

Яубасарова Рауза Раилевна

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

02.00.03 – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002 222 01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института
<http://zioc.ru/>

23 сентября 2019 года

Дата приема к защите

25 сентября 2019 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak.minobrnauki.gov.ru

26 сентября 2019 года

на правах рукописи



ЯУБАСАРОВА РАУЗА РАИЛЕВНА

**ЭЛЕКТРООКИСЛИТЕЛЬНОЕ РОДАНИРОВАНИЕ АРЕНОВ И
ГЕТЕРОАРЕНОВ. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И РАЗВИТИЕ
МЕТОДОВ ЭЛЕКТРОСИНТЕЗА**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Работа выполнена в Лаборатории аналогов карбенов и родственных интермедиатов №1 Отдела химии нестабильных молекул и малых циклов ФГБУН Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН).

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Кокорекин Владимир Алексеевич

кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник Лаборатории химии аналогов карбенов и родственных интермедиатов №1 ИОХ РАН

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

Петросян Владимир Анушаванович

доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник Лаборатории химии аналогов карбенов и родственных интермедиатов ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Янилкин Виталий Васильевич

доктор химических наук, старший научный сотрудник Лаборатории электрохимического синтеза Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФГБУН "Федеральный исследовательский центр "Казанский научный центр РАН"

Магдесиева Татьяна Владимировна

доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный технический университет»

Защита состоится «4» декабря 2019 г. в 11 часов на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>

Автореферат разослан «2» октября 2019 г.

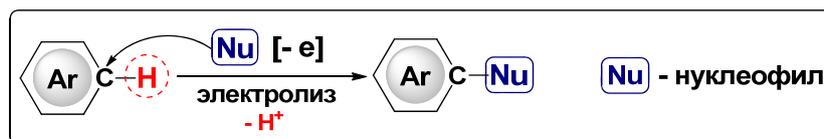
Ученый секретарь
Диссертационного совета
Д 002.222.01 ИОХ РАН
доктор химических наук



А.Д. Дильман

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

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), 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.

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 С-Н (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 С-Н (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, низкзатратных и экологически привлекательных методов роданирования и, частично, азолирования (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 родано-пиразол[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).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ [1-3]

Как отмечено в литературном обзоре диссертации, к процессам С-Н функционализации относятся и процессы электроиндуцированного нуклеофильного замещения водорода в аренах – S_N^H (An) реакции (где An – анод). Опираясь на представления развитые Ингольдом, в круг S_N^H (An) процессов включено и электророданирование (см. литобзор), протекающее через генерацию тиоцианогена – $(SCN)_2$ за счет инверсии полярности («umpolung») исходного роданид-иона, согласно Схеме 1:

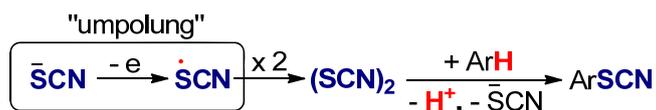


Схема 1

Интерес к получению продуктов роданирования обусловлен широким спектром их фармакологической активности (антигрибковой, антибактериальной, противоопухолевой, антипаразитарной и др.). При этом в круг наиболее эффективных роданирующих агентов входит и тиоцианоген $(SCN)_2$, электрохимический метод генерации которого наиболее прост,

удобен и экологичен, тогда как химический метод обычно требует применения избытка нередко токсичных окислителей.

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 [3] на Схеме 2.

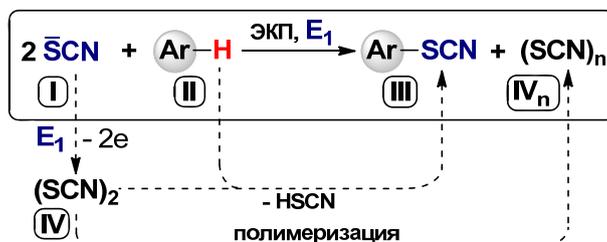


Схема 2. Анодное С-Н роданирование (гет)аренов (Ar-H) путем электрогенерации (SCN)₂ [1,3]. (ЭКП: электролиз при контролируемом потенциале – E₁)

Согласно Схеме 2, механизм исследуемого С-Н роданирования включает стадию генерации тиоцианогена (I→IV), а также конкурирующие стадии взаимодействия тиоцианогена с (гет)ареном (IV+II→III) и полимеризации тиоцианогена (IV→IV_n). Нередко электроокислительное С-Н роданирование ведут в присутствии кислот Брэнстеда или Льюиса (образуют с тиоцианогеном комплекс с более высокими электрофильными свойствами) или же при довольно низких (- 20 ÷ 5 °С) температурах (подавление полимеризации тиоцианогена). Однако ранее 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 служили производные бензола (гораздо реже – азотсодержащие пятичленные гетероциклы), причем многие из целевых продуктов проявляли антигрибковую активность. В силу этих причин, значительная часть диссертационной работы посвящена ранее не изученным процессам электророданирования пиразол[1,5-а]пиримидиновых систем (продукты конденсации пиразолов с 1,3-дикетонами, проявляющие собственную фармактивность) и исследованиям закономерностей реализации таких процессов. Эти вопросы будут рассмотрены в следующем разделе.

1. ЭЛЕКТРООКИСЛИТЕЛЬНОЕ (АНОДНОЕ) С-Н РОДАНИРОВАНИЕ ПИРАЗОЛ[1,5-а]ПИРИМИДИНОВ [1, 3].

1а. Возможные пути реализации процесса. В зависимости от строения и реакционной способности пиразоло[1,5-а]пиримидинов, для эффективной реализации их прямого анодного С-Н роданирования нами исследован ряд возможных подходов (см. Схему 3 и

Таблицу 1) в условиях электролиза при контролируемом потенциале (ЭКП). Эксперименты проводили в 0.1 М растворе NaClO₄ в MeCN при T = 20 – 25 °С в ячейке с Pt электродами.

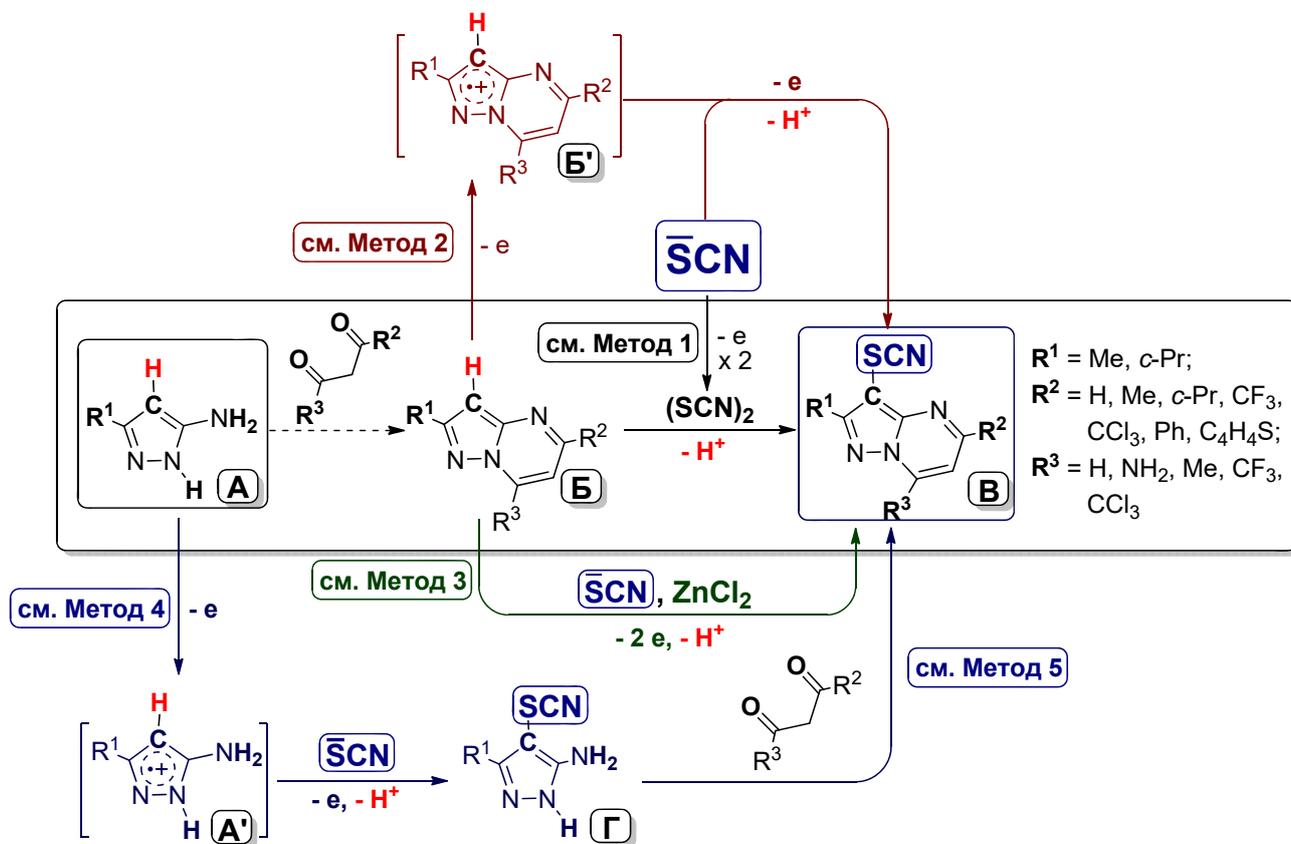


Схема 3. Основные пути получения 3-роданопиразоло[1,5-а]пиримидинов

(электролиз при контролируемом потенциале относительно нас. к. э., фон 0.1 М NaClO₄ в MeCN, Pt электроды);

Метод 1: неразделенная ячейка, NH₄SCN:арен Б (3:1), E_{анода} = 0.7 В (см. Табл. 1, опыты 1^с – 5^с);

Метод 2: неразделенная ячейка, NH₄SCN:арен Б (4:1), E_{анода} = 1.7÷1.9 В (см. Табл. 1, опыты 6^ж - 11^ж);

Метод 3: неразделенная ячейка, KSCN:ZnCl₂:арен Б (4:2:1), E_{анода} = 1.0 В, (см. Табл. 1, опыты 6^з - 11^з);

Метод 4: разделенная ячейка, NH₄SCN:арен А (4:1), E_{анода} = 0.9 В (см. Табл. 2);

Метод 5: химическая конденсация, арен Г:дикетон (1:1), среда EtOH-H₂O, HCl_{конц}, 24 ч (см. Табл. 2).

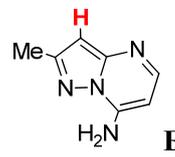
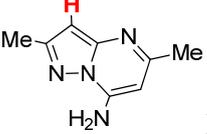
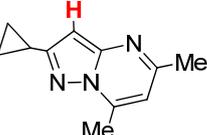
1-й подход. Синтезированные по литературным методикам (Схема 3, стадия А→Б) пиразоло[1,5-а]пиримидины типа Б с донорными заместителями в пиримидиновом кольце были подвергнуты анодному роданированию. В серии экспериментов установлено, что ЭКП с E_{анода} = 0.70 В (потенциал окисления SCN⁻с генерацией (SCN)₂) в среде MeCN успешно реализуется за 2 – 4 ч. Можно полагать, поэтому, что в среде MeCN стадия (IV + II) → III (Схема 2) протекает с достаточно высокой скоростью (в отличие, например, от электророданирования аренов в среде AcOH, где во избежание конкурирующей стадии IV → IV_n полимеризации тиоцианогена (Схема 2) процесс нередко вели при низком токе в течение 1 – 3 дней).

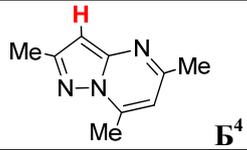
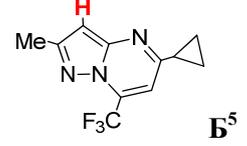
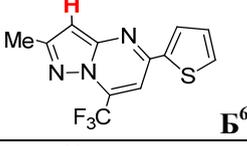
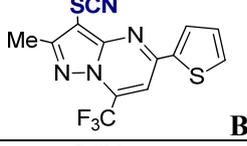
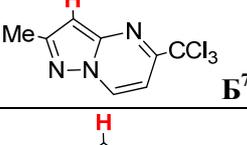
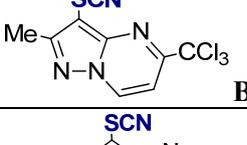
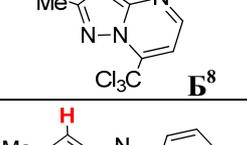
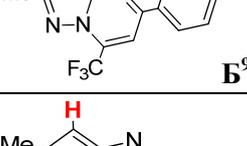
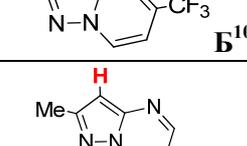
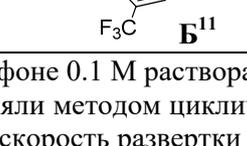
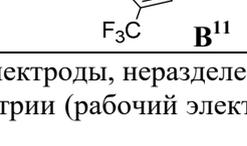
Таким образом реализация стадии $\mathbf{B} \rightarrow \mathbf{V}$ (Схема 3, Метод 1) с участием легкоокисляемых гетаренов $\mathbf{B}^1 \div \mathbf{B}^4$ с потенциалами пиков окисления (E_p^{ox}) в диапазоне 1.10 ÷ 1.52 В привела к синтезу целевых роданидов $\mathbf{V}^1 \div \mathbf{V}^4$ с выходом 83 – 89% (Таблица 1, опыты 1^д – 4^д). 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 ($\mathbf{B}^1 < \mathbf{B}^2 < \mathbf{B}^3 < \mathbf{B}^4$, Таблица 1), тем ниже эффективность его взаимодействия с $(SCN)_2$. Действительно, окисляемый при $E_p^{ox} = 1.65$ В (см. опыт 5^д) гетарен \mathbf{B}^5 реагировал с тиоцианогеном еще хуже и при $Q/Q_t = 2$ выход тиоцианата \mathbf{V}^5 снизился до 75%. Наконец, при ЭКП с участием наиболее трудно окисляемых гетаренов $\mathbf{B}^6 \div \mathbf{B}^{11}$ ($E_p^{ox} = 1.75 \div 1.88$ В) целевые продукты $\mathbf{V}^6 \div \mathbf{V}^{11}$ в лучшем случае образовывались лишь в следовых количествах (опыты 6^д ÷ 11^д). Процесс сопровождался интенсивным образованием желтых хлопьев политиоцианогена и практически полным отсутствием конверсии гетаренов $\mathbf{B}^6 \div \mathbf{B}^{11}$.

Из таблицы 1 видно, что рост значений E_p^{ox} при переходе от гетарена \mathbf{B}^1 к \mathbf{B}^{11} в заметной мере определяет природа заместителя в пиримидиновом ядре (арены $\mathbf{B}^1 \div \mathbf{B}^4$ с электронодонорными функциями (NH_2 , Me) окисляются легче аренов $\mathbf{B}^5 \div \mathbf{B}^{11}$ с электроноакцепторными функциями (CF_3 , CCl_3)), причем эффективность использования электрогенерированного $(SCN)_2$ в процессах С-Н роданирования коррелирует с величиной E_p^{ox} исходного гетарена (см. Таблицу 1). Другими словами, в случае трудноокисляемых аренов ($E_p^{ox} > 1.7$ В) для успешной реализации целевого процесса (стадия $\mathbf{B} \rightarrow \mathbf{V}$, Схема 3) электрофильных свойств $(SCN)_2$ недостаточно и процесс его полимеризации (стадия $\mathbf{IV} \rightarrow \mathbf{IV}_n$, Схема 2) становится доминирующим.

Таблица 1

Электроокислительное (анодное) С-Н роданирование пиразол[1,5-а]пиримидинов^а

№	Субстрат	$E_p^{ox}, \text{В}^6$	Продукт	Q/Q_t^B	Выход, % ^Г
1 ^д	 \mathbf{B}^1	1.10	 \mathbf{V}^1	1	89 ^д
2 ^{д,е}	 \mathbf{B}^2	1.26	 \mathbf{V}^2	1	86 ^д
3 ^д	 \mathbf{B}^3	1.45	 \mathbf{V}^3	2	85 ^д

4 ^д		1.52		2	83 ^д
5 ^д		1.65		2	75 ^д
6 ^д		1.75		3	Следы ^д
6 ^ж					65 ^ж
6 ^з					81 ^з
7 ^д		1.77		3	Следы ^д
7 ^ж					60 ^ж
7 ^з					79 ^з
8 ^д		1.79		3	Следы ^д
8 ^ж					60 ^ж
8 ^з					77 ^з
9 ^д		1.85		3	Следы ^д
9 ^ж					62 ^ж
9 ^з					80 ^з
10 ^д		1.85		3	Следы ^д
10 ^ж					60 ^ж
10 ^з					73 ^з
11 ^д		1.88		3	Следы ^д
11 ^ж					63 ^ж
11 ^з					69 ^з

^а ЭКП на фоне 0.1 М раствора NaClO₄ в MeCN, Pt электроды, неразделенная ячейка;

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

^в Q и Q_т – фактическое и теоретическое количество пропущенного электричества, соответственно (Q_т = 1F на моль роданид-иона или 2F на моль гетарена);

^г Выход выделенного и очищенного продукта в расчете на загруженный гетарен $B^1 \div B^{11}$;

^д Добавлены NH₄SCN (3 ммоль) и гетарены $B^1 \div B^{11}$ (1 ммоль), E_{анода} = 0.70 В;

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

^ж Добавлены NH₄SCN (4 ммоль) и гетарены $B^6 \div B^{11}$ (1 ммоль), E_{анода} = E_{p^{ок}} гетаренов $B^6 - B^{11}$ (см. колонку 3);

^з Добавлены KSCN (4 ммоль), ZnCl₂ (2 ммоль) и гетарены $B^6 \div B^{11}$ (1 ммоль), E_{анода} = 1.00 В.

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

2-й подход. В основу этого подхода легли литературные данные, из которых следует, что C-H (An) функционализация трудноокисляемого арена в присутствии легкоокисляемого

нуклеофила (Nu^-) можно осуществить в условиях ЭКП при потенциале окисления ($E_p^{\text{ок}}$) арена с реализацией стадий $\text{B} \rightarrow \text{B}' \rightarrow \text{B}$ (Схема 3, Метод 2). В случае анодного С-Н роданирования (гет)аренов одним из возможных механизмов процесса является представленный на Схеме 4 классический *ECE* механизм, согласно которому целевой продукт ArSCN образуется при взаимодействии электрогенерированного катион-радикала $\text{ArH}^{+\bullet}$ с ионом SCN^- .

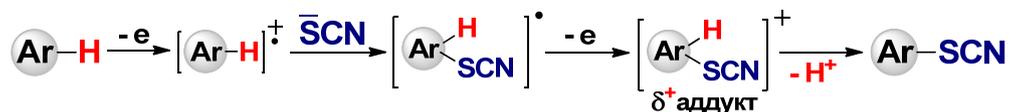


Схема 4. Вероятный *ECE*-механизм анодного С-Н роданирования (гет)аренов (условия электролиза – см. Схему 3, Метод 2)

Проведенные эксперименты хорошо согласуются с механизмом, представленном на Схеме 4. Электролизы смесей иона SCN^- и аренов $\text{B}^6 \div \text{B}^{11}$ при потенциалах окисления последних (см. Таблицу 1) оказались намного эффективнее электролизов при потенциале окисления иона SCN^- . Выход продуктов $\text{B}^6 \div \text{B}^{11}$ увеличился с ~ 0 до 60 – 65% (ср. опыты $6^{\text{д}}$ – $11^{\text{д}}$ и $6^{\text{ж}}$ – $11^{\text{ж}}$, соответственно). Заметим, однако, что полная конверсия исходных субстратов потребовала повышенного расхода электричества ($Q/Q_T = 3$).

3-й подход. В принципе, реакционную способность $(\text{SCN})_2$ как псевдогалогена можно было повысить под действием электрофильных катализаторов. Однако вышеупомянутая попытка использовать в этих целях AsOH оказалась не слишком удачной. 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 пиразол[1,5-*a*]пиримидинов $\text{B}^6 \div \text{B}^{11}$ на стадии $\text{B} \rightarrow \text{B}$ (Схема 3, Метод 3). Так, в условиях ЭКП при $E_{\text{анода}} = 1.00$ В и полной конверсии исходных субстратов при $Q/Q_T = 3$ выход соответствующих роданопродуктов $\text{B}^6 \div \text{B}^{11}$ вырос до 69 ÷ 81% (см. опыты $6^3 \div 11^3$, соответственно). Можно полагать, что ZnCl_2 как кислота Льюиса увеличивает реакционную способность электрогенерированного $(\text{SCN})_2$ за счет его поляризации, согласно механизму приведенному на Схеме 5.

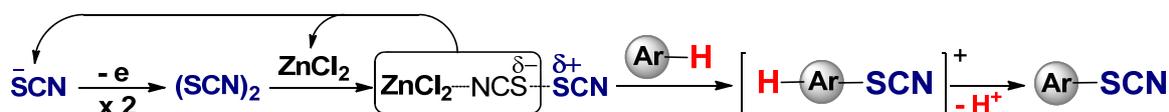


Схема 5. Вероятный механизм анодного роданирования аренов в присутствии ZnCl_2 (условия электролиза – см. Схему 3, Метод 3)

4-й подход. Реализация процесса через стадию $A \rightarrow B$ (Схема 3) имеет ограничения, поскольку конденсация пиразола с 1,3-дикетоном не во всех случаях протекала эффективно. Эти трудности стимулировали поиск иного пути синтеза 3-роданопиразол[1,5-*a*]пиримидинов, например, путем электророданирования аминопиразола и его последующую конденсацию с дикетоном через стадии $A \rightarrow \Gamma \rightarrow B$.

Оказалось, однако, что незамещенные по положению 1 аминопиразолы типа **A** (Схема 3) с электрогенерированным тиоцианогеном вообще не реагируют. Тем не менее, нами предложен новый подход к электророданированию таких азолов путем электроокисления смеси роданид-ион / аминопиразол при потенциале окисления последнего ($E_{\text{анода}} = 0.9$ В, см. Схему 3, Метод 4). Как результат, на примере 3-метил-1*H*-пиразол-5-амин (**A**¹) и 3-циклопропил-1*H*-пиразол-5-амин (**A**²) были получены роданопродукты Γ^1 и Γ^2 (Таблица 2) с выходом 40 и 50% соответственно. Мы полагаем, что и в этом случае процесс роданирования протекал по классическому *ECE*-механизму (ср. со Схемой 4) через стадии $A \rightarrow A' \rightarrow \Gamma$ (Схема 3). Заметим, что использование неразделенной ячейки приводило к снижению выхода целевых продуктов Γ^1 и Γ^2 на 25 ÷ 30%. Последующая конденсация роданопиразолов с дикетонами по стадии $\Gamma \rightarrow B$ (Схема 3, Метод 5) протекала довольно гладко, что позволило получить представительный ряд роданоаренов с выходом 60 ÷ 85% (Таблица 2).

Резюмируя данный этап проведенных исследований отметим, что нами предложен ряд новых взаимодополняющих подходов к эффективному синтезу 3-роданопиразол[1,5-*a*]пиримидинов.

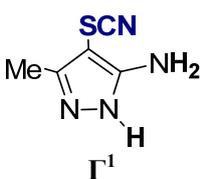
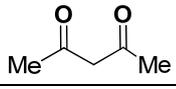
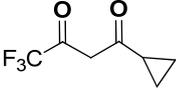
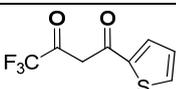
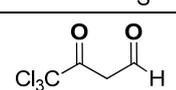
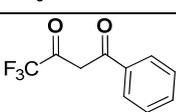
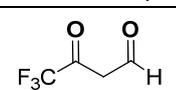
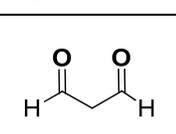
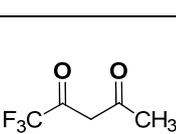
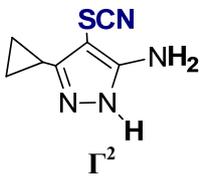
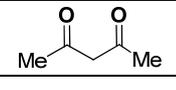
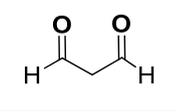
1b. Масштабирование процессов анодного тиоцианирования, модификация материала анода [3]. В серии дальнейших экспериментов была изучена принципиальная возможность масштабирования анодного C-N роданирования гетаренов. В этих целях в качестве модельного субстрата был выбран пиразол[1,5-*a*]пиримидин **B**⁴ (см. Таблицу 1).

В ходе проведенных исследований возможность масштабирования исследуемого процесса была показана при нагрузках исходных реагентов ~1 г, вместо обычных ~0.15 г (Схема 6). Установлено, что роданирование гетарена **B**⁴ эффективно протекало как в условиях потенциостатического (ЭКП, $E_{\text{анода}} = 1.00$ В), так и гальваностатического электролизом ($\Gamma\Delta$, $j_{\text{анода}} = 6$ мА/см², что соответствует $E_{\text{анода}} \sim 0.80 \div 1.00$ В). В результате, выход продукта **B**⁴ составил 71 ÷ 80% при $Q/Q_T = 2$ и полной конверсии субстрата **B**⁴.

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 **B**⁴.

Таблица 2

Продукты конденсации электросинтезированных роданопиразолов с β -дикетонами

Роданопиразол ^а	№	Дикетон	Продукт ^б	Выход, % ^в
 Г ¹	1		В⁴ (см. Табл. 1)	85
	2		В⁵ (см. Табл. 1)	75
	3		В⁶ (см. Табл. 1)	80
	4		В⁸ (см. Табл. 1)	80
	5		В⁹ (см. Табл. 1)	75
	6		В¹¹ (см. Табл. 1)	70
	7		 В ¹²	70
	8		 В ¹³	60
 Г ²	9		В³ (см. Табл. 1)	80
	10		 В ¹⁴	80

^а Роданопиразолы Г¹ (выход 40%) и Г² (выход 50%) получены в условиях ЭКП ($E_{\text{анода}} = 0.9$ В, $Q/Q_{\text{T}} = 3$) смеси NH_4SCN (4 ммоль) и гетарена А (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 3, Метод 4);

^б Продукты получены путем интенсивного перемешивания роданопиразола Г (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 3, Метод 5).

^в Выход выделенного и очищенного продукта в расчете на загруженный аминопиразол Г¹ или Г².

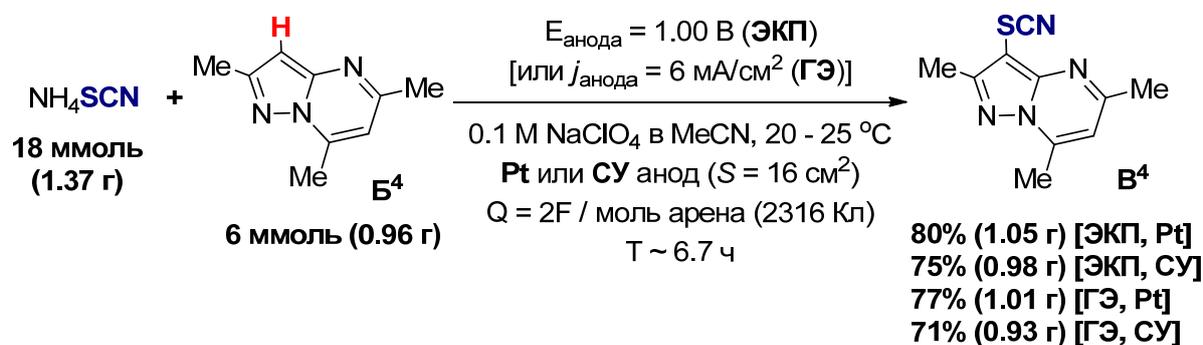


Схема 6. Синтез граммовых количеств продукта В⁴ в условиях ЭКП (ГЭ) на Pt (СУ) анодах (ГЭ – гальваностатический электролиз, СУ – стеклоуглерод)

1с. Трансформация SCN-группы пиразол[1,5-а]пиримидинов в SH-группу.

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 6).

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.

Наиболее эффективно трансформация SCN-группы роданида **B**⁴ в SH-группу протекала в условиях солянокислого гидролиза под током азота в инертной атмосфере (Схема 7). 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. Таблицу 2) роданидов **B**¹² и **B**¹³.

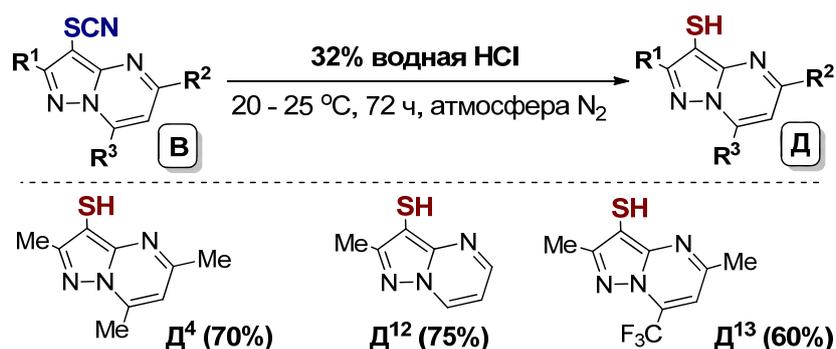


Схема 7. Синтез гетероарилтиолов в условиях кислотного гидролиза

Заметим, что в эксперименте без продувания током азота продукт **D**⁴ содержал ~10 – 15% примеси соответствующего дисульфида.

1d. Развитие тематики анодного C-H роданирования на примерах использования новых (гет)аренов. Нами предпринята попытка распространить наработанные подходы к анодному C-H роданированию на ряд иных субстратов, ранее в таких процессах не изученных.

а) дигидроксибензолы. C-H функционализация дигидроксибензолов, входящих в состав различных природных соединений (кверцетин, адреналин и др), открывает возможность варьирования спектра их прикладного использования, что вызывает к таким процессам особый интерес. Это побудило нас реализовать анодное роданирование C-H-связи дигидроксибензолов на примере базовых структур: пирокатехина (**E**¹) и гидрохинона (**E**²)

(Схема 8). 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 2) 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 8). 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).

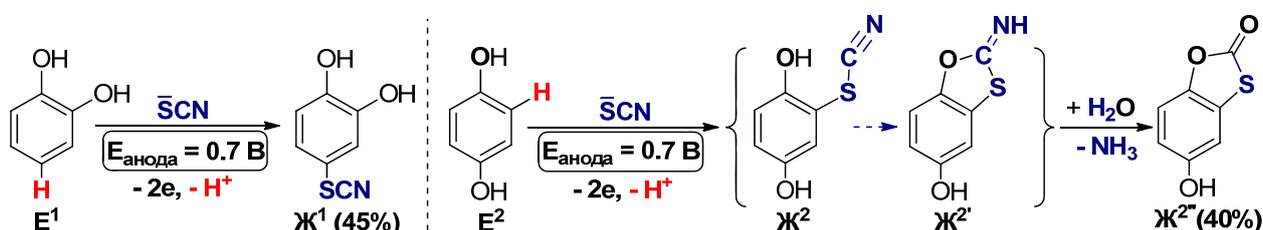


Схема 8. Анодное роданирование *o*- и *p*-дигидроксибензолов.
(разделенная ячейка, остальные условия электролиза – см. Схему 3, Метод 1)

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

б) азопиразолы. 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.

Однако 3,3'-азопиразол 3^1 (Схема 9) оказался малореакционным по отношению к электрогенерированному тиоцианогену и выход ранее не описанного роданопродукта $И^1$ не превышал 2 – 3 %.

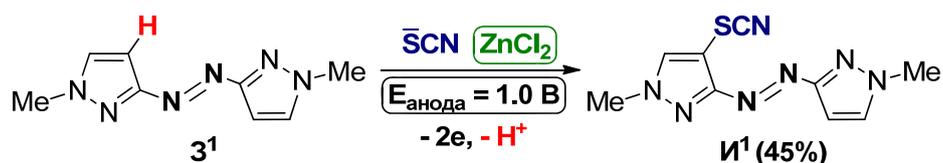


Схема 9. Анодное роданирование 3,3'-азопиразола.
(разделенная ячейка, остальные условия электролиза – см. Схему 3, Метод 3)

Для увеличения электрофильности тиоцианогена электролиз провели в присутствии добавок $ZnCl_2$ (как и в случае малореакционных пиразол[1,5-*a*]пиримидинов, см. раздел **1a**,

Схему 3 стадия **Б**→**В** и Схему 5). Это позволило получить монороданоазопиразол **И**¹ уже с выходом 45% ($Q / Q_T = 3$) в разделенной ячейке.

Отметим, что при использовании неразделенной ячейки выход целевых роданидов **Ж**¹, **Ж**² и **И**¹ не превышал $\sim 5 \div 10$ %, вероятно, из-за катодного восстановления исходных веществ и (или) продуктов.

в) N-замещенные анилины

Нами предпринята попытка реализовать электролиз 4-роданоанилина **Л**¹ – вещества с известной противогрибковой активностью (Схема 10).

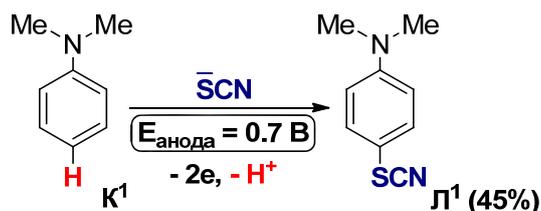


Схема 10. Анодное роданирование *N,N'*-диметиланилина (условия электролиза – см. Схему 3, Метод 1)

Ожидалось, что легкоокисляемый ($E_p^{ox} = 0.75$ В) *N,N'*-диметиланилин **К**¹ будет наиболее активным в реакции с тиоцианогеном. Однако, из-за близости анодных потенциалов исходного арена **К**¹ и роданид-иона ($E_p^{ox} = 0.70$ В) электролиз сопровождался смолообразованием и при $Q/Q_T = 3$ привел лишь к умеренному (45%) выходу целевого роданопродукта.

В целом, из приведенных разделе 1 примеров следует, что развиваемая в диссертационной работе система подходов по сути является методологией, пригодной для реализации С-Н (An) роданирования (гетеро)ароматических систем, отличающихся как строением, так и реакционной способностью.

2. ДВОЙНАЯ С-Н (An) ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ (ГЕТ)АРЕНОВ [2].

а) одним и тем же Nu. 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 гибридным структурам. Известно, 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 нами был впервые осуществлен двустадийный электролиз диродано-пиррола **Н**¹ (Схема 11).

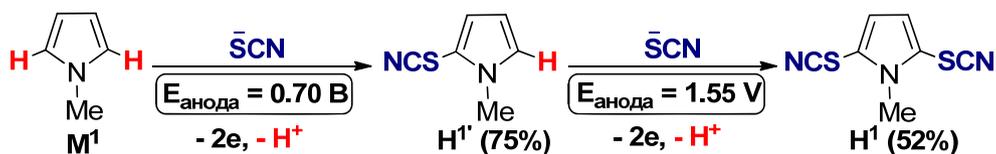


Схема 11. Двухстадийный электросинтез 2,5-диродано-1H-пиррола (условия электролиза – см. Схему 3, Метод 1 (для стадии $M^1 \rightarrow H^{1'}$) и Метод 2 (для стадии $H^{1'} \rightarrow H^1$))

Стадия $M^1 \rightarrow H^{1'}$ протекала достаточно эффективно при потенциале окисления роданид-иона (0.7 В, см. Схему 3, Метод 1) через электрогенерацию диродана по механизму представленному на Схеме 2. Однако выделенный монороданид $H^{1'}$ (выход 75%) был малореакционноспособен и с электрогенерированным $(SCN)_2$ практически не взаимодействовал (выход продукта $H^1 < 3\%$). Однако, электролиз при потенциале окисления родано-пиррола $H^{1'}$ ($E_{p}^{ox} = 1.55$ В) 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. стадии $B \rightarrow B' \rightarrow B$ (Метод 2) на Схеме 3, а также Схему 4). 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. стадию $B \rightarrow B$ (Метод 3) на Схеме 3, а также Схему 5). В таких условиях (Схема 12) 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%.

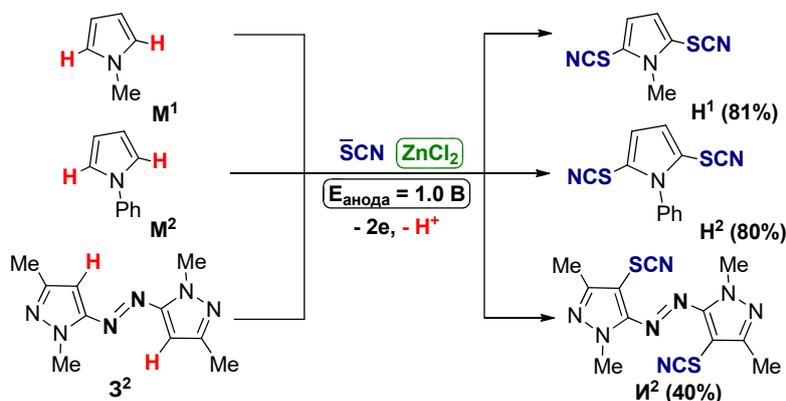
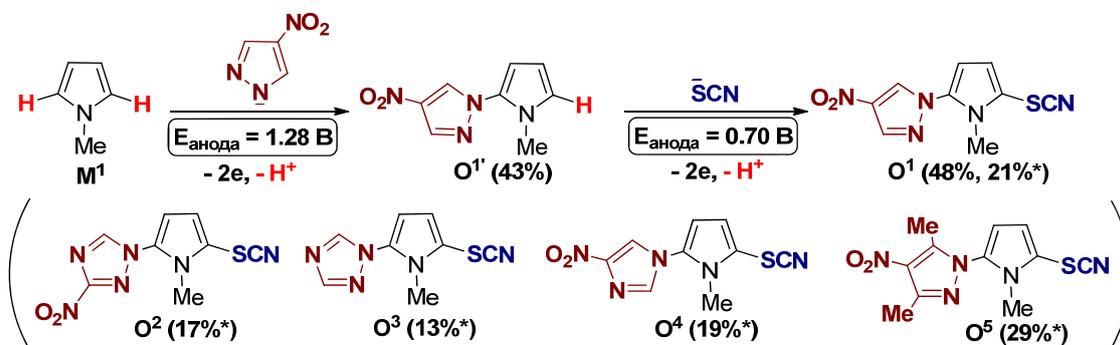


Схема 12. «Двойное» роданирование производных пиррола и 5,5'-азопиразола (условия электролиза – см. Схему 3, Метод 3 (для пирролов M^1 и M^2) и Метод 3, разделенная ячейка (для азопиразола 3^2))

В тех же условиях был впервые осуществлен синтез дироданида 5,5'-азопиразола H^2 в разделенной ячейке с 40% выходом (Схема 12). Причем реакционная способность 5,5'-азопиразолов типа 3^2 оказались выше, чем у 3,3'-азопиразолов типа 3^1 . Последние роданировались только по одной С-Н-связи (см. Схему 9).

б) разными Nu. В развитие этих исследований представлялось заманчивым реализовать «двойную» С-Н функционализацию (гет)аренов фармакофорными Nu разной природы. Как результат, на примере N-метилпиррола **M¹** и N,N'-диметиланилина **K¹** была впервые показана принципиальная возможность двухстадийного синтеза ранее не описанных азолироданопроизводных **O¹ ÷ O⁵** и **П¹, П²** (Схемы 13 и 14).

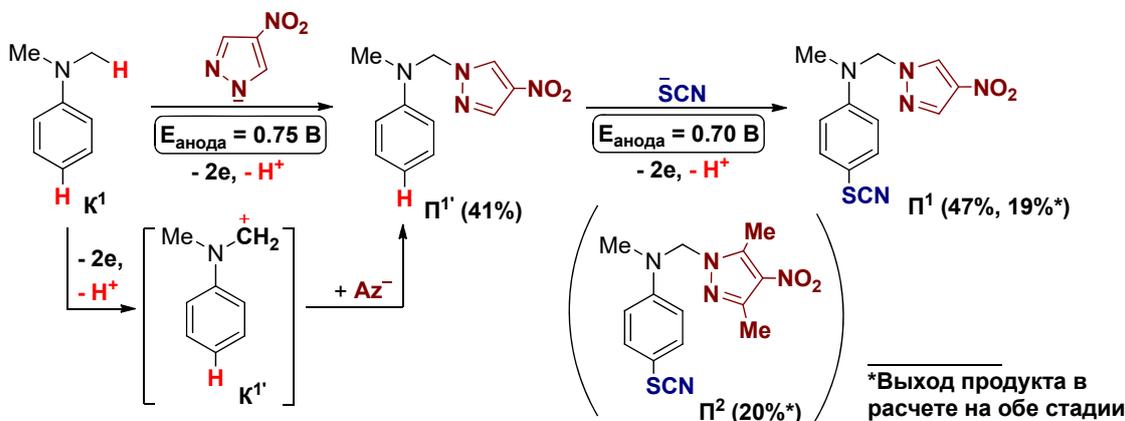


*Выход продукта в расчете на обе стадии

Схема 13. Анодная С-Н бифункционализация пиррола **M¹** 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 **M¹→O¹**) и см. Схему 3, Метод 1, Q/Q_T = 2 (для стадии **O¹→O¹**))

Во всех случаях анодное С-Н азолирование аренов **M¹** или **K¹** проводили при потенциале их окисления (E_{анода} = 1.28 или 0.75 В; Q/Q_T = 1 или 1.5, соответственно) с выделением соответствующих азолиаренов **O¹** или **П¹** 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 **O¹** и **П¹**.

Отметим, что в исследуемых процессах С-Н роданирование более легкоокисляемого азолипиррола **O¹** (E_{p^{ox}} = 1.45 В) оказалось гораздо эффективнее роданирования роданопиррола **H¹** (E_{p^{ox}} = 1.55 В, см. Схему 11), а С-Н азолирование N,N'-диметиланилина **K¹** (Схема 14) протекало строго селективно по Me-группе (очевидно через катионный интермедиат **K¹⁺**), не затрагивая ароматическое ядро



*Выход продукта в расчете на обе стадии

Схема 14. Анодная С-Н бифункционализация анилина **K¹** азолат- и роданид-ионами (условия электролиза – разделенная ячейка; фон 0.1 М NaClO₄ в MeCN-MeOH, азолат-ион:анилин (2:1), E_{анода} = 0.75 В, Q/Q_T = 1.5 (для стадии **K¹→P¹**) и см. Схему 3, Метод 1, Q/Q_T = 1.5 (для стадии **P¹→P¹**))

В целом, полученные результаты по электросинтезу дироданидов типа **Н** и **И**² и азолилроданидов типа **О** и **П** (Схемы 12 – 14) создают методологическую основу для направленного конструирования гибридных продуктов **С-S**- и **С-N**-сочетания.

3. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РОДАНО(ГЕТ)АРЕНОВ И ЕЁ СВЯЗЬ СО СТРОЕНИЕМ ВЕЩЕСТВ [2, 3].

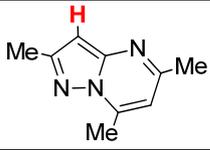
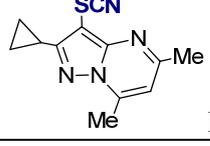
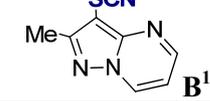
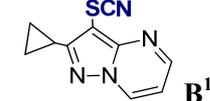
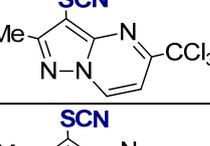
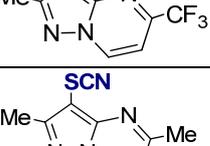
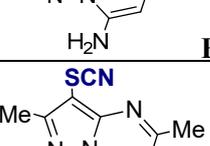
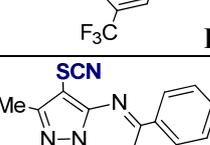
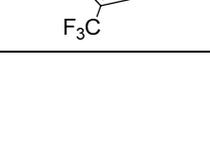
С учетом ранее полученных нами данных для веществ **Н**¹, **Н**^{1'}, **О**¹ и **Л**¹ (Таблица 3) ожидалось, что синтезированные соединения будут также проявлять активность в отношении как бактериальных, так и грибковых культур. В этих целях ряд полученных веществ (Таблица 3) испытан методом двойных 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). 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).

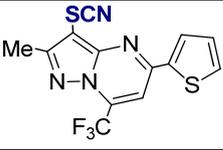
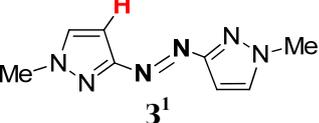
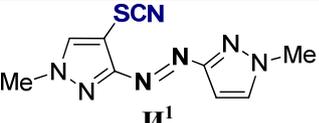
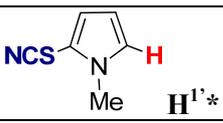
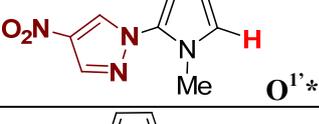
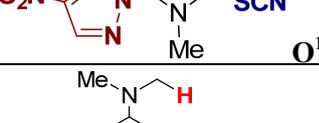
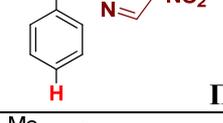
Установлено, что основная часть роданидов более активна в отношении грибов, нежели бактерий, при этом наибольшая активность наблюдается в отношении *A. niger* у роданопиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **В**⁴, **В**¹⁰, дироданопиррола **Н**¹ и роданоазолиланилина **П**² (МПК = 0.12 – 0.48 мкг/мл, что превосходит амфотерицин Б и флуконазол и сопоставимо с итраконазолом). Следует отметить, что соединения **В**⁴, **В**¹⁰ и **П**² активны только в отношении грибов, тогда как дироданопиррол **Н**¹ достаточно активен и в отношении бактерий, что может указывать на его токсичность.

Таблица 3

Биоактивность ряда полученных веществ и стандартных препаратов сравнения

Вещество	Минимальная подавляющая концентрация (МПК, мкг/мл)					
	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>
 В ⁴	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

 B⁶	>500	>500	>500	>500	>500	>500
 3¹	500	500	500	>500	>500	>500
 H¹	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
 O¹	15.6	15.6	250	500	3.9	15.6
 J^{1*}	62.5	62.5	>250	–	31.2	31.2
 II¹	250	–	>250	–	>250	>250
 II¹	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

Кроме того, на отдельных примерах удалось наглядно продемонстрировать вклад SCN-группы и азольных фрагментов в противогрибковую и антибактериальную активность (рис. 1 – 2). 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. 1, 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 3^1 и $И^1$ (рис. 1, Б). В случае же пирролов $О^1$ и $О^1$ (рис. 2, А), а также анилинов $П^1$ и $П^1$ (рис. 2, Б) наряду с резким ростом противогрибковой активности, весьма заметно возрастает и антибактериальная.

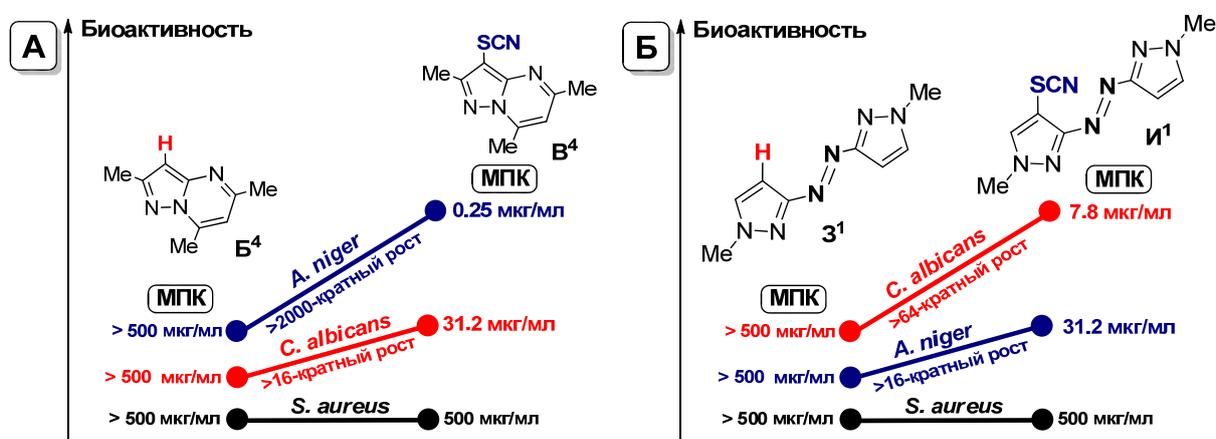


Рис. 1. Сравнение биоактивности гетаренов и их роданидов: B^4 , B^4 (А) и 3^1 , $И^1$ (Б)

Что касается азольного структурного фрагмента, то его влияние зависит, очевидно, от нескольких факторов. Так, например активности пирролов $Н^1$ и $О^1$ (рис. 2, А) почти не отличаются. Напротив, наличие азота в роданоанилине $П^1$ (рис. 3, Б) обеспечивает заметный и селективный рост противогрибковой активности (в 16 – 64 раза), тогда как сам азолиланилин $П^1$ неактивен.

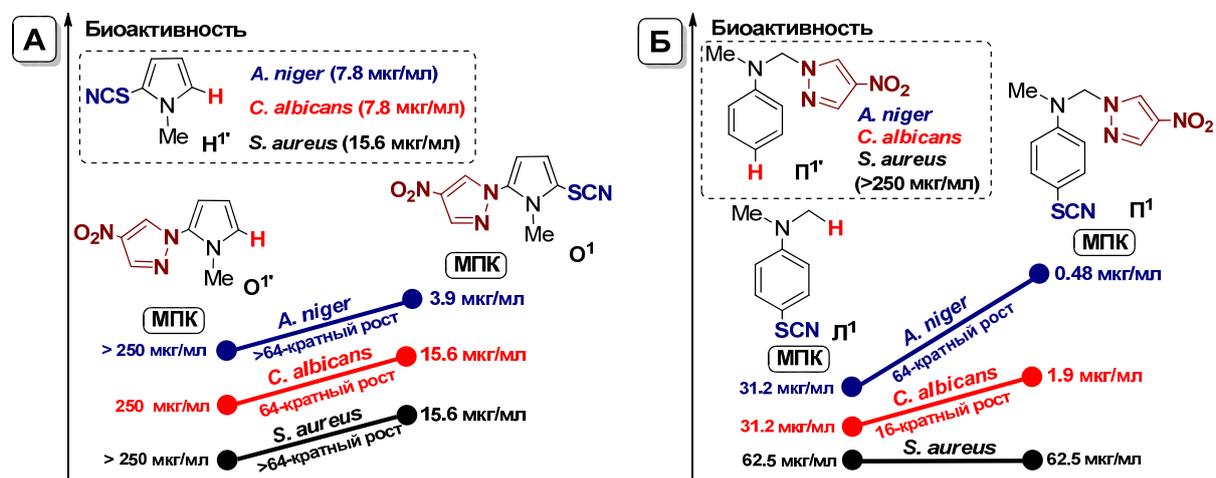


Рис. 2. Сравнение биоактивности соединений $Н^1$, $О^1$, $О^1$ (А) и $Л^1$, $П^1$, $П^1$ (Б)

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

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 азолатионы) 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Kokorekin V.A. Reactivity of electrogenerated thiocyanogen in the thiocyanation of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines / Kokorekin V.A., **Yaubasarova R.R.**, Neverov S.V., Petrosyan V.A. // *Mendeleev Commun.* – 2016. – V. 26. – I. 5. – P. 413–414.
2. **Yaubasarova R.R.** Double electrooxidative C–H functionalization of (het)arenes with thiocyanate and 4-nitropyrazolate ions. / **Yaubasarova R.R.**, Kokorekin V.A., Ramenskaya G.V., Petrosyan V.A. // *Mendeleev Commun.* – 2019. – V. 29. – I. 3. – P. 334–336.
3. Kokorekin V.A. Electrooxidative C–H functionalization of heteroarenes. Thiocyanation of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines / Kokorekin V.A., **Yaubasarova R.R.**, Neverov S.V., Petrosyan V.A. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – V. 2019. – I. 26. – P. 4233–4238.
4. Кокорекин В.А. Развитие методологии S_N^H(An)-процессов. Новые примеры азотирования и роданирования аренов и гетероаренов / Кокорекин В.А., Сигаичева В.Л., **Яубасарова Р.Р.**, Петросян В.А. // *Материалы XVIII Всероссийского совещания с международным участием «Новости электрохимии органических соединений» (ЭХОС–2014)*. – Тамбов, ТГТУ. – 2014. – С. 17–18.
5. Кокорекин В.А. Роданирование пирозол[1,5]пиримидиновых систем / Кокорекин В.А., **Яубасарова Р.Р.**, Неверов С.В., Петросян В.А. // *Материалы VIII Всероссийской (с международным участием) научной «Современные методы в теоретической и экспериментальной электрохимии»*. – Плес. – 2016. – С. 102.
6. Кокорекин В.А. Электроокислительная C–H функционализация (гетеро)ароматических систем / Кокорекин В.А., **Яубасарова Р.Р.**, Соломатин Я.А., Неверов С.В., Петросян В.А. *Материалы VII Молодежной конференции ИОХ РАН*. – Москва. – 2017. – С. 26.
7. Кокорекин В.А. Анодное C–H роданирование пирозол[1,5-*a*]пиримидинов / Кокорекин В.А., **Яубасарова Р.Р.**, Неверов С.В., Петросян В.А. // *Материалы XIX Всероссийского совещания с международным участием ЭХОС–2018*. – Новочеркасск. – 2018. – С. 15–16.
8. **Яубасарова Р.Р.** Электроокислительное C–H тиоцианирование (гет)ароматических систем / **Яубасарова Р.Р.**, Яшаев Р.Б., Мельникова Е.И., Кокорекин В.А., Петросян В.А. // *Материалы Всероссийской конференции «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» (ChemSci-2019)*. – Москва, ИОХ РАН. – 2019. – С. 103.