

ФИО соискателя Моисеева Наталия Валентиновна

Название диссертации *Развитие новых подходов к функционализации гидроксидных алкокси-производных бензола на основе электроокислительного тиоцианирования и тиолирования*

Шифр специальности –1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

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

Е-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

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

07 февраля 2025 года

Дата приема к защите

12 февраля 2025 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

14 февраля 2025 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

На правах рукописи



Моисеева Наталия Валентиновна

**РАЗВИТИЕ НОВЫХ ПОДХОДОВ К ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ
ГИДРОКСИ- И АЛКОКСИ-ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОЛА НА ОСНОВЕ
ЭЛЕКТРООКИСЛИТЕЛЬНОГО ТИОЦИАНИРОВАНИЯ И
ТИОЛИРОВАНИЯ**

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Лаборатории химии карбенов и других нестабильных молекул №1
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ **Трушков Игорь Викторович,**
доктор химических наук, заведующий лабораторией
направленной функционализации органических
молекулярных систем №33 Федерального
государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ **Берберова Надежда Титовна,**
доктор химических наук, заведующий кафедрой "Химия"
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
технический университет»

Шундрия Леонид Анатольевич,
доктор химических наук, заведующий лабораторией
электрохимически активных соединений и материалов
№29 ФГБУН Новосибирского института органической
химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ФГБОУ ВО «Казанский национальный
исследовательский технологический университет»
(КНИТУ).

Защита диссертации состоится «16» апреля 2025 г. в 11:00 часов на заседании Диссертационного совета 24.1.092.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

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

Автореферат разослан « » 2025 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
24.1.092.01 ИОХ РАН
доктор химических наук

Г.А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Диссертационная работа посвящена развитию методологии функционализации аренов, что обеспечивает их многообразие и открывает новые возможности для получения ценных соединений для нужд химии, медицины, сельского хозяйства и иных областей, связанных с приоритетными направлениями научно-технологического развития Российской Федерации.

В этой связи очевидный интерес представляет тиоцианирование и тиолирование гидроксидов и алкокси-производных бензола, что позволяет получить целую серию соединений (тиоцианаты, аминотиазолы, тиоксоны и тиоэферы) обладающих полезными прикладными свойствами. Так, обнаружена выраженная антимикробная активность ряда представителей вышеупомянутых соединений, что актуально на фоне снижения эффективности существующих лекарственных средств из-за явления резистентности. Среди аминотиазолов следует отметить действующее начало препарата рилузол (Теглютик[®]), используемого при лечении бокового амиотрофического склероза. Ряд тиолов, планируемых к использованию в работе, также является действующими компонентами лекарств, например, тиамазол (анти тиреоидное средство) и меркаптопурин (противоопухолевое средство). Кроме того, 4-тиоцианатофенол и его алкил-производные являются удобными прекурсорами препаратов пробукол (используется для лечения атеросклероза), толтразурил и поназурил (применяются в ветеринарии в качестве противопаразитарных средств). Эти и иные перспективы практического применения безусловно стимулируют развитие методов синтеза таких соединений.

Большинство известных методов, однако, требует использования окислителей, которые часто применяются однократно и в избытке, а также могут быть токсичными и давать отходы. В некоторых случаях для эффективного протекания процессов необходимы добавки солей переходных металлов или фотокатализаторы, а также применение повышенных или пониженных температур. Это делает необходимым поиск более эффективных и безопасных подходов.

Среди них особое внимание заслуживает развиваемый в России и за рубежом органический электросинтез, использующий электрический ток в качестве доступного и экологически перспективного окислителя. Возможность тонкой регулировки анодного потенциала позволяет избежать трудностей эмпирического подбора окислителей, что, в свою очередь, способствует повышению селективности и эффективности процессов.

Таким образом, электрический ток стал эффективным инструментом для генерации диородана, $(SCN)_2$, одного из наиболее известных и доступных тиоцианирующих агентов. Его реакционная способность, очевидно, ограничена в отношении гидроксидов и алкоксибензолов, поэтому к настоящему времени известно небольшое число исследований с довольно ограниченным набором субстратов (преимущественно алкоксибензолов). В ряде методов требуется предварительная функционализация исходных соединений борорганическими группами и пропускание большого (4 – 6-кратного) избытка электричества, или же повышенная длительность электролиза (1 – 4 дня).

Что касается тиолирования, то электрический ток продемонстрировал эффективность в генерации производных хинона, которые являются одними из ключевых интермедиатов данного процесса. Исследования в основном сосредоточены на *орто*-дигидроксибензолах, тогда как *пара*-дигидроксибензолы к настоящему времени практически не изучены. Это может быть связано с более низкой реакционной способностью соответствующих электрогенерированных промежуточных *пара*-бензохинонов по сравнению с *орто*-бензохинонами. Вышеизложенное определило основные направления диссертации (Схема 1), ее цели и задачи.

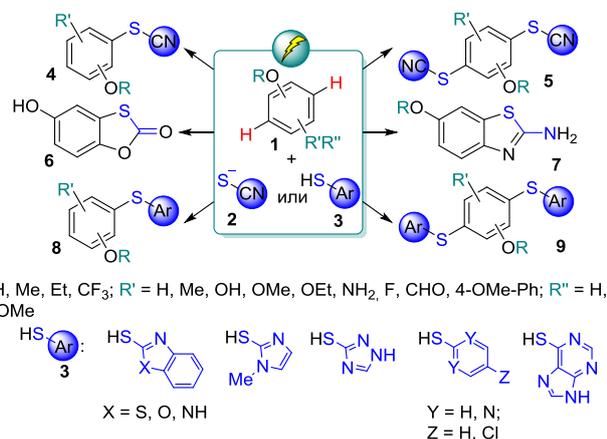


Схема 1. Основные направления диссертационной работы.

Цели и задачи исследования. Развитие перспективной методологии функционализации C–H-связей ароматических соединений на основе электроокислительной функционализации гидрокси- и алкоксибензолов типа **1** (Схема 1) тиоцианат-ионами (**2**) и тиолами (**3**) с выходом к серии целевых продуктов C–S-сочетания (**4–9**), а также анализ противогрибковой и антибактериальной активности полученных соединений.

Достижение поставленной цели связано с решением следующих задач:

1. Методами циклической вольтамперометрии (ЦВА), спектрофотометрии и электролиза при контролируемом потенциале (ЭКП) исследовать закономерности тиоцианирования фенолов и их производных на примере смеси тиоцианат-иона и 1,3,5-триметоксибензола в отсутствие и в присутствии хлорида цинка как катализатора. Установить механизмы реакции и предложить оптимальные условия для ее реализации (тип электрохимической ячейки, материал электродов, соотношение реагентов, потенциал анода, количество пропущенного электричества и т.д.).

2. Осуществить тиоцианирование серии гидрокси-, метокси-, этокси- и трифторметокси-производных бензола в оптимальных условиях с выходом к целевым арил(ди)тиоцианатам (Схема 1, структура **4** и **5**), а также производным бензотиоксол-2-она (**6**) и 2-аминобензотиазола (**7**). Выявить критерии выбора наиболее эффективного метода для тиоцианирования того или иного арена на основании данных ЦВА.

3. С помощью ЦВА и ЭКП исследовать основные закономерности взаимодействия производных гидрохинона и тиолов типа **3** (Схема 1) на примере смеси гидрохинона и 2-меркаптобензотиазола (**3**) ($X=S$). Оценить эффективность взаимодействия электрогенерированного пара-бензохинона, как ключевого интермедиата процесса, с исследуемым тиолом. Выявить оптимальные параметры (тип электрохимической ячейки, природа фонового электролита, количество стадий и т.д.) для наиболее эффективной реализации процесса, а также предложить способ его удобного мониторинга с помощью ЦВА.

4. В оптимальных условиях реализовать тиолирование серии производных гидрохинона и его замещенных производных (гетеро)ароматическими тиолами типа **3** (Схема 1). Оценить влияние строения и свойств со-реагентов на эффективность реализации процесса. Оценить перспективы использования предложенного подхода для тиолирования иных гидроксibenзолов и их производных, а также для бифункционализации гидрохинонов.

5. Провести оценку активности полученных веществ в отношении грибов и бактерий. Выявить наиболее перспективные соединения.

Научная новизна. В данной работе была усовершенствована методология функционализации аренов в мягких условиях, используя коммерчески доступные материалы и электрический ток как доступный, экологически перспективный и регулируемый окислитель.

Впервые удалось провести комплексное исследование закономерностей электроокислительного тиоцианирования и тиолирования C–H-связей 30 фенолов и их алкоксипроизводных (включая природные и полусинтетические биоактивные соединения, такие как фенол, тимол, гидрохинон, пирокатехин, гваякол, эвгенол, вератрол, дигидроапиол), 19 из которых ранее в таких процессах не изучались. Определены наиболее вероятные механизмы реализации соответствующих процессов и найти оптимальные условия для получения максимального выхода целевых продуктов.

Получены новые данные по тиоцианированию в присутствии хлорида цинка, которое, как оказалась, протекает через электроокисление иона $[Zn(SCN)_4]^{2-}$ и образование высокорекреационного комплекса типа $(SCN)_2-Zn(II)$ как доступного и перспективного электрофильного тиоцианирующего агента, позволяющего вводить до двух тиоцианатных групп в молекулу.

В случае тиолирования производных гидрохинона были найдены условия для количественной электрогенерации протонированного *para*-бензохинона (ключевого интермедиата реакции) без добавления сильных кислот.

Предложены оригинальные вольтамперные методики для предварительного анализа эффективности процесса тиоцианирования и мониторинга процесса тиолирования, которые до этого не были описаны.

Выявлены ранее не известные зависимости эффективности тиоцианирования от потенциала окисления соответствующего гидрокси- или алкоксибензола, а тиолирования – от кислотно-основных характеристик и потенциала окисления соответствующего тиола.

Синтезировано 65 целевых продуктов (выход до 99%), из которых 51 впервые получены электрохимическим путем и 34 ранее не описаны. В ходе биоиспытаний 27 соединений показали антимикробную активность, некоторые из них сопоставимую со стандартными лекарственными препаратами сравнения (флуконазол, амфотерицин Б и хлорамфеникол). Кроме того, среди синтезированных целевых продуктов обнаружены: действующий компонент рилузола (нейропротектор), прекурсоры толтразурила и поназурила (противопаразитарные препараты), 2 производных тиамазола (антитиреоидный препарат) и 6 производных меркаптопурина (противоопухолевый препарат), причем последние имеют структурное сходство с азатиоприном (иммунодепрессант).

Достоверность полученных результатов обеспечивается комплексом применяемых современных физико-химических методов анализа для исследования протекания химических реакций и характеристики полученных в ходе исследований соединений: циклическая вольтамперометрия, спектрофотометрия, спектроскопия ЯМР 1H , ^{13}C , ^{19}F (в том числе двумерная), масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением (ИЭР-МС), а также рентгеноструктурный анализ.

Публикации. По результатам проведенных исследований было опубликовано 2 статьи в рецензируемых научных изданиях: *European Journal of Organic Chemistry*, *Organic & Biomolecular Chemistry* и 4 тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на VI Всероссийской конференции по органической химии (Москва, 2024), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2024» (Москва, 2024), X Молодежной конференции ИОХ РАН, к 300-летию Российской академии наук и 90-летию Института органической химии им. Н. Д. Зелинского (Москва, 2023), II Всероссийской конференции «Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2022).

Объем и структура работы. Диссертационная работа содержит введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, список условных обозначений, выводы и список литературы. Диссертация содержит 58 схем, 9 рисунков и 11 таблиц. Объем диссертации составляет 143 страницы. Библиография насчитывает 192 литературные ссылки.

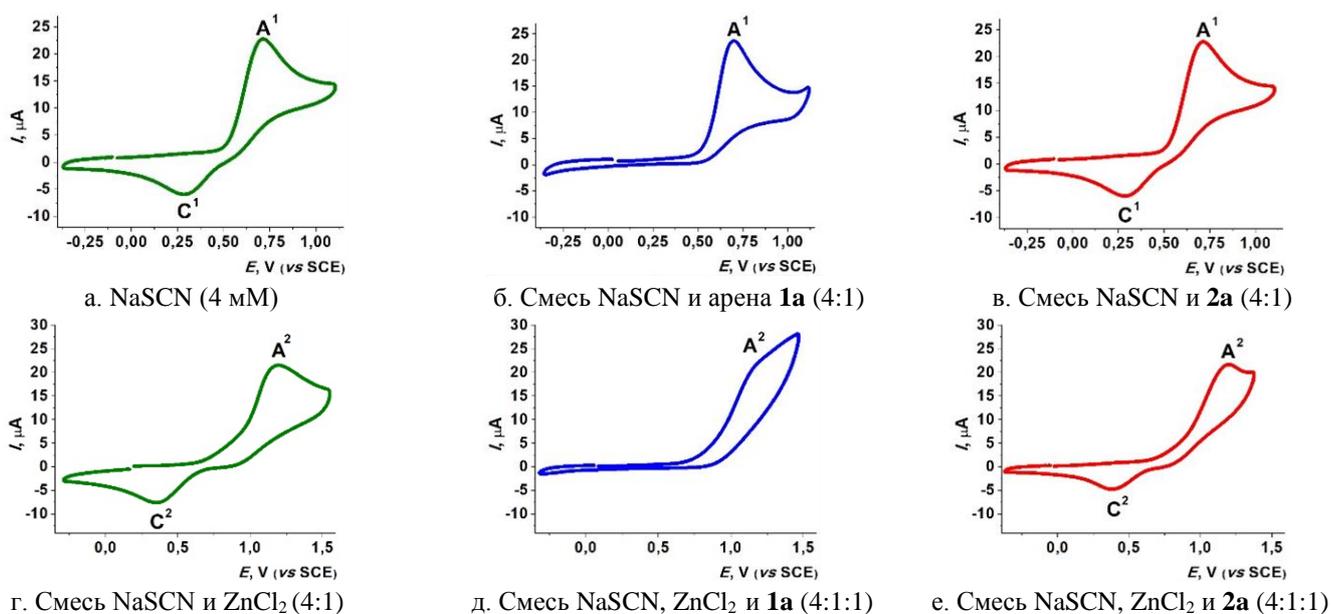
Личный вклад автора. Диссертационная работа выполнена в Лаборатории химии карбенов и других нестабильных молекул (№1) ИОХ РАН. Подавляющее большинство приведенных в диссертации экспериментов были проведены лично автором диссертации. Общее направление исследований определялось автором совместно с научным руководителем, равно как и обсуждение результатов научной работы. Подготовка материалов к публикации и написание статей по итогам исследований проводились совместно с научным руководителем и при участии соавторов. Автором также проводилась самостоятельная интерпретация всех спектров ЯМР, а также регистрация некоторых из них. Установление строения веществ методами РСА и HRMS было проведено на базе ИОХ РАН.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Электроокислительное тиоцианирование гидрокси- и алкоксибензолов

В данном разделе было подробно изучено электроокислительное тиоцианирование фенолов и их производных, в результате чего была получена широкая серия целевых продуктов. При этом обнаружено, что эффективность и селективность реакции могут регулироваться при добавлении к реакционной среде кислоты Льюиса на основе Zn(II).

Циклическая вольтамперометрия (ЦВА) является полезным инструментом для прогнозирования эффективности электроокислительного тиоцианирования аренов и поиска оптимального метода его проведения. Характеристичным критерием глубины протекания реакции является уменьшение/исчезновение катодного пика тиоцианогена после добавления аренов. Первоначальные исследования методом циклической вольтамперометрии проводились в ацетонитриле при скорости сканирования $0.10 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$ с использованием тиоцианата натрия и 1,3,5-триметоксибензола **1a** в качестве модельного субстрата без добавок ZnCl_2 и с ними (Рис. 1).



Условия проведения ЦВА: Pt-электрод, 0.1 М NaClO_4 в MeCN (начальное анодное сканирование), скорость сканирования $0.10 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$.

Рисунок 1. ЦВА смесей NaSCN, ZnCl_2 , арена **1a**, арилтиоцианата **2a**.

Добавление арена **1a** в раствор NaSCN не повлияло на анодный пик A¹ тиоцианат-иона SCN⁻ при 0.70 В (по отношению к насыщенному каломельному электроду (НКЭ); n = 1e⁻), в то время как катодный пик C¹ (SCN)₂, образующегося на аноде, при 0.28 В исчез (Рис. 1, сравнение кривых а и б). Этот результат показывает, что (SCN)₂ вступает в реакцию с аромом **1a** с высокой скоростью, образуя целевой 2,4,6-триметоксифенилтиоцианат **2a**. Напротив, когда в раствор NaSCN добавляли аром **2a**, полученный по ранее известной методике, никаких изменений не наблюдалось (Рис. 2, кривые а и в), и тиоцианирование не происходило. Более низкая реакционная способность арилтиоцианата **2a** по сравнению с аромом **1a** объясняется акцепторным эффектом группы SCN (так, константа Гаммета σ_p = 0.52).

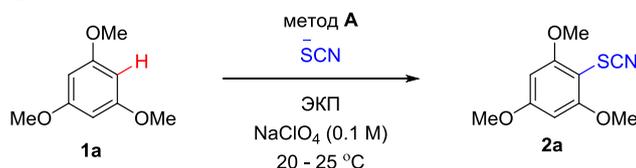
При добавлении ZnCl₂ в раствор NaSCN появилась новая кривая с пиками A² при 1.20 В (n = 1e⁻) и C² при 0.35 В (Рис. 1, кривая г), соответствующими комплексам Zn(II)-тиоцианат и Zn(II)-тиоцианоген. Последний взаимодействует с добавленными аромом **1a** и **2a** с высокой и умеренной скоростью, соответственно, поскольку в первом случае пик C² исчез (Рис. 1, кривые б и д), а во втором уменьшился (Рис. 1, кривая е). Таким образом, в зависимости от условий тиоцианирование **1a** приводит к образованию арилтиоцианата **2a**, 1,3,5-триметокси-2,4-дителиоцианобензола **3a**, или их смеси.

Используя данные циклической вольтамперометрии, было разработано два метода тиоцианирования без добавления и с добавлением ZnCl₂ (методы А и Б соответственно) при контролируемом потенциале электролиза (ЭКП) в 0.1 М растворе NaClO₄ в MeCN с использованием разделенной ячейки с платиновыми электродами.

1.1. Тиоцианирование без добавления кислоты Льюиса (метод А)

Была проведена оптимизация условий тиоцианирования на примере 1,3,5-триметоксибензола **1a** с образованием **2a**. Исследовано влияние растворителя, источника SCN⁻, количества электричества, материала электродов, конструкции ячейки (Таблица 1).

Таблица 1. Оптимизация условий метода А.^a



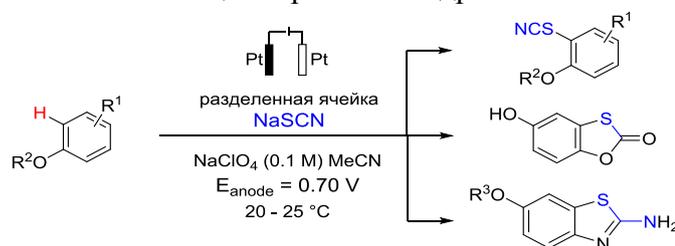
№	Ячейка	Растворитель	Q ^б , Кл	Источник SCN ⁻	Электрод (+/-)	Электролит	Выход 2a , % ^в
1	разд.	MeCN	193	NH ₄ SCN (4 экв.)	Pt/Pt	NaClO ₄	64
2	разд.	MeCN	193	KSCN (4 экв.)	Pt/Pt	NaClO ₄	79
3	разд.	MeCN	193	NaSCN (1 экв.)	Pt/Pt	NaClO ₄	54
4	разд.	MeCN	193	NaSCN (4 экв.)	Pt/Pt	NaClO ₄	93 ^г
5	разд.	MeCN	193	NaSCN (4 экв.)	GC/GC	NaClO ₄	85
6	разд.	MeOH	193	NaSCN (4 экв.)	Pt/Pt	NaClO ₄	75
7	не разд.	MeCN	193	NaSCN (4 экв.)	Pt/Pt	NaClO ₄	75
8	разд.	MeCN	193	NaSCN (4 экв.)	Pt/Pt	-	35
9	разд.	MeCN	-	NaSCN (4 экв.)	Pt/Pt	NaClO ₄	-
10	разд.	MeCN	290	NaSCN (4 экв.)	Pt/Pt	NaClO ₄	91

^a Условия реакции: аром **1a** (1.0 ммоль, 1 экв., 168 мг), комнатная температура, E_{анода} = 0.70 В (относительно НКЭ). ^б Q и Q_т — экспериментальное и теоретическое количество пропущенного электричества. ^в Определено методом ЯМР ¹H с использованием бензальдегида в качестве внутреннего стандарта. ^г Выход выделенного продукта.

При реализации метода **A** (ЭКП при 0.70 В) было обнаружено, что лучшие результаты достигаются при использовании избытка NaSCN; уменьшение его количества или использование других солей снижает выход (Таблица 1, опыты 1–4). В этих условиях целевой продукт **2a** выделен с выходом 93% после пропускания теоретического количества электричества ($Q_T = 193$ Кл, необходимого для образования 1 эквивалента $(SCN)_2$). Использование электродов из стеклоуглерода (GC) (Таблица 1, опыт 5), метанола в качестве растворителя (Таблица 1, опыт 6) или неразделенной ячейки (Таблица 1, опыт 7) незначительно снизило эффективность процесса. В то же время без использования $NaClO_4$ в качестве фонового электролита и начальной концентрации NaSCN равной 0.067 М выход составил всего 35% на фоне резкого скачка напряжения в ячейке с ~8 до ~34 В (Таблица 1, опыт 8), а без электричества реакция не происходила (Таблица 1, опыт 9). Метод **A** позволяет получить только монотиоцианат **2a**, образование продукта двойного тиоцианирования **3a** не наблюдалось даже при увеличении количества пропускаемого электричества (Таблица 1, строка 10).

В оптимизированных условиях было проведено тиоцианирование ряда гидрокси- и алкоксибензолов **1a-f** с донорными и акцепторными заместителями (Таблица 2).

Таблица 2. Электрохимическое C–H-тиоцианирование гидрокси- и алкоксибензолов (метод **A**).^a



№	Субстрат (E_p^{ox} , В ^б)	Продукт	NaSCN, ммоль	Q^c , Кл	Q/Q_T^c	Выход, % ^д
1	 1a (1.49)	 2a	4	193	1	93
2	 1b (1.30)	 2b	4	290	1.5	38
3	 1c (1.14)	 2c	8	579	3	36
4	 1d (1.52)	 2d	4	193	1	92
5	 1e (0.62)	 2e	4	193	1	41
6	 1f (1.09)	 2f	4	290	1.5	45

^a Условия реакции: арен **1a-f** (1.0 ммоль, 1 экв.), комнатная температура, 0.1 М раствор $NaClO_4$ в MeCN, разделенная ячейка, платиновый электрод, контролируемый потенциал – $E_{анода} = 0.70$ В (относительно НКЭ); ^б Окислительный потенциал аренов по отношению к НКЭ; ^в Для получения полной конверсии и определения количества

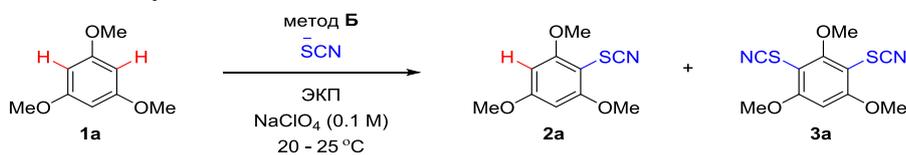
пропущенного электричества синтез контролировали ТСХ и ЦВА; ^с Q и Q_т — экспериментальное и теоретическое количество пропущенного электричества; ^д Выход выделенного продукта.

Метод А (4 экв. NaSCN, напряжение = 0.70 В, Q_т = 193 Кл) был наиболее эффективным для 1,3,5-триметоксибензола **1a** и 2-изопропил-5-метилфенола **1d** (Таблица 2, опыты 1 и 4). Выход тиоцианата **2a** составил 93%, а **2d** – 92%, после пропуска теоретического количества электричества (Q = Q_т). Для дигидроксибензолов **1b**, **1c** (Таблица 2, опыты 2 и 3) и *para*-алкоксианилинов **1e**, **1f** (Таблица 2, опыты 5 и 6) выход соответствующих продуктов составил 36 – 45% (Q/Q_т = 1.5–3). Для других аренов **1g–af** (Таблица 4) реакция не происходила из-за их низкой реакционной способности по отношению к электрогенерированному (SCN)₂; образовывались только красно-оранжевые хлопья паратиоцианогена (продукта полимеризации тиоцианогена).

1.2. Тиоцианирование с добавлением кислоты Льюиса (метод Б)

Добавление 1 экв. хлорида цинка с последующим электролизом при анодном потенциале в 1.20 В (метод Б) и использование 1.5 – кратного избытка электричества (Q = 579 Кл, Q_т = 386 Кл, что необходимо для образования 2 экв. (SCN)₂) привело к образованию продукта **3a** с выходом 92% (Таблица 3, опыт 3). При уменьшении количества пропускаемого электричества наблюдалось образование смеси продуктов **2a** и **3a** (Таблица 3, опыт 2, Q = Q_т = 386 Кл) или только продукта **2a** (Таблица 3, опыт 1, Q = Q_т = 193 Кл). Снижение анодного потенциала до 0.70 В привело к крайне низким токам (~5 – 10 мА), и никакой реакции не наблюдалось (Таблица 3, опыт 4). То же самое происходило и без электричества (Таблица 3, опыт 5). Метод Б позволяет получить не только моно thiocyanate **2a**, но и бистиоцианат **3a**, причем последний можно получать селективно, в то время как при использовании метода А продукт **3a** не образуется даже при увеличении количества пропущенного электричества (Таблица 1, опыт 10).

Таблица 3. Оптимизация условий – метод Б.^а

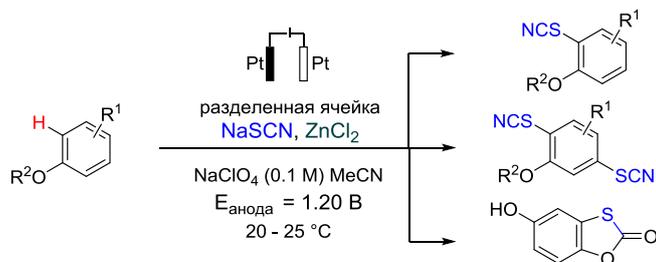


№	Q	E _{анода} , В	2a : 3a	Выход, % ^б
1	579	1.2	0 : 100	3a, 92 ^б
2	386	1.2	1 : 1.5	2a, 39 3a, 58
3	193	1.2	100 : 0	2a, 97
4	579	0.7	-	-

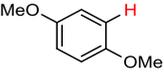
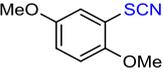
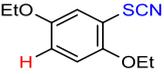
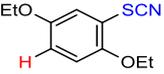
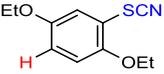
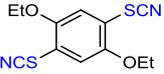
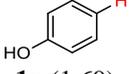
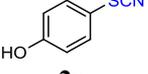
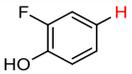
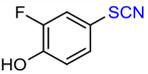
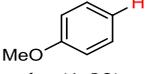
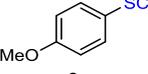
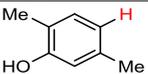
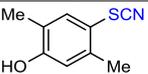
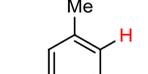
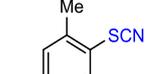
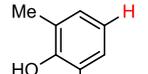
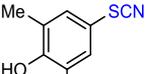
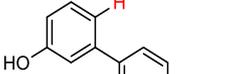
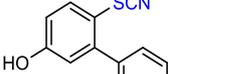
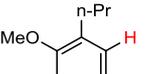
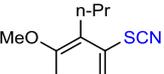
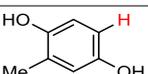
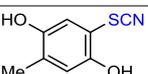
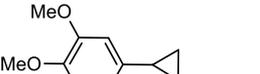
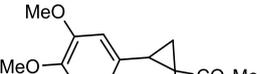
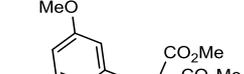
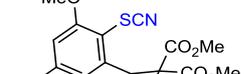
^а Условия реакции: разделенная ячейка, платиновые электроды, арен **1a** (1.0 ммоль, 1 экв., 168 мг), NaSCN (4 экв.), ZnCl₂ (1 экв.), NaClO₄ (0.1 М) в MeCN – анодный электролит, NaClO₄ (0.5 М) в MeCN – катодный электролит, комнатная температура, Q и Q_т — экспериментальное и теоретическое количество пропущенного электричества. ^б Определено методом ¹H ЯМР с использованием бензальдегида в качестве внутреннего стандарта. ^с Выход выделенного продукта.

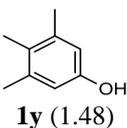
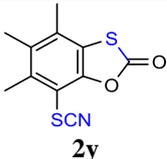
Основываясь на результатах оптимизации, было проведено препаративное тиоцианирование широкой серии гидрокси- и алкоксибензолов в присутствии ZnCl₂ (Таблица 4). Обнаружено, что метод Б (4 экв. NaSCN, 1 экв. ZnCl₂, E_{анода} = 1.20 В) был эффективен почти во всех случаях. Выходы соответствующих тиоцианатов (**2a–b**, **2d**, **2g–i**, **2l–n**, **2q–u**, **2x**) составляли 66 – 97% (Таблица 4, опыты 1, 3, 5, 8–10, 13, 14, 16, 19–23, 26) после пропуска различного количества электричества (Q/Q_т = 1–3, Q_т = 193 Кл).

Таблица 4. Электрохимическое тиоцианирование гидрокси- и алкоксибензолов по методу Б.^a



№	Субстрат (E _p ^{ox} , В ^б)	Продукт	NaSCN, ммоль	ZnCl ₂ , ммоль	Q ^e , Кл	Q/Q _T ^r	Выход, % ¹
1	 1a (1.49)	 2a	4	1	193	1	97
2	 1a (1.49)	 3a	4	1	579	1.5	92
3	 1b (1.30)	 2b	4	1	290	1.5	70
4	 1c (1.14)	 2c	8	2	579	3	55
5	 1d (1.52)	 2d	4	1	193	1	95
6	 1e (0.62)	 2e	4	1	193	1	-
7	 1f (1.09)	 2f	4	1	193	1	-
8	 1g (1.63)	 2g	4	1	193	1	94
9	 1h (1.43)	 2h	4	1	386	2	66
10	 1i (1.39)	 2i	4	1	290	1.5	72
11	 1j (1.27)	 2j	8	2	579	3	49
12	 1k (1.63)	 2k	8	2	579	3	19 (50 ^o)

13	 1l (1.32)	 2l	4	1	290	1.5	73
14	 1m (1.35)	 2m	4	1	193	1	84
15	 1m (1.35)	 3b	8	2	1158	3	41
16	 1n (1.69)	 2n	4	1	386	2	87
17	 1o (1.79)	 2o	4	1	386	2	52
18	 1p (1.82)	 2p	4	1	386	2	58
19	 1q (1.54)	 2q	4	1	290	1.5	84
20	 1r (1.62)	 2r	4	1	193	1	94
21	 1s (1.50)	 2s	4	1	290	1.5	80
22	 1t (1.47)	 2t	8	2	579	3	70
23	 1u (1.22)	 2u	4	1	386	2	83
24	 1v (1.90)	 2v	4	1	570	3	30
25	 1w (1.40)	 2w	8	2	970	5	57
26	 1x (1.63)	 2x	8	2	970	2.5	83

27	 1y (1.48)	 2y	8	2	582	1.5	10
----	---	--	---	---	-----	-----	----

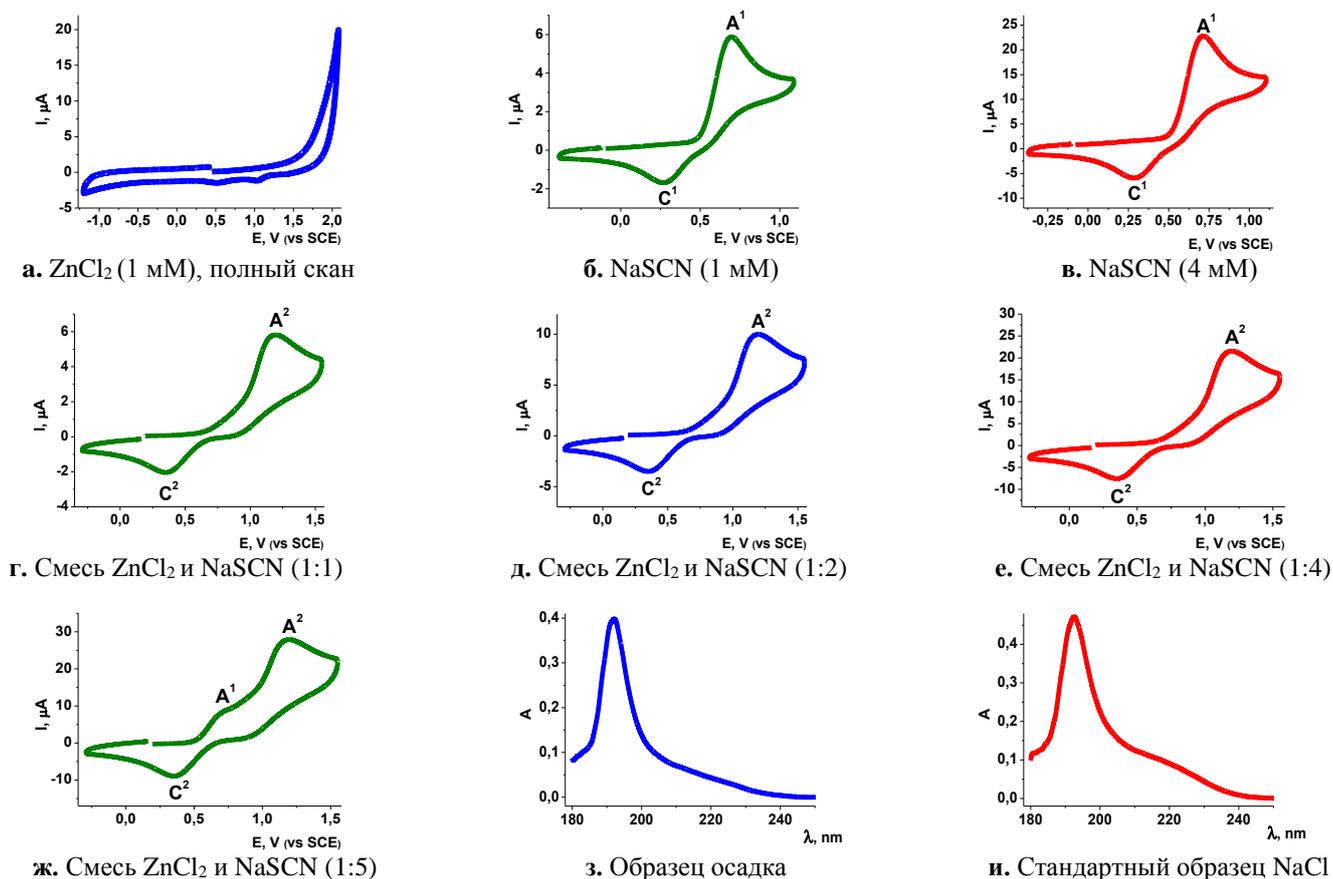
^a Условия реакции: арен **1a-y** (1.0 ммоль, 1 экв.), комнатная температура, 0.1 М раствор NaClO₄ в MeCN, ZnCl₂ (1 экв.), разделенная ячейка, платиновый электрод, контролируемый потенциал – E_{анода} = 1.20 В (относительно НКЭ);

^b Окислительный потенциал аренов по отношению к НКЭ; ^в Для получения полной конверсии и определения количества пропущенного электричества синтез контролировали ТСХ и ЦВА; ^г Q и Q_т — экспериментальное и теоретическое количество пропущенного электричества; ^д Выход выделенного продукта; ^е В пересчете на прореагировавшее вещество.

Бистиоцианат **3a** (Таблица 4, строка 2) был получен с превосходным выходом 92% (Q = 1.5×Q_т = 579 Кл). В то же время арены **1o** и **1p** (таблица 4, опыты 17 и 18) давали соответствующие продукты с умеренным выходом (52–58%, Q = 2×Q_т = 386 Кл) из-за их более низкой реакционной способности даже по отношению к активированному (SCN)₂, что, вероятно, связано с их более высокими окислительными потенциалами (1.79–1.82 В). В условиях 8 экв. NaSCN, 2 экв. ZnCl₂ эвгенол **1j** дал продукт **2j** (Таблица 4, опыт 11) с умеренным выходом (49%, Q = 3×Q_т = 579 Кл), предположительно из-за конкурентно протекающего радикального тиоцианирования боковой цепи. Также удалось получить бистиоцианат **3b** (Таблица 4, опыт 15, выход 41%, Q = 3×Q_т = 1158 Кл) и тиоксол-2-он **2c** (Таблица 4, строка 4, выход 55%, Q = 3×Q_т = 579 Кл), в то время как *o*-ванилин **1k** (Таблица 4, опыт 12) давал тиоцианат **2k** с выходом 50% (в пересчете на восстановленный субстрат). В случае аренов **1e** и **1f** (Таблица 4, опыты 6 и 7) наблюдалось только образование смолистого налёта и пассивация анода, из-за наличия легкоокисляющейся ароматической аминогруппы и как следствие доминирования нецелевых реакций осмоления.

Для определения механизма реакции были проведены эксперименты с использованием циклической вольтамперометрии (ЦВА) и УФ-спектроскопии (Рис. 2). Образование комплекса Zn(SCN)₄²⁻ подтверждается тем фактом, что при добавлении эквимольного количества NaSCN к электрохимически неактивному ZnCl₂ (Рис. 2, кривая а) пик A¹ тиоцианат-иона при 0.70 В (кривые б и в) не появлялся, но появлялся пик A² при 1.20 В (Рис. 2, кривая г). Он увеличивался почти линейно при добавлении 2- и 4-кратного избытка NaSCN (Рис. 2, кривые д и е), а при 5-кратном избытке NaSCN снова появлялся пик A¹ тиоцианата при 0.70 В (Рис. 2, кривая ж). Также важно отметить, что высоты пиков A¹ и A² почти равны (Рис. 2, кривые в и е), что указывает на полное электроокисление тиоцианат-ионов в комплексе Zn(SCN)₄²⁻ и регенерацию ZnCl₂. В противном случае высота пика A² была бы меньше высоты пика A¹ из-за неполного окисления тиоцианат-ионов в комплексе по сравнению со свободными тиоцианат-ионами.

Далее арен **1a** (1 ммоль), NaSCN (4 ммоль) и ZnCl₂ (1 ммоль) поместили в 0.1 М раствор NaClO₄ в MeCN (60 мл). Полученный белый осадок отфильтровали, высушили, взвесили и проанализировали с помощью УФ-спектроскопии (используя NaCl в качестве внешнего стандарта). Максимальная абсорбция водного раствора осадка соответствует абсорбции стандартного образца NaCl (192 нм.), а его масса (0.1165 г.) соответствует ~2 ммольям NaCl. Это указывает на количественное осаждение NaCl и подтверждает образование Zn(SCN)₄²⁻, в то время как полное растворение NaCl в ходе электролиза подтверждает восстановление ZnCl₂.



Условия проведения ЦВА: Pt-электрод, 0.1 М NaClO_4 в MeCN при контролируемой температуре (20 ± 0.5 °C), скорость сканирования 0.10 В с^{-1} (а–и). ^a УФ-спектры растворов NaCl (2 мМ) в дистиллированной воде.

Рисунок 2. ЦВА смесей ZnCl_2 , NaSCN и УФ-спектры растворов NaCl .

Исходя из данных, полученных в ходе ЦВА исследований и литературных данных, был предложен механизм тиоцианирования по электрофильным путям (а) и (б) (Схема 2). Согласно пути (а), анодное окисление тиоцианат-иона при 0.70 В приводит к образованию тиоцианогена **1'** (обнаруживается по катодному пику C^1 при 0.28 В, Рис. 2, кривая а). При добавлении ZnCl_2 образуется комплекс тиоцианата цинка(II) **3'** (обнаруживается по анодному пику A^2 при 1.20 В, рис. 2, кривая г), а ионы хлора удаляются (подтверждается данными УФ-спектроскопии, Рис. 2, спектры з и и). Анодное окисление комплекса **3'** при 1.20 В (путь (б)) приводит к образованию комплекса цинка(II) с тиоцианогеном **4'** (обнаруживается по катодному пику C^2 при 0.35 В, Рис. 2, кривая г). Тиоцианоген **1'** и его комплекс **4'** могут выступать в качестве электрофилов по отношению к арену **1**, а комплекс **4'** более активен из-за поляризации связи S–S (подтверждается исчезновением или уменьшением их пиков C^1 и C^2 после добавления арена, Рис. 2, кривые б, д, е, и согласуется с результатами синтеза, описанными выше). После депротонирования образующегося катиона **4'** образуется арилтиоцианат **2**.

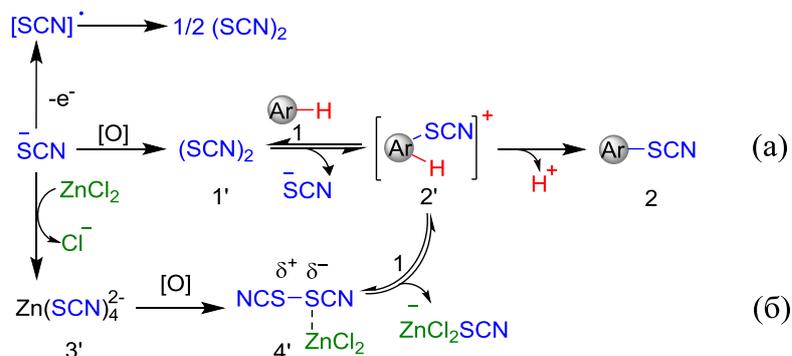


Схема 2. Предполагаемый механизм электроокислительного С–Н тиоцианирования.

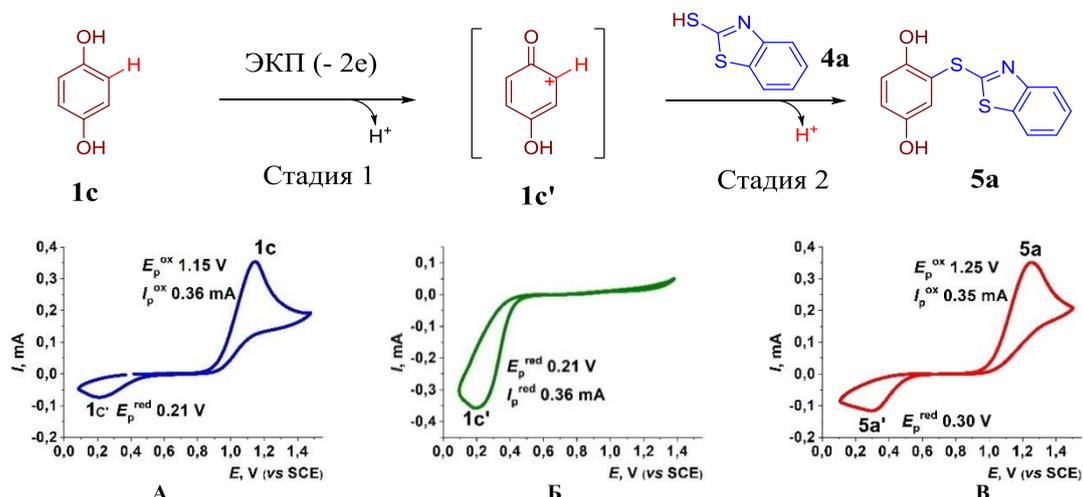
Интересно отметить, что реакционная способность тиоцианогена **1'** и предложенного комплекса **4'** напрямую коррелирует с их восстановительным потенциалом (0.28 и 0.35 В соответственно, Рис. 2, кривые ЦВА **а** и **б**), в то время как реакционная способность гидрокси- и алкоксибензолов **1а–1у** обратно пропорциональна их окислительному потенциалу (E_p^{ox}) (Таблица 4). В зависимости от последнего критерия арены можно условно разделить на те, которые могут быть тиоцианированы только методом **А** ($E_p^{\text{ox}} < \sim 1.15$ В), только методом **Б** ($E_p^{\text{ox}} \sim 1.50\text{--}1.85$ В), либо как методам **А** так и **Б** ($E_p^{\text{ox}} \sim 1.15\text{--}1.50$ В). Такие данные (наряду с ЦВА исследованиями смесей, Рис. 2) можно легко использовать как для поиска оптимального метода тиоцианирования, так и для определения предполагаемых механизмов. Кроме того, когда окислительные потенциалы тиоцианат-иона или комплекса **3'** близки к потенциалам аренов (Таблица 2, опыты 3, 5, 6 и Таблица 4, опыты 4, 9), также возможны радикальные пути через анодное образование тиоцианат-радикала и (или) катион-радикал арена (например, гомолитическое ароматическое замещение, ЕСЕС- или ЕЕС_сС_р-механизмы). Однако их вклад в процесс кажется маловероятным из-за умеренного выхода целевых продуктов (36–49%).

Таким образом, был разработан практический метод тиоцианирования замещенных гидрокси- и алкоксибензолов (в том числе природных) тиоцианатом натрия (доступным недорогим источником тиоцианат-иона) с использованием электрического тока в качестве хорошо контролируемого экологически чистого окислителя. Проведение реакции в присутствии хлорида цинка в качестве кислоты Льюиса повышает эффективность и позволяет вводить до двух тиоцианатных групп в молекулу субстрата. Циклическая вольтамперометрия использовалась для прогнозирования эффективности тиоцианирования, поиска оптимальных методов его проведения и изучения механизма реакции. Впервые с помощью этого метода был успешно синтезирован репрезентативный ряд тиоцианатофенолов и их гетероциклических производных.

2. Электрохимический синтез тиоэфиров гидрохинона

В этом разделе были исследованы ключевые закономерности одnoreакторного двухстадийного электрохимически индуцированного тиолирования производных гидрохинона и впервые представлены условия для его проведения без кислотных добавок. Были продемонстрированы возможности точного контроля процесса с помощью циклической вольтамперометрии и синтезированы различные тиоэфиры гидрохинона, многие из которых ранее не были описаны.

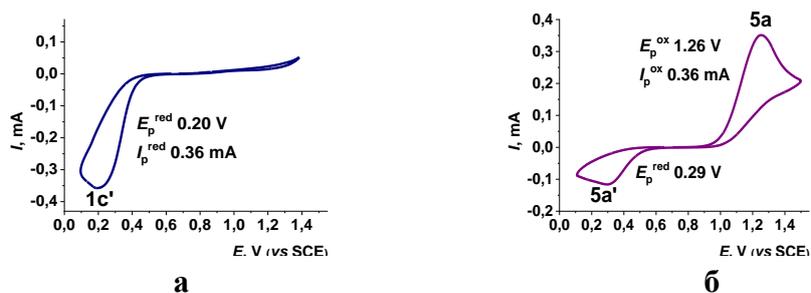
Сначала изучались закономерности процесса, используя гидрохинон **1с** и 2-меркаптобензотиазол **4а** в качестве модельных субстратов (Схема 3 и Таблица 5), применяя эффективный тандем циклической вольтамперометрии (ЦВА) и электролиза при контролируемом потенциале (ЭКП).



^a Рабочий электрод Pt, НКЭ электрод, 0.1 M NaClO₄ в MeCN (60 мл), **1c** (1 ммоль), начальное анодное сканирование, скорость сканирования 0.10 В·с⁻¹.

Схема 3. Двухстадийный метод получения тиолированного гидрохинона на примере реакции **1c** с 2-меркаптобензотиазолом **4a** с ЦВА исследованиями.^a

ЦВА исследование показало, что гидрохинон **1c** демонстрирует анодный пик при 1.15 В ($n = 2e^-$) (Схема 3, кривая **а**) и катодный пик при 0.21 В во время обратного сканирования. Мы полагаем, что последний соответствует протонированному *para*-бензохинону **1c'**. В соответствии с этим, ЦВА анализ смеси после исчерпывающего ЭКП выявил только пик **1c'** ($n = 2e^-$) (Схема 3, кривая **Б**), который соответствует кривой эталонного образца протонированного *para*-бензохинона **1c'** (Рис. 3). Токи пиков **1c** и **1c'** равны (Схема 3, кривые **А** и **Б**), что указывает на количественное образование хинона **1c'**. Ранее обнаруженная эффективность кислотных добавок при тиолировании гидрохинона указывает на то, что протонированный *para*-бензохинон **1c'** более реакционноспособен, чем его непротонированная форма. При данных был получен *para*-бензохинон **1c'** без добавления кислотных добавок, поскольку протонов, образующихся при электроокислении гидрохинона **1c** (Схема 3, стадия 1), было достаточно.



^a Условия: рабочий электрод Pt, НКЭ, 0.1 M NaClO₄ в MeCN (60 мл), начальное анодное сканирование, скорость сканирования 0.10 В·с⁻¹. Кривая **а**: *para*-бензохинон (16.67 мМ, 1 ммоль) после добавления 2-кратного избытка HClO₄ (33.34 мМ, 2 ммоль), $n(1c') = 2e^-$; кривая **б**: кривая полученного по известной методике 2-(бензо[d]тиазол-2-илтио)бензол-1,4-диола **5a**, $n(5a) = 2e^-$.

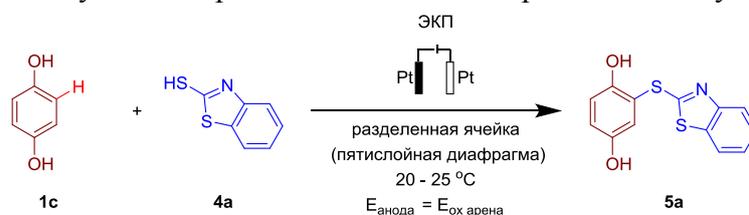
Рисунок 3. Результаты сравнительных измерений образцов протонированного *para*-бензохинона **1c'** и 2-(бензотиазол-2-илтио)бензол-1,4-диола **5a**.^a

Добавление 2-меркаптобензотиазола **4a** привело к постепенному исчезновению пика **1c'**, что соответствует предложенному механизму (Схема 3, стадия 2). Кривая **В** (Схема 3) полученной смеси соответствует целевому 2-(бензо[d]тиазол-2-илтио)бензол-1,4-диолу **5a** (кривая эталонного образца **5a**, Рис. 3, кривая **б**). Соотношение пиковых анодных токов для

продукта **5a** и субстрата **1c** составило ~97% (пики **1c** и **5a**), что хорошо коррелирует с выходом выделенного тиоэфира **5a** при оптимальных условиях (Таблица 5, опыт 1).

Оптимизация условий показала, что наиболее эффективным методом является двухэтапный процесс (Таблица 5, опыт 1), начинающийся с электролиза при контролируемом потенциале (ЭКП) арена **1c** (1 ммоль) при 1.15 В (Схема 3, стадия 1) в 0.1 М растворе NaClO₄ в MeCN в анодной камере разделенной ячейки, оснащенной пятислойной диафрагмой из кальки и платиновыми электродами. Полное превращение субстрата **1c** в протонированный *para*-бензохинон **1c'** было достигнуто при пропускании теоретического количества электричества ($Q = Q_T = 193$ Кл). Добавление эквимольного количества тиола **4a** (Схема 3, стадия 2) позволило получить целевой продукт **5a** с выходом 95% (на выделенный продукт; 97% по результатам ЦВА измерений). Хорошая корреляция между двумя значениями выхода позволила нам использовать ЦВА для оценки выхода продукта **5a** при других условиях (Таблица 5, опыты 1–7). Полученные результаты показывают, что замена NaClO₄ в качестве вспомогательного электролита на Bu₄NClO₄ (Таблица 5, опыт 2) не повлияла на эффективность процесса, в то время как использование Bu₄NBF₄ (Таблица 5, опыт 3) снизило выход продукта **5a** до 55%. Это можно объяснить тем, что фоновые электролиты влияют на содержание и активность протонированного *para*-бензохинона **1c'** (Рис. 3, кривая а). Действительно, кислотность катиона **1c'** (pK_a ~ -1) заметно ниже, чем у HClO₄ (pK_a ~ -10), но чуть выше, чем у HBF₄ (pK_a ~ -0.4). Поэтому использование NaClO₄ или менее доступного Bu₄NClO₄ смещает равновесие в сторону *para*-бензохинона **1c'**, обеспечивая эффективность процесса, в то время как Bu₄NBF₄ оказывает противоположное действие. Аналогичная проблема возникла при меньшем количестве слоев диафрагмы (Таблица 5, опыты 4). Видимо, в этом случае происходит миграция протонов в катодную камеру, что ведет к депротонированию катиона **1c'**. Это снизило выход тиоэфира **5a** до 33%. Варьирование растворителей по-разному влиял на процесс: метанол и этанол снижали выход продукта **5a** на 14–18% (Таблица 5, опыты 5 и 6), а использование воды (Таблица 5, опыт 7) полностью останавливало стадию 2 (Схема 3) из-за нерастворимости тиола **4a**.

Таблица 5. Оптимизация условий проведения модельной реакции между **1c** и **4a**.^a



№	Растворитель	Электрод	Электролит	Выход 5a , % ^б
1	MeCN	Pt/Pt	NaClO ₄	97 (95 ^б)
2	MeCN	Pt/Pt	Bu ₄ NClO ₄	94
3	MeCN	Pt/Pt	Bu ₄ NBF ₄	55
4 ^с	MeCN	Pt/Pt	NaClO ₄	33
5	MeOH	Pt/Pt	NaClO ₄	83
6	EtOH	Pt/Pt	NaClO ₄	79
7	H ₂ O	Pt/Pt	NaClO ₄	-

^a Условия реакции: Стадия 1: 0.1M NaClO₄ (анолит), 0.5M NaClO₄ (католит), арен **1c** (1.0 ммоль) (анолит), E_{анода} = 1.15 В (по отношению к НКЭ), Q = Q_T = 193 Кл, Q и Q_T — экспериментальное и теоретическое количество пропущенного электричества. Стадия 2: добавление тиола **4a** (1.0 ммоль) в анолит, перемешивание до 12 часов; ^б Определяется ЦВА исследованиями; ^с Выход выделенного продукта; ^д Однослойная диафрагма.

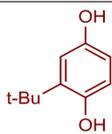
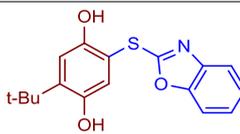
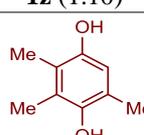
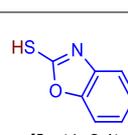
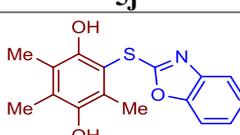
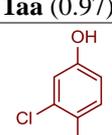
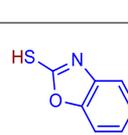
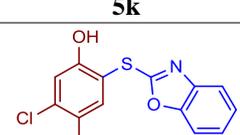
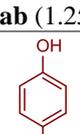
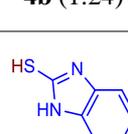
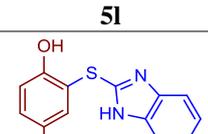
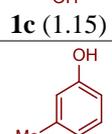
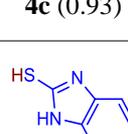
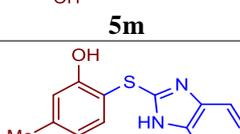
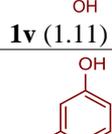
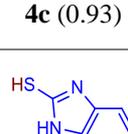
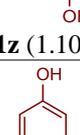
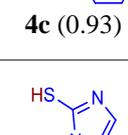
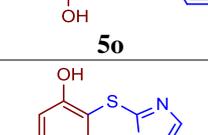
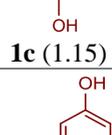
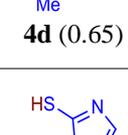
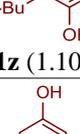
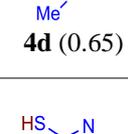
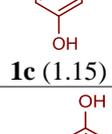
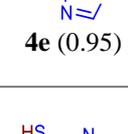
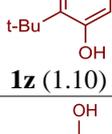
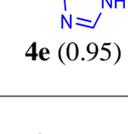
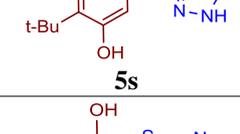
Используя оптимизированные условия, был синтезирован ряд тиоэфиров **5a-ad** с выходом от 36 до 99 % (Таблица 6). Процессы включали электроокисление гидрохинонов **1c**, **1x**, **1af-ai** при E_{анода} = 0.97 – 1.25 В и Q = Q_T = 193 Кл (Схема 3, стадия 1), за которым следовало добавление

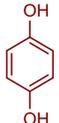
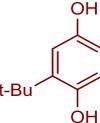
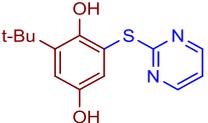
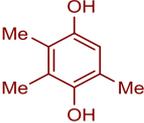
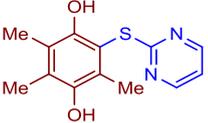
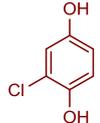
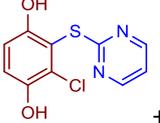
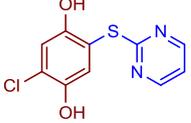
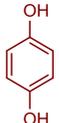
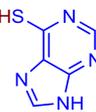
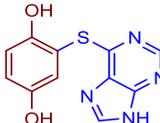
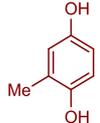
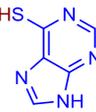
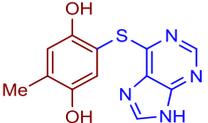
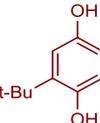
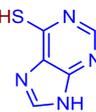
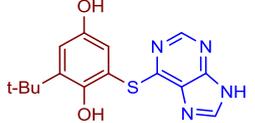
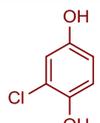
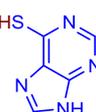
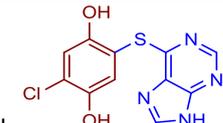
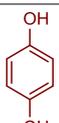
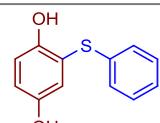
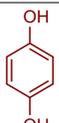
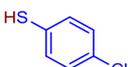
тиолов **4a-i** и перемешивание до 12 часов (Схема 3, стадия 2) до полного превращения соответствующих электрогенерированных *para*-бензохинонов.

Таблица 6. Структуры и выходы полученных продуктов **5a-ad**.^a

Стадия 1: ЭКП ($E_{\text{анода}} = E_p^{\text{ox}}$)
 Стадия 2: разделенная ячейка
 HS-Ar (**4a-i**)
1c, 1x, 1af-ai $\xrightarrow{\text{NaClO}_4 \text{ в MeCN, } 20 - 25 \text{ }^\circ\text{C}}$ **5a-ad**

№	Субстрат 1 (E_p^{ox} , В ^b)	Субстрат 2 (E_p^{ox} , В)	pK_a 4a-i	Продукт	Выход, % ^b
1	 1c (1.15)	 4a (1.17)	6.94	 5a	95
2	 1v (1.11)	 4a (1.17)	6.94	 5b	89
3	 1z (1.10)	 4a (1.17)	6.94	 5c	88
4	 1aa (0.97)	 4a (1.17)	6.94	 5d	90
5	 1ab (1.25)	 4a (1.17)	6.94	 5e : 5e' = 1 : 0.4	85
6	 1ac (1.90)	 4a (1.17)	6.94	 5f + 5g	43 16
7	 1c (1.15)	 4b (1.24)	6.3	 5h	86
8	 1v (1.11)	 4b (1.24)	6.3	 5i	77

9	 1z (1.10)	 4b (1.24)	6.3	 5j	90
10	 1aa (0.97)	 4b (1.24)	6.3	 5k	65
11	 1ab (1.25)	 4b (1.24)	6.3	 5l	91
12	 1c (1.15)	 4c (0.93)	10.07	 5m	65
13	 1v (1.11)	 4c (0.93)	10.07	 5n	73
14	 1z (1.10)	 4c (0.93)	10.07	 5o	77
15	 1c (1.15)	 4d (0.65)	11.64	 5p	63
16	 1z (1.10)	 4d (0.65)	11.64	 5q	29
17	 1c (1.15)	 4e (0.95)	~13	 5r	55
18	 1z (1.10)	 4e (0.95)	~13	 5s	39
19	 1v (1.11)	 4e (0.95)	~13	 5t	следы

20	 1c (1.15)	 4f (2.37)	7.14	 5u	98
21	 1z (1.10)	 4f (2.37)	7.14	 5v	81
22	 1aa (0.97)	 4f (2.37)	7.14	 5w	36
23	 1ab (1.25)	 4f (2.37)	7.14	 5x :  5x' = 1 : 0.2	62
24	 1c (1.15)	 4g (2.37)	7.77	 5y	99
25	 1v (1.11)	 4g (2.37)	7.77	 5z	48
26	 1z (1.10)	 4g (2.37)	7.77	 5aa :  5aa'	следы
27	 1ab (1.25)	 4g (2.37)	7.77	 5ab :  5ab' = 1 : 0.3	70
28	 1c (1.15)	 4h (1.57)	7.2	 5ac	38
29	 1c (1.15)	 4i (1.67)	7.0	 5ad	53

^a Условия реакции: стадия 1: арен **1c**, **1v**, **1z-ac** (1.0 ммоль, 1 экв.), комнатная температура, 0.1 М раствор NaClO₄ в MeCN, разделенная ячейка, платиновый электрод, контролируемый потенциал – E_{анода} = E_p^{ox} **1c**, **1v**, **1z-ac** (относительно НКЭ), Q = 193 Кл, стадия 2: добавление тиолов **4a–i**, перемешивание до 12 часов, контроль реакции методами ТСХ и ЦВА; ^b Окислительный потенциал аренов по отношению к НКЭ; ^c Выход выделенного продукта.

Таблица 6 показывает, что только процессы с использованием 2-меркаптобензотиазола **4a** обеспечивали высокую эффективность, выход продуктов **5a–5e(5e')** составлял 85–95%. При

тиолировании дицианогидрохинона **1ac** выход целевого тиоэфира **5f** составил 43%. Низкий выход в данном случае обусловлен высокой окислительной способностью образующегося в ходе электролиза 2,3-дицианохинона **5f**. Анализ реакционной смеси методами ТСХ и ЦВА показал наличие образования наряду с целевым продуктом 16% дисульфида **5g** и восстановленного исходного 2,3-дицианогидрохинона **1ac**. В других случаях эффективность варьировалась в зависимости от различных комбинаций гидрохинонов и тиолов. Таким образом, бенз[*d*]оксазол-2-тиол **4b** был активен в отношении гидрохинона **1c** и его *трет*-бутилового и хлористого производных **1z** и **1ab** (выход тиоэфиров 86–91%) и менее активен в отношении метилзамещенных производных **1v**, **1aa** (выход 77% и 65% для продуктов **5i** и **5k** соответственно). Для 1*H*-бенз[*d*]имидазол-2-тиола **4c** были получены только продукты **5l-n** (выход 65–77%), в то время как метимазол **4d** и 1*H*-1,2,4-триазол-3-тиол **4e** давали тиоэфиры только с гидрохиноном **1c** (выход 63% и 55% соответственно) и *трет*-бутилгидрохиноном **1z** с невысокими выходами, 29% и 39% соответственно. Субстрат **4e** в реакции с метилгидрохиноном **1v** давал только следы продукта **5t**. Пиримидин-2-тиол **4f** и меркаптопурин **4g** проявили более высокую активность, при этом выход продукта сильно варьировался: 36–48% (для метилгидрохинонов **1z**, **1aa**), 62–70% (для хлоргидрохинона **1ab**) и 81–99% (для гидрохинона **1c** и его *трет*-бутилового производного **1z**). Напротив, тиофенол **4h** и его хлорпроизводное **4i** продемонстрировали меньшую эффективность, образуя тиоэфиры **5ac** и **5ad** с выходом 38% и 53% соответственно.

Таким образом, эффективность процесса в первую очередь определяется природой тиола, а не гидрохинона. Также обнаружено, что в реакцию с дигидроксibenзолами хорошо вступают тиолы, являющиеся хорошими нуклеофилами, но слабыми основаниями. Тиолы **4a**, **4b** показали достаточную нуклеофильность ($E_p^{ox} < 1.3$ В) и низкую основность ($pK_a < 7$), в то время как тиолы **4c-e** были более основными ($pK_a > 10$), а тиолы **4f-i** были менее нуклеофильными ($E_p^{ox} > 1.5$ В). Эти данные в целом согласуются с полученными результатами.

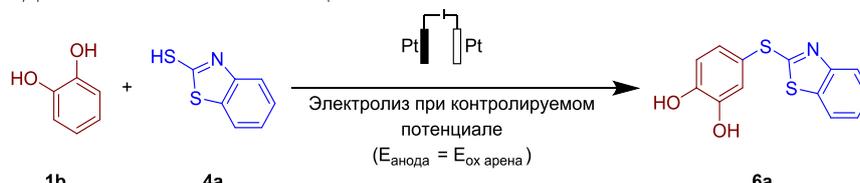
Большинство процессов с участием замещенных гидрохинонов **1v**, **1z**, **1ab** протекало селективно. Тиолы **4a-c** обычно вступали в реакцию в *пара*-положении по отношению к соответствующим заместителям (Me, *t*-Bu, Cl) в бензольном кольце. Напротив, пиримидин-2-тиол **4f** преимущественно давал *мета*- и *орто*-изомеры, а меркаптопурин **4g** – *пара*- и *мета*-изомеры. В большинстве случаев при использовании хлорированного гидрохинона **1ab** наблюдалось образование смеси изомеров. Так, для 2-меркаптобензотиазола **4a** была получена смесь *пара*-изомера **5e** и *мета*-изомера **5e'** в соотношении 1:0.4, что подтверждается данными спектроскопии ЯМР, показывающими характерные синглеты при 7.05 и 7.20 м.д. для **5e** и дублеты при 7.03 и 7.04 м.д. ($^4J = 2.7$ Гц) для **5e'**. В то же время пиримидин-2-тиол **4f** образовывал *орто*- и *пара*-изомеры **5x** и **5x'** в соотношении 1:0.2, о чём свидетельствуют объединённые дублеты при 6.91 и 6.92 м.д. ($^3J = 8.8$ Гц), синглет при 7.06 м.д. и данные двумерной спектроскопии ЯМР. Меркаптопурин **4g** дал смесь *пара*- и *мета*-изомеров **5ab** и **5ab'** в соотношении 0.3:1, а так же следы изомеров с *трет*-бутилгидрохиноном **1z**.

2.2. Электрохимический синтез тиоэфиров пирокатехина

Планировалось расширить двухстадийную методику, дающую отличные результаты с гидрохиноном, на производные пирокатехина, но выход **6a** составил всего 7% (Таблица 7, опыт 1). Смена растворителя на MeOH увеличила выход продукта до 13% (Таблица 7, опыт 1). Одностадийный процесс характеризуется (Таблица 7, опыт 2) быстрой пассивацией электрода вследствие образования дисульфида **5g**. Чтобы избежать загрязнения электрода, было принято решение о добавлении тиола **4a** в процессе электролиза по каплям (таблица 7, опыт 4), что еще

немного повысило выход целевого продукта **6a**. Использование неразделенной ячейки повысило выход **6a** до 32% за счёт восстановления образующегося дисульфида **5g** на катоде. Использование 2 экв. HClO_4 , привело к увеличению выхода тиоэфира **6a** до 58%, что можно объяснить кислотным катализом.

Таблица 7. Исследования по оптимизации.^a



№	Тип ячейки	Растворитель	Q/Q _T ^б	HClO_4 (экв.)	Выход 6a , % ^в
1 ^с	разделенная	MeCN	1.0	-	7
2 ^д	разделенная	MeCN	1.0	-	-
3 ^с	разделенная	MeOH	1.0	-	13
4 ^е	разделенная	MeOH	1.0	-	18
5 ^е	неразделенная	MeOH	1.5	-	32
6 ^е	неразделенная	MeOH	1.5	2.0	58

^a Условия реакции: арен **6a** (1.0 ммоль, 1 экв., 110 мг), комнатная температура, $E_{\text{анода}} = 1.30$ В (относительно НКЭ), 0.1 М раствор NaClO_4 , Pt/Pt. ^б Q и Q_T — экспериментальное и теоретическое количество пропущенного электричества; ^в Выход выделенного продукта; ^с двухстадийный метод: электролиз с последующим добавлением тиола **4a**; ^д одностадийный метод: электролиз раствора содержащего исходный арен **1b** и тиол **4a**; ^е добавление 1 экв. тиола **4a** по каплям в течение всего электролиза.

Используя оптимизированные условия, был синтезирован ряд тиоэфиров **6a-d** на основе пирокатехина с выходом от 17 до 62% (Таблица 8).

Таблица 8. Структуры и выходы полученных продуктов **6a-d**.^a

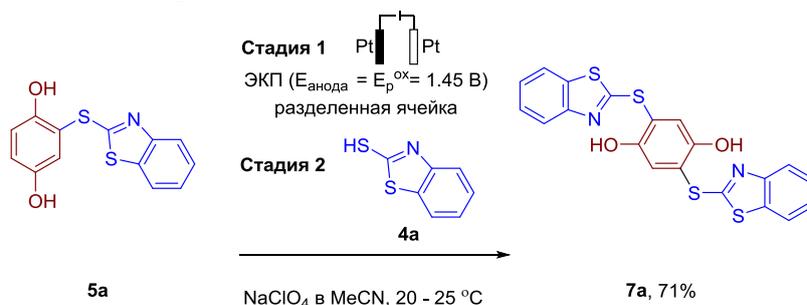
№	Субстрат 1 ($E_{\text{p}}^{\text{ок}}, \text{В}^{\text{б}}$)	Субстрат 2 ($E_{\text{p}}^{\text{ок}}, \text{В}^{\text{б}}$)	$\text{p}K_{\text{a}}$ 4a	Продукт	Выход, % ^в
1	 1b (1.30)	 4a (1.17)	6.94	 6a	58
2	 1ad (1.09)	 4a (1.17)	6.94	 6b	62
3	 1ae (1.15)	 4a (1.17)	6.94	 6c + 6d	53 17

^a Условия реакции: арен **1b**, **1ad**, **1ae** (1.0 ммоль, 1 экв.), 50% HClO_4 (2.0 экв.), комнатная температура, 0.1 М раствор NaClO_4 в MeOH, неразделенная ячейка, платиновый электрод, контролируемый потенциал – $E_{\text{анода}} = E_{\text{p}}^{\text{ок}} \text{ 1b, 1ad, 1ae} = 1.09\text{—}1.30$ В (относительно НКЭ); ^б Окислительный потенциал аренов по отношению к НКЭ; ^в Выход выделенного продукта.

В случае пирокатехина **1b** и пирогаллола **1ad** продукты **6a** и **6b** образуются с умеренными выходами 58% и 62%, соответственно. В реакции 4-*трет*-бутилпирокатехина **1ae** образуется смесь региоизомеров **6c** и **6d**, которые выделяются в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии на силикагеле.

2.3. Бифункционализация гидрохинона

Также была исследована возможность постадийного введения в молекулу гидрохинона двух молекул тиола. Для этого в реакцию ввели полученный ранее 2-(бензо[d]тиазол-2-илтио)бензол-1,4-диол **5a** и получили предполагаемый продукт **7a** с выходом 71 % (Схема 4), используя метод, описанный в разделе 2.1.



Условия реакции: стадия 1: бензотиол **5a** (1.0 ммоль, 1 экв.), комнатная температура, 0.1 М раствор NaClO_4 в MeCN, разделенная ячейка, платиновый электрод, контролируемый потенциал – $E_{\text{анода}} = E_{\text{p}^{\text{ox}}} = 1.45 \text{ В}$ (относительно НКЭ), $Q = 193 \text{ Кл}$, стадия 2: добавление тиола **4a**, перемешивание до 12 часов, контроль реакции методами ТСХ и ЦВА; Выход выделенного продукта.

Схема 4. Бифункционализация гидрохинона.

Таким образом, были впервые всесторонне исследованы ключевые закономерности двухстадийного одnoreакторного электрохимического тиолирования гидрохинонов в разделённой ячейке, используя эффективное сочетание циклической вольтамперометрии и электролиза при контролируемом потенциале. Было продемонстрировано, что этот процесс позволяет количественно генерировать на первой стадии протонированный *para*-бензохинон, который на второй стадии присоединяет тиол по реакции Михаэля. Показана возможность точного вольтамперометрического контроля обеих стадий непосредственно в реакционной смеси. Этот подход позволил синтезировать ряд тиоэфиров, многие из которых ранее не были описаны (в том числе производные препаратов метимазол и меркаптопурин), с выходом от 36% до 99%. В целом, мягкие условия и использование легкодоступных материалов делают предложенный в этой работе метод очень привлекательным для будущих применений и разработок.

2.3. Антибактериальная и противогрибковая активность полученных соединений

Ряд полученных соединений **2a-d**, **2f**, **2h-x**, **3a-b** (Таблица 9), **5a-d**, **5h-l**, **5n-p**, **5u-v**, **5x-z**, **5ab**, **6a-c** (Таблица 10) был исследован на антибактериальную и противогрибковую активность методом двойных серийных микроразведений в 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 контрольных штаммов использовались: *Escherichia coli* ATCC 25922 (*E. coli*), *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (*S. aureus*), *Quanti-Cult Bacillus subtilis* CBS 6633 (*B. subtilis*), *Candida albicans* ATCC 10231 (*C. albicans*) и *Aspergillus niger* ГНЦА 37a (*A. niger*), *Aspergillus fumigatus* ATCC 46645 (*A. fumigatus*).

Были исследованы такие параметры как: МПК – минимальная концентрация, подавляющая видимый рост микроорганизмов; Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) – наименьшая концентрация вещества (мкг/мл), которая при исследовании *in vitro* вызывает гибель 99.9% микроорганизмов от исходного уровня в течение определенного периода времени; IC₅₀ – ингибирующая концентрация, при которой рост культуры микроорганизма подавляется на 50%. Для определения эффективности веществ сравнивали их минимальные концентрации, которые способны подавлять рост бактерий или грибов (МПК), с МПК стандартных современных антибактериальных препаратов (Цефотаксим (Ц), Хлорамфеникол (Х)) и противогрибковых средств (Флуконазол (Ф), Амфотерицин Б (А)).

Таблица 9. Биоактивность ряда полученных тиоцианатов.¹

№	МПК/МБК/IC ₅₀ мкг/мл										
	<i>S. aureus</i>			<i>B. subtilis</i>			<i>C. albicans</i>			<i>A. niger</i>	
	МПК	МБК	IC ₅₀	МПК	МБК	IC ₅₀	МПК	МБК	IC ₅₀	МПК	МБК
2a	>128	-	-	>128	-	-	>128	-	-	>128	-
3a	>128	-	-	16	>128	7.8	64	128	37.7	>128	-
2b	64	>128	-	128	>128	-	128	>128	-	>128	-
2c	128	128	-	64	64	-	>128	-	-	>128	-
2d	16	32	7.24	16	32	-	16	64	-	32	32
2f	128	>128	-	128	128	-	64	128	-	64	64
2h	128	>128	-	128	>128	-	16	32	-	64	64
2i	128	>128	-	128	128	51	32	64	-	32	128
2j	128	>128	44	32	128	-	32	64	-	64	128
2k	128	>128	-	128	>128	-	128	>128	-	128	>128
2l	>128	-	-	>128	-	107	32	64	-	64	128
2m	>128	-	-	>128	-	-	16	64	-	64	128
3b	32	128	-	32	64	-	16	32	-	64	64
2n	128	>128	49	64	128	-	16	64	-	32	32
2o	8	>128	-	64	>128	-	16	128	-	32	64
2p	>128	-	-	>128	-	-	>128	-	-	>128	-
2q	64	>128	-	32	128	-	32	128	-	64	64
2r	64	>128	-	64	>128	-	64	>128	-	32	64
2s	128	>128	53	64	>128	-	32	64	-	64	64
2t	32	64	-	32	64	-	64	64	-	64	64
2u	64	>128	43	16	>128	5.95	16	>128	5.3	1	16
2v	64	64	44.7	16	32	-	128	>128	-	>128	-
2w	>128	-	-	>128	-	-	>128	-	-	>128	-
2x	>128	-	-	>128	-	-	>128	-	-	>128	-
Ц	0.24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Х	3.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ф	-	-	-	-	-	-	0.48	-	-	125	-
А	-	-	-	-	-	-	0.48	-	-	0.96	-

Из приведенных данных видно, что тиоцианат **2v** проявляет выраженную противомикробную активность на исследованных микроорганизмах (МПК = 16–64 мкг/мл), тиоцианаты **2c**, **2b** – слабовыраженную противомикробную активность (МПК = 64–128 мкг/мл). Соединения **2f-i**, **2m**, **2n** проявляют выраженную противогрибковую активность (МПК = 16–64 мкг/мл). Соединения **2a**, **2k**, **2p**, **2w**, **2x** не показали активности (МПК = >128 мкг/мл). В случае соединений **3a**, **2d**, **2j**, **3b**, **2o**, **2q-u** видно активность и против бактерий, и против грибов. При этом **2u** имеет МПК = 1 мкг/мл, близкую к Амфотерицину Б (А), у которого МПК для *A. niger* равна 0.96 мкг/мл. При сравнении соединений с одной и двумя тиоцианатогруппами можно заметить, что активность значительно увеличивается при наличии двух групп. Например, в

¹ *Escherichia coli* не была включена в таблицу, так как ни одно из протестированных соединений не проявило активности в отношении этих микроорганизмов (МПК >128 мкг/мл).

случае производных 1,3,5-триметоксибензола **1a** активность не проявлялась при наличии одной группы в **2a**, но при добавлении второй группы в соединении **3a** активность против грамположительных бактерий *B. subtilis* увеличилась в 8 раз, а против грибов *C. albicans* — в 2 раза. В случае производных 1,4-диэтоксibenзола **1m** – МПК для грибов у моно- (**2m**) и дитиоцианата (**3b**) осталась на прежнем уровне (16–64 мкг/мл). При этом значение наименьшей концентрации вещества, которая вызывает гибель 99.9% микроорганизмов (МБК) у дитиоцианата **3b** улучшилось в 2 раза по сравнению с моноотиоцианатом **2m**. Также стоит отметить, что моноотиоцианат **2m** не проявлял активность в отношении бактерий, в то время как МПК дитиоцианата **3b** в отношении как *S. aureus*, так и *B. subtilis* составила 32 мкг/мл.

Таблица 10. Биоактивность ряда полученных тиолов.²

№	МПК/МБК/ IC ₅₀ мкг/мл											
	<i>S. aureus</i>			<i>B. subtilis</i>			<i>C. albicans</i>			<i>A. fumigatus</i>		
	МПК	МБК	IC ₅₀	МПК	МБК	IC ₅₀	МПК	МБК	IC ₅₀	МПК	МБК	IC ₅₀
5a	64	128	51	128	>128	-	>128	-	-	32	128	15.6
5b	>128	-	-	>128	-	-	>128	-	-	>128	>128	-
5c	>128	-	-	>128	-	-	>128	-	-	>128	>128	-
5d	16	32	7.94	16	16	9.4	>128	-	-	>128	>128	-
5h	64	128	40	64	128	-	>128	-	-	128	128	12
5i	32	64	18	64	64	-	128	>128	-	32	128	31.6
5j	32	128	18.8	128	>128	-	>128	-	-	>128	>128	-
5k	2	64	1.41	2	16	1.8	>128	-	-	>128	>128	-
5l	64	128	31	128	>128	-	>128	-	-	>128	>128	-
5n	32	64	16	128	128	-	>128	-	-	>128	>128	-
5o	16	32	10	32	128	-	32	64	11.2	16	>128	12.6
5p	32	64	18.8	>128	-	-	>128	-	-	>128	>128	-
5u	32	>128	18	>128	-	-	128	>128	-	128	128	64.5
5v	16	32	8.5	16	>128	-	32	>128	19.2	>128	>128	-
5x	>128	-	-	>128	-	-	>128	-	-	>128	>128	-
5y	128	>128	100	>128	-	-	>128	-	-	128	>128	-
5z	64	64	29.8	>128	-	-	>128	-	-	>128	>128	-
5ab	>128	-	-	>128	-	-	>128	-	-	>128	>128	-
6a	16	128	11.2	64	64	-	32	64	-	16	128	12.6
6b	32	64	17.8	64	128	42	16	64	8	8	>128	7.07
6c	4	64	3.05	8	8	6.8	16	128	8	8	64	5
Ц	0.24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Х	3.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ф	-	-	-	-	-	-	0.48	-	-	125	-	-
А	-	-	-	-	-	-	0.48	-	-	0.96	-	-

Подавляющее большинство протестированных соединений **5a**, **5d**, **5h-l**, **5n-p**, **5u-v**, **5z**, содержащих фрагмент гидрохинона, проявляют антибактериальную активность, и только четыре соединения **5a**, **5i**, **5o**, **5v** показывают противогрибковую активность: **5a** и **5i** против грибов *Aspergillus fumigatus* (МПК = 32 мкг/мл), **5v** против *Candida albicans* (МПК = 32 мкг/мл), **5o** против обоих штаммов (МПК = 16–32 мкг/мл). Соединения **6a-c**, содержащие фрагмент пирокатехина, показали хорошую активность против всех тестируемых штаммов как грамположительных бактерий, так и грибов (МПК = 4–64 мкг/мл). При этом МПК соединения **6c** (4 мкг/мл), можно сопоставить с МПК лекарственного препарата Хлорамфеникол (3.9 мкг/мл).

² *Escherichia coli* не была включена в таблицу, так как ни одно из протестированных соединений не проявило активности в отношении этих микроорганизмов (МПК >128 мкг/мл).

Не было выявлено однозначной зависимости между наличием конкретных фрагментов в структуре молекулы и наблюдаемой активностью. Тем не менее, была предпринята попытка провести некоторые параллели.

Начнём с соединений **5b**, **5c**, **5x**, **5y**, **5ab**, которые не проявили никакой активности к тестируемым штаммам. Два из них **5x** и **5ab** имеют общий фрагмент – хлоргидрохинон. Однако соединение **5l** с этим же фрагментом показало слабовыраженную активность против *S. aureus* (МПК = 64 мкг/мл). Соединения **5y** и **5ab** объединяет наличие пуринового фрагмента. Соединение **5z** с пуриновым и метилгидрохиноновым фрагментами показало слабую активность против *S. aureus* (МПК = 64 мкг/мл). Соединения **5b** и **5c** имеют в структуре бензотиазольный фрагмент. При этом соединение **5a** с тем же фрагментом показало активность как против бактерий *S. aureus*, так и против грибов *A. fumigatus*, оно также включает фрагмент гидрохинона. Все тестируемые соединения с фрагментом гидрохинона **5a**, **5h**, **5p**, **5u** проявили активность против *S. aureus* (МПК = 32–64 мкг/мл).

Соединение **5d**, помимо бензотиазола имеющее фрагмент триметилгидрохинона показало высокую противомикробную активность (для *S. aureus* и *B. subtilis* МПК = 16 мкг/мл, а IC_{50} 7.94 и 9.4 мкг/мл соответственно). Соединение **5k** с аналогичным арильным и бензоксазольным фрагментом показало наилучшие результаты в отношении данных штаммов бактерий: МПК, равное 2 мкг/мл и IC_{50} 1.41 и 1.8 соответственно, что превосходит Хлорамфеникол (МПК = 3.9 мкг/мл). Все другие тестируемые соединения **5h**, **5i**, **5j** и **5l** с бензоксазольным фрагментом тоже показали противобактериальную активность, хотя и не такую высокую как у **5k**. Соединение **5i** также проявило активность против грибов *A. fumigatus*.

Результаты проведенной оценки противомикробной активности могут лечь в основу дальнейших исследований для разработки новых моно- и полифункциональных молекул с заданными фармакологическими свойствами. Было показано, что увеличение количества тиоцианатных групп значительно повышает активность соединений. Сочетание в молекуле фрагментов бензоксазола и триметилгидрохинона дало соединение **5k**, не уступающее по активности существующим лекарственным препаратам. Тиоцианато-производное дигидроапиола **2u** проявляет противогрибковую активность сопоставимую с Амфотерицином Б. Таким образом, исследование открывает новые перспективы в разработке эффективных антибактериальных и противогрибковых препаратов, способных преодолеть антибиотикорезистентность микроорганизмов к существующим лекарствам.

ВЫВОДЫ

1. Впервые комплексно исследованы закономерности реализации электроокислительного тиоцианирования фенолов и их производных на примере смеси 1,3,5-триметоксибензола и NaSCN как в отсутствие, так и в присутствии $ZnCl_2$ как доступного катализатора. Установлено, что процесс протекает через анодное окисление тиоцианат-иона ($E_{\text{анода}} = 0.7$ В) с образованием диородана, $(SCN)_2$, либо через окисление иона $[Zn(SCN)_4]^{2-}$ ($E_{\text{анода}} = 1.20$ В), что приводит к образованию более реакционноспособного комплекса $(SCN)_2-ZnCl_2$. В итоге, в оптимальных условиях (разделенная ячейка, Pt электроды, фоновый электролит 0.1М $NaClO_4$ в MeCN, NaSCN (4 ммоль), арен (1 ммоль)) с высоким выходом (92 – 93%) образуется или моно-тиоцианат (без добавления $ZnCl_2$, метод А), или бис-тиоцианат (при добавлении 1 ммоль $ZnCl_2$, метод Б).
2. Реализовано тиоцианирование 25 (ди)гидрокси-, (ди, три)метокси-, диэтокси- и трифторметокси-производных бензола, в том числе содержащих различные заместители. Установлено, что их реакционная способность коррелирует с потенциалом окисления (E_p^{ox}). Исследованные арены можно разделить на те, которые можно тиоцианировать только методом

А ($E_p^{ox} \sim 1.15$ В), только методом Б ($E_p^{ox} \sim 1.50 - 1.85$ В), либо как методом А, так и Б ($E_p^{ox} \sim 1.15 - 1.50$ В). Получена серия целевых продуктов, в том числе ранее неизвестных, включая два *бис*-тиоцианата, два производных 2-аминобензотиазола (в т.ч. лекарственное средство) и два производных бензотиоксол-2-она.

3. Впервые исследованы основные закономерности взаимодействия производных гидрохинона и (гет)ароматических тиолов. На примере гидрохинона с 2-меркаптобензотиазолом установлено, что реакция протекает через первоначальную количественную анодную генерацию протонированной формы *пара*-хинона в нейтральных условиях. Последующее добавление тиола и его присоединение по Михаэлю приводит к образованию целевого тиоэфира. Все стадии процесса можно эффективно контролировать с помощью циклической вольтамперометрии непосредственно в реакционной смеси.

4. В оптимальных условиях (разделенная ячейка, 5-слойная диафрагма, фоновый электролит 0.1М NaClO₄ в MeCN, арен (1 ммоль), тиол (1 ммоль)) реализовано тиолирование гидрохинона и ряда его производных. Показано, что наиболее эффективно реакция протекает для тиолов проявляющих свойства слабого основания ($pK_a < 7$) и сильного нуклеофила ($E_p^{ox} < 1.3$ В). Предложенный подход и его модификации были протестированы также для тиолирования производных пирокатехина, и ранее полученного *моно*-тиоэфира. В результате получено 38 тиоэфиров, большинство из которых ранее было неизвестно.

5. В ходе биологических испытаний установлено, что большинство соединений обладают антибактериальной и противогрибковой активностью, в том числе сопоставимой с существующими лекарственными препаратами. Обнаружена связь между биологической активностью и структурой исследованных соединений.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. **Moiseeva N.V.**, Sokolov A.E., Andreev I.A., Ratmanova N.K., Trushkov I.V., & Kokorekin V.A. / Electrooxidative Thiocyanation of Hydroxy-and Alkoxybenzenes // European Journal of Organic Chemistry – 2024. – Т.27, № 47. – e202400937.
2. **Moiseeva N.V.**, Sokolov A.E., Trushkov I.V., & Kokorekin V.A. / Electrochemically driven Michael reaction: synthesis of hydroquinone thioethers // Org. Biomol. Chem. – 2025. – Т. 23, № 5. – С. 1089-1093.
3. Кокорекин В.А., Ходонов В.М., Кудинова А.С., **Моисеева Н.В.**, Соколов А.Е. Электроокислительное роданирование арен. Путь от вольтамперометрии до электросинтеза // Сборник тезисов докладов II Всероссийская конференция «Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты». – М.: ИОХ РАН, 2022. – С. 24.
4. **Моисеева Н.В.**, Соколов А.Е., Кокорекин В.А. Электроокислительное роданирование гидрокси- и алкоксибензолов // Сборник тезисов докладов X Молодежной конференция ИОХ РАН, к 300-летию Российской академии наук и 90-летию Института органической химии им. Н. Д. Зелинского. – М.: ИОХ РАН, 2023. – С. 196.
5. Соколов А.Е., **Моисеева Н.В.**, Кокорекин В.А. Электроокислительное роданирование производных гидрокси- и алкоксибензола // Сборник тезисов докладов Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2024», секция «Химия». – М.: Издательство «Перо», 2024. – С. 689.
6. **Моисеева Н.В.**, Соколов А.Е., Гилявян М.А., Суханова А.М., Кокорекин В.А. Электрохимически индуцированное тиолирование гидрохинона и его производных // Сборник тезисов докладов VI Всероссийской конференция по органической химии– М.: ИОХ РАН, 2024. – С. 250.