

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**

Специальность 1.4.3 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н.

Трушков Игорь Викторович

Москва - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	11
1.1. Тиоцианирование и тиолирование фенолов и их производных	11
1.2. Получение арилтиоцианатов путём цианирования серосодержащих соединений	13
1.3. Прямое введение фрагмента SCN	16
1.4. Основные методы тиолирования производных гидрохинона и пирокатехина	41
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	49
2.1. Электроокислительное тиоцианирование гидрокси- и алкоксибензолов	49
2.1.1. Тиоцианирование гидрокси- и алкоксибензолов без добавления кислоты Льюиса (метод А)	52
2.1.2 Тиоцианирование гидрокси- и алкоксибензолов с добавлением кислоты Льюиса (метод Б).....	56
2.2. Электрохимический синтез тиоэфиров дигидроксибензолов.....	66
2.2.1 Электрохимический синтез тиоэфиров 1,4-дигидроксибензола.....	67
2.2.2. Электрохимический синтез тиоэфиров 1,2-дигидроксибензола.....	77
2.2.3. Бифункционализация гидрохинона	79
2.3. Антибактериальная и противогрибковая активность полученных соединений	81
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	87
3.1. Экспериментальная часть к главе 2.1	89
3.1.1. Экспериментальная часть к главе 2.1.1 (метод А).....	89
3.1.2. Экспериментальная часть к главе 2.1.2 (метод Б)	92
3.2. Экспериментальная часть к главе 2.2.....	101
3.2.1. Экспериментальная часть к главе 2.2.1	101
3.2.2. Экспериментальная часть к главе 2.2.2.....	113
3.2.3. Экспериментальная часть к главе 2.2.3	116
3.3. Данные рентгеноструктурного анализа для 2a и 2d	117

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	120
ВЫВОДЫ	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Диссертационная работа посвящена развитию методологии функционализации арен, 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 гидроксид- и алкокси-производных бензола, что позволяет получить целую серию соединений (тиоцианаты, аминотиазолы, тиоксолонны 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 (антитиреоидное 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.

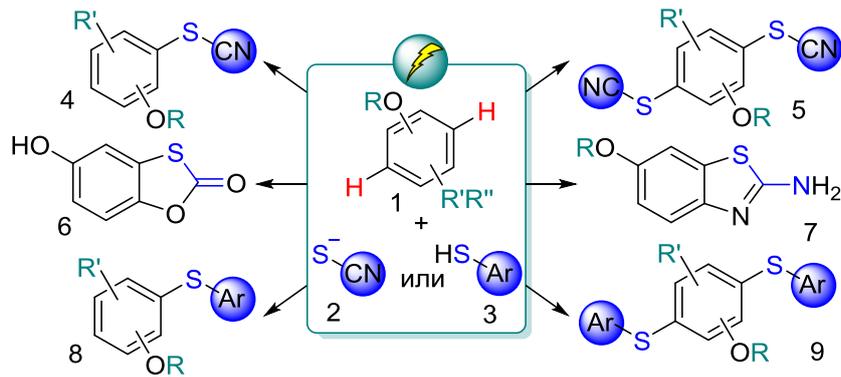
Большинство известных методов, однако, требует использования окислителей, которые часто применяются однократно и в избытке, а также могут быть токсичными и давать отходы. В некоторых случаях для эффективного протекания процессов необходимы добавки солей переходных металлов или фотокатализаторы, а также 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, $(\text{SCN})_2$, одного из наиболее известных и доступных тиоцианирующих агентов. Его реакционная способность, очевидно, ограничена в отношении гидрокси- 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 (Схема1), ее цели и задачи.



$R = H, Me, Et, CF_3$; $R' = H, Me, OH, OMe, OEt, NH_2, F, CHO, 4-OMe-Ph$; $R'' = H, OH, OMe$

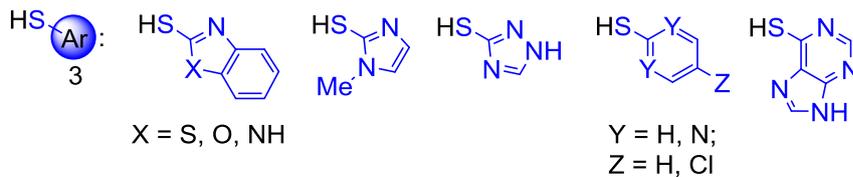


Схема 1. Основные направления диссертационной работы.

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 (**3a**) ($X = S$). Оценить эффективность взаимодействия электрогенерированного *para*-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** (см. Схему 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 и практическая значимость работы. 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. Удалось определить 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 оказалось, протекает через электроокисление иона $[\text{Zn}(\text{SCN})_4]^{2-}$ и образование высокорекреакционного комплекса типа $(\text{SCN})_2\text{-Zn(II)}$ 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 или 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 найдены: 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.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Российского научного фонда (проекты № 19-73-20259 и № 21-73-10212).

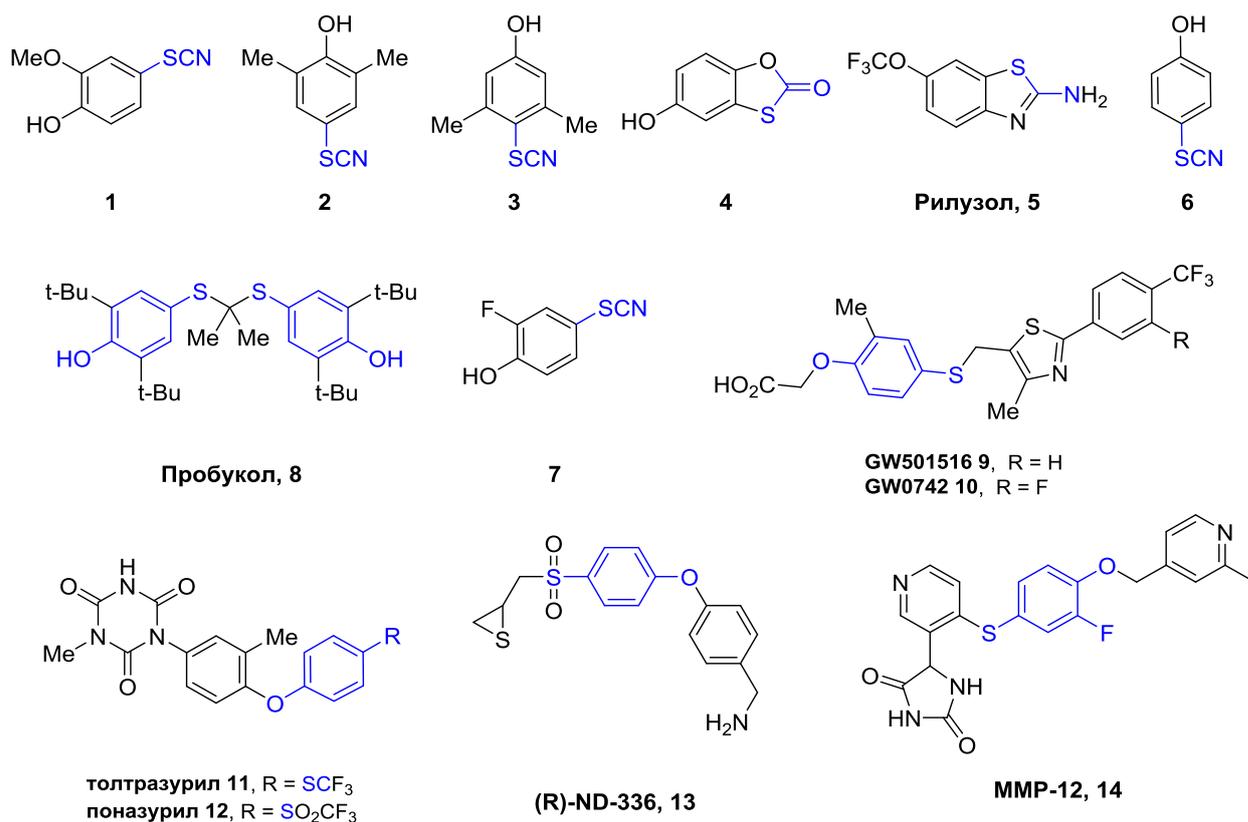
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Тиоцианирование и тиолирование фенолов и их производных

Широкий ряд тицианофенолов обладает высокой биологической активностью и могут выступать в качестве прекурсоров для получения фармацевтических препаратов (Рис. 1). 2-Метокси-4-тиционатофенол (**1**) способен ингибировать рост нитевидного гриба *Cochliobolus lunatus* [1], а также *Candida albicans* [2]. 2,6-Диметил-4-тиоцианофенол (**2**) и 3,5-диметил-4-тиоцианофенол (**3**) обладают антигельминтной активностью по отношению к *Ascaris lumbricoides* [3]. 5-Гидроксибензо[d][1,3]оксатиол-2-он (**4**), являющийся продуктом внутримолекулярной циклизации 2-тицианобензол-1,4-диола, эффективен против *T. mentagrophytes*, *M. gypseum*, *S. brevicaulis*, *A. candidus* [4], обладает бактериостатическими свойствами против *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* [5], проявляет активность против вируса простого герпеса 1-го типа (HSV-1) [6] и может представлять интерес в качестве потенциального радиопротектора и промышленного антиоксиданта [7]. 1,6-(Трифторметокси)-2-бензотиазоламин (**5**) (Рилузол), представляющий собой тиоцианированное производное аминофенола с последующей циклизацией групп SCN и NH₂, является действующим препаратом, замедляющим прогрессирование бокового амиотрофического склероза (БАС) [8-11]. 4-Тиоцианатофенол (**6**) – естественный защитник растения *Cucumis sativus*, обладающий фитотоксическим действием [12]. 2-Метокси-4-тиционатофенол (**1**) является полупродуктом в синтезе аналогов Пробукола (**8**) [13], а также производных тиазолилметилтиофенилкарбоксилатов (**9**) и (**10**), применяющихся в качестве модуляторов PPAR рецепторов [14, 15]. *Para*-тиоцианатофенол (**6**) может быть использован для получения Толтразурила (**11**) и Поназурила (**12**) – противопротозойных препаратов [16, 17], а так же потенциального препарата (*R*)-ND-336 (**13**), который находит применение для заживления диабетических ран. 2-Фтор-4-тиоцианатофенол (**7**) является промежуточным продуктом в синтезе ингибиторов матриксных

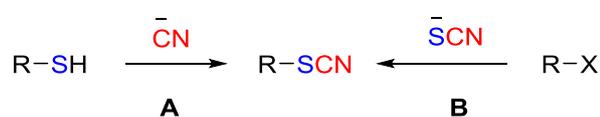
металлопротеиназ, в частности, ММР-12 (**14**) [18]. Ряд тиоцианатофенолов используются в качестве полупродуктов в органическом синтезе при получении тиотетразолов [19], тиолов [14], тиокарбаматов [20], дисульфидов [21], фторосодержащих соединений [22, 23], сульфотионатов (ароматических солей Бунте) [24]

Рисунок 1.



Традиционным методом получения тиоцианированных производных является цианирование соответствующих серосодержащих соединений (Схема 1, стадия А) [25-30]. В настоящее время все чаще встречается подход, основанный на прямом введении фрагмента SCN (Схема 1, стадия В) [31-55].

Схема 1.



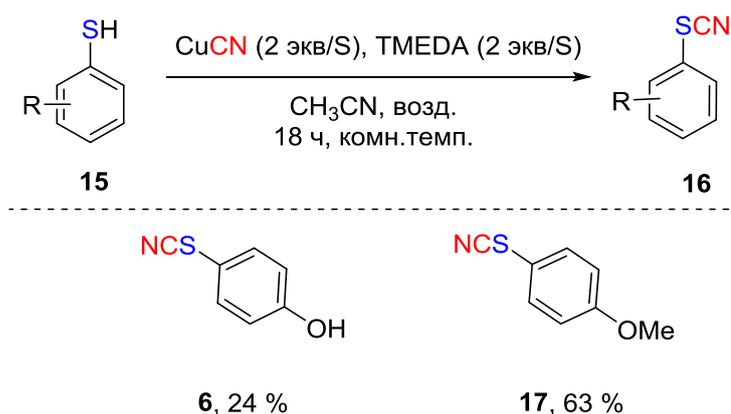
Разработано множество методов тиоцианирования различных классов органических веществ: алкенов и алкинов [38, 39, 47, 48, 56], енаминов [40, 45], кетонов и спиртов [36, 43, 52], кетеновых дитиоацеталей [57], анилинов [44, 58], индолов [42, 51, 55, 59-70], пиразолинов [32-34], хинолинов [44, 50], индазолов [41], имидазолов [54], аминофуранов [49], пиразолпиримидинов [37], имидазолпиридинов [71]. Опубликованы обзоры, посвященные разработке и использованию реагентов для электрофильного тиоцианирования [72], электрофильному тиоцианированию ароматических и гетероароматических соединений [73], реакциям тиоцианирования, инициируемым фото- и электрохимическим путем [74], достижениям в химии органических тиоцианатов [75-77]. Во всем этом разнообразии опубликованных статей и обзоров исследования тиоцианирования гидроксидов и алкоксибензолов немногочисленны, и часто представлены фрагментарно.

В главах 1.2.-1.3. данного литературного обзора представлены опубликованные данные по методам получения тиоцианированных гидроксидов и алкоксибензолов. Обзор литературы охватывает период с 1958 г. до 2024 г. В главе 1.4. обобщены подходы к присоединению к дигидробензолу тиолов, содержащих (бенз)имидазольный, бензотиазольный и бензоксазольный фрагменты. Литературный обзор включает 120 литературных источников.

1.2. Получение арилтиоцианатов путём цианирования серосодержащих соединений

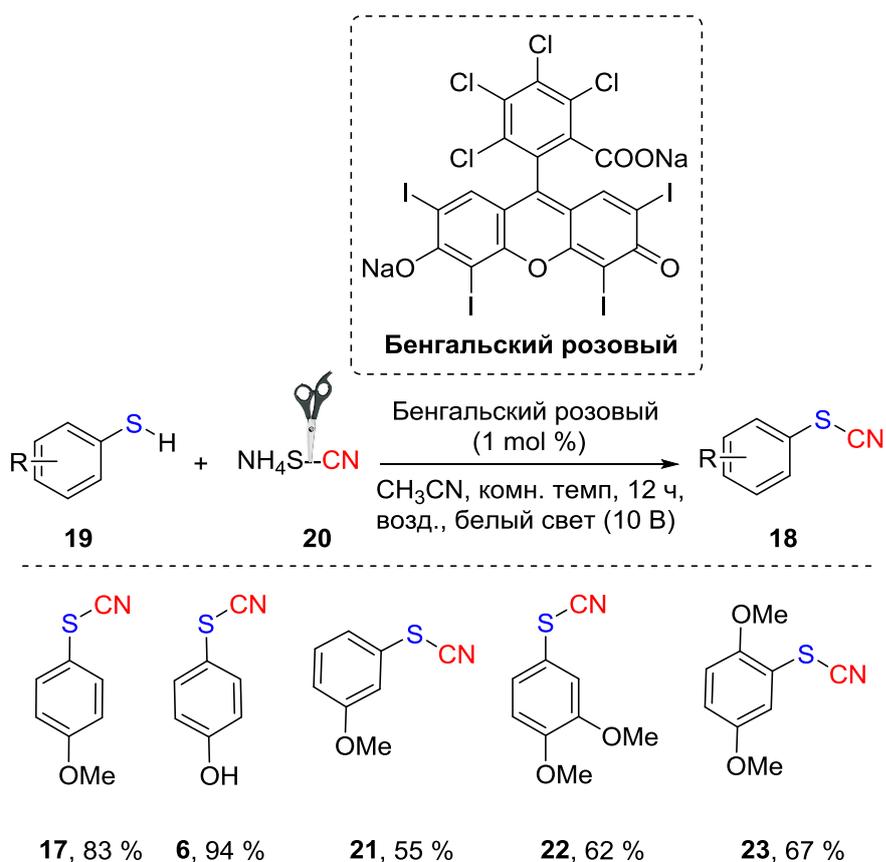
Кастенхейро (Castanheiro) и др. [28] провели исследование аэробного окислительного цианирования тиофенолов (**15**) с использованием CuCN . Как и предполагалось, наличие свободной гидроксильной группы в субстрате затрудняло реакцию, что привело к низкому выходу продукта **6**, составившему 24%. В то же время, соответствующее о-метилированное производное фенола (**23**) показало хороший результат в реакции цианирования, целевое соединение было получено с выходом 63% (Схема 2).

Схема 2.



Гуо (Guo) и др. [26] применили стратегию разрыва и образования связи C–S для синтеза тиоцианатов **18** путём прямого фотокаталитического цианирования связи S–H в тиолах **19** (Схема 3).

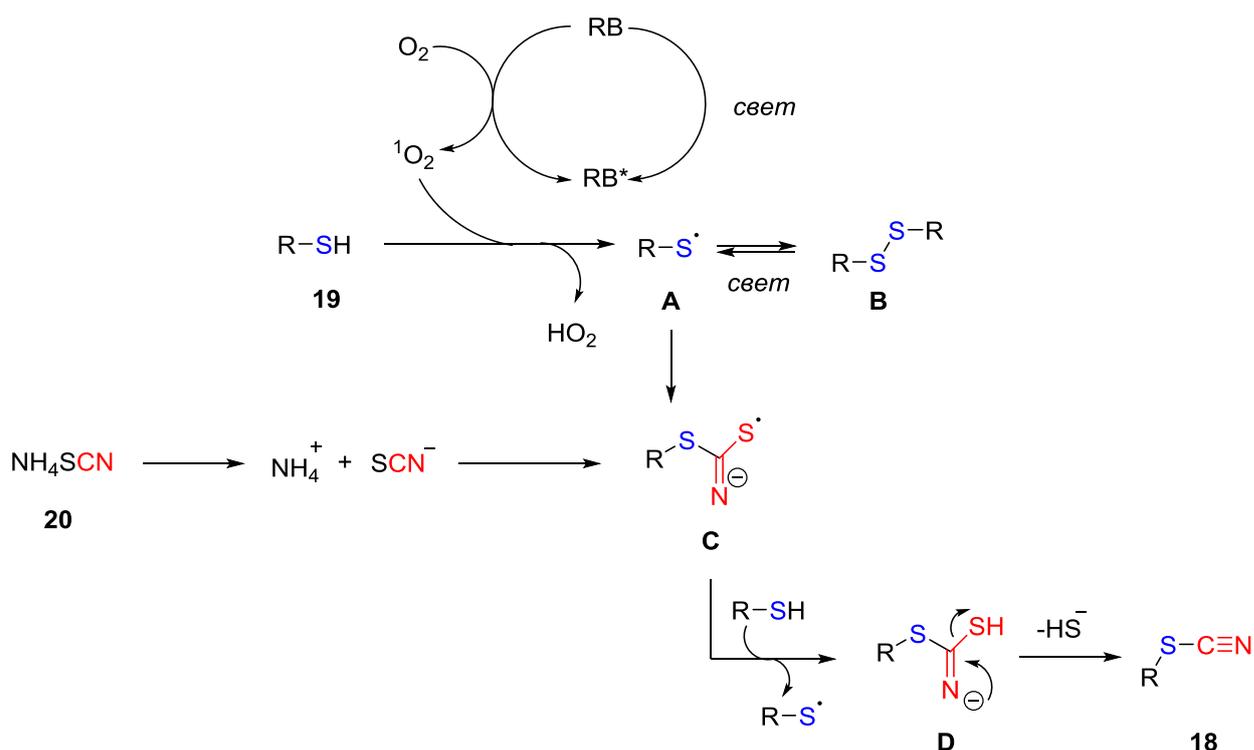
Схема 3.



Авторами был предложен возможный механизм обнаруженного превращения (Схема 4). Сначала при облучении видимым светом бенгальский розовый (RB), использующийся в качестве фотокатализатора, переходит в

возбуждённое состояние (RB^*), после чего RB^* взаимодействует с O_2 , образуя 1O_2 , и возвращается в основное состояние (RB). Образовавшийся 1O_2 отрывает атом водорода из тиола **19**, в результате чего генерируется тиильный радикал **A**. Последний может обратимо димеризоваться в соответствующий дисульфид **B**. Взаимодействие тиильного радикала **A** с SCN^- приводит к образованию интермедиата **C**. Электроноакцепторные группы в радикале **A** способствуют росту его реакционной способностью по отношению к SCN^- . В результате реакции **C** с еще одной молекулой тиола **19** образуется интермедиат **D**, элиминирование из которого гидросульфид-аниона приводит к конечному продукту **18**.

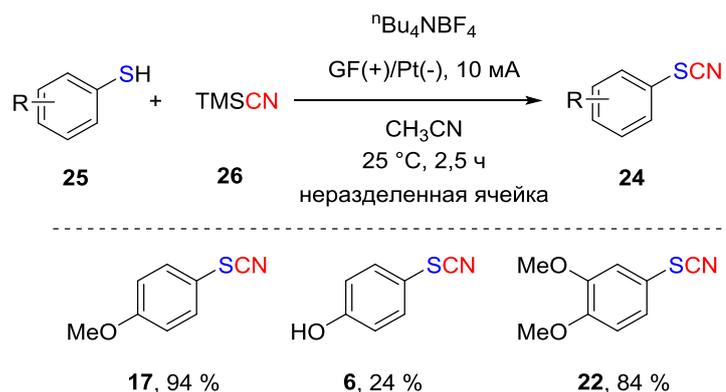
Схема 4.



В 2022 году была опубликована статья, посвященная электрохимическому синтезу тиоцианатов **24** путем прямого цианирования тиофенолов **25** триметилсилилцианидом (TMSCN) **26** (Схема 5) [78]. В неразделенную ячейку, снабженную анодом из графитового войлока и платиновой пластиной в качестве катода, добавляли Bu_4NBF_4 , TMSCN **26** и CH_3CN . Реакционную смесь перемешивали и подвергали электролизу при

постоянном токе (10 мА) на воздухе при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Получены различные тиоцианаты **24** с выходами от 24 до 94 %. Этот метод предусматривает отсутствие металлов и условия комнатной температуры, но при этом используются менее доступные субстраты (Ar-SH) **25**, цианид (TMS-CN) **26** и фоновый электролит (TBAF₄).

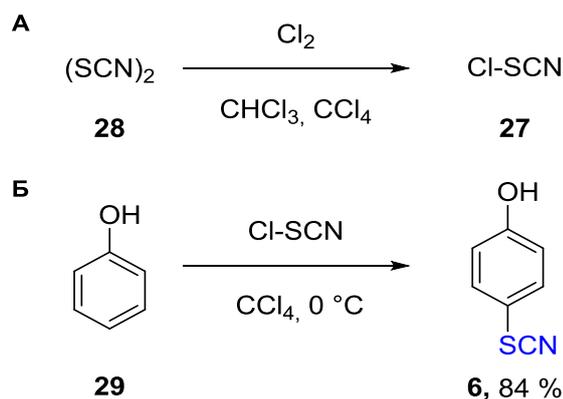
Схема 5.



1.3. Прямое введение фрагмента SCN

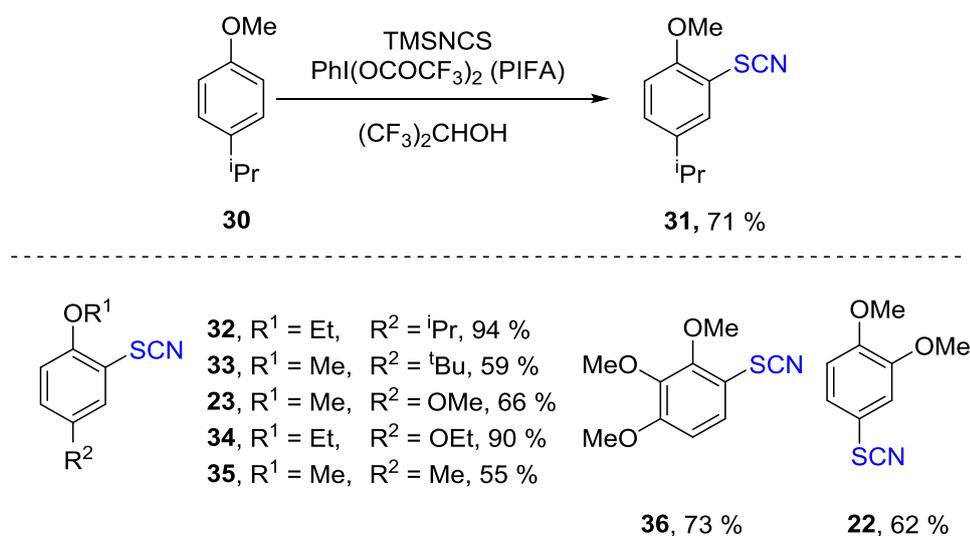
В 1958 году Бэкон и Ангус предложили использовать тиоцианогенхлорид **27** в качестве электрофильного реагента [79]. Его, в свою очередь, получали из тиоцианогена **28** и газообразного хлора (Схема 6А), а затем хранили в растворителях, таких как толуол, CHCl_3 и CCl_4 . Однако из-за низкой стабильности тиоцианогенхлорид **27** использовали сразу после приготовления. При взаимодействии с фенолом **29** образовывался продукт **6** с выходом 84 %. (Схема 6Б).

Схема 6.



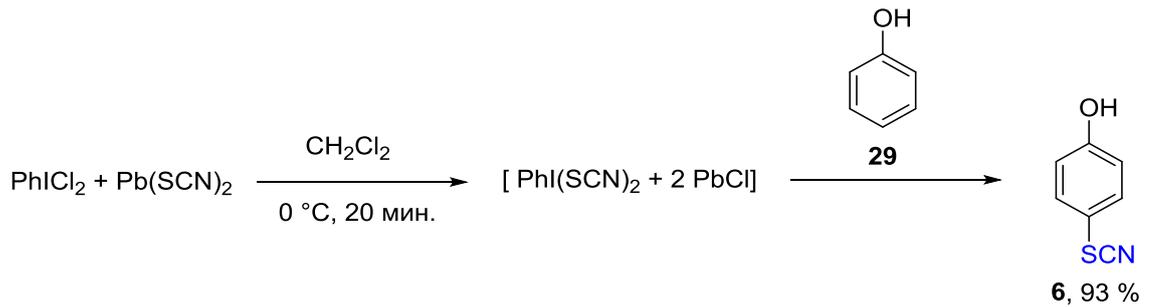
Некоторое время наблюдался значительный интерес к использованию гипервалентных соединений йода(III) в качестве окислителей в органическом синтезе. В 1995 году группа исследователей под руководством Ясууки Кита (Kita) из Японии [80] предложила использовать триметилсилилизотиоцианат (TMSNCS) в качестве нуклеофила для прямого тиоцианирования эфиров фенола. Они добавляли бис(трифторацетокси)иод)бензол (PIFA) к смеси *para*-изопропиланизола **30** и TMSNCS. В результате с выходом 66% был получен 4-изопропил-2-тиоцианатоанизол **31**. Аналогичным образом с PIFA и TMSNCS реагировали другие ароматические соединения, образуя соответствующие тиоцианированные производные. SCN-группу можно было избирательно вводить в *ortho*-положение *para*-замещённых эфиров фенолов или в *para*-положение *ortho*-замещённых эфиров фенолов (Схема 7).

Схема 7.



В 1997 году Ясууки Кита с коллегами использовали комбинацию PhICl₂ и Pb(SCN)₂ для региоселективного тиоцианирования различных типов *para*-незамещённых фенолов [81]. В атмосфере азота PhICl₂ и Pb(SCN)₂ перемешивали в сухом CH₂Cl₂ при температуре 0 °С в течение 20 минут. Затем к полученной суспензии добавляли фенол **29** и продолжали перемешивание ещё 30 минут (Схема 8).

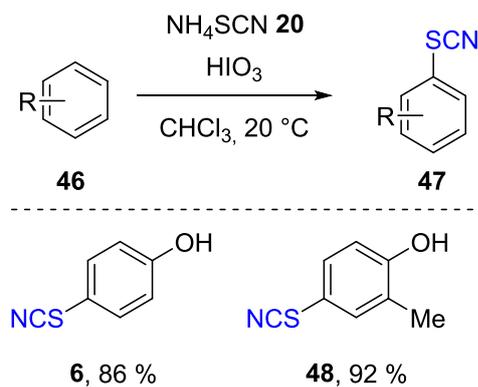
Схема 8.



	37	2	38	39	3	40	41	42	43	44	45	
	R ¹ =	CN	Me	^t Bu	Cl	H	H	Me	allyl	allyl	COMe	(CH ₂) ₃ OH
	R ² =	H	H	H	H	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
	R ³ =	H	H	H	H	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
	R ⁴ =	H	Me	^t Bu	Cl	H	Me	Me	Me	allyl	Me	Me
	Выход	61	78	97	64	95	81	94	79	89	78	91

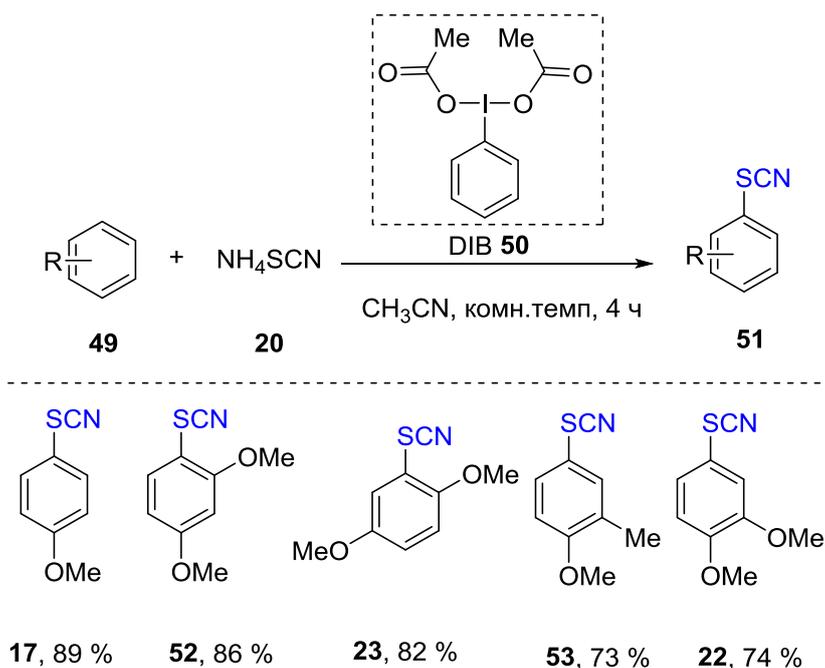
Прямое тиоцианирование аренов тиоцианатом аммония **20** в присутствии йодистой кислоты было предложено Махаджан (Mahajan) и Акаманчи (Akamanchi) [82] (Схема 9).

Схема 9.



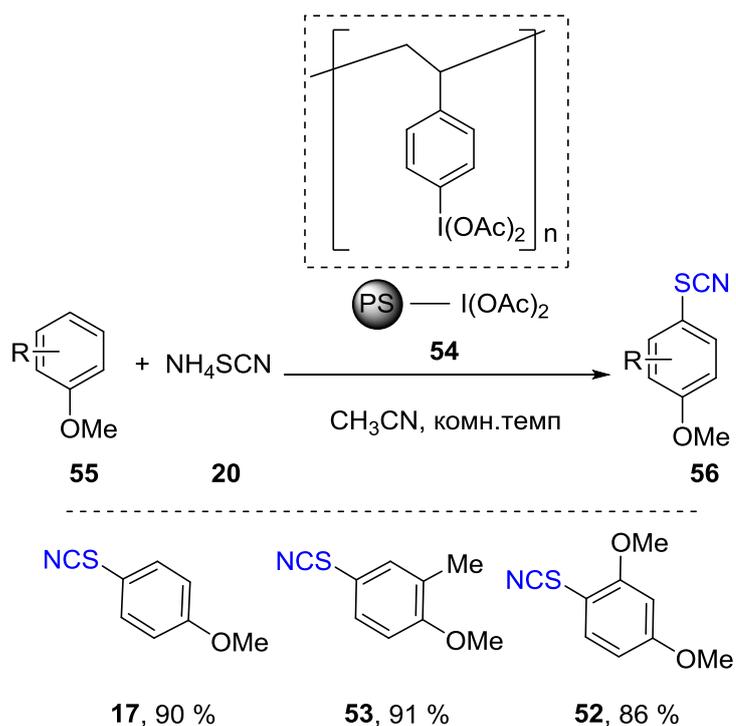
Алкоксиарилтиоцианаты **51** были получены в результате тиоцианирования электронодонорных аренов **49** с использованием NH_4SCN **20** в сочетании с DIB **50** в качестве окислителя (Схема 10) [83]. Реакция проводилась в ацетонитриле при комнатной температуре. В данных условиях авторам удалось получить продукты **17**, **22**, **23**, **50**, **51** с хорошими выходами 73-89 %.

Схема 10.



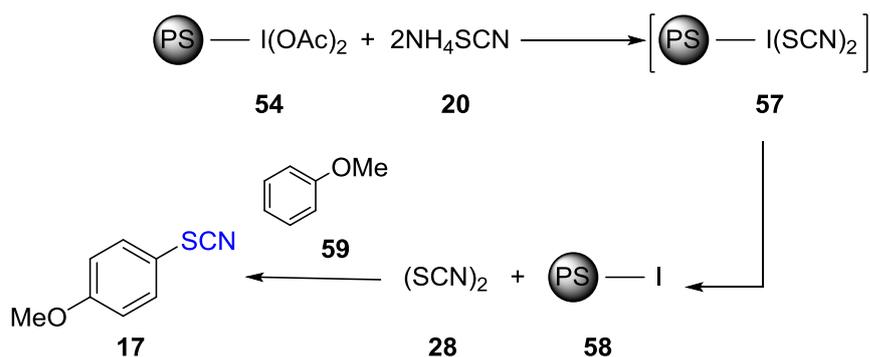
Поли[4-(диацетокси)стирола] (PDAIS) **54** и NH_4SCN **20** были использованы для тиоцианирования индолов и анилинов, а в работе [84] эта методика также была успешно применена и к алкоксипроизводным фенола **55** (Схема 11).

Схема 11.



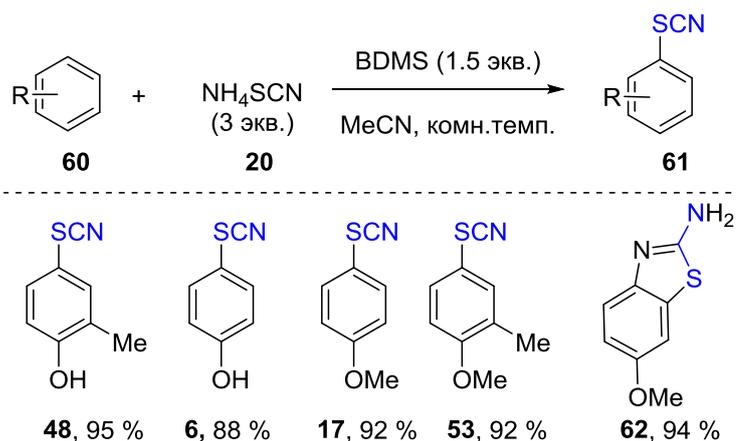
Механизм реакции предположительно включает нуклеофильную атаку тиоцианата **20** на достаточно электрофильный PDAIS **54** с образованием промежуточного продукта **57**, из которого элиминируется нестабильный тиоцианоген **28**, участвующий в реакции ароматического электрофильного тиоцианирования (Схема 11.1).

Схема 11.1.



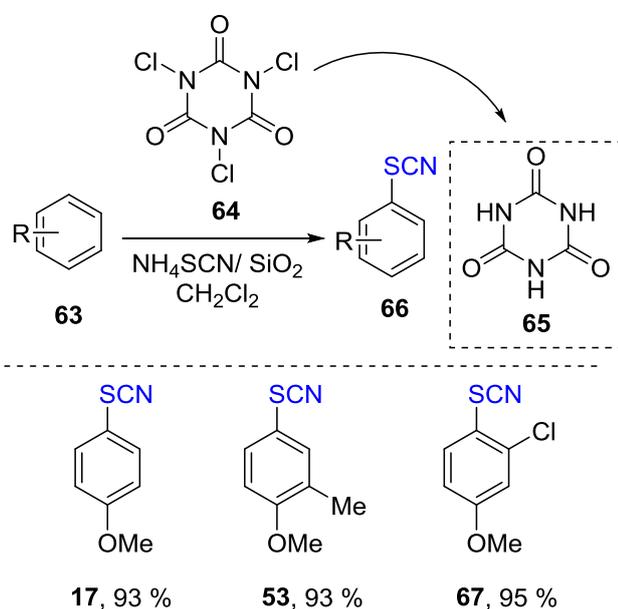
Балерао (Bhalerao) и Акаманчи (Akamanchi) разработали подход к тиоционированию различных ароматических соединений **60** с использованием комбинации бромдиметилсульфония (BDMS) и тиоцианата аммония **20** [85]. Авторы обратили внимание на важность одновременного смешивания всех исходных веществ, а также использования хлороформа в качестве растворителя. В противном случае происходило образование значительного количества побочных продуктов. В оптимальных условиях (Схема 12) селективно протекало пара-тиоцианирование. Применение *para*-замещенного анилина приводило к соединению **62**, образуемому в результате *орто*-тиоцианирования с последующей циклизацией.

Схема 12.



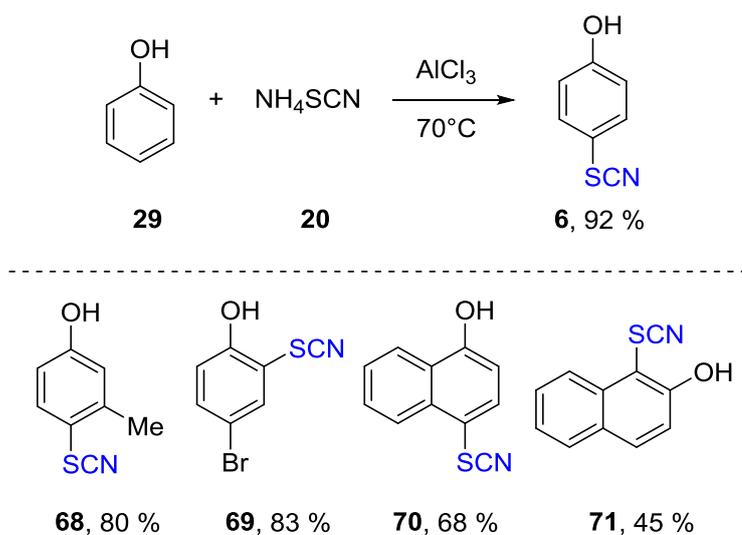
Был предложен метод тиоцианирования аренов **63** с использованием трихлоризоциануровой кислоты **64**, из которой в присутствии влажного SiO_2 *in situ* генерируется HOCl , являющийся окислителем (Схема 13) [86]. В процессе реакции **64** превращается в циануровую кислоту **65**, которая полностью нерастворима в CH_2Cl_2 .

Схема 13.



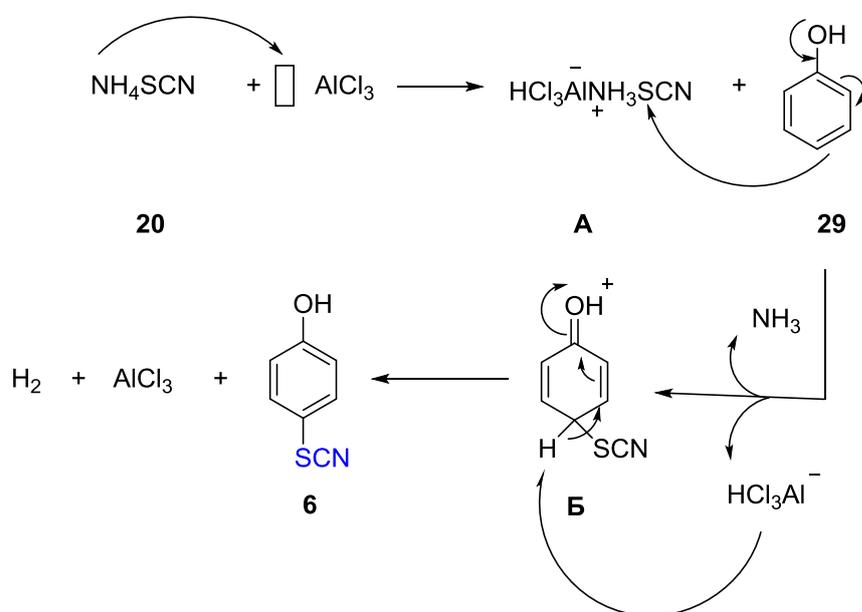
Самареш (Samareh) и Кобра (Kobra) предложили метод тиоцианирования фенолов без использования окислителя и растворителя системой $\text{AlCl}_3/\text{NH}_4\text{SCN}$ (Схема 14) [87]. Были получены целевые продукты с выходом от 45 до 92 %.

Схема 14.



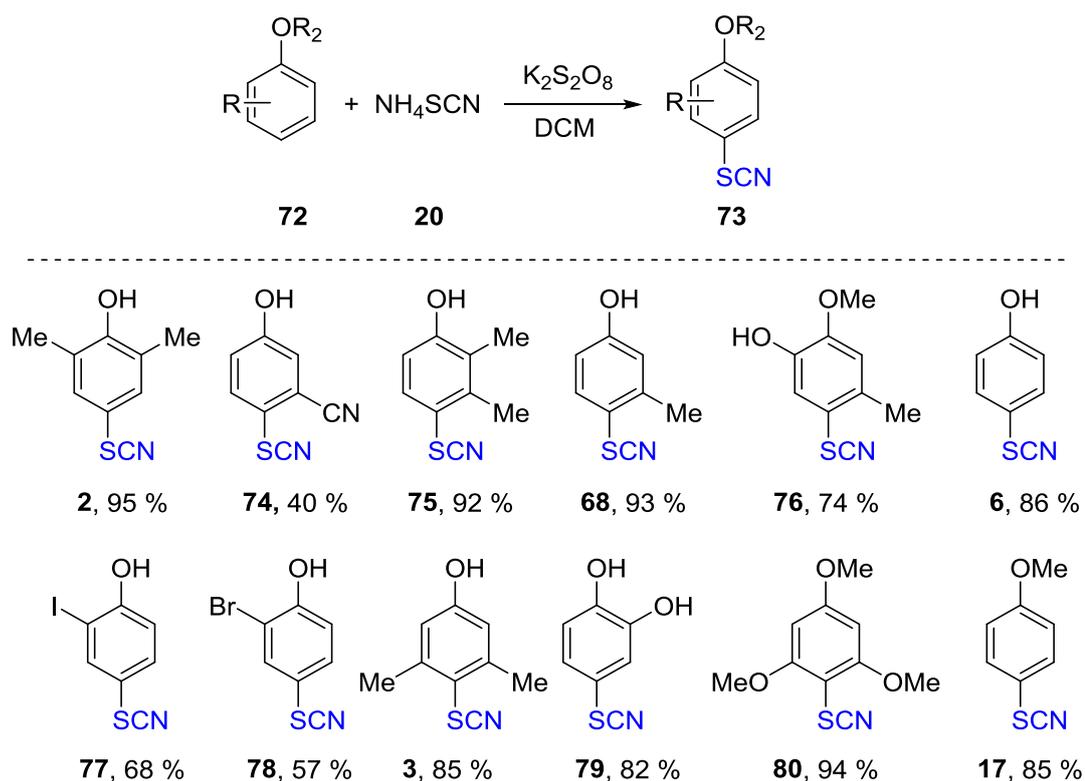
AlCl_3 в роли кислоты Льюиса при взаимодействии с NH_4SCN образует комплекс **A**, который подвергается нуклеофильной атаке фенола **29** с образованием **B** (Схема 15). Депротонирование **B** приводит к образованию целевого продукта **6**.

Схема 15.



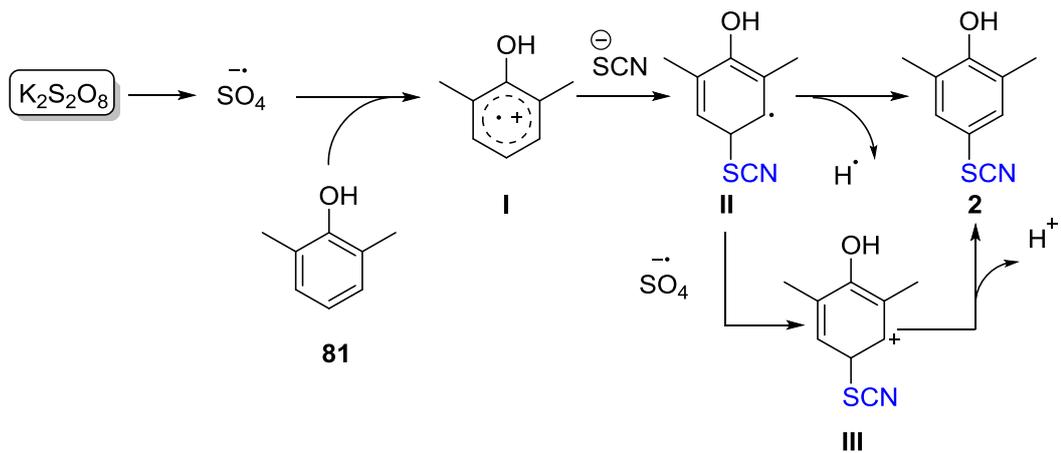
Мете (Mete T. В.) с коллегами [88] для тиоцианирования использовали коммерчески доступный окислитель $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$. Реакция протекала в дихлорметане, источником SCN -группы был NH_4SCN **20**. Получен широкий спектр продуктов с выходами от 40 до 95 % (Схема 16).

Схема 16.



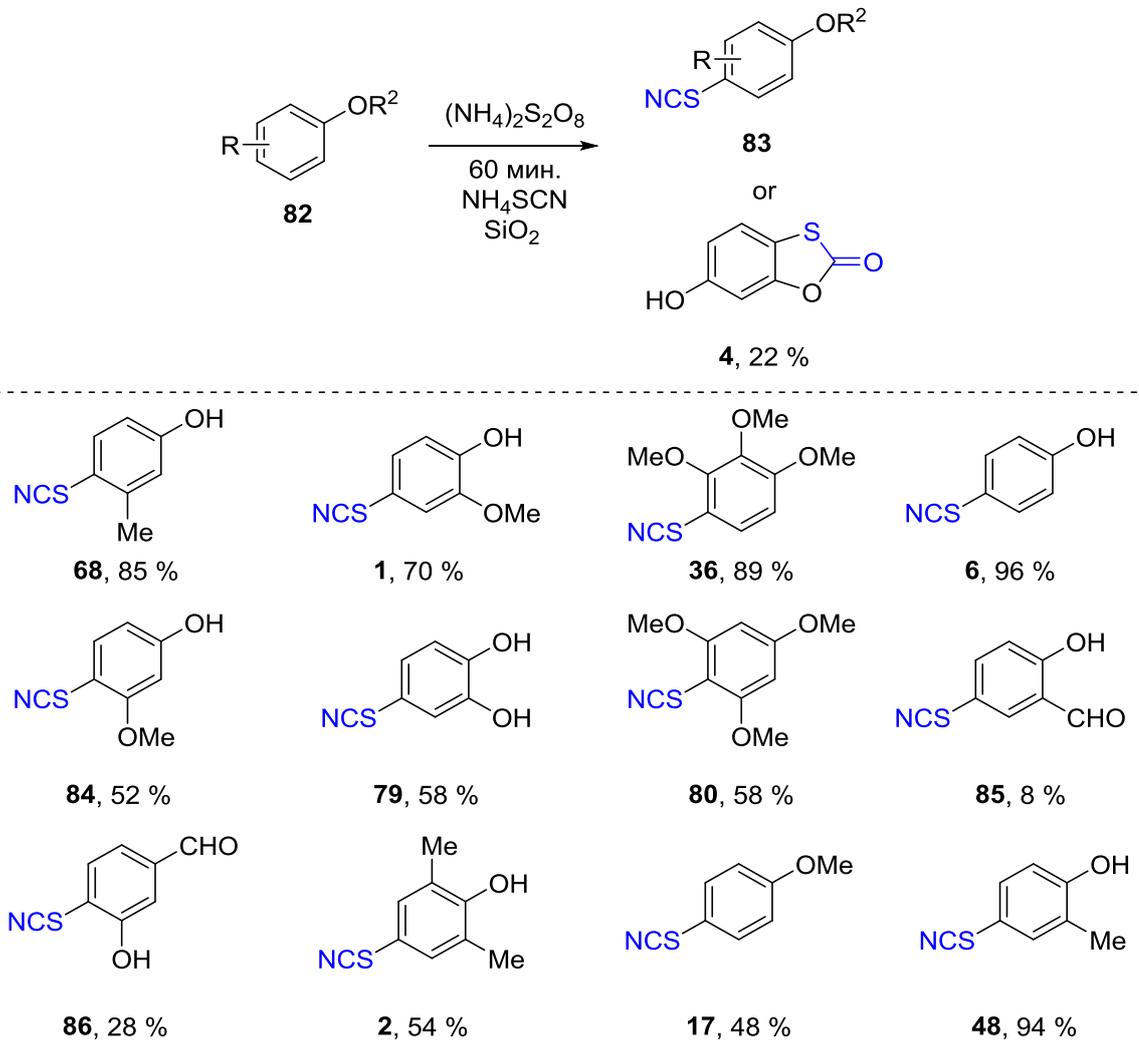
На основании своих исследований и литературных данных авторы предложили следующий механизм (Схема 17). Пероксодисульфат калия разлагается с образованием сильного окислителя – сульфат анион-радикала ($\text{SO}_4^{\cdot-}$), который, в свою очередь, окисляет ароматическое соединение **81** с образованием промежуточного катион-радикала **I**. Нуклеофильное присоединение тиоцианатного аниона к **I** приводит к интермедиату **II**. Конечный продукт **2** образуется в результате отщепления атома водорода из **II** или окисления **II** сульфат анион-радикалом в соответствующий катион **III** с последующим депротонированием.

Схема 17.



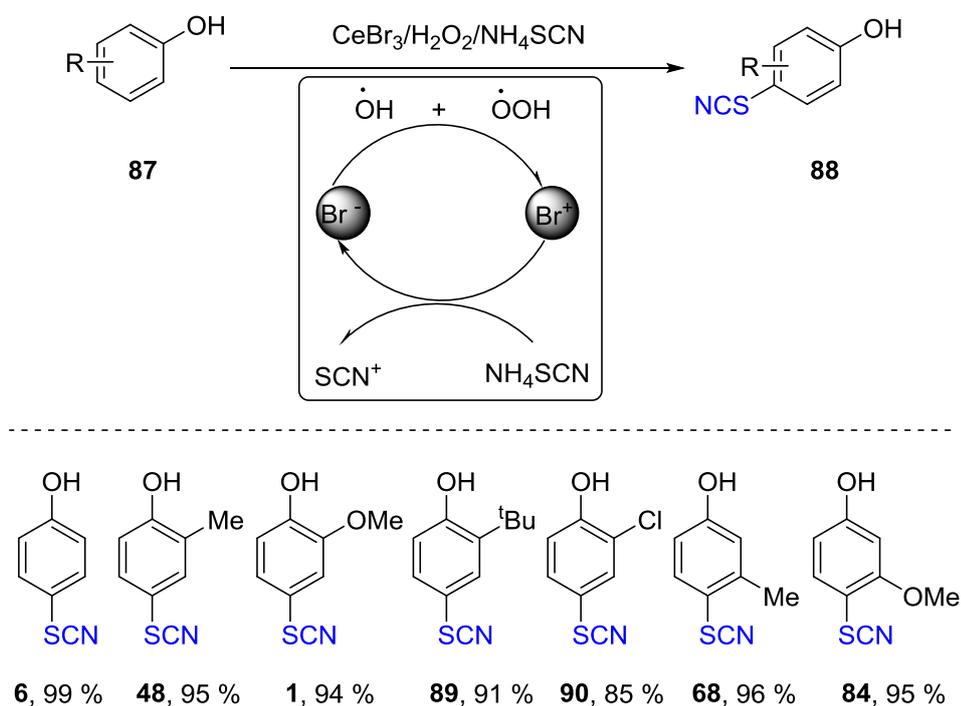
Реакция тиоцианирования замещенных фенолов тиоцианатом аммония **20** была также проведена в присутствии пероксодисульфата аммония и SiO_2 [89]. Был получен широкий ряд тиоцианатов с выходами от 8 до 96 % (Схема 18).

Схема 18.



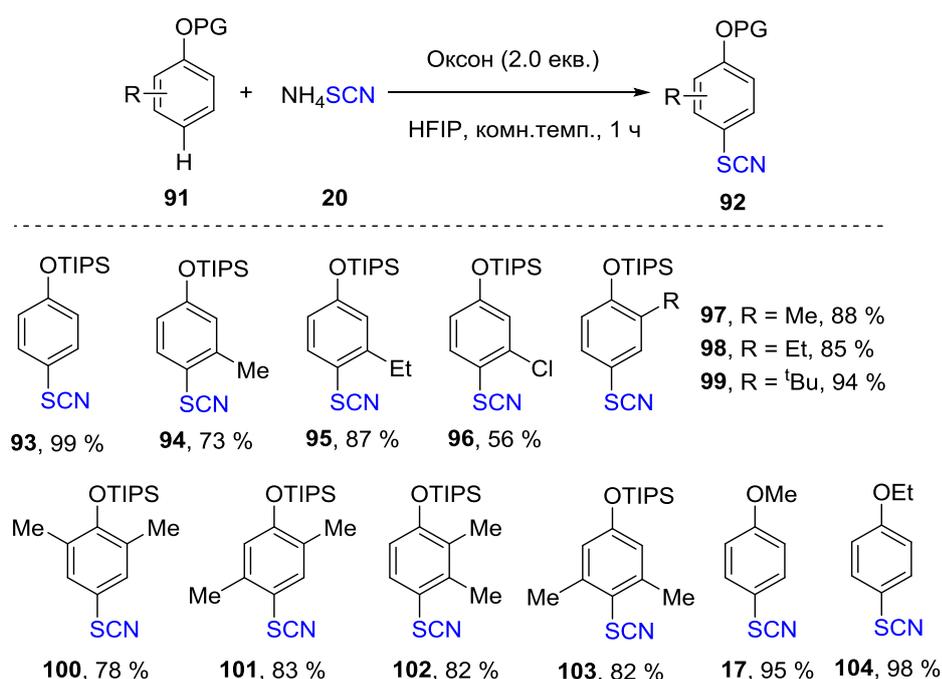
Китайские исследователи предложили использовать для тиоцианирования донорных аренов систему $\text{CeBr}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ [90]. В системе $\text{CeBr}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ генерируются реакционноспособные электрофильные частицы Br^+ , которые вступают в реакцию с NH_4SCN **20** и образуют активные катионы SCN^+ *in situ*. Анион Br^- может быть дополнительно окислен до Br^+ , закрывая каталитический цикл (Схема 19).

Схема 19.



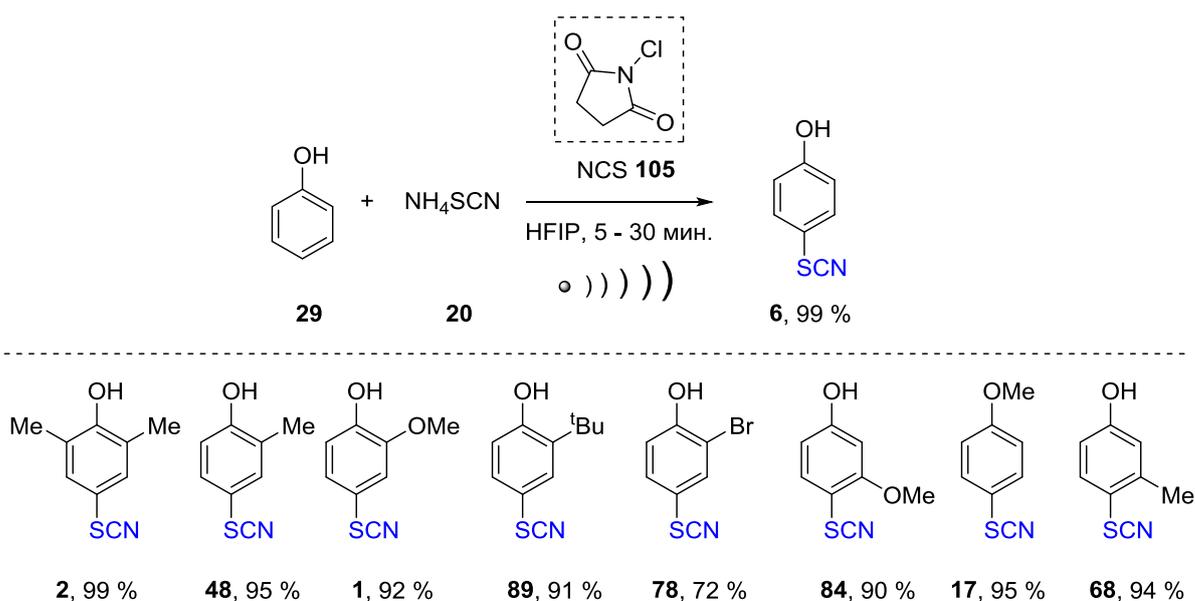
В 2024 году Жи Гуодонг (Ju Guodong) и др. [91] представили метод региоселективного тиоцианирования триизопропилсил (TIPS)-защищенных фенолов **91** с применением NH_4SCN **20** в качестве источника тиоцианогруппы и оксона в роли окислителя. Был получен широкий спектр продуктов с выходами 56 – 99 % (Схема 20).

Схема 20.



Способ тиоцианирования фенолов **29** под действием ультразвука в присутствии N-хлорсукцинимид (NCS) **105** и NH_4SCN **20** с использованием 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанола (HFIP) в качестве растворителя был предложен Вангом (Wang) и др. [59] (Схема 21).

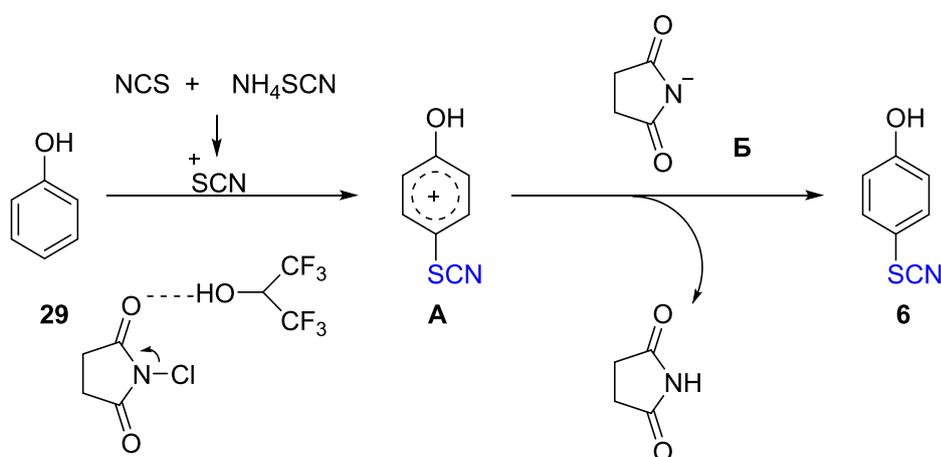
Схема 21.



Авторами был предложен вероятный механизм реакции (Схеме 22). Сначала в результате взаимодействия NCS **105** и NH_4SCN **20** образуется N-

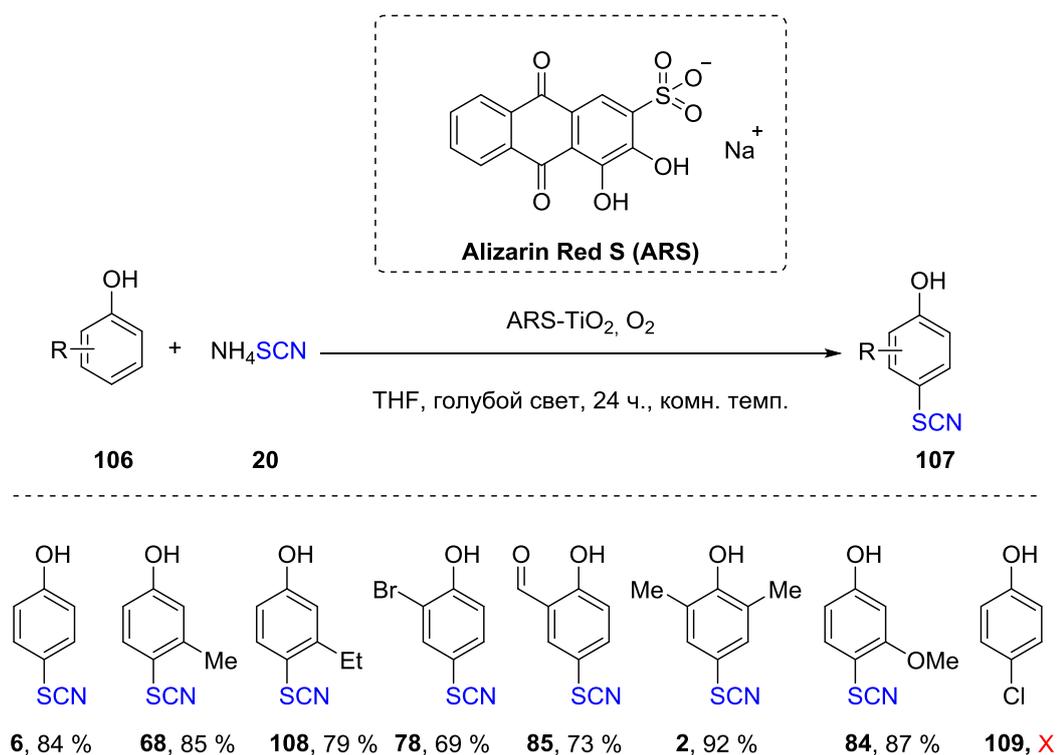
тиоцианатосукцинимид – источник SCN^+ , который присоединяется к фенолу **29** с образованием промежуточного катиона **A**. Депротонирование последнего анионом **Б** приводит к конечному продукту. В этих процессах HFIP был хорошим растворителем и, в то же время, мог активировать NCS **105** посредством водородных связей, ускоряя образование N-тиоцианатосукцинимиды. Использование ультразвукового излучения повышает скорость реакции.

Схема 22.



Гетерогенное тиоцианирование фенолов **106** Кухгард (Koohgard) и др. [92] проводили с использованием ализаринового красного S, нанесенного на TiO_2 (ARS- TiO_2) в качестве фотокатализатора. Реакция тиоцианата аммония **20** с фенолом **29** при облучении синим светом позволила получить продукт **6** с выходом 84% (Схема 23). Данная методика совместима с субстратами, содержащими различные функциональные группы, такие как галогеновые, алкильные, метоксильные и альдегидные. Она региоселективна для тиоцианирования в *para*-положение, использование *para*-хлорфенола **109** в качестве реагента не привело к образованию продукта.

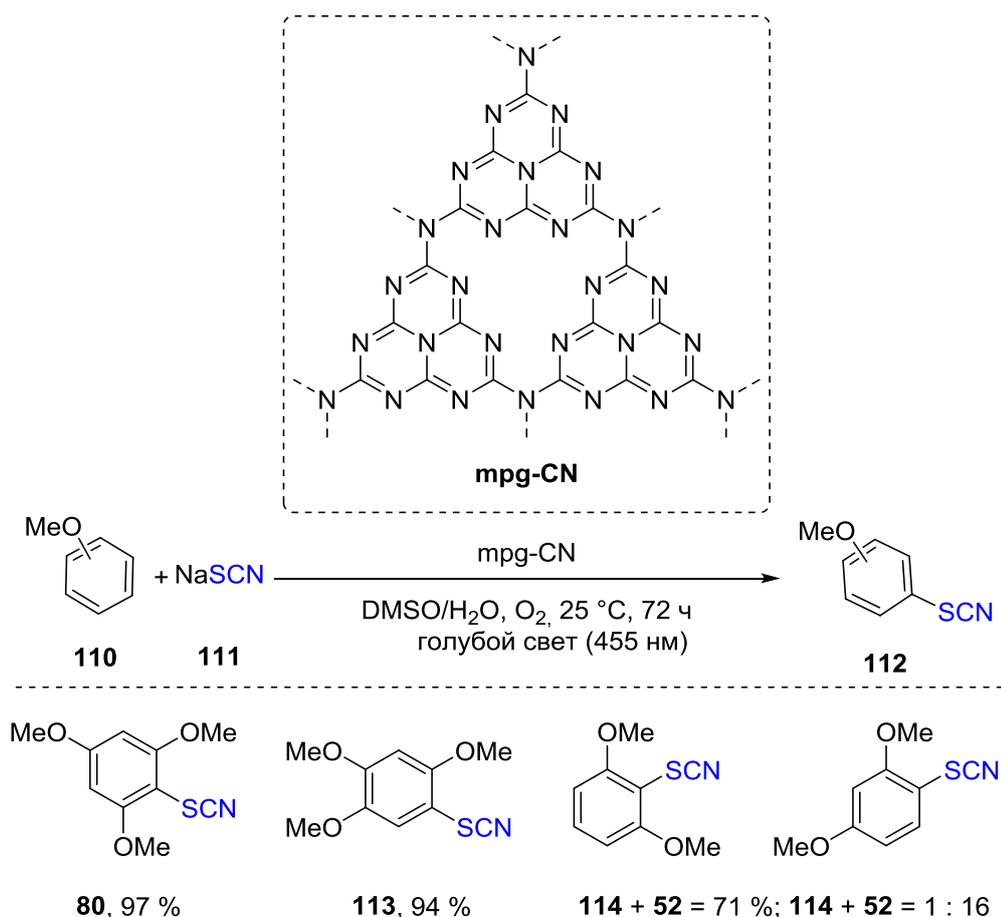
Схема 23.



Мезопористый графитовый нитрид углерода (mpg-CN) [93] также может выступать в качестве фотокатализатора при облучении видимым светом (Схема 24). Такой катализатор может использоваться повторно по меньшей мере для четырех каталитических превращений с сохранением активности.

Реакция включает в себя смешивание субстратов **110**, NaSCN **111** и mpg-CN с последующим добавлением растворителя и освещением реакционной смеси синим светом на воздухе. На примере метоксибензолов **110** были получены продукты тиоцианирования, с выходами 71, 97 и 94 % соответственно.

Схема 24.

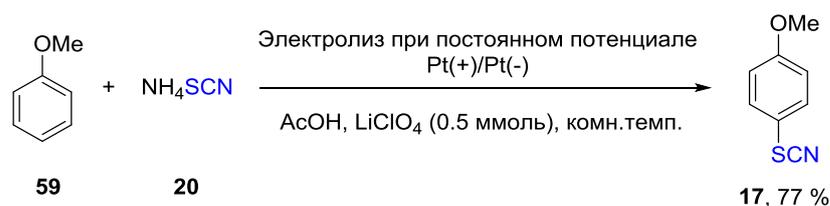


Основным преимуществом нерастворимых гетерогенных полупроводниковых катализаторов ARS–TiO₂ и mpg-CN, упомянутых выше, является их фото- и химическая стабильность, что позволяет легко отделять их от реакционных смесей простой фильтрацией или центрифугированием. Во всех случаях катализатор позволяет тиоцианатной группе занять пара-позицию по отношению к OR-группе. Тиоцианирование не происходило, когда *para*-положение в исходном веществе было занято.

Отдельное внимание необходимо уделить работам, где в качестве окислителя используется электрический ток. Электрохимическое тиоцианирование анизола **59** тиоцианатом аммония **20** Гиткис (Gitkis) и Бекер (Becker) [94] проводили в разделенной ячейке при постоянном потенциале (1,1 В) (Схема 25). В качестве растворителя использовали уксусную кислоту, как фоновый электролит - LiClO₄. Рабочим электродом выступал платиновый диск. Селективно был получен *para*-тиоцианатоанизол **17** с выходом 77%. Для

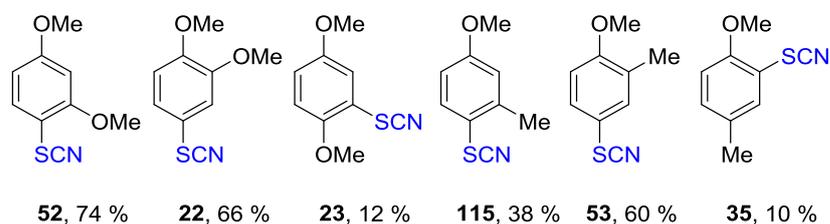
сравнения, в аналогичных условиях тиоцианирование также проводилось электролизом при постоянном токе в условиях различной плотности тока, и были получены выходы от 8 до 33 %. Очевидно, что чем ниже плотность тока, тем выше выход продукта, но, по-видимому, этот метод менее эффективен, чем при постоянном потенциале, для получения **17** путём препаративного электролиза.

Схема 25.



Позже область применения этого метода была расширена за счет использования производных анизола (Рис. 2) [95]. Присутствие сильного электронодонорного заместителя, такого как метокси-группа, приводит к хорошему выходу *para*-замещённого тиоцианата **52** и **22**. Использование более слабого электронодонорного заместителя (метильная группа), или, когда *para*-положение относительно метокси-группы занято, эффективность значительно снижается.

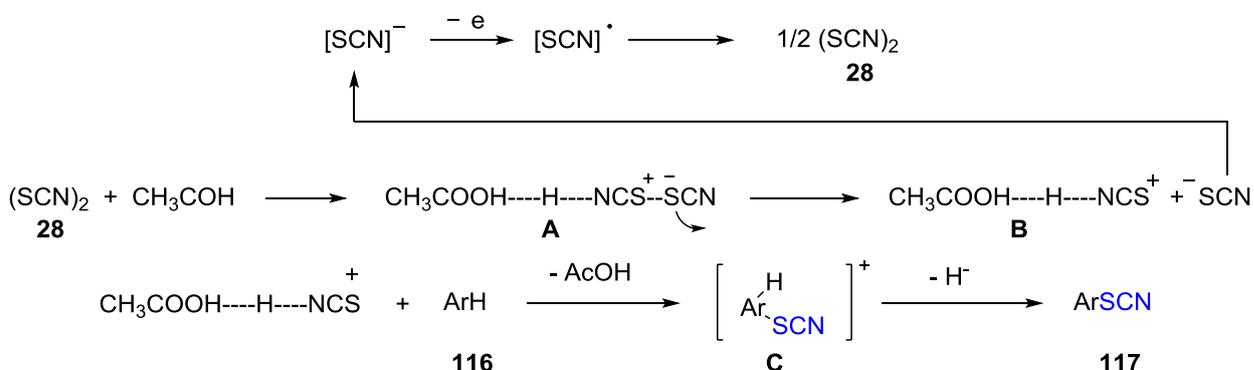
Рисунок 2.



Ранее было показано [94], что полярные кислотные растворители способствуют поляризации связи S–S с последующей димеризацией образовавшегося SCN радикала до дироидана **28** (Схема 26). В результате его реакции с уксусной кислотой образуется промежуточное соединение **A**, которое разлагается на анион SCN⁻ и аддукт **B**. Взаимодействие последнего с

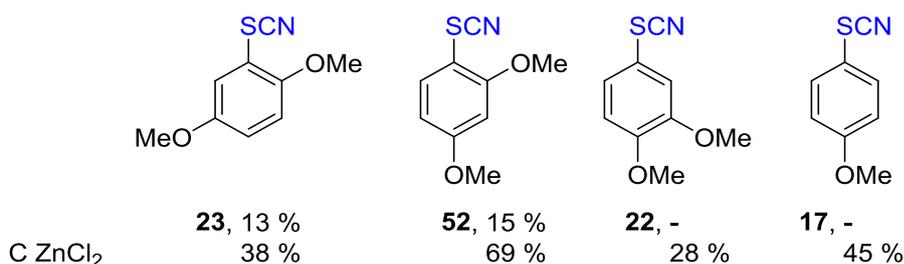
ароматическим субстратом **116** приводит к образованию катиона **C**, который подвергается реароматизации с образованием конечного арилтиоцианата **117**.

Схема 26.



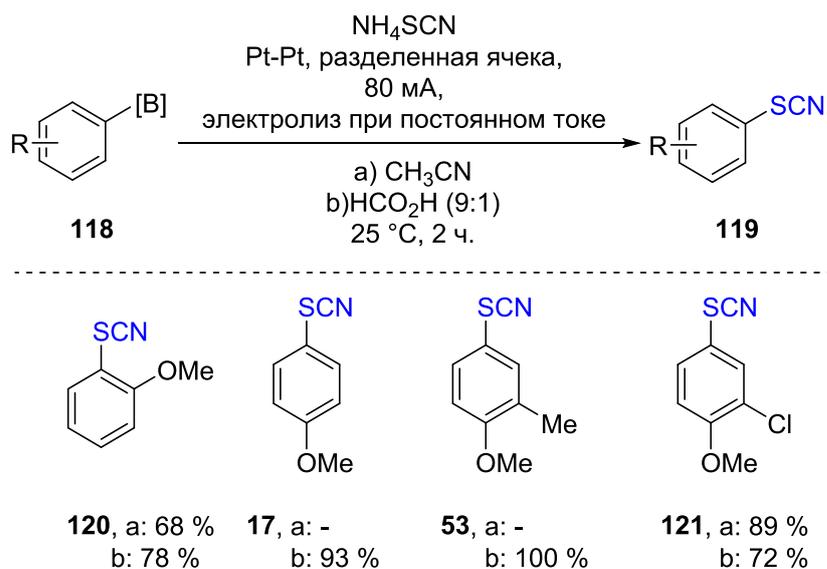
В статье В.А. Петросяна [96] был исследован гальваностатический неразделённый электролиз смеси KSCN с анизолом **59** и 1,4-, 1,3- и 1,2-диметоксибензолами. Электролиз проводился на Pt-электродах в ацетонитриле. Были получены только продукты **23** и **52** с низким выходом: 13% и 15% соответственно в пересчёте на загруженный арен. Однако при добавлении кислоты Льюиса (ZnCl_2) все исследуемые арены дали продукты тиоцианирования с выходами 38%, 69%, 28% и 45% соответственно (Рис. 3).

Рисунок 3.



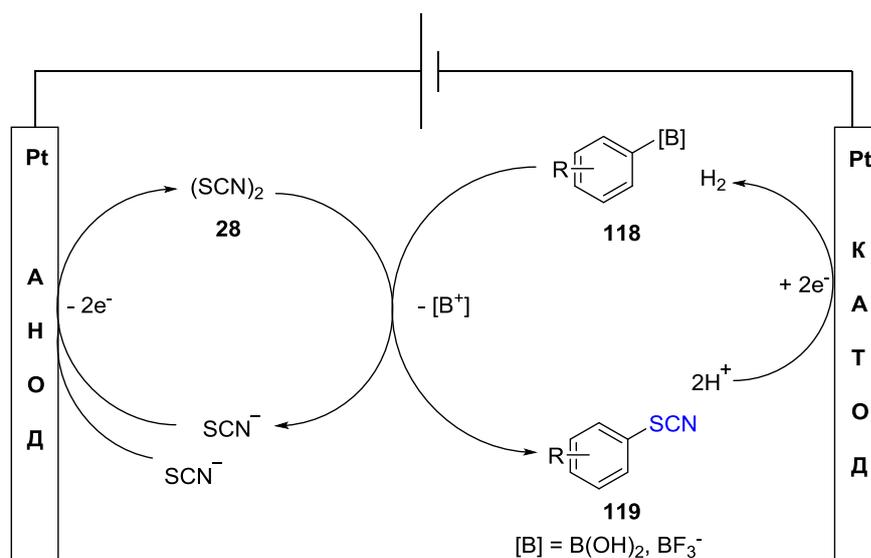
Гусен (Gooven) и др. [35] сообщили об электрохимическом тиоцианировании арилбороновых кислот **118** с образованием арилтиоцианатов **119**. В ходе оптимизации наилучшие выходы были достигнуты в ледяной уксусной кислоте, при источнике SCN^- - NH_4SCN **20**. Pt является наиболее эффективным материалом электрода, а плотность тока до 40 mA/cm^2 . Также был описан и второй метод с использованием 4 экв. NH_4SCN **20** в смеси ацетонитрила и муравьиной кислоты в соотношении 9:1 (Схема 27).

Схема 27.



Предложенный механизм тиоцианирования арилбороновых кислот **118** изображен на Схеме 28. SCN^- окисляется до псевдогалогена $(\text{SCN})_2$ **28**, который затем вступает в реакцию с арилбороновой кислотой **118** с образованием арилтиоцианата **119**. Этому процессу может способствовать координация SCN^- с борной кислотой, которая образует анионную форму и, таким образом, увеличивая локальную концентрацию обоих реагентов на аноде и, в то же время, активируя уходящую группу.

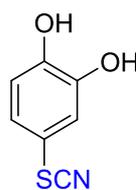
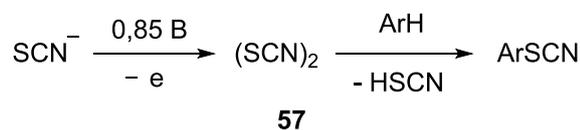
Схема 28.



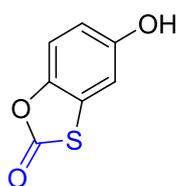
Электролиз *пара*- и *орто*-дигидроксибензолов проводили при температуре 20 – 25 °С в неразделенной ячейке с поддерживающим раствором

электролита 0,1 М NaClO₄ в MeCN при постоянном анодном потенциале 0,85 В с использованием в качестве электродного материала – стеклоуглерод (GC) (Схема 29). [97] Это дало умеренный выход продуктов **79** и **4**.

Схема 29.



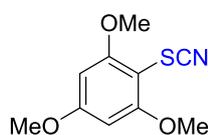
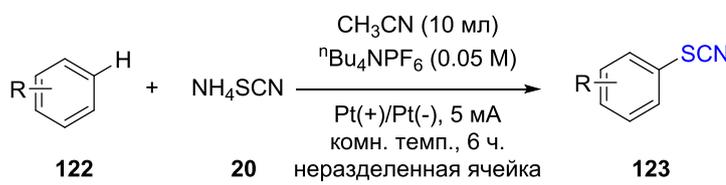
79, 62 %



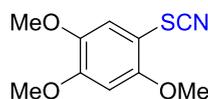
4, 55 %

Арены **122**, замещённые сильно электроноакцепторными группами, подвергались электрохимическому тиоцианированию **20** с образованием соответствующих продуктов **80** и **113** с высоким выходом (Схема 30). [98]

Схема 30.



80, 87 %

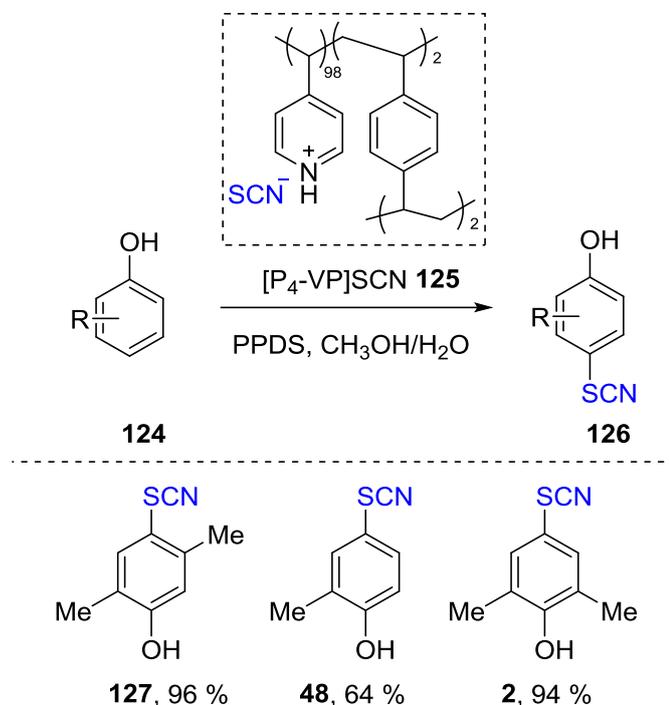


113, 72 %

В качестве источника SCN использовались не только хорошо известные неорганические соли, такие как NH₄SCN и т.д., но и оригинальные органические субстраты. Зарчи (Zarchi) и Банихашеми (Banhashemi) опубликовали работу [99], в которой описали тиоцианирование ароматических соединений **124** в гетерогенных условиях. Реакцию проводили с использованием соли тиоциановой кислоты и сшитого поли(4-

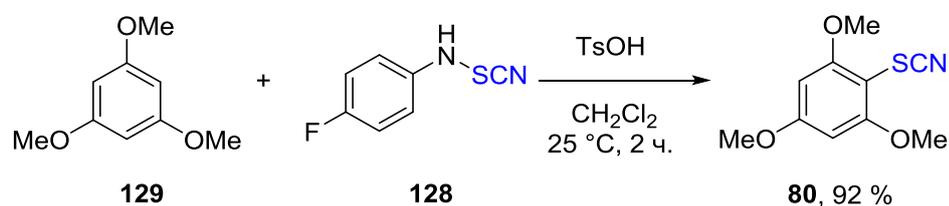
винилпиридина) ([P4-VP]SCN) **125** в качестве источника SCN-аниона и пероксодисульфата калия (PPDS) в роли сильного окислителя (Схема 31).

Схема 31.



4-(Тиоцианатоамино)фторбензол **128** был использован для тиоцианирования в качестве источника электрофильного SCN в процессе, аналогичном реакции Фриделя – Крафтса с 1,3,5-триметоксибензолом **129** (Схема 32) [100]. Это позволило получить продукт **80** с выходом 92 %.

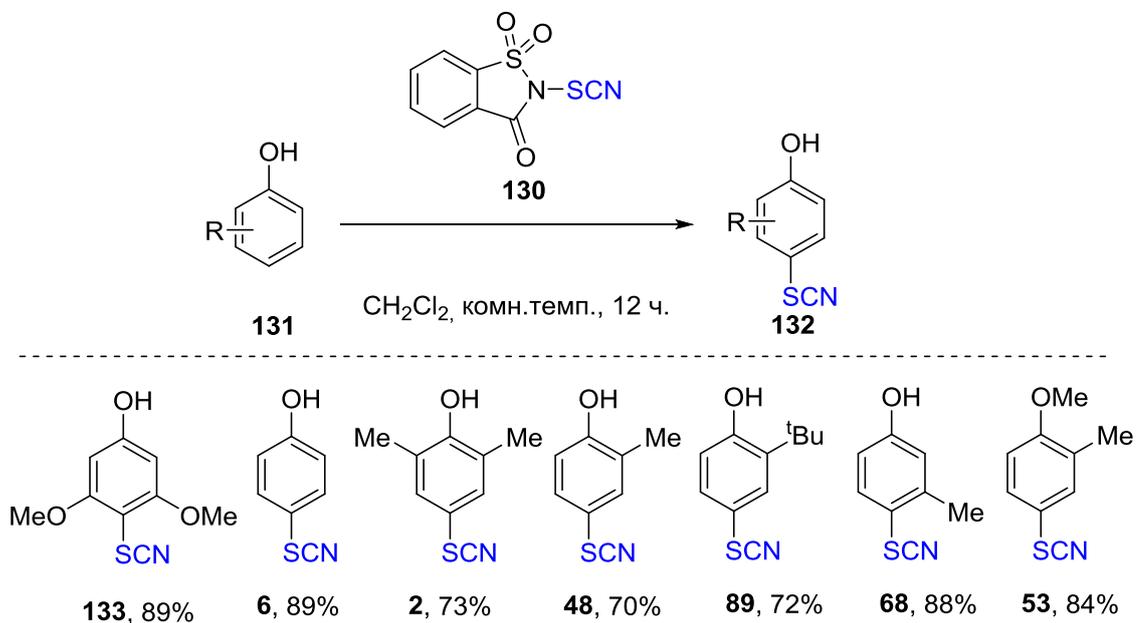
Схема 32.



В 2018 году был предложен новый электрофильный тиоцианатный реагент, а именно N-тиоцианатсахарин **130** (Схема 33) [101]. Этот реагент чувствителен к свету и воздуху и должен храниться при низкой температуре в инертной атмосфере. Потенциал этого реагента в качестве электрофильного

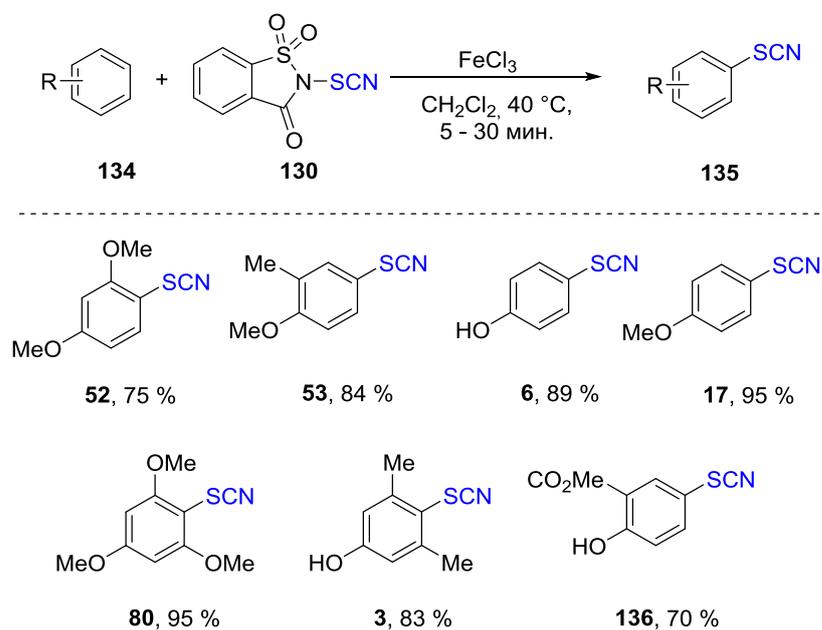
источника SCN исследовали с помощью прямого тиоцианирования группы нуклеофилов **131**.

Схема 33.



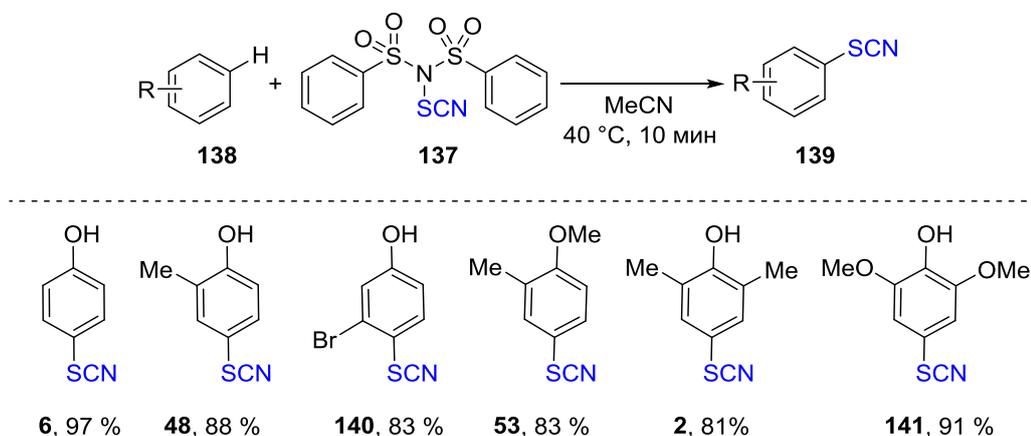
Позже Вадделл (Waddell) и др. предложили для активации N-тиоцианатосахарина **130** использовать хлорид железа(III) [102]. Время проведения реакции сократилось до 5 – 30 мин. Выходы для **53** и **6** остались как без использования кислоты Льюиса (Схема 34).

Схема 34.



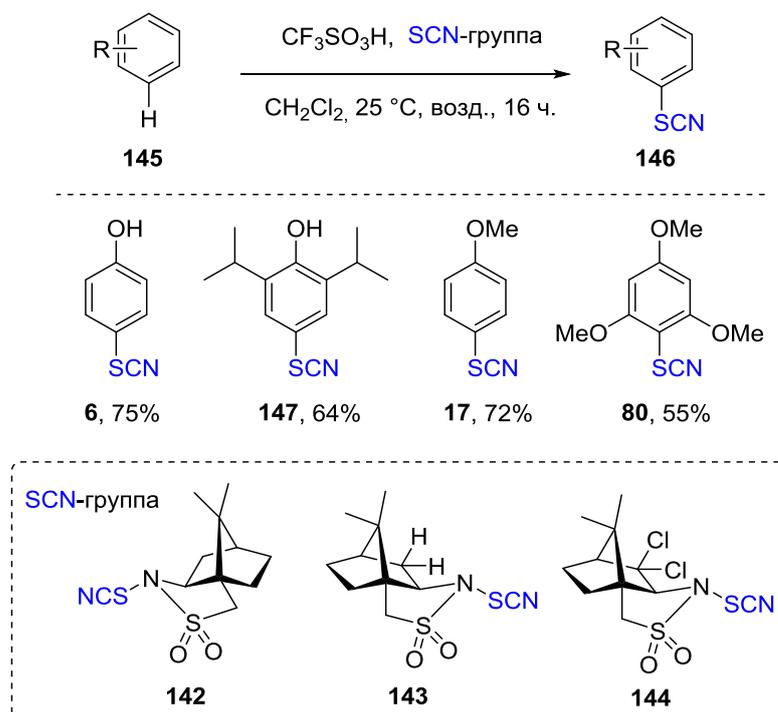
Группа Чена (Chen F.-X.) исследовала тиоцианирование нескольких классов соединений с помощью N-тиоцианатодибензолсульфонимида **137** [103], среди которых был ряд производных фенола **138** (Схема 35).

Схема 35.



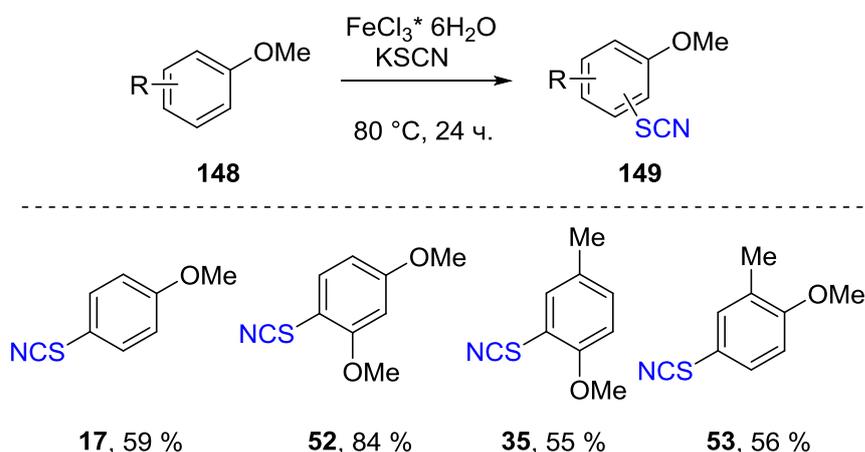
Бессет (Besset T.) и коллеги сообщили о применении оригинальных электрофильных тиоцианирующих реагентов — различных производных N-тиоцианато-2,10-камфорсультама **142 – 144** [104]. Хотя они были разработаны для асимметричного тиоцианирования sp^3 центров, было показано, что они функционализируют арены **145** с выходами 55 – 75 %. Для этого используют активацию трифторметансульфо кислотой в дихлорметане (Схема 36).

Схема 36.



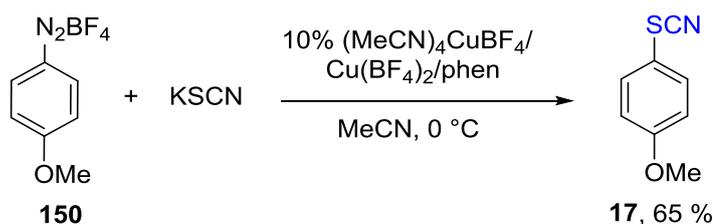
Была также представлена работа по тиоцианированию донорных аренов KSCN с использованием ионных жидкостей [105] из расплавленного гексагидрата соли FeCl_3 (Схема 37).

Схема 37.



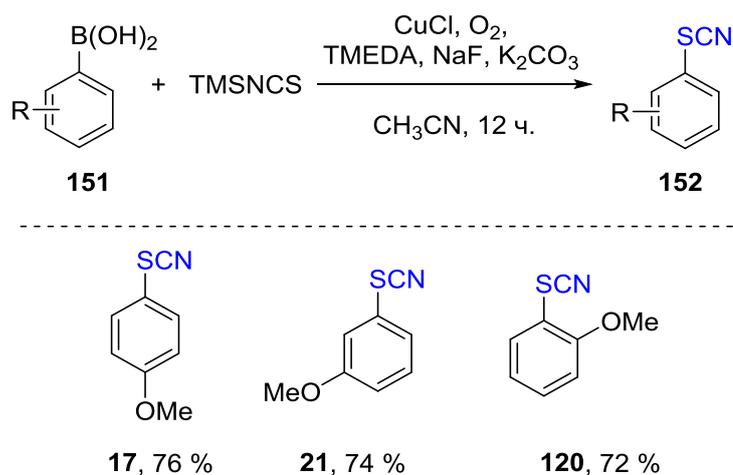
Первый каталитический метод тиоцианирования солей арилдиазония **150** тиоцианатом калия в присутствии каталитической системы $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}/\text{phen}$ для получения арилтиоцианатов был предложен Белецкой (Схема 38) [106]. Выход **17** составил 65 %.

Схема 38.



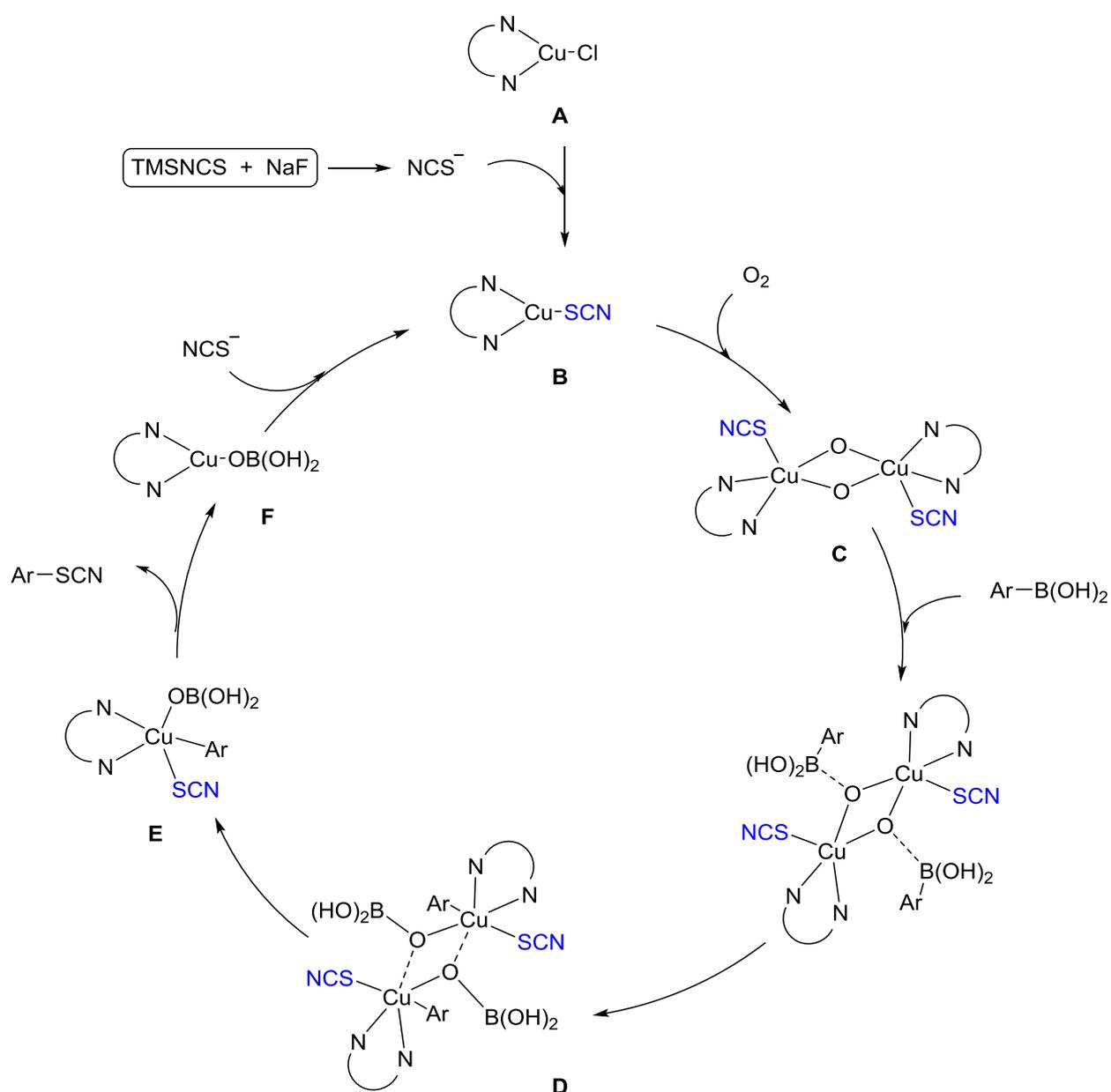
Арилбороновые кислоты **151** также можно использовать для получения арилтиоцианатов **152** [107]. Катализируемая CuCl окислительная реакция между арилбороновыми кислотами **151** и триметилсилилизотиоцианатом (TMSNCS) в атмосфере кислорода при температуре окружающей среды приводит к продуктам **17**, **21**, **120** с выходами 72 – 76 % (Схема 39).

Схема 39.



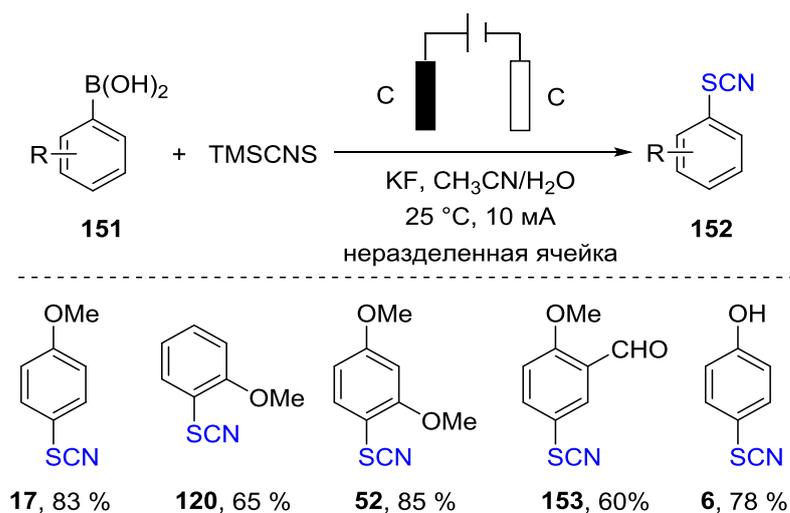
Исследователи представили вероятный механизм реакции (Схема 40). Предположительно, что LCu(I)Cl **A** сначала обменивается с генерируемым *in situ* анионом NCS^- с образованием LCu(I)SCN **B**, который может быть окислен O_2 с образованием бис(μ -оксо)-диоксида меди(III) (комплекс **C**). На этом этапе необходимо присутствие диаминового лиганда TMEDA (**L**). Как только образуется **C**, он реагирует с двумя молекулами арилбороновой кислоты посредством взаимодействия координационных связей O-B с последующим переносом арильной группы к атому меди, образуя промежуточный продукт **D**, который распадается на два мономерных комплекса **E**. Последний подвергается легкому восстановительному элиминированию с получением целевых арилтиоцианатов и LCu(I)-OB(OH)_2 **F**. Образующийся **F** взаимодействует с анионом NCS^- с образованием LCu(I)SCN **B** для завершения каталитического цикла.

Схема 40.



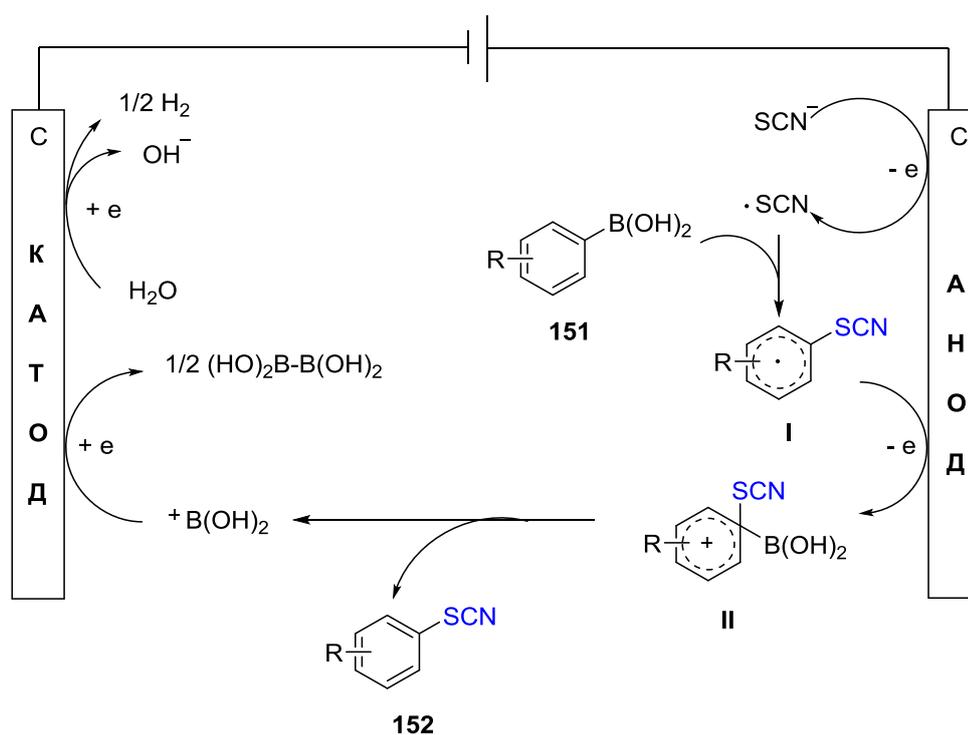
В 2020 году описан электросинтез в гальваностатическом режиме с аналогичным источником арена (Ar-[B] **151**) [108]. Были получены тиоцианометоксибензолы **152** с выходами от умеренных до хороших при использовании TMSNCS в качестве реагента тиоцианирования в присутствии KF (Схема 41).

Схема 41.



Реакция TMSNCS с NaF протекает аналогично представленной на Схеме 43. После этого происходит присоединение радикала $\cdot\text{SCN}$ к арилбороновой кислоте **151**, анодное окисление образующегося интермедиата **I** и ароматизация промежуточного продукта **II** с потерей $^+\text{B(OH)}_2$, что приводит к получению конечного арилтиоцианатного продукта **152**. На катоде при электровосстановлении $^+\text{B(OH)}_2$ образуется тетрагидроксидибор, с одновременным образованием H_2 и OH^- в результате разложения H_2O в смешанных растворителях (Схема 42).

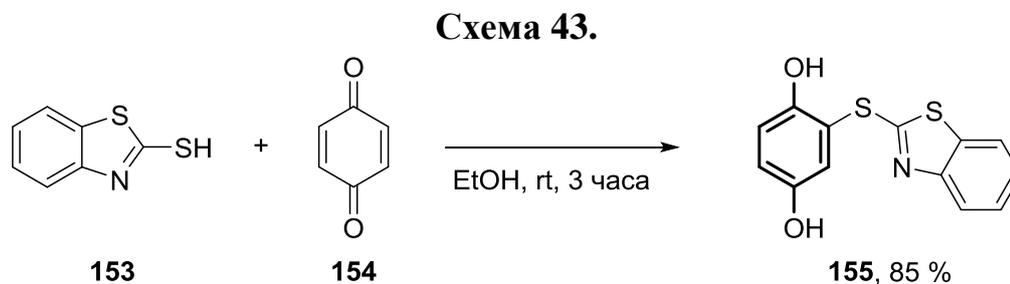
Схема 42.



1.4. Основные методы тиолирования производных гидрохинона и пирокатехина

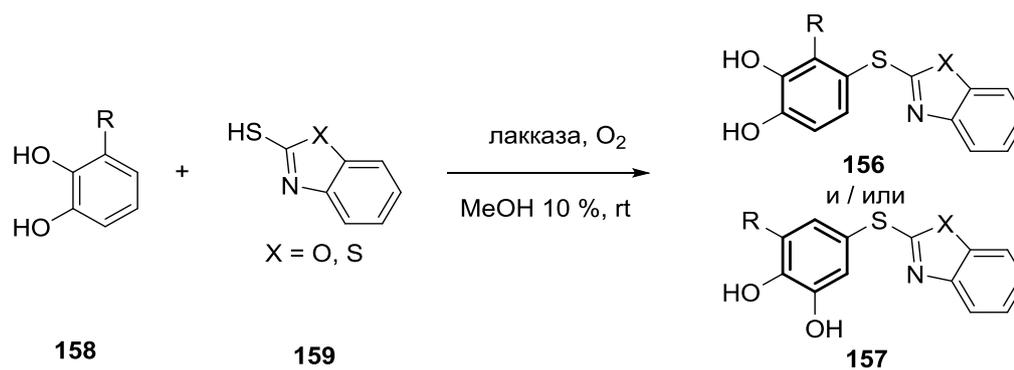
Производные дигидроксибензола и тиоэфиров входят в состав многих биоактивных соединений и лекарственных препаратов [109, 110]. Несомненный практический интерес представляет объединение соответствующих фрагментов в одной молекуле, тем более, тиоэфиры катехолов демонстрируют [111] широкий спектр биоактивности (противогрибковая, антибактериальная, антиоксидантная, противоопухолевая). В данной главе представлены работы, посвящённые методам присоединения к дигидроксибензолу тиолов, содержащих (бенз)имидазольный, бензотиазольный и бензоксазольный фрагменты.

Синтез 2-меркаптобензотиазола **153** с *para*-бензохиноном **154** был описан Рахманом (M.F. Rahman) и коллегами [112]. За три часа при комнатной температуре в этаноле *para*-бензохинон **154** вступает в реакцию с 2-меркаптобензотиазолом **153** давая выход продукта **155** – 85 % (Схема 43).



Синтез тиоэфиров катехолов **156** и **157**, катализируемый лакказой, предложили Абдель-Мохсен (Heba T. Abdel-Mohsen) с коллегами [113]. Использование лакказы, которые относятся к классу многокомпонентных оксидаз (бензодиол: O₂ оксидоредуктаза EC 1.10.3.2.) и воздуха в качестве окислителя приводит к образованию продуктов с выходами в диапазоне от 86 до 96%. (Схема 44). В зависимости от заместителя в катехоловой части образуются различные региоизомеры.

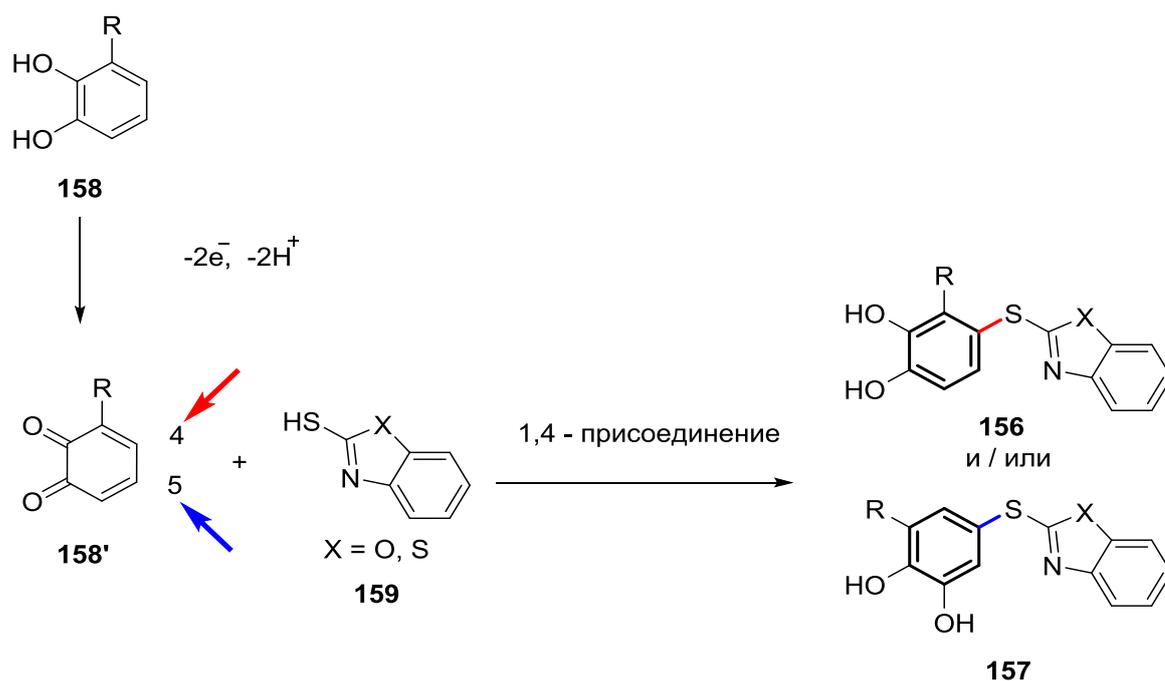
Схема 44.



Продукт	R	X	Время, ч	154 : 155	Выход, %
160	H	O	16	100 : 0	93
161	H	S	17	100 : 0	87
162	Me	O	24	69 : 31	90
163	Me	S	17	62 : 38	95
164	OMe	O	17	22 : 78	96
165	OMe	S	17	17 : 83	95
166	F	O	17	63 : 37	90
167	F	S	17	69 : 31	86

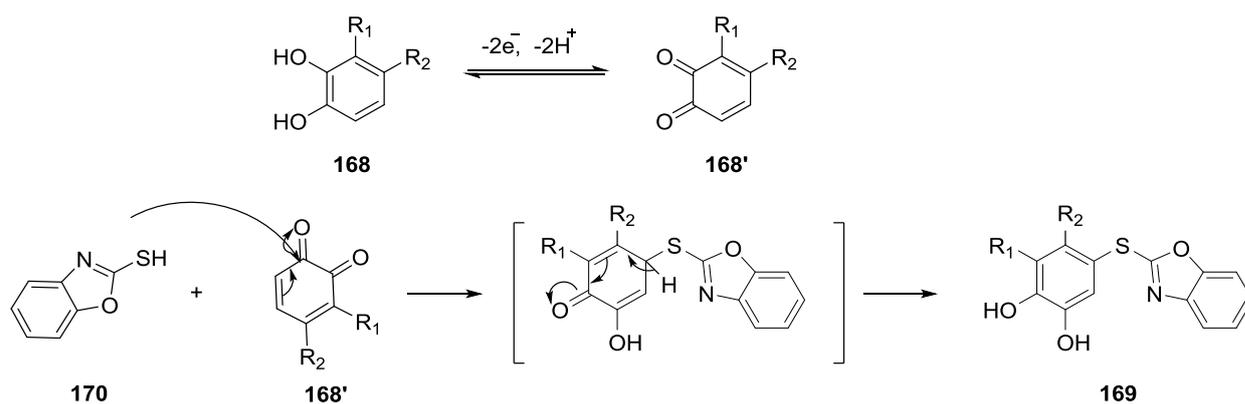
Предполагается, что процесс начинается с катализируемого лакказой окисления катехола **158** до соответствующего о-бензохинона **158'**, за которым следует межмолекулярное нуклеофильное 1,4-присоединение тиола **159** для получения соответствующих катехолтиоэфиров **156** и/или **157** (Схема 45).

Схема 45.



Окисление производных катехола **168** до соответствующего им *орто*-хинона **168'** можно проводить и под действием электричества [114]. Общий механизм реакции анодного окисления некоторых катехолов в присутствии 2-меркаптобензоксазола **170** представлен на Схеме 46.

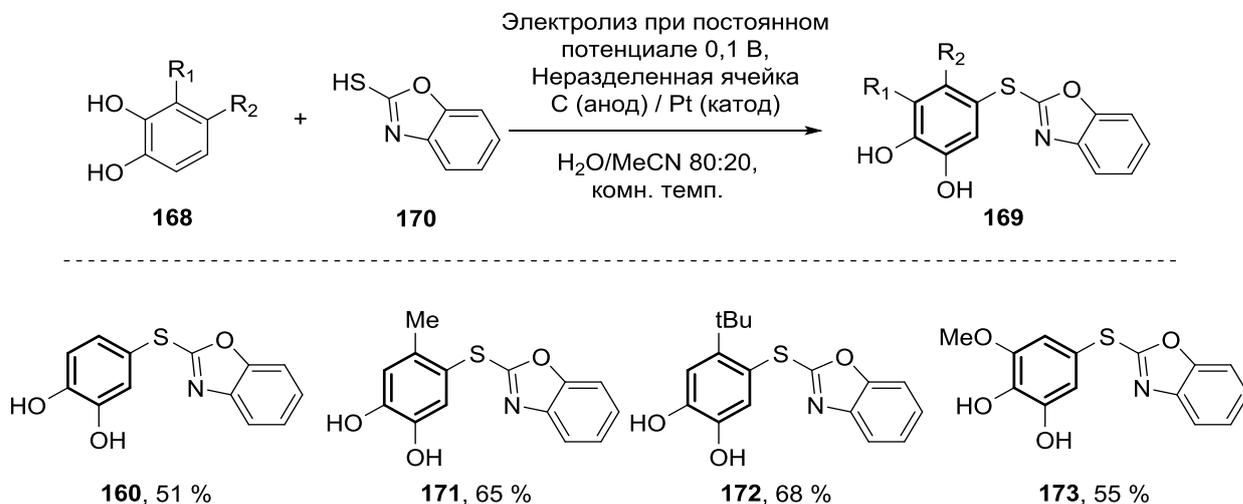
Схема 46.



Синтез проводили в потенциостатических условиях путем окисления **168** в присутствии 2-меркаптобензоксазола **170** при постоянном потенциале 0,10 В на графитовом стержневом анодном электроде и платиновом катоде в неразделенной ячейке. В качестве растворителя использовали воду/ацетонитрил (80:20) с фосфатным буфером. Во время электролиза

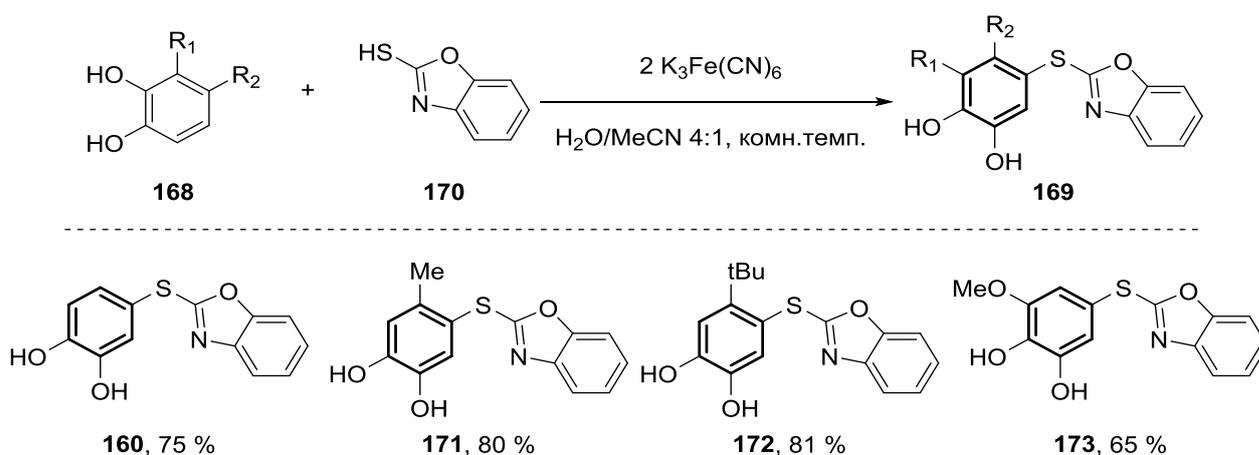
процесс прерывался для промывки графитового анода ацетоном для его активации. Были получены 4 продукта с выходами 51 – 68 % (Схема 47).

Схема 47.



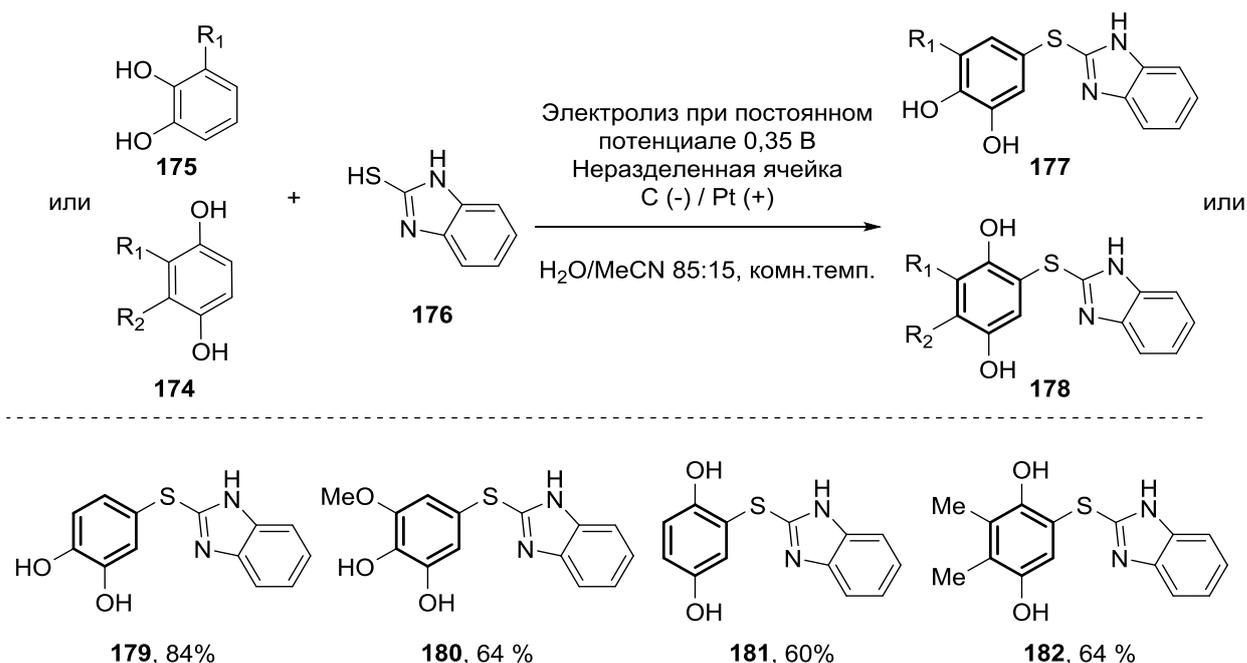
Также авторы [115] предложили к перемешиваемому раствору катехолов **168** и 2-меркаптобензоксазола **170** в смеси вода–ацетонитрил (4:1) с добавлением 0,2 М фосфатного буфера (рН 7,2) добавлять феррицианид калия в качестве окислителя. Выходы были увеличены в сравнении с предыдущей работой [114] (Схема 48).

Схема 48.



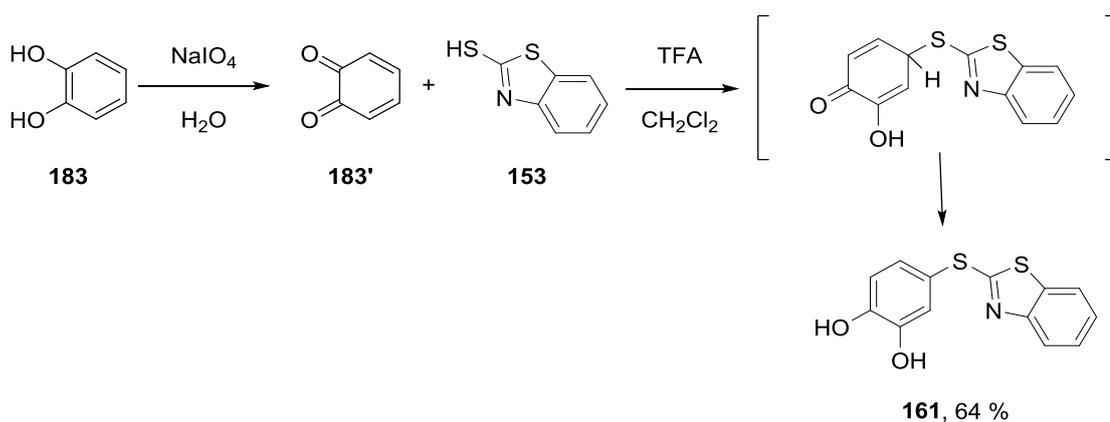
Также Нематолахи (Nematollahi) [116] исследовал электрохимическое окисление производных гидрохинона **174** и катехола **175** в присутствии 2-меркаптобензимидазола **176** в качестве нуклеофила. (Схема 49).

Схема 49.



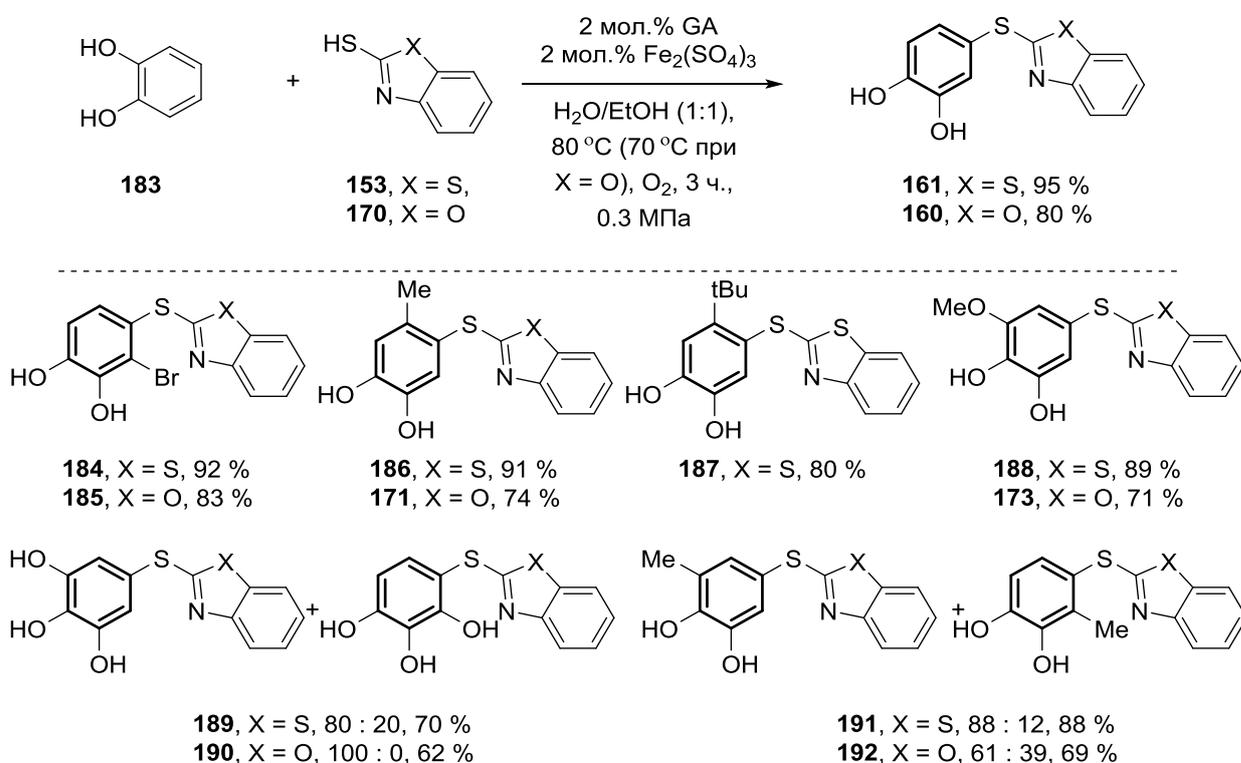
Мансебо-Арасил (Mancebo-Aracil) предложил методологию синтеза функциональных производных катехола путем окисления пирокатехина **183** до соответствующего *орто*-бензохинона **183'** с последующим сопряженным нуклеофильным присоединением различных замещенных тиолов [117]. Присоединение тиола **153** к пирокатехину **183** происходит в два этапа. Пирокатехин **183** сначала окисляется до *орто*-бензохинона **183'** в воде с использованием небольшого избытка одного эквивалента NaIO₄ [118]. Затем добавляется тиол **153**, который нуклеофильно атакует хиноидное кольцо. Использование 3 экв. TFA в CH₂Cl₂ при комнатной температуре обеспечивало наилучший баланс между конверсией тиола и чистотой моноаддукта. Реакция протекает через кето-енольный промежуточный продукт, который самопроизвольно таутомеризуется в соответствующее ароматическое соединение (Схема 50).

Схема 50.



Разработана каталитическая система галловая кислота (GA) / $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ для использования в синтезе тиоэфиров катехола путем прямого аэробного окислительного сочетания различных тиолов с производными катехола (Схема 51) [119]. Реакция была опробована на 2-меркаптобензотиазоле **153**, но также расширена на 2-меркаптобензоксазол **170**.

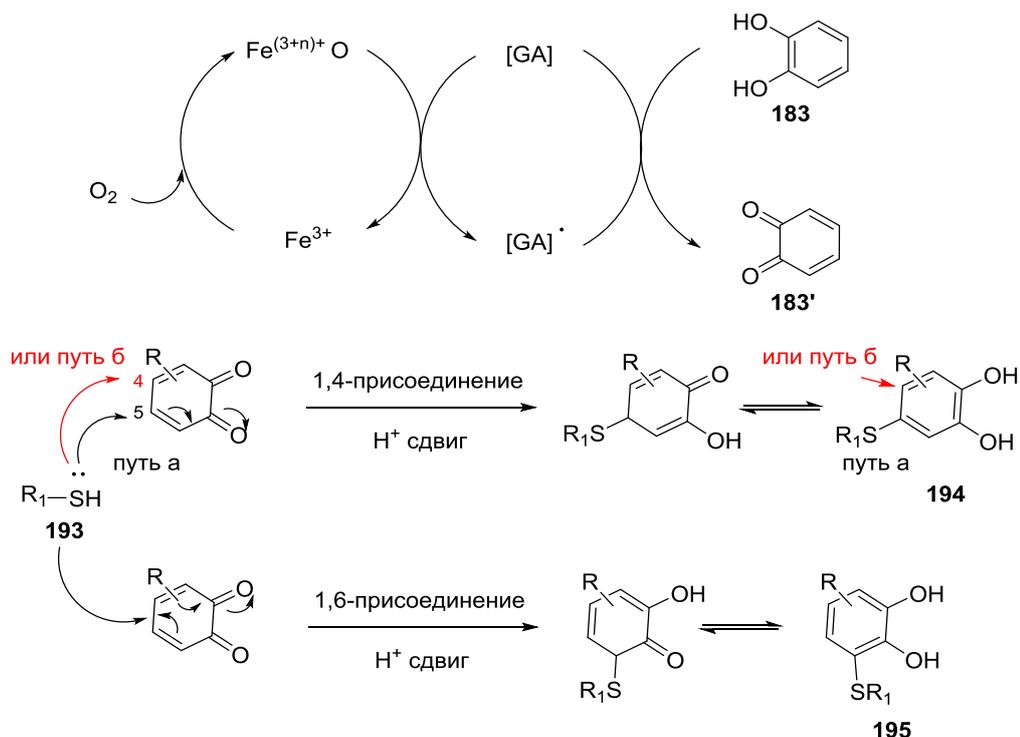
Схема 51.



Был предложен предполагаемый механизм, который изображен на Схеме 52. Галловая кислота окисляется генерируемыми *in situ* формами Fe из Fe^{3+} с образованием радикала GA, который затем участвует в окислении катехола **183** с получением *орто*-бензохинона **183'** и регенерирует галловую кислоту.

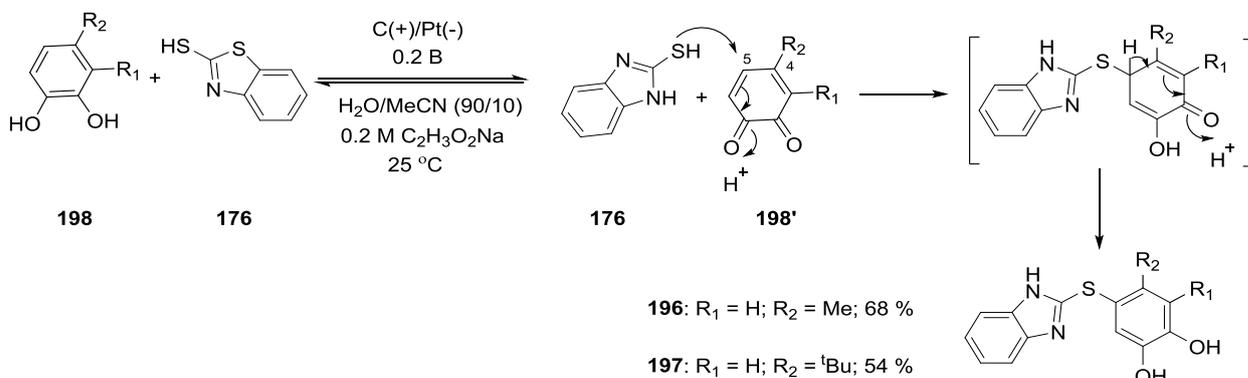
Последующая нуклеофильная 1,4- или 1,6- атака тиолов **193** по Михаэлю на *орто*-бензохинон **183'** с последующим протонным сдвигом и спонтанной таутомеризацией приводит к образованию катехольных тиоэфиров **194** или **195**.

Схема 52.



Под действием электричества был предложен метод окислительного сочетания катехолов **183** с тиолом **176**. Конечные тиоэфиры **196** и **197** были получены с умеренными выходами 68% и 54%, соответственно (Схема 53) [120].

Схема 53.



В частях 1.1 – 1.3 литературного обзора рассмотрены разнообразные химические, каталитические, электрохимические, фотохимические методы получения тиоцианированных производных фенолов и их алкоксипроизводных за всю историю тиоцианирования данных структур. Предложен целый ряд тиоцианирующих агентов, среди которых как простые, $KSCN$, NH_4SCN и $NaSCN$, так и более сложные, N-тиоцианатодибензолсульфонимид и производные N-тиоцианато-2,10-камфорсультама. Однако многие из этих подходов имеют недостатки и ограничения, такие как избыток сильных окислителей, присутствие соединений тяжёлых металлов, низкие выходы, высокая стоимость реагентов и катализаторов и др. Учитывая важные биологические свойства тиоцианатов фенолов, включая противогрибковые, антибактериальные и противопаразитарные, тематика не теряет своей актуальности, что говорит о необходимости продолжать исследования в этой области с целью разработки более эффективных и безопасных методов их синтеза.

Из части 1.4. литературного обзора можно сделать вывод, что тиолирование гидрохинона является малоизученной областью. Почти все методики описаны для *орто*-дигидроксибензолов, в то время как реакций с участием *пара*-дигидроксибензолов крайне мало.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Электроокислительное тиоцианирование гидрокси- и алкоксибензолов

Типичные методы синтеза основаны на прямом введении группы SCN с использованием избытка невосстанавливаемых окислителей (O_2 , [53] H_2O_2 , [90] персульфатов, [88, 89, 99] N-хлорсукцинимид, [59] Br_2 , [121-123] гипервалентных соединений йода, [80, 83, 124-126] $FeCl_3$, [105] ДМСО [51]) или предварительно синтезированных электрофильных N-тиоцианатных производных [102-104]. В ряде случаев были получены соответствующие производные бензооксотиол-2-она и 2-аминотиазола (как продукты внутримолекулярной циклизации группы SCN с группами OH и NH_2 соответственно [127, 128]). Также используются реакции типа Зандмейера [23, 106], кросс-сочетания [129] и фотоиндуцированные [46, 130-132] превращения, но для них требуются либо предварительно функционализированные субстраты, либо катализаторы на основе переходных металлов, либо специальные фотокатализаторы.

В этом отношении электрохимия, переживающая в последние годы возрождение, является привлекательной, поскольку применение электрохимического синтеза предлагает экологически перспективный, практичный и экономичный подход. [133-135] Природа реакции тиоцианирования такова, что электрохимические методы могут быть хорошо адаптированы, поскольку анод является эффективным инструментом для электроокислительной генерации тиоцианогена $(SCN)_2$, который является одним из основных промежуточных продуктов реакций тиоцианирования. [136-139]

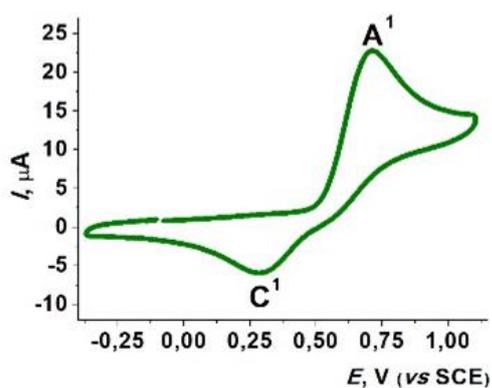
На сегодняшний день для тиоцианирования фенола и его производных используется ряд электрохимических методик, но все они совместимы лишь с ограниченным спектром соответствующих субстратов. [35, 95, 108, 140]

К другим существенным недостаткам относится использование предварительно функционализированных субстратов (арилбороновые

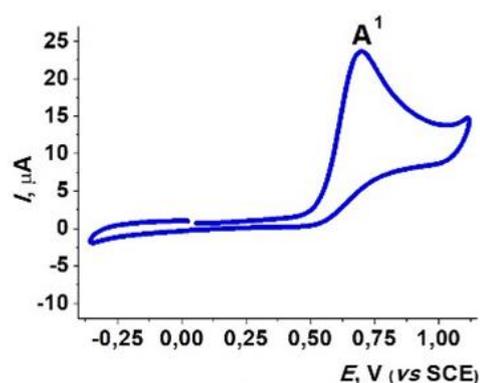
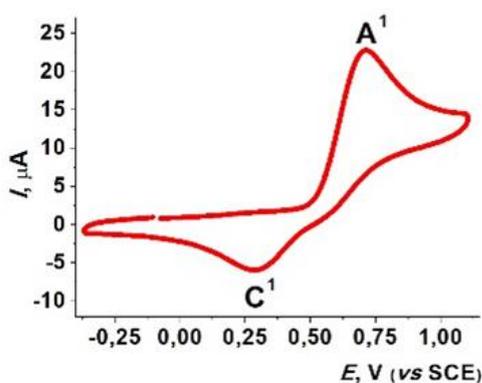
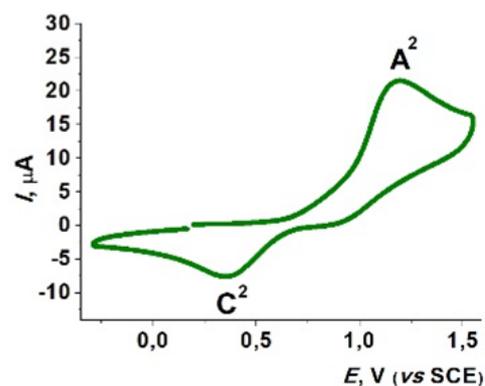
соединения) [35, 108] и вызывающих раздражение растворителей (муравьиная и уксусная кислоты). [35, 95] Кроме того, процессы требуют высокого потребления электроэнергии (в 4 – 6 раз выше теоретического) [35, 108] или длительного времени (продолжительность электролиза 1 – 4 дня). [108] Наши предыдущие исследования по тиоцианированию (с участием нескольких дигидрокси- и диметоксибензолов) показали, что хлорид цинка оказывает положительное влияние на процесс [37, 97, 141], указывая на возможности для дальнейшего развития.

В данном разделе было подробно изучено электроокислительное тиоцианирование фенолов и их производных, в результате которого 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).

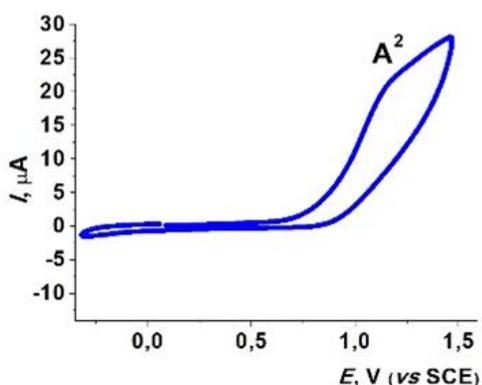
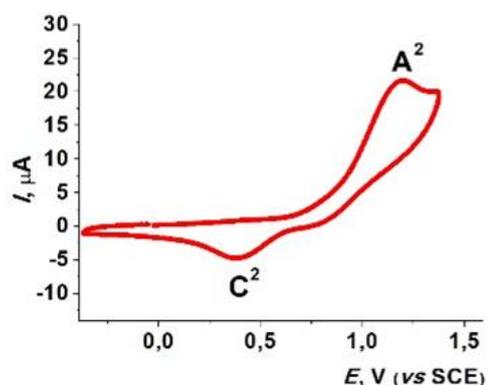
Циклическая вольтамперометрия (ЦВА) является полезным инструментом для прогнозирования эффективности электроокислительного тиоцианирования аренов и поиска оптимального метода его проведения. [137, 138] Характеристичным критерием глубины протекания реакции является уменьшение/исчезновение катодного пика 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).



а. NaSCN (4 мМ)

б. Смесь NaSCN и арена **1a** (4 : 1)в. Смесь NaSCN и **2a** (4 : 1)

г. Смесь NaSCN и ZnCl₂ (4 : 1)

д. Смесь NaSCN, ZnCl₂ и **1a** (4 : 1 : 1)е. Смесь NaSCN, ZnCl₂ и **2a** (4 : 1 : 1)

Условия проведения ЦВА: Pt-электрод, 0.1 М NaClO₄ в MeCN (начальное анодное сканирование), скорость сканирования 0.10 В·с⁻¹.

Рисунок 1. ЦВА смесей NaSCN, ZnCl₂, 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 ареном **1a** с

высокой скоростью, образуя целевой 2,4,6-триметоксифенилтиоцианат **2a**. Напротив, когда в раствор NaSCN добавляли арен **2a**, полученный по ранее известной методике [140], никаких изменений не наблюдалось (Рис. 2, кривые а и в), и тиоцианирование не происходило. Более низкая реакционная способность арилтиоцианата **2a** по сравнению с ареном **1a** объясняется акцепторным эффектом группы SCN (так, константа Гаммета $\sigma_p = 0.52$). [142]

При добавлении $ZnCl_2$ в раствор NaSCN появилась новая кривая с пиками A^2 при 1.20 В ($n = 1e^-$) и C^2 при 0.35 В (Рис. 1, кривая г), соответствующими комплексам Zn(II)-тиоцианат и Zn(II)-тиоцианоген. [143, 144] Последний взаимодействует с добавленными аренами **1a** и **2a** с высокой и умеренной скоростью, соответственно, поскольку в первом случае пик C^2 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-дитиоцианобензола **3a**, или их смеси.

Используя данные циклической вольтамперометрии, было разработано два метода тиоцианирования без добавления и с добавлением $ZnCl_2$ (методы А и Б соответственно) при контролируемом потенциале электролиза (ЭКП) в 0.1 М растворе $NaClO_4$ в MeCN с использованием разделенной ячейки с платиновыми электродами.

2.1.1. Тиоцианирование гидрокси- и алкоксибензолов 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 2а, % ^с
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 ^с
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

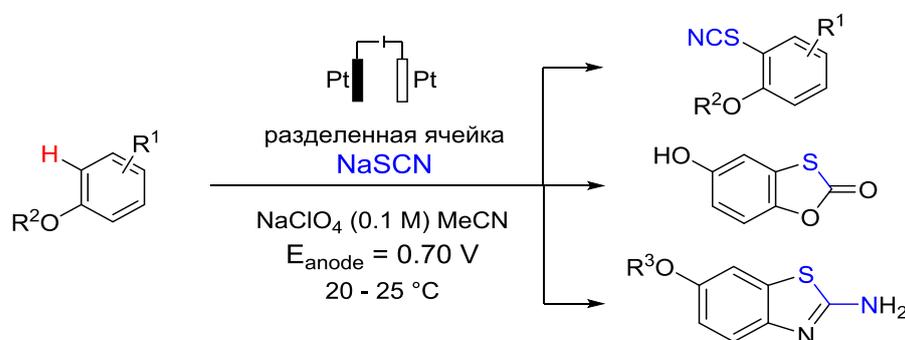
^a Условия реакции: арен **1a** (1.0 ммоль, 1 экв., 168 мг), комнатная температура, E_{анода} = 0.70 В (относительно НКЭ). ^б Q и Q_т — экспериментальное и теоретическое количество пропущенного электричества. ^с Определено методом ЯМР ¹H с использованием бензальдегида в качестве внутреннего стандарта.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

При реализации метода А (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 пропуска теоретического количества электричества (Q_т = 193 Кл, необходимого для образования 1 эквивалента (SCN)₂). Использование

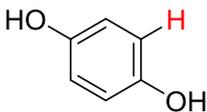
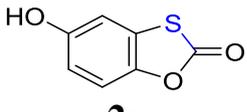
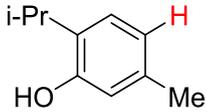
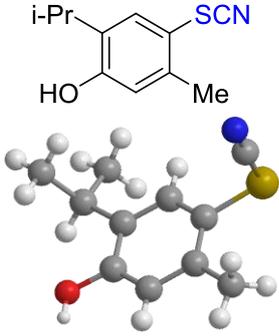
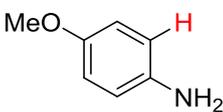
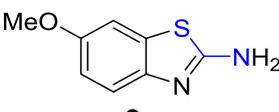
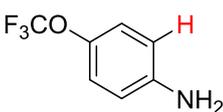
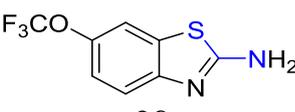
электродов из стеклоуглерода (GC) (Таблица 1, опыт 5), метанола в качестве растворителя (Таблица 1, опыт 6) или неразделенной ячейки (Таблица 1, опыт 7) незначительно снизило эффективность процесса. В то же время без использования NaClO_4 в качестве фонового электролита и начальной концентрации NaSCN 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 А 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 С–Н-тиоцианирование гидрокси- и алкоксибензолов (метод А).^a



№	Субстрат (E_p^{ox} , В ^θ)	Продукт	NaSCN, ммоль	Q^e , Кл	Q/Q_T^2	Выход, % ^θ
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 NaClO₄ в MeCN, разделенная ячейка, платиновый электрод, контролируемый потенциал – E_{анода} = 0.70 В (относительно НКЭ); ^b Окислительный потенциал аренов по отношению к насыщенному каломельному электроду (НКЭ); ^c Для получения полной конверсии и определения количества пропущенного электричества синтез контролировали ТСХ и ЦВА; ^d Q и Q_T — экспериментальное и теоретическое количество пропущенного электричества; ^e Выход выделенного продукта.

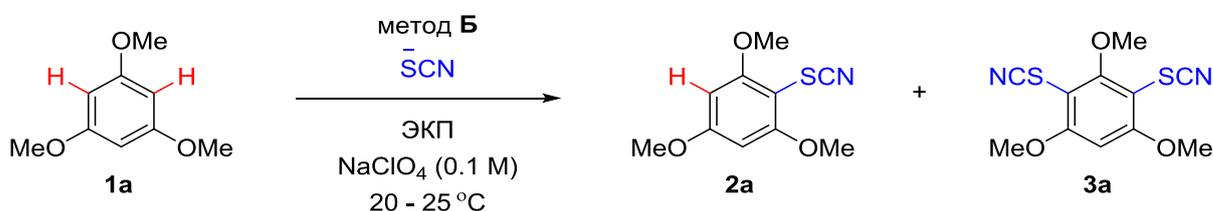
Метод А (4 экв. NaSCN, напряжение = 0.70 В, Q_T = 193^c) был наиболее эффективным для 1,3,5-триметоксибензола **1a** и 2-изопропил-5-метилфенола (тимола) **1d** (Таблица 2, опыты 1 и 4). Выход тиоцианата **2a** составил 93%, а **2d** – 92 %, после пропускания теоретического количества электроэнергии (Q = Q_T). Для дигидроксибензолов **1b**, **1c** (Таблица 2, опыты 2, 3) и *пара*-алкоксианилинов **1e**, **1f** (Таблица 2, опыты 5, 6) выход соответствующих продуктов составил 36 – 45% (Q/Q_T = 1.5–3). Для других аренов **1g-af** (см. таблицу 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) [145].

2.1.2 Тиоцианирование гидрокси- и алкоксибензолов 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, $Q_T = 386$ 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, $Q = Q_T = 386$ Кл) или только продукта **2a** (Таблица 3, опыт 1, $Q = Q_T = 193$ Кл). Снижение анодного потенциала до 0.70 В привело к крайне низким токам ($\sim 5 - 10$ 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 монотиоцианат **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.^a



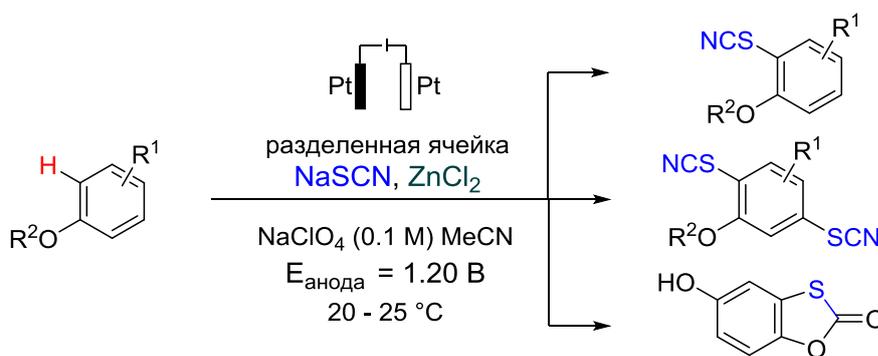
№	Q	Е _{анод} , В	2a : 3a	Выход, % ^b
1	579	1.2	0 : 100	3a, 92 ^c
2	386	1.2	1 : 1.5	2a, 39 3a, 58

3	193	1.2	100 : 0	2a, 97
4	579	0.7	-	-

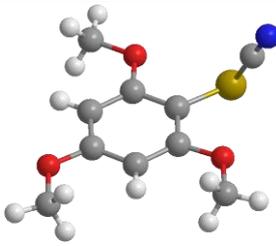
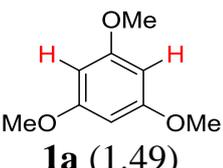
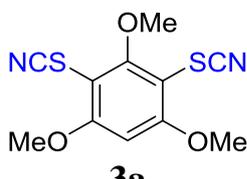
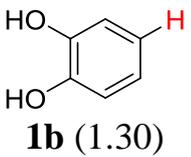
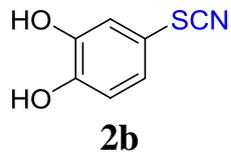
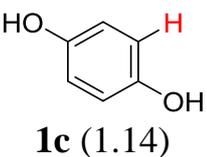
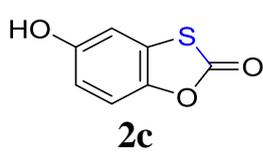
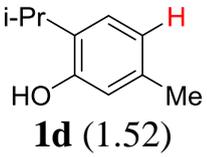
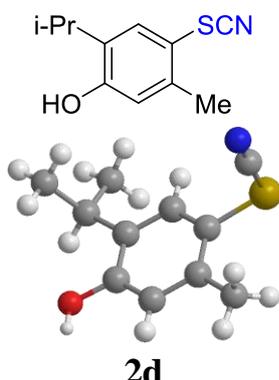
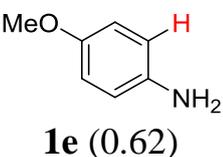
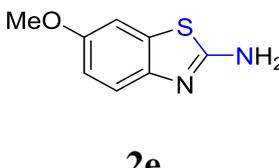
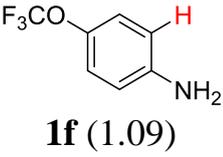
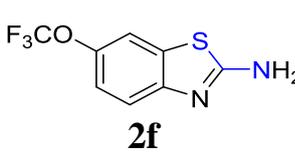
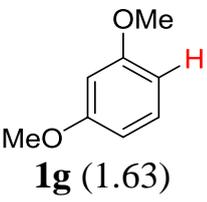
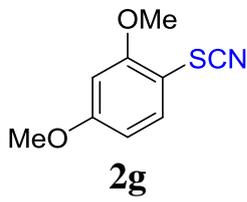
^a Условия реакции: разделенная ячейка, платиновые электроды, арен **1a** (1.0 ммоль, 1 экв., 168 мг), NaSCN (4 экв.), ZnCl₂ (1 экв.), NaClO₄ (0.1 M) в MeCN – анодный электролит, NaClO₄ (0.5 M) в MeCN – катодный электролит, комнатная температура, Q и Q_T — экспериментальное и теоретическое количество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

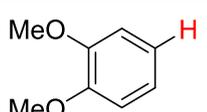
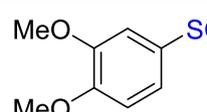
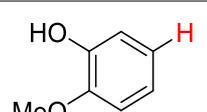
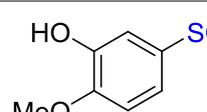
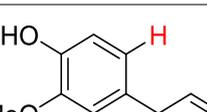
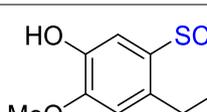
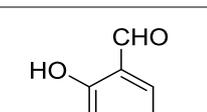
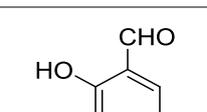
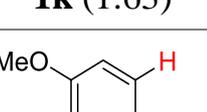
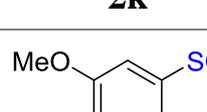
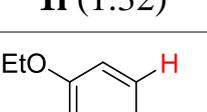
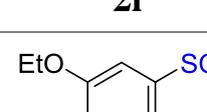
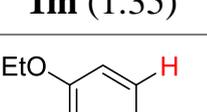
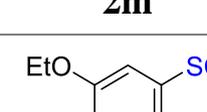
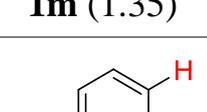
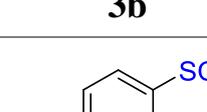
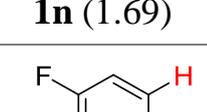
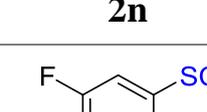
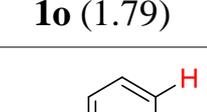
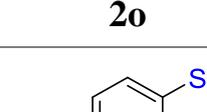
Основываясь на результатах оптимизации, было проведено препаративное тиоцианирование широкой серии гидрокси- и алкоксибензолов в присутствии ZnCl₂ (Таблица 4). Обнаружено, что метод **Б** (4 экв. NaSCN, 1 экв. ZnCl₂, E_{анода} = 1.20 В) был эффективен почти во всех случаях. Выходы соответствующих тиоцианатов (**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 пропускания различного количества электричества (Q/Q_T = 1–3, Q_T = 193 Кл).

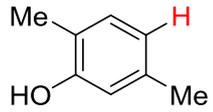
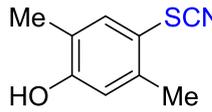
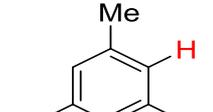
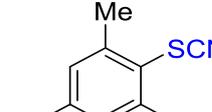
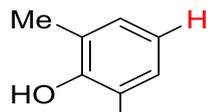
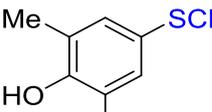
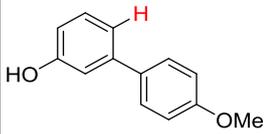
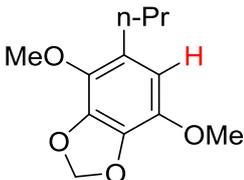
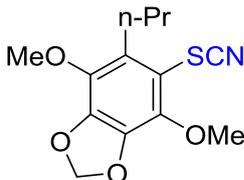
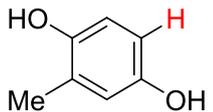
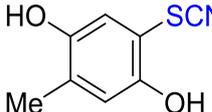
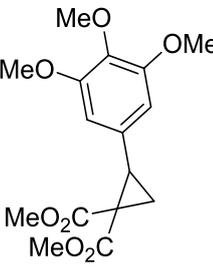
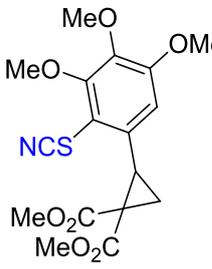
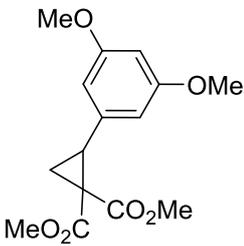
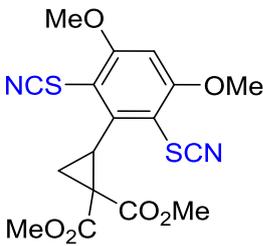
Таблица 4. Электрохимическое тиоцианирование гидрокси- и алкоксибензолов по методу **Б**.^a

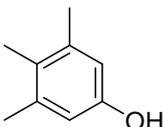
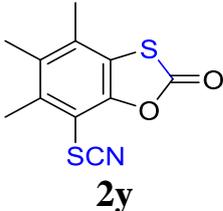


№	Субстрат (E _p ^{ox} , В ^b)	Продукт	NaSCN, ммоль	ZnCl ₂ , ммоль	Q ^c , Кл	Q/Q _T ^c	Выход, % ^d
1	 1a (1.49)		4	1	193	1	97

								
		2a						
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 ^e)
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
----	---	--	---	---	-----	-----	----

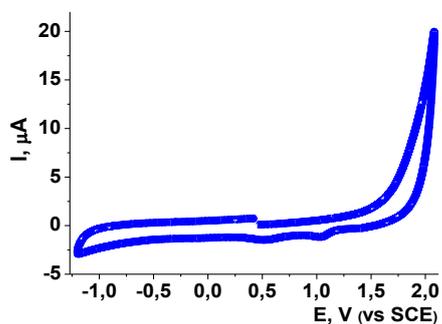
^a Условия реакции: арен **1a-y** (1.0 ммоль, 1 экв.), комнатная температура, 0.1 М раствор NaClO₄ в MeCN, ZnCl₂ (1 экв.), разделенная ячейка, платиновый электрод, контролируемый потенциал – E_{анода} = 1.20 В (относительно НКЭ); ^b Окислительный потенциал аренов по отношению к насыщенному каломельному электроду (НКЭ); ^c Для получения полной конверсии и определения количества пропущенного электричества синтез контролировали ТСХ и ЦВА; ^d Q и Q_T — экспериментальное и теоретическое количество пропущенного электричества; ^e Выход выделенного продукта; ^e В пересчете на прореагировавшее вещество.

Бистиоцианат **3a** (Таблица 4, строка 2) был получен с превосходным выходом 92% (Q = 1.5×Q_T = 579 °C). 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_T = 386 C) 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_T = 579 C), предположительно из-за конкурентно протекающего радикального тиоцианирования [136] боковой цепи. Также удалось получить бистиоцианат **3b** (Таблица 4, опыт 15, выход 41%, Q = 3×Q_T = 1158 °C) и тиоксол-2-он **2c** (Таблица 4, строка 4, выход 55%, Q = 3×Q_T = 579° C), 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.

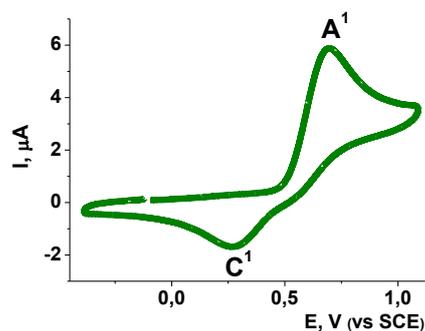
Для определения механизма реакции были проведены эксперименты с использованием циклической вольтамперометрии (ЦВА) и УФ-спектроскопии (Рис. 2). Образование комплекса Zn(SCN)₄²⁻ подтверждается тем фактом, что при добавлении эквимольного количества NaSCN к электрохимически

неактивному ZnCl_2 (Рис. 2, кривая а) пик A^1 тиоцианат-иона при 0.70 В (кривые б и в) не появлялся, но появлялся пик A^2 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 A^1 тиоцианата при 0.70 В (Рис. 2, кривая ж). Также важно отметить, что высоты пиков A^1 и A^2 почти равны (Рис. 2, кривые в и е), что указывает на полное электроокисление тиоцианат-ионов в комплексе $\text{Zn}(\text{SCN})_4^{2-}$ и регенерацию ZnCl_2 . В противном случае высота пика A^2 была бы меньше высоты пика A^1 из-за неполного окисления тиоцианат-ионов в комплексе по сравнению со свободными тиоцианат-ионами.

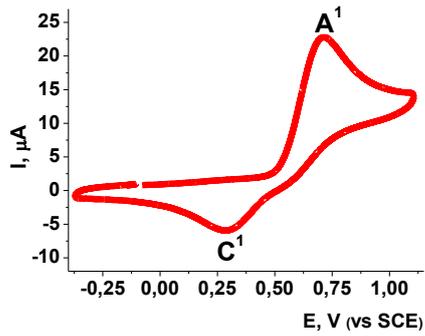
Далее арен **1a** (1 ммоль), NaSCN (4 ммоль) и ZnCl_2 (1 ммоль) поместили в 0.1 М раствор NaClO_4 в MeCN (60 мл). Полученный белый осадок отфильтровали, высушили, взвесили и проанализировали с помощью УФ-спектроскопии (используя NaCl в качестве внешнего стандарта). Максимальная абсорбция водного раствора 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 $\text{Zn}(\text{SCN})_4^{2-}$, в то время как полное растворение NaCl в ходе электролиза подтверждает восстановление ZnCl_2 .



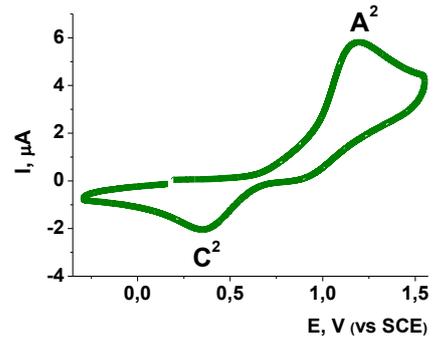
а. ZnCl_2 (1 mM), полный скан



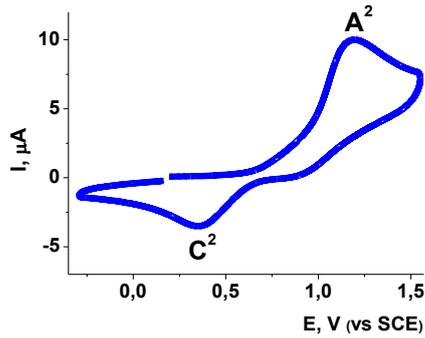
б. NaSCN (1 mM)



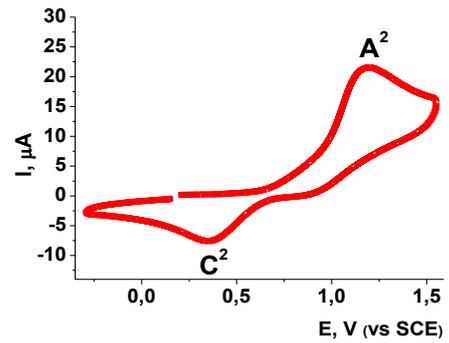
в. NaSCN (4 мМ)



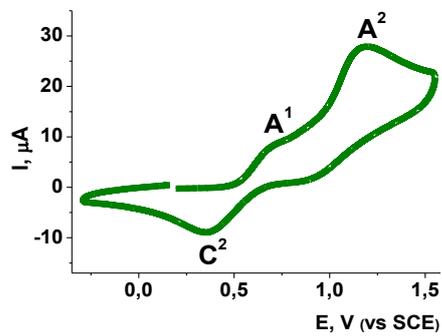
г. Смесь ZnCl₂ и NaSCN (1 : 1)



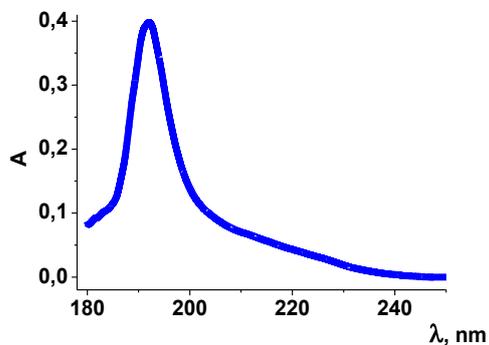
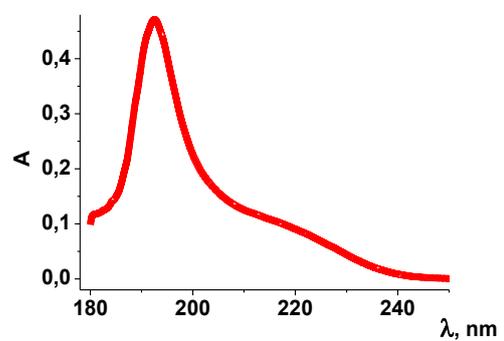
д. Смесь ZnCl₂ и NaSCN (1 : 2)



е. Смесь ZnCl₂ и NaSCN (1 : 4)



ж. Смесь ZnCl₂ и NaSCN (1 : 5)

з. Образец осадка^аи. Стандартный образец NaCl^а

Условия проведения ЦВА: Pt-электрод, 0.1 М NaClO₄ в MeCN при контролируемой температуре (20 ± 0.5 °С), скорость сканирования 0.10 В с⁻¹ (а–и). ^а УФ-спектры растворов NaCl (2 мМ) в дистиллированной воде.

Рисунок 2. ЦВА смесей ZnCl₂, NaSCN и УФ-спектры растворов NaCl.

Исходя из данных, полученных в ходе ЦВА исследований и литературных данных, был предложен механизм тиоцианирования по электрофильным [137] путям (а) и (б) (Схема 1). 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, см. Рис. 2, кривая а). При добавлении $ZnCl_2$ образуется комплекс тиоцианата цинка(II) **3'** [143] (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'** [146] (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 арены **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**.

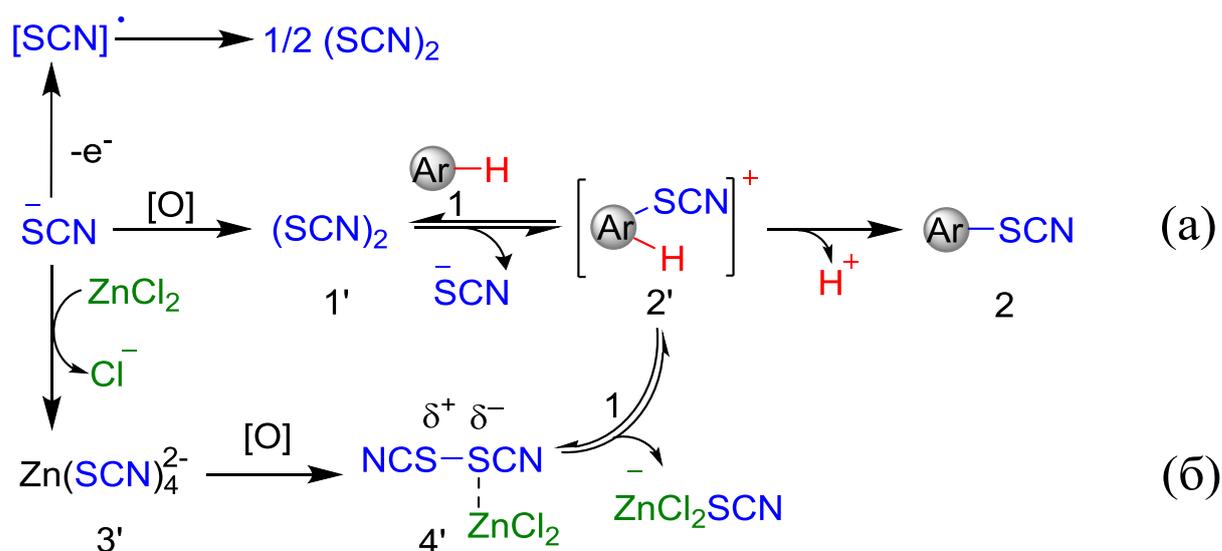


Схема 1. Предполагаемый механизм электроокислительного С–Н тиоцианирования.

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 **1a–1y** 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 **A** ($E_p^{ox} < \sim 1.15$ В), методами **A** и (или) **B** ($E_p^{ox} \sim 1.15–1.50$ В) или только методом **B** ($E_p^{ox} \sim 1.50–1.85$ 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 [147, 148], ЕСЕС- или ЕЕС_rC_p-механизмы [37, 137, 149]). 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) [150] 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.

2.2. Электрохимический синтез тиоэфиров дигидроксибензолов

Производные гидрохинона и арилтиолов играют важную роль во многих практических применениях. [151-161] Среди примечательных примеров (Рис. 3) — встречающийся в природе убихинон (витаминоподобное соединение) [151, 152] и доксорубицин (и другие антрациклиновые антибиотики) [153], а также препараты метимазол, [154, 155] меркаптопурин, [154, 156] афобазол, [157] и азатиоприн. [158, 159]

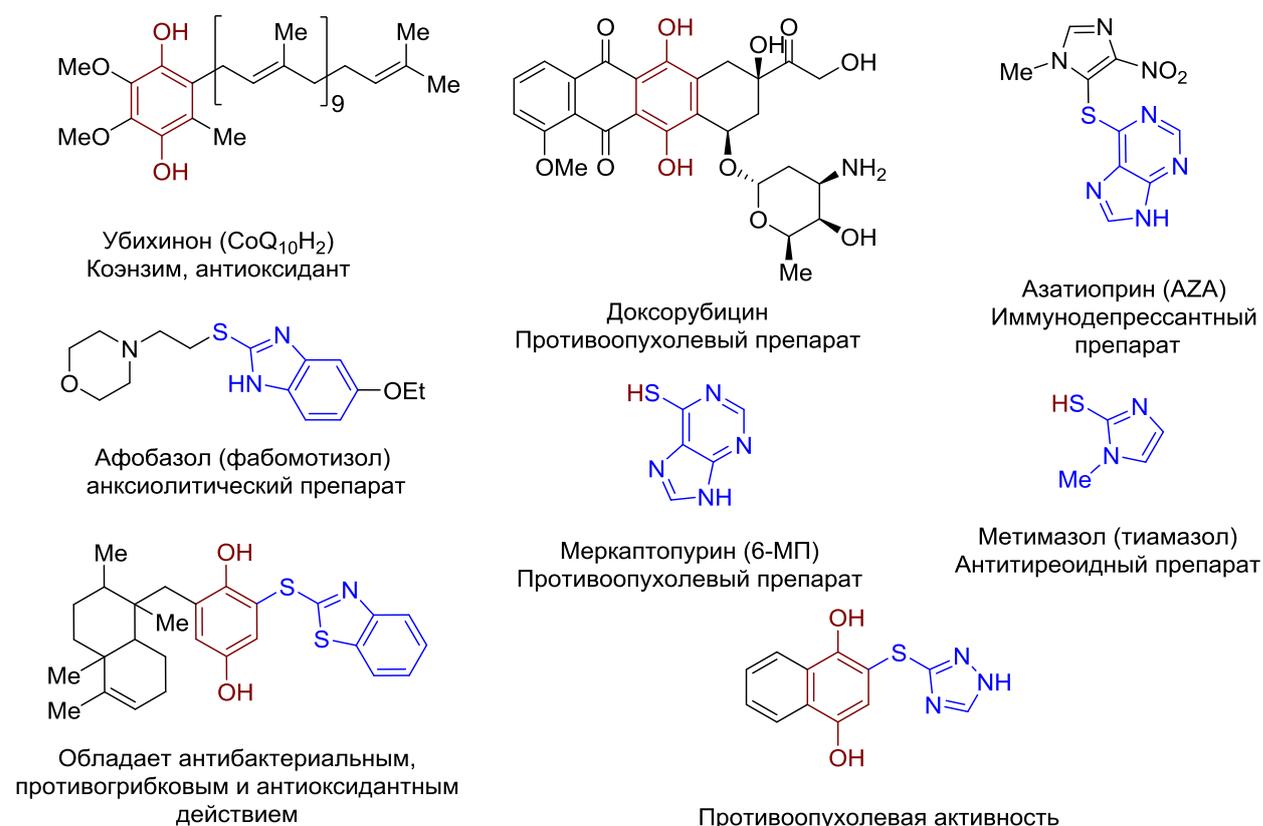


Рисунок 3. Примеры активности производных гидрохинона и тиола.

В этом контексте интеграция таких структурных фрагментов в одну молекулу выглядит многообещающе, особенно с учётом того, что некоторые родственные тиоэфиры продемонстрировали противоопухолевые, антибактериальные, противогрибковые и антиоксидантные свойства. [162, 163]

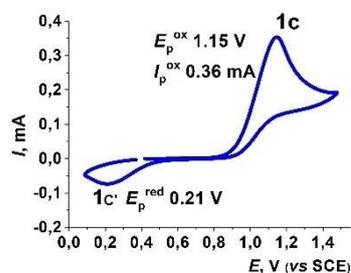
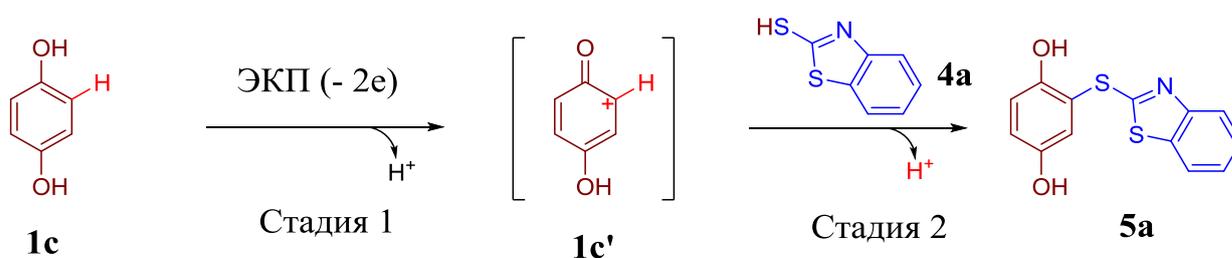
Ограниченные способы синтеза таких соединений в основном включают окисление гидрохинонов до *para*-бензохинонов с последующим их взаимодействием с тиолами по реакции типа Михаэля. [161, 163-168] Этого

можно достичь химическим (используя Ag_2O , [163] PIDA[166]) или электрохимическим путем. [167, 168] Последнее предпочтительнее с точки зрения зеленой химии [169] и возможности проведения двухэтапного процесса в одном реакторе [168] (электрогенерация *para*-бензохинона на стадии 1 и присоединение тиола на стадии 2) обеспечивают большую эффективность за счет предотвращения электроокисления тиола в дисульфид в качестве побочного продукта. Однако узкий спектр применения (4 примера) и необходимость добавления избытка HClO_4 для активации *para*-бензохинонов (в некоторых других исследованиях [166, 167] также используются кислоты, вероятно, с той же целью) значительно снижают полезность этого метода, подчёркивая необходимость его дальнейшего развития.

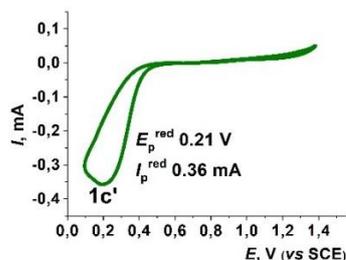
В этом разделе были исследованы ключевые закономерности однореакторного двухстадийного электрохимически индуцированного тиолирования производных гидрохинона и впервые представлены условия для его проведения без кислотных добавок. Были продемонстрированы возможности точного контроля процесса с помощью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

2.2.1 Электрохимический синтез тиоэфиров 1,4-дигидроксибензола

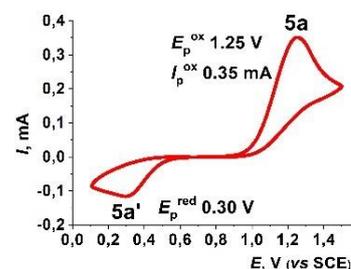
Сначала изучались закономерности процесса, используя гидрохинон **1c** и 2-меркаптобензотиазол (Каптакс) **4a** в качестве модельных субстратов (Схема 2 и Таблица 5), применяя эффективный тандем циклической вольтамперометрии (ЦВА) и электролиза при контролируемом потенциале (ЭКП).



А



Б

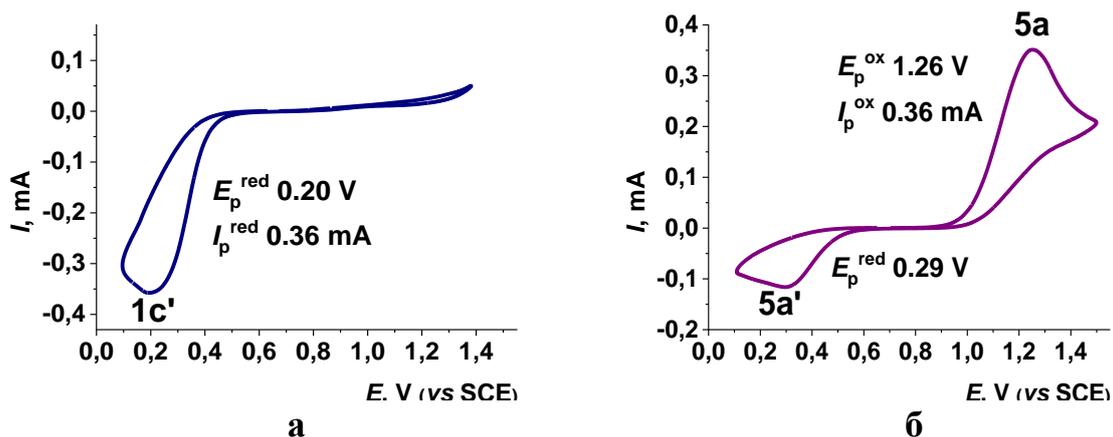


В

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

Схема 2. 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 2, кривая А) и катодный пик при 0.21 В во время обратного сканирования. Мы полагаем, что последний соответствует протонированному *para*-бензохинону **1c'**. [170] В соответствии с этим, ЦВА анализ смеси после исчерпывающего ЭКП выявил только пик **1c'** ($n = 2e^-$) (Схема 2, кривая Б), который соответствует кривой эталонного образца протонированного *para*-бензохинона **1c'** (см. Рис. 4). Токи пиков **1c** и **1c'** равны (Схема 2, кривые А и Б), что указывает на количественное образование хинона **1c'**. Ранее обнаруженная [168] эффективность кислотных добавок при тиолировании гидрохинона указывает на то, что протонированный *para*-бензохинон **1c'** более реакционноспособен, чем его непротонированная форма. При данных условиях смогли получить *para*-бензохинон **1c'** без добавления кислотных добавок, поскольку протонов, образующихся при электроокислении гидрохинона **1c** (Схема 2, стадия 1), было достаточно.



^a Условия: рабочий электрод Pt, НКЭ, 0.1 М 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 [168] 2-(бензо[d]тиазол-2-илтио)бензол-1,4-диола **5а**, $n(5a) = 2e^-$.

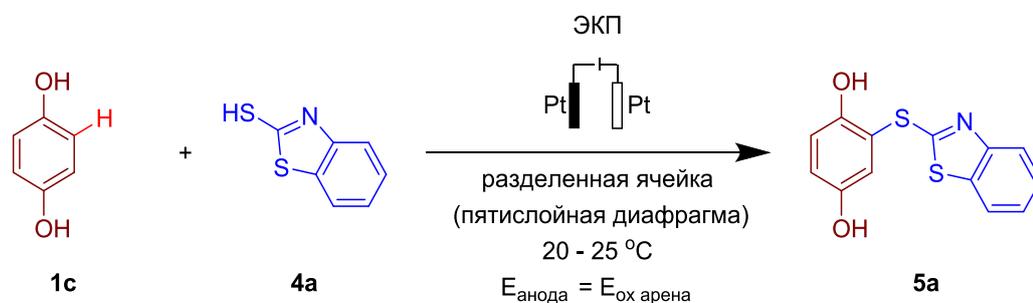
Рисунок 4. Результаты сравнительных измерений образцов протонированного *para*-бензохинона **1с'** и 2-(бензотиазол-2-илтио)бензол-1,4-диола **5а**.^a

Добавление 2-меркаптобензотиазола **4а** привело к постепенному исчезновению пика **1с'**, что соответствует предложенному механизму (Схема 2, стадия 2). Кривая В (Схема 2) полученной смеси соответствует целевому 2-(бензо[d]тиазол-2-илтио)бензол-1,4-диолу **5а** (кривая эталонного образца **5а**, Рис. 4, б). Соотношение пиковых анодных токов для продукта **5а** и субстрата **1с** составило ~97% (пики **1с** и **5а**), что хорошо коррелирует с выходом выделенного тиоэфира **5а** 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 **1с** (1 ммоль) при 1.15 В (Схема 2, 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 **1с** в протонированный *para*-бензохинон **1с'** было достигнуто при пропускании теоретического количества электричества ($Q = Q_T = 193$ С). Добавление эквимольного количества тиола **5а** (Схема 2, стадия 2) позволило получить целевой продукт **5а** 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 NaClO_4 в качестве вспомогательного электролита на Bu_4NClO_4 (Таблица 5, опыт 2) не повлияла на эффективность процесса, в то время как использование Bu_4NBF_4 (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, а). Действительно, кислотность катиона **1c'** ($\text{pK}_a \sim -1$) [171] заметно ниже, чем у HClO_4 ($\text{pK}_a \sim -10$) [172], но чуть выше, чем у HBF_4 ($\text{pK}_a \sim -0.4$) [173]. Поэтому использование NaClO_4 (или менее доступного Bu_4NClO_4) смещает равновесие в сторону *para*-бензохинона **1c'**, обеспечивая эффективность процесса, в то время как Bu_4NBF_4 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 (опыт 7) полностью останавливало стадию 2 (Схема 2) из-за нерастворимости [174] тиола **5a**.

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



№	Растворитель	Электрод	Электролит	Выход 5a , % ^b
1	MeCN	Pt/Pt	NaClO_4	97 (95 ^c)

2	MeCN	Pt/Pt	Bu ₄ NClO ₄	94
3	MeCN	Pt/Pt	Bu ₄ NBF ₄	55
4 ²	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 насыщенному каломельному электроду (НКЭ)), Q = Q_т = 193 Кл, Q и Q_т — экспериментальное и теоретическое количество пропущенного электричества. Стадия 2: добавление тиола **4a** (1.0 ммоль) в анолит, перемешивание до 12 часов; ^b Определяется ЦВА исследованиями; ^c Выход выделенного продукта; ² 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_т = 193 Кл (стадия 1), за которым следовало добавление тиолов **4a-i** и перемешивание до 12 часов (стадия 2) до полного превращения соответствующих электрогенерированных *пара*-бензохинонов (контролировалось с помощью ЦВА исследований и ТСХ).

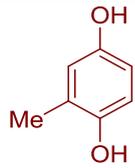
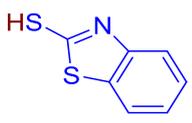
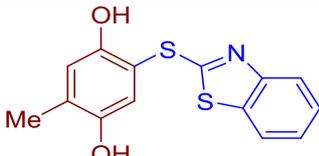
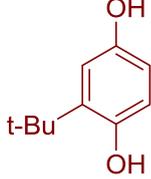
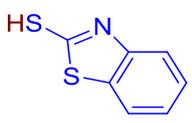
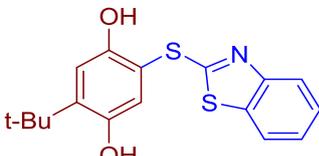
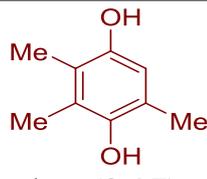
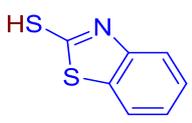
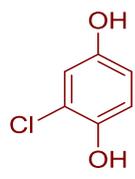
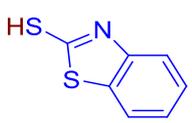
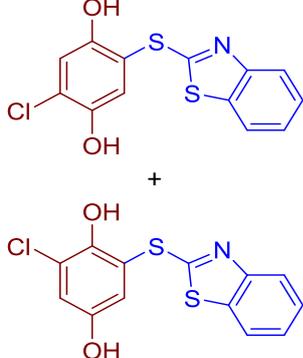
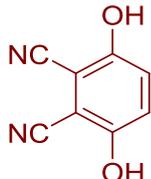
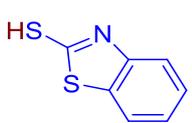
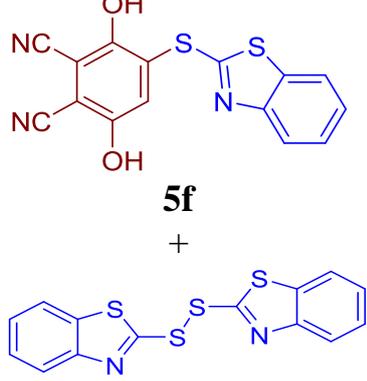
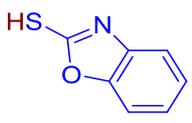
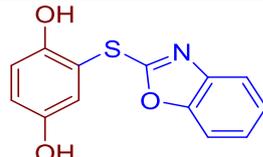
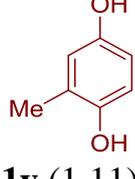
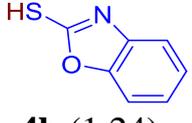
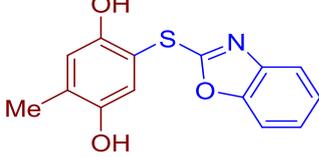
Таблица 6. Структуры и выходы полученных продуктов **5a-ad**.^a

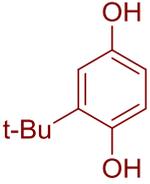
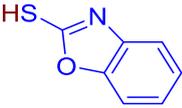
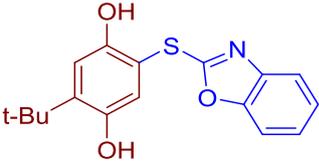
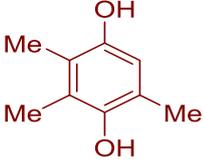
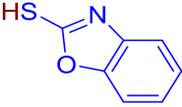
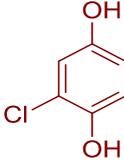
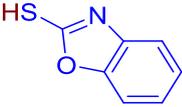
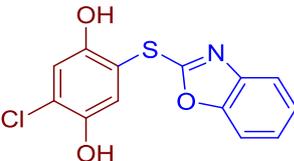
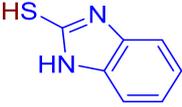
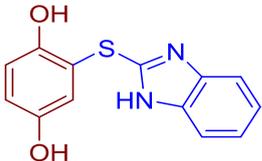
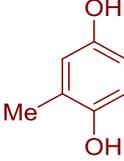
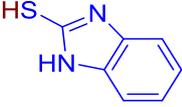
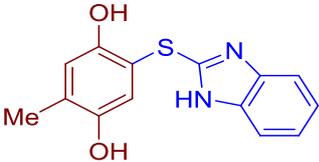
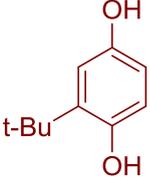
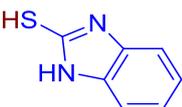
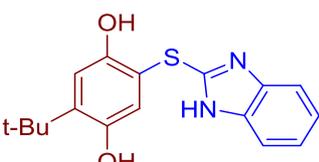
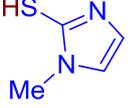
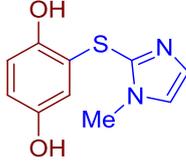
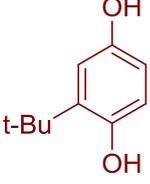
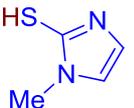
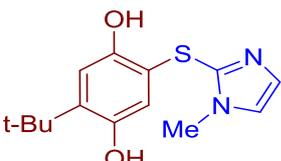
Стадия 1: ЭКП (E_{анода} = E_{p^{ox}})
разделенная ячейка

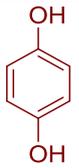
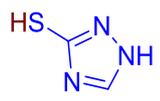
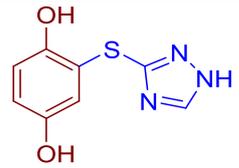
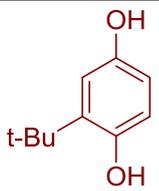
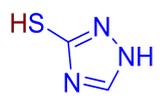
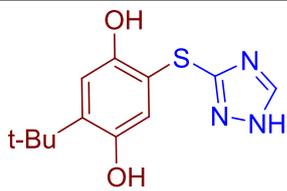
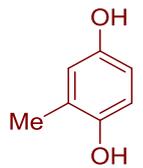
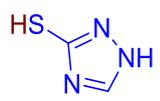
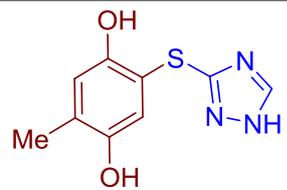
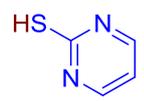
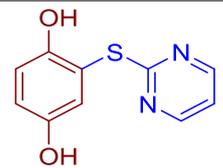
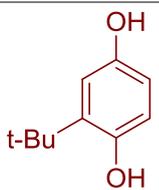
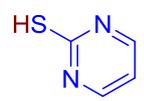
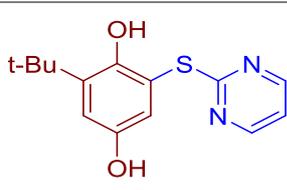
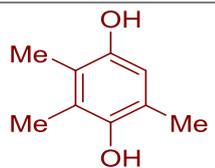
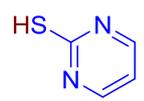
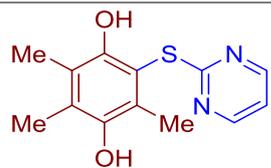
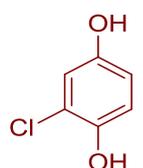
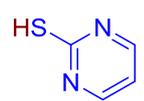
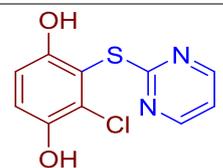
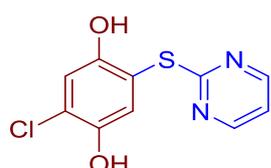
Стадия 2: HS-Ar

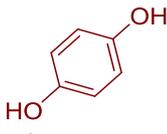
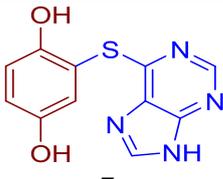
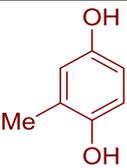
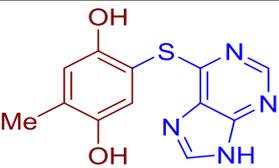
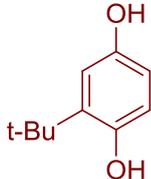
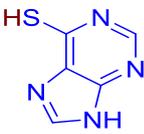
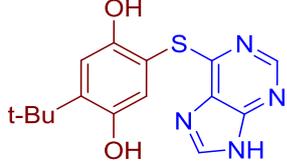
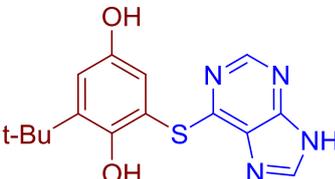
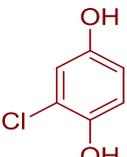
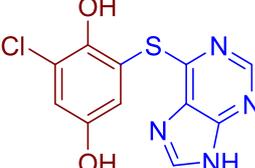
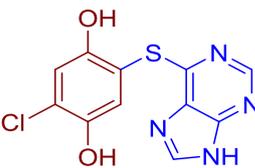
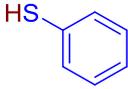
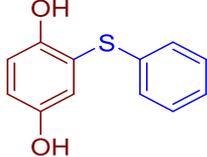
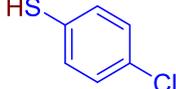
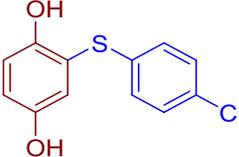
NaClO₄ в MeCN, 20 - 25 °C

№	Субстрат 1 (E _{p^{ox}} , В ⁶)	Субстрат 2 (E _{p^{ox}} , В)	pK _a 4a-i	Продукт	Выход, % ^b
1	 1c (1.15)	 4a (1.17)	6.94 [160]	 5a	95

2	 1v (1.11)	 4a (1.17)	6.94 [160]	 5b	89
3	 1z (1.10)	 4a (1.17)	6.94 [160]	 5c	88
4	 1aa (0.97)	 4a (1.17)	6.94 [160]	 5d	90
5	 1ab (1.25)	 4a (1.17)	6.94 [160]	 5e : 5e' = 1 : 0.4	85
6	 1ac (1.90)	 4a (1.17)	6.94 [160]	 5f 5g	43 16
7	 1c (1.15)	 4b (1.24)	6.3 [160]	 5h	86
8	 1v (1.11)	 4b (1.24)	6.3 [160]	 5i	77

9	 1z (1.10)	 4b (1.24)	6.3 [160]	 5j	90
10	 1aa (0.97)	 4b (1.24)	6.3 [160]	 5k	65
11	 1ab (1.25)	 4b (1.24)	6.3 [160]	 5l	91
12	 1c (1.15)	 4c (0.93)	10.07 [160]	 5m	65
13	 1v (1.11)	 4c (0.93)	10.07 [160]	 5n	73
14	 1z (1.10)	 4c (0.93)	10.07 [160]	 5o	77
15	 1c (1.15)	 4d (0.65)	11.64 [155]	 5p	63
16	 1z (1.10)	 4d (0.65)	11.64 [155]	 5q	29

17	 1c (1.15)	 4e (0.95)	~13 [175]	 5r	55
18	 1z (1.10)	 4e (0.95)	~13 [175]	 5s	39
19	 1v (1.11)	 4e (0.95)	~13 [175]	 5t	следы
20	 1c (1.15)	 4f (2.37)	7.14 [176]	 5u	98
21	 1z (1.10)	 4f (2.37)	7.14 [176]	 5v	81
22	 1aa (0.97)	 4f (2.37)	7.14 [176]	 5w	36
23	 1ab (1.25)	 4f (2.37)	7.14 [176]	 +  5x : 5x' = 1 : 0.2	62

24	 1c (1.15)	 4g (2.37)	7.77 [177]	 5y	99
25	 1v (1.11)	 4g (2.37)	7.77 [177]	 5z	48
26	 1z (1.10)	 4g (2.37)	7.77 [177]	 +  5aa : 5aa'	следы
27	 1ab (1.25)	 4g (2.37)	7.77 [177]	 +  5ab : 5ab' = 1 : 0.3	70
28	 1c (1.15)	 4h (1.57)	7.2 [178]	 5ac	38
29	 1c (1.15)	 4i (1.67)	7.0 [178]	 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; ⁶

Окислительный потенциал аренов по отношению к насыщенному каломельному электроду (НКЭ); ⁶ 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 *tert*-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 *tert*-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 *tert*-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 ($pK_a < 7$) [160], в то время как тиолы **4c-e** были более основными ($pK_a > 10$) [155, 160, 175], а тиолы **4f-i** были менее нуклеофильными ($E_p^{ox} > 1.5$ В). Эти данные в целом согласуются с полученными результатами.

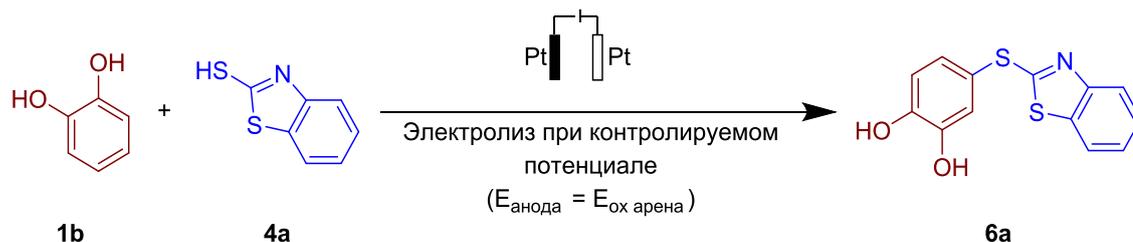
Большинство процессов с участием замещённых гидрохинонов **1v**, **1z**, **1ab** протекали селективно. Тиолы **4a-c** обычно вступали в реакцию в *para*-положении по отношению к соответствующим заместителям (Me, *t*-Bu, Cl) в бензольном кольце. Напротив, пиримидин-2-тиол **4f** преимущественно давал *meta*- и *ortho*-изомеры, а меркаптопурин **4g** – *para*- и *meta*-изомеры. В большинстве случаев при использовании хлорированного гидрохинона **1ab** наблюдалось образование смеси изомеров. Так, для 2-меркаптобензотиазола **4a** была получена смесь *para*-изомера **5e** и *meta*-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 *ortho*- и *para*-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 *para*- и *meta*-изомеров **5ab** и **5ab'** в соотношении 0.3 : 1, а так же следы изомеров с *tert*-бутилгидрохиноном **1z**.

2.2.2. Электрохимический синтез тиоэфиров 1,2-дигидроксибензола

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. [179]

Таблица 7. Исследования по оптимизации.^a

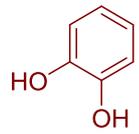
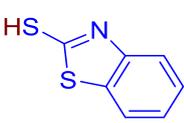
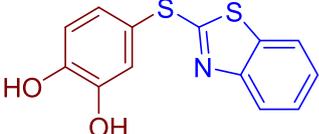
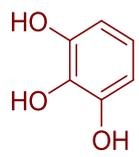
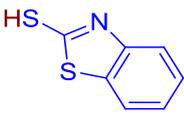
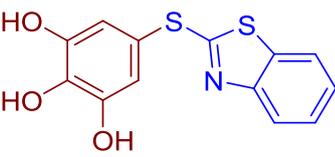
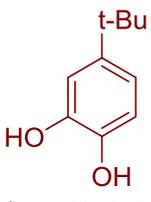
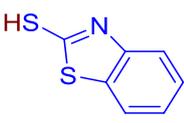
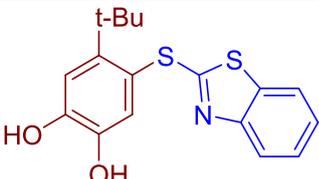
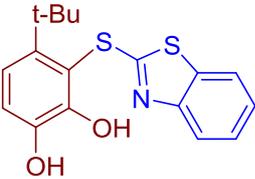


№	Тип ячейки	Растворитель	Q/Q_T ^б	HClO_4 (экв.)	Выход 6a , % ^в
1 ^с	разделенная	MeCN	1.0	-	7
2 ^д	разделенная	MeCN	1.0	-	-
3 ^с	разделенная	MeOH	1.0	-	13
4 ^е	разделенная	MeOH	1.0	-	18
5 ^е	неразделенная	MeOH	1.5	-	32
6 ^е	неразделенная	MeOH	1.5	2.0	58

^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_p^{ox} , В ^б)	Субстрат 2 (E_p^{ox} , В ^б)	pK_a 4a	Продукт	Выход, % ^в
1	 1b (1.30)	 4a (1.17)	6.94 [160]	 6a	58
2	 1ad (1.09)	 4a (1.17)	6.94 [160]	 6b	62
3	 1ae (1.15)	 4a (1.17)	6.94 [160]	 6c +  6d	53 17

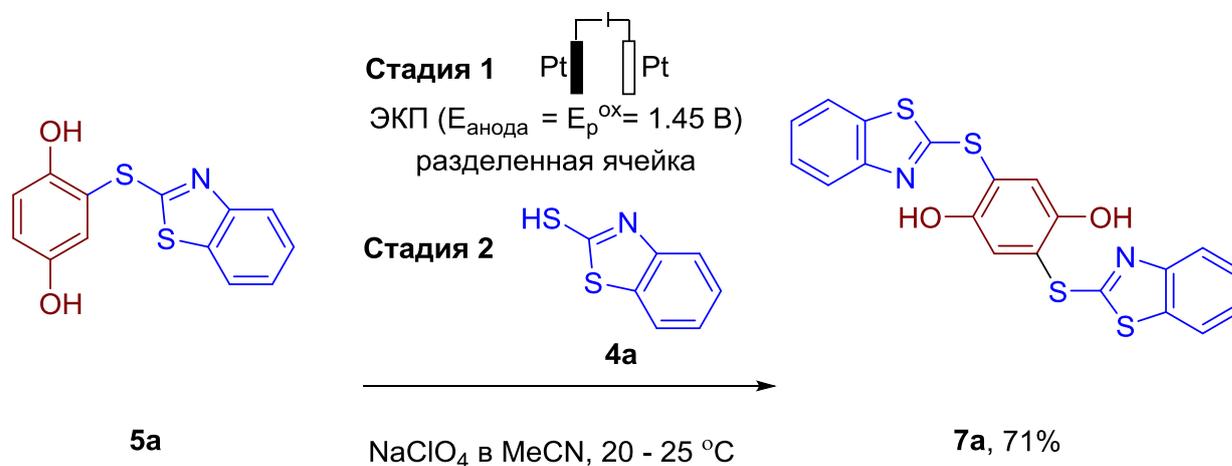
^a Условия реакции: арен **1b**, **1ad**, **1ae** (1.0 ммоль, 1 экв.), 50% HClO₄ (2.0 экв., комнатная температура, 0.1 М раствор NaClO₄ в MeOH, неразделенная ячейка, платиновый электрод, контролируемый потенциал – $E_{анод} = E_p^{ox}$ **1b**, **1ad**, **1ae** = 1.09— 1.30 В (относительно НКЭ)); ^б Окислительный потенциал аренов по отношению к насыщенному каломельному электроду (НКЭ); ^в Выход выделенного продукта.

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

2.2.3. 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 3), используя метод, описанный в разделе 2.2.1.



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 $-E_{\text{анода}} = E_{\text{p}}^{\text{ox}}_{5a} = 1.45 \text{ В}$ (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 3. 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. Впервые продемонстрирована 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) [180-182]. 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; IC_{50} – 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 (цефалоспорины III поколения) (Ц), Хлорамфеникол (нитрофенилалкиламины) (Х)) и противогрибковых средств (Флуконазол (триазолы) (Ф), Амфотерицин Б (А)).

Таблица 9. Биоактивность ряда полученных тиоцианатов.^{1а}

№	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	5.9 5	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	

¹ *Escherichia coli* ATCC 25922 (*E. coli*) не была включена в таблицу, так как ни одно из протестированных соединений не проявило активности в отношении этих микроорганизмов и МПК было >128 мкг/мл.

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 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 монотиоцианатом **2m**. Также стоит отметить, что монотиоцианат **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**

² *Escherichia coli* ATCC 25922 (*E. coli*) не была включена в таблицу, так как ни одно из протестированных соединений не проявило активности в отношении этих микроорганизмов и МПК было >128 мкг/мл.

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). Однако ни одно из протестированных соединений не показало активности против грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*.

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* для *B. subtilis* МПК = 16 мкг/мл, а IC₅₀ 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 IC₅₀ 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 грибков *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 Флуконазолом и Амфотерицином Б. Таким образом, исследование открывает новые перспективы в разработке эффективных антибактериальных и противогрибковых препаратов, способных преодолеть антибиотикорезистентность микроорганизмов к существующим лекарствам.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Общая информация. Спектры ЯМР (NMR) ^1H , ^{13}C and ^{19}F зарегистрированы в CDCl_3 и $\text{DMSO-}d_6$ на приборах Bruker Avance 300 (300 МГц для ^1H , 75 МГц для ^{13}C и 282 МГц для ^{19}F), Bruker DRX 500 (126 МГц для ^{13}C) или Bruker Avance 600 (151 МГц для ^{13}C). Химические сдвиги приведены в м.д., остаточный пик растворителя был использован в качестве стандарта: ^1H (CDCl_3 $\delta = 7.26$ м.д.; $\text{DMSO-}d_6$ $\delta = 2.50$ м.д.), ^{13}C (CDCl_3 $\delta = 77.16$ м.д.; $\text{DMSO-}d_6$ $\delta = 39.52$ м.д.).[183] Следующие аббревиатуры были использованы для описания мультиплетности химических сдвигов: s – синглет; d – дублет; t – триплет; q – квартет; sept – септет; m – мультиплет; dd – двойной дублет; br. – широкий, merged – слитый.

Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) были зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполнены на положительных ионах (напряжение на капилляре 4500 V). Диапазон сканирования масс m/z – 50-3000.

Ультрафиолетовые (УФ) спектры были записаны в дистиллированной воде на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ, Россия), диапазон длин волн от 180 до 300 нм.

Для аналитической тонкослойной хроматографии (ТСХ) использовали хроматографические пластины силикагеля (TLC Silica gel 60 F₂₅₄, Merck). Для проявления использовали УФ лампу – 254 нм. Колоночная хроматография осуществлялась на силикагеле (0.040 – 0.063 мм, 60 Å).

Электрохимическая часть. Электрохимические эксперименты (циклическая вольтамперометрия (ЦВА) и электролиз при контролируемом потенциале (ЭКП)) были выполнены с использованием управляемого компьютером потенциостата модели Р-30JM производства Elins (Россия).

Циклическую вольтамперометрию проводили при скорости развертки 0.10 В/с^{-1} в термостатируемой (20 ± 0.5 °С) стеклянной ячейке ($V = 10$ мл) по трехэлектродной схеме. Рабочий электрод – платиновый диск в тефлоновой оболочке ($d = 2$ мм), вспомогательный электрод – платиновая пластинка ($S = 3$

см²), электрод сравнения – насыщенный каломельный электрод (НКЭ), соединенный с раствором через мостик, заполненный фоновым электролитом 0.1 М NaClO₄ в MeCN. Поверхность рабочего электрода полировалась пастой из оксида хрома (размер частиц ~ 8 – 17 мкм) и промывалась ацетоном перед каждым измерением. Концентрации исследуемых веществ составляли 0.001 – 0.004 М в 0.1 М NaClO₄ в MeCN в качестве фонового электролита.

Электролиз при контролируемом потенциале проводили в термостатируемой (20 ± 0.5 °С) стеклянной ячейке (V = 60 мл) по трехэлектродной схеме с использованием НКЭ в качестве электрода сравнения. Анод – платиновая пластинка (S = 16.5 см²), катод – платиновая пластинка (S = 3.5 см²) (Рис. 5).

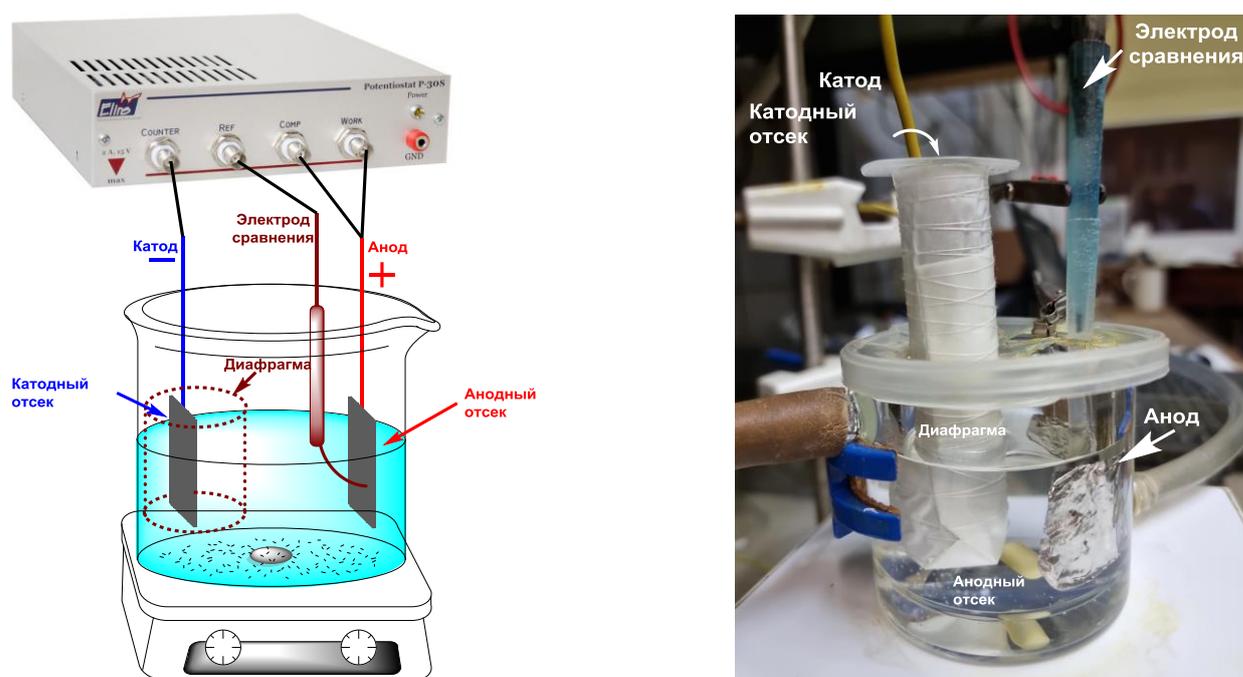


Рисунок 5. Схема и фото ячейки для ЭКП.

Исходные материалы. Реактивы и растворители: Ацетонитрил (MeCN), метанол (MeOH), этанол (EtOH), ацетон, NH₄SCN, NaSCN, KSCN, NaClO₄, Bu₄NClO₄, Bu₄NBF₄, ZnCl₂, NaCl, Na₂SO₄ безв. были приобретены из коммерческих источников и использованы без дополнительной очистки. Петролейный эфир (ПЭ, 40 : 70), этилацетат (ЭА) и хлористый метилен (CH₂Cl₂) перед использованием очищали с помощью стандартных методик.

Образцы *para*-бензохинона **1c'** и 2-(бензотиазол-2-илтио)бензол-1,4-диола **6a** для исследований циклической вольтамперометрии были приготовлены по литературной методике. [179, 184]

3.1. Экспериментальная часть к главе 2.1

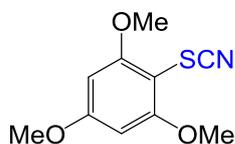
Исходные соединения **1a-u**, **1w**, **1z** были приобретены из коммерческих источников и использованы без дополнительной очистки. Соединения **1v** [185] и **1x-y** были синтезированы в соответствии с известными методиками.

3.1.1. Экспериментальная часть к главе 2.1.1 (метод А)

Эксперименты проводили в термостатируемой (20 ± 1 °C) разделенной стеклянной ячейке ($V = 70$ мл), оснащенной пятислойной диафрагмой из кальки, Pt-анодом и Pt-катодом ($S_{\text{анод}} = 16.5$ см², $S_{\text{катод}} = 3.5$ см²), и насыщенным каломельным электродом. Анолит – 0.1 М раствор NaClO₄ в MeCN (60 мл) с растворенным исходным аромом **1a-f** (1 ммоль, 0.11 – 0.18 г) и NaSCN (4 ммоль, 0.32 г (8 ммоль, 0.65 г в случае аромна 14)). Католит - 0.5 М NaClO₄ в MeCN (10 мл). Электролиз проводили при контролируемом потенциале ($E_{\text{анод}} = 0.70$ В), при интенсивном перемешивании магнитной мешалкой и периодической реактивации анода (при необходимости) посредством промывания ацетоном, водой и прокалывания в пламени горелки. Количество пропущенного электричества (Q) составило 193 – 579 Кл до полной конверсии исходного аромна (ТСХ мониторинг). Q = 193 соответствует теоретическому значению (Q_т, рассчитанному по закону Фарадея [186], необходимому для образования 1 ммоль тиоцианогена (SCN)₂ путём одноэлектронного анодного окисления 2 ммоль тиоцианат-ионов) для соответствующего тиоцианирования 1 ммоль аромнов. После окончания электролиза растворитель отгоняли при пониженном давлении, затем добавляли 15 мл воды и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 40 мл) в случае соединений **2a**, **2b**, **2d**, **2f** или ЭА (3 × 40 мл) – соединения **2c**, **2e**. Объединенные экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Последующая очистка колоночной

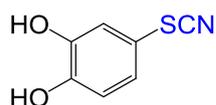
хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА от 10:1 до 1:1 в качестве элюента) приводила к чистым целевым продуктам **2a-f**.

1,3,5-Триметокси-2-тиоцианатобензол, **2a** [51, 88, 89, 140]



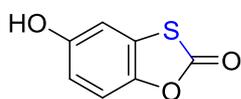
Белый порошок. Выход 93%, 210 мг, 0.93 ммоль. Т. пл. 154 – 156 °С (Лит. [51] Т. пл. = 151 – 152 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6.15 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.84 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 164.4, 161.5, 112.0, 91.4, 56.5, 55.7; Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 226.0532, найдено 226.0536.

4-тиоцианатобензол-1,2-диол, **2b** [88, 89]

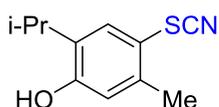


Белый порошок. Выход 38%, 64 мг, 0.38 ммоль. Т. пл. 138 – 140 °С (Лит. [89] Т. пл. = 140 – 142 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.66 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.01 (d, $^4J = 2.3$ Гц, 1H), 6.94 (dd, $^3J = 8.3$, $^4J = 2.4$ Гц, 1H), 6.84 (d, $^3J = 8.3$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 148.0, 146.8, 124.0, 119.0, 117.0, 112.5, 111.0. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_2\text{S}]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 168.0114, найдено 168.0113.

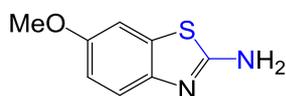
5-Гидроксибензо[*d*][1,3]оксатиол-2-он, **2c** [187]



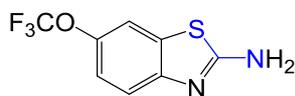
Белый порошок. Выход 36%, 61 мг, 0.36 ммоль. Т.пл. 168 – 170 °С (Лит. [187] Т. пл. = 174 – 175 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.76 (s, 1H), 7.26 (d, $^3J = 8.8$ Гц, 1H), 7.12 (d, $^4J = 2.7$ Гц, 1H), 6.77 (dd, $^3J = 8.8$, $^4J = 2.7$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 169.4, 154.9, 140.7, 123.1, 114.6, 112.5, 109.5. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_3\text{SNa}]^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 190.9773, найдено 190.9776.

2-Изопропил-5-метил-3-тиоцианатофенол, 2d

Белый порошок. Выход 92%, 190 мг, 0.92 ммоль. Т.пл. 103 – 105 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.40 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.15 (sept, $^3J = 6.9$ Гц, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.23 (d, $^3J = 6.9$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 155.4, 140.0, 134.4, 132.8, 118.0, 112.2, 111.8, 26.6, 22.0 (2C), 20.1. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NOS}]^+ [\text{M}]^+$ 207.0712, найдено 207.0715.

6-Метоксибензо[d]тиазол-2-амин, 2e [53, 89, 126]

Белый порошок. Выход 41%, 74 мг, 0.41 ммоль. Т.пл. 159 – 161 °С (Лит. [53] Т. пл. = 158 – 159 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.29 (d, $^4J = 2.6$ Гц, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 3H), 6.81 (dd, $^3J = 8.7$, $^4J = 2.6$ Гц, 1H), 3.73 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 164.7, 154.3, 146.8, 131.9, 118.1, 112.9, 105.5, 55.5. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{OS}]^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 181.0430, найдено 181.0435.

6-(Трифторметокси)-бензо[d]тиазол-2-амин, 2f [122, 126]

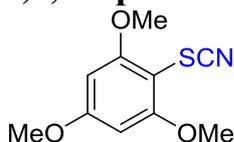
Белый порошок. Выход 45%, 105 мг, 0.45 ммоль. Т.пл. 117 – 119 °С (Лит. [122] Т. пл. = 119 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81 (br. s, 2H), 7.91 (br. s, 1H), 7.47 (d, $^3J = 8.7$ Гц, 1H), 7.33 (d, $^3J = 8.7$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 168.9, 144.9, 143.2 (q, $^3J = 2.0$ Гц), 128.8, 120.2 (q, $^1J = 256$ Гц), 120.1, 116.6, 115.5. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -57.2 (s, 3F); Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}]^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 235.0147, найдено 235.0143.

3.1.2. Экспериментальная часть к главе 2.1.2 (метод Б)

3a-b, 2d, 2h, 2m, 2r-s, 2u-w – ранее неописанные соединения. Другие – являются известными соединениями.

Эксперименты проводили в термостатируемой (20 ± 1 °C) разделенной стеклянной ячейке ($V = 70$ мл) оснащенной пятислойной диафрагмой из кальки, Pt-анодом и Pt-катодом ($S_{\text{анод}} = 16.5$ см², $S_{\text{катод}} = 3.5$ см²), и насыщенным каломельным электродом. Анолит - 0.1 М раствор NaClO₄ в MeCN (60 мл) с растворенным ареном **1a-d, 1g-z** (1 ммоль, 0.10 – 0.22 г), NaSCN (4 ммоль, 0.32 г (8 ммоль, 0.65 г при исходных аренах **1c, 1j-k, 1n, 1u, 1x-z**)) и ZnCl₂ (1 ммоль, 0.14 г (2 ммоль, 0.27 г при исходных аренах **1c, 1j-k, 1n, 1u, 1x-z**)). Католит - 0.5 М NaClO₄ в MeCN (10 мл). Электролиз проводили при контролируемом потенциале ($E_{\text{анод}} = 1.2$ В), при интенсивном перемешивании магнитной мешалкой и периодической реактивации анода (при необходимости) посредством промывания ацетоном, водой и прокаливания в пламени горелки. Количество пропущенного электричества (Q) составило 193 – 1158 Кл до полной конверсии исходного арена (ТСХ мониторинг). После окончания электролиза растворитель отгоняли при пониженном давлении, затем добавляли 15 мл воды и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 40 мл) или ЭА (3 × 40 мл) в опыте 15. Объединенные экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Последующая очистка колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ : ЭА от 10:1 до 1:1 в качестве элюента) приводила к чистым целевым продуктам **2a-w, 3a-b**.

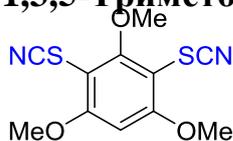
1,3,5-Триметокси-2-тиоцианатобензол, **2a** [51, 88, 89, 140]



Бесцветный порошок. Выход 97%, 218 мг, 0.97 ммоль. Т.пл. 154 – 156 °C (Лит. [51] Т. пл. = 151 – 152 °C). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6.15 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.84 (s, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ 164.4, 161.5 (2C), 112.0, 91.4 (3C),

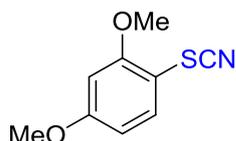
56.5 (2C), 55.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[C_{10}H_{12}NO_3S]^+ [M + H]^+$ 226.0532, найдено 226.0536.

1,3,5-Триметокси-2,4-дитиоцианатобензол, 3a



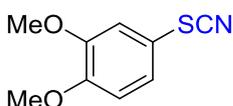
Белый порошок. Выход 92%, 259 мг, 0.92 ммоль. Т.пл. 144 – 146 °С. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6.40 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.02 (s, 6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ 163.8 (2C), 163.5, 110.6 (2C), 98.6 (2C), 92.9, 62.8, 57.0 (2C). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[C_{11}H_{10}N_2O_3S_2Na]^+ [M + Na]^+$ 305.0025, найдено 305.0025.

2,4-Диметокси-1-тиоцианатобензол, 2g [23]



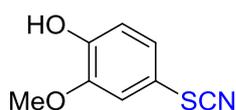
Желтый порошок. Выход 94%, 183 мг, 0.94 ммоль. Т. пл. 37 – 39°С (Лит. [23] желтое масло). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 6.59 – 6.47 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ 163.1, 159.1, 133.9, 111.4, 106.2, 102.5, 99.6, 56.2, 55.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[C_9H_9NO_2SNa]^+ [M + Na]^+$ 218.0246, найдено 218.0253.

1,2-Диметокси-4-тиоцианатобензол, 2h [80]



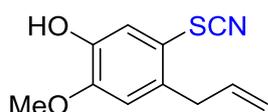
Желтое пастообразное. Выход 66%, 129 мг, 0.66 ммоль. Т.пл. 48 – 49 °С (Лит. [80] Т. пл. = 49 – 50 °С). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7.15 (dd, $^3J = 8.4$ Гц, $^4J = 2.3$ Гц, 1H), 7.04 (d, $^4J = 2.3$ Гц, 1H), 6.88 (d, $^3J = 8.4$ Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMSO-d_6$) δ 150.6, 149.7, 125.2, 115.1, 113.6, 113.0, 112.2, 55.9, 55.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[C_9H_9NO_2SAg]^+ [M + Ag]^+$ 301.9399, найдено 301.9401.

2-Метокси-4-тиоцианатофенол, 2i [89]



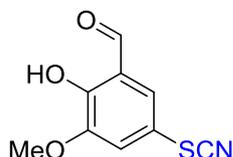
Белый порошок. Выход 72%, 130 мг, 0.72 ммоль. Т.пл. 102 – 104 °С (Лит. [89] Т. пл. = 99 – 101 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.15 – 7.02 (m, 2H), 6.94 (d, $^3J = 8.3$ Гц, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.93 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 148.0, 147.7, 126.4, 116.0, 114.5, 113.1, 111.8, 56.4. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано $[\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}]^+ [\text{M}]^+$ 181.0192, найдено 181.0188.

4-Аллил-2-метокси-5-тиоцианатофенол, 2j



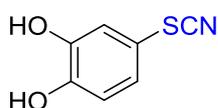
Желтое масло. Выход 49%, 108 мг, 0.49 ммоль. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.23 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.94 (ddt, $^3J = 16.9$ Гц, $^3J = 10.2$ Гц, $^3J = 6.3$ Гц, 1H), 5.62 (br. s, 1H), 5.14 (d, $^3J = 10.2$ Гц, 1H), 5.03 (d, $^3J = 16.9$ Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.54 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 148.9, 145.2, 135.7, 134.8, 119.7, 117.2, 113.8, 112.8, 111.5, 56.2, 38.1. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}]^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 222.0583, найдено 222.0587.

2-Гидрокси-3-Метокси-5-тиоцианатобензальдегид, 2k [121]



Белый порошок. Выход 19% (50% в пересчете на прореагировавший **1k**), 40 мг, 0.19 ммоль. Т. пл. 105 – 107 °С (Лит. [121] Т. пл. = 107 – 107,5 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11.25 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.45 (d, $^4J = 2.2$ Гц, 1H), 7.22 (d, $^4J = 2.2$ Гц, 1H), 3.96 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 195.3, 153.6, 150.0, 128.1, 121.2, 119.9, 113.7, 110.7, 56.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_3\text{S}]^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 210.0219, найдено 210.0215.

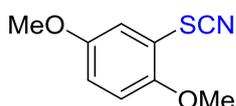
4-тиоцианатобензол-1,2-диол, 2b [89]



Белый порошок. Выход 70%, 117 мг, 0.70 ммоль. Т. пл. 138 – 140 °С (Лит. [89] Т. пл. = 140 – 142 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.66 (s, 1H), 9.62 (s, 1H),

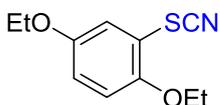
7.01 (d, $^4J = 2.3$ Гц, 1H), 6.94 (dd, $^3J = 8.3$, $^4J = 2.4$ Гц, 1H), 6.84 (d, $^3J = 8.3$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 148.0, 146.8, 124.0, 119.0, 117.0, 112.5, 111.0. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_2\text{S}]^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 168.0114, найдено 168.0113.

1,4-Диметокси-2-тиоцианатобензол, 2l [80]



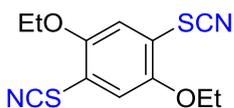
Бесцветный порошок. Выход 73%, 142 мг, 0.73 ммоль. Т. пл. 68 – 69°C (Лит. [80] Т. пл. = 68 – 69 °C). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.14 (d, $^3J = 8.9$ Гц, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 153.9, 150.8, 116.4, 115.7, 113.7, 112.7, 110.9, 57.0, 56.0. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}]^+ [\text{M}]^+$ 195.0349, найдено 195.0346.

1,4-Диэтокси-2-тиоцианатобензол, 2m [80]

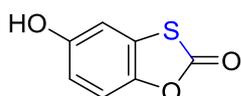


Бесцветный порошок. Выход 84%, 187 мг, 0.84 ммоль. Т. пл. 47 – 49°C (Лит. [80] масло). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.24 – 7.15 (m, 2H), 7.07 (dd, $^3J = 8.8$, $^4J = 1.3$ Гц, 1H), 4.05 (q, $^3J = 7.0$ Гц, 4H), 1.32 (t, $^3J = 7.0$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 149.9, 149.0, 125.1, 116.2, 114.2, 113.5, 112.2, 64.2, 64.0, 14.5 (2C). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{SNa}]^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$ 246.0559, найдено 246.0568.

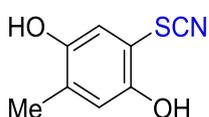
1,4-Диэтокси-2,5-дитиоцианатобензол, 3b



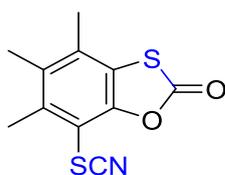
Бесцветный порошок. Выход 41%, 115 мг, 0.41 ммоль. Т. пл. 71 – 73°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.20 (s, 2H), 4.15 (q, $^3J = 7.0$ Гц, 4H), 1.49 (t, $^3J = 7.0$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 151.8 (2C), 117.9 (2C), 117.2 (2C), 109.7 (2C), 65.6 (2C), 14.8 (2C). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}]^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$ 303.0232, найдено 303.0238.

5-Гидроксибензо[*d*][1,3]оксатиол-2-он, 2с [187]

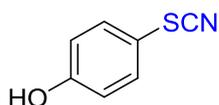
Белый порошок. Выход 55%, 92 мг, 0.55 ммоль. Т. пл. 168 – 170°C (Лит. [187] Т. пл. = 174 – 175 °C). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.76 (s, 1H), 7.26 (d, $^3J = 8.8$ Гц, 1H), 7.12 (d, $^4J = 2.7$ Гц, 1H), 6.77 (dd, $^3J = 8.8$, $^4J = 2.7$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 169.4, 154.9, 140.7, 123.1, 114.6, 112.5, 109.5. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_3\text{SNa}]^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 190.9773, найдено 190.9776.

2,5-дигидрокси-4-метилтиоцианатобензол, 2v

Бледно-желтый порошок. Выход 41%, 74 мг, 0.41 ммоль. Т. пл. 97 – 99 °C. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.06 – 6.97 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 1.4$ Гц, 1H), 2.03 (t, $J = 1.5$ Гц, 3H). ^{13}C -ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 183.8, 182.2, 147.8, 141.3, 132.2, 130.4, 108.5, 15.4. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 182.0264, найдено 182.0270.

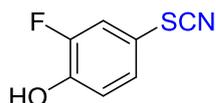
4,5,6-триметил-7-тиоцианатобензо[*d*][1,3]оксатиол-2-он, 2y

Белый порошок. Выход <10 %, ~ 22 мг, ~ 0.1 ммоль. Т. пл. 168 – 170°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2.60 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 139.3, 133.9, 133.8, 121.7, 108.9, 19.5, 18.0, 16.4. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}_2]^+$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 269.0413, найдено 269.0410.

4-Тиоцианатофенол, 2n [88, 89]

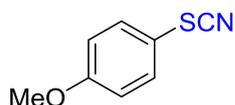
Бледно-желтый порошок. Выход 87%, 131 мг, 0.87 ммоль. Т. пл. 60 – 62 °С (Лит. [88] Т. пл. = 51 – 53 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.18 (s, 1H), 7.50 (d, $^3J = 8.7$ Гц, 2H), 6.89 (d, $^3J = 8.7$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 159.7, 134.4 (2C), 117.4 (2C), 112.6, 111.3. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_7\text{H}_6\text{NOS}]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 152.0165, найдено 152.0158.

2-Фтор-4-тиоцианатофенол, 2o



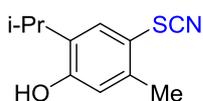
Бледно-желтый порошок. Выход 52%, 88 мг, 0.52 ммоль. Т. пл. 78 – 80 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.34 (dd, $^3J = 9.7$ Гц, $^4J = 2.3$ Гц, 1H), 7.22 – 7.30 (m, 1H), 7.05 (dd, $^3J = 9.7$ Гц, $^4J_{\text{H-F}} = 7.6$ Гц, 1H), 5.95 (s, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 151.2 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 245$ Гц), 146.1 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 14$ Гц), 129.3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 3.5$ Гц), 119.7 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21$ Гц), 119.2 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2.2$ Гц), 113.9 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7.2$ Гц), 111.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_7\text{H}_4\text{FNOSNa}]^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 191.9890, найдено 191.9897.

1-Метокси-4-тиоцианатобензол, 2p [23, 88]



Желтое масло. Выход 58%, 96 мг, 0.58 ммоль. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.49 (d, $^3J = 8.9$ Гц, 2H), 6.94 (d, $^3J = 8.9$ Гц, 2H), 3.82 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 161.4, 133.9 (2C), 115.9 (2C), 113.9, 111.7, 55.6. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_8\text{H}_7\text{NOSAg}]^+$ $[\text{M} + \text{Ag}]^+$ 271.9294, найдено 271.9292.

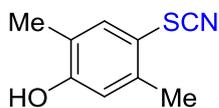
2-Изопропил-5-метил-3-тиоцианатофенол, 2d



Белый порошок. Выход 95%, 197 мг, 0.95 ммоль. Т. пл. 103 – 105 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.40 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.15 (sept, $^3J = 6.9$ Гц, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.23 (d, $^3J = 6.9$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 155.4, 140.0, 134.4, 132.8, 118.0, 112.2, 111.8, 26.6, 22.0 (2C), 20.1. Масс-спектр

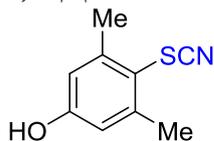
высокого разрешения (ESI) посчитано для $[C_{11}H_{13}NOS]^+$ $[M]^+$ 207.0712, найдено 207.0715.

2,5-Диметил-4-тиоцианатофенол, 2q [99]



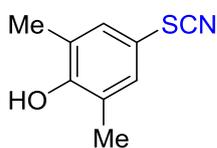
Бесцветный порошок. Выход 84%, 150 мг, 0.84 ммоль. Т. пл. 83 – 85 °С (Лит. [99] Т. пл. = 80 – 81 °С). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7.36 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.40 (br. s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ 156.5, 140.6, 137.0, 124.1, 118.0, 112.6, 112.0, 20.5, 15.3. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[C_9H_9NOSNa]^+$ $[M + Na]^+$ 202.0297, найдено 202.0296.

3,5-Диметил-1-4-тиоцианатофенол, 2r [88, 99]

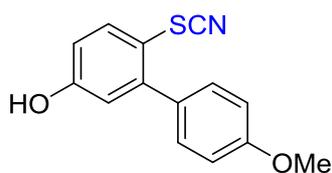


Белый порошок. Выход 94%, 168 мг, 0.94 ммоль. Т. пл. 129 – 131 °С (Лит. [88] Т. пл. = 131 – 133 °С). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6.65 (s, 2H), 5.72 (br. s, 1H), 2.52 (s, 6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ 158.2, 145.2 (2C), 116.4 (2C), 112.8, 111.7, 22.2 (2C). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[C_9H_9NOSNa]^+$ $[M + Na]^+$ 202.0297, найдено 202.0301.

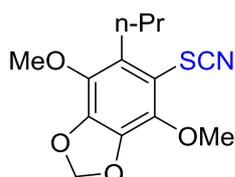
2,6-Диметил-4-тиоцианатофенол, 2s [88, 89]



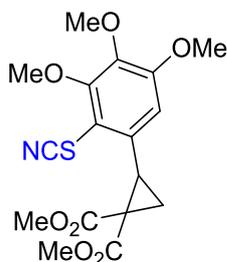
Бледно-желтый порошок. Выход 80%, 143 мг, 0.80 ммоль. Т. пл. 102 – 104 °С (Лит. [88] Т. пл. = 103 – 106 °С). 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.26 (s, 2H), 2.18 (s, 6H). Сигнал ОН-группы не наблюдался, вероятно, он сливался с остатками воды из $DMSO-d_6$. ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMSO-d_6$): δ 155.6, 132.4 (2C), 126.8 (2C), 112.6, 110.9, 16.4 (2C). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[C_9H_9NOSAg]^+$ $[M + Ag]^+$ 285.9450, найдено 285.9449.

4'-Метокси-6-тиоцианато-[1,1'-бифенил]-3-ол, 2t

Желтый порошок. Выход 70%, 180 мг, 0.70 ммоль. Т. пл. 114 – 117°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.62 (d, $^3J = 8.3$ Гц, 1H), 7.27 (d, $^3J = 8.5$ Гц, 2H), 7.00 (d, $^3J = 8.6$ Гц, 2H), 6.94 – 6.83 (m, 2H), 5.90 (br. s, 1H), 3.89 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 159.4, 157.1, 145.5, 133.8, 130.9, 130.0 (2C), 118.3, 115.9, 113.7 (2C), 112.9, 111.9, 55.1. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{SNa}]^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$ 280.0403, найдено 280.0404.

4,7-Диметокси-5-пропил-6-тиоцианатобензо[d][1,3]диоксол, 2u

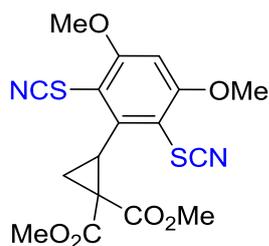
Желтое масло. Выход 83%, 281 мг, 0.83 ммоль. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6.13 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 1.48 (tq, $^3J = 7.3$ Гц, $^3J = 7.3$ Гц, 2H), 0.93 (t, $^3J = 7.3$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 142.1, 138.9, 137.24, 137.17, 132.9, 112.1, 106.8, 102.6, 60.2, 60.1, 30.3, 23.4, 13.9. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{SNa}]^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$ 304.0614, найдено 304.0613.

Диметил-2-(3,4,5-триметокси-2-тиоцианофенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилат, 2w

Белый порошок. Выход 57%, 217 мг, 0.57 ммоль. Т. пл. 98 – 100 °C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6.47 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.38 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 2.16 (dd, $J = 8.0, 5.3$ Гц, 1H), 1.83 (dd,

$J = 9.1, 5.3$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 169.5, 166.9, 155.9, 154.6, 134.3, 129.8, 111.4, 111.0, 108.3, 61.5, 61.1, 56.3, 53.2, 52.7, 37.0, 32.0, 19.5. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_7\text{S}]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 382.0955, найдено 382.0966.

Диметил-2-(3,5-диметокси-2,6-дитиоцианофенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилат, 2х



Белый порошок. Выход 83%, 338 мг, 0.83 ммоль. Т. пл. 150 – 152 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6.55 (s, 1H), 4.03 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.25 (t, $J = 9.1$ Гц, 1H), 2.41 – 2.27 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 168.5, 167.2, 162.5, 143.8, 110.1, 110.1, 95.4, 56.5, 52.9, 52.7, 36.8, 32.1, 25.3. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) посчитано для $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_7\text{S}]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 409.0523, найдено 409.0522.

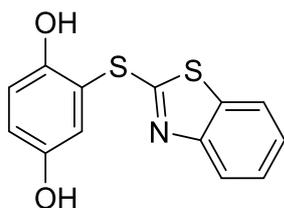
3.2. Экспериментальная часть к главе 2.2

Исходные соединения **1c**, **1b**, **1v**, **1z-ae**, **4a-i** были приобретены из коммерческих источников и использованы без дополнительной очистки.

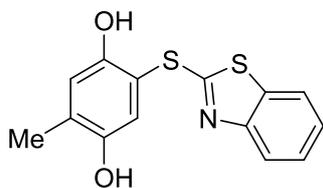
3.2.1. Экспериментальная часть к главе 2.2.1

Стадия 1. Анодный отсек содержал 0,1 М раствор NaClO_4 в MeCN (60 мл) с растворенными аренами **1c**, **1v**, **1z-ac** (1 ммоль, 0.110–0.166 г), а катодный отсек содержал 0.5 М раствор NaClO_4 в MeCN (10 мл). Электролиз вели при потенциале анода равном потенциалам окисления исходных **1c**, **1v**, **1z-ac** ($E_{\text{анод}} = E_{\text{p}}^{\text{ок}}_{1\text{c}, 1\text{v}, 1\text{z-ac}} = 0.97 \text{ — } 1.25 \text{ В}$) (по насыщенному каломельному электроду) при перемешивании с использованием платиновых электродов (анод = 16,5 см^2 , катод = 3.5 см^2) и 5-слойной диафрагмы из кальки. Количество пропущенного электричества (Q) составило 193 Кл.

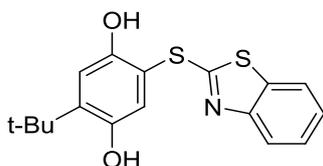
Стадия 2. После электролиза при постоянном потенциале (Стадия 1) в анодный отсек добавляли тиолы **4a-i** (1 ммоль, 0.101 — 0.167 г.). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов, а затем смесь концентрировали на роторном испарителе (до ~ 3 — 5 мл). В случае тиола **4a** концентрат выливали в воду (75 мл) и полученный осадок отфильтровывали, сушили на воздухе и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ : ЭА от 10 : 1 до 1 : 1 в качестве элюента), получая чистые целевые продукты **5a-f** (среди них смесь региоизомеров **5e** + **5e'**) с выходом 85 – 95% (0.258 – 0.292 г., 0.85 – 0.95 ммоль). В экспериментах с тиолами **4b-i** концентрат растворяли в воде (15 мл), а затем экстрагировали EtOAc (3 × 25 мл). Объединённые экстракты высушивали с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ : ЭА : MeOH от 5 : 1 : 0 до 1 : 1 : 0 и 1 : 2 : 0.3 в качестве элюента), что давало чистые целевые продукты **5h-ad** (в том числе смесь региоизомеров **5x** + **5x'** и **5ab** + **5ab'**)

2-(Бензо[d]тиазол-2-илтио)бензол-1,4-диол, 5a [179, 183, 184]

Белый порошок. Выход 95%, 262 мг, 0.95 ммоль. Т. пл. 230 – 232 °С (Лит. [179] Т. пл. = 224 – 226 °С). ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.68 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.89 (d, ³*J* = 7.8 Гц, 1H), 7.80 (d, ³*J* = 7.8 Гц, 1H), 7.43 (t, ³*J* = 7.8 Гц, 1H), 7.31 (t, ³*J* = 7.8 Гц, 1H), 6.99 (d, ⁴*J* = 2.7 Гц, 1H), 6.90 (d, ³*J* = 8.4 Гц, 1H), 6.85 (dd, ³*J* = 8.4 Гц, ⁴*J* = 2.7 Гц, 1H). ¹³С ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆) δ 170.0, 153.6, 151.2, 150.4, 134.9, 126.2, 124.1, 122.0, 121.6, 121.1, 120.2, 117.5, 114.0. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для [C₁₃H₁₀NO₂S₂]⁺ [M + H]⁺ 276.0147, найдено 276.0151.

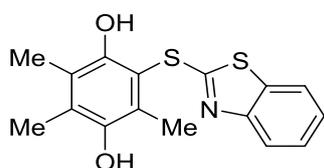
2-(Бензо[d]тиазол-2-илтио)-5-метилбензол-1,4-диол, 5b

Белый порошок. Выход 89%, 258 мг, 0.89 ммоль. Т. пл. 224 – 226 °С. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.56 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.87 (d, ³*J* = 7.7 Гц, 1H), 7.78 (d, ³*J* = 7.7 Гц, 1H), 7.42 (t, ³*J* = 7.7 Гц, 1H), 7.29 (t, ³*J* = 7.7 Гц, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 2.14 (s, 3H). ¹³С ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆) δ 171.2, 153.8, 151.3, 148.7, 134.9, 130.3, 126.2, 124.0, 121.6, 121.4, 121.0, 118.7, 110.3, 16.3. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для [C₁₄H₁₂NO₂S₂]⁺ [M + H]⁺ 290.0304, найдено 290.0297.

2-(Бензо[d]оксазол-2-илтио)-5-(трет-бутил)бензол-1,4-диол, 5c

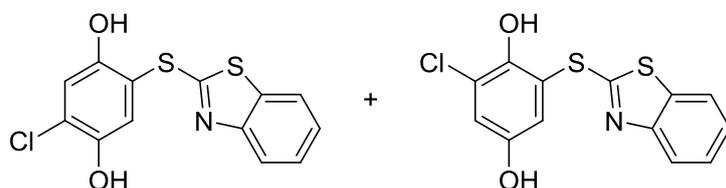
Белый порошок. Выход 88%, 292 мг, 0.88 ммоль. Т. пл. 230 – 232 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.51 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.90 (d, $^3J = 7.5$ Гц, 1H), 7.79 (d, $^3J = 7.5$ Гц, 1H), 7.42 (t, $^3J = 7.5$ Гц, 1H), 7.29 (t, $^3J = 7.5$ Гц, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 1.37 (s, 9H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 170.5, 153.7, 151.0, 148.9, 141.1, 135.0, 126.1, 124.0, 122.5, 121.6, 121.0, 115.1, 110.3, 34.6, 29.0 (3C). Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}_2]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 332.0773, найдено 332.0770.

2-(Бензо[d]тиазол-2-илтио)-3,5,6-триметилбензол-1,4-диол, 5d



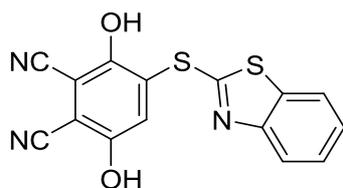
Бежевый порошок. Выход 90%, 286 мг, 0.90 ммоль. Т. пл. 164 – 166 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.50 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, $^3J = 8.4$ Гц, 1H), 7.78 (d, $^3J = 8.4$ Гц, 1H), 7.41 (t, $^3J = 8.4$ Гц, 1H), 7.28 (t, $^3J = 8.4$ Гц, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 171.0, 154.0, 150.1, 146.5, 134.8, 130.3, 127.1, 126.1, 123.8, 122.8, 121.5, 120.9, 112.5, 14.8, 13.5, 13.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}_2]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 316.0460, найдено 316.0456.

2-(Бензо[d]тиазол-2-илтио)-5-хлорбензол-1,4-диол, 5e и 2-(бензо[d]тиазол-2-илтио)-6-хлорбензол-1,4-диол, 5e' – смесь региоизомеров (~ 1 : 0.4).



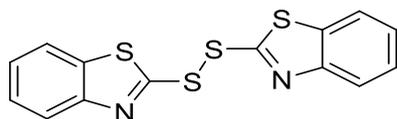
Белый порошок. Выход 85%, 263 мг, 0.85 ммоль. Т. пл. 183 – 185 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.13 (s, 1H, **5e**), 9.92 (s, 1H, **5e**), 9.68 (s, 1H, **5e'**), 9.59 (s, 1H, **5e'**), 7.97 – 7.89 (m, 1H, **5e** + **5e'**), 7.88 – 7.78 (m, 1H, **5e** + **5e'**), 7.49 – 7.39 (m, 1H, **5e** + **5e'**), 7.38 – 7.28 (m, 1H, **5e** + **5e'**), 7.20 (s, 1H, **5e**), 7.05 (s, 1H, **5e**), 7.04 (d, $^4J = 2.7$ Гц, 1H, **5e'**), 7.03 (d, $^4J = 2.7$ Гц, 1H, **5e'**). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 169.3 (**5e**), 168.4 (**5e'**), 153.6 (**5e**), 153.5 (**5e'**), 151.4 (**5e**), 150.9 (**5e'**), 146.6 (**4e'**), 146.3 (**5e**), 135.0 (**5e'**), 134.9 (**5e**), 126.4 (**5e'**), 126.3 (**5e**), 124.5 (**5e'**), 124.3 (**5e**), 124.0 (**5e'**), 123.2 (**5e**), 122.9 (**5e'**), 121.8 (**5e'**), 121.7 (**5e**), 121.4 (**5e**), 121.3 (**5e'**), 121.2 (**5e**), 119.9 (**5e**), 118.3 (**5e'**), 117.5 (**5e**), 113.4 (**5e'**). Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClNO}_2\text{S}_2]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 309.9758, найдено 309.9767.

4-(бензо[d]тиазол-2-илтио)-3,6-дигидроксифталонитрил, **5f**



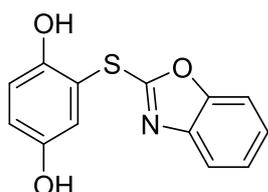
Жёлтый порошок. Выход 43%, 151 мг, 0.43 ммоль. Т. пл. 194 – 196 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.43 (s, 2H), 8.05 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.96 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.40 (s, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 172.0, 153.8, 148.7, 146.6, 134.8, 127.7, 126.3, 124.1, 122.5, 121.6, 121.2, 117.1, 116.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{15}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 326.0052, найдено 326.0060.

1,2-бис(бензо[d]тиазол-2-ил)дисульфид, **5g** [119]



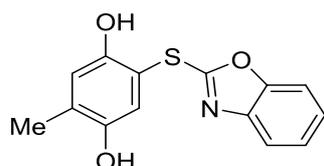
Белый порошок. Выход 16%, 53 мг, 0.16 ммоль. Т. пл. 179 – 180 °С (Лит. [119] Т. пл. = 179 – 180 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.46 (t, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.35 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 167.6, 154.3, 135.9, 126.3, 125.0, 122.4, 121.0. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{15}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 326.0052, найдено 326.0060.

2-(Бензо[d]оксазол-2-илтио)бензол-1,4-диол, 5h

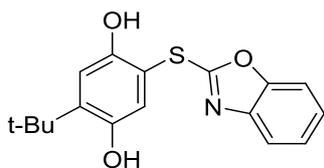


Белый порошок. Выход 86%, 224 мг, 0.86 ммоль. Т. пл. 221 – 223 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.56 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 6.96 (d, $^4J = 3.0$ Гц, 1H), 6.82 (d, $^3J = 8.5$ Гц, 1H), 6.81 (dd, $^3J = 8.5$ Гц, $^4J = 3.0$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 162.6, 151.2, 150.4, 150.1, 141.5, 124.6, 124.4, 120.9, 118.9, 118.5, 116.9, 112.0, 110.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{S}]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 260.0376, найдено 260.0375.

2-(Бензо[d]оксазол-2-илтио)-5-метилбензол-1,4-диол, 5i



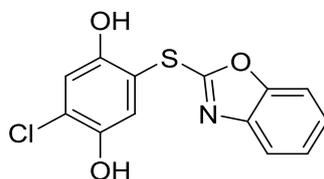
Бежевый порошок. Выход 77%, 210 мг, 0.77 ммоль. Т. пл. 203 – 205 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.45 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.12 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163.2, 151.3, 150.6, 148.3, 141.6, 128.9, 124.6, 124.3, 120.7, 118.5, 118.3, 110.3, 108.0, 16.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 274.0532, найдено 274.0537.

2-(Бензо[d]оксазол-2-илтио)-5-(трет-бутил)бензол-1,4-диол, 5j

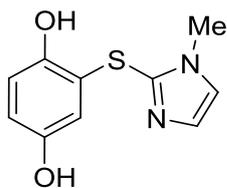
Белый порошок. Выход 90%, 284 мг, 0.90 ммоль. Т. пл. 174 – 176 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.39 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 1.35 (s, 9H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 162.9, 151.2, 150.3, 148.7, 141.5, 139.8, 124.6, 124.3, 121.7, 118.5, 114.7, 110.2, 108.0, 34.5, 29.1 (3C). Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}]^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 316.1002, найдено 316.0999.

2-(Бензо[d]оксазол-2-илтио)-3,5,6-триметилбензол-1,4-диол, 5k

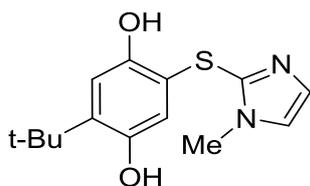
Белый порошок. Выход 65%, 196 мг, 0.65 ммоль. Т. пл. 181 – 183 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.12 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.24 – 6.55 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 160.4, 149.4, 148.5, 141.7, 135.9, 125.5, 123.4, 121.2, 119.7, 118.7, 117.6, 116.6, 116.0, 15.1, 12.8, 12.4. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}]^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 302.0845, найдено 302.0853.

2-(Бензо[d]оксазол-2-илтио)-5-хлорбензол-1,4-диол, 5l

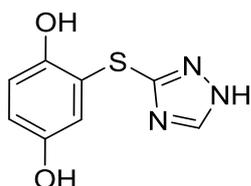
Бежевый порошок. Выход 91%, 267 мг, 0.91 ммоль. Т. пл. 232 – 234 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.02 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.38 – 7.26 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.97 (s, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 162.1, 151.2, 150.6, 146.0, 141.4, 124.7, 124.5, 122.7, 122.2, 118.6, 116.9, 111.3, 110.3. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClNO}_3\text{S}]^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 293.9986, найдено 293.9995.

2-((1-Метил-1Н-имидазол-2-илтио)бензол-1,4-диол, 5p [179]

Бежевый порошок. Выход 63%, 140 мг, 0.63 ммоль. Т. пл. 193 – 195 °С (Лит. [179] Т. пл. = 189 – 191 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.45 (br. s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.63 (d, $^3J = 8.1$ Гц, 1H), 6.43 (dd, $^3J = 8.1$ Гц, $^4J = 2.1$ Гц, 1H), 5.86 (d, $^4J = 2.1$ Гц, 1H), 3.60 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 150.5, 146.3, 136.2, 129.5, 124.9, 121.9, 116.1, 113.9, 113.5, 33.4. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 223.0536, найдено 223.0541.

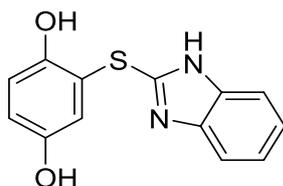
2-(трет-бутил)-5-((1-метил-1Н-имидазол-2-илтио)бензол-1,4-диол, 5q

Желтый порошок. Выход 29 %, 80 мг, 0.29 ммоль. Т. пл. 238 – 240 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.82 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 149.0, 146.9, 137.3, 136.0, 127.6, 124.9 (2C), 116.2, 114.3, 34.2, 33.9, 29.2 (3C). Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 279.1162, найдено 279.1159.

2-((1Н-1,2,4-триазол-3-илтио)бензол-1,4-диол, 5r

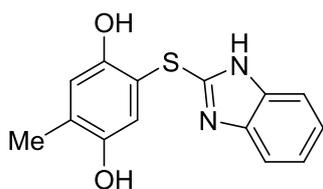
Белый порошок. Выход 55%, 115 мг, 0.55 ммоль. Т. пл. 190 – 192 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 14.31 (br. s, 1H), 9.29 (br. s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55 (br. s, 1H), 6.66 (d, $^3J = 8.6$ Гц, 1H), 6.50 (dd, $^3J = 8.6$ Гц, $^4J = 3.0$ Гц, 1H), 6.39 (d, $^4J = 3.0$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 150.2, 147.3 (2C), 146.0, 119.7, 116.1, 116.0, 114.9. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2\text{S}]^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 210.0332, найдено 210.0328.

2-((1H-Бензо[d]имидазол-2-илтио)бензол-1,4-диол, 5m [160, 179]



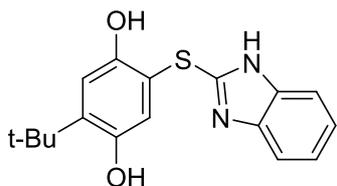
Белый порошок. Выход 65%, 168 мг, 0.65 ммоль. Т. пл. 218 – 220 °С (Лит. [179] Т. пл. = 218 – 220 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.59 (br. s, 1H), 9.51 (br. s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.76 – 7.30 (m, 2H), 7.26 – 6.96 (m, 2H), 6.75 (d, $^3J = 8.4$ Гц, 1H), 6.67 – 6.35 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 150.3 (2C), 148.5 (2C), 147.1, 122.0, 117.9 (2C), 117.4, 116.7 (2C), 116.4 (2C). Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}]^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 259.0536, найдено 259.0536.

2-((1H-Бензо[d]имидазол-2-илтио)-5-метилбензол-1,4-диол, 5n



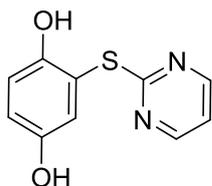
Бежевый порошок. Выход 73%, 199 мг, 0.73 ммоль. Т. пл. 169 – 171 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.19 (br. s, 3H), 7.72 – 7.57 (m, 2H), 7.49 – 7.35 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.14 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 150.7, 150.5, 148.8, 133.1, 130.1, 125.0 (2C), 120.1, 118.8, 113.4 (2C), 106.1, 39.5, 16.3. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}]^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 273.0692, найдено 273.0699.

2-((1H-Бензо[d]имидазол-2-илтио)-5-(трет-бутил)бензол-1,4-диол, 5o



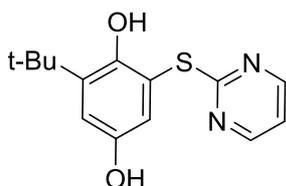
Бежевый порошок. Выход 77%, 242 мг, 0.77 ммоль. Т. пл. 134 – 136 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.28 (s, 1H), 7.77 – 7.61 (m, 2H), 7.52 – 7.39 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 1.35 (s, 9H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 150.2 (2C), 149.2, 140.9, 132.5 (2C), 125.4 (2C), 121.0, 115.1, 113.4 (2C), 106.2, 34.7, 29.0 (3C). Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}]^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 315.1162, найдено 315.1162.

2-(Пиридин-2-илтио)бензол-1,4-диол, 5u [179, 186, 188]



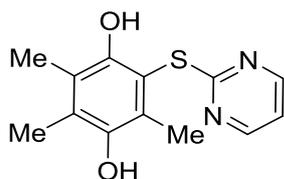
Желтоватый порошок. Выход 98%, 216 мг, 0.98 ммоль. Т. пл. 200 – 202 °С (Лит. [179] Т. пл. = 202 – 204 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.10 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.54 (d, $^3J = 4.8$ Гц, 2H), 7.17 (t, $^3J = 4.8$ Гц, 1H), 6.84 (d, $^4J = 2.8$ Гц, 1H), 6.76 (d, $^3J = 8.4$ Гц, 1H), 6.70 (dd, $^3J = 8.4$ Гц, $^4J = 2.8$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 171.4, 157.8 (2C), 151.2, 149.8, 122.5, 118.3, 117.5, 116.7, 114.6. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{S}]^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 221.0379, найдено 221.0388.

2-(Трет-бутил)-6-(пиримидин-2-илтио)бензол-1,4-диол, 5v



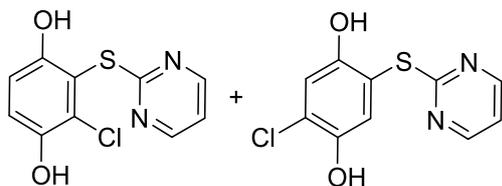
Белый порошок. Выход 81%, 224 мг, 0.81 ммоль, Т. пл. 211 – 213 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.88 (s, 1H), 8.58 (d, $^3J = 4.8$ Гц, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.21 (t, $^3J = 4.8$ Гц, 1H), 6.78 (d, $^4J = 2.9$ Гц, 1H), 6.73 (d, $^4J = 2.9$ Гц, 1H), 1.34 (s, 9H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 171.2, 158.0 (2C), 149.6, 149.4, 138.5, 119.7, 117.7, 116.8, 116.1, 34.8, 29.4 (3C). Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 277.1005, найдено 277.1001.

2,3,5-триметил-6-(пиримидин-2-илтио)бензол-1,4-диол, 5w



Желтоватый порошок. Выход 36%, 94 мг, 0.36 ммоль. Т. пл. 212 – 214 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.53 (d, $^3J = 4.8$ Гц, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.17 (t, $^3J = 4.8$ Гц, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 171.1, 157.8 (2C), 149.9, 145.9, 128.4, 127.3, 121.5, 117.5, 112.3, 15.0, 13.3, 13.1. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 263.0849, найдено 263.0847.

2-Хлоро-3-(пиримидин-2-илтио)бензол-1,4-диол, 5x и 2-хлор-5-(пиримидин-2-илтио)бензол-1,4-диол, 5x' – смесь региоизомеров (~ 0.2 : 1)



Желтоватый порошок. Выход 62%, 158 мг, 0.62 ммоль. Т. пл. 199 – 201 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.61 (s, 1H, **5x'**), 9.57 (s, 1H, **5x'**), 9.42 (s, 1H, **5x**), 9.03 (s, 1H, **5x**), 8.58 (d, $^3J = 4.8$ Гц, 2H, **5x**), 8.55 (d, $^3J = 4.8$ Гц, 2H, **5x'**), 7.21 (t, $^3J = 4.8$ Гц, 1H, **5x**), 7.19 (t, $^3J = 4.8$ Гц, 1H, **5x'**), 7.06 (s, 1H, **5x'**), 6.92, 6.91 (об. d, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, **5x**, s, 1H, **5x'**, и d, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, **5x**). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 170.9 (**5x'**), 170.6 (**5x**), 158.0 (2C, **5x**), 157.9 (2C, **5x'**), 151.5 (**5x'**), 150.2 (**5x**), 146.9 (**5x**), 145.7 (**5x'**), 123.8 (**5x'**), 122.0 (**5x'**), 121.9 (**5x**), 121.8 (**5x**), 118.5 (**5x**), 118.2 (**5x**), 117.8 (**5x**), 117.6 (**5x'**), 116.7 (**5x'**), 113.9 (**5x'**). Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}]^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 254.9990, найдено 255.0000.

2-((9Н-Пурин-6-илтио)бензол-1,4-диол, **5y**



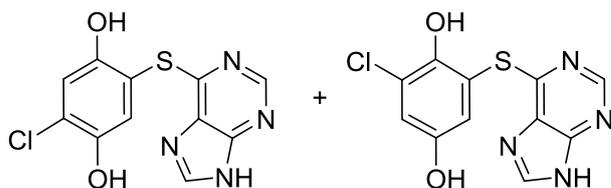
Желтый порошок. Выход 99%, 258 мг, 0.99 ммоль. Т. пл. 240 – 242 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.40 (br. s), 9.19 (br. s, 1H), 8.97 (br. s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 6.88 (d, $^3J = 2.7$ Гц, 1H), 6.79 (d, $^3J = 8.6$ Гц, 1H), 6.78 (dd, $^3J = 8.6$ Гц, $^4J = 2.7$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 157.9, 151.5 151.4 (2C), 149.9, 143.5 (2C), 122.8, 118.5, 116.7, 112.6. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_2\text{S}]^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 261.0441, найдено 261.0444.

2-((9Н-Пурин-6-илтио)-5-метилбензол-1,4-диол, **5z**



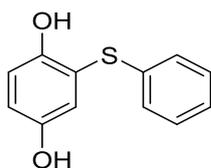
Бежевый порошок. Выход 48%, 132 мг, 0.48 ммоль. Т. пл. 229 – 231 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.49 (br. s, 1H), 9.06 (br. s, 1H), 8.51, 8.47 (merged s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 2.12 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 159.2, 151.6 (2C), 149.5, 148.1, 143.0, 129.9, 128.1, 122.3, 118.1, 108.7, 16.3. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) calc. for $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}]^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 275.0597, найдено 275.0605.

2-((9H-Пурин-6-илтио)-5-хлорбензол-1,4-диол, **5ab и 2-((9H-пурин-6-илтио)-6-хлорбензол-1,4-диол, **5ab'**** – смесь региостереомеров (~0.3 : 1).

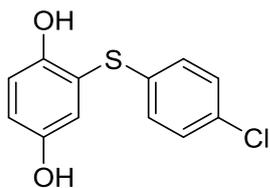


Белый порошок. Выход 70%, 206 мг, 0.70 ммоль. Т. пл. 194 – 196 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.56 (br. s, 1H, **5ab** + **5ab'**), 9.65, 9.47, 9.30, 9.20 (merged br. s, 2H, **5ab** + **5ab'**), 8.57 (s, 1H, **5ab'**), 8.54 (s, 1H, **5ab**), 8.50 (s, 1H, **5ab'**), 8.47 (s, 1H, **5ab**), 7.08 (s, 1H, **5ab**), 6.94 (merged d, $^4J = 3.0$ Гц, 1H, **5ab'** и s, 1H, **5ab**), 6.91 (d, $^4J = 3.0$ Гц, 1H, **5ab'**). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 151.6 (2C, **5ab'**), 150.31 (2C, **5ab**), 150.32 (2C, **5ab'**), 147.1 (**5ab'**), 145.8 (**5ab'**), 122.2 (2C, **5ab**), 122.1 (2C, **5ab'**), 118.6 (**5ab'**), 116.7 (2C, **5ab**), 116.6 9 (2C, **5ab'**). 4 сигнала, соответствующие 5 атомам углерода минорного изомера (**5ab**), не были обнаружены из-за их низкой интенсивности. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 295.0051, найдено 295.0060.

2-(фенилтио)бензол-1,4-диол, **5ac [189]**



Желтое масло. Выход 38%, 83 мг, 0.38 ммоль. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.15 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.43 – 7.16 (m, 5H), 6.72 (d, $^3J = 8.6$ Гц, 1H), 6.59 (d, $^3J = 8.6$ Гц, 1H), 6.48 (s, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 150.3, 148.8, 135.2, 129.9 (2C), 129.3 (2C), 126.6, 120.0, 118.3, 116.3, 115.9. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{S}]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 218.0396, найдено 218.0402.

2-((4-хлорфенил)тио)бензол-1,4-диол, 5ad [189]

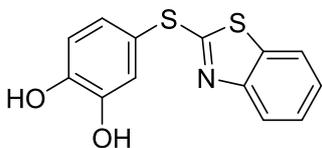
Белый порошок. Выход 53%, 134 мг, 0.53 ммоль. Т. пл. 120 – 121 °С (Лит. [189] Т. пл. = 119.5 – 120 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.23 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.37 (d, $^3J = 8.3$ Гц, 2H), 7.21 (d, $^3J = 8.3$ Гц, 2H), 6.75 (d, $^3J = 8.9$ Гц, 1H), 6.64 (d, $^3J = 8.9$ Гц, 1H), 6.54 (s, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 150.3, 149.2, 134.8, 131.0, 130.8 (2C), 129.1 (2C), 118.9, 118.8, 116.6, 116.5. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClO}_2\text{S}]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 253.0085, найдено 253.0088.

3.2.2. Экспериментальная часть к главе 2.2.2

Эксперименты проводились в термостатируемой (20 ± 1 °С) неразделенной ячейке ($V = 70$ мл) с использованием Pt электродов ($S_{\text{анода}} = 16.5$ cm^2 , $S_{\text{катода}} = 3.5$ cm^2) и насыщенного каломельного электрода сравнения. В ячейку помещался 0.1 М раствор NaClO_4 в MeOH (60 мл) с раствором исходного арена **1b**, **1ad**, **1ae** (1 ммоль, 0.110 – 0.166 г) и 50% HClO_4 (2.0 экв., 0.3 мл). Электролиз проводили при постоянном анодном потенциале равном потенциалам окисления исходных **1b**, **1ad**, **1ae** ($E_{\text{анод}} = E_{\text{p}}^{\text{ox}}$ **1b**, **1ad**, **1ae** = 1.09—1.30 В) (по насыщенному каломельному электроду) при перемешивании. Раствор тиола **4a** (1 ммоль, 0.167 г) в 10 мл 0.1 М раствора NaClO_4 в MeOH по каплям добавляли к реакционной смеси в течение электролиза. Количество пропущенного электричества (Q) составило 252 Кл. Поверхность анода периодически реактивировали промыванием ацетоном, водой и прокаливанием в пламени горелки. Раствор перемешивали дополнительно в течение 3 ч, затем реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе до ~ 3 — 5 мл и остаток выливали в воду (75мл). Полученный осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Продукты **6a-d** были выделены в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

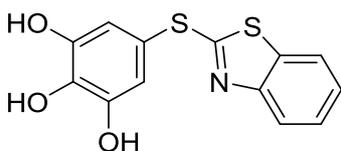
используя смесь ПЭ : ЭА (от 2 : 1 до 1 : 1) в качестве элюента.

4-(бензо[d]тиазол-2-илтио)бензол-1,2-диол, **6a** [119]



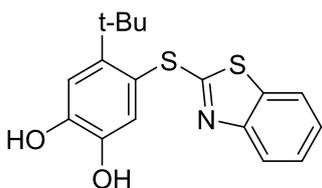
Белый порошок. Выход 58 %, 160 мг, 0.58 ммоль. Т. пл. 198 – 200 °С (Лит. [119] Т. пл. = 198 – 200 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.64 (d, $J = 51.3$ Гц, 2H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.30 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.17 – 7.02 (m, 2H), 6.92 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 172.0, 153.8, 148.7, 146.6, 134.8, 127.7, 126.3, 124.1, 122.5, 121.6, 121.2, 117.1, 116.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}_2]^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 276.0147, найдено 276.0155.

5-(бензо[d]тиазол-2-илтио)бензол-1,2,3-триол, **6b** [119]



Белый порошок. Выход 62 %, 180 мг, 0.62 ммоль. Т. пл. 167 – 169 °С (Лит. [119] Т. пл. = 165 – 167 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.45 (s, 2H), 8.87 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.42 (t, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.30 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.69 (s, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 171.99, 153.71, 147.11, 136.51, 134.83, 126.28, 124.17, 121.65, 121.16, 115.84, 114.42 (2C). Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}_2]^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 292.0097, найдено 292.0087

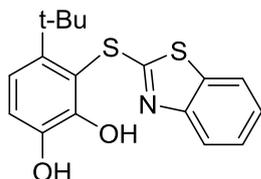
4-(Бензо[d]тиазол-2-илтио)-5-(трет-бутил)бензол-1,2-диол, **6c** [119]



Белый порошок. Выход 43 %, 142 мг, 0.43 ммоль. Т. пл. 173 – 174 °С (Лит. [119] Т. пл. = 172 – 174 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.59 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H),

7.29 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 1.38 (s, 9H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6) δ 172.7, 153.4, 147.5, 144.3, 143.8, 134.4, 127.0, 125.9, 123.7, 121.3, 120.8, 115.3, 114.8, 35.3, 30.6. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}_2]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 332.0773, найдено 332.0777.

4-(бензо[d]тиазол-2-илтио)-3-(трет-бутил)бензол-1,2-диол, 6d



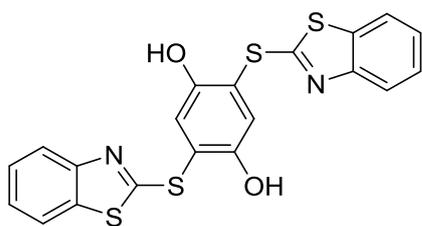
Белый порошок. Выход 17 %, 56 мг, 0.17 ммоль. Т. пл. 178 – 180 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9.59 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.29 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 1.38 (s, 9H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6) δ 170.66, 153.67, 145.85, 145.17, 142.58, 134.87, 126.10, 123.97, 123.09, 121.51, 120.99, 115.96, 113.82, 33.80, 31.14. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}_2]^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 332.0773, найдено 332.0777.

3.2.3. Экспериментальная часть к главе 2.2.3

Стадия 1. Анодный отсек содержал 0.1 М раствор NaClO_4 в MeCN (60 мл) с растворенным тиофенолом **5a** (1 ммоль, 0.110–0.166 г), а катодный отсек содержал 0.5 М раствор NaClO_4 в MeCN (10 мл). Электролиз вели при потенциале анода равном потенциалу окисления исходного тиофенола **5a** ($E_{\text{анод}} = E_{\text{p}}^{\text{ox}} \mathbf{5a} = 1.45 \text{ В}$) (по насыщенному каломельному электроду) при перемешивании с использованием платиновых электродов (анод = 16.5 см^2 , катод = 3.5 см^2) и 5-слойной диафрагмы из кальки. Количество пропущенного электричества (Q) составило 193 Кл.

Стадия 2. После электролиза при постоянном потенциале (Стадия 1) в анодный отсек добавили тиол **4a** (1 ммоль, 0.101 — 0.167 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов, а затем смесь концентрировали на роторном испарителе (до ~3 — 5 мл). Концентрат выливали в воду (75 мл) и полученный осадок отфильтровывали, сушили на воздухе и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ : ЭА от 10 : 1 до 1 : 1 в качестве элюента), получив чистый целевой продукт **7a** с выходом 71 % (0.312 г., 0.71 ммоль).

2,5-бис(бензо[d]тиазол-2-илтио)бензол-1,4-диол, **7a**



Белый порошок. Выход 71%, 312 мг, 0.71 ммоль. Т. пл. 193 – 195 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.94 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.85 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.49 – 7.34 (m, 4H), 7.33 (s, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 168.8, 153.8, 151.4, 135.4, 126.7, 126.6, 124.7, 122.1, 121.6, 118.5. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) посчитано для $[\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_4]^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 440.9854, найдено 440.9847.

3.3. Данные рентгеноструктурного анализа для **2a** и **2d**

Данные о дифракции рентгеновских лучей были получены при температуре 100 К на дифрактометре Rigaku Synergy S, оснащённом детектором HyPix600HE (каппа-геометрия, метод ω -сканирования без затвора), с использованием монохроматизированного Cu K_{α} -излучения. Данные об интенсивности были интегрированы и скорректированы с учетом поглощения и затухания с помощью программы CrysAlisPro. Структура была рассчитана прямыми методами с использованием SHELXT [190] и уточнена на F^2 с использованием SHELXL-2018 [191] в программе OLEX2 [192]. Все атомы, кроме водорода, были уточнены с использованием индивидуальных параметров анизотропного смещения. Расположение атома водорода (H1) было найдено по карте разности электронной плотности; этот атом водорода был уточнен с использованием индивидуальных параметров изотропного смещения. Все остальные атомы водорода были размещены в идеальных рассчитанных положениях и уточнены как наездные атомы с использованием относительных параметров изотропного смещения.

Кристаллографические данные для **2a** и **2d** приведены в Таблице 11. Молекулярные структуры показаны на Рисунке 6. CCDC **2376793** и CCDC **2376794** содержит дополнительные кристаллографические данные для **2a** и **2d**. Эти данные можно получить бесплатно в Кембриджском центре кристаллографических данных по адресу <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures>.

Таблица 11. Кристаллографические данные соединений **2a** и **2d**.

	2a	2d
Номер в базе CCDC	2376793	2376794
Химическая формула	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃ S	C ₁₁ H ₁₃ NOS
Молекулярный вес	225.26	207.28
Длина волны, Å	1.54184	1.54184

Кристаллическая структура	орторомбическая	моноклинная
a, Å	14.06741(11)	8.79930(10)
b, Å	4.59128(4)	15.57550(10)
c, Å	15.98008(13)	8.36140(10)
a, °	90	90
b, °	90	110.5850(10)
g, °	90	90
Объем, Å ³	1032.113(14)	1072.79(2)
Плотность (расч.), г/см ³	1.450	1.283
Z	4	4
F(000)	472	440
Пространственная группа	Pna2 ₁	P 2 ₁ /c
μ, мм ⁻¹	2.698	2.403
Кристаллические размеры, мм	0.5 × 0.11 × 0.08	0.41 × 0.23 × 0.08
θ диапазон для сбора данных, °	5.537 – 79.959	5.370 – 80.025
Количество собранных отражений	16783	15854
Количество независимых отражений	2237	2325
R _(int)	0.0502	0.0395
Отражения	2226	2266
GOF	1.066	1.034
T _{min} /T _{max}	0.28773/1.00000	0.60939/1.00000
Коэффициент экстинкции	0.0024(5)	0.0072(6)
R ₁ (I>σ(I))	0.0260	0.0314

wR_2 ($I > \sigma(I)$)	0.0714	0.0822
R_1 (все данные)	0.0261	0.0321
wR_2 (все данные)	0.0717	0.0831
Остаточная электронная плотность, ρ_{\min}/ρ_{\max} , $e \cdot \text{\AA}^{-3}$	-0.209/0.296	-0.304/0.357

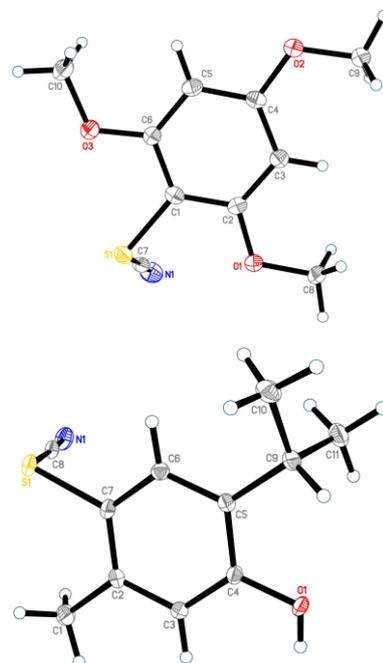
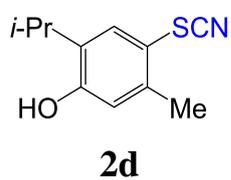
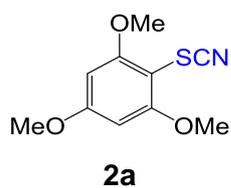


Рисунок 6. Молекулярные структуры **2a** и **2d**.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

[P₄-VP] – поли (4-винилпиридин)

ЭКП (CPE) – электролиз с контролируемым потенциалом

ГС (СУ) – стеклоуглерод

HFIP – 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол

HRMS – масс-спектрометрия высокого разрешения

in situ – непосредственно в реакционной смеси

MeCN – ацетонитрил

MMP-12 – металлоэластаза макрофагов

mpg-CN – мезопористый графитовый нитрид углерода

PDAIS – Поли[4- (диацетоксиодо) стирол]

Phen – фенил, C₆H₅

PFA – бис(трифторацетокси)иодбензол

НКЭ (SCE) – насыщенный каломельных электрод

TBABF₄ – тетрафторборат тетрабутиламмония, Bu₄NBF₄

TMSNC – триметилсилилцианид

TMSNCS – триметилсилилизотиоцианат

DMCO (DMSO) – диметилсульфоксид

MeOH – метанол

EtOH – этанол

ПЭ – петролейный эфир

ТСХ – тонкослойной хроматография

УФ – ультрафиолет

ЦВА – циклическая вольтамперометрия

ЭА – этилацетат

ЯМР (NMR) – спектроскопия ядерного магнитного резонанса

J - константа спин-спинового взаимодействия

ИЭР-МС (ESI) – масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением

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 ZnCl₂ как доступного катализатора. Установлено, что процесс протекает через анодное окисление тиоцианат-иона ($E_{\text{анода}} = 0.7 \text{ В}$) с образованием дитиодана, (SCN)₂, либо через окисление иона [Zn(SCN)₄]²⁻ ($E_{\text{анода}} = 1.20 \text{ В}$), что приводит к образованию более реакционноспособного комплекса (SCN)₂-ZnCl₂. В итоге, в оптимальных условиях (разделенная ячейка, Pt электроды, фоновый электролит 0.1M NaClO₄ в MeCN, NaSCN (4 ммоль), арен (1 ммоль)) с высоким выходом (92 – 93%) образуется или *моно*-тиоцианат (без добавления 1 ммоль ZnCl₂, метод А), или *бис*-тиоцианат (при добавлении 1 ммоль ZnCl₂, 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 ($E_{\text{p}}^{\text{ox}} < \sim 1.15 \text{ В}$), только методом Б ($E_{\text{p}}^{\text{ox}} \sim 1.50 - 1.85 \text{ В}$), либо как методом А, так и Б ($E_{\text{p}}^{\text{ox}} \sim 1.15 - 1.50 \text{ В}$). 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 0.1M 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Berne S., Podobnik B., Zupanec N., Novak M., Kraševac N., Turk S., Korošec B., Lah L., Šuligoj E., Stojan J., Gobec S., Komel R. Virtual Screening Yields Inhibitors of Novel Antifungal Drug Target, Benzoate 4-Monooxygenase // *Journal of Chemical Information and Modeling*. – 2012. – Т. 52, № 11. – С. 3053-3063.
2. Catalano A., Carocci A., Defrenza I., Muraglia M., Carrieri A., Van Bambeke F., Rosato A., Corbo F., Franchini C. 2-Aminobenzothiazole derivatives: Search for new antifungal agents // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – Т. 64. – С. 357-364.
3. Wykoff D. E., Altmann S. A. Ovicidal activity of certain compounds on the embryonated eggs of *Ascaris lumbricoides* //. – 1956.
4. Fiedler H. Darstellung von Hydroxy-2-oxo- bzw. -2-thion-1.3-benzoxathiolen // *Chemische Berichte*. – 1962. – Т. 95, № 7. – С. 1771-1785.
5. Fiedler H., Weuffen w. J. P. Herstellung einiger 1.3-benzoxathiole und untersuchung ihrer bakteriostatischen und fungistatischen eigenschaften //. – 1966. – Т. 21, № 12. – С. 765-&.
6. Shadyro O., Timoshchuk V., Polozov G., Povalishev V., Andreeva O., Zhelobkovich V. J. P. C. J. Synthesis and antiviral activity of spatially-screened phenols: 1, 3-Benzoxathiolan-2-one derivatives //. – 1999. – Т. 33. – С. 366-369.
7. Povalishev V. N., Polozov G. I., Shadyro O. I. Effects of α -tocopherol and related compounds on reactions involving various organic radicals // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2006. – Т. 16, № 5. – С. 1236-1239.
8. Charcot J. J. A. P. N. P. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lesions de la substance grise et des faisceaux anterolateraux de la moelle epiniere //. – 1869. – Т. 2. – С. 354,629,744.
9. Domino E. F., Unna K. R., Kerwin J. J. J. o. P., Therapeutics E. Pharmacological properties of Benzazoles I. Relationship between structure and paralyzing action //. – 1952. – Т. 105, № 4. – С. 486-497.

10. Cheah B., Vucic S., Krishnan A., Kiernan M. J. C. m. c. Riluzole, neuroprotection and amyotrophic lateral sclerosis // – 2010. – T. 17, № 18. – C. 1942-1959.
11. Rothstein J. D., Tsai G., Kuncel R. W., Clawson L., Cornblath D. R., Drachman D. B., Pestronk A., Stauch B. L., Coyle J. T. Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis // *Annals of Neurology*. – 1990. – T. 28, № 1. – C. 18-25.
12. Yu J. Q., Matsui Y. J. J. o. C. E. Phytotoxic substances in root exudates of cucumber (*Cucumis sativus* L.) // – 1994. – T. 20. – C. 21-31.
13. S. Lv W. X., S. He. // – 2019. Patent WO2019149091.
14. Wei Z.-L., Kozikowski A. P. A Short and Efficient Synthesis of the Pharmacological Research Tool GW501516 for the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor δ // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2003. – T. 68, № 23. – C. 9116-9118.
15. X.-m. Cheng N. O. E., G. F. Filzen, A. G. Geyer, C. Lee, B. K. Trivedi. // – 2003. № WO2003074050.
16. Q. Ling Z. J., Y. Bi. // – 2017. – C. CN107033044.
17. X. Zhang X. L., H. Yang, S. Lu, H. Zhu, X. Zhang, Q. Zhao, Z. Li. CN101108831 // – 2008.
18. W. Yang K.-W. C., S. Liu, C.-H. Tsai. // WO2019222154. – 2019.
19. Maham M., Khalaj M. Synthesis of Thiotetrazoles and Arylamino-tetrazoles Using Rutile TiO₂ nanoparticles as a heterogeneous and reusable catalyst // *Journal of Chemical Research*. – 2014. – T. 38, № 8. – C. 502-506.
20. Riemschneider R., Wojahn F., Orlick G. Thiocarbamates. III.1 Aryl Thiocarbamates from Aryl Thiocyanates // *Journal of the American Chemical Society*. – 1951. – T. 73, № 12. – C. 5905-5907.
21. Prabhu K. R., Ramesha A. R., Chandrasekaran S. Reductive dimerization of organic thiocyanates to disulfides mediated by tetrathiomolybdate // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1995. – T. 60, № 22. – C. 7142-7143.

22. Billard T., Large S., Langlois B. R. Preparation of trifluoromethyl sulfides or selenides from trifluoromethyl trimethylsilane and thiocyanates or selenocyanates // *Tetrahedron Letters*. – 1997. – T. 38, № 1. – C. 65-68.
23. Exner B., Bayarmagnai B., Jia F., Goossen L. J. Iron-Catalyzed Decarboxylation of Trifluoroacetate and Its Application to the Synthesis of Trifluoromethyl Thioethers // *Chemistry – A European Journal*. – 2015. – T. 21, № 48. – C. 17220-17223.
24. Jansa P., Čechová L., Dračínský M., Janeba Z. A conversion of aromatic thiocyanates into sulfothioates: new synthetic route to aromatic Bunte salts // *RSC Advances*. – 2013. – T. 3, № 8. – C. 2650-2654.
25. Frei R., Courant T., Wodrich M. D., Waser J. General and Practical Formation of Thiocyanates from Thiols // *Chemistry – A European Journal*. – 2015. – T. 21, № 6. – C. 2662-2668.
26. Guo W., Tan W., Zhao M., Zheng L., Tao K., Chen D., Fan X. Direct Photocatalytic S–H Bond Cyanation with Green “CN” Source // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – T. 83, № 12. – C. 6580-6588.
27. Zhu D., Chang D., Shi L. Transition-metal-free cross-coupling of thioethers with aryl(cyano)iodonium triflates: a facile and efficient method for the one-pot synthesis of thiocyanates // *Chemical Communications*. – 2015. – T. 51, № 33. – C. 7180-7183.
28. Castanheiro T., Gulea M., Donnard M., Suffert J. Practical Access to Aromatic Thiocyanates by CuCN-Mediated Direct Aerobic Oxidative Cyanation of Thiophenols and Diaryl Disulfides // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – T. 2014, № 35. – C. 7814-7817.
29. Teng F., Yu J.-T., Yang H., Jiang Y., Cheng J. Copper-catalyzed cyanation of disulfides by azobisisobutyronitrile leading to thiocyanates // *Chemical Communications*. – 2014. – T. 50, № 81. – C. 12139-12141.
30. Yamaguchi K., Sakagami K., Miyamoto Y., Jin X., Mizuno N. Oxidative nucleophilic strategy for synthesis of thiocyanates and trifluoromethyl sulfides from thiols // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2014. – T. 12, № 45. – C. 9200-9206.

31. Yang Z., Wang Y., Hu L., Yu J., Li A., Li L., Yang T., Zhou C. Electrochemically Induced Thiocyanation of Enaminones: Synthesis of Functionalized Alkenes and Chromones // *Synthesis*. – 2020. – T. 52, № 05. – C. 711-718.
32. Meng F., Zhang H., He H., Xu N., Fang Q., Guo K., Cao S., Shi Y., Zhu Y. Copper-Catalyzed Domino Cyclization/Thiocyanation of Unactivated Olefins: Access to SCN-Containing Pyrazolines // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2020. – T. 362, № 1. – C. 248-254.
33. Mao X., Ni J., Xu B., Ding C. K₂S₂O₈-promoted direct thiocyanation of pyrazolin-5-ones with ammonium thiocyanate at room temperature // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2020. – T. 7, № 2. – C. 350-354.
34. Kittikool T., Yotphan S. Metal-Free Direct C–H Thiolation and Thiocyanation of Pyrazolones // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – T. 2020, № 8. – C. 961-970.
35. Dyga M., Hayrapetyan D., Rit R. K., Gooßen L. J. Electrochemical ipso-Thiocyanation of Arylboron Compounds // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2019. – T. 361, № 15. – C. 3548-3553.
36. Bao X., Wang Q., Zhu J. Dual Photoredox/Copper Catalysis for the Remote C(sp³)–H Functionalization of Alcohols and Alkyl Halides by N-Alkoxyridinium Salts // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2019. – T. 58, № 7. – C. 2139-2143.
37. Kokorekin V. A., Yaubasarova R. R., Neverov S. V., Petrosyan V. A. Electrooxidative C–H Functionalization of Heteroarenes. Thiocyanation of Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – T. 2019, № 26. – C. 4233-4238.
38. Li M., Song W., Dong K., Zheng Y. One-pot synthesis of alkynylthiocyanates by phase-transfer reagent // *Tetrahedron Letters*. – 2020. – T. 61, № 7. – C. 151503.
39. Zeng X., Chen B., Lu Z., Hammond G. B., Xu B. Homogeneous and Nanoparticle Gold-Catalyzed Hydrothiocyanation of Haloalkynes // *Organic Letters*. – 2019. – T. 21, № 8. – C. 2772-2776.

40. Yang Z., Hu L., Cao T., An L., Li L., Yang T., Zhou C. PIDA-mediated α -C–H functionalization of enaminones: the synthesis of thiocyano enaminones and chromones in water // *New Journal of Chemistry*. – 2019. – T. 43, № 42. – C. 16441-16444.
41. Dey A., Hajra A. Potassium Persulfate-Mediated Thiocyanation of 2H-Indazole under Iron-Catalysis // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2019. – T. 361, № 4. – C. 842-849.
42. Rathore V., Kumar S. Visible-light-induced metal and reagent-free oxidative coupling of sp² C–H bonds with organo-dichalcogenides: synthesis of 3-organochalcogenyl indoles // *Green Chemistry*. – 2019. – T. 21, № 10. – C. 2670-2676.
43. Gullapalli K., Vijaykumar S. Photo-sensitized oxy-thiocyanation of terminal alkynes/1,3-aryldienes and their one-pot conversion to 2-hydroxy 4-substituted aryl thiazoles // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2019. – T. 17, № 8. – C. 2232-2241.
44. Chauhan P., Ritu, Preeti, Kumar S., Jain N. Metal-Free and Visible-Light-Promoted C-3 Thiocyanation of 2-Arylquinolin-4-ones // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – T. 2019, № 27. – C. 4334-4340.
45. Gao Y., Liu Y., Wan J.-P. Visible Light-Induced Thiocyanation of Enaminone C–H Bond to Access Polyfunctionalized Alkenes and Thiocyano Chromones // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – T. 84, № 4. – C. 2243-2251.
46. Ghosh I., Khamrai J., Savateev A., Shlapakov N., Antonietti M., König B. Organic semiconductor photocatalyst can bifunctionalize arenes and heteroarenes // *Science*. – 2019. – T. 365, № 6451. – C. 360-366.
47. Samanta S., Chatterjee R., Santra S., Hajra A., Khalymbadzha I. A., Zyryanov G. V., Majee A. Mild, Efficient, and Metal-Free Radical 1,2-Dithiocyanation of Alkynes and Alkenes at Room Temperature // *ACS Omega*. – 2018. – T. 3, № 10. – C. 13081-13088.

48. Zeng X., Chen L. Iodine-mediated regio- and stereoselective iodothiocyation of alkynes in aqueous ethanol // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2018. – T. 16, № 41. – C. 7557-7560.
49. Chen Y., Wang S., Jiang Q., Cheng C., Xiao X., Zhu G. Palladium-Catalyzed Site-Selective sp³ C–H Bond Thiocyanation of 2-Aminofurans // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – T. 83, № 2. – C. 716-722.
50. Khaikate O., Meesin J., Pohmakotr M., Reutrakul V., Leowanawat P., Soorukram D., Kuhakarn C. Sulfinates and thiocyanates triggered 6-endo cyclization of o-alkynylisocyanobenzenes // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2018. – T. 16, № 44. – C. 8553-8558.
51. Feng C., Peng Y., Ding G., Li X., Cui C., Yan Y. Catalyst and additive-free regioselective oxidative C–H thio/selenocyanation of arenes and heteroarenes with elemental sulfur/selenium and TMSCN // *Chemical Communications*. – 2018. – T. 54, № 95. – C. 13367-13370.
52. Yuan P.-F., Zhang Q.-B., Jin X.-L., Lei W.-L., Wu L.-Z., Liu Q. Visible-light-promoted aerobic metal-free aminothiocyation of activated ketones // *Green Chemistry*. – 2018. – T. 20, № 24. – C. 5464-5468.
53. Jiang H., Yu W., Tang X., Li J., Wu W. Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Regioselective Thiocyanation of Aromatics and Heteroaromatics // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – T. 82, № 18. – C. 9312-9320.
54. Mitra S., Ghosh M., Mishra S., Hajra A. Metal-Free Thiocyanation of Imidazoheterocycles through Visible Light Photoredox Catalysis // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – T. 80, № 16. – C. 8275-8281.
55. Kokorekin V. A., Sigacheva V. L., Petrosyan V. A. New data on heteroarene thiocyanation by anodic oxidation of NH₄SCN. The processes of electroinduced nucleophilic aromatic substitution of hydrogen // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – T. 55, № 31. – C. 4306-4309.
56. Feng Y., Hussain M. I., Zhang X., Shi J., Hu W., Xiong Y. Aerobic intramolecular aminothiocyation of unactivated alkenes promoted by in situ generated iodine thiocyanate // *Tetrahedron*. – 2018. – T. 74, № 21. – C. 2669-2676.

57. Chen Q., Lei Y., Wang Y., Wang C., Wang Y., Xu Z., Wang H., Wang R. Direct thiocyanation of ketene dithioacetals under transition-metal-free conditions // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2017. – T. 4, № 3. – C. 369-372.
58. Pan X.-Q., Lei M.-Y., Zou J.-P., Zhang W. Mn(OAc)₃-promoted regioselective free radical thiocyanation of indoles and anilines // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – T. 50, № 3. – C. 347-349.
59. Wang Z., Wang L., Chen Q., He M.-y. Rapid and efficient thiocyanation of phenols, indoles, and anilines in 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol under ultrasound irradiation // *Synthetic Communications*. – 2018. – T. 48, № 1. – C. 76-84.
60. Wang C., Wang Z., Wang L., Chen Q., He M. Catalytic Thiourea Promoted Electrophilic Thiocyanation of Indoles and Aromatic Amines with NCS/NH₄SCN // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2016. – T. 34, № 11. – C. 1081-1085.
61. Khosravi K., Naserifar S. 1,1,2,2-Tetrahydroperoxy-1,2-Diphenylethane: An efficient and high oxygen content oxidant in various oxidative reactions // *Tetrahedron*. – 2018. – T. 74, № 45. – C. 6584-6592.
62. Sajjadifar S., Mansouri G., Nikseresht A., Kakaei Azani F. Novel Brønsted acidic ionic liquids catalyzed one-pot reaction of highly green regioselective thiocyanation of N-containing aromatic and heteroaromatic compounds at room temperature // *Journal of Sulfur Chemistry*. – 2018. – T. 39, № 3. – C. 294-307.
63. Muniraj N., Dhineshkumar J., Prabhu K. R. N-Iodosuccinimide Catalyzed Oxidative Selenocyanation and Thiocyanation of Electron Rich Arenes // *ChemistrySelect*. – 2016. – T. 1, № 5. – C. 1033-1038.
64. Sajjadifar S., Louie O. Regioselective Thiocyanation of Aromatic and Heteroaromatic Compounds by Using Boron Sulfonic Acid as a New, Efficient, and Cheap Catalyst in Water // *Journal of Chemistry*. – 2013. – T. 2013. – C. 674946.
65. Sajjadifar S., Hosseinzadeh H., Ahmadaghaee S., Rezaee Nezhad E., Karimian S. 1-Methyl-3-(2-(Sulfooxy)Ethyl)-1H-Imidazol-3-Ium Thiocyanate as A Novel, Green, and Efficient Brønsted Acidic Ionic Liquid-Promoted Regioselective Thiocyanation of Aromatic and Heteroaromatic Compounds at Room Temperature

- // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2014. – T. 189, № 3. – C. 333-342.
66. Grant M. S., Snyder H. R. Thiocyanation of Indole. Some Reactions of 3-Thiocyanoindeole // Journal of the American Chemical Society. – 1960. – T. 82, № 11. – C. 2742-2744.
67. Nair V., George T. G., Nair L. G., Panicker S. B. A direct synthesis of aryl thiocyanates using cerium(IV) ammonium nitrate // Tetrahedron Letters. – 1999. – T. 40, № 6. – C. 1195-1196.
68. Yadav J. S., Reddy B. V. S., Krishna B. B. M. J. S. IBX: a novel and versatile oxidant for electrophilic thiocyanation of indoles, pyrrole and arylamines //. – 2008. – T. 2008, № 23. – C. 3779-3782.
69. Toste F. D., Stefano V. D., Still I. W. J. A Versatile Procedure for the Preparation of Aryl Thiocyanates Using N-Thiocyanatosuccinimide (NTS) // Synthetic Communications. – 1995. – T. 25, № 8. – C. 1277-1286.
70. Fan W., Yang Q., Xu F., Li P. A Visible-Light-Promoted Aerobic Metal-Free C-3 Thiocyanation of Indoles // The Journal of Organic Chemistry. – 2014. – T. 79, № 21. – C. 10588-10592.
71. Zhang H., Wei Q., Wei S., Qu J., Wang B. Highly Efficient and Practical Thiocyanation of Imidazopyridines Using an N-Chlorosuccinimide/NaSCN Combination // European Journal of Organic Chemistry. – 2016. – T. 2016, № 20. – C. 3373-3379.
72. Gao M., Vuagnat M., Chen M.-Y., Pannecoucke X., Jubault P., Besset T. Design and Use of Electrophilic Thiocyanating and Selenocyanating Reagents: An Interesting Trend for the Construction of SCN- and SeCN-Containing Compounds // Chemistry – A European Journal. – 2021. – T. 27, № 20. – C. 6145-6160.
73. Rezayati S., Ramazani A. A review on electrophilic thiocyanation of aromatic and heteroaromatic compounds // Tetrahedron. – 2020. – T. 76, № 36. – C. 131382.
74. Mulina O. M., Bityukov O. V., Vil' V. A., Terent'ev A. O. Photo- and Electrochemically Initiated Thiocyanation Reactions // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2022. – T. 58, № 12. – C. 1712-1751.

75. Castanheiro T., Suffert J., Donnard M., Gulea M. Recent advances in the chemistry of organic thiocyanates // *Chemical Society Reviews*. – 2016. – T. 45, № 3. – C. 494-505.
76. Mihaela G., Morgan D. Sustainable Synthetic Approaches Involving Thiocyanation and Sulfur- Cyanation: An Update // *Current Green Chemistry*. – 2020. – T. 7, № 2. – C. 201-216.
77. Chen H., Shi X., Liu X., Zhao L. Recent progress of direct thiocyanation reactions // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2022. – T. 20, № 33. – C. 6508-6527.
78. Jiang C., Zhu Y., Li H., Liu P., Sun P. Direct Cyanation of Thiophenols or Thiols to Access Thiocyanates under Electrochemical Conditions // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – T. 87, № 15. – C. 10026-10033.
79. A. B. Angus R. G. R. J. B. Thiocyanogen Chloride. Part I. Chemical Evidence for the Existence of the Monomeric Compound in Solutions in Organic Solvents. // *Chem. Soc.* – 1958. – C. 774.
80. Kita Y., Takada T., Mihara S., Whelan B. A., Tohma H. Novel and Direct Nucleophilic Sulfenylation and Thiocyanation of Phenol Ethers Using a Hypervalent Iodine(III) Reagent // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1995. – T. 60, № 22. – C. 7144-7148.
81. Yasuyuki K., Yoshifumi T., Takayuki O., Masahiro E., Kiyosei I., Ken-ichi K., Shuji A. J. C., BULLETIN P. An Efficient p-Thiocyanation of Phenols and Naphthols Using a Reagent Combination of Phenyliodine Dichloride and Lead (II) Thiocyanate // . – 1997. – T. 45, № 12. – C. 1887-1890.
82. Mahajan U. S., Akamanchi K. G. Facile Method for Thiocyanation of Activated Arenes Using Iodic Acid in Combination with Ammonium Thiocyanate // *Synthetic Communications*. – 2009. – T. 39, № 15. – C. 2674-2682.
83. Karade N. N., Tiwari G. B., Shirodkar S. G., Dhoot B. M. Efficient and Mild Oxidative Nuclear Thiocyanation of Activated Aromatic Compounds Using Ammonium Thiocyanate and Diacetoxyiodobenzene // *Synthetic Communications*. – 2005. – T. 35, № 9. – C. 1197-1201.

84. Wu L., Chao S., Wang X., Yan F. Poly[4-diacetoxyiodo] Styrene–Promoted Thiocyanation of Aromatic Ethers, Anilines, and Indoles // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2011. – T. 186, № 2. – C. 304-310.
85. Bhalerao D. S., Akamanchi K. G. Efficient and Novel Method for Thiocyanation of Aromatic and Hetero-aromatic Compounds Using Bromodimethylsulfonium Bromide and Ammonium Thiocyanate // *Synlett*. – 2007. – T. 2007, № 19. – C. 2952-2956.
86. Akhlaghinia B., Pourali A.-R., Rahmani M. Efficient and Novel Method for Thiocyanation of Aromatic Compounds Using Trichloroisocyanuric Acid/Ammonium Thiocyanate/Wet SiO₂ // *Synthetic Communications*. – 2012. – T. 42, № 8. – C. 1184-1191.
87. Nikoofar K., Gorji S. Oxidant-free thiocyanation of phenols and carbonyl compounds under solvent-free conditions by AlCl₃/NH₄SCN // *Journal of Sulfur Chemistry*. – 2016. – T. 37, № 1. – C. 80-88.
88. Mete T. B., Khopade T. M., Bhat R. G. Transition-metal-free regioselective thiocyanation of phenols, anilines and heterocycles // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – T. 58, № 5. – C. 415-418.
89. de Oliveira Lima Filho E., Malvestiti I. Mechanochemical Thiocyanation of Aryl Compounds via C–H Functionalization // *ACS Omega*. – 2020. – T. 5, № 51. – C. 33329-33339.
90. Weng Z., Wang H., Wang L. Efficient thiocyanation of phenols and anilines in the CeBr₃ / H₂O₂ system // *Mendeleev Communications*. – 2023. – T. 33, № 1. – C. 118-120.
91. Guodong Ju G. Z., Yingsheng Zhao. Transition-Metal-Free Regioselective Thiocyanation of Triisopropylsilane (TIPS)-Protected Phenols // . – 2024. – T. 44, № 4. – C. 1327-1336.
92. Koohgard M., Hosseinpour Z., Sarvestani A. M., Hosseini-Sarvari M. ARS–TiO₂ photocatalyzed direct functionalization of sp² C–H bonds toward thiocyanation and cyclization reactions under visible light // *Catalysis Science & Technology*. – 2020. – T. 10, № 5. – C. 1401-1407.

93. Ghosh I., Khamrai J., Savateev A., Shlapakov N., Antonietti M., König B. J. S. Organic semiconductor photocatalyst can bifunctionalize arenes and heteroarenes // – 2019. – T. 365, № 6451. – C. 360-366.
94. Gitkis A., Becker J. Y. A selective one-pot electrochemical thiocyanation of methoxybenzene (anisole) // *Journal of Electroanalytical Chemistry*. – 2006. – T. 593, № 1. – C. 29-33.
95. Gitkis A., Becker J. Y. Anodic thiocyanation of mono- and disubstituted aromatic compounds // *Electrochimica Acta*. – 2010. – T. 55, № 20. – C. 5854-5859.
96. Burasov A. V., Petrosyan V. A. Electrochemical thiocyanation of methoxy-substituted arenes // *Russ. Chem. Bull.* – 2008. – T. 57, № 6. – C. 1321-1322.
97. Kokorekin V. A., Mel'nikova E. I., Yaubasarova R. R., Gorpichenko N. V., Petrosyan V. A. "Metal-free" electrooxidative C—H thiocyanation of arenes // *Russian Chemical Bulletin*. – 2019. – T. 68, № 11. – C. 2140-2141.
98. Cui T., Zhang X., Lin J., Zhu Z., Liu P., Sun P. Electrochemical Oxidative C—H Thiocyanation or Selenocyanation of Imidazopyridines and Arenes // *Synlett*. – 2020. – T. 32, № 03. – C. 267-272.
99. Zarchi M. A. K., Banihashemi R. An efficient and regioselective thiocyanation of aromatic and heteroaromatic compounds using cross-linked poly (4-vinylpyridine)-supported thiocyanate as a versatile reagent and potassium peroxydisulfate as a strong oxidizing agent // *Journal of Sulfur Chemistry*. – 2014. – T. 35, № 4. – C. 458-469.
100. Xiong H.-Y., Pannecoucke X., Besset T. J. O. C. F. Oxidative trifluoromethylthiolation and thiocyanation of amines: a general approach to N—S bond formation // – 2016. – T. 3, № 5. – C. 620-624.
101. Wu D., Qiu J., Karmaker P. G., Yin H., Chen F.-X. N-Thiocyanatosaccharin: A "Sweet" Electrophilic Thiocyanation Reagent and the Synthetic Applications // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – T. 83, № 3. – C. 1576-1583.
102. Waddell L. J. N., Senkans M. R., Sutherland A. Regioselective C—H Thiocyanation of Arenes by Iron(III) Chloride Catalysis // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – T. 88, № 11. – C. 7208-7218.

103. Li C., Long P., Wu H., Yin H., Chen F.-X. N-Thiocyanato-dibenzenesulfonimide: a new electrophilic thiocyanating reagent with enhanced reactivity // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2019. – T. 17, № 30. – C. 7131-7134.
104. Gao M., Vuagnat M., Jubault P., Besset T. N-Thiocyanato-2,10-camphorsultam Derivatives: Design and Applications of Original Electrophilic Thiocyanating Reagents // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – T. 2022, № 1. – C. e202101255.
105. Richards K., Petit E., Legrand Y.-M., Grison C. Eco-Friendly Methodology for the Formation of Aromatic Carbon–Heteroatom Bonds by Using Green Ionic Liquids // *Chemistry – A European Journal*. – 2021. – T. 27, № 2. – C. 809-814.
106. Beletskaya I. P., Sigeev A. S., Peregudov A. S., Petrovskii P. V. Catalytic thiocyanation of aryldiazonium salts in the presence of copper salts // *Mendeleev Communications*. – 2006. – T. 16, № 5. – C. 250-251.
107. Sun N., Che L., Mo W., Hu B., Shen Z., Hu X. A mild copper-catalyzed aerobic oxidative thiocyanation of arylboronic acids with TMSNCS // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2015. – T. 13, № 3. – C. 691-696.
108. He D., Yao J., Ma B., Wei J., Hao G., Tuo X., Guo S., Fu Z., Cai H. An electrochemical method for deborylative seleno/thiocyanation of arylboronic acids under catalyst- and oxidant-free conditions // *Green Chemistry*. – 2020. – T. 22, № 5. – C. 1559-1564.
109. Silakari P., Piplani P. J. M. r. i. m. c. p-Benzoquinone as a privileged scaffold of pharmacological significance: A Review // . – 2020. – T. 20, № 16. – C. 1586-1609.
110. Feng M., Tang B., H Liang S., Jiang X. J. C. t. i. m. c. Sulfur containing scaffolds in drugs: synthesis and application in medicinal chemistry // . – 2016. – T. 16, № 11. – C. 1200-1216.
111. Smolyaninov I. V., Burmistrova D. A., Arsenyev M. V., Almyasheva N. R., Ivanova E. S., Smolyaninova S. A., Pashchenko K. P., Poddel'sky A. I., Berberova N. T. Catechol- and Phenol-Containing Thio-Schiff Bases: Synthesis,

Electrochemical Properties and Biological Evaluation // *ChemistrySelect.* – 2021. – T. 6, № 39. – C. 10609-10618.

112. Rani B. R., Rahman M., Bhalerao U. J. O. p., international p. A FACILE ONE POT SYNTHESIS OF 3-SUBSTITUTED-1, 2, 4-TRIAZOLO [4, 3-B][4, 1, 2] BENZOTHIADIAZINE-8-ONES // . – 1991. – T. 23, № 2. – C. 157-162.

113. Abdel-Mohsen H. T., Conrad J., Beifuss U. Laccase-catalyzed synthesis of catechol thioethers by reaction of catechols with thiols using air as an oxidant // *Green Chemistry.* – 2014. – T. 16, № 1. – C. 90-95.

114. Nematollahi D., Tammari E. Electroorganic Synthesis of Catecholthioethers // *The Journal of Organic Chemistry.* – 2005. – T. 70, № 19. – C. 7769-7772.

115. Tammari E., Mirazi N., Nematollahi D. J. M. C. Synthesis of catecholthioethers by the selective oxidation of catechols in competition with 2-mercaptobenzoxazole // . – 2006. – T. 5, № 16. – C. 285-286.

116. Nematollahi D., SH Davarani S., Mirahmadpour P., Varmaghani F. J. L. i. O. C. Investigation of Electrochemically Induced Michael Addition Reactions of Ortho-and Para-benzoquinones with 2-Mercaptobenzimidazole: Application to Electrosynthesis // . – 2014. – T. 11, № 6. – C. 398-402.

117. Mancebo-Aracil J., Casagualda C., Moreno-Villaécija M. Á., Nador F., García-Pardo J., Franconetti-García A., Busqué F., Alibés R., Esplandiu M. J., Ruiz-Molina D., Sedó-Vegara J. Bioinspired Functional Catechol Derivatives through Simple Thiol Conjugate Addition // *Chemistry – A European Journal.* – 2019. – T. 25, № 53. – C. 12367-12379.

118. Adler E., Magnusson R. J. A. c. s. Periodate oxidation of phenols // . – 1959. – T. 12. – C. 505-519.

119. Si M., Liu Z., Dou Y., Yang G. Synthesis of Catechol Thioethers through Gallic Acid/Fe₂(SO₄)₃ Catalyzed Aerobic Oxidative Coupling of Thiols and Catechol Derivatives // *ChemistrySelect.* – 2021. – T. 6, № 48. – C. 13781-13785.

120. Khodaei M. M., Alizadeh A., Kanjouri T. An Efficient, One-Pot, Green Synthesis of Tetracyclic Imidazo[2,1-b]Thiazoles via Electrochemically Induced

Tandem Heteroannulation Reactions // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2013. – T. 50, № 1. – C. 23-28.

121. Fiedler H. Derivate des 2-Hydroxy-3-methoxy-benzaldehyds // *Archiv der Pharmazie*. – 1964. – T. 297, № 4. – C. 226-235.

122. Jimonet P., Audiau F., Barreau M., Blanchard J.-C., Boireau A., Bour Y., Coléno M.-A., Doble A., Doerflinger G., Do Huu C., Donat M.-H., Duchesne J. M., Ganil P., Guérémy C., Honoré E., Just B., Kerphirique R., Gontier S., Hubert P., Laduron P. M., Le Blevec J., Meunier M., Miquet J.-M., Nemecek C., Pasquet M., Piot O., Pratt J., Rataud J., Reibaud M., Stutzmann J.-M., Mignani S. Riluzole Series. Synthesis and in Vivo “Antigliutamate” Activity of 6-Substituted-2-benzothiazolamines and 3-Substituted-2-imino-benzothiazolines // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1999. – T. 42, № 15. – C. 2828-2843.

123. Hroch L., Benek O., Guest P., Aitken L., Soukup O., Janockova J., Musil K., Dohnal V., Dolezal R., Kuca K., Smith T. K., Gunn-Moore F., Musilek K. Design, synthesis and in vitro evaluation of benzothiazole-based ureas as potential ABAD/17 β -HSD10 modulators for Alzheimer’s disease treatment // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2016. – T. 26, № 15. – C. 3675-3678.

124. Kita Y., Takeda Y., Okuno T., Egi M., Iio K., Kawaguchi K.-i., Akai S. An Efficient p-Thiocyanation of Phenols and Naphtols Using a Reagent combination of Phenyliodine Dichloride and Lead(II) Thiocyanate // *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN*. – 1997. – T. 45, № 12. – C. 1887-1890.

125. Prakash O., Kaur H., Pundeer R., Dhillon R. S., Singh S. P. An Improved Iodine(III) Mediated Method for Thiocyanation of 2-Arylindan-1,3-diones, Phenols, and Anilines // *Synthetic Communications*. – 2003. – T. 33, № 23. – C. 4037-4042.

126. Dass R., Peterson M. A. An efficient one-pot synthesis of 2-aminobenzothiazoles from substituted anilines using benzyltrimethylammonium dichloriodate and ammonium thiocyanate in DMSO:H₂O // *Tetrahedron Letters*. – 2021. – T. 83. – C. 153388.

127. Dadmal T. L., Katre S. D., Mandewale M. C., Kumbhare R. M. Contemporary progress in the synthesis and reactions of 2-aminobenzothiazole: a review // *New Journal of Chemistry*. – 2018. – T. 42, № 2. – C. 776-797.
128. Walcimar T. V., Claudia R. B. G., Thatyana R. A. V. Chemistry and Biological Activities of 1,3-Benzoxathiol-2-ones // *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. – 2011. – T. 8, № 1. – C. 103-109.
129. Sun N., Zhang H., Mo W., Hu B., Shen Z., Hu X. Synthesis of Aryl Thiocyanates via Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Cross-Coupling between Arylboronic Acids and KSCN // *Synlett*. – 2013. – T. 24, № 11. – C. 1443-1447.
130. Li Y., Wang T., Wang Y., Deng Z., Zhang L., Zhu A., Huang Y., Zhang C., Yuan M., Xie W. Tunable Photocatalytic Two-Electron Shuttle between Paired Redox Sites on Halide Perovskite Nanocrystals // *ACS Catalysis*. – 2022. – T. 12, № 10. – C. 5903-5910.
131. Chen X.-Y., Kuang X., Wu Y., Zhou J., Wang P. Thianthrene Radical Cation as a Transient SET Mediator: Photoinduced Thiocyanation and Selenocyanation of Arylthianthrenium Salts // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2023. – T. 41, № 16. – C. 1979-1986.
132. Gao Y., Sparascio S., Terlizzi L. D., Serra M., Yue G., Lu Y., Fagnoni M., Zhao X., Protti S. Synthesis of Aryl Thiocyanates and Aryl Selenocyanates via Visible-Light Activation of Arylazo Sulfones // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2023. – T. 365, № 7. – C. 1082-1087.
133. Yan M., Kawamata Y., Baran P. S. Synthetic Organic Electrochemical Methods Since 2000: On the Verge of a Renaissance // *Chemical Reviews*. – 2017. – T. 117, № 21. – C. 13230-13319.
134. Yan M., Kawamata Y., Baran P. S. Synthetic Organic Electrochemistry: Calling All Engineers // *Angew Chem Int Ed Engl*. – 2018. – T. 57, № 16. – C. 4149-4155.
135. Little R. D. A Perspective on Organic Electrochemistry // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – T. 85, № 21. – C. 13375-13390.

136. The chemistry of cyanates and their thio derivatives. / Patai S., Wiley J.: Wiley New York, 1977.
137. Lyalin B. V., Sigacheva V. L., Kudinova A. S., Neverov S. V., Kokorekin V. A., Petrosyan V. A. Electrooxidation Is a Promising Approach to Functionalization of Pyrazole-Type Compounds // *Molecules*. – 2021.
138. Kozyrev Y. N., Mendkovich A. S., Kokorekin V. A., Luzhkov V. B., Rusakov A. I. Integrated Study of the Thiocyanate Anion Electrooxidation by Electroanalytical and Computational Methods // *Journal of The Electrochemical Society*. – 2021. – T. 168, № 12. – C. 125501.
139. Karmaker P. G., Alam M. A., Huo F. Recent advances in photochemical and electrochemically induced thiocyanation: a greener approach for SCN-containing compound formation // *RSC Advances*. – 2022. – T. 12, № 10. – C. 6214-6233.
140. Zhang X., Wang C., Jiang H., Sun L. A low-cost electrochemical thio- and selenocyanation strategy for electron-rich arenes under catalyst- and oxidant-free conditions // *RSC Advances*. – 2018. – T. 8, № 39. – C. 22042-22045.
141. Burasov A. V., Petrosyan V. A. Electrochemical thiocyanation of methoxy-substituted arenes // *Russian Chemical Bulletin*. – 2008. – T. 57, № 6. – C. 1321-1322.
142. Hansch C., Leo A., Taft R. W. A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters // *Chemical Reviews*. – 1991. – T. 91, № 2. – C. 165-195.
143. Frank R. E., Hume D. N. A Polarographic Study of the Zinc Thiocyanate Complexes1 // *Journal of the American Chemical Society*. – 1953. – T. 75, № 7. – C. 1736-1738.
144. Kokorekin V. A., Yaubasarova R. R., Neverov S. V., Petrosyan V. A. J. M. C. Reactivity of electrogenerated thiocyanogen in the thiocyanation of pyrazolo [1, 5-a] pyrimidines // . – 2016. – T. 5, № 26. – C. 413-414.
145. Cataldo F., Fiordiponti P. Possible structure of parathiocyanogen—II. electrochemical synthesis, ¹³C NMR and conductivity measurements on undoped and iodine doped samples // *Polyhedron*. – 1993. – T. 12, № 3. – C. 279-284.

146. John J., Shirmila J., Sarada S., Anu S. J. A. J. Role of Allelopathy in vegetables crops production // – 2010. – T. 25, № 2.
147. Khodonov V. M., Kudinova A. S., Kokorekin V. A., Petrosyan V. A., Egorov M. P. Effective metal-free electrooxidative thiocyanation of anilines // Mendeleev Communications. – 2022. – T. 32, № 1. – C. 94-96.
148. Studer A. M. Bossart in Radicals in Organic Synthesis, Vol. 2 // Book M. Bossart in Radicals in Organic Synthesis, Vol. 2 / Editor Wiley-VCH, Weinheim, 2001.
149. Shchepochkin A. V., Chupakhin O. N., Charushin V. N., Petrosyan V. A. Direct nucleophilic functionalization of $\text{C}(\text{sp})^2\text{-H}$ -bonds in arenes and hetarenes by electrochemical methods // Russian Chemical Reviews. – 2013. – T. 82, № 8. – C. 747.
150. Pauli A., Kubeczka K.-H. Antimicrobial Properties of Volatile Phenylpropanes // Natural Product Communications. – 2010. – T. 5, № 9. – C. 1934578X1000500910.
151. Hosoe K., Kitano M., Kishida H., Kubo H., Fujii K., Kitahara M. Study on safety and bioavailability of ubiquinol (Kaneka QH™) after single and 4-week multiple oral administration to healthy volunteers // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2007. – T. 47, № 1. – C. 19-28.
152. Villalba J. M., Parrado C., Santos-Gonzalez M., Alcain F. J. Therapeutic use of coenzyme Q10 and coenzyme Q10-related compounds and formulations // Expert Opin. Investig. Drugs. – 2010. – T. 19, № 4. – C. 535-554.
153. Hulst M. B., Grocholski T., Neefjes J. J. C., van Wezel G. P., Metsä-Ketelä M. Anthracyclines: biosynthesis, engineering and clinical applications // Nat. Prod. Rep. – 2022. – T. 39, № 4. – C. 814-841.
154. Shakeel A., Altaf A. A., Qureshi A. M., Badshah A. Thiourea derivatives in drug design and medicinal chemistry: A short review // J. Drug Des. Med. Chem. – 2016. – T. 2, № 1. – C. 10.

155. Abbasi-Ahd A., Shokoufi N., Adeleh S., Kargosha K. Femtoliter scale detection of an antithyroid drug using gold nanoparticles in a microfluidic chip // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2017. – T. 28. – C. 1843-1849.
156. Nadhum S. A., Kamoon R. A., Mohammed M. H. 6-MERCAPTOPYRIMIDINE DERIVATIVES: MAINTENANCE THERAPY OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: A REVIEW // *Biochem. Cell. Arch.* – 2020. – T. 20, № 1.
157. Fei F., Zhou Z. New substituted benzimidazole derivatives: a patent review (2010 – 2012) // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2013. – T. 23, № 9. – C. 1157-1179.
158. Wilson W. P., Benezra S. A. Azathioprine // *Analytical Profiles of Drug Substances / Florey K. и др.* Academic Press, 1981. – C. 29-53.
159. Maltzman J. S., Koretzky G. A. Azathioprine: old drug, new actions // *J. Clin. Investig.* – 2003. – T. 111, № 8. – C. 1122-1124.
160. Fischer G. Heterocyclic Stabilizers and Antifogging Agents // *Stabilizers for Photographic Silver Halide Emulsions: Progress in Chemistry and Application / Fischer G.* – Boston, MA: Springer US, 2004. – C. 13-80.
161. Kamimura A., Nokubi T., Watanabe R., Ishikawa M., Nasu K., Uno H., Sumimoto M. 4,4'-Diarylsulfanyl-2,2',5,5'-tetraoxybiaryl Derivatives as a Water-Soluble Fluorescent Dye // *J. Org. Chem.* – 2014. – T. 79, № 3. – C. 1068-1083.
162. Qin J., Xie P., Ventocilla C., Zhou G., Vultur A., Chen Q., Liu Q., Herlyn M., Winkler J., Marmorstein R. Identification of a Novel Family of BRAFV600E Inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2012. – T. 55, № 11. – C. 5220-5230.
163. Pejin B., Iodice C., Tommonaro G., De Rosa S. Synthesis and Biological Activities of Thio-avarol Derivatives // *J. Nat. Prod.* – 2008. – T. 71, № 11. – C. 1850-1853.
164. Newby T. H., Howlett E. C. Some Thiazolythio Hydroquinones // *J. Am. Chem. Soc.* – 1951. – T. 73, № 10. – C. 4720-4721.
165. Rani B. R., Rahman M. F., Bhalerao u. T. A facile one pot synthesis of 3-substituted-1,2,4-triazolo[4,3-b][4,1,2]benzothiadiazine-8-ones // *Org. Prep. Proced. Int.* – 1991. – T. 23, № 2. – C. 157-162.

166. Tingshu Cao X. W., Min Luo, Yifei Wang, Zijun Pan, Cheng Xu, Guodong Yin. $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ -Promoted Dehydrogenation Oxidation for the Synthesis of 2-(Aryl/alkylthio)phenols and 10*H*-Phenothiazines // Chinese J. Org. Chem. – 2022. – T. 42, № 7. – C. 2079-2088.
167. Nematollahi D., S.H. Davarani S., Mirahmadpour P., Varmaghani F. Investigation of Electrochemically Induced Michael Addition Reactions of Ortho- and Para-benzoquinones with 2-Mercaptobenzimidazole: Application to Electrosynthesis // Lett. Org. Chem. – 2014. – T. 11, № 6. – C. 398-402.
168. Kokorekin V. A., Solomatin Y. A., Gening M. L., Petrosyan V. A. Acid-catalyzed SNH(An) thiolation of p-dihydroxybenzene // Mendeleev Commun. – 2017. – T. 27, № 6. – C. 586-588.
169. Sprang F., Waldvogel S. R. Electrochemical Synthesis of Quinones and Hydroquinones // ACS Electrochem. – 2024.10.1021/acselectrochem.4c00049.
170. Parker V. D. The hydroquinone–quinone redox behaviour in acetonitrile // J. Chem. Soc. D. – 1969.10.1039/C29690000716 № 13. – C. 716-717.
171. Biedermann G. The basicity constant of p-benzoquinone // Acta Chem. Scand. – 1956. – T. 10. – C. 1340-1344.
172. Brownstein S., Stillman A. E. Proton Resonance Shifts of Acids in Liquid Sulfur Dioxide // J. Phys. Chem. – 1959. – T. 63, № 12. – C. 2061-2062.
173. Friestad G. K., Branchaud B. P. Tetrafluoroboric Acid // Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, 2001.
174. Bashiardes G. Benzothiazole-2-Thiol // Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, 2005.
175. Wrzosek B., Cukras J., Dobrowolski M. A., Bukowska J. Real Chemical States of the 3-Sulfur Derivative of 1,2,4-Triazole in Different Conditions: Complex Experimental and Theoretical Studies // J. Phys. Chem. C. – 2017. – T. 121, № 17. – C. 9282-9295.
176. Albert A., Barlin G. B. 605. Ionization constants of heterocyclic substances. Part V. Mercapto-derivatives of diazines and benzodiazines // J. Chem. Soc. – 1962.10.1039/JR9620003129. – C. 3129-3141.

177. Benezra S. A., Foss P. R. B. 6-Mercaptopurine // Analytical Profiles of Drug Substances / Florey K. Academic Press, 1978. – C. 343-357.
178. Castro E. A., Aliaga M. E., Gazitúa M., Santos J. G. The nucleofuge in the pyridinolysis of O-(4-nitrophenyl) S-aryl thio and dithiocarbonates // J. Phys. Org. Chem. – 2012. – T. 25, № 11. – C. 994-997.
179. Kokorekin V. A., Solomatin Y. A., Gening M. L., Petrosyan V. A. Acid-catalyzed SNH(An) thiolation of p-dihydroxybenzene // Mendeleev Communications. – 2017. – T. 27, № 6. – C. 586-588.
180. Rodriguez-Tudela J., Arendrup M., Arikan S., Barchiesi F., Bille J., Chryssanthou E., Cuenca-Estrella M., Dannaoui E., Denning D., Donnelly J. J. D. Eucast definitive document e. Def 9.1: Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds // . – 2008. – T. 9. – C. 1-13.
181. Rodriguez-Tudela J. L., Arendrup M. C., Barchiesi F., Bille J., Chryssanthou E., Cuenca-Estrella M., Dannaoui E., Denning D. W., Donnelly J. P., Dromer F., Fegeler W., Lass-Flörl C., Moore C., Richardson M., Sandven P., Velegaki A., Verweij P. EUCAST Definitive Document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts: Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) // Clinical Microbiology and Infection. – 2008. – T. 14, № 4. – C. 398-405.
182. Lass-Flörl C., Mayr A., Perkhofer S., Hinterberger G., Hausdorfer J., Speth C., Fille M. Activities of Antifungal Agents against Yeasts and Filamentous Fungi: Assessment according to the Methodology of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2008. – T. 52, № 10. – C. 3637-3641.
183. Fulmer G. R., Miller A. J. M., Sherden N. H., Gottlieb H. E., Nudelman A., Stoltz B. M., Bercaw J. E., Goldberg K. I. NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant

- to the Organometallic Chemist // *Organometallics*. – 2010. – T. 29, № 9. – C. 2176-2179.
184. Bharucha K. J. J. o. t. C. S. 473. Oxidation by manganese dioxide of some unsaturated alcohols // . – 1956. – C. 2446-2447.
185. Varakutin A. E., Muravsky E. A., Shinkarev I. Y., Khrustalev V. N., Semenov V. V. Hydrogenation of plant polyalkoxybenzene derivatives: convenient access to coenzyme Q0 analogues // *Mendeleev Commun.* – 2020. – T. 30, № 5. – C. 599-601.
186. Jörissen J., Speiser B. J. O. E. R., Expanded t. e., Hammerich O., Speiser, B., Eds. Preparative electrolysis on the laboratory scale // . – 2015. – C. 263-330.
187. Lau P. T. S., Kestner M. One-step synthesis of 5-hydroxy-1,3-benzoxathiol-2-ones from quinones and thiourea // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1968. – T. 33, № 12. – C. 4426-4431.
188. Abbasi-Ahd A., Shokoufi N., Adeleh S., Kargosha K. J. J. o. t. B. C. S. Femtoliter scale detection of an antithyroid drug using gold nanoparticles in a microfluidic chip // . – 2017. – T. 28. – C. 1843-1849.
189. Kamimura A., Nokubi T., Watanabe R., Ishikawa M., Nasu K., Uno H., Sumimoto M. 4,4'-Diarylsulfanyl-2,2',5,5'-tetraoxybiaryl Derivatives as a Water-Soluble Fluorescent Dye // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – T. 79, № 3. – C. 1068-1083.
190. Sheldrick G. M. J. A. C. S. A. F., Advances. SHELXT–Integrated space-group and crystal-structure determination // . – 2015. – T. 71, № 1. – C. 3-8.
191. Sheldrick G. M. J. A. C. S. C. S. C. Crystal structure refinement with SHELXL // . – 2015. – T. 71, № 1. – C. 3-8.
192. Dolomanov O. V., Bourhis L. J., Gildea R. J., Howard J. A., Puschmann H. J. J. o. a. c. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program // . – 2009. – T. 42, № 2. – C. 339-341.