода}} = 0.70$ В (потенциал окисления SCN^- с генерацией $(\text{SCN})_2$) в среде MeCN успешно реализуется за 2 – 4 ч. Можно полагать, поэтому, что в среде MeCN стадия $(\text{IV} + \text{II}) \rightarrow \text{III}$ (Схема 34) протекает с достаточно высокой скоростью (в отличие, например, от электророданирования аренов в среде AcOH [92], где во избежание конкурирующей стадии $\text{IV} \rightarrow \text{IV}_n$ полимеризации тиоцианогена (Схема 34) процесс нередко вели при низком токе в течение 1 – 3 дней).

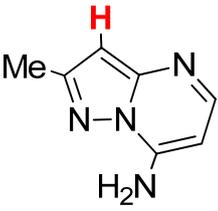
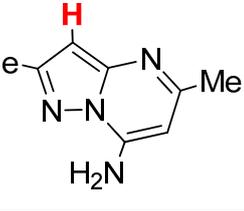
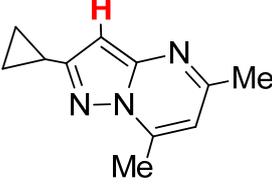
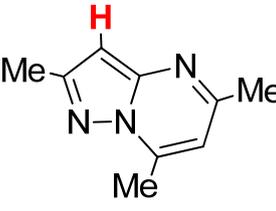
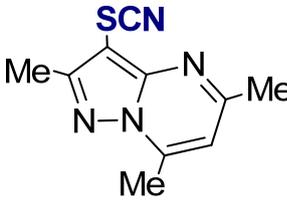
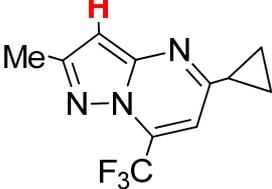
Таким образом, реализация стадии **B**→**B** (Схема 35) с участием легкоокисляемых гетаренов **B**¹ ÷ **B**⁴ с потенциалами пиков окисления (E_p^{ox}) в диапазоне 1.10 ÷ 1.52 В привела к синтезу целевых роданидов **B**¹ ÷ **B**⁴ с выходом 83 – 89% (Таблица 1, опыты 1 – 4). Процесс вели до полной конверсии исходных аренов, при этом в опытах 3 и 4 этого удалось достичь затратив вдвое большее количество электричества (Q) по сравнению с теоретически необходимым ($Q/Q_t = 2$). Мы полагаем, что чем труднее окисляется гетарен ($\text{B}^1 < \text{B}^2 < \text{B}^3 < \text{B}^4$, Таблица 1), тем ниже эффективность его взаимодействия с $(\text{SCN})_2$. Действительно, окисляемый при $E_p^{\text{ox}} = 1.65$ В (см. опыт 5) гетарен **B**⁵ реагировал с тиоцианогеном еще хуже и при $Q/Q_t = 2$ выход тиоцианата **B**⁵ снизился до 75%.

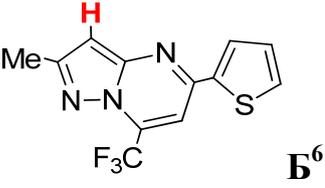
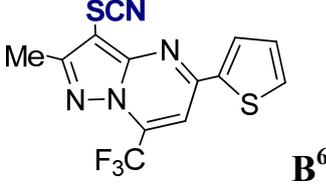
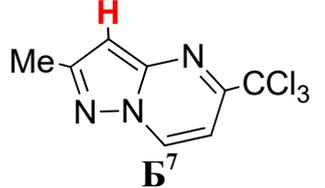
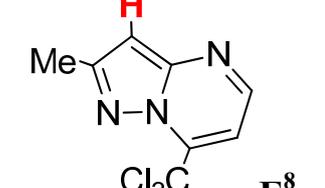
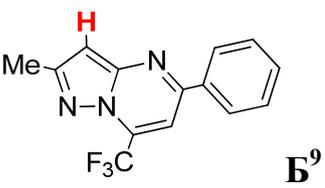
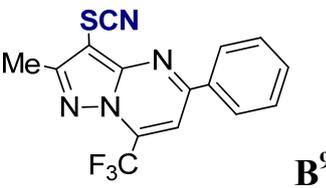
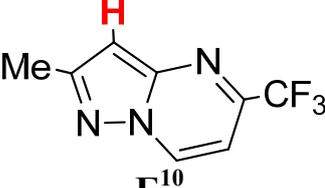
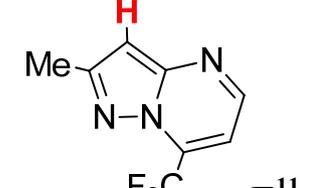
Наконец, при ЭКП с участием наиболее трудно окисляемых гетаренов **B**⁶ ÷ **B**¹¹ ($E_p^{\text{ox}} = 1.75 \div 1.88$ В) целевые продукты **B**⁶ ÷ **B**¹¹ в лучшем случае образовывались лишь в следовых количествах (опыты 6 ÷ 11). Процесс сопровождался интенсивным образованием желтых хлопьев политиоцианогена и практически полным отсутствием конверсии гетаренов **B**⁶ ÷ **B**¹¹.

Из таблицы 1 видно, что рост значений E_p^{ox} при переходе от гетарена **Б¹** к **Б¹¹** в заметной мере определяет природа заместителя в пиримидиновом ядре. Так, арены **Б¹** ÷ **Б⁴** с электронодонорными функциями (NH₂, Me) окисляются легче аренов **Б⁵** ÷ **Б¹¹** с электроноакцепторными функциями (CF₃, CCl₃), причем эффективность использования электрогенерированного (SCN)₂ в процессах C-H роданирования коррелирует с величиной E_p^{ox} исходного гетарена.

Таблица 1

**Электроокислительное (анодное) C-H роданирование
пиразол[1,5-а]пиримидинов^а**

| № | Гетарен | E_p^{ox}, V^b | Продукт | Q/Q _T ^b | Выход, % ^г |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| 1 |  | 1.10 |  | 1 | 89 |
| 2 ^а |  | 1.26 |  | 1 | 86 |
| 3 |  | 1.45 |  | 2 | 85 |
| 4 |  | 1.52 |  | 2 | 83 |
| 5 |  | 1.65 |  | 2 | 75 |

| | | | | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|
| 6 |  | 1.75 |  | 3 | Следы |
| 7 |  | 1.77 |  | 3 | Следы |
| 8 |  | 1.79 |  | 3 | Следы |
| 9 |  | 1.85 |  | 3 | Следы |
| 10 |  | 1.85 |  | 3 | Следы |
| 11 |  | 1.88 |  | 3 | Следы |

^a ЭКП на фоне 0.1 М раствора NaClO₄ в MeCN, Pt электроды, неразделенная ячейка; добавлены NH₄SCN (3 ммоль) и гетарены **B**¹ ÷ **B**¹¹ (1 ммоль), E_{анода} = 0.70 В;

^b Определяли методом циклической вольтамперометрии (рабочий электрод - Pt, электрод сравнения – нас. к. э., скорость развертки 0.10 В•с⁻¹);

^b Q и Q_T – фактическое и теоретическое количество пропущенного электричества, соответственно (Q_T = 1F на моль роданид-иона);

^г Выход выделенного и очищенного продукта в расчете на загруженный гетарен **B**¹ ÷ **B**¹¹;

^d В случае гетарена **B**² наилучший (приведенный в Таблице) результат получен при использовании его гидрохлорида с добавкой MeOH (2 об. %) (для повышения растворимости);

Другими словами, в случае трудноокисляемых аренов ($E_p^{ox} > 1.7$ В) для успешной реализации целевого процесса (стадия $B \rightarrow B$, Схема 35) электрофильных свойств $(SCN)_2$ недостаточно и процесс его полимеризации (стадия $IV \rightarrow IV_n$, Схема 34) становится доминирующим.

В предыдущей работе [96] мы показали, что реакционная способность арена по отношению к электрогенерированному дитродану может быть протестирована методом циклической вольтамперометрии (ЦВА). Оказалось, что подобный анализ может быть достаточно просто реализован и в случае пиразол[1,5-*a*]пиримидинов. На рис. 2 представлены вольтамперные кривые NH_4SCN , легкоокисляемого (B^1) и трудноокисляемого (B^6) пиразол[1,5-*a*]пиримидина, а также эквимольных смесей B^1 и B^6 с NH_4SCN .

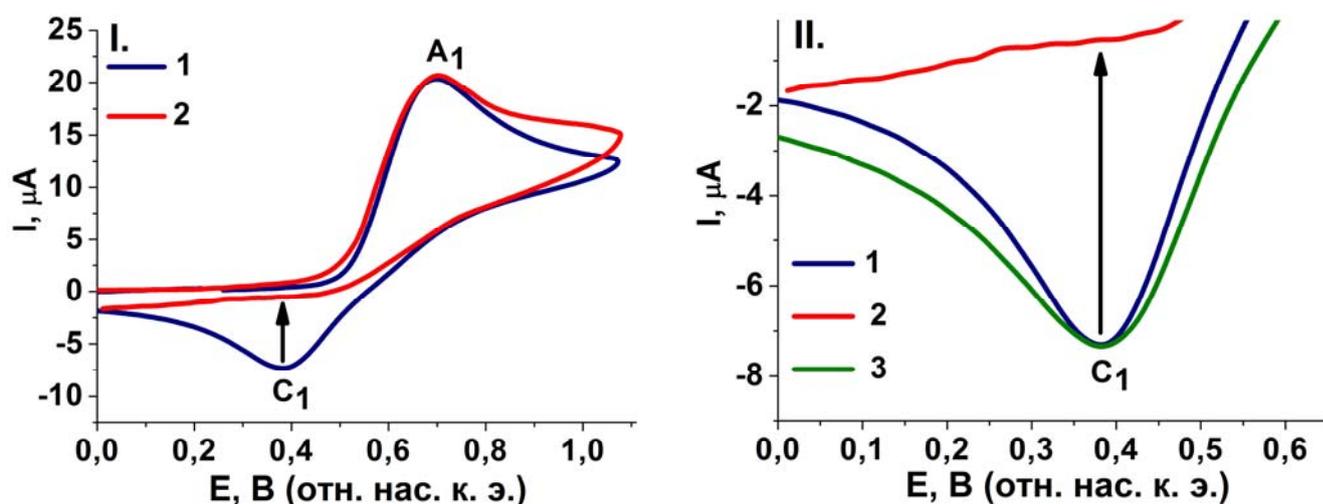


Рис. 2. Вольтамперные кривые на Pt рабочем электроде (фон – 0.1 М $NaClO_4$ в MeCN, скорость развертки 0.10 В / с). I: NH_4SCN ($C = 2 \cdot 10^{-3}$ М) – 1; смесь 2-метилпиразол[1,5-*a*]пиримидин-7-амина B^1 и NH_4SCN (1/1) – 2. II (увеличенные фрагменты): NH_4SCN ($C = 2 \cdot 10^{-3}$ М) – 1; смесь NH_4SCN и арен B^1 (1/1) – 2; смесь NH_4SCN и 2-метил-5-(тиофен-2-ил)-7-(трифторметил)пиразол[1,5-*a*]пиримидина B^6 (1/1) – 3.

Одноэлектронный пик окисления аниона SCN^- (A_1 , $E_p^{ox} = 0.70$ В) необратим (Рис.2А, кривая 1). Это обусловлено образованием $(SCN)_2$ [86, 96] (стадия $I \rightarrow IV$,

Схема 34), который зафиксирован на обратном скане по пику восстановления (C_1 , $E_p^{red} = 0.38$ В). При добавлении легкоокисляемого 2-метилпиразол[1,5-*a*]пиримидин-7-амина **B¹** ($E_p^{ox} = 1.10$ В, см. рис. 2.I, кривая 2) пик C_1 исчезал, что свидетельствовало о полном расходе $(SCN)_2$ на стадии $(IV + II) \rightarrow III$, Схема 34). Напротив, при добавлении трудноокисляемого 2-метил-5-(тиофен-2-ил)-7-(трифторметил)пиразол[1,5-*a*]пиримидина **B⁶** ($E_p^{ox} = 1.75$ В, рис. 2.II, кривая 3) высота пика C_1 не изменялась. Очевидно в этом случае электрогенерированный $(SCN)_2$ на стадии $(IV + II) \rightarrow III$ (Схема 34) не расходуется, а сама стадия с участием гетарена **B⁶** не реализуется.

В целом, данные ЭКП и ЦВА указывают на то, что эффективность анодного С–Н роданирования пиразол[1,5-*a*]пиримидинов с использованием $(SCN)_2$ зависит от E_p^{ox} исходного гетероарена. Это хорошо согласуется с нашими предыдущими данными [96], где выход родано-продуктов индолов и пирролов уменьшались по мере роста их E_p^{ox} . Более того, совсем недавно авторы [120] отметили, что тиоцианоген, в основном, эффективен для роданирования аренов с донорными заместителями. Следовательно, электрофильные свойства $(SCN)_2$, вероятно, будет недостаточны для реализации $(IV + II) \rightarrow III$ (Схема 34) с трудно окисляющимися аренами.

Вместе с тем, мы нашли, что анодное роданирование трудноокисляемых аренов при электролизе смеси « $M^+SCN^- / (гет)арен$ » можно успешно реализовать в рамках Подхода 2 в несколько иных условиях (см. ниже, подраздел 2.1.3.).

2.1.3. Подход 2 (анодное С-Н роданирование трудноокисляемых (малореакционных) пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов при потенциале окисления арена) [108]

В основу этого подхода легли литературные данные (например, [79, 121-123]), из которых следует, что С-Н (An) функционализация трудноокисляемого арена в присутствии легкоокисляемого нуклеофила (Nu^-) можно осуществить в условиях ЭКП при потенциале окисления (E_p^{ox}) арена с реализацией стадий $\text{B} \rightarrow \text{B}' \rightarrow \text{B}$ (Схема 36). В случае анодного С-Н роданирования (гет)аренов одним из возможных механизмов процесса является представленный на Схеме 36 классический *ECE* механизм[124], согласно которому целевой продукт ArSCN образуется при взаимодействии электрогенерированного катион-радикала $\text{ArH}^{+\bullet}$ с ионом SCN^- .

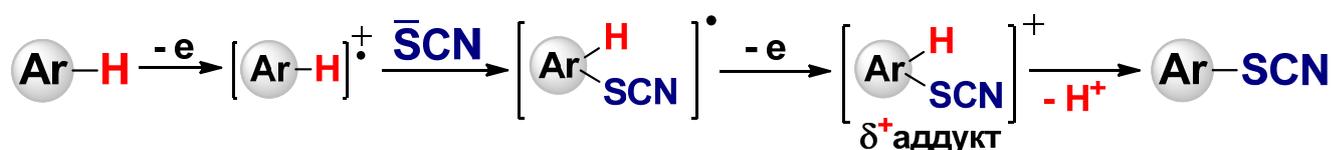
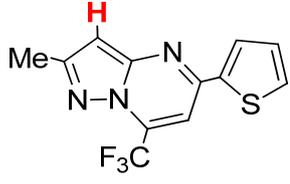
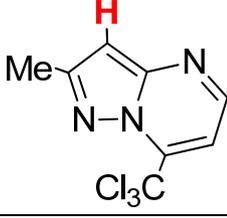
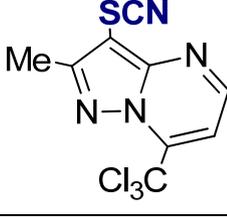
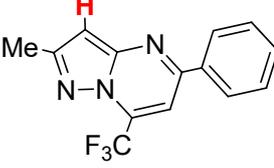
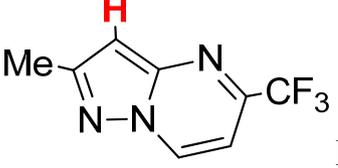
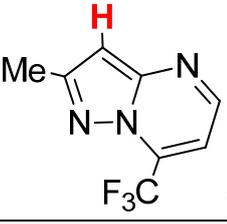
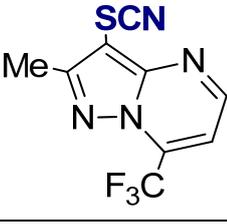


Схема 36. Вероятный *ECE*-механизм анодного С-Н роданирования (гет)аренов

Проведенные эксперименты хорошо согласуются с механизмом, представленном на Схеме 36. Электролизы смесей иона SCN^- и аренов $\text{B}^6 \div \text{B}^{11}$ при потенциалах окисления последних (Таблица 2) оказались намного эффективнее электролизом при потенциале окисления иона SCN^- . Выход продуктов $\text{B}^6 \div \text{B}^{11}$ увеличился с ~ 0 до 60 – 65% (ср. опыты 1 – 6 в Таблице 2 и опыты 6 – 11 в Таблице 1, соответственно). Заметим, однако, что полная конверсия исходных субстратов потребовала повышенного расхода электричества ($Q/Q_T = 3$), вероятно из-за частичной реализации анодного окисления исходных аренов до смолообразных продуктов.

Электроокислительное (анодное) С-Н роданирование трудноокисляемых пиразол[1,5-а]пиримидинов в условиях ЭКП при потенциале их окисления^а

| № | Гетарен | $E_p^{ox}, В^б$ | Продукт | Выход, % ^в |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1 |  Б⁶ | 1.75 |  Б⁶ | 65 |
| 2 |  Б⁷ | 1.77 |  Б⁷ | 60 |
| 3 |  Б⁸ | 1.79 |  Б⁸ | 60 |
| 4 |  Б⁹ | 1.85 |  Б⁹ | 62 |
| 5 |  Б¹⁰ | 1.85 |  Б¹⁰ | 60 |
| 6 |  Б¹¹ | 1.88 |  Б¹¹ | 63 |

^а ЭКП на фоне 0.1 М раствора NaClO₄ в MeCN, Pt электроды, неразделенная ячейка, добавлены NH₄SCN (4 ммоль) и гетарены **Б⁶** ÷ **Б¹¹** (1 ммоль), $E_{анода} = E_p^{ox}$ гетаренов **Б⁶** – **Б¹¹** (см. колонку 3), $Q / Q_T = 3$ (Q и Q_T – фактическое и теоретическое количество пропущенного электричества, соответственно, причем $Q_T = 2F$ на моль гетарена); ^б Определяли методом циклической вольтамперометрии (рабочий электрод – Pt, электрод сравнения – нас. к. э., скорость развертки 0.10 В·с⁻¹); ^в Выход выделенного и очищенного продукта в расчете на загруженный гетарен **Б⁶** ÷ **Б¹¹**

2.1.4. Подход 3 (анодное С-Н роданирование трудноокисляемых (малореакционных) пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов в присутствии $ZnCl_2$) [108-109]

В принципе, реакционную способность $(SCN)_2$ как псевдогалогена можно было повысить под действием электрофильных катализаторов. Однако вышеупомянутая попытка использовать в этих целях $AsOH$ [91-92] оказалась не слишком удачной (см. подразд. 1.2.2.4. литобзора).

Вместе с тем, ранее в работах лаборатории было показано, что при электророданировании некоторых малореакционноспособных аренов выход целевых продуктов заметно повышали добавки $ZnCl_2$. Использование таких добавок было положено в основу реализации 3-го подхода.

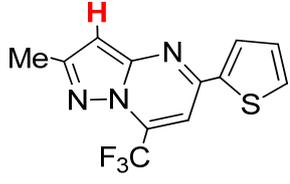
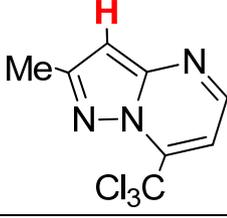
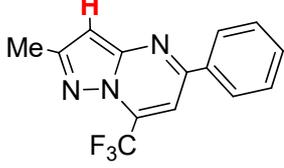
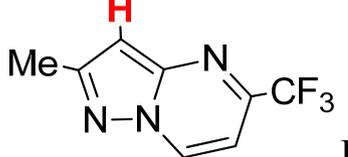
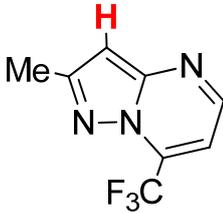
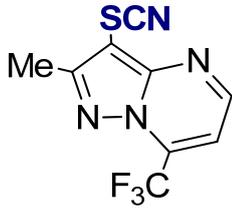
И действительно, это привело к еще более эффективной реализации процесса роданирования трудноокисляемых пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов $B^6 \div B^{11}$ на стадии $B \rightarrow V$ (Схема 35). Так, в условиях ЭКП при $E_{\text{анода}} = 1.00$ В и полной конверсии исходных субстратов при $Q/Q_T = 3$ выход соответствующих роданопродуктов $B^6 \div B^{11}$ вырос до $69 \div 81\%$ (см. опыты 6 \div 11, Таблица 3, соответственно).

Можно полагать, что $ZnCl_2$ как кислота Льюиса увеличивает реакционную способность электрогенерированного $(SCN)_2$ за счет его поляризации, согласно механизму приведенному на Схеме 37.



Схема 37. Вероятный механизм анодного роданирования аренов в присутствии $ZnCl_2$

Электроокислительное (анодное) С-Н роданирование трудноокисляемых пиразол[1,5-а]пиримидинов в условиях ЭКП в присутствии $ZnCl_2$ ^a

| № | Гетарен | E_p^{ox}, V ^б | Продукт | Выход, % ^в |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1 |  B⁶ | 1.75 |  B⁶ | 81 |
| 2 |  B⁷ | 1.77 |  B⁷ | 79 |
| 3 |  B⁸ | 1.79 |  B⁸ | 77 |
| 4 |  B⁹ | 1.85 |  B⁹ | 80 |
| 5 |  B¹⁰ | 1.85 |  B¹⁰ | 73 |
| 6 |  B¹¹ | 1.88 |  B¹¹ | 69 |

^a ЭКП на фоне 0.1 М раствора $NaClO_4$ в MeCN, Pt электроды, неразделенная ячейка, Добавлены KSCN (4 ммоль), $ZnCl_2$ (2 ммоль) и гетарены **B⁶** ÷ **B¹¹** (1 ммоль), $E_{анода} = 1.00$ В, $Q / Q_T = 3$ (Q и Q_T – фактическое и теоретическое количество пропущенного электричества, соответственно, причем $Q_T = 1F$ на моль роданид-иона); ^б Определяли методом циклической вольтамперометрии (рабочий электрод – Pt, электрод сравнения – нас. к. э., скорость развертки 0.10 В·с⁻¹); ^в Выход выделенного и очищенного продукта в расчете на загруженный гетарен **B⁶** ÷ **B¹¹**

Заметим, однако, что несмотря на эффективность предложенных подходов, конденсация пиразола с 1,3-дикетоном (Схема 35, стадия **A**→**B**) не во всех случаях протекала эффективно. Эти трудности подтолкнули нас к поиску альтернативного пути синтеза 3-роданопиразол[1,5-*a*]пиримидинов, например, путем первоначального электророданирования С-Н связи аминопиразола и его последующую конденсацию с дикетоном через стадии **A**→**Г**→**В** (см. ниже, подразд. **2.1.5**)

2.1.5. Подход 4 (синтез 3-роданопиразол[1,5-*a*]пиримидинов через анодное С-Н роданирование аминопиразолов с последующей конденсацией роданоаминопиразолов с 1,3-дикетонами)

Оказалось, однако, что незамещенные по положению 1 аминопиразолы типа А (Схема 38) с электрогенерированным тиоцианогеном вообще не реагируют и стадия А→Г не реализуется.

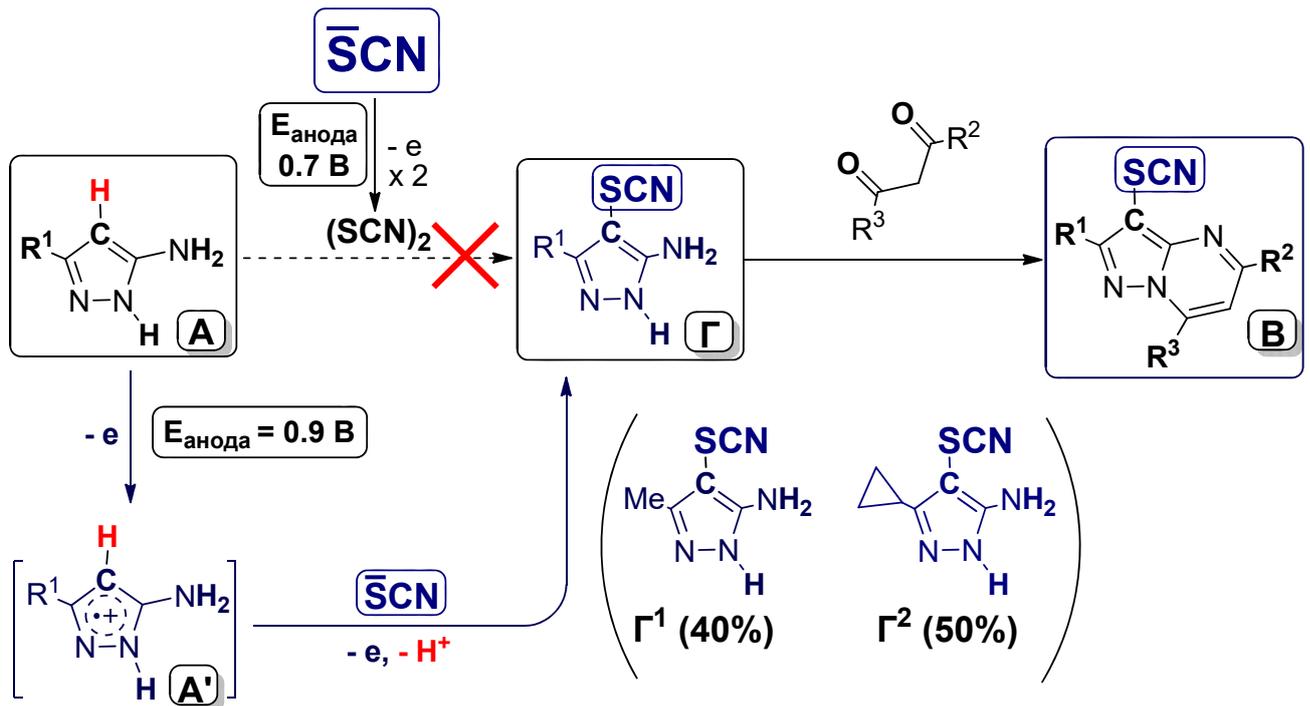


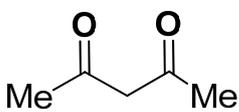
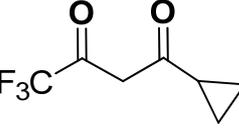
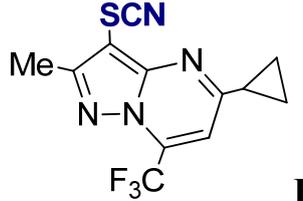
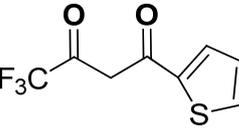
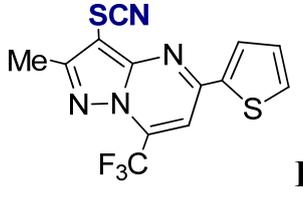
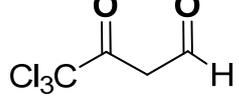
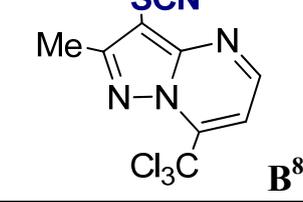
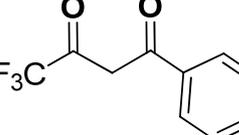
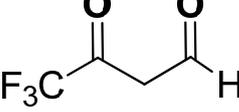
Схема 38. Синтез 3-роданопиразол[1,5-*a*]пиримидинов (B) через анодное С-Н роданирование аминопиразолов (A) с последующей конденсацией роданоаминопиразолов (Г) с 1,3-дикетонами

Тем не менее, нами предложен новый подход к электророданированию аминоазолов такого типа путем электроокисления смеси роданид-ион / аминопиразол в разделенной ячейке при потенциале окисления последнего ($E_{\text{анода}} = 0.9 \text{ В}$, см. Схему 38, стадии А→А'→Г) в среде MeCN-H₂O. Как результат, на примере 3-метил-1*H*-пиразол-5-амина (А¹) и 3-циклопропил-1*H*-пиразол-5-амина (А²) были получены роданопродукты Г¹ и Г² (Схема 38 и Таблица 4) с выходом 40 и 50% соответственно. Мы полагаем, что и в этом случае процесс роданирования протекал по классическому *ECE*-механизму (ср. со Схемой 36).

Заметим, что использование неразделенной ячейки приводило к снижению выхода целевых продуктов Γ^1 и Γ^2 на $25 \div 30\%$. Последующая конденсация роданопиразолов с дикетонами по стадии $\Gamma \rightarrow \mathbf{B}$ (Схема 38) протекала довольно гладко, что позволило получить представительный ряд роданоаренов с выходом $60 \div 85\%$ (Таблица 4).

Таблица 4

Конденсация электросинтезированных роданопиразолов с 1,3-дикетонами

| Роданопиразол ^a | № | Дикетон | Продукт ^b | Выход, % ^b |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|  | 1 |  |  | 85 |
| | 2 |  |  | 75 |
| | 3 |  |  | 80 |
| | 4 |  |  | 80 |
| | 5 |  |  | 75 |
| | 6 |  |  | 70 |

| | | | | |
|--|----|--|--|----|
| | 7 | | | 70 |
| | 8 | | | 60 |
| | 9 | | | 80 |
| | 10 | | | 80 |

^a Роданопиразолы Γ^1 (выход 40%) и Γ^2 (выход 50%) получены в условиях ЭКП ($E_{\text{анода}} = 0.9$ В, $Q/Q_T = 3$) смеси NH_4SCN (4 ммоль) и гетарена **A** (1 ммоль) на фоне 0.1 М раствора NaClO_4 в $\text{MeCN-H}_2\text{O}$, используя разделенную ячейку с Pt электродами (см. Схему 38, стадия $\text{A} \rightarrow \text{A}' \rightarrow \Gamma$);

^b Продукты получены путем интенсивного перемешивания роданопиразола Γ (1 ммоль) и дикетона (1 ммоль) в среде $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ (3 мл) и $\text{HCl}_{\text{конц}}$ (0.5 мл) в течение 24 ч (см. Схему 38, Стадия $\Gamma \rightarrow \text{B}$).

^в Выход выделенного и очищенного продукта в расчете на загруженный аминопиразол Γ^1 или Γ^2 .

В целом, подход 4 позволил успешно получить целый ряд 3-роданопиразол[1,5-*a*]пиримидинов, в том числе новые роданиды **B¹²**, **B¹³** и **B¹⁴**, синтез которых через ранее предложенные нами подходы 1 – 3 был неэффективен.

Дальнейший интерес представляло изучение возможности масштабирования процесса анодного С-Н роданирования, равно как и трансформации SCN-группы (см. подразделы 2.1.6 и 2.1.7). Кроме того, мы попытались распространить наработанные подходы к анодному С-Н

роданированию иных субстратов, в том числе тех, что ранее не были изучены в этих процессах (см. подразд. **2.1.8**).

2.1.6. Масштабирование процессов анодного тиоцианирования, модификация материала анода

В серии дальнейших экспериментов была изучена принципиальная возможность масштабирования анодного С-Н роданирования гетаренов. В этих целях в качестве модельного субстрата был выбран пиразол[1,5-*a*]пиримидин **B⁴** (см. Таблицу 1).

В ходе проведенных исследований возможность масштабирования исследуемого процесса была показана при загрузках исходных реагентов ~1 г, вместо обычных ~ 0.15 г (Схема 39).

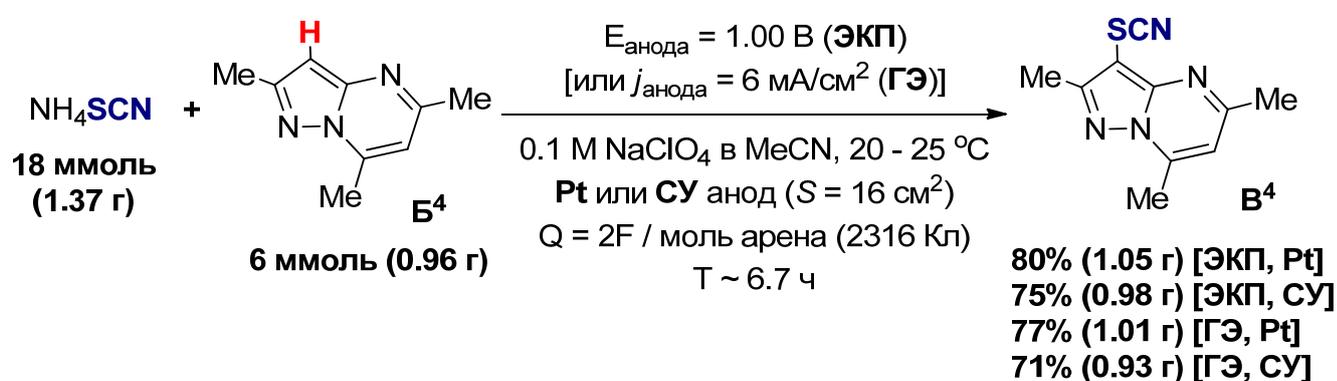


Схема 39. Синтез граммовых количеств продукта **B⁴** в условиях ЭКП (ГЭ) на **Pt** (**СУ**) анодах

(ГЭ – гальваностатический электролиз, СУ – стеклоуглерод)

Установлено, что роданирование гетарена **B⁴** эффективно протекало как в условиях потенциостатического (ЭКП, $E_{\text{анода}} = 1.00 \text{ В}$), так и гальваностатического электролизом (ГЭ, $j_{\text{анода}} = 6 \text{ мА/см}^2$, что соответствует $E_{\text{анода}} \sim 0.80 \div 1.00 \text{ В}$). В результате, выход продукта **B⁴** составил $71 \div 80\%$ при $Q/Q_T = 2$ и полной конверсии субстрата **B⁴**.

Следует особо отметить, что замена **Pt** анода (широко распространен в мировой лабораторной практике и потому удобен для сопоставления тех или иных результатов) на более дешевый и доступный стеклоуглеродный (**СУ**) анод практически не влияет на выход целевого продукта **B⁴**.

2.1.7. Трансформация SCN-группы 3-роданопиразол[1,5-а]пиримидинов в SH-группу [108].

В литературном обзоре (см. подразд. 1.1.3) отмечено, что возможность трансформации SCN-группы открывает путь к широкому ряду серусодержащих органических соединений, в том числе тиолов – класса соединений, обладающего хорошей нуклеофильной способностью (см., например, обзор [125] и выраженной фармакологической активностью (например, противоопухолевой [126]).

С этой точки зрения заслуживает внимания впервые показанная нами [3] принципиальная возможность трансформации SCN-группы синтезированных гетарилроданидов в SH-группу с выходом к бициклическим арилтиолам как ранее не описанным перспективным Nu. Такая трансформация была осуществлена на примере гетарилроданидов **B**⁴, **B**¹² и **B**¹³ (Схема 40).

Проведенные на примере роданида **B**⁴ исследования показали, что при действии ряда восстановителей (LiAlH₄, NaBH₄, Zn в AcOH) или кислот (HClO₄, H₂SO₄) выход тиола **D**⁴ не превышал ~5 – 10 % при почти полной конверсии исходного **B**⁴. Очевидно, в этих условиях основным процессом являлось разложение исходного **B**⁴.

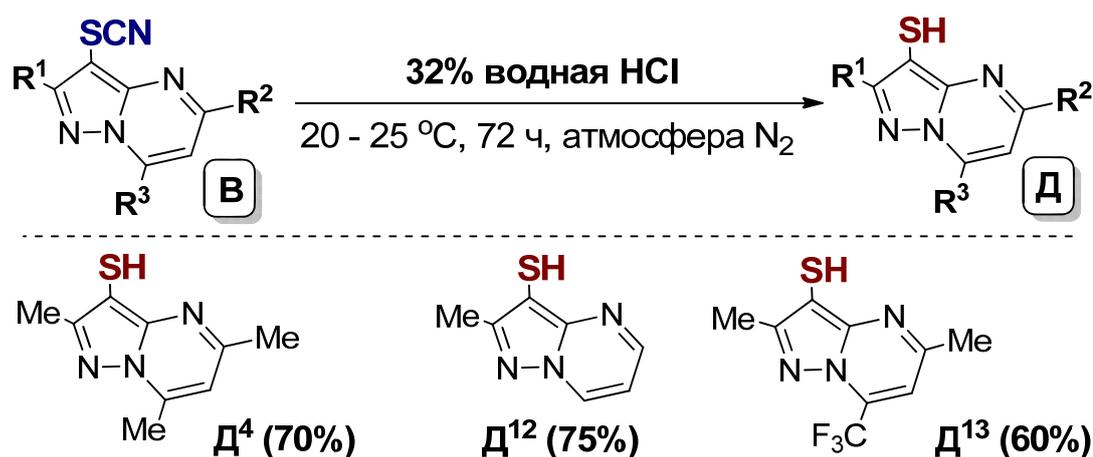


Схема 40. Синтез гетарилтиолов в условиях кислотного гидролиза

Наиболее эффективно трансформация SCN-группы роданида **B**⁴ в SH-группу протекала в условиях солянокислого гидролиза под током азота в инертной атмосфере (Схема 40). В результате, при полной конверсии **B**⁴ единственным

продуктом оказался соответствующий гетарилтиол D^4 с выходом 70%. С выходом 75 и 60% в этих условиях были получены тиолы D^{12} и D^{13} из соответствующих ранее синтезированных (см. Таблицу4) роданидов B^{12} и B^{13} . Заметим, что в эксперименте без продувания током азота продукт D^4 содержал ~10 – 15% примеси соответствующего дисульфида.

2.1.8. Развитие тематики анодного С-Н роданирования с участием иных (гет)аренов.

а. Роданирование дигидроксибензолов

С-Н функционализация дигидроксибензолов, входящих в состав различных природных соединений (кверцетин[127], адреналин[128] и др.), открывает возможность варьирования спектра их прикладного использования, что вызывает к таким процессам особый интерес.

Это побудило нас реализовать анодное роданирование С-Н-связи дигидроксибензолов на примере базовых структур: пирокатехина (E^1) и гидрохинона (E^2) (Схема 41). Согласно данным вольтамперометрии, дигидроксибензолы E^1 и E^2 относятся к легкоокисляемым аренам ($E_p^{ox} = 1.3$ В и 1.1 В, соответственно). Ожидалось, что они будут достаточно реакционноспособны по отношению к электрогенерированному тиоцианогену $(SCN)_2$. И действительно, электросинтез при потенциале окисления роданид-иона (0.7 В) в разделенной ячейке в соответствии со стадией $IV+II \rightarrow III$ (Схема 34) протекал достаточно успешно, причем полная конверсия субстратов была достигнута при двукратном избытке электричества ($Q/Q_T = 2$).

Как результат, из пирокатехина E^1 получен ожидаемый роданид $Ж^1$ с выходом 45% (Схема 41). В случае же гидрохинона E^2 из реакционной массы с выходом 40% выделен оксатиолон $Ж^{2''}$ (продукт внутримолекулярной циклизации целевого роданида $Ж^2$ до имина $Ж^{2'}$ и его последующего гидролиза).

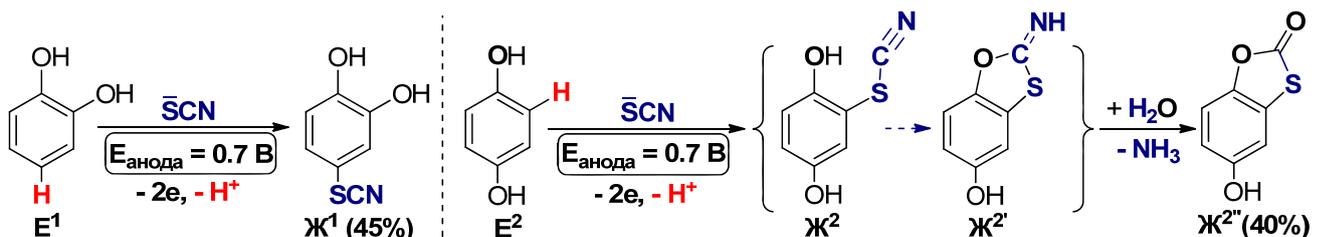


Схема 41. Анодное роданирование *o*- и *p*-дигидроксибензолов.
(разделенная ячейка, остальные условия электролиза – см. подразд. 2.1.2)

Таким образом, нами была **впервые** показана принципиальная возможность анодного С-Н роданирования дигидроксибензолов.

б. Роданирование азопиразолов.

В целях дальнейшего развития методологии анодной С-Н функционализации нами впервые предприняты попытки роданирования С-Н связи азосоединений с ожидаемым выходом к фармакологически активным структурам. Для проверки этой возможности в лаборатории анодным N-N сочетанием аминопиразолов были специально синтезированы азопиразолы [129-132].

Однако 3,3'-азопиразол **3¹** (Схема 42) оказался малореакционным по отношению к электрогенерированному тиоцианогену и выход ранее не описанного роданопродукта **И¹** не превышал 2 – 3 %.

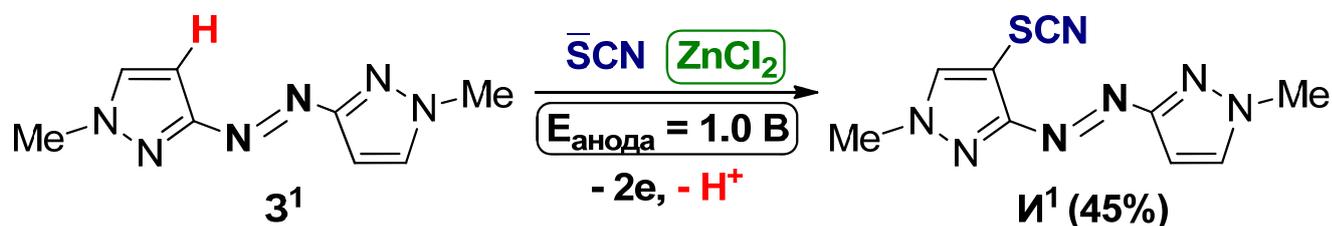


Схема 42. Анодное роданирование 3,3'-азопиразола.

(разделенная ячейка, остальные условия электролиза – см. подразд. 2.1.4)

Для увеличения электрофильности тиоцианогена электролиз провели в присутствии добавок ZnCl_2 (как и в случае малореакционных пиразол[1,5-*a*]пиримидинов, см. подраздел 2.1.4 и Схему 37). Это позволило получить монороданоазопиразол **И¹** уже с выходом 45% ($Q / Q_T = 3$) в **разделенной** ячейке.

Отметим, что при использовании **неразделенной** ячейки выход целевых роданидов **Ж¹**, **Ж²** и **И¹** не превышал $\sim 5 \div 10$ %, вероятно, из-за катодного восстановления исходных веществ и (или) продуктов.

в. N-замещенные анилины

Нами предпринята попытка реализовать электросинтез 4-роданоанилина Л¹ – вещества с известной противогрибковой активностью (Схема 43).

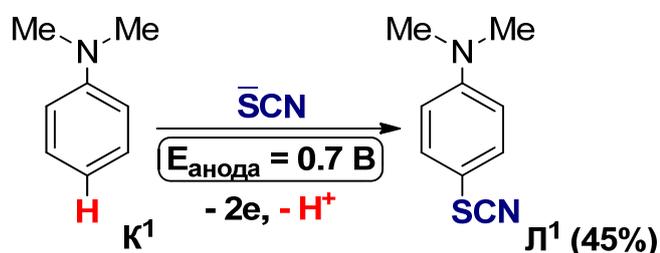


Схема 43. Анодное роданирование *N,N'*-диметиланилина
(условия электролиза – см. подразд 2.1.2)

Ожидалось, что легкоокисляемый ($E_p^{\text{ox}} = 0.75 \text{ В}$) *N,N'*-диметиланилин **К¹** будет наиболее активным в реакции с тиоцианогеном. Однако, из-за близости анодных потенциалов исходного арена **К¹** и роданид-иона ($E_p^{\text{ox}} = 0.70 \text{ В}$) электролиз сопровождался смолообразованием и при $Q/Q_T = 3$ привел лишь к умеренному (45%) выходу целевого роданопродукта.

Таким образом, нами впервые предложена и экспериментально обоснована система взаимодополняющих подходов к синтезу серии 3-роданопиразол[1,5-а]пиримидинов путем электролиза смеси «роданид-ион / гетарен». При этом **Подход 1** (реализуемый через электрогенерацию $(\text{SCN})_2$, см. подразд. 2.1.2) подходит для роданирования С-Н связи высокорекреакционных легкоокисляемых ($E_p^{\text{ox}} < \sim 1.7 \text{ В}$) пиразол[1,5-а]пиримидинов, тогда как **Подход 2** (через электрогенерацию катион-радикала арена, см. подразд. 2.1.3) и **Подход 3** (реализуемый через электрогенерацию $(\text{SCN})_2$ в присутствии ZnCl_2 , см. подразд. 2.1.4) пригодны для С-Н роданирования малореакционных трудноокисляемых ($E_p^{\text{ox}} < \sim 1.7 \text{ В}$) пиразол[1,5-а]пиримидинов. **Подход 4** (реализуемый через анодное С-Н роданирование аминопиразолов, см. подразд. 2.1.5) хорошо дополнил возможности подходов 1 – 3. Кроме того, показанная возможность

масштабирования процесса, равно как и возможность мягкой трансформация SCN-группы в SH-группу, а также пригодность наработанных подходов для роданирования иных аренов и гетаренов заметно расширяет сферу применения исследуемой в настоящей диссертационной работе методологии анодного роданирования C-H связи (гетеро)ароматических систем и делает ее весьма привлекательной для дальнейшего использования и развития.

2.2. ДВОЙНАЯ С-Н (An) ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ (ГЕТ)АРЕНОВ [133].

До сих пор в работе были исследованы исключительно процессы монофункционализации С-Н-связи (гет)аренов. Вместе с тем, с прикладной точки зрения несомненный интерес вызывает малоизученная (в том числе и чисто химическими методами) двойная электроокислительная С-Н функционализация, приводящая к более перспективным полифункциональным гибридным [134] структурам. Известно [11, 107, 133], например, что противогрибковая активность 2,5-диродано-1*H*-пиррола в отношении *Candida albicans* в 65 раз выше, чем в случае 2-родано-1*H*-пиррола. В связи с этим на 1-м этапе (см. подразд. 2.2.1) нами был впервые осуществлен электросинтез диродано-пиррола

2.2.1. «Двойная» функционализация С-Н связи одним и тем же Nu

Первоначально мы реализовали двустадийный электросинтез диродано-пиррола \mathbf{H}^1 (Схема 44).

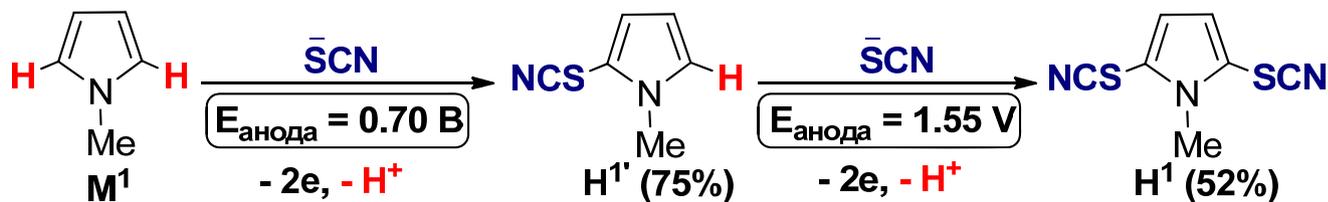


Схема 44. Двустадийный электросинтез 2,5-диродано-1H-пиррола (условия электролиза – см. подразд. 2.1.2 (для стадии $\text{M}^1 \rightarrow \text{H}^{1'}$) и подразд 2.1.3. (для стадии $\text{H}^{1'} \rightarrow \text{H}^1$))

Стадия $\text{M}^1 \rightarrow \text{H}^{1'}$ протекала достаточно эффективно при потенциале окисления роданид-иона (0.7 В, см. подразд. 2.1.2) через электрогенерацию диродана по механизму представленному на Схеме 34. Однако выделенный монороданид $\text{H}^{1'}$ (выход 75%) был малореакционноспособен и с электрогенерированным $(\text{SCN})_2$ практически не взаимодействовал (выход продукта $\text{O}^1 < 3\%$).

Однако, электролиз при потенциале окисления родано-пиррола $\text{H}^{1'}$ ($E_p^{\text{ox}} = 1.55 \text{ V}$) привел к получению продукта H^1 уже с выходом 52% при $Q/Q_T = 3$ (как и в случае малореакционных пиразол[1,5-*a*]пиримидинов, см. подразд. 2.1.3, а также Схему 36). Тем не менее, суммарный (на две стадии) выход продукта H^1 составил лишь 39% и было бы крайне желательно повысить эффективность исследуемого подхода.

В этих целях был проведен электросинтез с добавками ZnCl_2 (как и в случае малореакционных пиразол[1,5-*a*]пиримидинов, см. подразд 2.1.4, а также Схему 37). В таких условиях (Схема 45) процесс удалось реализовать в одну стадию, причем эффективность двойного С-Н роданирования резко возросла и дироданиды H^1 и H^2 были получены уже с выходом 80 – 81%.

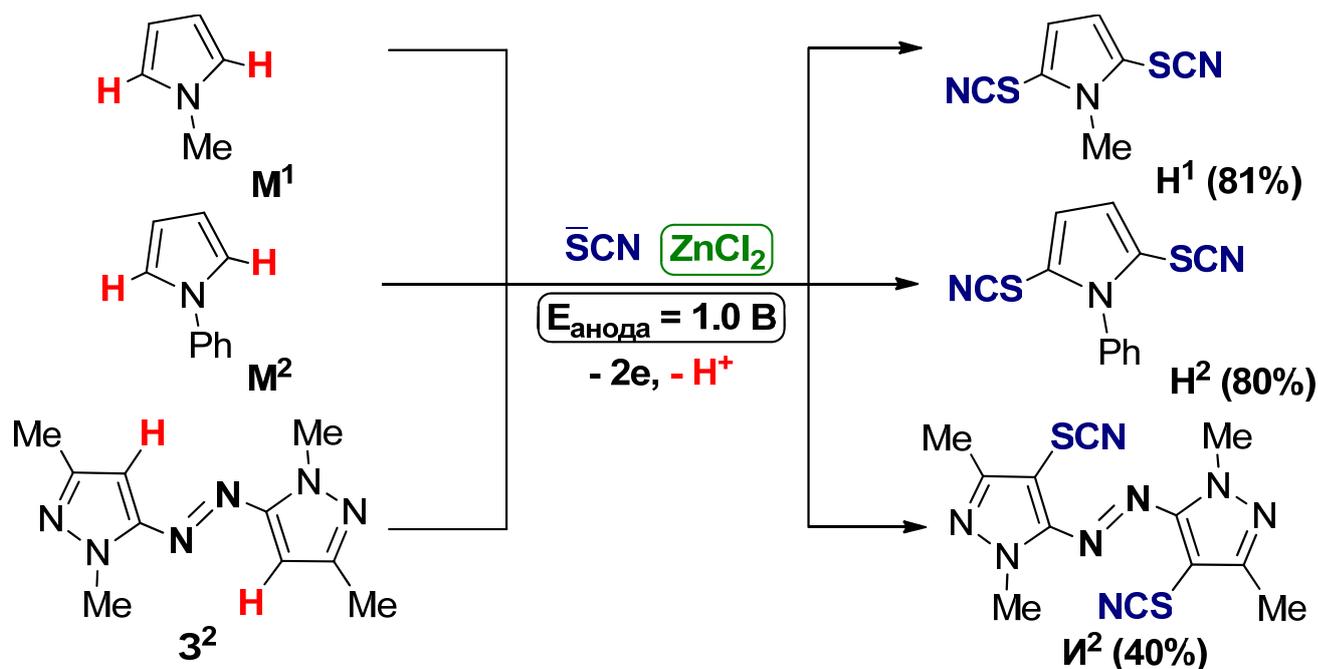


Схема 45. «Двойное» роданирование пирролов и 5,5'-азопиразола (условия электролиза – см. подразд. 2.1.4 (для пирролов M^1 и M^2) и подразд. 2.1.4, разделенная ячейка (для азопиразола Z^2))

В тех же условиях был впервые осуществлен синтез дироданида 5,5'-азопиразола I^2 в разделенной ячейке с 40% выходом (Схема 45). Причем реакционная способность 5,5'-азопиразолов типа Z^2 оказались выше, чем у 3,3'-азопиразолов типа Z^1 . Последние роданировались только по одной С-Н-связи (см. Схему 42).

В развитие этих исследований представлялось заманчивым реализовать «двойную» С-Н функционализацию (гет)аренов фармакофорными **Nu** разной природы (см. подразд. 2.2.2).

2.2.2. «Двойная» функционализация С-Н связи разными Nu

На примере *N*-метилпиррола **M**¹ и *N,N'*-диметиланилина **K**¹ была впервые показана принципиальная возможность двустадийного синтеза ранее не описанных азолилроданопроизводных **O**¹ ÷ **O**⁵ и **П**¹, **П**² (Схемы 46 и 47).

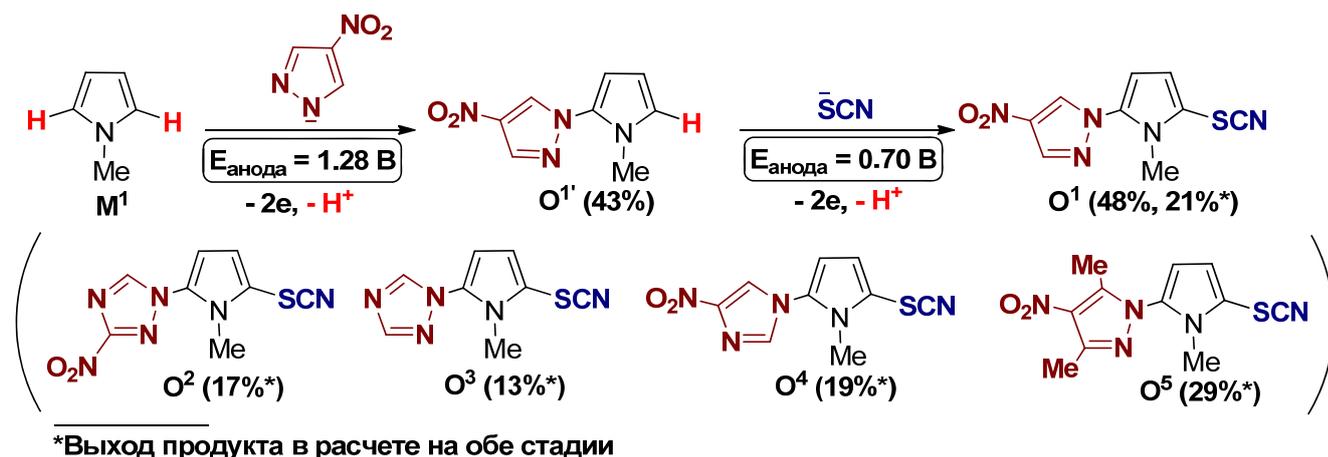


Схема 46. Анодная С-Н бифункционализация пиррола **M**¹ азолат- и роданид-ионами

(условия электролиза – разделенная ячейка; фон 0.1 М NaClO₄ в MeCN-MeOH, азолат-ион:пиррол (2:1), E_{анода} = 1.28 В, Q/Q_T = 1 (для стадии **M**¹ → **O**^{1'}) и см. подразд 2.1.2, Q/Q_T = 2 (для стадии **O**^{1'} → **O**¹))

Во всех случаях анодное С-Н азолирование аренов **M**¹ или **K**¹ проводили при потенциале их окисления (E_{анода} = 1.28 или 0.75 В; Q/Q_T = 1 или 1.5, соответственно) с выделением соответствующих азолиларенов **O**^{1'} или **П**^{1'} и их последующим анодным С-Н роданированием при E_{анода} = 0.70 В (Q/Q_T = 2 или 1.5, соответственно) с выходом к продуктам двойной функционализации типа **O**¹ и **П**¹.

Отметим, что в исследуемых процессах С-Н роданирование более легкоокисляемого азолилпиррола **O**^{1'} (E_p^{ox} = 1.45 В) оказалось гораздо эффективнее роданирования роданопиррола **H**^{1'} (E_p^{ox} = 1.55 В, см. Схему 44), а С-Н азолирование *N,N'*-диметиланилина **K**¹ (Схема 47) протекало строго селективно

по Me-группе (очевидно через катионный интермедиат $K^{1'}$), не затрагивая ароматическое ядро.

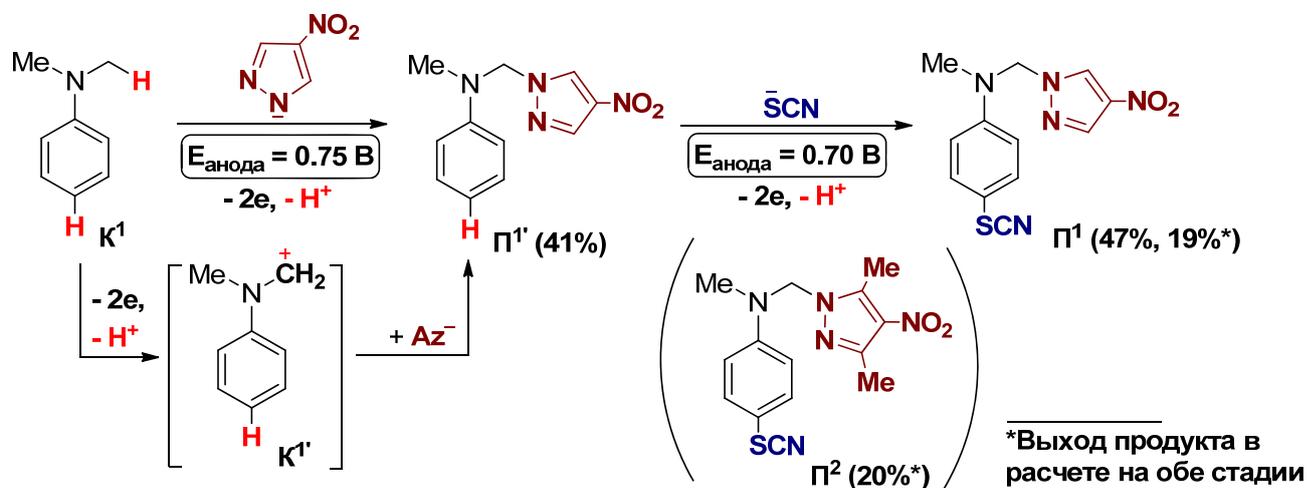


Схема 47. Анодная C-H бифункционализация анилина K^1 азолат- и роданид-ионами

(условия электролиза – разделенная ячейка; фон 0.1 М NaClO_4 в MeCN-MeOH , азолат-ион:анилин (2:1), $E_{\text{анода}} = 0.75 \text{ В}$, $Q/Q_T = 1.5$ (для стадии $K^1 \rightarrow \Pi^1$) и см. подразд. 2.1.2, $Q/Q_T = 1.5$ (для стадии $\Pi^1 \rightarrow \Pi^1$))

Заметим, что попытки реализовать двустадийные процессы в обратной последовательности (сначала – C-H роданирование, затем – C-H азолирование) оказались менее эффективными и суммарный выход бифункциональных роданоазолилпродуктов типа **O** и **П** не превышал $\sim 5 - 10\%$ на две стадии.

*В целом, полученные результаты по электросинтезу дироданидов типа **H** и **И**² и азолилроданидов типа **O** и **П** (Схемы 45 – 47) создают методологическую основу для направленного конструирования гибридных продуктов C-S- и C-N-сочетания.*

На завершающем этапе ряд синтезированных веществ был успешно испытан на биологическую активность (см. разд 2.3).

2.3. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РОДАНО(ГЕТ)АРЕНОВ И ЕЁ СВЯЗЬ СО СТРОЕНИЕМ ВЕЩЕСТВ

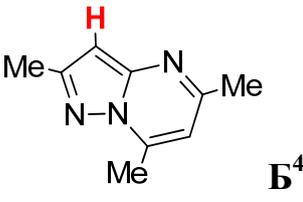
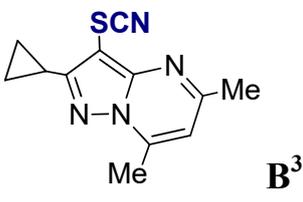
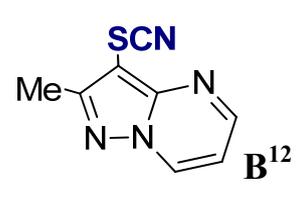
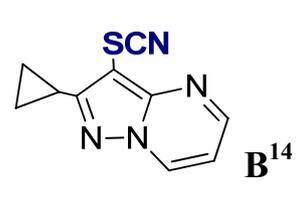
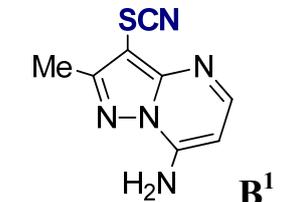
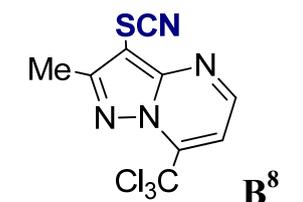
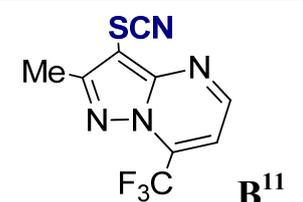
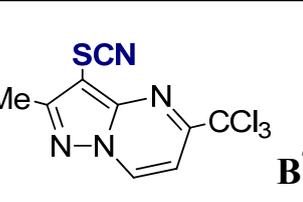
С учетом ранее полученных нами данных для веществ H^1 , H' , O^1 и L^1 (Таблица 5) ожидалось, что синтезированные соединения будут также проявлять активность в отношении как бактериальных, так и грибковых культур.

В этих целях ряд полученных веществ (Таблица 5) испытан методом двойных серийных микроразведений на базе НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе (Россия) в соответствии с рекомендациями Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) и European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [135-140]. В качестве стандартных контрольных штаммов выбраны: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (*S. aureus*), *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* ATCC 44330 (*MRSA*), *Escherichia coli* ATCC 25922 (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (*P.aeruginosa*), *Candida albicans* ATCC 24433 (*C. albicans*) и *Aspergillus niger* ГНЦА 37а (*A. niger*). Эффективность веществ оценивали сопоставлением их минимальных концентраций, подавляющих рост бактерий или грибов (МПК) с МПК стандартных современных антибактериальных (хлорамфеникол, ципрофлоксацин и гентамицина сульфат) и противогрибковых препаратов (амфотерицин Б, флуконазол и итраконазол).

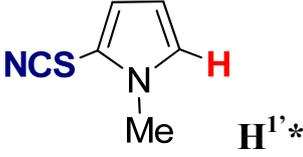
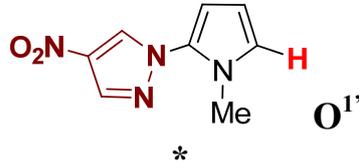
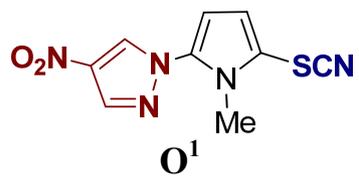
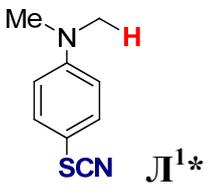
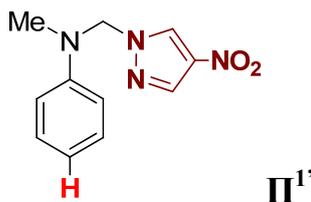
Таблица 5

Биоактивность ряда полученных веществ и стандартных препаратов сравнения

| Вещество | Минимальная подавляющая концентрация (МПК, | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------|----------------|----------------------|--------------------|-----------------|
| | Бактерии | | | | Грибы | |
| | <i>S. aureus</i> | <i>MRSA</i> | <i>E. coli</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>C. albicans</i> | <i>A. niger</i> |
|  <p style="text-align: center;">B⁴</p> | 500 | 500 | 500 | 500 | 31.2 | 0.24 |

| | | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|
|  <p>B⁴</p> | 500 | 500 | 500 | 500 | >500 | >500 |
|  <p>B³</p> | >500 | >500 | >500 | >500 | 31.2 | 62.5 |
|  <p>B¹²</p> | 250 | 125 | 125 | 500 | 500 | 3.9 |
|  <p>B¹⁴</p> | 31.2 | 31.2 | 125 | 500 | 7.8 | 7.8 |
|  <p>B¹</p> | 500 | 500 | 500 | >500 | 62.5 | 15.6 |
|  <p>B⁸</p> | 7.8 | 7.8 | >500 | >500 | 7.8 | 7.8 |
|  <p>B¹¹</p> | 62.5 | 62.5 | 500 | >500 | 31.2 | 15.6 |
|  <p>B⁷</p> | 31.2 | 31.2 | >500 | >500 | 7.8 | 3.9 |

| | | | | | | |
|------------------------------|------|------|------|------|------|------|
| <p>B¹⁰</p> | 62.5 | 125 | 250 | 250 | 62.5 | 0.48 |
| <p>B²</p> | 500 | 500 | 250 | >500 | 250 | 31.2 |
| <p>B¹³</p> | 7.8 | 15.6 | 500 | >500 | 31.2 | 7.8 |
| <p>B⁵</p> | 15.6 | 15.6 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| <p>B⁹</p> | >500 | >500 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| <p>B⁶</p> | >500 | >500 | >500 | >500 | >500 | >500 |
| <p>3¹</p> | 500 | 500 | 500 | >500 | >500 | >500 |
| <p>H¹</p> | 125 | – | 125 | – | 7.8 | 31.2 |

| | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|-----|------|------|
|  H^{1*} | 15.6 | 15.6 | 31.2 | – | 7.8 | 7.8 |
|  O^{1*} | >250 | >250 | >250 | – | 250 | >250 |
|  H^{1*} | 3.9 | 0.48 | 3.9 | – | 0.12 | 0.12 |
|  O^1 | 15.6 | 15.6 | 250 | 500 | 3.9 | 15.6 |
|  J^{1*} | 62.5 | 62.5 | >250 | – | 31.2 | 31.2 |
|  H | 250 | – | >250 | – | >250 | >250 |
|  SCN | 62.5 | – | >250 | – | 1.9 | 0.48 |
| Хлорамфеникол | 3.9 | – | 0.96 | – | – | – |
| Ципрофлоксацин | 0.24 | – | 3.9 | – | – | – |
| Гентамицина сульфат | 0.12 | – | 0.96 | – | – | – |
| Амфотерицин Б | – | – | – | – | 0.48 | 0.96 |
| Флуконазол | – | – | – | – | 0.48 | 125 |
| Итраконазол | – | – | – | – | 0.48 | 0.24 |

*Данные, полученные в предыдущей работе [11]

Установлено, что основная часть роданидов более активна в отношении грибов, нежели бактерий, при этом наибольшая активность наблюдается в отношении *A.niger* у роданопиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **B⁴**, **B¹⁰**, дироданопиррола **H¹** и роданоазолиланилина **П²** (МПК = 0.12 – 0.48 мкг/мл, что превосходит амфотерицин Б и флуконазол и сопоставимо с итраконазолом). Следует отметить, что соединения **B⁴**, **B¹⁰** и **П²** активны только в отношении грибов, тогда как дироданопиррол **H¹** достаточно активен и в отношении бактерий, что может указывать на его токсичность.

Кроме того, на отдельных примерах удалось наглядно продемонстрировать вклад SCN-группы и азольных фрагментов в противогрибковую и антибактериальную активность (рис. 3 – 4). Так, при введении SCN-группы в молекулу арена **B⁴** активность возросла более чем в 2000 раз в отношении *A. niger* и более чем в 16 раз – в отношении *C. albicans* (рис. 3, А). При этом антибактериальная активность вещества не изменилась, что свидетельствует о селективном действии по отношению к грибам и, вероятно, невысокой токсичности. Похожий (но менее выраженный) эффект наблюдается и для азосоединений **З¹** и **И¹** (рис. 3, Б). В случае же пирролов **O^{1'}** и **O¹** (рис. 4, А), а также анилинов **П^{1'}** и **П¹** (рис. 4, Б) наряду с резким ростом противогрибковой активности, весьма заметно возрастает и антибактериальная.

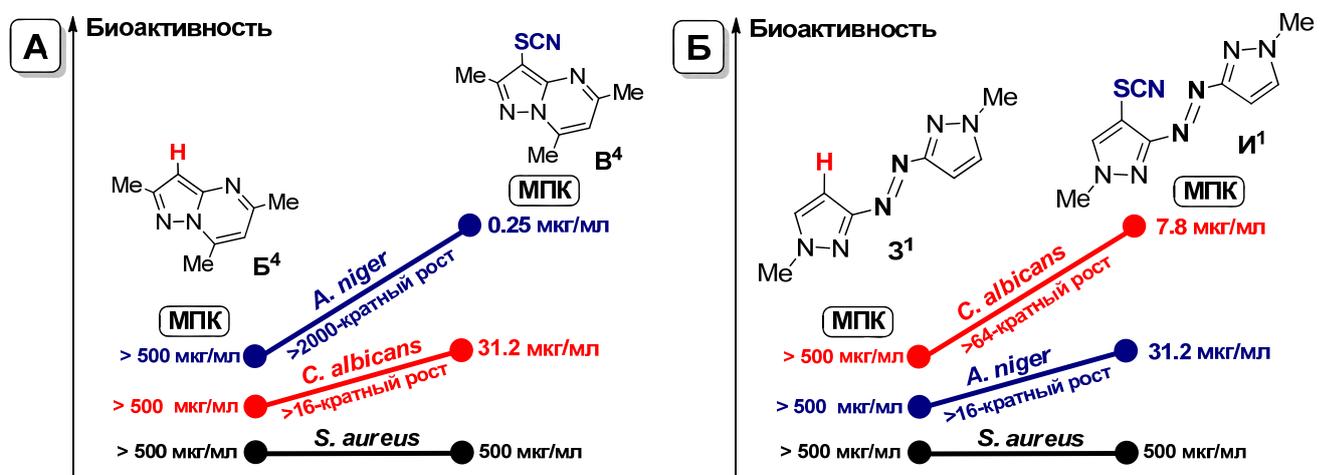


Рис. 3. Сравнение биоактивности гетаренов и их роданидов:

B⁴, **B⁴** (А) и **З¹**, **И¹** (Б)

Что касается влияния азольного структурного фрагмента, то оно зависит, очевидно, от нескольких факторов. Так, например активности пирролов H^1 и O^1 (рис. 3, А) почти не отличаются. Напротив, наличие азола в роданоанилине Π^1 (рис. 4, Б) обеспечивает заметный и селективный рост противогрибковой активности (в 16 – 64 раза), тогда как сам азолиланилин Π^1 неактивен.

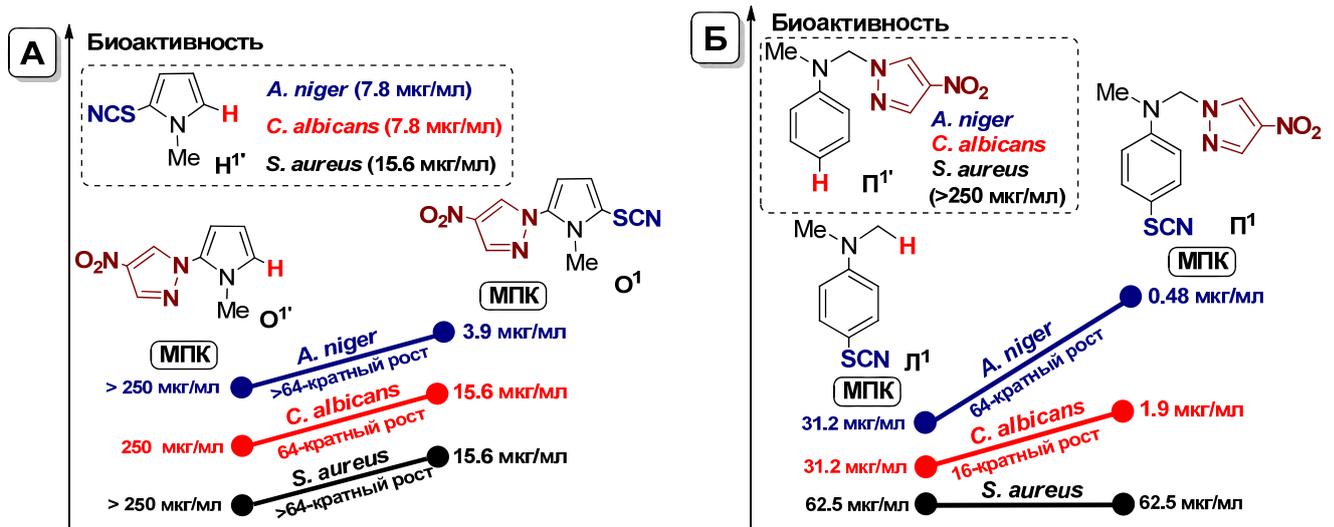


Рис. 4. Сравнение биоактивности соединений H^1 , O^1 , $O^{1'}$ (А) и L^1 , Π^1 , $\Pi^{1'}$ (Б)

В целом, полученные результаты, с одной стороны, создают методологическую базу для направленной сборки моно- и полифункциональных молекул с заданной фармакологической активностью, с другой – представляют очевидный практический интерес ввиду постоянного появления резистентных штаммов к существующим на фармацевтическом рынке противогрибковым и антибактериальным препаратам.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Оборудование. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали в растворе CDCl_3 и $\text{DMSO}-d_6$ на приборах Bruker Avance 300 (300.13 МГц для ^1H и 75.48 МГц для ^{13}C) и Bruker DRX500 (500.13 МГц для ^1H , 125.76 МГц для ^{13}C). Химические сдвиги приведены в м.д. по шкале δ относительно ТМС. Спектры HRMS зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II.

Вольтамперометические (ЦВА) исследования проводили в термостатируемой (25 °С) ячейке ($V = 10$ мл), используя потенциостат P30JM фирмы Elins (скорость развертки - 0.1 В/с). Рабочий электрод - Pt-проволока $\varnothing 1$ мм в обойме из тефлона, электрод сравнения – насыщенный каломельный электрод, отделенный от исследуемого раствора солевым мостиком с раствором фона (0.1 М NaClO_4 в MeCN), противэлектрод – Pt-пластина ($S = 3 \text{ см}^2$).

Электрохимические синтезы проводили, используя тот же потенциостат и электрод сравнения, в токе азота в стеклянной термостатируемой ячейке (60 или 100 мл) без диафрагмы или с диафрагмой из кальки. Электроды – платиновый или стеклоуглеродный анод ($S = 16 \text{ см}^2$) и платиновый катод ($S = 10 \text{ см}^2$). Химические синтезы проводили в термостатируемом стеклянном реакторе объемом 5 мл, снабженном термометром и магнитной мешалкой.

Растворители, реактивы и расходные материалы. MeCN для ВЭЖХ, MeOH, петролейный эфир, этилацетат, CHCl_3 , Et_2O , NH_4SCN , KSCN , NaClO_4 , ZnCl_2 , Na_2SO_4 , HCl (32% водный раствор), дигидроксибензолы **E**¹ и **E**², анилин **K**¹, пирролы **M**¹ и **M**² – коммерчески доступные продукты фирмы «Acros Organics». Пиразол[1,5-*a*]пиримидины **B**⁵ и **B**⁶ были предоставлены фирмой (Crea-Chim). Аминопиразолы **A**¹ и **A**² и пиразол[1,5-*a*]пиримидины **B**^{1÷B}⁴ и **B**^{7÷B}¹¹, а также азолат-анионы были получены с использованием методов, описанных в литературе [109, 111-115, 141-142]. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках фирмы Merck (детектор – ультрафиолетовый свет). Колоночную хроматографию проводили с использованием силикагеля 0.035–0.070 мм, 60 Å фирмы «Acros Organics»

К разделу 2.1.

Подраздел 2.1.2 (Таблица 1, опыты 1÷11). В ячейку (60 мл), оснащенную Pt-электродами помещали 50 мл 0.1 М раствора NaClO_4 в MeCN , содержащего пиразол[1,5-*a*]пиримидин $\mathbf{B}^1 \div \mathbf{B}^{11}$ (0.15 ÷ 0.28 г, 1 ммоль) и NH_4SCN (0.23 г, 3 ммоль). Электролиз проводили при интенсивном перемешивании при потенциале 0.70 В, пропуская 2, 4, 6 F ($Q = 193, 386$ или 576 Кл, соответственно) электричества (из расчета 1F / моль NH_4SCN). Мониторинг конверсии субстратов $\mathbf{B}^1 \div \mathbf{B}^{11}$ проводили с помощью ТСХ. После окончания реакции растворитель отгоняли под вакуумом, добавляли воду (15 мл) и экстрагировали EtOAc (5 x 20 мл). Экстракты объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc с увеличением объемной доли последнего от 5 % до 100 %) приводила к чистым тиоцианатам $\mathbf{B}^1 \div \mathbf{B}^5$ или непрореагировавшим субстратам $\mathbf{B}^6 \div \mathbf{B}^{11}$.

Подраздел 2.1.3 (Таблица 2, опыты 1÷6). В ячейку с фоновым электролитом (см. выше) помещали пиразол[1,5-*a*]пиримидин $\mathbf{B}^6 \div \mathbf{B}^{11}$ (0.20 ÷ 0.28 г, 1 ммоль) и NH_4SCN (0.30 г, 4 ммоль). Электролиз проводили при интенсивном перемешивании при потенциале окисления арена $\sim 1.7 \div 1.9$ В (см. Таблицу 2, колонку 3), пропуская 6 F ($Q = 576$ Кл) электричества (из расчета 2F / моль арена) до полной конверсии субстрата $\mathbf{B}^6 \div \mathbf{B}^{11}$ (мониторинг по ТСХ). Выделение и очистку продуктов $\mathbf{B}^6 \div \mathbf{B}^{11}$ проводили как описано выше для подразд. 2.1.2.

Подраздел 2.1.4 (Таблица 3, опыты 1÷6). В ячейку с фоновым электролитом (см. выше) помещали пиразол[1,5-*a*]пиримидин $\mathbf{B}^6 \div \mathbf{B}^{11}$ (0.20 ÷ 0.28 г, 1 ммоль), KSCN (0.39 г, 4 ммоль) и ZnCl_2 (0.27 г, 2 ммоль). Электролиз проводили при интенсивном перемешивании при потенциале 1.0 В, пропуская 6 F ($Q = 576$ Кл) электричества (из расчета 1F / моль KSCN) до полной конверсии субстрата $\mathbf{B}^6 \div \mathbf{B}^{11}$ (мониторинг по ТСХ). Выделение и очистку продуктов $\mathbf{B}^6 \div \mathbf{B}^{11}$ проводили как описано выше для подразд. 2.1.2.

Подраздел 2.1.5 (Схема 38, Таблица 4, опыты 1÷10). Стадия 1. В анодное пространство разделенной ячейки, оснащенной Pt электродами помещали 42 мл

0.1M раствора NaClO_4 в $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (20:1), затем добавляли азол \mathbf{A}^1 или \mathbf{A}^2 (0.10 ÷ 0.12 г, 1 ммоль) и NH_4SCN (0.30 г, 4 ммоль). Катодит содержал 8 мл фонового электролита. Электролиз проводили при интенсивном перемешивании при потенциале 0.9 В, пропуская 6 F ($Q = 576$ Кл) электричества (из расчета 2F / моль азола) до полной конверсии субстрата $\mathbf{A}^1 \div \mathbf{A}^2$ (мониторинг по ТСХ). Выделение продуктов $\mathbf{\Gamma}^1 \div \mathbf{\Gamma}^2$ проводили как описано выше. Очистку проводили путем переосаждения из смеси CHCl_3 – петролейный эфир.

Стадия 2. Роданопиразолы $\mathbf{\Gamma}^1 \div \mathbf{\Gamma}^2$ (0.16 ÷ 0.18 г, 1 ммоль) и соответствующего diketона (1 ммоль) растворяли в смеси 3 мл $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ (2:1) и HCl (0.5 мл). После интенсивного перемешивания в течение 24 ч к раствору добавляли NaHCO_3 до $\text{pH} \sim 7$. Последующее выделение и очистку продуктов $\mathbf{B}^3 \div \mathbf{B}^6$, \mathbf{B}^8 , \mathbf{B}^9 , $\mathbf{B}^{11} \div \mathbf{B}^{14}$ проводили как описано выше для подразд. 2.1.2.

Подраздел 2.1.6 (Схема 39). Электролиз проводили в стеклянной термостатируемой (20 - 25 °C) ячейке ($V = 100$ мл), оснащенной коаксиально расположенными Pt или стеклоуглеродным анодом ($S_{\text{анода}} = 16 \text{ см}^2$) и Pt катодом ($S_{\text{катада}} = 10 \text{ см}^2$), при интенсивном перемешивании в токе азота при потенциале 1.00 В отн. нас. к. э. или при постоянном токе 96 мА. Арен \mathbf{B}^4 (6 ммоль, 0.96 г) и NH_4SCN (18 ммоль, 1.37 г) растворяли в 0.1 М раствора NaClO_4 в MeCN (80 мл). После пропускания 4 F ($Q = 2316$ С) электричества (из расчета 1 F / моль NH_4SCN), электролиз был остановлен. После окончания реакции растворитель отгоняли под вакуумом, добавляли воды (40 мл) и экстрагировали EtOAc (5 x 40 мл). Экстракты объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Последующее переосаждение из толуола/петролейным эфиром приводила к чистому продукту \mathbf{B}^4 (выход 71 – 80 %, 0.93 – 1.05 г).

Подраздел 2.1.7 (Схема 40). Арилроданиды \mathbf{B}^4 , \mathbf{B}^{12} , \mathbf{B}^{13} (1.14 – 1.60 г, 6 ммоль) растворяли в 30 мл 32% водном раствора HCl и перемешивали в атмосфере азота. После окончания реакции (72 ч, контроль по ТСХ) смесь отгоняли под вакуумом до ~ 5 мл. Затем добавляли NaHCO_3 до нейтральной

реакции, pH ~ 7. Выпавший осадок (содержащий целевые тиолы D^4 , D^{12} , D^{13}) фильтровали, промывали водой (3 x 5 мл) и сушили на воздухе.

Подраздел 2.1.8. Схема 41. В анодное пространство разделенной ячейки ($V = 60$ мл), оснащенную Pt-электродами ($S_{\text{анод}} = 16 \text{ см}^2$, $S_{\text{катод}} = 10 \text{ см}^2$) помещали 42 мл 0.1M раствора NaClO_4 в MeCN, содержащего NH_4SCN (0.23 г, 3 ммоль) и дигидроксibenзол $E^1 \div E^2$ (0.11 г, 1 ммоль), в катодное пространство – 8 мл электролита фона. Электролиз, выделение и очистку продуктов Z^1 и $Z^{2''}$ проводили согласно методике к подразделу 2.1.2.

Схема 42. В анодное пространство разделенной ячейки ($V = 60$ мл), оснащенную Pt-электродами ($S_{\text{анод}} = 16 \text{ см}^2$, $S_{\text{катод}} = 10 \text{ см}^2$) помещали 42 мл 0.1M раствора NaClO_4 в MeCN, содержащего KSCN (0.39 г, 4 ммоль), ZnCl_2 (0.27 г, 2 ммоль) и азопиразол Z^1 (0.19 г, 1 ммоль), в катодное пространство – 8 мл электролита фона. Электролиз, выделение и очистку целевого продукта I^1 проводили согласно методике к подразделу 2.1.4.

Схема 43. Электророданирование анилина K^1 , выделение и очистку целевого продукта L^1 проводили согласно методике к подразделу 2.1.2.

2-Метил-3-тиоцианатопиразол[1,5-а]пиримидин-7-амин (B^1): порошок желтоватого цвета, т. пл. > 180 °C (разложение). ^1H ЯМР (300.1 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д.: 2.52 (сливается с DMSO, с, 3H, 2- CH_3), 6.26 (д, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 5.4$ Гц, C^6H), 8.11 (уш. с, 2H, 7- NH_2), 8.20 (д, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 5.4$ Гц, C^5H). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д.: 12.5 (2- CH_3), 62.0 (C^3), 90.5 (C^6), 112.0 (3-SCN), 148.4, 150.2, 151.5, 156.2 (C^2 , C^{3a} , C^5 , C^7). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_5\text{S}]^+$: 206.0495. Найдено 206.0498.

2,5-Диметил-3-тиоцианатопиразол[1,5-а]пиримидин-7-амин (B^2): порошок желтоватого цвета, т. пл. > 270 °C (разложение). ^1H ЯМР (300.1 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д.: 2.42 (с, 3H, 2- CH_3), 2.49 (с, 3H, 5- CH_3), 6.11 (с, 1H, C^6H), 7.96 (уш. с, 2H, 7- NH_2). ^{13}C ЯМР (150.9 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д.: 13.08 (2- CH_3), 24.57 (5- CH_3), 80.39 (C^3), 90.48 (C^6), 112.59 (3-SCN), 148.45, 150.08, 156.66, 161.33 (C^2 , C^{3a} , C^5 , C^7).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[M + H]^+$. Рассчитано для $[C_9H_{10}N_5S]^+$: 220.0651. Найдено 220.0650.

2-Циклопропил-5,7-диметил-3-тиоцианатопиразол[1,5-а]пиримидин (B³):

порошок желтоватого цвета, т. пл. 143 – 146 °С. ¹H ЯМР (300.1 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 0.5 - 1.5 (м, 4H, 2-Pr^c, C^{2'}H₂, C^{3'}H₂), 1.95 - 2.45 (м, 1H, 2-Pr^c, C^{1'}H), 2.66 (с, 6H, 5-CH₃, 7-CH₃), 6.66 (с, 1H, C⁶H). ¹³C ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 8.3 (2-Pr^c, C^{1'}), 9.2 (2-Pr^c, C^{2'}, C^{3'}), 16.7 (7-CH₃), 24.8 (5-CH₃), 83.7 (C³), 109.8 (C⁶), 111.5 (3-SCN), 146.3, 149.8, 161.5, 162.5 (C², C^{3a}, C⁵, C⁷). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[M + H]^+$. Рассчитано для $[C_{12}H_{12}N_4S]^+$: 245.0855. Найдено 245.0854.

2,5,7-Триметил-3-тиоцианатопиразол[1,5-а]пиримидин (B⁴): белый порошок, т.

пл. 143 - 144 °С. ¹H ЯМР (300.1 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 2.62 (с, 3H, 5-CH₃), 2.63 (с, 3H, 2-CH₃), 2.72 (с, 3H, 7-CH₃); 6.69 (с, 1H, C⁶H). ¹³C ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 13.0 (2-CH₃), 16.8 (7-CH₃), 24.9 (5-CH₃), 84.1 (C³), 110.1 (C⁶), 111.2 (3-SCN), 146.3, 149.7, 157.9, 161.9 (C², C^{3a}, C⁵, C⁷). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[M + Na]^+$. Рассчитано для $[C_{10}H_{10}N_4NaS]^+$: 241.0518. Найдено 241.0519.

5-Циклопропил-2-метил-3-тиоцианато-7-(трифторметил)пиразол[1,5-

а]пиримидин (B⁵): желтый порошок, возгоняется при 130 - 133 °С. ¹H ЯМР (300.1 МГц, DMSO-d₆) δ , м.д.: 1.20-1.35 (м, 4H, 5-Pr^c, C^{2'}H₂, C^{3'}H₂), 2.14-2.19 (м, 1H, 5-Pr^c, C^{1'}H), 2.56 (с, 3H, 2-CH₃), 7.79 (с, 1H, C⁶H). ¹³C ЯМР (125.8 МГц, DMSO-d₆) δ , м.д.: 12.67 (5-Pr^c, C^{1'}), 12.96 (5-Pr^c, C^{2'}, C^{3'}), 17.89 (2-CH₃), 85.66 (C³), 108.11 (кв, ³J_{C,F} = 3.9 Гц, C⁶), 111.25 (3-SCN), 115.95 (кв, ¹J_{C,F} = 274.6 Гц, 7-CF₃), 131.98 (кв, ²J_{C,F} = 37.1 Гц, C⁷), 149.64, 157.86, 168.06 (C², C^{3a}, C⁵). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[M + H]^+$. Рассчитано для $[C_{12}H_{10}F_3N_4S]^+$: 299.0573. Найдено 299.0563.

2-Метил-3-тиоцианато-5-(тиофен-2-ил)-7-(трифторметил)пиразол[1,5-

а]пиримидин (B⁶): желтый порошок, т. пл. 182 – 185 °С. ¹H ЯМР (300.1 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 2.70 (с, 3H, 2-CH₃), 7.22 (дд, 1H, ³J_{H,H} = 5.1 Hz, ³J_{H,H} = 3.7 Гц, 5-тиофенил, C⁴H), 7.56 (с, 1H, C⁶H), 7.66 (дд, 1H, ³J_{H,H} = 5.1 Гц, ⁴J_{H,H} = 1.1 Гц, 5-тиофен-2'-ил, C⁵H), 7.85 (дд, 1H, ³J_{H,H} = 3.7 Гц, ⁴J_{H,H} = 1.1 Гц, 5-тиофен-2'-ил, C^{3'}H). ¹³C ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 13.2 (2-CH₃), 87.6 (C³), 104.0 (кв, ³J_{C,F} =

4.1 Гц, C⁶H), 110.4 (3-SCN), 117.3 (кв, ¹J_{C,F} = 275.1 Гц, 7-CF₃), 129.0, 129.9, 133.0 (5-тиофен-2'-ил, C^{3'}, C^{4'}, C^{5'}), 134.1 (кв, ²J_{C,F} = 37.8 Гц, C⁷), 141.2 (5-тиофен-2'-ил, C^{2'}), 150.2, 153.4, 159.8 (C², C^{3a}, C⁵). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) *m/z* [M + H]⁺. Рассчитано для [C₁₃H₈F₃N₄S₂]⁺: 341.0137. Найдено 341.0138.

2-Метил-5-(трихлорметил)пиразол[1,5-а]пиримидин-3-ил тиоцианат (B⁷): желтый порошок, т. пл. 102 – 105 °С. ¹H ЯМР (300.1 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.71 (с, 3H, 2-CH₃), 7.58 (d, 1H, ³J_{H,H} = 7.4 Гц, C^{6'}H), 8.76 (с, 1H, C⁷H). ¹³C ЯМР (125.8 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 13.10 (2-CH₃), 88.69 (C³), 94.42 (5-CCl₃), 105.94 (кв, C⁶), 110.0 (3-SCN), 136.65 (C⁷), 146.90, 158.85, 160.39 (C², C^{3a}, C⁵). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) *m/z* [M + H]⁺. Рассчитано для [C₉H₆³⁵Cl₃N₄S]⁺: 306.9373. Найдено 306.09376.

2-Метил-7-(трихлорметил)пиразол[1,5-а]пиримидин-3-ил тиоцианат (B⁸): желтый порошок, т. пл. 112 – 115 °С. ¹H ЯМР (300.1 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.76 (с, 3H, 2-CH₃), 7.66 (д, 1H, ³J_{H,H} = 4.3 Гц, C^{6'}H), 8.83 (с, 1H, ³J_{H,H} = 4.3 Гц, C⁵H). ¹³C ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 13.3 (2-CH₃), 88.2 (C³), 88.4 (7-CCl₃), 106.3 (C⁶H), 110.1 (3-SCN), 143.7 (C⁷), 151.0, 151.2, 158.2 (C², C^{3a}, C⁵). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) *m/z* [M + H]⁺. Рассчитано для [C₉H₆³⁵Cl₃N₄S]⁺: 306.9373. Найдено 306.9374.

2-Метил-5-фенил-3-тиоцианато-7-(трифторметил)пиразол[1,5-а]пиримидин (B⁹): желтые кристаллы, т. пл. 155 – 157 °С. ¹H ЯМР (300.1 МГц, DMSO-d₆) δ, м.д.: 2.63 (с, 3H, 2-CH₃), 7.55 - 7.72 (м, 3H, 5-Ph, C^{2'}H, C^{4'}H, C^{6'}H), 8.28 (с, 1H, C⁶H), 8.32 – 8.53 (м, 2H, 5-Ph, C^{3'}H, C^{5'}H). ¹³C ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 12.7 (2-CH₃), 91.9 (C³), 106.1 (кв, ³J_{C,F} = 4.1 Гц, C⁶H), 111.2 (3-SCN), 117.4 (кв, ¹J_{C,F} = 274.9 Hz, 7-CF₃), 127.9 (5-Ph, C^{2'}, C^{6'}), 129.2 (5-Ph, C^{3'}, C^{5'}), 132.0 (5-Ph, C^{4'}), 132.9 (кв, ²J_{C,F} 37.4 Гц, C⁷), 134.9 (5-Ph, C^{1'}), 149.5, 158.0, 158.5 (C², C^{3a}, C⁵). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) *m/z* [M + H]⁺. Рассчитано для [C₁₅H₁₀F₃N₄S]⁺: 335.0573. Найдено 335.0568.

2-Метил-5-(трифторметил)пиразол[1,5-а]пиримидин-3-ил тиоцианат (B¹⁰): желтое вязкое масло. ¹H ЯМР (300.1 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.73 (с, 3H, 2-CH₃), 7.29 (д, 1H, ³J_{H,H} = 7.1 Гц, C^{6'}H), 8.87 (д, 1H, ³J_{H,H} = 7.1 Гц, C⁷H). ¹³C ЯМР (75.5 МГц,

CDCl_3) δ , м.д.: 13.1 (2- CH_3), 88.7 (C^3), 105.3 (кв, $^3J_{\text{C,F}} = 2.1$ Гц, C^6), 109.8 (3-SCN), 114.7 (кв, $^1J_{\text{C,F}} = 275.8$ Гц, 5- CF_3), 137.4 (C^7), 148.1 (C^2), 148.4 (кв, $^2J_{\text{C,F}} = 37.5$ Гц, C^5), 160.8 (C^{3a}). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_4\text{S}]^+$: 259.0260. Найдено 259.0265.

2-Метил-7-(трифторметил)пиразол[1,5-а]пиримидин-3-ил тиоцианат (B^{11}): желтоватый порошок, т. пл. 140 – 142 °С. ^1H ЯМР (300.1 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 2.74 (с, 3H, 2- CH_3), 7.33 (д, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 4.2$ Гц, C^6H), 8.82 (д, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 4.2$ Гц, C^5H). ^{13}C ЯМР (125.8 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 13.10 (2- CH_3), 88.78 (C^3), 107.16 (кв, $^3J_{\text{C,F}} = 4.0$ Гц, C^6), 109.75 (3-SCN), 115.60 (кв, $^1J_{\text{C,F}} = 275.1$ Гц, 7- CF_3), 134.47 (кв, $^2J_{\text{C,F}} = 38.3$ Гц, C^7), 150.24 (C^{3a}), 150.93 (C^5), 159.71 (C^2). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_4\text{S}]^+$: 259.0260. Найдено 259.0257.

5-Амино-3-метил-1H-пиразол-4-ил тиоцианат (Γ^1): белый порошок, т. пл. 120 – 122 °С. ^1H ЯМР (300.1 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 2.17 (с, 3H, 3- CH_3), 3.58 (с, 2H, 5- NH_2). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д.: 13.71 (3- CH_3), 70.43 (C^4), 103.74 (4-SCN), 119.98 (C^3), 123.02 (C^5). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_4\text{S}]^+$: 155.0386. Найдено 155.0393.

5-Амино-3-циклопропил-1H-пиразол-4-ил тиоцианат (Γ^2): густое масло коричневого цвета. ^1H ЯМР (300.1 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 0.8 - 1.5 (м, 4H, 2- Pr^c , C^2H_2 , C^3H_2), 1.9 - 2.3 (м, 1H, 2- Pr^c , C^1H), 4.1 – 5.2 (с, 2H, 5- NH_2). ^{13}C ЯМР (150.9 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 7.5 (2- Pr^c , C^1), 8.2, 8.6 (2- Pr^c , C^2 , C^3), 62.3 (C^4), 111.4 (3-SCN), 149.4 (C^3), 154.1 (C^5). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{S}]^+$: 181.0542. Найдено 181.0542.

2-Метилпиразол[1,5-а]пиримидин-3-ил тиоцианат (B^{12}): белые кристаллы, т. пл. 124 – 126 °С. ^1H ЯМР (300.1 МГц, CDCl_3) δ , м.д., $J/\text{Гц}$: 2.65 (с, 3H, 2- CH_3), 6.98 - 6.99 (дд, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 4.4$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 5.5$ Гц, C^6H), 8.63 – 8.74 (м, 1H, C^5H , C^7H). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 12.97 (2- CH_3), 85.85 (C^3), 109.41 (C^6), 110.58 (3-SCN), 135.75 (C^7), 149.59 (C^2), 151.92 (C^5), 158.91 (C^4). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{S}]^+$: 191.0386. Найдено 191.0391.

2,5-Диметил-7-(трифторметил)пиразол[1,5-а]пиримидин-3-ил тиоцианат (В¹³): порошок желтоватого цвета, т. пл. 124 – 127 °С. ¹Н ЯМР (300.1 МГц, CDCl₃) δ , м.д., *J*/Гц: 2.70 (с, 3H, 2-CH₃), 2.80 (с, 3H, 5-CH₃), 7.18 (с, 1H, C⁶H). ¹³С ЯМР (125.8 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 13.07 (2-CH₃), 25.25 (5-CH₃), 87.06 (C³), 108.33 (C⁶), 110.20 (3-SCN), 117.86, 120.05, 122.23 (7-CF₃), 134.13, 134.43 (C⁷), 150.15 (C⁴), 159.39 (C²), 162.11 (C⁵). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) *m/z* [M + H]⁺. Рассчитано для [C₁₀H₇F₃N₄S]⁺: 273.0416. Найдено 273.0414.

2-Циклопропилпиразол[1,5-а]пиримидин-3-ил тиоцианат (В¹⁴): белый порошок, т. пл. 135 – 138 °С. ¹Н ЯМР (300.1 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 1.13 – 1.24 (м, 4H, 2-Pr^c, C²H₂, C³H₂), 2.30 – 2.42 (м, 1H, 2-Pr^c, C¹H), 6.94 – 6.95 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 6.41 Гц, ³J_{H,H} = 1.83 Гц, C⁶H), 8.58 (d, 1H, ³J_{H,H} = 7.32 Гц, C⁵H), 8.64 (d, 1H, ³J_{H,H} = 3.67 Гц, C⁷H). ¹³С ЯМР (150.9 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 8.91 (2-Pr^c, C¹), 10.43 (2-Pr^c, C², C³), 109.01 (C³), 111.56 (3-SCN), 109.91 (C⁶), 136.38 (C⁷), 150.99 (C⁴), 152.27 (C⁵), 164.56 (C²). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) *m/z* [M + H]⁺. Рассчитано для [C₁₀H₈N₄S]⁺: 217.0542. Найдено 217.0544. (HRMS_RAU-39)

2,5,7-Триметилпиразол[1,5-а]пиримидин-3-тиол (Д⁴): желтоватый порошок, т.пл. 200 – 203 °С (возгоняется). ¹Н ЯМР (300.1 МГц, DMSO-*d*₆) δ , м.д., *J*/Гц: 2.35 (с, 3H, 2-Me), 2.49 (с, 3H, 5-Me, слился с DMSO), 2.64 (с, 3H, 7-Me), 6.88 (с, 1H, 6-H), 7.49 (уш. с, 1H, 2-SH). ¹³С ЯМР (125.8 МГц, DMSO-*d*₆) δ , м.д.: 12.82 (2-Me), 16.27 (7-Me), 24.22 (5-Me), 91.59 (3-C), 109.13 (6-C), 145.63, 149.42, 157.70, 160.02 (2-C, 3a-C, 5-C, 7-C). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) *m/z* [M + H]⁺. Рассчитано для [C₉H₁₃N₃S]⁺: 194.0746. Найдено 194.0739.

2,5-диметил-7-(трифторметил)пиразол[1,5-а]пиримидин-3-тиол (Д¹²): желтоватое твердое вещество, т.пл. 189 – 191 °С. ¹Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl₃) δ , м.д., *J*/Гц: 2.49 (с, 3H, 2-Me), 2.65 (с, 3H, 5-Me), 6.22 (с, 1H, 2-SH), 7.02 (с, 1H, 6-H). ¹³С ЯМР (125.8 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 13.03 (2-Me), 25.06 (5-Me), 91.19 (C³), 107.49 (C⁶H), 118.05, 120.23 (7-CF₃), 133.55-85 (C⁷), 150.47 (C^{3a}), 160.40-48 (C⁶), 166.71 (C²). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) *m/z* [M + H]⁺. Рассчитано для [C₉H₈F₃N₃S]⁺: 248.0464. Найдено 248.0472.

2-Метилпиразол[1,5-а]пиримидин-3-тиол (Д¹³): порошок желтоватого цвета, т.пл. 190 – 192 °С. ¹Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl₃) δ , м.д., $J/\text{Гц}$: 2.64 (с, 3Н, 2-Ме), 6.45 (с, 1Н, 2-SH), 6.65 (dd, 1Н, 6-Н), 8.29 (dd, 1Н, 5-Н), 8.42 (dd, 1Н, 7-Н). ¹³С ЯМР (125.8 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 12.75 (2-Ме), 93.21 (C³), 108.33 (C⁶Н), 135.32 (C⁷Н), 150.61 (C⁵), 149.64 (C²), 159.35 (C^{3a}). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z [M + H]⁺. Рассчитано для [C₇H₇N₃S]⁺: 166.0433. Найдено 166.0435.

3,4-Дигидроксифенил тиоцианат (Ж¹): порошок желтого цвета, т. пл. 138 – 140 °С. ¹Н ЯМР (300.1 МГц, CDCl₃) δ , м.д., $J/\text{Гц}$: 6.79 (д, 1Н, ³J_{Н,Н} = 8.80 Гц, C⁵Н), 6.84 (дд, 1Н, ³J_{Н,Н} = 8.80 Гц, ⁴J_{Н,Н} = 2.20 Гц, C⁶Н), 7.02 (д, 1Н, ⁴J_{Н,Н} = 2.20 Гц, C²Н), 8.30 (с, 2Н, ОН). ¹³С ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 111.99 (1-SCN), 116.61 (C²Н), 118.95 (C⁵Н), 120.54 (C¹), 124.42 (C⁶Н), 146.04 (C³), 147.23 (C⁴). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z [M + H]⁺. Рассчитано для [C₇H₅NO₂SNa]⁺: 189.9933. Найдено 189.9937.

5-Гидрокси-1,3-бензоксатиол-2-он (Ж^{2''}): порошок коричневого цвета, т. пл. 141 – 143 °С. ¹Н ЯМР (300.1 МГц, DMSO-*d*6) δ , м.д., $J/\text{Гц}$: 6.60 (дд, 1Н, ³J_{Н,Н} = 8.79 Гц, ⁴J_{Н,Н} = 2.20 Гц, C⁶Н), 6.88 (д, 1Н, ⁴J_{Н,Н} = 2.20 Гц, C⁴Н), 7.00 (д, 1Н, ³J_{Н,Н} = 8.79 Гц, C⁶Н), 9.48 (с, 1Н, ОН). ¹³С ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 109.5 (C⁴Н), 112.5 (C⁷Н), 114.6 (C⁶Н), 123.2 (C³), 140.8 (C¹), 154.9 (C⁵), 169.5 (C²). Вычислено для C₇H₄O₃S (%): С, 49.99; Н, 2.40; О, 28.54; S, 19.07. Найдено (%): С, 49.86; Н, 2.53; О, 27.99; S, 19.15.

1-Метил-3-[(Z)-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)дiazенил]-1H-пиразол-4-ил тиоцианат (И¹): желтый порошок, т. пл. 90 – 94 °С. ¹Н ЯМР (300.1 МГц, DMSO-*d*6) δ , м.д., $J/\text{Гц}$: 3.99 (с, 3Н, 1'-CH₃), 4.03 (с, 3Н, 1-CH₃), 6.57 (д, 1Н, ³J_{Н,Н} = 2.20 Гц, C⁴Н), 7.87 (д, 1Н, ³J_{Н,Н} = 2.20 Гц, C⁵Н), 8.13 (с, 1Н, C⁵Н). ¹³С ЯМР (50.3 МГц, DMSO-*d*6) δ , м.д.: 20.20 (с, 6Н, 1-CH₃, 1'-CH₃), 94.90 (C⁴), 120.57 (4-SCN), 132.41 (C⁴Н), 133.60 (C⁵), 161.98 (C⁵Н), 168.66 (C^{3'}), 170.75 (C³). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z [M + H]⁺. Рассчитано для [C₉H₉N₇SNa]⁺: 270.0532. Найдено 270.0532.

N,N-Диметил-4-тиоцианатоанилин (Л¹): бесцветные кристаллы, т. пл. 70 – 72 °С (лит. 71 – 72 [61]). ¹Н ЯМР (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.00 (s, 6Н, CH₃), 6.67(д, 2Н, CH, Ar, J =

8.8), 7.41 (д, 2H, CH, Ar, $J = 9.6$). ^{13}C ЯМР (δ , м.д.): 40.27 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 106.75 (SCN), 112.69 (CS), 113.31 (2CH, Ar), 134.57 (2CH, Ar), 151.86 ($\underline{\text{C}}\text{N}(\text{CH}_3)_2$). Найдено для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$ (%): C, 60.65; H, 5.64; N, 15.71; S, 18.00. Найдено (%): C, 60.98; H, 5.95; N, 15.42.

К разделу 2.2.

Подраздел 2.2.1. Схема 44. Стадия 1. Раствор пиррола M^1 (2 ммоль) and NH_4SCN (8 ммоль) в 50 мл 0.1М раствора NaClO_4 в MeCN помещали в неразделенную ячейку и подвергали электролизу при потенциале 0.70 В. После пропускания 2F ($Q = 386$ Кл) электричества (из расчета 1F / моль NH_4SCN) электролиз прекращали, реакционную смесь упаривали под вакуумом и экстрагировали Et_2O (4×15 мл). Далее поступали согласно методике к подразделу 2.1.2, что приводило к целевому монороданиду H^1 , который использовался на стадии 2.

Стадия 2. Приготовление реакционной смеси, очистка и выделение целевого диродано-пиррола H^1 аналогично Стадии 1, электролиз проводили при потенциале 1.55 В пропуская 6 F ($Q = 576$ C) электричества (из расчета 2F / моль арена).

Схема 45. Приготовление реакционной смеси, очистку и выделение целевых дироданидов H^1 , H^2 и I^2 проводили в условиях, описанных в подразделе 2.2.4 (в случае пирролов M^1 и M^2) или же в подразделе 2.1.8, Схема 42 (в случае азопиразола Z^2).

Подраздел. 2.2.2 (Схемы 46 и 47). Стадия 1. В анодное пространство разделенной ячейки помещали раствор пиррола M^1 или анилина K^1 (2 ммоль) и азолат-иона (4 ммоль) в 42 мл 0.1М раствора NaClO_4 в MeCN-MeOH (4:1), в катодное пространство помещали 8 мл фонового электролита. Электролиз проводили при 30 °C и потенциале анода 1.28 В (пиррол M^1) или 0.75 В (анилин K^1) путем пропускания 2 (пиррол M^1) или 3 F (анилин K^1) электричества (из расчета 2F / моль арена), периодически отключая ток (на ~3-5 сек). Выделение целевых азолиларенов $\text{O}^1 \div \text{O}^5$ и $\text{P}^1 \div \text{P}^2$ проводили как описано выше для подразд. 2.2.1 (Схема 44, Стадия 1). Очистку продуктов $\text{O}^1 \div \text{O}^5$ проводили

колоночной хроматографией согласно подразд. 2.1.2., а $\text{П}^1 \div \text{П}^2$ – переосаждением из смеси толуол-петролейный эфир.

Стадия 2. Роданирование азолиларенов $\text{O}^1 \div \text{O}^5$ и $\text{П}^1 \div \text{П}^2$ проводили в условиях, описанных для подразд. 2.2.1 (Схема 44, Стадия 1), но в анодном пространстве разделенной ячейки (42 мл), пропускаая, соответственно 4 и 3 F электричества. Выделение и очистку целевых азолилроданоаренов $\text{O}^1 \div \text{O}^5$ и $\text{П}^1 \div \text{П}^2$ проводили аналогично процедурам для соответствующих азолиаринов $\text{O}^1 \div \text{O}^5$ $\text{П}^1 \div \text{П}^2$ на стадии 1.

1-метил-1*H*-пиррол-2,5-диил ди(тиоцианат) (H^1): бесцветные кристаллы, т. пл. 117 – 119 °С. ^1H ЯМР (300.1 МГц, CDCl_3) δ , м.д., $J/\text{Гц}$: 3.98 (с, 3H, 1- CH_3), 6.75 (с, 2H, C^3H , C^4H). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 32.86 (N- CH_3), 108.46 (2-SCN, 5-SCN), 113.89 (C^2 , C^5), 120.89 (C^3 , C^4). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. Рассчитано для $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{S}_2\text{Na}]^+$: 217.9817. Найдено 217.9808.

1-фенил-1*H*-пиррол-2,5-диил бис(тиоцианат) (H^2): порошок коричневого цвета, т. пл. 162 – 164 °С. ^1H ЯМР (300.1 МГц, CDCl_3) δ , м.д., $J/\text{Гц}$: 6.92 (с, 2H, C^3H , C^4H), 7.32 – 7.45 (м, 2H, 5-Ph, C^3H , C^5H), 7.62 – 7.7 (м, 3H, 1-Ph, C^2H , C^4H , C^6H). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 109.90 (2-SCN, 5-SCN), 115.80 (C^2 , C^5), 121.33 (C^3 , C^4), 128.95 (1-Ph, C^2 , C^6), 129.92 (1-Ph, C^3 , C^5), 130.60 (1-Ph, C^4), 135.30 (C, Ph). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_3\text{S}_2\text{Na}]^+$: 279.9974. Найдено 279.9969.

(*Z*)-Диазин-1,2-диилбис(1,3-диметил-1*H*-пиразол-5,4-диил)бис(тиоцианат)(Z^2): желтый порошок, т. пл. >200°С (разлагается). ^1H ЯМР (300.1 МГц, CDCl_3) δ , м.д., $J/\text{Гц}$: 2.39 (с, 6H, 3- CH_3 , 3'- CH_3), 4.17 (с, 6H, 1- CH_3 , 1'- CH_3). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ , м.д.: 11.92 (3- CH_3 , 3'- CH_3), 37.15 (1- CH_3 , 1'- CH_3), 88.16 (C^4 , C^4'), 109.53 (C^4 -SCN, C^4' -SCN), 110.79 (C^3 , C^3'), 151.00 (C^5 , C^5'). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_8\text{S}_2]^+$: 333.0699. Найдено 333.0697.

1-(*N*-Метилпиррол-2-ил)-4-нитро-1*H*-пиразол (O^1): желтоватые кристаллы, т. пл. 59 – 61 °С. ^1H ЯМР (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.57 (с, 3H, 2''- CH_3), 6.15 (дд, 1H, 4-CH, пиррол, $J_{4-3} = 3.9$, $J_{4-5} = 2.9$), 6.25 (дд, 1H, 3-CH, пиррол, $J_{3-4} = 3.9$, $J_{3-5} = 1.9$), 6.66

(дд, 1H, 5-CH, пиррол, $J_{5-4} = 2.9$, $J_{5-3} = 1.9$ Hz), 8.27 (с, 1H, 5'-CH, пиразол), 8.32 (с, 1H, 3'-CH, пиразол). Вычислено для $C_8H_8N_4O_2$ (%): C, 50.5; H, 4.15; N, 29.15. Найдено (%): C, 50.23; H, 4.45; N, 28.87.

1-(1-Метилпиррол-2-ил)-3-нитро-1H-1,2,4-триазол (O^{2'}): желтоватые кристаллы, т. пл. 105 – 107 °С. ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 3.60 (с, 3H, 2''-CH₃), 6.20 (дд, 1H, 4-CH, пиррол, $J_{4-3} = 3.9$, $J_{4-5} = 3.1$), 6.37 (дд, 1H, 3-CH, пиррол, $J_{3-4} = 3.9$, $J_{3-5} = 1.9$), 6.74 (дд, 1H, 5-CH, пиррол, $J_{5-4} = 2.9$, $J_{5-3} = 2.0$), 8.34 (с, 1H, 5'-CH, триазол). Вычислено для $C_7H_7N_5O_2$ (%): C, 43.43; H, 3.75; N, 36.26. Найдено (%): C, 43.54; H, 3.97; N, 36.42.

1-(1-Метил-1H-пиррол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол (O^{3'}): желтоватые кристаллы, т. пл. 58 – 60 °С. ¹H ЯМР (300.1 МГц, CDCl₃) δ , м.д., J/Гц: 3.51 (с, 3H, 1-CH₃), 6.18 (dd, 1H, C⁴H), 6.26 (dd, 1H, C³H), 6.69 (dd, 1H, C⁵H), 8.14 (d, 1H, C^{3'}H), 8.27 (d, 1H, C^{5'}H). ¹³C ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ , м.д., J/Гц δ : 33.44 (1-CH₃), 105.29 (C³H), 107.09 (C⁴H), 122.30 (C⁵H), 124.92 (C²), 152.86 (C^{5'}H), 156.32 (C^{3'}H). Масс-спектр (m/z): 148 (M⁺). Вычислено для $C_7H_8N_4$ (%): C, 56.74; H, 5.44; N, 37.81. Найдено (%): C, 56.86; H, 5.37; N, 37.76.

1-(1-Метил-1H-пиррол-2-ил)-4-нитро-1H-имидазол (O^{4'}): желтое вязкое масло. ¹H ЯМР (300.1 МГц, CDCl₃) δ , м.д., J/Гц: 3.49 (с, 3H, 1-CH₃), 6.21 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 2.93 Гц, ³J_{H,H} = 4.20 Гц, C⁴H), 6.30 (dd, 1H, ⁴J_{H,H} = 1.98 Гц, ³J_{H,H} = 4.20 Гц, C³H), 6.72 (dd, 1H, ⁴J_{H,H} = 1.98 Гц, ³J_{H,H} = 2.93 Гц, C⁵H), 7.56 (d, 1H, ⁴J_{H,H} = 1.95 Гц, C²H), 7.88 (d, 1H, ⁴J_{H,H} = 1.95 Гц, C^{5'}H). ¹³C ЯМР (125.8 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 32.93 (1-CH₃); 106.31 (C³H); 107.60 (C⁴H); 122.41 (C⁵H); 121.14 (C^{5'}H); 137.82 (C²H); 123.12 (C²); 236.79 (C^{4'}). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z [M + H]⁺. Рассчитано для $[C_8H_8N_4O_2]^+$: 193.0720. Найдено 193.0718.

3,5-Диметил-1-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-4-нитро-1H-пиразол (O^{5'}): желтоватое вязкое масло. ¹H ЯМР (300.1 МГц, CDCl₃) δ , м.д., J/Гц: 2.53 (с, 3H, 5'-CH₃), 2.61 (с, 3H, 3'-CH₃), 3.41 (с, 3H, 1-CH₃), 6.19-22 (м, 2H, C⁴H, C³H), 6.68-70 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 2.93 Гц, ³J_{H,H} = 3.91 Гц, C⁵H). ¹³C ЯМР (150.9 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 13.20 (5'-CH₃); 14.23 (C³-CH₃); 33.78 (1-CH₃); 106.99 (C^{4'}); 107.72 (C³H); 108.02 (C⁴H); 122.81 (C⁵H); 125.30 (C²); 145.03 (C^{5'}); 147.94 (C^{3'}). Масс-спектр высокого

разрешения (ESI) m/z $[M + H]^+$. Рассчитано для $[C_{10}H_{12}N_4O_2]^+$: 221.1033. Найдено 221.1030.

1-Метил-5-(4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)-1*H*-пиррол-2-ил тиоцианат (O¹):

желтоватый порошок. Т. пл. 115 – 117°C. ¹H ЯМР (300.1 МГц, CDCl₃) δ , м.д., J /Гц: 3.81 (с, 3H, 1-CH₃), 6.44 (d, 1H, ³ $J_{H,H}$ = 2.93 Гц, C³H), 6.82 (d, 1H, ³ $J_{H,H}$ = 2.93 Гц, C⁴H), 8.40 (d, 1H, ⁴ $J_{H,H}$ = 0.95 Гц, C^{3'}H), 8.46 (d, 1H, ⁴ $J_{H,H}$ = 0.95 Гц, C^{5'}H). ¹³C ЯМР (150.9 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 32.60 (1-CH₃); 106.90 (C³H); 108.89 (C⁵); 109.63 (5-SCN); 120.42 (C⁴H); 131.78 (C^{5'}H); 132.90 (C²), 138.16 (C^{4'}), 138.24 (C^{3'}H). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[M + H]^+$. Рассчитано для $[C_9H_7N_5O_2SNa]^+$: 272.0213. Найдено 272.0210.

1-Метил-5-(3-нитро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пиррол-2-ил тиоцианат (O²):

вязкое масло коричневого цвета. ¹H ЯМР (300.1 МГц, DMSO-*d*6) δ , м.д., J /Гц: 3.66 (с, 3H, 1-CH₃), 6.72 (d, 1H, ³ $J_{H,H}$ = 3.66 Гц, C³H), 6.94 (d, 1H, ³ $J_{H,H}$ = 3.66 Гц, C⁴H), 9.30 (с, 1H, C⁵H). ¹³C ЯМР (150.9 МГц, DMSO-*d*6) δ , м.д.: 32.79 (1-CH₃); 108.98 (C³H); 111.34 (5-SCN); 111.92 (C⁵); 120.01 (C⁴H); 129.35 (C²); 150.56 (C^{5'}H), 164.18 (C^{3'}). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[M + H]^+$. Рассчитано для $[C_8H_6N_6O_2SNa]^+$: 273.0165. Найдено 273.0172. (HRMS_RAU-23)

1-Метил-5-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пиррол-2-ил тиоцианат (O³):

масло коричневого цвета. ¹H ЯМР (300.1 МГц, CDCl₃) δ , м.д., J /Гц: 3.68 (с, 3H, 1-CH₃), 6.36 (d, 1H, ³ $J_{H,H}$ = 3.67 Гц, C³H), 6.75 (d, 1H, ³ $J_{H,H}$ = 3.67 Гц, C⁴H), 8.19 (d, 1H, ⁴ $J_{H,H}$ = 1.26 Гц, C^{3'}H), 8.33 (d, 1H, ⁴ $J_{H,H}$ = 1.26 Гц, C^{5'}H). ¹³C ЯМР (150.9 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 32.33 (1-CH₃), 107.29 (C³H), 108.57 (C⁵), 109.85 (5-SCN), 119.30 (C²), 120.40 (C⁴H), 146.22 (C^{5'}H), 154.04 (C^{3'}H). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[M + H]^+$. Рассчитано для $[C_8H_7N_5S]^+$: 206.0495. Найдено 206.0496.

1-Метил-5-(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)-1*H*-пиррол-2-ил тиоцианат (O⁴):

масло коричневого цвета. ¹H ЯМР (300.1 МГц, CDCl₃) δ , м.д., J /Гц: 3.65 (с, 3H, 1-CH₃), 6.43 (д, 1H, ³ $J_{H,H}$ = 3.67 Гц, C³H), 6.80 (д, 1H, ³ $J_{H,H}$ = 3.67 Гц, C⁴H), 7.62 (д, 1H, ⁴ $J_{H,H}$ = 1.65 Гц, C^{2'}H), 7.93 (д, 1H, ⁴ $J_{H,H}$ = 1.65 Гц, C^{5'}H). ¹³C ЯМР (150.9 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 32.00 (1-CH₃); 108.65 (C³H); 109.38 (5-SCN); 120.74 (C^{5'}H); 121.32 (C⁴H); 123.16 (C²); 123.17 (C⁵); 129.09 (C^{4'}); 138.13 (C^{2'}H). Масс-спектр высокого

разрешения (ESI) m/z $[M + H]^+$. Рассчитано для $[C_9H_7N_5O_2S]^+$: 250.0393. Найдено 250.0396.

5-(3,5-Диметил-4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)-1-метил-1*H*-пиррол-2-ил тиоцианат (O⁵): желтый порошок. Т. пл. 72 - 75 °С. ¹H ЯМР (300.1 МГц, CDCl₃) δ , м.д., J /Гц: 2.62 (с, 6H, 5'-CH₃, 3'-CH₃), 3.58 (с, 3H, 1-CH₃), 6.34 (д, 1H, ³ $J_{H,H} = 3.67$ Гц, C³H), 7.78 (д, 1H, ³ $J_{H,H} = 3.67$ Гц, C⁴H). ¹³C ЯМР (150.9 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 13.15 (5'-CH₃); 14.87 (C^{3'}-CH₃); 32.04 (1-CH₃); 109.09 (C³H); 109.61 (5-SCN); 120.34 (C⁴H); 113.39 (C^{4'}); 130.77 (C⁵); 131.59 (C²); 144.81 (C^{5'}); 148.73 (C^{3'}). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[M + H]^+$. Рассчитано для $[C_{11}H_{11}N_5O_2S]^+$: 278.0706. Найдено 278.0704.

N-метил-N-((4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)метил)анилин (П^{1'}): порошок желтоватого цвета, т. пл. 53 – 56 °С. ¹H ЯМР (300.1 МГц, DMSO-*d*₆) δ , м.д., J /Гц: 3.08 (с, 3H, N-Me), 5.80 (с, 2H, N-CH₂), 6.74 (тт, 1H, C⁴H, $J_{4-3(4-5)} = 7.3$ Гц, $J_{4-2(4-6)} = 1.0$ Гц), 6.96 (дд, 2H, C²H, C⁶H, $J_{2-3(6-5)} = 8.8$ Гц, $J_{2-4(6-4)} = 1.0$ Гц), 7.19 (дд, 2H, C³H, C⁵H, $J_{3-2(5-6)} = 8.8$ Гц, $J_{3-4(5-4)} = 7.3$ Гц), 8.24 (с, 1H, C^{3'}H, 1-C₄H₄N), 8.90 (с, 1H, C^{5'}H, 1-C₄H₄N). ¹³C ЯМР (75.5 МГц, DMSO-*d*₆) δ , м.д.: 38.1 (N-Me), 68.5 (N-CH₂), 113.5 (C²H, C⁶H), 118.5 (C⁴H), 128.8 (C^{4'}, 1-C₄H₄N), 129.1 (C³H, C⁵H), 129.9 (C^{5'}H, 1-C₄H₄N), 135.6 (C^{3'}H, 1-C₄H₄N), 146.7 (C¹); Найдено (%): C, 49.64; H, 3.95; N, 24.26. Рассчитано для C₁₁H₁₂N₄O₂ (%): C, 56.89; H, 5.21; N, 24.12.

N-[(3,5-диметил-4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)метил]-N-метиланилин (П^{2'}): порошок зеленоватого цвета, т. пл. 63 – 65 °С. ¹H ЯМР (300.1 МГц, CDCl₃) δ , м.д., J /Гц: 2.46 (с, 3H, 5'-CH₃), 2.52 (с, 3H, 3'-CH₃), 3.02 (с, 3H, N-CH₃), 5.54 (с, 2H, N-CH₂), 6.94 (тт, 1H, C⁴H, $J_{4-3(4-5)} = 7.38$ Гц, $J_{4-2(4-6)} = 1.03$ Гц), 6.96 (дд, 2H, C²H, C⁶H, $J_{2-3(6-5)} = 8.08$ Гц, $J_{2-4(6-4)} = 1.0$ Гц), 7.31 (дд, 2H, C³H, C⁵H, $J_{3-2(5-6)} = 8.08$ Гц, $J_{3-4(5-4)} = 7.38$ Гц). ¹³C ЯМР (125.76 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 11.65 (5'-CH₃), 14.20 (3'-CH₃), 37.98 (N-Me), 68.50 (N-CH₂), 112.48 (C²H, C⁶H), 117.27 (C⁴H), 127.86 (C^{4'}, 1-C₄H₄N), 129.70 (C³H, C⁵H), 140.45 (C^{5'}H, 1-C₄H₄N), 145.86 (C¹), 147.72 (C^{3'}H, 1-C₄H₄N). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[M + nNa]^+$. Рассчитано для $[C_{13}H_{16}N_4O_2SNa]^+$: 283.1165. Найдено 283.1167.

N-метил-N-((4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)метил)-4-тиоцианатоанилин (П¹): порошок желтоватого цвета, т. пл. 95 – 97 °С. ¹H ЯМР (300.1 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д., *J*/Гц: 3.13 (с, 3H, N-Me), 5.85 (с, 2H, N-CH₂), 7.10 (д, 2H, C²H, C⁶H, *J*_{2-3 (6-5)} = 8.8 Гц), 7.51 (д, 2H, C³H, C⁵H, *J*_{3-2 (5-6)} = 8.8 Гц), 8.27 (с, 1H, C^{3'}H, 1-C₄H₄N), 8.58 (с, 1H, C^{5'}H, 1-C₄H₄N); ¹³C ЯМР (75.5 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 38.2 (N-Me), 67.8 (N-CH₂), 110.1 (4-SCN), 112.9 (C⁴), 115.0 (C²H, C⁶H), 130.1 (C⁵H, 1-C₄H₄N), 133.8 (C³H, C⁵H), 134.7 (C^{4'}, 1-C₄H₄N), 136.0 (C^{3'}H, 1-C₄H₄N), 148.8 (C¹). Найдено (%): С, 49.64; Н, 3.95; N, 24.26. Рассчитано для C₁₂H₁₁N₅O₂S (%): С, 49.82; Н, 3.83; N, 24.21.

4-(((3,5-диметил-4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)метил)(метил)амино]фенил тиоцианат (П²): вязкое масло коричневого цвета. ¹H ЯМР (300.1 МГц, CDCl₃), δ , м.д., *J*/Гц: 2.60 (с, 6H, 5'-CH₃, 3'-CH₃), 3.10 (с, 3H, N-CH₃), 5.58 (с, 2H, N-CH₂), 6.99 (д, 2H, C²H, C⁶H, *J*_{2-3 (6-5)} = 8.1 Гц), 7.48 (д, 2H, C³H, C⁵H, *J*_{3-2 (5-6)} = 8.1 Гц); ¹³C ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 12.64 (5'-CH₃), 14.92 (C^{3'}-CH₃), 39.02 (N-CH₃), 67.47 (N-CH₂), 112.22 (4-SCN), 113.64 (C²H, C⁶H), 116.51 (C⁴), 128.33 (C^{4'}), 135.53 (C³H, C⁵H), 141.04 (C^{5'}), 145.21 (C¹), 147.06 (C^{3'}). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) *m/z* [M + nNa]⁺. Рассчитано для [C₁₄H₁₅N₅O₂SNa]⁺: 340.0839. Найдено 340.0832.

К разделу 3. Вещества **Б⁴**, **В¹ ÷ В¹¹**, **З¹** и **И¹**, **О¹**, **П^{1'}**, **П¹** были испытаны методом двойных серийных микроразведений на базе НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе (Россия) в соответствии с рекомендациями Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) и European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [135-140]. В качестве стандартных контрольных штаммов выбраны: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* ATCC 44330, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 24433 и *Aspergillus niger* ГНЦА 37а. Эффективность веществ оценивали сопоставлением их минимальных концентраций, подавляющих рост бактерий или грибов (МПК) с МПК стандартных антибактериальных (хлорамфеникол, ципрофлоксацин и

гентамицина сульфат) и противогрибковых препаратов (амфотерицин Б, флуконазол и итраконазол).

ВЫВОДЫ

1. Впервые разработан селективный, экологически привлекательный и пригодный для масштабирования процесс анодного роданирования пиразол[1,5-*a*]пиримидинов, пирролов, амино- и азопиразолов, в котором ключевую роль дешевого и доступного реагента играет электрический ток. В результате дальнейшее развитие получила методология C-H (An) функционализации (гетеро)ароматических систем.
2. Методами вольтамперометрии и потенциостатического электролиза впервые изучены возможные пути реализации процессов C-H (An) роданирования (гет)аренов. Это позволяет исходя из строения и реакционной способности исходного (гет)арена выбрать наиболее оптимальный подход к осуществлению процесса роданирования C-H связи.
3. Разработаны условия эффективной трансформации SCN-группы роданированных пиразол[1,5-*a*]пиримидинов в SH-группу с выходом к ранее не описанным бициклическим тиолам как ценным Nu.
4. Впервые на примере C-H (An) функционализации N-метил(фенил)пирролов и *N,N'*-диметиланилина одним и тем же Nu (роданид-ион) или разными Nu (роданид- и азолат-ионы) отработаны методы «двойной» C-H (An) функционализации (гет)аренов. Реализация в одной молекуле процессов прямого C-S и C-N сочетания открыла путь к достаточно простому созданию новых гибридных полифункциональных (гетеро)ароматических систем.
5. Проведены микробиологические испытания синтезированных (гет)аренов и показано, что большинство из них обладает выраженной антимикробной активностью. Ряд полученных роданидов показал высокую противогрибковую активность (в том числе к резистентным грибам). Найдено, что по уровню

минимальной подавляющей концентрации она сопоставима с современными лекарственными средствами, что является необходимой предпосылкой на пути создания новых лекарственных соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wood J.L. Substitution and Addition Reactions of Thiocyanogen (Chapter 6 in book: Organic Reactions Vol. 3. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1946. P. 240-266).
2. Guy R.G. Syntheses and preparative applications of thiocyanates (Chapter in book: Cyanates and Their Thio Derivatives / Ed. Patai S. Vol. 2. New York: John Wiley & Sons, Ltd., 1977. P. 819 - 886).
3. Мельников Н.Н. Пестициды. Химия, технология и применение. Москва, 1987. 712 с.
4. Pat. NL6617755 Nederland. Substituted thiocyno pyrroles, fungicidal preparations containing these compounds as active ingredients and methods of using the same / Shuttevaer J.W.; Assignee: Philips Corporation. NL19660017755 19661217; filed 20.12.1965; date of patent 21.06.1967 // URL: <http://worldwide.espacenet.com> (дата обращения 27.08.2019)
5. Pat. US2433106 United States. 2,4-dinitrophenyl thiocyanate as a fungicide / Flenner A.L., Kaberg R.A.; Assignee: Du Pont. US19420439238 19420416; filed 16.04.1942; date of patent 23.12.1947 // URL: <http://worldwide.espacenet.com> (дата обращения 27.08.2019)
6. Nagamachi T., Fourrey J.L., Torrence P.F., Waters J.A., Witkop B. Synthesis, chemistry, and biological activity of 5-thiocyanatopyrimidine nucleosides as potential masked thiols. // J. Med. Chem. 1974. V. 17. № 4. P. 403-406.
7. Fortes M.P., Da Silva P.B.N., Da Silva T.G., Kaufman T.S., Militão G.C.G., Silveira C.C. Synthesis and preliminary evaluation of 3-thiocyanato-1H-indoles as potential anticancer agents. // Eur. J. Med. Chem. 2016. V. 118. P. 21-26.
8. Elhalem E., Bailey B.N., Docampo R., Ujváry I., Szajnman S.H., Rodriguez J.B. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Aryloxyethyl Thiocyanate Derivatives against *Trypanosoma cruzi*. // J. Med. Chem. 2002. V. 45. № 18. P. 3984-3999.
9. Pavanetto F., Montanari L., Modena T., Conti B. Antimycotic Agents - Evaluation of Some Derivatives of 2-Thiocyanobenzoic Acid. // Farm.-Ed. Sc. 1985. V. 40. № 8. P. 576-580.

10. . Patent RU 2523012 / Terent'ev A.O., Kokorekin V.A., Petrosyan V.A., Grammatikova N.É.; // URL: <https://worldwide.espacenet.com>
11. Кокорекин В.А., Терентьев А.О., Раменская Г.В., Грамматикова Н.Э., Родионова Г.М., Иловайский А.И. Синтез и противогрибковая активность арилтиоцианатов. // Хим.-фарм. журнал. 2013. Т. 47, № 8. С. 26 - 29.
12. Mehta R.G., Liu J., Constantinou A., Thomas C.F., Hawthorne M., You M., Gerhäuser C., Pezzuto J.M., Moon R.C., Moriarty R.M. Cancer chemopreventive activity of brassinin, a phytoalexin from cabbage. // Carcinogenesis. 1995. V. 16. № 2. P. 399-404.
13. Watanabe S.-I., Ueda T. Thiocyanation of Tubercidin and Its Derivatization to 6-Propyl-and 6-Cyano Derivatives (Nucleosides and Nucleotides. 411.). // Nucleosides and Nucleotides. 1982. V. 1. № 2. P. 191-203.
14. Erian A.W., Sherif S.M. The chemistry of thiocyanic esters. // Tetrahedron. 1999. V. 55. № 26. P. 7957-8024.
15. Jouvin K., Matheis C., Goossen L.J. Synthesis of Aryl Tri- and Difluoromethyl Thioethers via a C-H-Thiocyanation/Fluoroalkylation Cascade. // Chem. Eur. J. 2015. V. 21. № 41. P. 14324-14327.
16. Xiong H.-Y., Pannecoucke X., Besset T. Oxidative trifluoromethylthiolation and thiocyanation of amines: a general approach to N–S bond formation. // Org. Chem. Front. 2016. V. 3. № 5. P. 620-624.
17. Castanheiro T., Suffert J., Donnard M., Gulea M. Recent advances in the chemistry of organic thiocyanates. // Chem. Soc. Rev. 2016. V. 45. № 3. P. 494-505.
18. Nikoofar K. A Brief on Thiocyanation of N-Activated Arenes and N-Bearing Heteroaromatic Compounds. // Chem. Sci. Trans. 2013. V. 3. № 2. P. 691-700.
19. Fujiki K., Nishio T., Omote Y. Photochemical Thiocyanation of Halobenzenes with Thiocyanate Anion. // Bulletin of the Chemical Society of Japan. 1979. V. 52. № 2. P. 614-614.
20. Suzuki H., Abe H. Copper(I)-Mediated Novel Thiocyanation of Nonactivated Aryl Iodides. // Synthetic Communications. 1996. V. 26. № 18. P. 3413-3419.

21. Beletskaya I.P., Sigeev A.S., Peregudov A.S., Petrovskii P.V. Catalytic thiocyanation of aryldiazonium salts in the presence of copper salts. // *Mendeleev Commun.* 2006. V. 16. № 5. P. 250-251.
22. Söderbäck E. Über katalytische Rhodanierung von aromatischen Kernen. // *Acta Chem. Scand.* 1954. V. 8. № 10. P. 1851-1858.
23. Cataldo F. New Developments in the Study of the Structure of Parathiocyanogen: (SCN)_x, An Inorganic Polymer. // *J. Inorg. Organomet. Polym.* 1997. V. 7. № 1. P. 35-50.
24. Pilyugin V.S., Sapozhnikov Y.E., Klimakova E.V., Kiseleva G.V., Kuznetsova S.L., Vorob'eva T.P., Chikisheva G.E., Yakovleva L.V. Development of a procedure for preparing 2-nitro-4-thiocyananiline. // *Rus. J. App. Chem.* 2008. V. 81. № 3. P. 459-464.
25. Potapov V.A., Volkova K.A., Malinovich D.A., Ivanov A.V., Albanov A.I., Amosova S.V. Thiocyanation of 4,5,6,7-Tetrahydroindole. // *Rus. J. Org. Chem.* 2013. V. 49. № 4. P. 619-620.
26. Kirkpatrick W.E., Okabe T., Hillyard I.W., Robins R.K., Dren A.T., Novinson T. 3-Halo-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-A]pyrimidines, a nonbenzodiazepinoid class of antianxiety agents devoid of potentiation of central nervous system depressant effects of ethanol or barbiturates. // *J. Med. Chem.* 1977. V. 20. № 3. P. 386-393.
27. Makisumi Y. Studies on the Azaindolizine Compounds. X. Synthesis of 5, 7-Disubstituted Pyrazolo [1, 5-*a*] pyrimidines. // *Chem. Pharm. Bull.* 1962. V. 10. № 7. P. 612-620.
28. Bhalerao D.S., Akamanchi K.G. Efficient and Novel Method for Thiocyanation of Aromatic and Hetero-aromatic Compounds Using Bromodimethylsulfonium Bromide and Ammonium Thiocyanate. // *Synlett.* 2007. V. 2007. № 19. P. 2952-2956.
29. Rodríguez R., Camargo P., Sierra C.A., Soto C.Y., Cobo J., Nogueras M. Iodine mediated an efficient and greener thiocyanation of aminopyrimidines by a modification of the Kaufmann's reaction. // *Tetrahedron Lett.* 2011. V. 52. № 21. P. 2652-2654.

30. Yadav J.S., Subba Reddy B.V., Subba Reddy U.V., Krishna A.D. Iodine/MeOH as a novel and versatile reagent system for the synthesis of α -ketothiocyanates. // *Tetrahedron Lett.* 2007. V. 48. № 30. P. 5243-5246.
31. Yadav J.S., Reddy B.V.S., Shubashree S., Sadashiv K. Iodine/MeOH: a novel and efficient reagent system for thiocyanation of aromatics and heteroaromatics. // *Tetrahedron Lett.* 2004. V. 45. № 14. P. 2951-2954.
32. Wu J., Wu G., Wu L. Thiocyanation of Aromatic and Heteroaromatic Compounds using Ammonium Thiocyanate and I_2O_5 . // *Synthetic Commun.* 2008. V. 38. № 14. P. 2367-2373.
33. Mahajan U.S., Akamanchi K.G. Facile Method for Thiocyanation of Activated Arenes Using Iodic Acid in Combination with Ammonium Thiocyanate. // *Synthetic Commun.* 2009. V. 39. № 15. P. 2674-2682.
34. Yadav J.S., Reddy B.V.S., Murali Krishna B.B. IBX: A Novel and Versatile Oxidant for Electrophilic Thiocyanation of Indoles, Pyrrole and Arylamines. // *Synthesis.* 2008. V. 2008. № 23. P. 3779-3782.
35. Karade N.N., Tiwari G.B., Shirodkar S.G., Dhoot B.M. Efficient and Mild Oxidative Nuclear Thiocyanation of Activated Aromatic Compounds Using Ammonium Thiocyanate and Diacetoxyiodobenzene. // *Synthetic Commun.* 2005. V. 35. № 9. P. 1197-1201.
36. Wu L., Chao S., Wang X., Yan F. Poly[4-diacetoxyiodo] Styrene-Promoted Thiocyanation of Aromatic Ethers, Anilines, and Indoles. // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2011. V. 186. № 2. P. 304-310.
37. Pan X.-Q., Lei M.-Y., Zou J.-P., Zhang W. $Mn(OAc)_3$ -promoted regioselective free radical thiocyanation of indoles and anilines. // *Tetrahedron Lett.* 2009. V. 50. № 3. P. 347-349.
38. Karimi Zarchi M.A., Banihashemi R. Thiocyanation of aromatic and heteroaromatic compounds using polymer-supported thiocyanate ion as the versatile reagent and ceric ammonium nitrate as the versatile single-electron oxidant. // *Journal of Sulfur Chemistry.* 2016. V. 37. № 3. P. 282-295.

39. Yadav J.S., Reddy B.V.S., Krishna A.D., Reddy C.S., Narsaiah A.V. Ferric(III) chloride-promoted electrophilic thiocyanation of aromatic and heteroaromatic compounds. // *Synthesis-Stuttgart*. 2005. № 6. P. 961-964.
40. Nikoofar K., Gorji S. AlCl₃-PROMOTED THIOCYANATION OF N-CONTAINING AROMATIC AND HETEROAROMATIC COMPOUNDS UNDER SOLVENT-FREE CONDITIONS. // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2015. V. 190. № 7. P. 1138-1145.
41. Nikoofar K., Gorji S. Oxidant-free thiocyanation of phenols and carbonyl compounds under solvent-free conditions by AlCl₃/NH₄SCN. // *J. Sulfur Chem.* 2016. V. 37. № 1. P. 80-88.
42. Chakrabarty M., Sarkar S. A clay-mediated eco-friendly thiocyanation of indoles and carbazoles. // *Tetrahedron Lett.* 2003. V. 44. № 44. P. 8131-8133.
43. Wang L., Wang C., Liu W., Chen Q., He M. Visible-light-induced aerobic thiocyanation of indoles using reusable TiO₂/MoS₂ nanocomposite photocatalyst. // *Tetrahedron Lett.* 2016. V. 57. № 16. P. 1771-1774.
44. Chary V.S., Krishnaiah G., Kumar M.S., Rajanna K.C. Zeolite H-Sdusy Powder (Cbv720) as a Recyclable Catalyst for an Efficient Thiocyanation of Aromatic and Heteroaromatic Compounds in Acetonitrile. // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2015. V. 190. № 7. P. 1146-1153.
45. Murthy Y.L.N., Govindh B., Diwakar B.S., Nagalakshmi K., Venu R. Microwave-assisted neat reaction technology for regioselective thiocyanation of substituted anilines and indoles in solid media. // *J. Iran. Chem. Soc.* 2011. V. 8. № 1. P. 292-297.
46. Wu G., Liu Q., Shen Y., Wu W., Wu L. Regioselective thiocyanation of aromatic and heteroaromatic compounds using ammonium thiocyanate and oxone. // *Tetrahedron Lett.* 2005. V. 46. № 35. P. 5831-5834.
47. Wu G., Liang R., Chen Y., Wu L. Thiocyanation on N-Benzene Rings of 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines with Oxone. // *Synthetic Commun.* 2009. V. 40. № 1. P. 129-134.

48. Ali M., Zarchi K., Banihashemi R. Green and Efficient Method for Thiocyanation of Aromatic and Heteroaromatic Compounds Using Cross-linked Poly (4-Vinylpyridine) Supported Thiocyanate Ion as Versatile Reagent and Oxone as Mild Oxidant. // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2014. V. 189. № 9. P. 1378-1390.
49. De Rezende L.C.D., De Melo S.M.G., Boodts S., Verbelen B., Dehaen W., Da Silva Emery F. Thiocyanation of BODIPY dyes and their conversion to thioalkylated derivatives. // *Org. Biomol. Chem.* 2015. V. 13. № 21. P. 6031-6038.
50. Pezzella A., Palma A., Iadonisi A., Napolitano A., D'ischia M. The first entry to 5,6-dihydroxy-3-mercaptoindole, 5-hydroxy-3-mercaptoindole and their 2-carbomethoxy derivatives by a mild thiocyanation/reduction methodology. // *Tetrahedron Lett.* 2007. V. 48. № 22. P. 3883-3886.
51. Oxone as a mild, inexpensive, and environmentally benign oxidant for the alpha-thiocyanation of ketones / Kumar M.A., Reddy K.R.K.K., Reddy M.V., Reddy C.S., Reddy C.D. // *Synthetic Commun.* 2008. V. 38. №13. P. 2089-2095.
52. Chen J., Wang T., Wang T., Lin A., Yao H., Xu J. Copper-catalyzed C5-selective thio/selenocyanation of 8-aminoquinolines. // *Org. Chem. Front.* 2017. V. 4. № 1. P. 130-134.
53. Mete T.B., Khopade T.M., Bhat R.G. Transition-metal-free regioselective thiocyanation of phenols, anilines and heterocycles. // *Tetrahedron Lett.* 2017. V. 58. № 5. P. 415-418.
54. Yang D., Yan K., Wei W., Li G., Lu S., Zhao C., Tian L., Wang H. Catalyst-Free Regioselective C-3 Thiocyanation of Imidazopyridines. // *J. Org. Chem.* 2015. V. 80. № 21. P. 11073-11079.
55. Khalili D. Highly efficient and regioselective thiocyanation of aromatic amines, anisols and activated phenols with H₂O₂/NH₄SCN catalyzed by nanomagnetic Fe₃O₄. // *Chin. Chem. Lett.* 2015. V. 26. № 5. P. 547-552.
56. Khalili D. Graphene oxide: a promising carbocatalyst for the regioselective thiocyanation of aromatic amines, phenols, anisols and enolizable ketones by hydrogen peroxide/KSCN in water. // *New J. Chem.* 2016. V. 40. № 3. P. 2547-2553.

57. Sajjadifar S., Hosseinzadeh H., Ahmadaghaee S., Rezaee Nezhad E., Karimian S. 1-Methyl-3-(2-(Sulfooxy)Ethyl)-1H-Imidazol-3-Ium Thiocyanate as A Novel, Green, and Efficient Brønsted Acidic Ionic Liquid-Promoted Regioselective Thiocyanation of Aromatic and Heteroaromatic Compounds at Room Temperature. // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2014. V. 189. № 3. P. 333-342.
58. Khazaei A., Zolfigol M.A., Mokhlesi M., Pirveysian M. Citric acid as a trifunctional organocatalyst for thiocyanation of aromatic and heteroaromatic compounds in aqueous media. // *Can. J. Chem.* 2012. V. 90. № 5. P. 427-432.
59. Das B., Kumar A.S. Efficient Thiocyanation of Indoles Using Para-Toluene Sulfonic Acid. // *Synthetic Commun.* 2010. V. 40. № 3. P. 337-341.
60. Sajjadifar S., Louie O. Regioselective Thiocyanation of Aromatic and Heteroaromatic Compounds by Using Boron Sulfonic Acid as a New, Efficient, and Cheap Catalyst in Water. // *Journal of Chemistry.* 2013. V. 2013. P. 6.
61. Khazaei A., Zolfigol M.A., Mokhlesi M., Panah F.D., Sajjadifar S. Simple and Highly Efficient Catalytic Thiocyanation of Aromatic Compounds in Aqueous Media. // *Helv. Chim. Acta.* 2012. V. 95. № 1. P. 106-114.
62. Zolfigol M.A., Khazaei A., Mokhlesi M., Vahedi H., Sajadifar S., Pirveysian M. Heterogeneous and Catalytic Thiocyanation of Aromatic Compounds in Aqueous Media. // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2012. V. 187. № 3. P. 295-304.
63. Muniraj N., Dhineshkumar J., Prabhu K.R. N-Iodosuccinimide Catalyzed Oxidative Selenocyanation and Thiocyanation of Electron Rich Arenes. // *ChemistrySelect.* 2016. V. 1. № 5. P. 1033-1038.
64. Khazaei A., Alizadeh A., Vaghei R.G. Preparation of Arylthiocyanates Using N,N'-Dibromo-N,N'-bis(2,5-dimethylbenzenesulphonyl) ethylenediamine and N,N-Dibromo-2,5-dimethylbenzenesulphonamide in the Presence of KSCN as a Novel Thiocyanating Reagent. // *Molecules.* 2011. V. 6. № 3. P. 253-257.
65. Zhang H., Wei Q., Wei S., Qu J., Wang B. Highly Efficient and Practical Thiocyanation of Imidazopyridines Using an N-Chlorosuccinimide/NaSCN Combination. // *Eur. J. Org. Chem.* 2016. V. 2016. № 20. P. 3373-3379.

66. Stavber S. Recent Advances in the Application of Selectfluor/TMF-TEDA-BF₄ as a Versatile Mediator or Catalyst in Organic Synthesis. // *Molecules*. 2011. V. 16. № 8. P. 6432-6464.
67. Wu D., Qiu J., Karmaker P.G., Yin H., Chen F.-X. N-Thiocyanatosaccharin: A “Sweet” Electrophilic Thiocyanation Reagent and the Synthetic Applications. // *The Journal of Organic Chemistry*. 2018. V. 83. № 3. P. 1576-1583.
68. Iranpoor N., Firouzabadi H., Khalili D., Shahin R. A new application for diethyl azodicarboxylate: efficient and regioselective thiocyanation of aromatic amines. // *Tetrahedron Lett*. 2010. V. 51. № 27. P. 3508-3510.
69. Iranpoor N., Firouzabadi H., Shahin R., Khalili D. 2,2'-Azobenzothiazole as a New Recyclable Oxidant for Heterogeneous Thiocyanation of Aromatic Compounds with Ammonium Thiocyanate. // *Synthetic Commun*. 2011. V. 42. № 14. P. 2040-2047.
70. Ren Y.-L., Wang W., Zhao B., Tian X., Zhao S., Wang J., Li F. Nitrogen Dioxide Catalyzed Oxidative Thiocyanation of Arenes with Ambient Air as the Terminal Oxidant. // *ChemCatChem*. 2016. V. 8. № 21. P. 3361-3366.
71. Lenin R., M. Raju R. A Simple and Efficient Thiocyanation of Indoles, Anilines and Keto Compounds Catalyzed by a Polystyrene Resin Amberlyst-15. // *Lett. Org. Chem*. 2010. V. 7. № 5. P. 392-395.
72. Nikoofar K., Gorji S. Determination of the promoting effect of nano SiO₂ and H₃PO₄@nano SiO₂ in the thiocyanation of N-containing aromatic compounds under solvent-free conditions. // *J. Sulfur Chem*. 2015. V. 36. № 2. P. 178-186.
73. Fan W., Yang Q., Xu F., Li P. A Visible-Light-Promoted Aerobic Metal-Free C-3 Thiocyanation of Indoles. // *J. Org. Chem*. 2014. V. 79. № 21. P. 10588-10592.
74. Mitra S., Ghosh M., Mishra S., Hajra A. Metal-Free Thiocyanation of Imidazoheterocycles through Visible Light Photoredox Catalysis. // *J. Org. Chem*. 2015. V. 80. № 16. P. 8275-8281.
75. Akhlaghinia B., Pourali A.-R., Rahmani M. Efficient and Novel Method for Thiocyanation of Aromatic Compounds Using Trichloroisocyanuric Acid/Ammonium Thiocyanate/Wet SiO₂. // *Synthetic Commun*. 2012. V. 42. № 8. P. 1184-1191.

76. Venkanna P., Rajanna K.C., Kumar M.S., Venkateswarlu M., Ali M.M. An Efficient Method for Thiocyanation of Aromatic and Heteroaromatic Compounds using Cyanuric Chloride and Ammonium Thiocyanate under Conventional and Nonconventional Conditions. // *Synlett*. 2016. V. 27. № 02. P. 237-240.
77. Sheldon R.A., Arends I., Hanefeld U. *Green chemistry and catalysis*. Weinheim: Wiley-VCH, 2007.
78. Петросян В.А., Кокорекин В.А. Электроиницированная инверсия полярности в реакциях замещения водорода в аренах и реакционная способность ключевых интермедиатов. Под ред. Егорова М.П., Мельникова М.Я. Москва, 2014. 79 - 132 с.
79. Petrosyan V.A. Reactions of anodic and chemical aromatic substitution. // *Mendeleev Commun.* 2011. V. 21. № 3. P. 115-121.
80. Pat. FR702829 France. Process for the production of thiocyno derivatives / Rohm & Haas Company. FRD702829 19300930; filed 10.03.1929; date of patent 17.04.1934 // URL: <http://worldwide.espacenet.com> (дата обращения 29.08.2019)
81. Fichter F., Schönmann P. Über elektrochemische Rhodanierung aromatischer Amine und Phenole. // *Helv.Chim. Acta*. 1936. V. 19. № 1. P. 1411-1415.
82. Мельников Н.Н. // *Успехи химии*. 1937. Т. 6, № 1. С. 4.
83. Мельников Н.Н., Склярченко С.И., Черкасова Е.М. К вопросу об электрохимическом роданировании органических соединений. // *ЖОХ*. 1939. Т. 9, № 19. С. 1819-1824.
84. Черкасова Е.М., Склярченко С.И., Мельников Н.Н. К вопросу об электрохимическом роданировании органических соединений. II. Роданирование ароматических аминов. // *ЖОХ*. 1940. Т. 10, № 15. С. 1373-1376.
85. Мельников Н.Н., Черкасова Е.М. К вопросу об электрохимическом роданировании органических соединений. III. Роданирование п-замещенных ароматических аминов. // *ЖОХ*. 1944. Т. 14, № 1-2. С. 113-115.
86. Cauquis G., Pierre G. Les proprietes electrochimiques de l'ion thiocyanate et du thiocyanogene au sein de l'acetonitrile et la thiocyanation par voie electrochimique. // *C. R. Acad. Sc. Paris, Serie C*. 1968. V. 294. P. 883-886.

87. Cauquis G., Pierre G. Thiocyanation et selenocyanation par voie electrochimique en milieu organique. // C. R. Acad. Sc. Paris, Serie C. 1971. V. 272. P. 609-611.
88. Palmisano G., Brenna E., Danieli B., Lesma G., Vodopivec B., Fiori G. Selectivity in the thiocyanation of 3-alkylindoles: an unexpectedly easy access to 2-isothiocyano derivatives. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 49. P. 7229-7232.
89. Krishnan P., Gurjar V.G. A Two Phase Electrochemical Method for Thiocyanation. // Synthetic Commun. 1992. V. 22. № 19. P. 2741-2744.
90. Krishnan P., Gurjar V.G. Electrochemical thiocyanation by two phase electrolysis. // Journal Of Applied Electrochemistry. 1993. V. 23. P. 268-270.
91. Gitkis A., Becker J.Y. A selective one-pot electrochemical thiocyanation of methoxybenzene (anisole). // J. Electroanal. Chem. 2006. V. 593. № 1-2. P. 29-33.
92. Gitkis A., Becker J.Y. Anodic thiocyanation of mono- and disubstituted aromatic compounds. // Electrochim. Acta. 2010. V. 55. № 20. P. 5854-5859.
93. Baizer M.M. Organic Electrochemistry. New York: M. Dekker, 1973. P. 515–520.
94. Fotouhi L., Nikoofar K. Electrochemical thiocyanation of nitrogen-containing aromatic and heteroaromatic compounds. // Tetrahedron Lett. 2013. V. 54. № 23. P. 2903-2905.
95. Бурасов В.А., Петросян В.А. Электрохимическое роданирование метоксизамещенных аренов. // Изв. АН, Сер. Хим. 2008. Т. 57, № 6. С. 1296-1297.
96. Kokorekin V.A., Sigacheva V.L., Petrosyan V.A. New data on heteroarene thiocyanation by anodic oxidation of NH_4SCN . The processes of electroinduced nucleophilic aromatic substitution of hydrogen. // Tetrahedron Lett. 2014. V. 55. № 31. P. 4306-4309.
97. Davies H.M.L., Morton D. Recent Advances in C–H Functionalization. // J. Org. Chem. 2016. V. 81. № 2. P. 343-350.
98. Кокорекин В.А., Петросян В.А. Функционализация С-Н связи аренов - востребованный инструмент их эффективной модификации. Материалы XIX Всероссийского совещания с международным участием «Электрохимия

органических соединений» (ЭХОС – 2018) (3 - 6 октября 2018 года). Новочеркасск, Россия: 2018. С. 14-15.

99. Chupakhin O.N., Charushin V.N. Recent advances in the field of nucleophilic aromatic substitution of hydrogen. // *Tetrahedron Lett.* 2016. V. 57. P. 2665–2672.

100. Charushin V.N., Chupakhin O.N. Nucleophilic aromatic substitution of hydrogen and related reactions. // *Mendeleev Commun.* 2007. V. 17. № 5. P. 249-254.

101. Samanta R., Matcha K., Antonchick A.P. Metal-Free Oxidative Carbon-Heteroatom Bond Formation Through C–H Bond Functionalization. // *Eur. J. Org. Chem.* 2013. V. 2013. № 26. P. 5769-5804.

102. Chupakhin O.N., Charushin V.N., Van Der Plas H.C. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*. New York: Academic Press, 1994.

103. Małkosza M. Electrophilic and nucleophilic aromatic substitution: Analogous and complementary processes. // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* 1996. V. 45. № 3. P. 491-504.

104. Ingold C.K. *Structure and Mechanism in Organic Chemistry (2nd Ed.)* (Chapter in book. Ithaca, New York: Cornell University Press, 1969, ch. V.).

105. Seebach D. Methods of Reactivity Umpolung. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1979. V. 18. № 4. P. 239-258.

106. Щепочкин А.В., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н., Петросян В.А. Прямая нуклеофильная функционализация C(sp²)-Н связей в аренах и гетероаренах электрохимическими методами. // *Успехи химии*. 2013. Т. 82, № 8. С. 747.

107. Патент RU2523012. Способ получения N-замещенных 2,5-дитиоцианато-1H-пирролов / Терентьев А.О., Кокорекин В.А., Петросян В.А., Грамматикова Н.Э.; Заявитель: ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН. Заявка № 2013107735; дата подачи заявки 22.02.2013; опубликовано 20.07.2014 Бюл. №20. Дата подачи заявки 22.02.2013

108. Kokorekin V.A., Yaubasarova R.R., Neverov S.V., Petrosyan V.A. Electrooxidative C–H Functionalization of Heteroarenes. Thiocyanation of Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines. // *Eur. J. Org. Chem.* 2019. V. 2019. № 26. P. 4233-4238.

109. Kokorekin V.A., Yaubasarova R.R., Neverov S.V., Petrosyan V.A. Reactivity of electrogenerated thiocyanogen in the thiocyanation of pyrazolo[1,5-a]pyrimidines. // *Mendeleev Commun.* 2016. V. 26. № 5. P. 413-414.
110. Mishra S.C., Misra R.A., Rupainwar D.C. Selective Electrochemical Thiocyanation of Indoles. // *J. Ind. Chem. Soc.* 1992. V. 69. № 12. P. 878 - 879.
111. US 6099593. Compositions for dyeing keratin fibers containing pyrazolo (1, 5-a) pyrimidine derivatives and dyeing processes / Terranova E., Fadli A., Lagrange A.; L'Oréal S. A., 2000.
112. Alcalde E., De Mendoza J., Elguero J., Marino J., Garcia-Marquina, Almera C. Etude de la réaction du β -aminocrotonitrile et du α -formyl phénylacétonitrile avec l'hydrazine: Synthèse d' amino-7 pyrazolo[1,5-a]pyrimidines. // *J. Heterocycl. Chem.* 1974. V. 11. № 3. P. 423-429.
113. Martins M.a.P., Scapin E., Frizzo C.P., Rosa F.A., Bonacorso H.G., Zanatta N. 2-methyl-7-substituted pyrazolo[1,5-a]pyrimidines: highly regioselective synthesis and bromination. // *J. Braz. Chem. Soc.* 2009. V. 20. P. 205-213.
114. Filyakova V.I., Kuznetsova O.A., Ulomskii E.N., Rybalova T.V., Gatilov Y.V., Kodess M.I., Rusinov V.L., Pashkevich K.I. Synthesis of (7-polyfluoroalkyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidines based on lithium fluorine-containing β -diketonates. // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* 2002. V. 51. № 2. P. 332-336.
115. Krasovsky A.L., Hartulyari A.S., Nenajdenko V.G., Balenkova E.S. Efficient Syntheses of New CF₃-containing Diazolopyrimidines. // *Synthesis.* 2002. V. 2002. № 01. P. 0133-0137.
116. El-Gaby M.S.A., Atalla A.A., Gaber A.M., Abd Al-Wahab K.A. Studies on aminopyrazoles: antibacterial activity of some novel pyrazolo[1,5-a]pyrimidines containing sulfonamido moieties. // *Il Farmaco.* 2000. V. 55. № 9. P. 596-602.
117. Sotherton N.W., Moreby S.J., Langley M.G. The effects of the foliar fungicide pyrazophos on beneficial arthropods in barley fields. // *Ann. Appl. Biol.* 1987. V. 111. № 1. P. 75-87.

118. US Patent 7196111 B2. Pyrazolo[1,5a]pyrimidine compounds as antiviral agents / Shipps G.W., Rosner K.E., Popovici-Muller J., Deng Y., Wang T., Curran P.J.; Schering Corporation, 2003.
119. Heydorn W.E. Zaleplon - a review of a novel sedative hypnotic used in the treatment of insomnia. // *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2000. V. 9. № 4. P. 841-858.
120. Zhang X., Wang C., Jiang H., Sun L. A low-cost electrochemical thio- and selenocyanation strategy for electron-rich arenes under catalyst- and oxidant-free conditions. // *RSC Adv*. 2018. V. 8. № 39. P. 22042-22045.
121. Henton D.R., McCreery R.A., Swenton J.S. Anodic oxidation of 1,4-dimethoxy aromatic compounds. A facile route to functionalized quinone bisketals. // *J. Org. Chem*. 1980. V. 45. № 3. P. 369-378.
122. Dolson M.G., Swenton J.S. Product and mechanistic studies of the anodic oxidation of methoxylated naphthalenes. The EECrCp mechanism. // *J. Am. Chem. Soc*. 1981. V. 103. № 9. P. 2361-2371.
123. Appelbaum L., Danovich D., Lazanes G., Michman M., Oron M. An electrochemical aromatic chlorination, comparison with electrophilic reaction. // *J. Electroanal. Chem*. 2001. V. 499. № 1. P. 39-47.
124. Hammerich O., Utley J.H.P., Ebersson L. *Organic Electrochemistry*, 4th ed. (Eds.: H. Lund, O. Hammerich). New York, Basel: M. Dekker, 2001. P. 1005-1034.
125. Коваль И.В. Тиолы как синтоны. // *Усп. хим*. 1993. Т. 62, № 8. С. 813.
126. Wadhwa S., Mumper R.J. D-penicillamine and other low molecular weight thiols: Review of anticancer effects and related mechanisms. // *Cancer Letters*. 2013. V. 337. № 1. P. 8-21.
127. Timbola A.K., Souza C.D.D., Giacomelli C., Spinelli A. Electrochemical oxidation of quercetin in hydro-alcoholic solution. // *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2006. V. 17. P. 139-148.
128. Bennett M.R. One hundred years of adrenaline: the discovery of autoreceptors. // *Clinical Autonomic Research*. 1999. V. 9. № 3. P. 145-159.
129. Lyalin B.V., Sigacheva V.L., Kokorekin V.A., Petrosyan V.A. Electrosynthesis of azopyrazoles via the oxidation of N-alkylaminopyrazoles on a NiO(OH) anode in

aqueous alkali – A green method for N-N homocoupling. // *Tetrahedron Lett.* 2018. V. 59. № 28. P. 2741-2744.

130. Lyalin B.V., Sigacheva V.L., Kokorekin V.A., Dutova T.Y., Rodionova G.M., Petrosyan V.A. Oxidative transformation of N-substituted 3-aminopyrazoles to azopyrazoles using electrogenerated bromine as a mediator. // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* 2018. V. 67. № 3. P. 510-516.

131. Lyalin B.V., Sigacheva V.L., Kokorekin V.A., Petrosyan V.A. Oxidative conversion of N-substituted 3-aminopyrazoles to azopyrazoles using electrogenerated NaOCl as the mediator. // *Arkivoc.* 2017. V. 2017. № part iii. P. 55-62.

132. Lyalin B.V., Sigacheva V.L., Kokorekin V.A., Petrosyan V.A. A new synthesis of azopyrazoles by oxidation of C-aminopyrazoles on a NiO(OH) electrode. // *Mendeleev Commun.* 2015. V. 25. № 6. P. 479-481.

133. Yaubasarova R.R., Kokorekin V.A., Ramenskaya G.V., Petrosyan V.A. Double electrooxidative C–H functionalization of (het)arenes with thiocyanate and 4-nitropyrazolate ions. // *Mendeleev Commun.* 2019. V. 29. № 3. P. 334-336.

134. Ananikov V.P., Eremin D.B., Yakukhnov S.A., Dilman A.D., Levin V.V., Egorov M.P., Karlov S.S., Kustov L.M., Tarasov A.L., Greish A.A., Shesterkina A.A., Sakharov A.M., Nysenko Z.N., Sheremetev A.B., Stakheev A.Y., Mashkovsky I.S., Sukhorukov A.Y., Ioffe S.L., Terent'ev A.O., Vil' V.A., Tomilov Y.V., Novikov R.A., Zlotin S.G., Kucherenko A.S., Ustyuzhanina N.E., Krylov V.B., Tsvetkov Y.E., Gening M.L., Nifantiev N.E. Organic and hybrid systems: from science to practice. // *Mendeleev Commun.* 2017. V. 27. № 5. P. 425-438.

135. EUCAST Definitive Document E.DEF 9.1. Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), 2017.

136. M07. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically (11th ed.). Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2017.

137. M27. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts (4th ed.). Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2017.

138. Rodriguez-Tudela J.L., Arendrup M.C., Barchiesi F., Bille J., Chryssanthou E., Cuenca-Estrella M., Dannaoui E., Denning D.W., Donnelly J.P., Dromer F., Fegeler W., Lass-Flörl C., Moore C., Richardson M., Sandven P., Velegraki A., Verweij P. EUCAST Definitive Document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. // *Clin. Microbiol. Infect.* 2008. V. 14. № 4. P. 398-405.
139. Lass-Flörl C., Mayr A., Perkhofer S., Hinterberger G., Hausdorfer J., Speth C., Fille M. Activities of Antifungal Agents against Yeasts and Filamentous Fungi: Assessment according to the Methodology of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008. V. 52. № 10. P. 3637-3641.
140. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 4.2.1890-04 / Семина Н.А., Сидоренко С.В., Резван С.П., Грудинина С.Л., Страчунский Л.С., Стецюк О.У., Козлов Р.С., Эйдельштейн М.В., Ведьмина Е.А., Столярова Л.Г., Власова И.В., Серeda З.С. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2004. Т. 6. № 4. С. 306-359.
141. Sigacheva V.L., Kokorekin V.A., Strelenko Y.A., Neverov S.V., Petrosyan V.A. Electrochemical Azolation of N-substituted Pyrroles: A New Case in $S_N^H(\text{An})$ Reactions. // *Mendeleev Commun.* 2012. V. 22. № 5. P. 270-272.
142. Petrosyan V.A., Neverov S.V., Sigacheva V.L. Reactions of 3-cyclopropyl-3-oxopropionitrile anion generated by electroreduction of 5-cyclopropylisoxazole. // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* 2007. V. 56. № 11. P. 2184.