

на правах рукописи



Лялин
Борис Васильевич

**Электроокислительный синтез практически полезных веществ и их прекурсоров в
условиях «парного» электролиза**

1.4.3. – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
Введение.....	6
Глава 1. ЭЛЕКТРОГАЛОГЕНИРОВАНИЕ ПИРАЗОЛОВ.....	19
1.1. Электросинтез галогенаренов и химическое галогенирование пиразолов (обзор).....	21
1.1.1. Электрохимическое галогенирование аренов.....	21
1.1.2. Химическое галогенирование пиразолов.....	42
1.2. Разработка эффективных и экологически привлекательных методов получения галогенпиразолов в условиях « <i>парного</i> » электролиза (обсуждение результатов).....	49
1.2.1. Электрохимическое хлорирование пиразолов.....	54
1.2.2. Электрохимическое бромирование пиразолов.....	65
1.2.3. Электрохимическое иодирование пиразолов	71
А. Иодирующий агент – I ₂	71
Б. Иодирующий агент – система KI–KIO ₃ –H ₂ SO ₄	76
1.3. Общие закономерности электрогалогенирования пиразолов.....	90
А. Галогенирование в ядро.....	90
Б. Галогенирование в боковую цепь	98
1.4. Выводы из 1 главы.....	104
Глава 2. ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ХЛОРИРОВАНИЕ АМИНОВ.....	106
2.1. Получение N-хлораминов и использование их в синтезе органических соединений (обзор).....	106
2.1.1. Электрохимическое хлорирование аминов.....	106
2.1.2. Химическое получение N-хлораминов и применение их в синтезе	107
2.2. Разработка удобных, экологически безопасных методов синтеза N-хлор-аминов в условиях « <i>парного</i> » электролиза (обсуждение результатов).....	123
2.2.1. Электрохимическое хлорирование алкиламинов.....	123
2.2.2. Электрохимическое получение N-хлоралкиламинов из гидрохлоридов соответствующих аминов.....	127

2.2.3. Непрямой электросинтез монохлорамина.....	131
2.2.4. Электрохимический синтез <i>N</i> -хлорсукцинимиды	134
2.2.5. Электрохимическое получение натриевых солей <i>N</i> -хлораминов арилсульфокислот (хлорамины Б, Т и ХБ) из арилсульфамидов.....	137
2.3. Примеры использования электрохимически генерированных <i>N</i> -хлорпроизводных в синтезе соединений представляющих практический интерес.....	142
2.3.1. Использование <i>N</i> -хлоралкиламинов в синтезе 1,2-диалкилдиазиридинов.....	143
2.3.2. Применение <i>N</i> -хлоралкиламинов для получения тиокарбаматов.....	153
2.3.3. Использование <i>N</i> -хлоралкиламинов в синтезе бензотиазолсульфенамидов.....	159
2.3.4. Использование монохлорамина в синтезах гидразина и фенилгидразина.....	166
2.4. Выводы из 2 главы.....	172
Глава 3. ЭЛЕКТРОКАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И АЗОГЕТАРЕНОВ НА NiO(OH) АНОДЕ.....	174
3.1. Окисление органических соединений на NiO(OH) электроде (литературный обзор).....	175
3.1.1. Окисление алифатических, ароматических и гетероароматических соединений, содержащих –ОН, –СНО или NH ₂ группы.....	176
3.1.2. Методические особенности экспериментов с использованием NiO(OH) электродов.....	179
3.2. Разработка эффективных, экологически привлекательных методов синтеза карбоновых кислот и азогетероаренов с использованием NiO(OH) анода в условиях « <i>парного</i> » электролиза (обсуждение результатов).....	185
3.2.1. Электросинтез (гет)арил(окси)алкановых кислот окислением (окси)алкилароматических спиртов	186
3.2.2. Электрохимическое получение карбоновых кислот из карбонильных соединений.....	193
3.2.2.1. Окисление циклогексанола и циклогексанона до адипиновой кислоты...193	

3.2.2.2. Получение глутаровой кислоты окислением цикlopентанона.....	197
3.2.2.3. Окисление 4-формилпиразолов до пиразол-4-карбоновых кислот.....	205
3.2.3. Получение азопиразолов и азофуразанов окислительной трансформацией соответствующих аминопроизводных.....	211
3.3. Выводы из 3 главы.....	218
Глава 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	219
4.1. Электрохимическое галогенирование пиразола и его производных.....	219
4.1.1. Электросинтез 4-хлорпиразолов.....	224
4.1.2. Электросинтез 4-бромпиразолов.....	230
4.1.3. Электросинтез 4-иодпиразолов.....	235
4.1.4. Галогенирование пиразолов в боковую цепь.....	249
4.2. Электрохимическое получение <i>N</i> -хлор-, <i>N,N</i> -дихлоралкиламинов и монохлорамина.....	253
4.3. Электросинтез <i>N</i> -хлорсукцинимидов и натриевых солей <i>N</i> -хлорамидов арилсульфокислот.....	257
4.4. Примеры использования электрохимически генерированных <i>N</i> -хлорпроизводных в синтезе соединений представляющих практический интерес	260
4.4.1. Электросинтез 1,2-диалкилдиазиридинов	261
4.4.2. Электрохимический синтез тиокарбаматов.....	266
4.4.3. Электрохимический синтез бензотиазолсульфенамидов.....	269
4.4.4. Электросинтез гидразина и фенилгидразина.....	274
4.5. Электросинтез карбоновых кислот и азогетаренов с использованием редокс-медиатора NiO(OH).....	277
4.5.1. Электрохимическое получение карбоновых кислот окислением спиртов или карбонильных соединений	278
4.5.2. Электрохимическое получение <i>N</i> -алкилированных азопиразолов и азофуразанов окислительной трансформацией соответствующих аминопроизводных	291
Основные результаты и выводы.....	298
Список литературы.....	300

Приложение	343
Разработка принципов малоотходного процесса получения натриевых солей <i>N</i> -хлорамидов арилсульфокислот (хлораминов Б, Т и ХБ) электрохимическими методами (лабораторный технологический регламент).....	344

Введение

Исследование посвящено разработке новых, эффективных, экологически привлекательных методов окислительного электросинтеза практически значимых соединений и их прекурсоров (натриевые соли *N*-хлорамидов арилсульфокислот, алифатические *N*-хлорамины, бензотиазолсульфенамиды, моно- и дикарбоновые органические кислоты, 4-галогенпиразолы, ароматические азосоединения и т.п.). Накопленный к настоящему времени опыт проведения работ по органическому электросинтезу открывает широкие перспективы таких исследований.

В тоже время известно, что, при синтезе этих соединений химическими методами, серьезной проблемой является образование большого количества трудно утилизируемых отходов. В отличие от чисто химических, процессы органического электросинтеза, в ходе которых происходит замена одного из сореагентов на электрический ток, являются экологичными и малоотходными. Кроме того, в ряде случаев электрохимические методы позволяют отказаться от использования органических растворителей, путем их замены на водные среды. Все это отвечает актуальным требованиям «зеленой» химии.

Представляется, что при промышленной реализации, электрохимические реакции также имеют ряд преимуществ перед химическими: мягкие условия, высокие скорости, селективность процесса. Кроме того, использование таких параметров, как потенциал и плотность тока, позволяет осуществлять удобный контроль над протеканием реакции. Благодаря этому электрохимические способы дают возможность рационального использования исходных реагентов. Следует отметить также, что они экономичны: стоимость затраченной электроэнергии составляет незначительную долю [1] в общей стоимости продукта.

Всё вышесказанное обуславливает перспективу использования методов электросинтеза для разработки новых, удобных, экологически чистых способов получения широкого ряда практически полезных веществ.

При осуществлении электросинтеза целевой продукт обычно нарабатывается лишь на одном электроде (на другом в это время реализуется бесполезная реакция). Однако с середины 1960 годов в электрохимическом синтезе получило развитие направление, связанное с реализацией параллельных, сопряженных процессов («*парный*»^{*)} электролиз). Полезные продукты образуются при этом как при анодной, так и при катодной реакциях [2–5]. Различают три разновидности реализации «*парных*» электролизов [4]:

- расходящийся (одно вещество одновременно окисляется на аноде и восстанавливается на катоде $\Rightarrow$ образуется два продукта). Примером такого процесса является получение глюконовой кислоты и сорбитола из глюкозы [4]: .
- линейный (одно вещество восстанавливается, тогда, как другое вещество окисляется, $\Rightarrow$ образуются два продукта)
- сходящийся парный электролиз (на аноде и катоде образуются полупродукты, которые, реагируя между собой, образуют целевой продукт).

Поскольку в «*парном*» электролизе реализуются процессы, позволяющие совместно использовать в синтезе продукты как катодных, так и анодных реакций, то этот способ, очевидно, характеризуется уменьшением затрат электроэнергии и снижением стоимости производства продуктов [5]. Кроме того, он является более рациональным и экологичным, по сравнению с обычным электролизом. Однако до сего времени, в органическом электросинтезе галогенпроизводных пиразола, *N*-хлораминов, органических кислот ароматических азосоединений подобные методы не получили широкого распространения.

В рамках «*парного*» электролиза в настоящей работе использован и другой подход современной электроорганической химии, дающий возможность уменьшить отходы реакций и отказаться от применения токсичных химических реагентов: это электрокаталитические процессы с участием редокс-медиаторов.

Под руководством профессора В.А. Петросяна в ИОХ РАН им.

^{*)} Впервые представление о «*парном*» электролизе (в англоязычной литературе принято обозначение «*paired*» [3–5]) ввел М. Бэйзер [2].

Н.Д.Зелинского проводились разнообразные исследования, посвященные функционализации органических соединений с использованием как катодных, так и анодных электрохимических реакций. Данная работа является частью этих исследований и направлена на использование электрохимических методов для создания новых, эффективных способов синтеза широкого ряда практически полезных веществ.

Из всего многообразия соединений, имеющих важное прикладное значение, наше внимание привлекли: 4-галогензамещенные (галоген – хлор, бром, иод) пиразола и его производных, алифатические *N*-хлорамины и натриевые соли *N*-хлораминов арилсульфокислот, а также моно- и дикарбоновые органические кислоты и ароматические азосоединения. Интерес к этим классам соединений обусловлен следующими причинами.

Во-первых, все эти соединения находят разнообразное практическое применение. Галогенпиразолы используют в качестве промежуточных продуктов в синтезе лекарственных препаратов, гербицидов, пестицидов, а также применяют в качестве реагентов в реакциях Хека, Кастро-Стефанса, Соногашира, Стилле, Сузуки и т.п. Благодаря важным прикладным характеристикам, некоторые *N*-хлорпроизводные широко используют в промышленности, другие – находят применение в органическом синтезе в качестве аминирующих, хлорирующих агентов или источников нитренов. Моно- и дикарбоновые кислоты являются промежуточными продуктами в синтезе биологически активных веществ, инсектицидов, акарицидов, полимеров и душистых веществ. Азоарены используют при получении лекарственных веществ, органических красителей, в качестве промежуточных продуктов в органическом синтезе (например, в реакции Мицунобу), а также в качестве высокоэнергетических соединений.

Во-вторых, электрохимические методы получения этих соединений экологически безопасны, в то время как, существующие химические способы предполагают использование высокотоксичных свободных галогенов (галогензамещенные пиразолы, *N*-хлорпроизводные органических соединений),

органических растворителей, а также, применение солей тяжелых металлов (окислительный синтез органических кислот и азоаренов).

Подчеркнем, что рассматриваемые нами классы органических соединений электрохимически либо вообще не изучены (4-галогенпроизводные пиразолов), либо малоизученны (*N*-хлорамины, моно- и дикарбоновые кислоты, ароматические азопроизводные).

Цель работы создание новых, эффективных, экологически безопасных методов окислительного (анодного) синтеза практически важных соединений и полупродуктов их получения (4-галогенпиразолы, алифатические *N*-хлорамины, натриевые соли *N*-хлорамидов арилсульфокислот, бензотиазолсульфенамиды, моно- и дикарбоновые органические кислоты, ароматические азосоединения и т.п.).

Для реализации поставленной цели были решены следующие основные задачи:

1. Изучение закономерностей электрогалогенирования (хлорирование, бромирование, иодирование) пиразола и его производных в водных растворах галогенидов металлов (NaCl, NaBr, KI) для разработки удобных, малоотходных методов получения галогензамещенных пиразолов.
2. Исследование закономерностей электрохлорирования алифатических аминов, аммиака, сукцинимида и арилсульфамидов в водном растворе NaCl. На основе полученных данных разработать новые, эффективные, экологичные методы синтеза важных в органической химии прекурсоров: *N*-хлораминов, *N*-хлорсукцинимида, натриевых солей *N*-хлорамидов арилсульфокислот
3. Опираясь на найденные особенности электрохлорирования азотсодержащих соединений создать новые малоотходные методы получения практически важных соединений: 1,2-диалкилдиазиридинов, тиокарбаматов, бензотиазолсульфенамидов, гидразина и фенилгидразина.
4. Исследование закономерностей электроокисления спиртов, карбонильных соединений и ароматических аминов на NiO(OH) электроде в водных щелочных средах с целью разработки удобных, экологически привлекательных, легко

масштабируемых способов получения практически важных моно- и дикарбоновых кислот, ароматических азопроизводных.

Научная новизна. В работе развиты новые представления о механизме галогенирования пиразолов и выявлен ряд ранее неизвестных закономерностей, которые можно использовать и при реализации химического синтеза 4-галогенпиразолов. Показано, что эффективность данных процессов определяет скорость внутримолекулярного переноса галогена от атома азота к углероду в промежуточном *N*-галогенпроизводном.

Реализован комплекс исследований, отличающихся принципиальной новизной, по эффективному электросинтезу *N*-хлораминов. Осуществлена серия оригинальных разработок по количественному получению монохлорамина, а также ряда первичных и вторичных *N*-хлоралкиламинов, изучены закономерности протекания этих процессов.

Развита методология электрокаталитического окисления спиртов и карбонильных соединений на *Ni* аноде в среде водной щелочи с использованием $\text{NiO}(\text{OH})$ как редокс-медиатора, непрерывно регенерируемого в ходе электролиза. Впервые разработаны эффективные, легко масштабируемые методы электросинтеза адипиновой, глутаровой, алкилароматических и пиразолкарбоновых кислот, используемых при получении полимеров, пластификаторов, лекарственных препаратов, душистых веществ и в качестве полупродуктов синтеза инсектицидов.

Впервые разработан эффективный метод электрокаталитического синтеза азогетаренов окислением ариламинов с использованием $\text{NiO}(\text{OH})$ как редокс-медиатора. Азогетарены востребованны при получении лекарственных веществ, органических красителей, в органическом синтезе и в качестве энергоемких соединений.

Полученные результаты вносят существенный вклад в методологию электрохимии органических соединений, что обуславливает теоретическую значимость проведенных исследований.

Практическая значимость работы. Впервые реализован комплекс разработок по электрогалогенированию (хлорирование, бромирование и иодирование) пиразолов в водных растворах галогенидов щелочных металлов. Предложены экологичные, более эффективные, чем их химические аналоги методы электросинтеза 4-галогенопиразолов, широко используемых как реагенты в органическом синтезе и как ключевые промежуточные продукты синтеза лекарственных препаратов, гербицидов, инсектицидов.

Предложены новые, высокоэффективные методы электросинтеза хлораминов Б, Т и ХБ. Опираясь на информацию по имеющемуся химическому производству этих соединений, нами разработаны технологическая схема и лабораторный регламент электрохимического получения хлорамина Б, включающий стадии электрогенерации хлора и щелочи; получения соли *N*-хлорамида арилсульфокислоты, выделения целевых продуктов и очистку отработанных водных растворов NaCl от органических примесей. Использование очищенных водных растворов NaCl на стадии получения хлора и щелочи позволяет сделать разработанный метод малоотходным, что является существенным преимуществом перед химическим.

Выполнен комплекс исследований по использованию полученных электрохимическим путем *N*-хлоралкиламинов в синтезе практически важных веществ:

- предложены новые подходы к процессам получения 1,2-диазиридинов (применяемых в качестве лекарственных препаратов, промежуточных продуктов в синтезе пестицидов и гетероциклических соединений, компонентов ракетного топлива) гидразина и фенилгидразина. Показана возможность рецикла отработанных растворов в этих процессах без заметного снижения выхода целевых продуктов, что обеспечивает их экологическую привлекательность.
- разработаны основные принципы организации удобного, малоотходного метода получения бензотиазолсульфенамидов (выпускаемых промышленностью ускорителей вулканизации каучуков), основанного на взаимодействии электрогенерированных *N*-хлораминов с 2-меркаптобензотиазолом в

органическом растворителе. Процесс включает следующие стадии: электрохимическое получение *N*-хлорамина и NaOH, синтез целевого сульфенамида при взаимодействии *N*-хлорамина, 2-меркаптобензотиазола и амина, выделение сульфенамида, регенерация амина.

В целом все рассмотренные направления исследований диссертационной работы характеризует принципиальная новизна, а их результаты, полученные в условиях реализации «*парного*» электролиза, обладают фундаментальной и прикладной значимостью.

Апробация работы и публикации. Основные результаты работы были представлены на 12 всероссийских конференциях (11 устных, 9 стендовых докладов автора) и 3 конкурсах на лучшую научную работу ИОХ РАН и конкурсе МАИК НАУКА. Результаты исследований, приведены в 52 публикациях, из которых 31 статья (в том числе 2 обзора) в рецензируемых научных журналах, и сборниках тезисов докладов (20 тезисов) на всероссийских конференциях, получено 1 авторское свидетельство на изобретение.

Личный вклад автора. Все выводы работы основаны на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии (совместно с сотрудниками А.В. Сметаниным, Б.И. Уграком, В.Л. Сигачевой, В.А. Кокорекиным) и опубликованы с соавторами в научных статьях, перечисленных в списке публикаций автора по теме диссертации. Все статьи по материалам работы, подготовлены автором лично или при его непосредственном участии.

Структура и объем работы. Материал диссертации включает три главы обсуждения результатов, объединенных общей задачей: использовать возможности «*парного*», в том числе электрокаталитического (с участием редокс-медиаторов), электролиза для разработки эффективных и экологически привлекательных процессов анодного электросинтеза веществ, представляющих практический интерес или их прекурсоров. Поскольку эти главы отличаются как природой объектов исследования, так и типом изученных реакций, каждой из них предшествует обзор соответствующих литературных данных.

В первой главе изложены результаты исследований, посвященных изучению закономерностей реакций электрохимического галогенирования (хлорирование, бромирование и иодирование) пиразола и его производных на Pt аноде, в условиях диафрагменного электролиза водного раствора, содержащего галогениды щелочных металлов (NaCl, NaBr, KI). В начале раздела рассмотрена имеющаяся в литературе информация по электрохимическому галогенированию ароматических соединений. Обобщены данные литературы по химическому синтезу 4-галогенопиразолов, представляющие интерес при постановке работ по электрогалогенированию пиразолов.

Установлено влияние на выход целевых продуктов природы заместителей в пиразольном цикле (донор или акцептор) и галогена. Показано, что при электрохлорировании и электроиодировании пиразолов наличие в цикле донорного заместителя повышает, а акцепторного уменьшает выход целевого продукта. Присутствие донорных заместителей благоприятствует и реализации процессов электробромирования, в то же время введение акцепторных заместителей не оказывает на этот процесс заметного влияния.

Разработаны удобные малоотходные способы получения 4-хлор- и 4-бромпиразолов (выход 41–94%) в условиях «парного» электролиза более эффективные, чем их химические аналоги. При этом в анодном отделении электролизера происходит галогенирование пиразолов с образованием HCl или HBr. При электролизе в катодном отделении генерируется щелочь, используемая нами для нейтрализации получаемых в анолите галогенводородов.

Найдено, что при электроиодировании пиразолов с акцепторными заместителями выходы целевых продуктов невелики. Разработан оригинальный двухстадийный метод электрохимического иодирования пиразолов в водной среде, позволяющий получать целевые продукты с высокими выходами (74–94%). На первой стадии в условиях «парного» электролиза осуществляли электрохимическую генерацию KIO_3 исходя из KI. На второй стадии взаимодействием в кислом водном растворе KIO_3 с KI и соответствующими пиразолами получали иодпиразолы.

На примерах иодирования анизола, 2-метилимидазола и тиюфена, показано, что вышеуказанный двухстадийный метод может быть успешно использован для получения иодпроизводных различных классов ароматических соединений (выход соответствующих иодпроизводных 54–87%).

Установлено, что выход и состав целевых продуктов определяются наличием заместителя при атоме азота. Впервые показано, что закономерности галогенирования незамещенных по атому азота и *N*-алкилзамещенных пиразолов имеют значительные отличия. Предложен вероятный механизм протекания электрохимического галогенирования пиразолов, позволяющий объяснить особенности реализации данного процесса.

Закономерности электрохимического галогенирования 5-метилзамещенных пиразолов представлены на примере 1,5-диметил-1*H*-пиразола. Показано, что при хлорировании этого соединения помимо 4-хлорзамещенного пиразола (основной продукт) образуются продукты хлорирования в боковую цепь. При бромировании подобные продукты не образуются. Установлено, что причина этого явления связана с различным поведением интермедиатов (*N*-галогенопиразолы), образующихся в процессах галогенирования.

Во второй главе приведены результаты исследований, посвященных изучению закономерностей реакций электрохлорирования первичных и вторичных алифатических аминов, аммиака, арилсульфамидов и сукцинимидов до соответствующих *N*-хлорпроизводных в водном растворе NaCl на аноде ОРТА. В начале раздела рассмотрены известные из литературы данные посвященные главным образом электрохимическому получению *N,N*-дихлорарилсульфамидов и *N*-хлораминов органических кислот. Обобщены имеющиеся данные по использованию *N*-хлораминов в органическом синтезе. В результате проведенной работы разработаны новые, малоотходные, легко масштабируемые методы получения указанных соединений.

1. Предложены два удобных способа получения *N*-хлораминов из соответствующих алкиламинов или их солей с высоким выходом (до 90%). Первый включает в себя хлорирование алкиламинов анодно генерированным Cl₂ в

условиях диафрагменного электролиза в присутствие добавок основания (NaHCO_3). Второй метод реализуется в условиях «парного» электролиза в бездиафрагменном варианте, где хлорирующим агентом выступает электрогенерируемый NaOCl . В качестве исходных веществ в данном синтезе использовали гидрохлориды аминов. Для предотвращения восстановления *N*-хлоралкиламинов на катоде процесс проводили в гетерофазной системе $\text{H}_2\text{O}/\text{CCl}_4$. Это позволило экстрагировать продукты из водной в органическую фазу и получать *N*-хлорпроизводные алкиламинов в виде взрывобезопасных органических растворов.

2. Разработан метод непрямого двухстадийного получения NH_2Cl , широко используемого в органическом и неорганическом синтезе. На первой стадии, в условиях бездиафрагменного электролиза NH_4Cl в гетерофазной системе ($\text{H}_2\text{O}/\text{CCl}_4$), получали NCl_3 (выход 80%), растворенный в CCl_4 . На второй стадии при взаимодействии NCl_3 (раствор в CCl_4) с водным раствором NH_3 синтезировали NH_2Cl (выход 50%).

3. Бездиафрагменный электролиз водного раствора NaCl оказался также удобен для получения таких находящихся применение в органическом синтезе *N*-хлорпроизводных, как *N*-хлорсукцинимид (выход 70–80%) и натриевые соли *N*-хлорарилсульфамидов (хлорамины Б, Т и ХБ; выход продуктов 98–99%).

Вторая часть главы посвящена развитию новых синтетических подходов к получению практически значимых соединений с использованием электрогенерированных *N*-хлорпроизводных. Предложены и изучены два варианта проведения такого рода процессов: прямой и не прямой. В случае прямого (*one pot*) процесса генерированный хлорамин непосредственно в электролизере вступает в реакцию с находящимся в электролите субстратом, приводя к целевому продукту. Примером может служить разработанный нами метод прямого электросинтеза 1,2-диалкилдиазиридинов, представителей нового класса психотропных соединений. Так, диафрагменный электролиз водных растворов NaCl , содержащих 1,3-диаминопропан, CH_2O и основание (NaHCO_3) привел к получению бициклического диазиридина – 1,5-

диазабицикло[3,1,0]гексана (выход 75%,). Процесс протекает через промежуточное образование *N*-хлорпроизводного гексагидропиримидина.

Второй вариант (непрямой способ) включает процессы, основанные на взаимодействии в отдельном аппарате органического субстрата с предварительно электрогенерированными *N*-хлораминами. Примерами такого рода процессов является электрохимическое получение широко используемых в промышленности гидразина и фенилгидразина. Электросинтез NH_2Cl представляет первую, общую для обоих процессов, стадию. На втором этапе при взаимодействии NH_2Cl с реагентами (смесь кетона и NH_3 или смесь анилина, NH_3 и добавок NaOH , в синтезах гидразина или фенилгидразина соответственно) получают целевые продукты. Аналогичным путем осуществлены электросинтезы 1,2-диметилдиазиридина (взаимодействием MeNHCl или MeNCl_2 , с MeNH_2 и CH_2O), тиокарбаматов (из *N*-хлоралкиламинов и ксантогената калия), находящихся применение в качестве гербицидов в сельском хозяйстве.

В третьей главе изложены результаты исследований, посвященных разработке удобных электрокаталитических методов получения ряда практически значимых кислот окислением доступных спиртов или карбонильных соединений на $\text{NiO}(\text{OH})$ аноде, а также окислительного превращения на этом электроде аминотетрациклов (аминопиразолы и аминотетрафураны) в соответствующие азопроизводные. В начале главы рассмотрены литературные данные по применению $\text{NiO}(\text{OH})$ электрода в процессах окисления органических соединений, содержащих $-\text{OH}$, $-\text{CHO}$ и $-\text{NH}_2$ группы. Процессы проводили в среде водной щелочи в условиях бездиафрагменного электролиза, при этом эффективно использовались оба электрода («*парный*» электролиз): на аноде генерировался окислитель-переносчик $\text{NiO}(\text{OH})$, на катоде происходил разряд воды и, тем самым, получали необходимую для проведения окисления щелочь.

Разработан способ препаративного синтеза адипиновой кислоты, применяемой для получения полимерных материалов, на основе окисления циклогексанола (выход 47% на загруженный спирт). Кроме того, исследована возможность постадийной реализации этого процесса: окислением

циклогексанола до циклогексанона (выход 75% на загруженный спирт) и циклогексанона до адипиновой кислоты (выход 52% на загруженный кетон). Предложен метод препаративного получения промышленно важной глутаровой кислоты: электроокислением циклопентанона (выход 51% на загруженный кетон).

В ходе исследования обнаружено, что окисление кетонов сопровождается образованием небольших количеств кислот (10–13%) с меньшим молекулярным весом, соответственно глутаровой и янтарной (в случае циклогексанона) и янтарной (для циклопентанона). Причина этого установлена при изучении закономерностей процесса. В результате нами предложен механизм электроокисления циклических кетонов, представленный на примере циклогексанона.

Разработан метод электрохимического получения (гет)арил(окси)алкановых кислот RCH_2COOH ($R = Ar, CH_2Ph, OPh$) с выходом 15–93% путем окисления соответствующих спиртов и изучены закономерности этой реакции. Показано, что эффективность процесса зависит от строения исходных спиртов, в частности от донорно-акцепторных свойств заместителя R и от природы атома, непосредственно связанного с боковой цепью (C, N), определяющих способность первоначально образующегося аниона RCH_2COO^- к дальнейшему окислению с образованием арилкарбоновых кислот.

Предложен оригинальный метод получения пиразол-4-карбоновых кислот электроокислением 4-формилпиразолов с различными заместителями в пиразольном цикле, приводящий к образованию целевых продуктов с высокими выходами (60–98%).

Впервые реализовано и детально изучено превращение аминопиразолов и аминофуразанов в соответствующие азопроизводные. Показано, что выход целевых продуктов (30–97%) определяется строением исходного аминогетероцикла.

В четвертой главе («Экспериментальная часть») даны подробные методики электрохимического получения описанных в работе соединений.

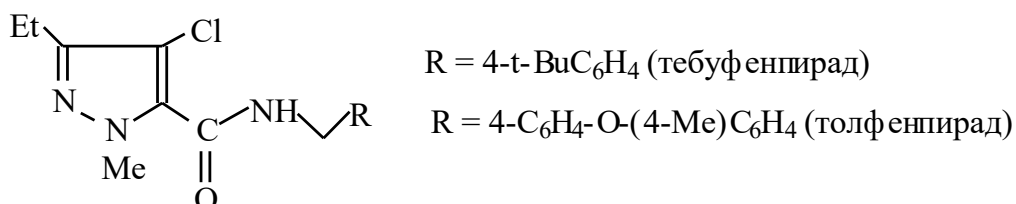
В приложении приведен лабораторный регламент электрохимического получения натриевых солей *N*-хлорамидов арилсульфокислот (хлорамины Б, Т и ХБ)

Основные положения, выносимые на защиту:

- Малоотходные методы получения 4-галогенопиразолов электрогалогенированием пиразолов в водных растворах галогенидов щелочных металлов.
- Экологически безопасные методы электросинтеза *N*-хлораминов электрохлорированием аминов или их гидрохлоридов в водном растворе NaCl
- Новые эффективные подходы к получению практически полезных соединений с использованием электрогенерированных *N*-хлораминов.
- Легко масштабируемые методы получения важных органических кислот и азогетаренов, основанные на использовании редокс-медиатора NiO(OH), непрерывно регенерируемого в процессе электролиза.

Глава 1. ЭЛЕКТРОГАЛОГЕНИРОВАНИЕ ПИРАЗОЛОВ

Пиразольный цикл является ключевым фрагментом разнообразных структур, находящих применение в сельском хозяйстве [6]. К их числу, например, относятся инсектициды тебуфенпирад и толфенпирад [6].



С другой стороны 4-галогенпиразолы широко используются как важные полупродукты синтеза биологически активных веществ [7]. Так, хлорпроизводные пиразолов нашли применение в синтезе препаратов для лечения гепатита С [8], болезней Альцгеймера, Паркинсона и шизофрении [9, 10], бромпроизводные – для лечения глаукомы [11], иодпроизводные – для лечения атеросклероза, метаболического синдрома [12], малярии [13]. Описано использование: хлор- и бромпроизводных пиразолов в синтезе пестицидов, гербицидов, фунгицидов, акарицидов [6, 14–17], противовоспалительных препаратов и препаратов для борьбы с нарушениями иммунной системы [18–21]; хлор- и иодпроизводных – для получения лекарств от диабета [22, 23]; бром- и иодпроизводных пиразолов в синтезе противораковых препаратов [24–27] и веществ, обладающих антимикробной активностью [16, 28, 29].

Кроме того, 4-иодпроизводные пиразолов нашли применение, как ключевые реагенты в катализируемых переходными металлами реакциях C–C кросс-сочетания ароматических систем [30] (реакции Хека, Кастро-Стефенса, Соногашира, Кумадо-Корри-Тамао, см. схему 1).

В ряде случаев (реакции Сузуки, Стиле) [30] в данных процессах вместо иодпроизводных используют 4-бромпроизводные пиразолов, без существенного снижения (не более чем на 3–5%) выходы продуктов реакции (см. схема 2).

Схема 1

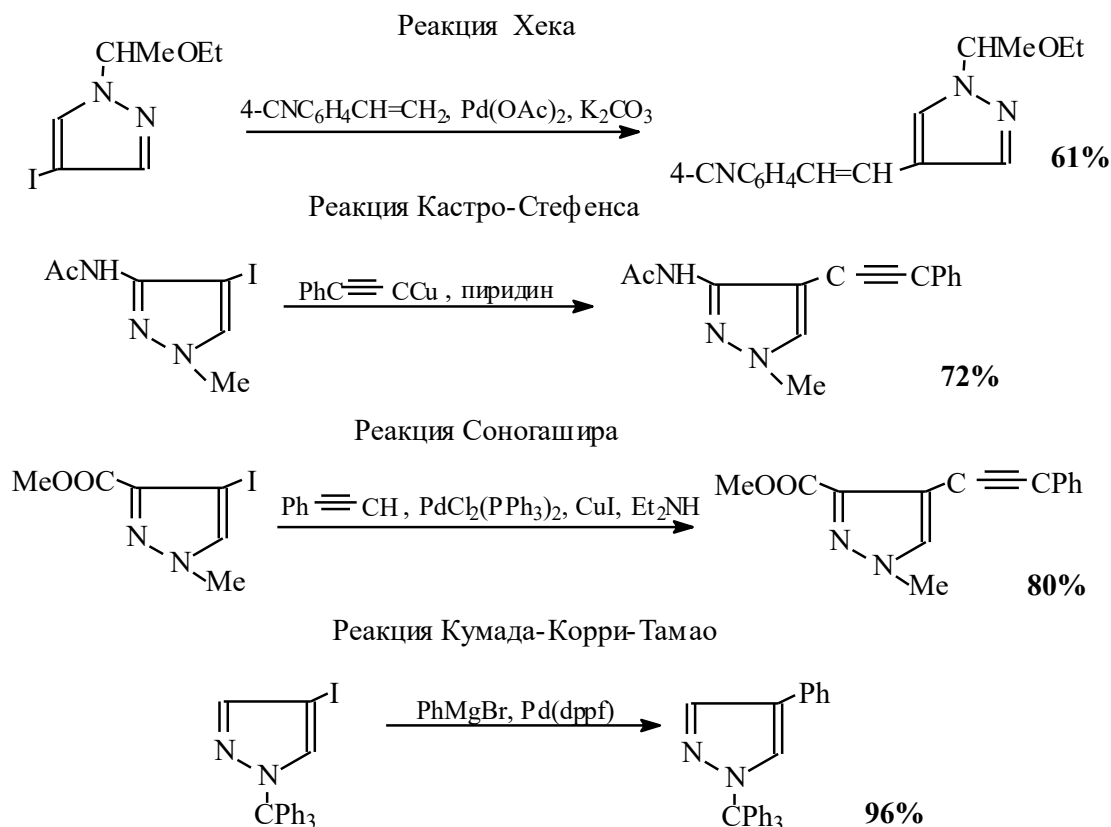
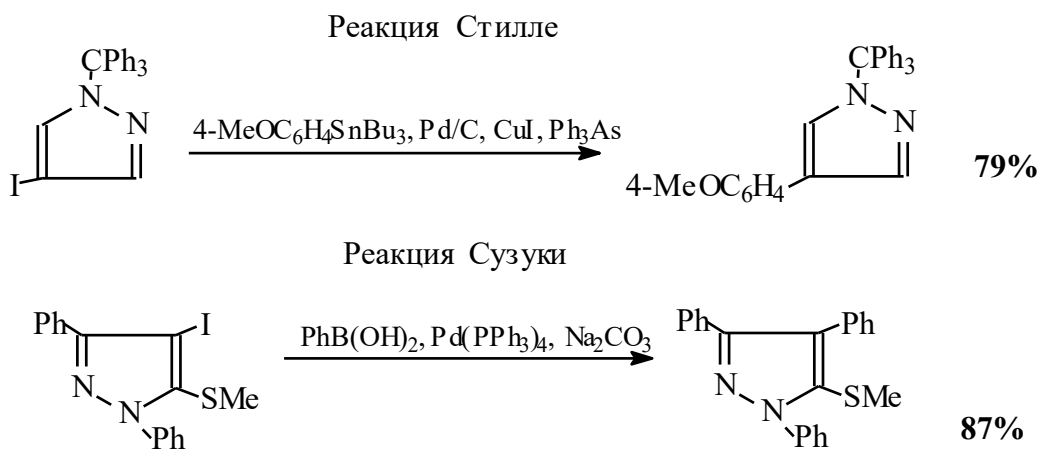


Схема 2.



Всё это, в целом, стимулирует интерес к поиску новых путей реализации процессов галогенирования пиразолов. Здесь следует подчеркнуть, что разработка эффективных, атом-экономных и удовлетворяющих требованиям «зеленой» химии методов синтеза практически полезных продуктов, является важной задачей современной органической химии.

1.1. Электросинтез галогенаренов и химическое галогенирование пиразолов (обзор)

1.1.1. Электрохимическое галогенирование аренов

До начала настоящей работы электрохимическое поведение пиразолов и их 4-галогенопроизводных не было изучено. Мы полагали целесообразным обобщить имеющуюся в литературе информацию по электрохимическому галогенированию ароматических соединений, поскольку пиразолы относятся к ароматическим гетероциклическим соединениям. Эти данные представляли интерес при постановке задачи и обсуждении полученных нами результатов по электрогалогенированию производных пиразола.

Электрохимическое хлорирование (ЭХ). Имеется ряд работ по ЭХ ароматических соединений в водных растворах. Исследовано ЭХ бензола, кумола [31, 32], толуола и ксилолов [33] в водном растворе HCl на графитовом аноде в условиях бездиафрагменного гальваностатического электролиза. Процесс проводили при анодной плотности тока $j_a = 100\text{--}300 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$, $T = 50\text{--}70 \text{ }^\circ\text{C}$ и $C_{\text{HCl}} = 20\text{--}35\%$, получая монохлорзамещенные арены (выход по току и веществу $> 80\%$) с 1–2% примесью соответствующих дихлорзамещенных [32, 34]. Снижение концентрации HCl отрицательно влияет на выход хлорпроизводных и на стабильность анода [34].

Исследовано ЭХ анизола, толуола и хлорбензола в водных растворах NaCl ($C = 0.1\text{--}0.5 \text{ M}$) в условиях диафрагменного электролиза при потенциале $E_a = 1.2\text{--}1.25 \text{ В}$ (отн. нас.к.э) на графитовом или угольном анодах, модифицированных α -циклодекстрином [35–39], протекающее с выходом $>90\%$ и преимущественным образованием *пара*-хлорпроизводных. Это обусловлено тем [35, 36], что молекулы циклодекстринов представляют циклические олигомеры 1,4-связанных D-глюкопираноз, содержащих несколько ($\alpha - 6$, $\beta - 7$, $\gamma - 8$) фрагментов глюкозы, причем элементарное звено α -циклодекстрина имеет полость в виде усеченного конуса, которая по размерам подходит к размерам молекулы бензола. Молекула

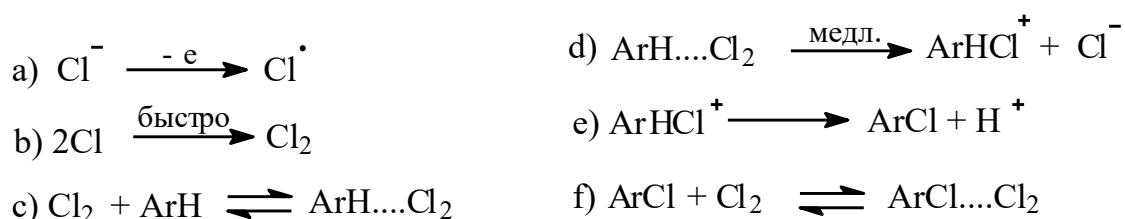
монозамещенного бензола, попадая в эту полость, ориентируется функциональной группой наружу и, таким образом, блокируются все положения, кроме *para*-, по которому и происходит атака хлора. Вместе с тем селективность ЭХ на графитовом аноде обработанном α -циклодекстрином сильно зависит от природы арена. Так, при ЭХ анизола соотношение *para*- / *орто*- изомеров в продуктах реакции > 20 , а при ЭХ толуола эта величина не превышает 4.6. Это объясняется тем, что MeO-группа является более сильным *para*-ориентантом, чем Me-группа [35]. Заметим, что практическую ценность этих результатов снижает зависимость соотношения *para*- / *орто*- изомеров от конверсии исходного арена. Так, при ЭХ анизола соотношение *para*- / *орто*- изомеров хлоранизола в продуктах реакции равно 18, при конверсии анизола 2.2% и 2.7 при конверсии 61% [36]. Причина этого явления, вероятно, связана с разрушением циклодекстрина в ходе длительного электролиза.

Авторами [40–42] исследованы закономерности ЭХ бензола, толуола, алкоксибензолов, нафталина при их электролизе в растворах LiCl (Et_4NCl) в неводных средах: (MeOH ДМФА, MeCN) на анодах из Pt, графита, оксиднорутениево-титановом (ОРТА) в потенцио- или гальваностатическом режимах. Во всех случаях процесс галогенирования протекал исключительно по ароматическому кольцу

ЭХ бензола протекает с трудом. При пропускании теоретически необходимого количества электричества ($Q = 2 F \cdot (\text{моль бензола})^{-1}$) выход хлорбензола, а так же конверсия бензола не превышали 50%. Лишь при $Q = 4 F \cdot \text{моль}^{-1}$ удалось достичь 90% выхода хлорбензола. Еще медленнее, происходит ЭХ хлорбензола и при $Q = 2 F \cdot (\text{моль хлорбензола})^{-1}$ его конверсия не превышала 5%. ЭХ толуола, напротив, уже при $Q = 2 F \cdot \text{моль}^{-1}$, благодаря активирующему эффекту Me-группы, протекает с 90%-ным выходом моноклорпроизводных и преимущественным образованием *орто*-изомера (соотношение *para*- / *орто*- изомеров равно 0.64). Заметим, что при $Q > 2 F \cdot \text{моль}^{-1}$ с выходом до 10% образуются дихлорпроизводные аренов [40].

На основании данных вольтамперометрических исследований, механизм ЭХ аренов был описан [40] схемой 3:

Схема 3



Авторы считают, что образование и трансформация комплекса с переносом заряда (стадии **с** и **д**) протекают медленно. Избыток Cl_2 приводит к новому комплексу (стадия **ф**), скорость образования которого гораздо ниже, чем скорость стадии **с**. Это может служить объяснением, как в целом невысокого выхода продуктов ЭХ бензола, так и незначительного ($\sim 10\%$) количества дихлорпроизводных образующихся при хлорировании бензола и толуола.

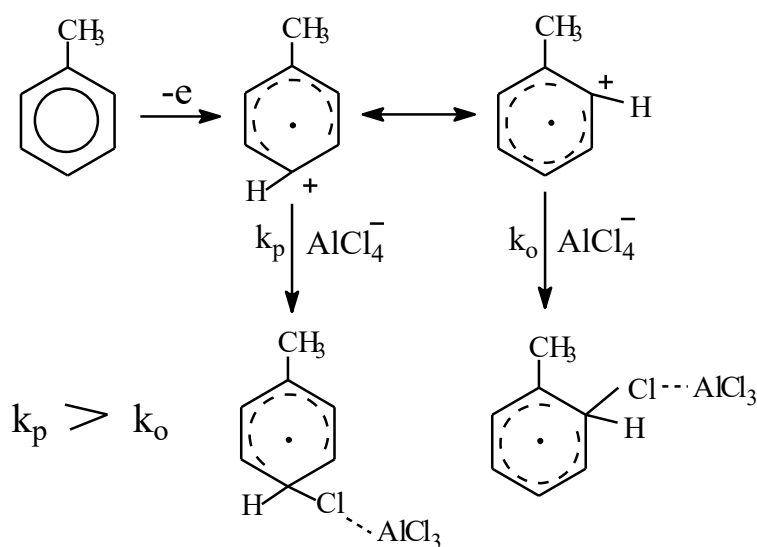
Значительный интерес представляют данные [40] по ЭХ аренов в присутствии добавок AlCl_3 , катализирующих этот процесс. Так ЭХ бензола и толуола в MeCN с добавками AlCl_3 (мольное соотношение арен / AlCl_3 равно 0.5–1) приводит к образованию соответствующих монохлорпроизводных с выходом 80–90%. Заметим, что AlCl_3 используется при проведении процесса также в качестве источника иона Cl^- . Пропускание $Q > 2 F \cdot (\text{моль арена})^{-1}$ ведет к образованию дихлорпроизводных аренов (выход 50–80%). Однако трихлорпроизводные (при $Q = 6 F \cdot \text{моль}^{-1}$) образуются с меньшими выходами (40%), из-за недостаточного количества взятого AlCl_3 для катализа процесса ЭХ [40].

При ЭХ толуола в присутствии AlCl_3 увеличивается количество *пара*-изомера (соотношение *пара*- / *орто*- изомеров равно 1.26, а не 0.64, как в его отсутствии). Этот эффект по данным [40] объясняется тем, что в среде MeCN диссоциация AlCl_3 протекает по схеме:



причем благодаря стерическим трудностям образование *para*-комплекса с участием иона AlCl_4^- протекает легче, чем *орто*-комплекса:

Схема 4



где k_p и k_o - константы скорости образования *para*- и *орто*- изомеров

Возможность преимущественного получения лишь одного из изомеров (*para*- или *орто*-) при ЭХ аренов специально изучена авторами [41, 42]. Так, ЭХ метокси- и этоксибензолов в ДМФА или ацетамиде на Pt аноде в условиях диафрагменного потенциостатического ($E_a = 1.3$ В отн. нас.к.э.) электролиза на фоне LiCl обеспечивает [41] преимущественное образование *para*-изомера (соотношение *para*- / *орто*- изомеров равно 12–17) с выходом по веществу 88–99%. Это соотношение уменьшается при замене Pt анода на графитовый или ОРТА, Отметим, что замена формамида на MeOH резко снижает как соотношение *para*- / *орто*- изомеров (до ~ 3), так и выход целевого продукта (43–49%). Это согласуется с данными [42], где на примере ЭХ анизола в условиях диафрагменного потенциостатического электролиза в различных средах (ТГФ, ДМФА, AcOH , Me_2CO , MeNO_2 , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$) показано, что $\log$ отношения $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{OMe} / o\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{OMe}$ линейно уменьшается с увеличением акцепторной способности растворителя.

Авторами [43] рассмотрена возможность ЭХ в боковую цепь арена. В этих целях процесс проводят в двухфазной системе (электролит и субстрат находятся в разных фазах) в условиях бездиафрагменного гальваностатического электролиза.

Так, при ЭХ толуола в смеси CHCl_3 / нас. водный раствор NaCl (Pt анод и катод, $j_a = 30 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, соотношение водная фаза / $\text{CHCl}_3 = 2.4 : 1$, $Q = 3.5 \text{ F} \cdot (\text{моль толуола})^{-1}$, $T = 30 \text{ }^\circ\text{C}$) образуется хлористый бензил с выходом 81% на загруженный толуол и небольшое количество хлортолуолов (выход 9%), конверсия толуола при этом составляла 91%. При проведении процесса в электролизер заливали раствор толуола в CHCl_3 и насыщенный водный раствор NaCl . Электроды помещали в водную (верхнюю) фазу близко к поверхности раздела фаз, но, не касаясь её. Органическую фазу перемешивали с невысокой скоростью $\sim 40 \text{ об} \cdot \text{мин}^{-1}$, так чтобы органический слой не соприкасался с электродами, и разделение фаз сохранялось. Чтобы избежать подщелачивания в электролит по ходу электролиза вводили небольшие количества H_2SO_4 . По мнению авторов [43], получение хлористого бензила связано с генерацией радикалов $\text{Cl}^\bullet$ (образуются в водной фазе при окислении ионов Cl^-) и их взаимодействием с толуолом на границе раздела фаз. В пользу этого свидетельствует тот факт, что ЭХ толуола в аналогичной двухфазной системе (толуол / 10% водный раствор HCl) [43], но при интенсивном перемешивании (электролиз в эмульсии) приводит лишь к смеси *o*- и *n*-хлортолуолов, тогда как хлористый бензил при этом не образуется. Заметим, что предложенный метод ЭХ толуола в боковую цепь является эффективной альтернативой обычным химическим методам. Процесс реализуется в мягких условиях и характеризуется высоким значением выхода целевого продукта и конверсии толуола.

Авторами [44] исследовано ЭХ нафталина и установлено, что электролиз (Pt анод, MeCN) смеси, содержащей нафталин и анион Cl^- при потенциале окисления последнего $E_a = 1.5 \text{ В}$ (отн. Ag/AgCl) не приводит к расходованию нафталина, тогда как при $E_a = 2.1 \text{ В}$ (потенциал окисления нафталина) образуется 1-хлорнафталин (выход $\sim 33\%$ на прореагировавший субстрат). Методом циклической вольтамперометрии показано, что процесс реализуется путем окисления нафталина до катион-радикала и его последующей реакции с анионом Cl^- . Полагают [44], что невысокий выход целевого продукта объясняется

побочными реакциями катион-радикала с присутствующими в растворе нуклеофилами (H_2O , MeCN).

В продолжение этих работ изучено [44, 45] ЭХ нафталина в условиях гальваностатического электролиза эмульсии водный раствор NaCl / CH_2Cl_2 с использованием катиона Bu_4N^+ (Bu_4NHSO_4) для переноса иона Cl^- из водной фазы в органическую. Авторы [44] считают, что в данном случае, как и при ЭХ в MeCN , процесс реализуется путем образование катион-радикала нафталина и его последующего взаимодействия с анионом Cl^- в органической фазе. Установлены условия [44] (бездиафрагменный электролиз, Pt анод, водный насыщенный раствор NaCl / $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1$, нафталин – $0.1 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$, Bu_4NHSO_4 – $0.05 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$, $Q = 2.33 F \cdot (\text{моль нафталина})^{-1}$, $j_a = 49 \text{ мА} \cdot \text{см}^{-2}$) обеспечивающие неплохой выход 1-хлорнафталина (60% на прореагировавший субстрат, при его конверсии 70%). Согласно [44], более высокий выход 1-хлорнафталина в эмульсии CH_2Cl_2 / H_2O (по сравнению с MeCN) объясняется более низкой нуклеофильностью CH_2Cl_2 по сравнению с MeCN , причем короткоживущий катион-радикал нафталина полностью реагирует в CH_2Cl_2 фазе.

Выход 1-хлорнафталина увеличивается [44, 45], при введении в электролит ZnCl_2 (кислота Льюиса). В этом случае [45] перенос аниона Cl^- из водной в органическую фазу осуществляется в виде соединения $(\text{Bu}_4\text{N})_2\text{ZnCl}_4$. Исследовано [45] влияние условий электролиза (концентраций Bu_4NHSO_4 , NaCl , ZnCl_2 , нафталина, плотности тока и материала анода) на выход 1-хлорнафталина в условиях бездиафрагменного процесса. Установлены оптимальные условия (Pt анод, Ni катод; концентрации NaCl , Bu_4NHSO_4 , ZnCl_2 и нафталина равны 3.0, 0.05–0.15, 0.75 и 0.1–1.0 $\text{моль} \cdot \text{л}^{-1}$, соответственно; $Q = 2.33 F \cdot (\text{моль нафталина})^{-1}$, $j_{\text{анод.}} = 50\text{--}130 \text{ мА} \cdot \text{см}^{-2}$) обуславливающие хороший выход 1-хлорнафталина (65–75% на прореагировавший субстрат при его конверсии 65–70%). Показано [45], что замена Pt анода на ОРТА уменьшает выход 1-хлорнафталина на ~13% и снижает конверсию нафталина более чем в 2 раза. Кроме того, установлено [45], что переход от бездиафрагменного к диафрагменному электролизу повышает выход целевого продукта и конверсию нафталина на 15% и 20% соответственно.

Разработанный авторами [44, 45] способ ЭХ нафталина в двухфазной среде (эмульсия) достаточно удобен и эффективен, поскольку при использовании простого оборудования дает возможность получать 1-хлорнафталин с высокими выходами по веществу (~90%) и току (~80%). Тем не менее, отметим, что наряду с целевым продуктом процесс приводит к образованию дихлорнафталина с выходом 10%.

Исследовано [46] ЭХ 9,10-дифенилантрацена до 9,10-дихлор-9,10-дифенил-9,10-дигидроантрацена (выход по веществу 68%) на Pt аноде в MeCN, содержащем Bu_4NCl , в условиях диафрагменного потенциостатического электролиза ($E_a = 1.4\text{В}$ отн. нас.к.э) и показано, что этот процесс протекает через генерацию катион-радикала 9,10-дифенилантрацена.

Электрохимическое бромирование (ЭБ) и иодирование (ЭИ) аренов.

Ароматические соединения бромруются с трудом. Изучено [47] ЭБ бензола в эмульсии с 48%-ным водным раствором HBr , и показано, что в электросинтезе бромбензола определяющую роль играет медленно протекающая химическая стадия. Так, при температуре ниже $30\text{ }^\circ\text{C}$ ЭБ не идет, а при $60\text{ }^\circ\text{C}$ выход по току целевого продукта достигает лишь 11%.

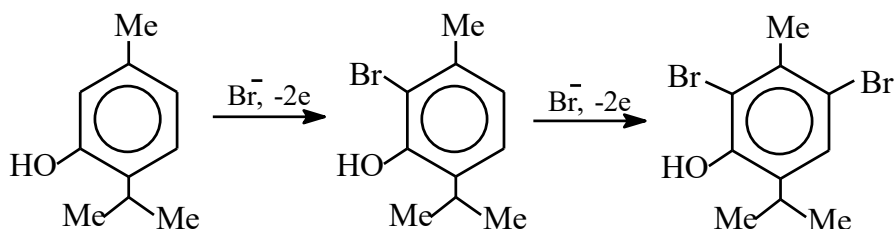
Изучено [48–50] ЭБ в ядро производных бензола на Pt аноде в неводных (AcOH , MeCN) средах. На вольтамперных кривых бензола [48], толуола и *пара*-ксилола [49] в растворе AcOH , содержащем анион Br^- , присутствуют две волны, первая из которых ($E_{1/2} = 0.78\text{--}0.79\text{ В}$ отн. нас.к.э.) отвечает окислению аниона Br^- до Br_2 , вторая ($E_{1/2} = 1.15\text{--}1.40\text{ В}$) – электроокислению комплекса, включающего арен, Br_2 и AcOH . При электролизе на плато первой волны ($E = 1.0\text{ В}$) бромпроизводные аренов либо не образуются (бензол) [48], либо получаются с выходом 10–20% (толуол или *n*-ксилол) [49], что объясняется низкой (см. выше) скоростью взаимодействия Br_2 и арена. ЭБ при потенциале второй волны ($E = 1.2\text{--}1.4\text{ В}$) повышает выход целевых продуктов до 35–50%, причем в среде AcOH , помимо бромаренов, образуется бромуксусная кислота [48, 49] с выходом 50–60% (на взятый Br^- анион). ЭБ анизола [50] в MeCN, как и в AcOH , протекает через образование интермедиата, включающего анизол и Br_2 и окисляющегося

труднее ($E_{1/2} = 1.30$ В отн. Ag/Ag^+), чем анион Br^- ($E_{1/2} = 0.80$ В). Важно, что броманизол образуется, с выходом по току 90%, лишь в условиях электролиза при потенциалах волны окисления этого интермедиата ($E = 1.5$ В). Его потенциал более анодный, по сравнению с потенциалом генерации Br_2 , но менее положительный, чем потенциал окисления анизола. Тогда как увеличение потенциала электролиза до волны окисления анизола сопровождается полной пассивацией анода. Отметим, что авторы [48–50] не учитывают возможность образования бромаренов путем взаимодействия катион-радикала арена с поступающим из объема раствора анионом Br^- .

При изучении ЭХ производных бензола исследованы пути увеличения выхода того или иного изомера. Тот же вопрос для ЭБ аренов подробно не рассматривался, однако отмечено [51], что соотношение *пара*- / *орто*-изомеров зависит от потенциала электролиза. Так ЭБ фенола на Pt аноде в концентрированном водном растворе HBr при $E = 0.56$ В (отн. н.в.э) приводит к смеси *n*- и *o*-бромфенолов с мольным отношением равным 3.56, однако с ростом потенциала электролиза до $E = 0.83$ В это отношение снижается до 1.8.

Другой проблемой, возникающей при ЭБ аренов, является селективный синтез соответствующих моно- или дибромаренов. При ЭБ тимола [52], протекающим по схеме 5, этот вопрос был решен путем варьирования природы растворителя:

Схема 5



Процесс проводили с использованием различных бромидов (LiBr , Et_4NBr , NaBr , NH_4Br) в среде MeCN или MeOH в условиях диафрагменного электролиза на Pt аноде при потенциалах разряда аниона Br^- ($E = 0.85\text{--}1.0$ В отн. Ag/Ag^+ в MeCN или $E = 0.35\text{--}0.75$ В в MeOH). Установлено, что в среде MeCN , независимо от количества пропущенного электричества (Q), образуется только 6-бромтимол

(выход 65–97%). Однако в MeOH при $Q = 2 F \cdot \text{моль}^{-1}$ основным продуктом является 6-бромтимол (выход 69–94%), тогда как пропускание $Q = 4 F \cdot \text{моль}^{-1}$ приводит к 2,6-дибромтимолу (выход 77–94%). Этот эффект связан [52] с тем, что в MeOH электрогенерированный Br_2 сильнее поляризован [$\text{Br}^{\delta+} \rightarrow \text{Br}^{\delta-} \rightarrow S$ (где S – растворитель)], чем в MeCN, где молекулы Br_2 менее активны.

В работе [53] исследовано ЭИ производных бензола (бензол, толуол, *n*-ксилол, мезитилен, анизол, трифенилметан) в содержащем I_2 растворе LiClO_4 в MeCN в условиях потенциостатического ($E = 1.6\text{--}1.7$ отн. Ag/Ag^+) диафрагменного электролиза на Pt аноде. Найдено, что соэлектролиз I_2 и арена дает продукты моноиодирования, причем в ряде случаев (*n*-ксилол, трифенилметан) участие растворителя в процессе окисления арена приводит к образованию не содержащих иод продуктов замещения в боковую цепь.

Отметим, что выход иодпроизводных значительно выше в условиях, когда арен был добавлен к раствору I_2 в MeCN, предварительно подвергнутому электролизу, что связано [53] с образованием при окислении I_2 высокореакционного иодирующего агента – катиона *N*-иодацетонитрилия. В условиях эксперимента арен не окисляется, поэтому продукты замещения в боковую цепь не образуются.

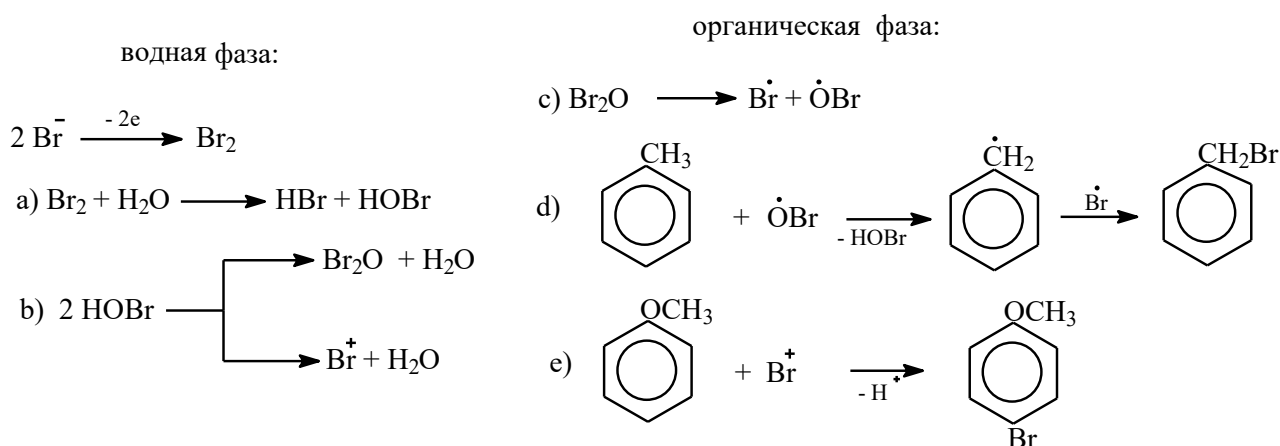
Из данных [53] следует, что высокий выход продуктов ЭИ наблюдали лишь в случае арен с содержащих донорные заместители, тогда как, например, PhNO_2 в условиях эксперимента не подвергается ЭИ. Решение этой проблемы предложено авторами [54], установившими, что в 1,2-дихлоэтане или CH_2Cl_2 , содержащими 10% CF_3COOH ЭИ под действием I_2 (гальваностатический диафрагменный электролиз, Pt анод, $j_a = 3,1 \text{ мА} \cdot \text{см}^{-2}$) приводит к получению иодпроизводных арен с электроноакцепторными заместителями (I , CHO , CF_3 , CN , NO_2) с выходом 46–97%. Отметим, что использование 1,2-дихлорэтана дает лучшие выходы, чем CH_2Cl_2 . Как и в [53] процесс протекает через окисление I_2 , с возможным образованием трифторацетата иода в качестве иодирующего агента [54].

При ЭИ аренов (как и при их ЭБ) исследована возможность преимущественного получения одного из изомеров, путем варьирования природы растворителя. Так, ЭИ толуола в MeCN приводит к примерно равным количествам *п*- и *о*-иодтолуолов, при замене же MeCN на триметилортоформиат соотношение *пара*- и *орто*- изомеров становится равным 2.33; при ЭИ в MeCN *трет*-бутилбензола отношение *пара*- и *орто*- изомеров равно 2.96, однако тот же процесс в триметилортоформате привел к образованию лишь *пара*-иодпроизводного *трет*-бутилбензола [55].

На примере толуола было изучено [43] ЭХ аренов в боковую цепь путем электролиза в гетерофазной среде. В дальнейшем этот принцип получил развитие в ряде работ [56–59] по ЭБ аренов в двухфазной среде (CHCl_3 / 40–60% водный раствор NaBr с каталитическим количеством HBr). Процесс выполняли в условиях гальваностатического ($j_a = 30 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$) бездиафрагменного электролиза на Pt электродах при невысоких (0–2 °C) температурах. ЭБ толуола и ряда его замещенных [56] (4-хлор-, 4-бром-, 2,4-дихлор-, 4-метилтолуол, этилбензол) привело к образованию α -монобромпроизводных с выходом 50–95% и региоселективностью $> 95\%$. Заметим, что при этом выход α -монобромпроизводных уменьшался с увеличением донорных свойств заместителей в толуоле, с одновременным повышением выхода продуктов бромирования в ядро. Так при ЭБ 4-метилтолуола выход α -монобромпроизводного составлял 50%. Недавно в работе [59], в условиях аналогичных описанным в [56], подробно исследовано ЭБ 4-метокситолуола. Установлено, что в начале процесса ($Q = 2 F \cdot (\text{моль субстрата})^{-1}$) бромирование идет преимущественно в кольцо (образование 3-бром-4-метокситолуола), и только на заключительном этапе ($Q = 6 F \cdot \text{моль}^{-1}$) электролиза предпочтительно образуется α -монобромпроизводное (3-бром-4-метоксибензилбромид, выход 86%).

В этих же условиях метоксибензол, 1,2-диметоксибензол, метоксинафталин, 1,2-диметоксинафталин, 3-метокси-4-гидроксибензальдегид, диметиланилин, анилин, образуют бромзамещенные в ядро с почти количественным (92–98%)

Схема 6



Важно отметить, что предлагаемый метод получения α -бромпроизводных ароматических соединений обладает рядом преимуществ перед химическим методом, требующим использования инициатора реакции (азо-бис-изобутиронитрил, пероксид бензоила или облучение светом) и высоких температур (100–170 °С). Электрохимический метод дает возможность легко выделять целевой продукт из органической фазы после отгонки CHCl_3 и, кроме того, имеет перспективу стать безотходным. Так, по мнению авторов [57], к остающейся после отделения CHCl_3 водной фазе можно добавить необходимые

количества NaBr и HBr, ввести новую порцию раствора арена в CHCl_3 и продолжить электросинтез.

Изучено ЭБ нафталина в AcOH [48] и MeCN [60], а также антрацена [60] в MeCN на Pt аноде в условиях потенциостатического электролиза. Установлено [48], что при электролизе с $E = 1.0$ В отн. нас.к.э (потенциал окисления Br^- аниона) в среде AcOH образуется 1-бромнафталин (выход по веществу 65%). Отметим, что в отличие от ЭБ толуола, бензола и *пара*-ксилола [48, 49] образование бромуксусной кислоты не происходит, что обусловлено высокой скоростью химической реакции Br_2 с нафталином. Заметим, что ЭБ антрацена и нафталина в MeCN при потенциале окисления иона Br^- ($E = 0.80$ В отн Ag/Ag^+) не приводит к образованию бромаренов [60]. В то же время, ЭБ антрацена при потенциале $E = 1.2$ В (выше потенциала окисления антрацена) дает 9-бромантрацен (выход по току 48%), а при $E = 1.6$ В, превышающем потенциал окисления 9-бромантрацена, образуются как 9-бромантрацен (выход по току 26%), так и 9,10-дибромантрацен (выход по току 19%). В случае нафталина проведение ЭБ при $E = 1.35$ В (окисление нафталина) приводит к образованию 1-бромнафталина (выход по току 70%), а ЭБ при $E = 2.0$ В главным продуктом является 1,4-дибромнафталин (выход по току 71%). По мнению авторов [60] ЭБ как нафталина, так и антрацена протекает через стадию взаимодействия катион-радикала арена с ионом Br^- .

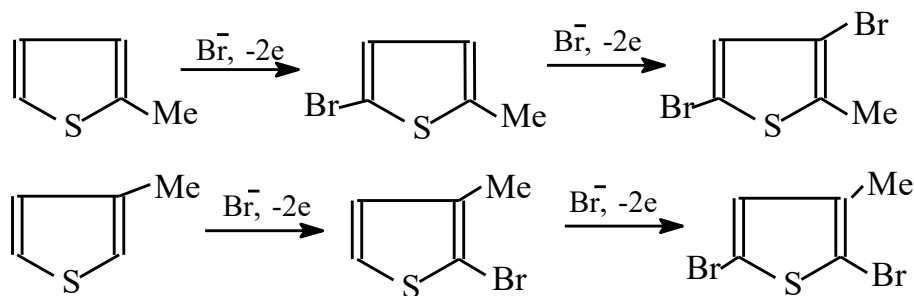
Исследовано [61] ЭИ дифенила и дифенилового эфира, с добавлением арена в предварительно подвергнутый электролизу раствор I_2 в MeCN (условия аналогичны приведенным в [53]). В результате были синтезированы соответствующие иодарены с выходом по веществу 95% (дифенил) и 75% (дифениловый эфир).

Электрогалогенирование гетаренов В отличие от аренов эти процессы сравнительно мало изучены. В литературе представлены лишь несколько работ по ЭБ тиофеновых и фурановых систем. Так, ЭБ 2- и 3-метилтиофенов [62] на графитовом аноде в метанольном растворе NH_4Br в условиях бездиафрагменного гальваностатического электролиза, приводит к смеси моно- (86–97% в смеси) и

дибромтиофенов с общим выходом по веществу 54–60%. Строение целевых продуктов зависит от положения Ме-заместителя, как это показано на схеме 7.

Так, из 2-метилтиофена получают 5-бром-2-метилтиофен и 3,5-дибром-2-метилтиофен, а из 3-метилтиофена – 2-бром-3-метилтиофен и 2,5-дибром-3-метилтиофен. В случае 3-метилтиофена выход дибромпроизводного в 4 раза выше, чем при ЭБ 2-метилтиофена, что объясняется наличием в молекуле 3-метилтиофена двух незанятых α -позиций для электрофильного бромирования [62]. Тиофен в аналогичных условиях дает смесь 2-бромтиофена (выход по веществу 24%) и 2,5-дибромтиофена (выход 6.4%), а 2-ацетилтиофен – лишь 5-бром-2-ацетилтиофен (выход 12%) [63].

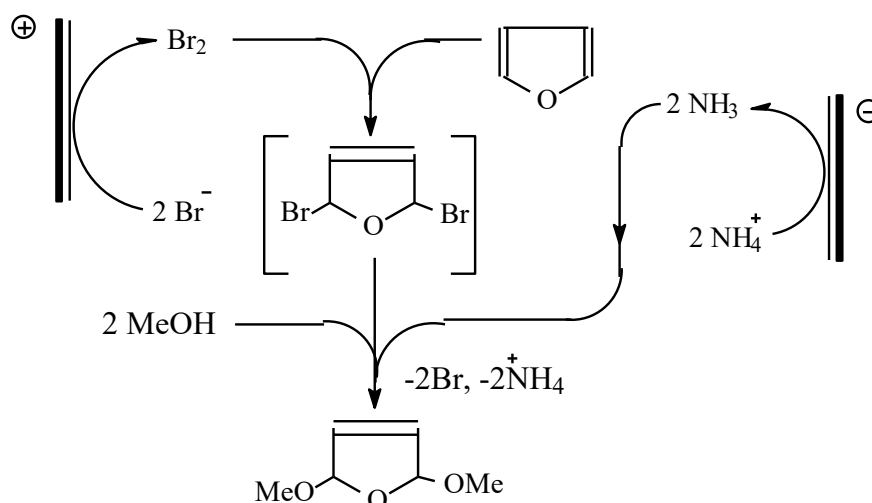
Схема 7



ЭБ фурана [64] в метанольном растворе NH_4Br (условия те же что и при ЭБ тиофена) протекает иначе. Вместо ожидаемых бромпроизводных фурана был получен 2,5-диметокси-2,5-дигидрофуран (выход по веществу 73%). Это обусловлено [64] 1,4-присоединением анодно генерированного брома к ядру фурана (с потерей ароматичности) и дальнейшим протеканием реакции метанолиза согласно схеме 8.

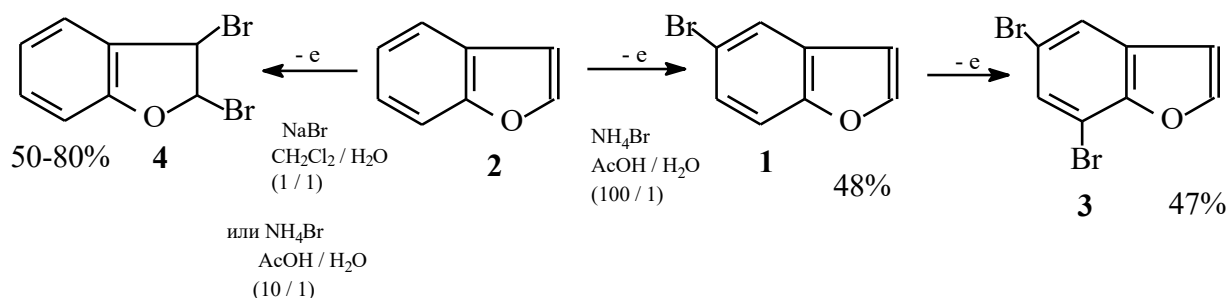
Изучен процесс получения 1-ацетил-5-броминдолина [65, 66] (выход 95–99%) (промежуточный продукт в синтезе броминдиго), путем ЭБ 1-ацетилиндолина. Процесс проводили на Pt аноде при $T = 22\text{--}25\text{ }^\circ\text{C}$ в 50% водном растворе AcOH , содержащем бромиды металлов (LiBr , NaBr , KBr , MgBr_2). При этом потенциал анода составлял $E_a = 0.8\text{--}0.9\text{ В}$ отн. нас.к.э, а $j_a = 3\div 5\text{ мА}\cdot\text{см}^{-2}$.

Схема 8



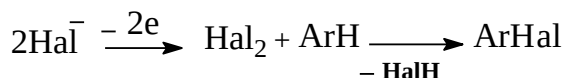
Подробно исследовано ЭБ бензофурана [67] в водных растворах AcOH , содержащих NH_4Br , а также в гетерофазной системе водный раствор NaBr / CH_2Cl_2 . Процесс выполняли в гальваностатическом режиме ($j_a = 10 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$) на Pt аноде в условиях бездиафрагменного электролиза. Установлено (см. схему 9), что при электролизе бензофурана в системе $\text{AcOH} / \text{H}_2\text{O} = 100 : 1$ гладко протекает процесс замещения с образованием (в зависимости от Q) 5-бромбензофурана ($Q = 2.2 \text{ F} \cdot (\text{моль бензофурана})^{-1}$) или 5,7-бромбензофурана ($Q = 4.0 \text{ F} \cdot (\text{моль бензофурана})^{-1}$). Напротив, электролиз в системах $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{H}_2\text{O} = 1:1$ или $\text{AcOH} / \text{H}_2\text{O} = 10 : 1$, в присутствие NaBr (NH_4Br), приводит исключительно к продукту присоединения – 2,3-дибром-2,3-дигидробензофурану. Различия в протекании этих процессов связаны [67] с разной концентрацией аниона Br^- в реакционной смеси, зависящей от растворимости солей (NaBr , NH_4Br) в используемых растворителях. В системе $\text{NH}_4\text{Br} - \text{AcOH} / \text{H}_2\text{O} = 10 : 1$ присутствует большая концентрация аниона Br^- и образующийся при его окислении Br_2 , быстро реагирует по двойной связи $\text{C}(2) - \text{C}(3)$, давая продукт присоединения **4**. Это же характерно и для системы $\text{NaBr} - \text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{H}_2\text{O} = 1 / 1$. При реализации же процесса в системе $\text{NH}_4\text{Br} - \text{AcOH} / \text{H}_2\text{O} = 100 : 1$ концентрация Br^- в реакционной смеси невелика и небольшие количества электрогенерированного Br_2 быстро гидролизуются до HOBr (или AcOBr), которые, затем реагируют с бензофураном, приводя к продуктам **1** и **3**.

Схема 9



Основные закономерности электрогалогенирования аренов и факторы, определяющие протекание этих процессов. До сих пор при рассмотрении реакций электрогалогенирования аренов специально не акцентировалось, что их результатом является замещение атома водорода в молекуле исходного вещества. С этих позиций электрохимическое галогенирование можно рассматривать, как электроиндуцированное нуклеофильное замещение атома водорода на галогенид-ион, реализующееся согласно общей схеме 10:

Схема 10



где электрохимическая инверсия полярности («umpolung») исходного Hal^- в результате протекания последующих стадий приводит к продукту замещения атома водорода на Hal . Таким образом, электрохимическое галогенирование аренов представляет собой разновидность $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ реакций [68], получивших название [69] $\text{S}_\text{N}^\text{H}(\text{An})$ реакции (An – анод).

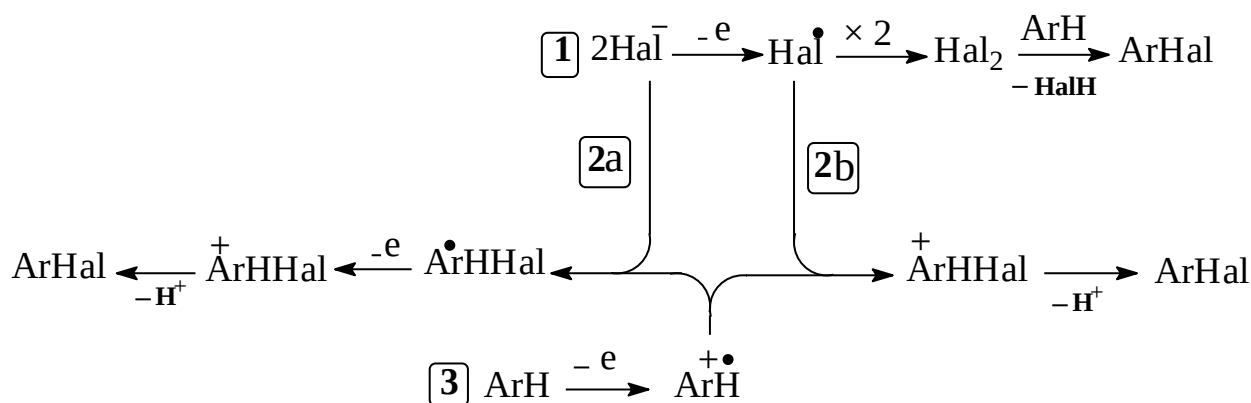
Окисление анионов I^- , Br^- и Cl^- реализуется при сравнительно невысоких анодных потенциалах ($0.5 \div 1.2$ В отн. нас.к.э.), величина которых значительно ниже потенциалов окисления большинства ароматических систем.

Данные по ЭХ аренов описаны в литературе наиболее широко, поэтому основные закономерности электрогалогенирования удобнее обсудить на примере именно этих процессов. Следует выделить (см. схему 11) два основных вида процессов электрогалогенирования.

Наиболее часто процесс ЭХ реализуется при потенциале окисления иона Cl^- с образованием галогена, далее взаимодействующего с ареном. Этот вид наиболее

близок к чисто химическому галогенированию, его можно описать маршрутом **1** (см. схему 11), который реализуется особенно легко, когда электрофильные свойства Cl_2 усилены добавкой кислоты Льюиса, или же когда органический субстрат (ArH) активирован к электрофильной атаке.

Схема 11.



Более сложен механизм процесса, протекающего при потенциале окисления арена с генерацией катион-радикала или катиона, которые реагируют далее с $\text{Hal}^\bullet$ или Hal^- по маршрутам **2a** и (или) **2b**

Так, хотя в процессе ЭХ анион Cl^- отсутствует на поверхности электрода, но он имеется в двойном электрическом слое, куда при десорбции способен мигрировать относительно стабильный катион-радикал $\text{ArH}^{+\bullet}$. Взаимодействие этих частиц по маршруту **2a** реализуется, например, при ЭХ 1,4-диметокси-2-*трет*-бутилбензола [70], или нафталина [44]. Что касается маршрута **2b**, реализуемого при взаимодействии радикальной ($\text{Cl}^\bullet$) и катион-радикальной ($\text{ArH}^{+\bullet}$) частиц, то такой процесс, подробно рассмотрен авторами [70]. Отметим, что возможность взаимодействия $\text{ArH}^{+\bullet}$ с нуклеофильной или радикальной частицами была детально рассмотрена в работе [68].

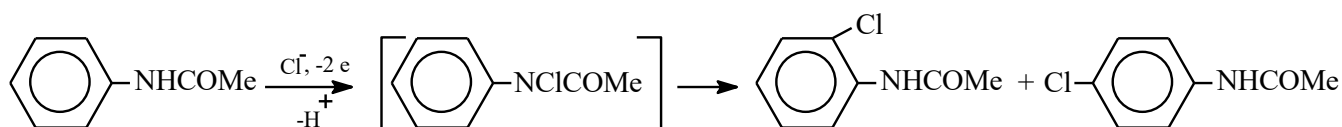
Значительную роль при протекании рассмотренных реакций играет целый ряд факторов, в их числе: природа, строение и адсорбционные свойства субстрата RH , потенциал и обратимость его окисления, природа растворителя и др.

Из изложенного ранее следует, что в качестве хлорирующих агентов при ЭХ могут выступать анион Cl^- , радикал $\text{Cl}^\bullet$ и молекула Cl_2 , однако выбор той или иной частицы при описании механизма реакции не всегда очевиден.

Интересно отметить, что в работе [71] описана возможность протекания ЭХ аренов по иной схеме. Из литературы известно, что ЭХ амидов карбоновых кислот в условиях диафрагменного электролиза на аноде из платинированного титана в водных растворах хлоридов металлов (NaCl , MgCl_2) приводит к образованию соответствующих *N*-хлорпроизводных (выход 50–70%) [72]. В то же время при ЭХ ацетанилида в вышеуказанных условиях, вместо ожидаемого *N*-хлорамида, образуется смесь *o*- и *n*-хлорацетанилидов (суммарный выход ~60%) [71], что обусловлено перегруппировкой первоначально генерируемого *N*-хлорамида согласно схеме 12.

Рассмотренные закономерности в основном характерны для процессов ЭХ ароматических систем. Механизмы ЭБ и ЭИ в цитируемых работах, как правило, подробно не исследованы. Однако анализ литературных данных позволяет сделать вывод, что, обычно, эти процессы, хотя и с меньшей скоростью (особенно иодирование), реализуются по механизму, включающему электрогенерацию галогена и его последующую химическую реакцию с органическим субстратом (см. схему 11, маршрут 1).

Схема 12



В то же время имеются примеры, когда при описании механизма ЭБ антрацена и нафталина в MeCN процесс протекает через окисление субстрата с образованием катион-радикала (иона карбеня) и реализацией механизма по маршрутам **2a** (**2b**) (см. схему 11) [60].

Важную роль в развитии представлений о механизме иодирования ароматических систем сыграли работы [53, 73]. Анализируя результаты электролиза растворов, содержащих арены (бензол, толуол, *n*-ксилол, трифенилметан) и I_2 в MeCN , авторы пришли к выводу, что ЭИ протекает путем генерации производных положительно заряженного иода. Эти интермедиаты образуются при электроокислении I_2 , поскольку атомы или молекулы иода не

$$\begin{aligned} \text{I}_2 + \text{CH}_3\text{CN} &\xrightarrow{-2e} \text{CH}_3-\overset{+}{\text{C}}=\text{NI} \\ &\quad \quad \quad \mathbf{5} \\ \text{CH}_3-\overset{+}{\text{C}}=\text{NI} + \text{H}_2\text{O} &\xrightarrow{-\text{H}^+} \text{CH}_3-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{NI} \longrightarrow \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NHI} \\ &\quad \quad \quad \mathbf{6} \\ \text{CH}_3-\overset{+}{\text{C}}=\text{NI} + \text{ArH} &\longrightarrow \text{ArI} + \text{CH}_3\text{CN} + \text{H}^+ \\ \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NHI} + \text{ArI} &\xrightarrow{\text{H}^+} \text{ArI} + \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2 \end{aligned}$$
$$\text{I}_2 \xrightarrow{-2e} 2\text{I}^+ \xrightarrow{n\text{I}_2} n\text{I}_2 \cdot \text{I}^+$$

Анализ данных, рассмотренных в предыдущих разделах, дает возможность выявить ряд факторов, оказывающих влияние на реализацию процессов электрохимического галогенирования.

Растворитель. Электрохимическое галогенирование органических веществ проводят в водных растворах галогенидов щелочных, щелочноземельных металлов, HCl или HBr. Для увеличения растворимости органического вещества в водный электролит добавляют растворитель, например, AcOH [34, 67], MeCN [75, 76], или же применяют неводные растворители, например, MeCN [77–79], ДМФА [80, 81], MeOH [52], EtOH [82], CH₂Cl₂ [54, 83] и др. с использованием в качестве электролита фона галогенидов лития, натрия, аммония или тетраалкиламмония.

Для предотвращения нежелательных превращений целевых продуктов широко используют гетерофазные смеси: водный электролит / инертный растворитель, хорошо растворяющий целевой продукт (CCl_4 , CHCl_3 , CH_2Cl_2 , др.) [56-59, 84].

Для увеличения эффективности процесса в фоновый электролит нередко вводят добавки кислоты Льюиса, поляризующие молекулу Hal_2 и повышающие электрофильные свойства этой молекулы.

Материал анода. Выбор материала анода зависит от природы исходного и конечного продукта, галогенирующего агента. Круг таких материалов достаточно широк, но наиболее часто используют аноды из Pt и графита, причем наилучшие результаты дает применение Pt из-за более низкого перенапряжения по галогену и высоких каталитических свойств. В ряде случаев используют композиционный (на титановую основу нанесен активный слой, состоящий из RuO_2 и TiO_2) оксиднорутениево-титановый анод (ОРТА), близкий по свойствам к Pt аноду [85].

Плотность тока. Для интенсификации процесса электрохимического галогенирования (ЭГ) рекомендуется его проводить при высоких плотностях тока, но если скорость стадии собственно галогенирования низка, то, во избежание выделения галогена (Hal_2) в атмосферу, необходимо учитывать количество генерируемого и расходуемого в химической реакции Hal_2 . В силу этих причин анодная плотность тока связана с природой исходных веществ и обычно колеблется в диапазоне от 100 до 600 $\text{mA}\cdot\text{cm}^{-2}$. Возможность проводить процесс при высоких плотностях тока (400–600 $\text{mA}\cdot\text{cm}^{-2}$) достигается увеличением скорости реакции Hal_2 с субстратом. С этой целью в реакционную смесь добавляют кислоты Льюиса [40], инициаторы радикальных реакций (пероксид бензоила или азо-бис-изобутиронитрил), или же используют для генерации радикалов $\text{Cl}^\bullet$ облучение реакционной зоны сильным источником видимого света [86]. Например, иницирующее радикальный процесс световое облучение, дало возможность селективно хлорировать в боковую цепь толуол [86] и дифенилметан [87].

ЭБ и ЭИ обычно проводят при более низких анодных плотностях тока (10–100 $\text{mA}\cdot\text{cm}^{-2}$ для ЭБ и 3.1–7.5 $\text{mA}\cdot\text{cm}^{-2}$ для ЭИ), чем ЭХ. Это связано с

уменьшением реакционной способности в ряду $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ и, в результате, возможностью накопления в реакционной среде значительных количеств непрореагировавших с субстратом галогенов. С другой стороны Br_2 и I_2 обладают существенно меньшей летучестью, чем Cl_2 , поэтому для повышения выхода целевых продуктов реакционную смесь полезно выдерживать после электролиза, чтобы полученный при электролизе галоген успел прореагировать с исходным веществом. Например, при ЭБ бензола в 48% водном растворе HBr , выдерживание реакционной смеси по окончании электролиза ~ 20 ч привело к значительному (с 11 до 83%) повышению выхода бромбензола [47]. Заметим, что такое выдерживание полезно проводить при повышенной температуре.

Температура. В целом с повышением температуры скорость ЭГ увеличивается. Однако для каждого типа соединений следует подбирать свой оптимальный режим. Так, повышение температуры может увеличивать вклад побочных реакций, с другой стороны выдерживание раствора после ЭБ бензола [47] полезно проводить при повышенной температуре. Обычно ЭГ проводят при $T = 20\text{--}40\text{ }^\circ\text{C}$.

Подводя итог изложенным выше данным по электрохимическому галогенированию, сделаем основные выводы.

В литературе описано ЭХ и ЭБ аренов в водной и неводной (AcOH , MeCN , MeOH и др.) средах, причем выход галогенпроизводных обычно определяется скоростью химической (взаимодействие электрохимически генерированного Hal_2 с ареном) стадии процесса. ЭИ аренов реализовано лишь в неводных растворах I_2 (MeCN , CH_2Cl_2 , 1,2-дихлорэтан), причем выход иодпроизводных значительно выше, когда арен добавлен к раствору, предварительно подвергнутому электролизу (при электроокислении I_2 генерируется агент обладающий значительно большей реакционной способностью, чем I_2).

Осуществлен электросинтез дихлор- и дибромпроизводных аренов в неводных растворах при увеличении количества пропущенного электричества ($Q > 2 F \cdot (\text{моль исходного арена})^{-1}$), использованного при проведении процесса, и применения катализаторов (кислот Льюиса).

Рассмотрено ЭХ и ЭБ аренов в боковую цепь, которое, в отличие от галогенирования в ядро (электрофильное замещение), протекает по радикальному механизму. Важно отметить, что электрохимический метод получения α -галогенпроизводных ароматических соединений имеет ряд преимуществ перед химическим (протекает при невысоких температурах, не требует использования инициаторов реакции).

Электрогалогенирование аренов протекает по двум основным механизмам. Обычно процесс реализуется при потенциале окисления галогенид-иона с образованием Hal_2 , далее взаимодействующего с ареном. Более сложен механизм процесса, протекающего при потенциале окисления арена с генерацией катион-радикала или катиона, которые реагируют далее с анионом Hal^- или продуктом его окисления ($\text{Hal}^\bullet$).

При электрохимическом галогенировании наиболее часто применяют аноды из Pt и графита. Наилучшие результаты получены при использовании Pt из-за более низкого перенапряжения по галогену и высоких каталитических свойств. В ряде случаев используют анод ОРТА, близкий по свойствам к Pt аноду.

В заключение проведем сравнение традиционных химических методов получения галогенпроизводных аренов с рассмотренными выше электрохимическими процессами. Заметим, что в химических методах часто используют токсичные Cl_2 , Br_2 или I_2 . При этом на образование целевых продуктов расходуется лишь часть галогенов, а остальное количество идет на образование HCl , HBr или HI как не утилизируемых отходов. Электрохимическое галогенирование лишено указанных выше недостатков химического процесса, что обусловлено заменой галогена на нетоксичные растворы солей галогенводородных кислот или самих кислот. Кроме того, электрохимический синтез характеризует более высокая селективность процесса. Для реакций ЭБ и ЭИ это дает возможность получения достаточно чистых целевых продуктов, что особенно важно в синтезе биологически активных веществ. Применение электрохимических методов, также, открывает перспективы практически полного

использования галогенов в синтезе галогенорганических веществ, что имеет особое значение при реализации ЭБ и ЭИ.

Всё это обусловило наш интерес к исследованию закономерностей процессов электрохимического галогенирования и использованию полученных данных для разработки новых методов получения практически значимых соединений.

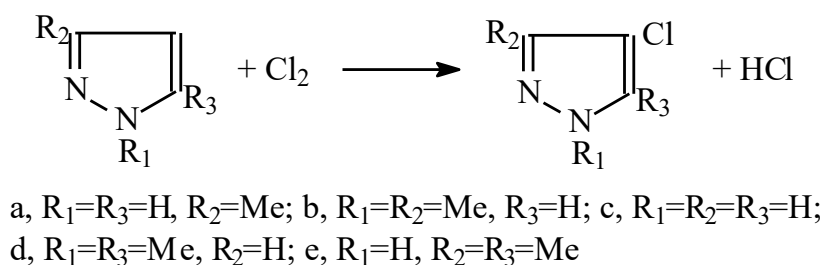
1.1.2. Химическое галогенирование пиразолов

В данном разделе обобщена имеющаяся в литературе информация по химическому синтезу галогенпроизводных пиразолов, которая представляла для нас несомненный интерес при планировании работ по электрогалогенированию пиразолов.

Следует отметить, что согласно литературным данным [30], галогенирование производных пиразола в первую очередь идет в положение 4 цикла и лишь затем (обычно при более высокой температуре и / или в более жестких условиях) в другие позиции.

Получение 4-хлорзамещенных пиразолов. Наиболее распространенным методом получения хлорпиразолов является взаимодействие пиразола с Cl_2 . При этом пиразол и его алкилзамещенные (3-метил-1*H*-пиразол, 1,3-диметил-1*H*-пиразол, 1,5-диметил-1*H*-пиразол и 3,5-диметил-1*H*-пиразол) в достаточно мягких условиях ($T = 0-40\text{ }^\circ\text{C}$, среда CH_2Cl_2 или CCl_4) образуют соответствующие монохлорпиразолы согласно схеме 14 с неплохими (38–88%) выходами [88–90].

Схема 14



В более жестких условиях ($T = 80\text{--}100\text{ }^{\circ}\text{C}$, растворитель – AcOH) такой процесс наряду с 4-хлорпиразолами, приводит к образованию 3,4-дихлорпиразолов, а также продуктов хлорирования по метильной группе пиразольного цикла [88, 91].

В тех же условиях ($T = 70\text{ }^{\circ}\text{C}$, растворитель – AcOH) описан [92] синтез 4-хлорпиразол-3(5)-карбоновых кислот: 4-хлор-1*H*-пиразол-3-карбоновой, 4-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоновой и 4-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислот из соответствующих пиразолкарбоновых кислот. Заметим, что наличие акцепторного заместителя в 3/5 положениях цикла снижает выход целевых продуктов до 20–40%. Интересно отметить успешную (с выходом целевых продуктов 60–84%) реализацию процессов хлорирования пиразолов в среде MeOH (синтез этилового эфира 4-хлор-1,3-диметил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты) [14] и H_2O (синтез 4-хлор-3,5-диметил-1*H*-пиразола, 4-хлор-3,5-диметил-1-дифторметил-1*H*-пиразола и 4-хлор-3,5-диметил-1-тетрафторэтил-1*H*-пиразола) [93, 94].

Другим способом получения 4-хлорпиразолов является взаимодействие пиразолов с водным раствором NaOCl (выход целевых продуктов 60–90%) [6, 18, 95–97]. Процесс осуществляют добавлением NaOCl при $T = 20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ к раствору пиразола в AcOH , с последующим выдерживанием реакционной смеси в течение 12–18 ч. Необходимость такого выдерживания, по-видимому, связана с образованием в качестве интермедиата (см. ниже) *N*-хлорпроизводного, которое лишь во времени претерпевает перегруппировку в целевой 4-хлорпиразол.

Для хлорирования пиразолов может быть использован и SO_2Cl_2 [16, 98, 99]. Взаимодействием данного реагента с 3-метил-1*H*-пиразол-5-амином (водный раствор HCl , $T = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$) был получен 4-хлор-3-метил-1*H*-пиразол-5-амин (выход 87.4%) [98]. При хлорировании метилового эфира 1,5-дифенил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты в среде CH_2Cl_2 было синтезировано соответствующее 4-хлорпроизводное (выход 93.5%) [16]. Описано [99] также успешное применение SO_2Cl_2 для превращения 1,3-диметил-, 1,5-диметил- и 3,5-диметил-1*H*-пиразолов в соответствующие 4-хлорпроизводные (Et_2O , $T = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Для получения хлорпиразолов в качестве хлорирующих агентов достаточно широко используются *N*-хлоримиды (*N*-хлорсукцинимид, *N,N'*-дихлор-5,5-диметилгидантоин, трихлоризоциануровая кислота) [7, 100–103]. Так, взаимодействием 3,5-диметил-1*H*-пиразола и его *N*-замещенных с *N*-хлорсукцинимидом в CCl_4 в мягких условиях ($T = 20\text{--}25\text{ }^\circ\text{C}$) с высокими выходами (95–98%) [100] был получен ряд производных 4-хлор-3,5-диметил-1*H*-пиразола. В то же время авторами работы [101] отмечено, что хлорирование 1,3,5-триметил-1*H*-пиразола в подобных условиях приводит к сложной смеси пиразолов, содержащих хлор, как в цикле, так и в боковой цепи.

Подчеркнем, что замена органического растворителя на воду приводит к увеличению скорости процесса [7]. Там же отмечено, что наличие акцепторного заместителя в цикле (у *N*-атома) уменьшает реакционную способность пиразолов. Для получения 4-хлор-1*H*-пиразола использовали *N,N'*-дихлор-5,5'-диметилгидантоин (водный раствор H_2SO_4 , $T = 0\text{ }^\circ\text{C}$) [102]. Хлорирование 3,5-бис(трифторметил)-1*H*-пиразола осуществляли ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}^*$), $T = 120\text{ }^\circ\text{C}$) [103] с участием трихлоризоциануровой кислоты (выход 4-хлорпроизводного 63%).

В литературе также описано [104] получение 4-хлор-1,3,5-триметил-1*H*-пиразола (выход 50%) окислением 30% H_2O_2 гидрохлорида 1,3,5-триметил-1*H*-пиразола (AcOH , $T = 80\text{ }^\circ\text{C}$). По-видимому, реакция протекает через промежуточное окисление аниона Cl^- до Cl_2

Получение 4-бромзамещенных пиразолов. Одним из методов получения этих соединений является взаимодействие соответствующих пиразолов с Br_2 . В качестве растворителей для бромирования 1-метил-1*H*-пиразола [28, 105], 3,5-диметил-1*H*-пиразола [90] и 1-метил-3-пропил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты [106] были использованы хлорированные углеводороды (CH_2Cl_2 , CHCl_3 , CCl_4). При $T = 20\text{--}25\text{ }^\circ\text{C}$ выход соответствующих 4-бромпиразолов составил 75–96%. Найдено [107], что в присутствии Fe катализатора и в более жестких условиях (отсутствие влаги, кипячение с обратным холодильником) бромирование

*) Благодаря наличию в молекуле двух акцепторных групп 3,5-бис(трифторметил)-1*H*-пиразол малореакционноспособен. Для его хлорирования требуется суперэлектрофильный агент, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ как сверхкислота благоприятствует протеканию целевого процесса.

пиразола приводит к образованию дибромпроизводных (выход 3,4-дибром-1*H*-пиразола 58%).

Осуществлено [92] бромирование с невысокими выходами (25–44%) пиразол-3- и пиразол-5-карбоновых кислот (1*H*-пиразол-3-карбоновая-, 1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоновая- и 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислоты) в АсОН при $T = 110 - 115$ °С. Показано, что в присутствие основания (NaOAc) можно осуществить бромирование малореакционноспособного 3-нитро-1*H*-пиразола (выход 4-бром-3-нитро-1*H*-пиразола 44%) [108], а также получить дибромпроизводные 1-метил-1*H*-пиразола [109] и 1,5-диметил-1*H*-пиразола [110] с выходом 53–73%.

Реализовано [111] бромирование 3-(трифторметил)-1*H*-пиразола под действием Br₂ в MeCN ($T = 80$ °С, время реакции 2 ч) в присутствие добавки окислителя (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ (по-видимому, он окисляет образующийся при бромировании HBr до Br₂). Процесс характеризуется близким к количественному выходом бромпроизводного и наиболее полным использованием галогена (весь бром входит в молекулу субстрата). Однако он приводит к образованию токсичной соли тяжелого металла в качестве отхода.

Как и при хлорировании, бромирование пиразолов под действием Br₂ в среде H₂O дало неплохие результаты: выхода бромпроизводных 3,5-диметил-1*H*-пиразола [96], 1-дифторметил- и 1-тетрафторэтил-3,5-диметил-1*H*-пиразолов [94] составляли 50–75%.

Отметим, что введение в водный раствор добавки основания (NaOH) позволило осуществить бромирование малореакционноспособной 1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты в мягких условиях ($T = 20 - 25$ °С, мольное соотношение кислота : NaOH = 1 : 1) и с высоким (90%) выходом [112]. Отметим также, что при бромировании незамещенного пиразола в сходных условиях (мольное соотношение кислота : NaOH = 1 : 3) было получено трибромпроизводное пиразола (выход 72%) [113].

Благоприятное влияние добавок основания на процесс бромирования пиразолов, по-видимому, обусловлено связыванием*) образующегося при бромировании HBr (бромирование пиразолкарбоновой кислоты), а также возможностью образования реакционноспособного аниона пиразола [114] в щелочной среде (бромирование незамещенного пиразола).

На примере получения 4-бром-3,5-диметил-1*H*-пиразола (выход 94%) описано [90] использование BrCl для бромирования пиразолов (CH_2Cl_2 , $T = 0^\circ\text{C}$).

В качестве бромирующих агентов также достаточно часто используются *N*-бромамиды (*N*-бромсукцинимид, *N,N'*-дибром-5,5-диметилгидантоин) [7, 102]. Ряд производных 4-бром-3,5-диметил-1*H*-пиразола был получен [7] с высокими выходами (90–98%) реакцией 3,5-диметил-1*H*-пиразола и его *N*-замещенных с *N*-бромсукцинимидом (растворитель – CCl_4 , $T = 20\text{--}25^\circ\text{C}$). Показана [7] возможность бромирования пиразолов *N*-бромсукцинимидом с высокими выходами ($> 97\%$) в водной среде. Как и в случае хлорирования, замена органического растворителя на воду облегчает протекание реакции [7].

В литературе [102] сообщают о получении 3,4-дибром-1*H*-пиразола (выход 59%) бромированием незамещенного пиразола *N,N'*-дибром-5,5-диметилгидантоином (водный раствор H_2SO_4 , $T = 0^\circ\text{C}$, двухкратный избыток бромирующего агента, по отношению к пиразолу).

Получение 4-иодзамещенных пиразолов. Анализ литературных данных показал, что существующие способы получения иодпиразолов обладают рядом недостатков, обусловленных строением исходных, высокой стоимостью или токсичностью иодирующих агентов, а также проблемами экологии. Так, использование в синтезе системы $\text{I}_2\text{--NaI--K}_2\text{CO}_3$ [115–117] в водном растворе EtOH при $T = 20\text{--}25^\circ\text{C}$ дает неплохие результаты (выход 75–90%) лишь для пиразолов с донорными (MeO , *i*- PrO , Me , Et) заместителями в кольце. Отметим,

*) Бромирование пиразолкарбоновой кислоты является процессом электрофильного ароматического замещения H -атома на Br . При этом, в условиях реакции образуется HBr . Очевидно, что связывание HBr щелочью в этом процессе будет благоприятствовать протеканию бромирования.

что пиразолы с донорными заместителями в кольце с высокими (63–99%) выходами иодируются также при комнатной температуре в водной среде смесью [118] I_2 –30% H_2O_2 , однако реакция протекает слишком медленно (24–72 ч). При использовании для иодирования системы I_2 –водный NH_3 процесс неселективен (образуются моно- ди- и трииодпиразолы) и, кроме того, возможна генерация взрывоопасного иодистого азота [119].

N-Иодсукцинимид [100, 103, 115] используют с хорошим выходом (70–90%) для иодирования пиразолов с различными (донорными, акцепторными) заместителями в кольце в 50% водной H_2SO_4 , или в иных средах (CF_3SO_3H , CF_3COOH , $AcOH$, $EtOAc$), тем не менее высокая цена реагента ограничивает масштабы его применения. Пиразолы с алкильными или фенильными заместителями в кольце иодируются с неплохими (51–92%) выходами под действием ICl [119, 120] в водном растворе HCl [119] или органических ($AcOH$, $EtOAc$) средах [120], а также под действием смеси I_2 с диацетоксиiodбензолом [121] в среде CH_2Cl_2 . Однако в последнем случае целевые продукты нуждаются в хроматографической очистке. Очень хорошие результаты (выход иодпиразолов 80–90%) достигнуты при использовании иодирующих агентов I_2 – $(NH_4)Ce(NO_3)_6$ в $MeCN$ [111, 122] и I_2 – $AgOAc$ в CH_2Cl_2 [123]. Хотя реализация таких процессов требует использования апротонной среды, достаточно дорогих реагентов и сопровождается образованием в качестве отходов токсичных солей тяжелых металлов.

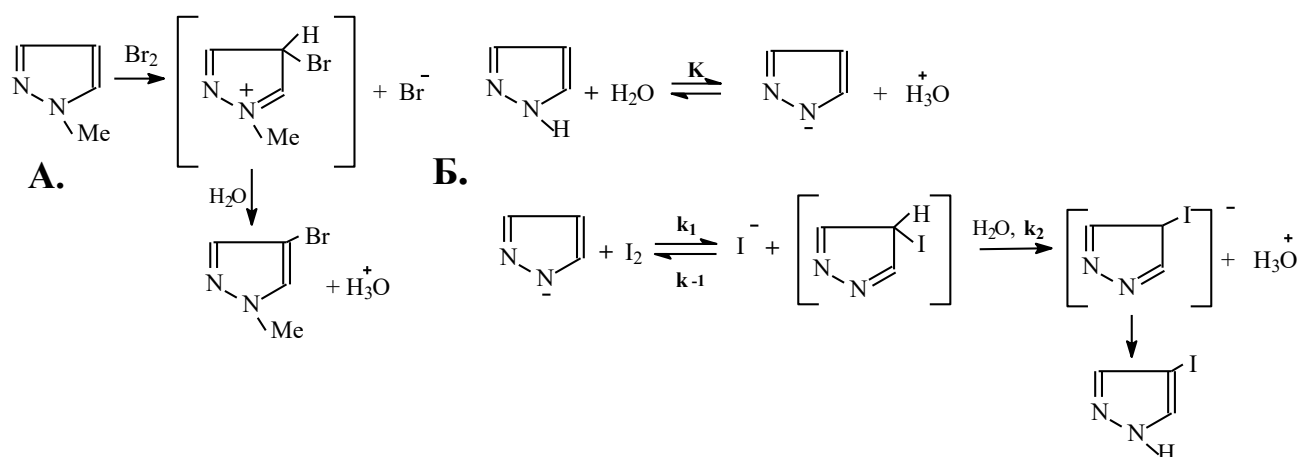
Наконец, иодирование пиразолов практически любого строения реализовано [124–126] под действием I_2 – HIO_3 в среде $AcOH$ с добавками CCl_4 (для повышения растворимости I_2). Реакция протекает очень эффективно и без образования токсичных отходов, что обеспечивает достаточную привлекательность данного процесса.

Закономерности галогенирования пиразолов. Представленная в литературе информация по этому вопросу довольно ограничена. Так, на основании кинетических исследований описан механизм взаимодействия пиразола и 1-метилпиразола с Br_2 [127] и пиразола с I_2 [114] в водной среде,

предполагающий электрофильную атаку галогена по атому С(4) пиразольного цикла. Согласно [127] бромирование пиразолов (схема 15А) протекает через генерацию комплекса Уэланда с последующим отщеплением протона и образованием целевого 4-галогенпиразола.

В случае незамещенного пиразола, который в водной среде частично диссоциирован, иодированию подвергается его анион (схема 15Б), который обратимо взаимодействует с галогеном [114], причем $k_1 \gg k_2$ и депротонирование комплекса Уэланда рассматривается как скорость, определяющая стадия.

Схема 15



Подчеркнем, что в работах [114] и [127] не отмечена роль *N*-галогенпроизводных, как ключевых интермедиатов в процессах галогенирования азолов. Тогда как, согласно [128] первая стадия взаимодействия галогена с пиразолом протекает обратимо, приводя к образованию комплекса Уэланда путем координации галогена по неподеленной паре электронов «пиридинового» азота. Дальнейшие трансформации этого комплекса могут протекать по двум направлениям: перегруппировка в *C*-галогенный интермедиат Уэланда (с последующим отщеплением атома водорода при *C*-атоме и образованием *C*-галогеназола) и / или стабилизация в *N*-галогеназол за счет отщепления протона от *NH*-группы. В работе [128] также указана возможность превращения *N*-галогеназолов в *C*-галогеназолы, за счет протекания *N*–*C* перегруппировки.

Подводя итог рассмотренным химическим методам синтеза галогензамещенных пиразолов, отметим, что они позволяют получать, как

моногогалогензамещенные пиразолы (при использовании эквимольного количества галогенирующего агента, по отношению к пиразолу), так и дигалогенпиразолы (использование двойного мольного количества галогенирующего агента).

Следует подчеркнуть, что рассмотренные химические методы получения этих соединений обладают рядом экологических недостатков. Во-первых, в качестве основных галогенирующих агентов применяют токсичные галогены (Cl_2 , Br_2 , I_2). Во-вторых, при использовании в синтезе иных галогенирующих агентов (например, NaOCl , SO_2Cl_2 , N -галогенсукцинимиды, N,N' -дигалоген-5,5-диметилгидантоины) помимо целевых продуктов в процессе образуются отходы (продукты превращения галогенирующих агентов: NaCl , SO_2 , сукцинимид, 5,5-диметилгидантоин). В то же время, из рассмотренного ранее материала (см. раздел 1.1 А) видно, что применение электрохимических методов в этих процессах весьма перспективно.

Как отмечено выше, галогенирование пиразолов протекает с неплохими выходами не только в органических растворителях, но и в водных средах. Это открывало возможность осуществления электросинтеза 4-галогенпроизводных пиразолов в экологичных водных растворах. При этом в качестве источника ионов галогена и электролита фона можно использовать доступные и дешевые легко растворимые в воде галогениды щелочных металлов.

1.2. Разработка эффективных и экологически привлекательных методов получения галогенпиразолов в условиях «парного» электролиза (обсуждение результатов) [129, 130, 132, 133, 136, 137]

Исследования электрохимического галогенирования пиразолов проводили на Pt аноде в водных растворах галогенидов щелочных металлов (NaCl , NaBr , KI). Заметим, что согласно литературным данным (см. раздел 1.1 А), начальной стадией этого процесса является либо окисление галогенид-иона до свободного галогена (галогенид-ион окисляется легче органического соединения), либо, для

легкоокисляемых субстратов, окисление органического соединения с образованием катион-радикала или катиона.

Для выяснения механизма протекания электрохимического галогенирования, нами, методом циклической вольтамперометрии (ЦВА), определены потенциалы окисления (E_p^{ox}) незамещенного пиразола и его типичных производных. Исследованные соединения содержали как донорные (1,5-диметил-1*H*-пиразол, 3,5-диметил-1*H*-пиразол), так и акцепторные (1*H*-пиразол-3-карбоновая кислота, 3-нитро-1*H*-пиразол) заместители в цикле. Также, для сравнения, определяли потенциалы окисления галогенид-ионов (Cl^- , Br^- , I^-), использовали соли NaCl, Et_4NCl , NaBr, Et_4NBr , KI, Et_4NI). Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Потенциалы окисления пиразолов и галогенид ионов (Cl^- , Br^- , I^-) в водной и неводной (MeCN) средах, измеренные методом ЦВА (Pt анод, электролит фона Et_4NClO_4 , электрод сравнения – нас.к.э., скорость развертки потенциала $0.2 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$).

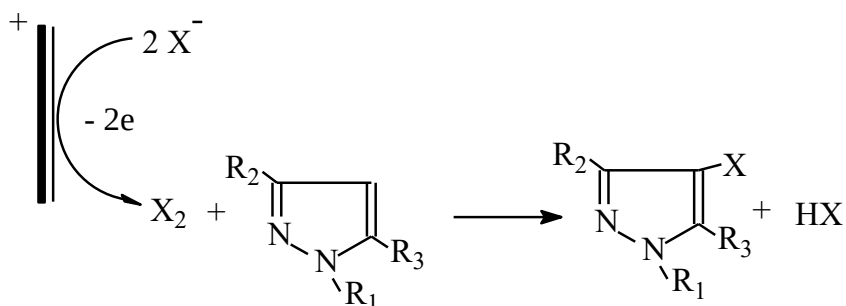
Вещество	Водный раствор, E_p^{ox} , В	MeCN, E_p^{ox} , В
NaCl	1.43	
Et_4NCl		1.12
NaBr	1.15	
Et_4NBr		0.80
KI,	0.55	
Et_4NI		0.57
пиразол	$> 1.50^x$	2.00
3,5-диметил-1 <i>H</i> -пиразол	$> 1.50^x$	1.85
1,5-диметил-1 <i>H</i> -пиразол	$> 1.50^x$	1.83
1 <i>H</i> -пиразол-3(5)- карбоновая кислота	$> 1.50^x$	2.30
3-нитро-1 <i>H</i> -пиразол	$> 1.50^x$	$> 2.50^{xx}$

^{x)}Разряд фона (при 1.40–1.50 В) не позволяет точно измерить потенциал.

^{xx)} Разряд фона (при 2.40–2.50 В) не позволяет точно измерить потенциал.

Из рассмотрения данных таблицы 1 следует, что пиразол и его производные окисляются при гораздо более высоких*) потенциалах, чем галогенид-ионы. Поэтому мы полагаем, что электрохимическое галогенирование пиразолов протекает путем анодного окисления галогенид-иона с образованием свободного галогена (см. схема. 16), который затем вступает в химическую реакцию с органическим субстратом.

Схема 16



X = Cl, Br, I; R₁ = H, Me, Et;

R₂ = H, Me, COOH, COOMe, NO₂; R₃ = H, Me, COOH

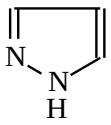
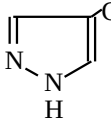
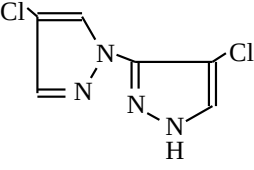
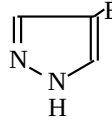
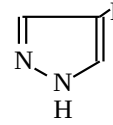
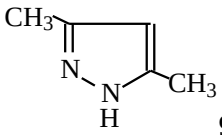
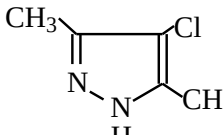
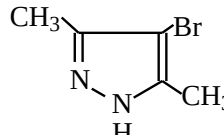
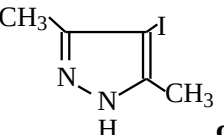
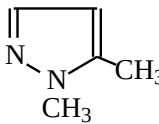
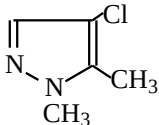
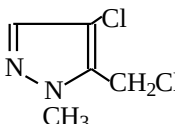
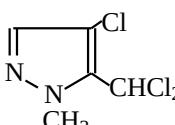
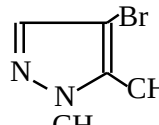
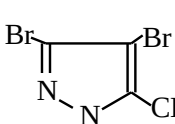
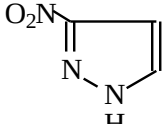
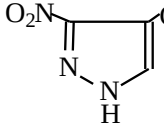
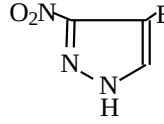
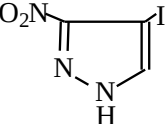
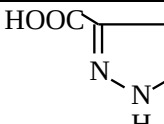
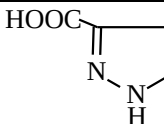
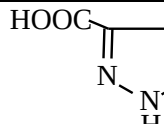
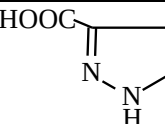
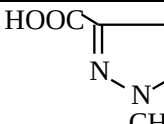
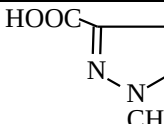
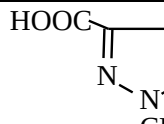
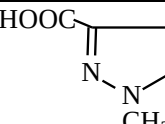
В связи с возможным восстановлением галогена на катоде, синтез галогенпиразолов проводили в условиях диафрагменного гальваностатического электролиза. Отметим, что при этом имеется перспектива реализации «*парного*» процесса, поскольку полезные для получения галогенпиразолов соединения образуются на обоих электродах. На аноде при этом генерируется галоген, а на катоде – щелочь, которая может быть использована для связывания образующихся в данном процессе галогенводородов.

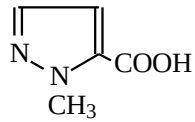
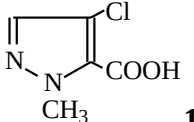
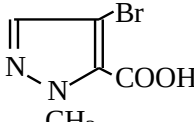
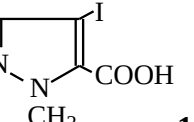
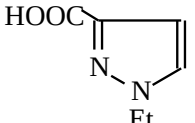
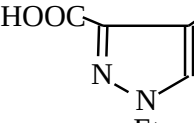
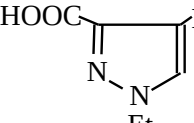
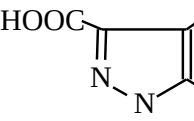
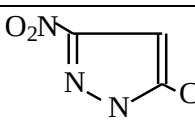
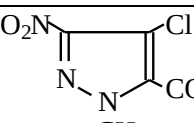
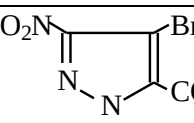
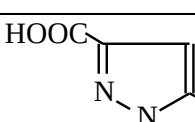
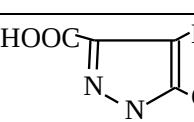
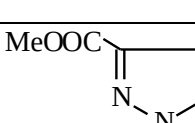
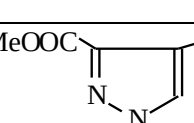
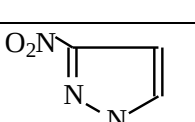
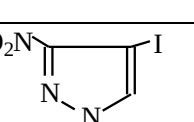
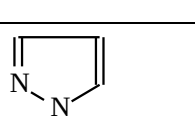
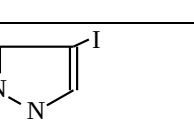
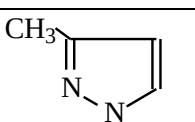
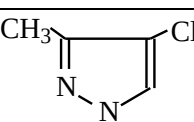
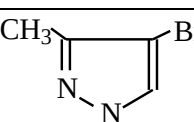
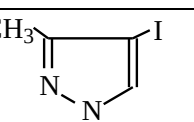
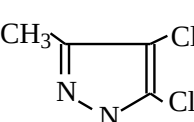
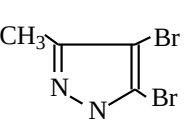
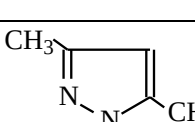
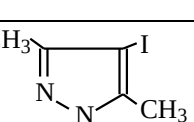
Химические формулы изученных нами пиразолов и галогенпиразолов, а также их обозначения, используемые в тексте работы приведены в таблице 2.

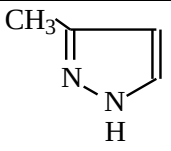
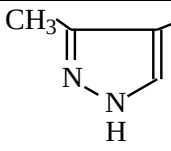
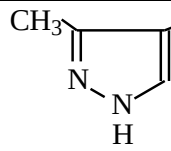
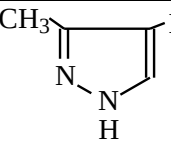
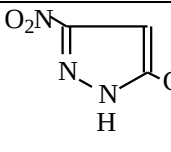
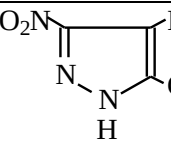
*) В связи с невозможностью точного измерения в водных растворах значений E_p^{ox} пиразола и его производных (превышают потенциалы разряда фона 1.40–1.50 В), значения E_p^{ox} вышеуказанных соединений были определены в растворе MeCN (потенциалы разряда фона 2.40–2.50 В).

Таблица 2.

Химические формулы исследованных пиразолов и продуктов их электрохимического галогенирования, а также их обозначения.

Исходный пиразол	Продукты галогенирования пиразолов		
	Хлорирование	Бромирование	Иодирование
1	2	3	4
 7	 7a  8	 7b	 7c
 9	 9a	 9b	 9c
 10	 10a  10aa  10aaa	 10b  10bb	
 11	 11a	 11b	 11c
 12	 12a	 12b	 12c
 13	 13a	 13b	 13c

 14	 14a	 14b	 14c
 15	 15a	 15b	
	 15aa		
 16	 16a	 16b	
 17	 17b		
 18			 18c
 19			 19c
 20			 20c
 21	 21a	 21b	 21c
	 21aa	 21bb	
 22			 22c

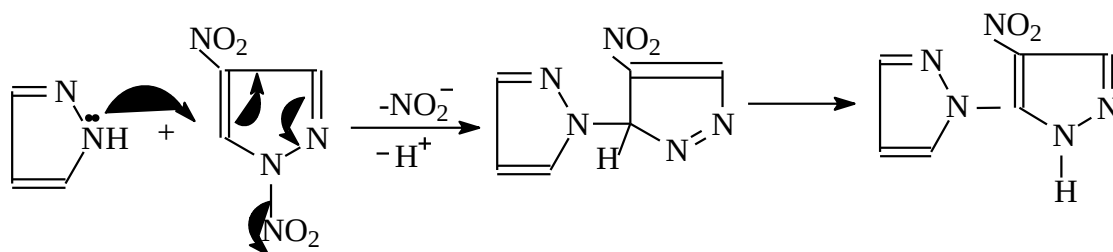
 23	 23a	 23b	 23c
 24			 24c

1.2.1. Электрохимическое хлорирование пиразолов [129, 130]

Модельным объектом исследований был выбран 1*H*-пиразол (**7**), в качестве источника ионов галогена использовали NaCl. Уже первые опыты показали, что ЭХ пиразола **7** (Pt анод, количество пропущенного электричества $Q = Q_T = 2 F \cdot (\text{моль пиразола})^{-1}$, $T = 15\text{ }^{\circ}\text{C}$) приводит к образованию 4-хлор-1*H*-пиразола (**7a**). Однако выход **7a** составил лишь 34% (в расчете на исходный пиразол **7**), при довольно высокой (78%) конверсии исходного соединения **7**. Это вызвано тем, что, наряду с пиразолом **7a**, в ходе электролиза образуются в качестве побочного продукта заметные (выход ~15%) количества С–N связанного бипиразола (**8**), а именно 4,4'-дихлор-1,3'(5')-бипиразола («бипиразол»).

В литературе описаны примеры образования С–N связанных бипиразолов. Так, реакция 1,4-динитро-1*H*-пиразола, с пиразолом **7** реализуется по механизму *кине*-замещения [131] согласно схеме 17.

Схема 17.

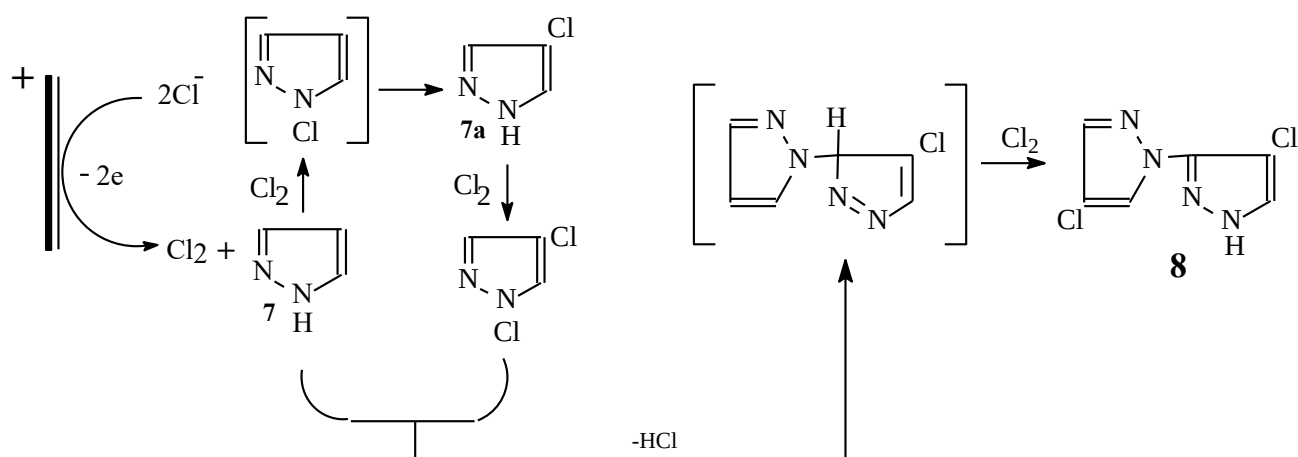


Можно полагать, поэтому, что и при ЭХ пиразола **7** образование в реакционной смеси «бипиразола» протекает по аналогичному механизму (см. схему 18). Так, на первой стадии **7a** образуется в результате перегруппировки первоначально возникающего 1-хлоропиразола [128]). Далее **7a** подвергается

«дохлорированию» до 1,4-дихлорпиразола, который затем взаимодействует с пиразолом **7**, приводя, после дохлорирования, к С–N связанному «бипиразолу» **8**.

В пользу предложенного механизма свидетельствует и тот факт, что взаимодействие 1-хлор-3-нитро-1,2,4-триазола с 3-бром- или 3-нитро-1,2,4-триазолами также приводит к образованию С–N связанных «бис-триазолов» [128].

Схема 18



При изучении влияния различных факторов на эффективность ЭХ, установлено, что полуторакратное увеличение количества пропущенного электричества привело к росту конверсии пиразола **7** и выхода продукта **7a** (на 12% и 14% соответственно). Однако выход «бипиразола» при этом также увеличился и достиг значительной величины (28%). Для устранения этого нежелательного эффекта мы осуществили ЭХ в гетерофазной системе (водный раствор NaCl / CHCl_3). При этом мы полагали, что органический растворитель будет экстрагировать образующийся продукт **7a**, снижая, тем самым, вероятность образования «бипиразола». Действительно, при проведении процесса в этой среде выход **7a** существенно увеличился (до 46%), тогда как выход «бипиразола» заметно уменьшился (до 6 %).

В дальнейшем все эксперименты по оптимизации процесса проводили в гетерофазной среде. При этом было установлено, что повышение концентрации NaCl от 2 до 4 М сопровождалось ростом выхода целевого продукта на 19%, тогда как выход «бипиразола» снизился на 11%. Уменьшение анодной плотности тока

(с 100 до 50 $\text{mA}\cdot\text{cm}^{-2}$), а также повышение загрузки пиразола **7** (от 0.5 до 1 моль·л⁻¹), равно как температуры проведения процесса (от 15 до 30 °C), снижают выход **7a** на 10–15%. Предпринятая попытка увеличить эффективность процесса в гетерофазной системе за счет полуторакратного увеличения количества пропущенного электричества также оказалась безуспешной. Выход целевого продукта при этом не улучшился, тогда как выход «бипиразола» возрос до 32%.

Подводя итог данной части исследования отметим, что ЭХ пиразола **7** в оптимальных условиях (Pt анод, проведение электролиза в гетерофазной системе водный раствор NaCl / CHCl_3 при соотношении компонентов 7 : 3, загрузка пиразола **7** 0.5 моль·л⁻¹, концентрация NaCl 4 M, $j_a = 100 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$, $Q = 2 F \cdot (\text{моль пиразола})^{-1}$, $T = 15 \text{ }^\circ\text{C}$) приводит к соединению **7a** с выходом 46% (на исходный пиразол), при этом выход «бипиразола» как побочного продукта оставался не выше 6%. Отметим, что хотя химический [88] метод получения **7a** (Cl_2 , неводный растворитель – CCl_4 , $T = 0 \text{ }^\circ\text{C}$) дает несколько лучший результат (55%), но он отягощен использованием токсичного галогена.

Известно, что в реакциях как химического, так и электрохимического хлорирования природа заместителя (донорный или акцепторный) в молекуле органического соединения оказывает существенное влияние на его реакционную способность [40]. Например, при ЭХ производных бензола реакционная способность возрастает в ряду хлорбензол < бензол < толуол (содержит донорный заместитель). Нами было дополнительно исследовано влияние природы заместителей в пиразольном цикле на протекание процесса ЭХ.

Результаты исследований ЭХ пиразолов с донорными заместителями (3,5-диметил-1*H*-пиразол (**9**) и 1,5-диметил-1*H*-пиразол (**10**)), а также пиразолов с акцепторными заместителями (3-нитро-1*H*-пиразол (**11**), 1*H*-пиразол-3-карбоновая (**12**), 1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоновая (**13**), 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновая (**14**), 1-этил-1*H*-пиразол-3-карбоновая (**15**) и 1-метил-3-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоновая (**16**) кислоты) в цикле, представлены в таблицах 3 и 4.

Из сравнения результатов, полученных при ЭХ пиразолов **7** и **9** (ср. опыты 1 и 2 табл. 3) видно, что введение в пиразольный цикл двух метильных групп

приводит к заметному повышению выхода 4-хлорпроизводного (на 13%, в расчете на исходный пиразол). Однако конверсия пиразола **9** при этом была недостаточно высока (64%).

Таблица 3

Влияние условий эксперимента на выход 4-хлорзамещенных пиразолов при анодном хлорировании пиразолов (Pz) в гетерофазной системе водный раствор NaCl / CHCl₃ (Pt анод, Cu катод, C_{NaCl} = 4 М, j_a = 100 мА·см⁻², Q_T = 2 F·(моль исходного Pz)⁻¹, объёмное соотношение водный раствор NaCl / CHCl₃ равно 7 : 3, T = 15 °C)

N оп	Исходный Pz	Загрузка Pz , моль·л ⁻¹	T°С	Q/Q _T	Конвер- сия Pz , %	Продукт хлорирования	Выход ^a продукта по веществу, %	
							I	II
1	7	0.5	15	1.0	68	7a	46	68
2	9	0.5	15	1.0	64	9a	59	92
3	9	0.5	15	1.6	78	9a	70	89
4	10	0.5	15	1.0	49	10a 10aa	26 6	53 12
5	10	0.5	15	2.0	87	10a 10aa 10aaa	47 13 4	55 16
6 ^b	10	0.5	15	1.0	50	11a	31	62
7 ^b	11	0.25	15	1.0	52	11a	41	79
8 ^b	11	0.25	50	1.0	67	11a	45	67
9 ^{b,c}	11	0.25	15	1.0	54	11a	38	71

^a) Рассчитывали по данным спектроскопии ЯМР Н¹ для выделенной смеси продуктов электролиза; I - на исходный Pz - II - на прореагировавший Pz

^b) Электролиз в водном растворе NaCl (без добавки экстрагента CHCl₃).

^c) Электролиз с добавкой NaHCO₃ (0.3 моль·л⁻¹).

Предпринятая попытка повысить выход 4-хлор-3,5-диметил-1*H*-пиразола (**9a**) путем повышения конверсии пиразола **9** (за счет увеличения в 1.6 раза количества пропущенного электричества) не привела к нужному результату. Хотя с ростом конверсии исходного вещества на 14% выход целевого продукта действительно возрос на 11% (ср. опыты 2 и 3 табл. 3), однако в реакционной смеси появился новый продукт, имеющий в ЯМР ^1H спектре сигнал δ 4.5 м.д., характерный [91] для протонов CH_2Cl группы. Это указывало на то, что при увеличении длительности электролиза, наряду с хлорированием в ядро, происходит хлорирование в боковую цепь пиразола **9**.

Мы также изучили ЭХ 1,5-диметил-1*H*-пиразола (**10**), для которого продукт хлорирования в боковую цепь описан [91]. Оказалось (см. опыт 4 табл. 3), что при пропускании теоретически необходимого количества электричества, наряду с 4-хлор-1,5-диметил-1*H*-пиразолом (**10a**) (выход 26% на загруженный пиразол), действительно образуется 1-метил-4-хлор-5-(хлорметил)пиразол (**10aa**) (выход ~ 6% на исходный пиразол). На примере ЭХ пиразола **10**, мы исследовали селективность введения в боковую цепь одного атома хлора. Установлено, что процесс не останавливается на введении одного атома хлора. При двукратном увеличении количества пропущенного электричества (см. опыт 5 табл. 3) в реакционной смеси помимо соединения **10aa** (выход 13% на исходный пиразол) был обнаружен 1-метил-4-хлор-5-(дихлорметил)пиразол (**10aaa**) (выход 4% в расчете на пиразол **10**). Продукт идентифицирован по характеристикам спектра ЯМР ^1H [91].

В качестве примера гетероцикла, содержащего акцепторный заместитель был исследован пиразол **11**. В литературе отсутствовали данные по его химическому хлорированию, поэтому мы изучили этот процесс. Оказалось, что хлорирование этого пиразола, в отличие от пиразола **7** [88], идет лишь в достаточно жестких условиях (AcOH в качестве растворителя, температура протекания реакции 105–110 °С, пропускание хлора в течение 21 ч, необходимость присутствия основания – NaOAc). В результате был получен 4-хлор-3-нитро-1*H*-пиразол (**11a**) с выходом 86% (на исходный пиразол **11**). Низкая

(по сравнению с пиразолом **7**) реакционная способность пиразола **11** очевидно связана с акцепторными свойствами NO₂-группы. Введение в реакционную смесь NaOAc облегчает протекание реакции за счет связывания HCl, образующегося (см. схема 16) в реакции хлорирования.

Далее были изучены закономерности ЭХ 3-нитропиразола **11**. Эксперименты, проведенные в водном растворе NaCl (см. опыт 6 табл. 3), привели к получению соединения **11a** с выходом 31% (считая на исходный пиразол **11**) при конверсии исходного вещества 50%. Интересно, отметить, что в данном случае (анализ методом ЯМР ¹H спектроскопии) в процессе ЭХ образование C–N связанных «бипиразолов» не происходит. По-видимому, это вызвано невысокой нуклеофильностью пиразола **11** и, как следствие, его неспособностью взаимодействовать в этих условиях с *N*-хлорпроизводным (см. схема 1). ЭХ данного пиразола мы проводили в водном растворе NaCl, не добавляя CHCl₃.

Установлено, что снижение загрузки пиразола **11** (с 0.5 до 0.25 моль·л⁻¹, ср. опыты 6 и 7 табл. 3) приводит к увеличению выхода хлорпиразола **11a** до 41%. Предпринятые же нами попытки дальнейшего увеличения выхода продукта ЭХ малореакционного пиразола **11**: путем проведения процесса при повышенной температуре (50 °C, см. опыт 8 табл. 3) или использования добавок основания (NaHCO₃) в электризуемую смесь (см. опыт 9 табл. 3) не привели к желаемому результату.

В развитие исследований пиразолов, содержащих в цикле акцепторные заместители, было изучено ЭХ 3- и 5-пиразолкарбоновых кислот*). Результаты представлены в таблице 4.

Электролиз (см. опыт 1 табл. 4) с участием кислоты **12** позволил получить 4-хлор-1*H*-пиразол-3-карбоновую кислоту (**12a**) с неплохим выходом (~78% на исходную кислоту), при конверсии исходного продукта 84%. Вместе с тем необходимо отметить, что неполное превращение кислоты **12** в **12a** связано с тем,

*) При ЭХ этих соединений (как и в случае пиразола **11**) образование C–N связанных «бипиразолов» не происходит (анализ методом ЯМР ¹H спектроскопии), поэтому процесс проводили в водном растворе NaCl без добавки CHCl₃.

что скорость электрохимической генерации Cl_2 выше скорости его взаимодействия с исходным продуктом. Это приводит к частичной потере непрореагировавшего Cl_2 за счет его выделения в атмосферу из-за невысокой растворимости в среде водного NaCl . Для компенсации потери Cl_2 , мы в полтора раза увеличили количество пропущенного электричества. В результате заметно возросли (см. опыт. 2 табл. 4), как выход **12a**, так и конверсия исходной кислоты (стали 92 и 93% соответственно). Следует отметить, что в описанном химическом методе [92] получения соединения **12a** (растворитель – AcOH , $T = 70\text{ }^\circ\text{C}$) выход продукта значительно ниже (40%).

Таблица 4

Влияние условий эксперимента на выход 4-хлорпиразолкарбоновых кислот при анодном хлорировании 1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (**12**) и её производных в водном растворе NaCl (Pt анод, Cu катод, $Q_T = 2\text{ F} \cdot (\text{моль кислоты})^{-1}$, загрузка кислоты $0.25\text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$, $C_{\text{NaCl}} = 4\text{ M}$, $T = 15\text{ }^\circ\text{C}$, $j_a = 100\text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$)

N оп..	Исходная кислота	Q/Q _T	Конверсия кислоты, %	Продукт хлорирования	Выход ^a продукта по веществу, %	
					I	II
1	12	1.0	84	12a	78	92
2	12	1.5	93	12a	92	99
3	13	1.0	71	13a	70	99
4	14	1.0	96	14a	93	97
5	15	1.0	86	15a	84	98
6	15	1.2	86	15a	80	93
7	15	2.0	88	15a	69	79
8 ^b	16	1.0	24	16a	4	17

^a) Рассчитывали по данным спектроскопии ЯМР ^1H для выделенной смеси продуктов электролиза; I – на исходную кислоту– II – на прореагировавшую кислоту.

^b) Использовали загрузку кислоты $0.0125\text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$

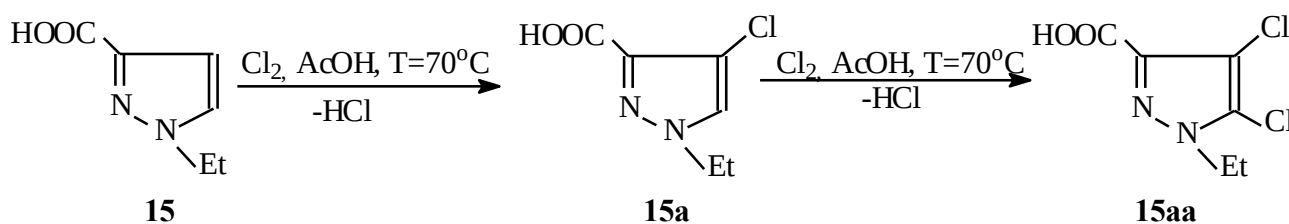
При переходе от кислоты **12** к кислотам **13** и **14** оказалось, что замена атома Н на Me-группу у атома азота пиразольного кольца приводит к увеличению

выхода 4-хлорпиразолкарбоновых кислот на 15% (в расчете на исходную кислоту) (ср. опыты 1 и 4 табл. 4). Таким образом, введение в пиразольный цикл электронодонорного заместителя облегчает процесс ЭХ*). Этот вывод согласуется и с данными по ЭХ 1-этил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (**15**) (ср. опыты 1 и 5 табл. 4), хотя закономерности последнего процесса имеют свои особенности.

Поскольку данные по химическому хлорированию кислоты **15** в литературе отсутствуют, мы специально исследовали этот процесс. Показано, что хлорирование этого соединения в условиях аналогичных описанным для кислот **13** или **14** (AcOH в качестве растворителя) [92] дает 4-хлор-1-этил-1*H*-пиразол-3-карбоновую кислоту (**15a**). Однако на образовании моноклорпроизводного (выход 74%) этот процесс не останавливается. По данным ЯМР ¹H спектроскопии в реакционной смеси присутствовала также 4,5-дихлор-1-этил-1*H*-пиразол-3-карбоновая кислота (**15aa**) (выход 22%) – продукт дальнейшего хлорирования **15a** избыточным, по сравнению со стехиометрическим, количеством хлора.

Из данных ЯМР ¹H анализа следует, что хлорирование кислоты **15** протекает последовательно. Пропускание через раствор строго стехиометрического количества хлора приводит к селективному образованию кислоты **15a** и лишь после полной конверсии исходной **15**, происходит образование кислоты **15aa** (см. схему 19).

Схема 19.



Можно было ожидать получения аналогичных результатов и при ЭХ кислоты **15** в приведенных выше оптимальных условиях (см. опыт. 2 табл. 4) для пиразолкарбоновой кислоты **12**. Однако результат оказался неожиданным. При

*) Более низкий (70%) выход 4-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (**13a**) (см опыт 3 табл. 4), очевидно, обусловлен её недостаточной растворимостью в электролите. Кроме того, эта кислота, по-видимому, обладает поверхностно-активными свойствами, что приводит к вспениванию раствора в ходе электролиза, затрудняющему процесс ЭХ.

пропускании теоретического количества электричества была получена кислота **15a** с выходом 84% (на исходную кислоту **15**) при конверсии **15** 86% (см. опыт 5 табл. 4). Увеличение количества пропущенного электричества в 1.2 и 2 раза (ср. опыты 5 6 и 7 табл. 4) привело лишь к незначительному (на 1–2%) росту конверсии исходной кислоты, но заметному на ~ 15% снижению выхода кислоты **15a**. Следует подчеркнуть, что в данных условиях, несмотря на избыток электрогенерированного Cl_2 (при избытке пропущенного электричества) кислота **15aa**, в отличие от химического хлорирования в AsOH , не образуется. Нами установлена причина этого явления. В специально проведенных экспериментах смесь кислот **15a** и **15aa** была подвергнута ЭХ (водный раствор). Показано, что в продуктах реакции существенно уменьшилось содержание кислоты **15aa** (до 63% от суммарного количества взятых кислот). Это свидетельствовало о протекании при электролизе побочного процесса полной окислительной деструкции пиразольного цикла вышеуказанной кислоты подобного описанному в литературе [110].

Из полученных данных следует вывод, что ЭХ пиразол-3- и пиразол-5-карбоновых кислот с *N*-центрированными донорными заместителями протекает в значительно более мягких условиях, чем их химическое хлорирование.

Нами также была изучена возможность ЭХ пиразолкарбоновых кислот содержащих акцепторный заместитель. Заметим, что предпринятая нами попытка химического хлорирования кислоты **16** газообразным хлором в условиях, указанных в литературе для пиразолкарбоновых кислот не содержащих акцепторных заместителей [92] не привела к образованию соответствующего хлорпроизводного. Однако оказалось, что ЭХ этой кислоты принципиально возможно, 4-хлор-1-метил-3-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота (**16a**)*) была получена (см. опыт 8 табл. 4) с выходом 4% на исходную кислоту.

Таким образом, при изучении закономерностей ЭХ пиразолов выявлено, что наличие в пиразольном цикле донорных заместителей облегчает протекание

*) Образование кислоты **16a** идентифицировано по характеристикам её спектра ЯМР ^1H (см. экспериментальную часть).

В завершение этого раздела, на примере ЭХ 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (**14**) до соответствующего хлорпроизводного (**14a**), изучено получение хлорпиразолов в условиях «*парного*» электролиза. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 5. Протекающие при этом процессы приведены на схеме 20:

$$2 \text{Cl}^- + 2 \text{Na}^+ \xrightarrow{-2e} \text{Cl}_2 + 2 \text{Na}^+$$
$$\text{14} + \text{Cl}_2 \longrightarrow \text{14a} + \text{HCl}$$
$$\text{Католиг. } 2 \text{H}_2\text{O} + 2 \text{Na}^+ \xrightarrow{+2 \text{e}} 2 \text{NaOH} + \text{H}_2$$

Данная схема демонстрирует, что при пропускании в электролизе количества электричества теоретически необходимого для протекания процесса ($Q_t = 2 F \cdot (\text{моль пиразола})^{-1}$) в анодном пространстве образуется 1 моль Cl_2 , который далее взаимодействует с пиразолом **14** образуя продукт **14a** и 1 моль HCl . В катодном пространстве при этом образуется 2 моль NaOH .

Для изучения получения пиразола **14a** с использованием «*парного*» электролиза, мы провели ЭХ пиразола **14** (см. опыт 1 табл. 5), в найденных ранее оптимальных условиях (см опыт 4 табл. 4). Малорастворимый целевой продукт выделяли фильтрацией из анолита (водный раствор NaCl). Полученный в катодном пространстве водный раствор (содержит NaOH) смешивали с раствором анолита, образовавшимся после выделения продукта **14a** (содержит HCl) и

добавляли конц. HCl до нейтральной (pH 7) реакции. Подчеркнем, что при добавлении HCl также происходит компенсация анионов Cl⁻, израсходованных в электролизе на синтез целевого продукта (см. схема 20). Произведенный раствор затем использовали в качестве анолита и католита для получения продукта **14a** в следующем опыте (см. опыт 2 табл. 5).

Таблица 5.

Электрохимическое хлорирование 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (**14**) в водном растворе NaCl до 1-метил-4-хлор-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (**14a**) в условиях «*парного*» электролиза (Pt анод, Cu катод, $Q_t = 2 F \cdot (\text{моль кислоты})^{-1}$, $C_{\text{NaCl}} = 4 \text{ М}$, $T = 15 \text{ }^\circ\text{C}$, $j_a = 100 \text{ мА} \cdot \text{см}^{-2}$).

№ оп	Загружено		Получено при электролизе			Выход ^b продукта, %
	кислота	количество, моль		продукт	количество, моль ^a	
1	14 HCl ^c	0.025	анолит	14a	0.0218	87
				14	0.00086	97
		0.0229	католит	NaOH	0.0381	76
2	14	0.025	анолит	14a	0.0229	92
				14	0.0008	97
			католит	NaOH	0.0382	76

^a) Количество **14a** рассчитывали по данным спектроскопии ЯМР ¹H для выделенной смеси продуктов. Количество NaOH, образующееся в процессе, определяли по данным кислотно-основного титрования.

^b) Выход **14a** указан на исходную кислоту, для пиразола **14** указана его конверсия. Выход NaOH приведен по току.

^c) Использовано HCl для нейтрализации избыточного NaOH полученного после электролиза.

Из данных приведенных в таблице 5 следует, что проведение ЭХ в условиях «*парного*» электролиза позволяет получать целевой продукт с высокими выходами (87–92%). Заметим, что выход продукта **14a** при использовании чистого раствора NaCl несколько ниже, чем в случае применения регенерированного раствора NaCl (ср. опыты 1 и 2 табл. 5). Это связано с небольшой потерей целевого продукта **14a**, за счет его растворимости **14a** в чистом водном растворе NaCl.

В ходе исследований установлено, что количество HCl, используемого для нейтрализации избытка электрогенерированного NaOH, и целевого продукта, полученного в электролизе, практически совпадают по молям. Это позволило осуществлять получение хлорпиразолов по схеме: электролиз $\rightarrow$ выделение целевого продукта $\rightarrow$ компенсация анионов Cl^- , израсходованных на получение целевого продукта (путем добавления HCl) $\rightarrow$ следующий электролиз. Таким образом, нами экспериментально доказана принципиальная возможность создания в перспективе безотходного способа получения хлорпиразолов в условиях «*парного*» электролиза и с использованием рецикла отработанных растворов NaCl. Отметим, что это повысило атомную эффективность процесса с 82 до 100%.

В результате нами разработан удобный, малоотходный, исключаящий применение токсичного хлора электрохимический метод получения 4-хлорпроизводных пиразолов различного строения, позволяющий синтезировать целевые продукты с выходами на уровне выходов, получаемых при химическом хлорировании, а в ряде случаев и более высокими.

1.2.2. Электрохимическое бромирование пиразолов [132]

ЭБ пиразолов (формулы исследованных пиразолов и продуктов их бромирования см. табл. 2 стр. 52) проводили в гетерофазной среде водный раствор NaBr / CHCl_3 в условиях аналогичных их ЭХ. Выбор гетерофазной среды в данном случае обусловлен образованием в процессе электролиза нерастворимых в электролите маслообразных продуктов (по-видимому, представляющих смесь исходного пиразола с продуктом его бромирования), налипавших на поверхность анода и осложнявших протекание ЭБ.

Уже в начале исследования было показано, что ЭБ пиразола **7** привело к образованию 4-бром-1*H*-пиразола (**7b**) с хорошим выходом (70% на исходный пиразол), при конверсии исходного пиразола равной 90% (загрузка пиразола **7** 0.5 моль $\cdot$ л⁻¹, концентрация NaBr 1 М, $T = 30^\circ\text{C}$, $j_a = 30 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$). Отметим, что, в

отличие от ЭХ этого соединения (см. выше), соответствующий «бипиразол» в продуктах электролиза отсутствовал.

При исследовании влияния различных факторов на эффективность ЭБ пиразола **7** было показано, что увеличение концентрации NaBr (от 1 до 3 М) и загрузки пиразола (от 0.5 до 0.75 моль · л⁻¹) уменьшало выход продукта **7b** (на 10–20%). При возрастании анодной плотности тока (от 30 до 60 мА·см⁻²) выход целевого продукта несколько снижался (на 3%). Варьирование температуры электролиза (15–50 °С) практически не влияло на выход целевого продукта.

В результате проведенных исследований были найдены оптимальные условия ЭБ пиразола **7** (Pt анод, загрузка пиразола и NaBr 0.5 и 1 М соответственно, $j_a = 30 \text{ мА} \cdot \text{см}^{-2}$, $Q = 2 F \cdot (\text{моль пиразола})^{-1}$, $T = 30\text{--}50 \text{ }^\circ\text{C}$, гетерофазная среда – водный раствор NaBr / CHCl₃ с соотношением компонентов 7 : 3) позволяющие получать продукт **7b** с выходом 70% на исходный пиразол (при конверсии пиразола 90%).

Как и в случае ЭХ, нами изучено влияние донорных и акцепторных заместителей в пиразольном цикле на протекание процесса. Результаты ЭБ пиразолов с донорными (пиразол **9** и **10**) и с акцепторными (пиразол **11** и пиразолкарбоновые кислоты **12–15**, **17**) заместителями представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Влияние условий эксперимента на выход 4-бромзамещенных пиразолов при анодном бромировании пиразолов (**Pz**) в гетерофазной системе водный раствор NaBr / CHCl₃ (Pt анод, Cu катод, $C_{\text{NaBr}} = 1 \text{ М}$, $j_a = 30 \text{ мА} \cdot \text{см}^{-2}$, $Q_t = 2 F \cdot (\text{моль } \mathbf{Pz})^{-1}$, объемное соотношение водный раствор NaBr / CHCl₃ равное 7 : 3, $T = 30 \text{ }^\circ\text{C}$).

№ оп	Исходный Pz	Загрузка Pz ,	Конверсия Pz , %	Продукт бромирования	Выход ^a продукта по веществу, %	
					I	II
1	7	0.5	90	7 b	70	78
2	9	0.5	99	9b	94	95

3	10	0.5	82	10b 10bb	66 7	81 8
4 ^b	11	0.25	92	11b	90	97
5 ^b	12	0.25	99	12b	72	73
6 ^b	13	0.25	99	13b	79	80
7 ^b	14	0.25	99	14b	84	85
8 ^b	15	0.25	99	15b	89	90
9 ^b	17	0.125	99	17b	84	85

a) Рассчитан по данным спектроскопии ЯМР H^1 для выделенной смеси продуктов электролиза: I – на исходный пиразол, II – на прореагировавший пиразол.

b) Электролиз проводили в водном растворе NaBr, без добавки $CHCl_3$.

Сравнение результатов, полученных при ЭБ пиразолов **7** и **9** (ср. опыты 1 и 2 табл. 6) показывает, что наличие в пиразольном цикле двух метильных групп приводит к существенному повышению выхода 4-бромпроизводного (с 70 до 94% в расчете на исходный пиразол). При этом исходный пиразол полностью вступает в реакцию.

Интересно отметить различное поведение пиразола **10** в реакциях ЭБ и ЭХ. При ЭБ (см. опыт 3 табл. 6) наряду с монобромпроизводным **10b** (4-бром-1,5-диметил-1*H*-пиразол, выход 66%) образуется также пиразол **10bb**, содержащий два атома брома в цикле пиразола (3,4-дибром-1,5-диметил-1*H*-пиразол, выход 7%), в то время как, при ЭХ наблюдается образование продукта хлорирования в боковую цепь (пиразол **10aa**).

В ходе исследования ЭБ пиразола **11**^{*)} установлено, что, в отличие от ЭХ (см. выше), данный протекает достаточно легко (см. опыт 4 табл. 6). При этом выход 4-бром-3-нитро-1*H*-пиразола (**11b**) достигает 90% в расчете на загруженный пиразол **11** при его 92% конверсии. Для сравнения заметим, что химическое бромирование данного пиразола реализуется [108] в достаточно жестких условиях (растворитель $AcOH$, $T = 100\text{ }^{\circ}C$, присутствие основания –

^{*)}Поскольку продукты бромирования пиразола **11** и пиразолкарбоновых кислот представляют твердые высокоплавкие вещества и не осложняют проведение электролиза, то дальнейшие эксперименты по ЭБ производных пиразола проводили в водном растворе NaBr без добавки $CHCl_3$

NaOAc), причем выход пиразола **11b** составляет лишь 44%.

Нами также изучено ЭБ ряда пиразолкарбоновых кислот. Электролиз с участием кислоты **12** (см. опыт 5 табл. 6) привел к получению 4-бром-3-нитро-1*H*-пиразола (**11b**) достигает 90%) с хорошим выходом (72% на загруженную кислоту) при практически полной (99%) конверсии исходной кислоты. Заметим, что химический метод получения данного продукта [92] показал значительно более низкий результат (25%). Влияние природы заместителя на реакционную способность пиразолкарбоновых кислот в процессе ЭБ было исследовано на примерах пиразолкарбоновых кислот с донорными (кислоты **13–15**) и акцепторным (1-метил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоновая кислота **17**), заместителями.

Установлено, что замена Н на Ме у атома азота пиразольного кольца при переходе от кислоты **12** к кислотам **13** и **14** повышает выход соответствующих 4-бромпиразолкарбоновых кислот на 7–12%, в расчете на загруженную кислоту (ср. опыты 5–7 табл. 6). Очевидно, введение в пиразольный цикл (как и в случае ЭХ, см. выше) облегчает процесс ЭБ. Этот вывод подтверждают также данные по ЭБ кислоты **15**.

Поскольку химическое бромирование кислоты **15** не описано ранее, мы специально исследовали этот процесс. В результате были найдены условия (AcOH, добавка основания – NaOAc, $T = 110\text{ }^{\circ}\text{C}$) позволившие получать 4-бром-1-этил-1*H*-пиразол-3-карбоновую кислоту (**15b**) с высоким (95%) выходом. ЭБ кислоты **15**, предпринятое нами в условиях аналогичных электросинтезу кислоты **12b**, привело к кислоте **15b** с хорошим (89%) выходом (см. опыт 8 табл. 6).

Кроме того изучено ЭБ пиразолкарбоновых кислот, содержащих в пиразольном кольце акцепторный (COOH) заместитель. Показано (ср. опыты 7, 8 и 9 табл. 6), что введение в молекулу пиразолкарбоновой кислоты еще одной COOH-группы (кислота **17**) практически не влияет на протекание процесса ЭБ (выход 4-бром-1-метил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоновой кислоты составил 85%).

Синтез бромпиразолов в условиях «*парного*» электролиза был изучен нами, на примере ЭБ пиразола **9** до бромпроизводного **9b**. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 7. Протекающие при этом процессы можно

представить схемой 21. Схема демонстрирует, что при пропускании в электролизе $Q = 2 F \cdot (\text{моль пиразола})^{-1}$ в анодном пространстве образуется 1 моль Br_2 , который далее реагирует с пиразолом **9**, образуя соль бромпроизводного пиразола (продукт **9b'**). В катодном пространстве при этом (как и в случае ЭХ) образуется 2 моля NaOH . Поскольку в электросинтезе одно вещество (H_2O) восстанавливается, тогда как другое (анионы Br^-) окисляется, то процесс можно квалифицировать как линейный «*парный*» электролиз.

Для решения поставленной выше задачи мы провели (см. опыт 1 табл. 7) ЭБ пиразола **9** в гетерофазной системе водный раствор $\text{NaBr} / \text{CHCl}_3$ в условиях, приведенных в опыте 2 табл. 6. По окончании электролиза к анолиту (содержит водную и органическую фракции) добавляли полученный в катодном пространстве водный раствор NaBr содержащий NaOH , перемешивали реакционную смесь и разделяли водную и органическую фракции. Из органического раствора выделяли продукт **9b**. Полученный водный раствор (содержал избыток NaOH) нейтрализовали (до pH 7) добавлением конц HBr . Заметим, что при этом происходила также компенсация анионов Br^- израсходованных в электролите на образование продукта **9b**. Полученный водный раствор NaBr затем использовали в качестве анолита и католита для следующего опыта (см. опыт 2 табл. 7). Средний выход целевого продукта в серии из двух опытов составил 94%.

Схема 21

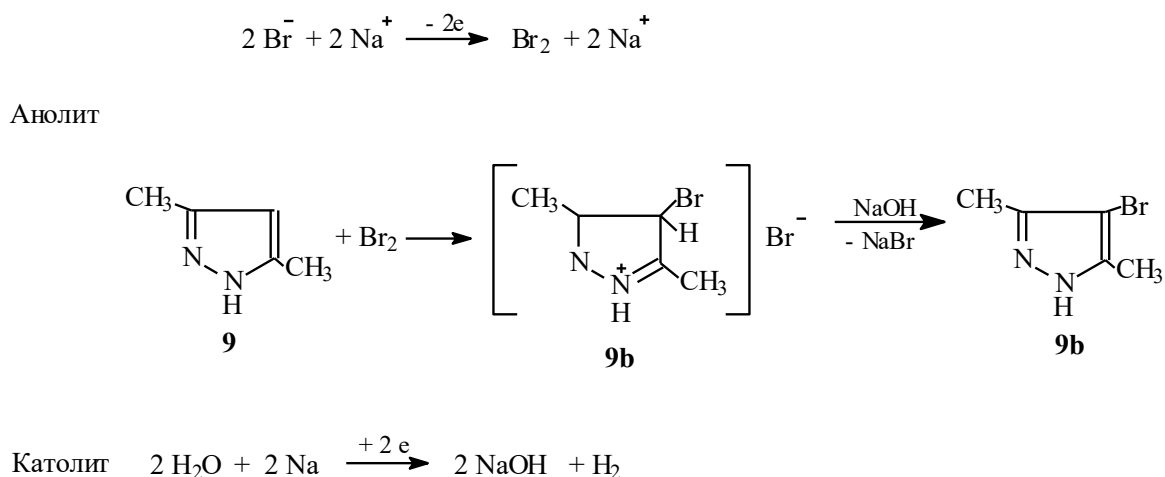


Таблица 7.

Электрохимическое бромирование 3,5-диметил-1*H*-пиразола (**9**) в водном растворе NaBr до 3,5-диметил-4-бром-1*H*-пиразола (**9b**) в условиях парного электролиза (Pt анод, Cu катод, $C_{\text{NaBr}} = 1 \text{ M}$, $j_a = 30 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $Q_T = 2 F \cdot (\text{моль} \cdot \text{пиразола})^{-1}$, объемное соотношение водный раствор NaBr / CHCl_3 равное 7 : 3, $T = 30 \text{ }^\circ\text{C}$).

№ оп	Загружено		Получено при электролизе			Выход ^b продукта, %
	кислота	количество, моль		продукт	количество, моль ^a	
1	9	0.05	анолит	9b	0.047	94
	HBr ^c	0.0451	католит	NaOH	0.070	70
2	9	0.050	анолит	9b	0.0465	93
			католит	NaOH	0.070	70

^a). Количество NaOH, образующееся в процессе, определяли по данным кислотно-основного титрования.

^b) Выход NaOH приведен по току.

^c) Использовано HBr для нейтрализации избыточного NaOH полученного после электролиза.

В результате, нами реализован процесс получения бромпиразолов в условиях «парного» электролиза, что позволило повысить атомную эффективность процесса с 68 до 100%. Подчеркнем, что разработанный нами метод (как и описанный выше способ получения хлорпиразолов) не требует использования дополнительного основания (для трансформации соли бромпиразола в бромпиразол). Это позволяет в перспективе сделать данный метод безотходным.

Таким образом, нами предложен удобный электрохимический метод получения 4-бромпроизводных пиразолов различного строения. В отличие от химического бромирования, он позволяет отказаться от использования опасного брома и, в ряде случаев, получать целевые продукты с лучшими выходами.

1.2.3. Электрохимическое иодирование пиразолов

А. Иодирующий агент – I_2 [133]

Исследования по ЭИ пиразолов (формулы изученных пиразолов и продуктов их иодирования см. табл. 2 стр. 52) выполняли в условиях гальваностатического диафрагменного электролиза ($Q_T = 2 F \cdot (\text{моль исходного пиразола})^{-1}$, Pt анод) водных растворов KI. Одновременно, учитывая высокую стоимость солей иода (по сравнению с бромидами и хлоридами) мы решали задачу их максимального использования в синтезе целевых продуктов.

В связи с расходом KI в реакции ЭИ, для поддержания электропроводности анолита применяли электролит фона $NaNO_3$ ($C = 0.3 M$). С целью предотвращения выпадения в осадок, генерируемого на аноде иода (плохо растворим в воде) и, тем самым, сильного замедления процесса иодирования, ЭИ проводили в гетерофазной среде (водный раствор / $CHCl_3$).

ЭИ пиразола **7**, выбранного в качестве модели для исследования, было реализовано уже в первых экспериментах. Однако выход 4-иод-1*H*-пиразола (**7с**) был невысок (28%), причем конечная реакционная смесь содержала большое количество иода (выход 47%).

При изучении влияния различных факторов на эффективность ЭИ, показано, что увеличение загрузки пиразола и концентрации KI от (от 0.1 до 0.2 моль $\cdot$ л⁻¹), соотношения пиразол / KI (от 1 : 1 до 1 : 2), анодной плотности тока (с 7.5 до 15 мА $\cdot$ см⁻²) лишь незначительно (на 2%) повышало выход целевого продукта. Повышение же температуры электролиза от 30 до 50 °C привело к небольшому (до 36%) увеличению выхода **7с** и заметному снижению содержания иода в реакционной смеси (выход иода по току снизился с 46 до 27%). По-видимому, с ростом температуры скорость иодирования увеличивается, однако возможность повышения температуры ограничена, поскольку $T_{\text{кип.}}$ азеотропа $CHCl_3 / H_2O$ составляет 56 °C [134] и дальнейшее повышение температуры в этих условиях невозможно.

Из сравнения полученных результатов с данными по электрохимическому получению хлор- и бромпроизводных пиразола **7** (см. выше) видно, что достигнутый выход иодпроизводного пиразола **7** был значительно ниже (~ в 1.5 раза). Этот результат, наряду с наличием большого количества иода в реакционной смеси, свидетельствуют о низкой реакционной способности иода при его химическом взаимодействии с пиразолом.

С целью оптимизации процесса ЭИ мы проводили электролиз в присутствии основания (NaHCO_3 , молярное соотношение NaHCO_3 : пиразол равно 1.5 : 1), связывающего образующийся в реакции галогенводород (см. схема 16). Это привело к значительному (до 57%) увеличению выхода целевого продукта. Установлено, что в этих условиях изменение в указанных пределах концентрации KI и загрузки пиразола **7**, а также плотности тока, слабо влияет на выход **7c** (2–5%). Увеличение же температуры электролиза (от 30 до 50 °C), хотя и привело к повышению выхода **7c** (на ~ 8%), однако в реакционной смеси при этом существенно увеличилось (рост выхода по току на ~16%) содержание «активного иода» (электрогенерированный свободный иод и продукт его взаимодействия с NaHCO_3 – NaIO_3). Увеличение температуры, хотя и способствует повышению выхода **7c**, но при этом эффективность использования KI в электросинтезе снижается и часть иода, генерируемого в результате анодного окисления KI, не используется в синтезе целевого продукта.

Резюмируя полученные результаты, заметим, что ЭИ пиразола **7** в оптимальных условиях (электролиз в гетерофазной системе водный раствор KI / CHCl_3 соотношение 7 : 3, $j_a = 7.5 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, загрузки **7**, KI и NaHCO_3 0.1, 0.1 и 0.15 моль $\cdot \text{л}^{-1}$ соответственно, $Q = 2 F \cdot (\text{моль пиразола})^{-1}$, $T = 30 \text{ }^\circ\text{C}$) позволяет получать продукт **7c** с выходом 57–60% в расчете на исходный пиразол.

Как показано нами (см. разделы по ЭХ и ЭБ пиразолов), эффективность галогенирования в значительной степени зависит от природы заместителя в пиразольном цикле. Это побудило нас изучить ЭИ пиразолов с донорными (пиразол **9**) и акцепторными (пиразол **11** и пиразолкарбоновые кислоты **12 – 14**) заместителями. Результаты исследования представлены в таблице 8.

Сравнение результатов, полученных при ЭИ пиразолов **7** и **9** (см. опыт 1 и 2 табл. 5), показало, что присутствие в пиразольном цикле двух метильных групп при атомах углерода приводит к существенному повышению выхода 4-иодпроизводного (с 57 до 86%, в расчете на загруженный пиразол).

Следующим объектом исследования был выбран пиразол **11**. Данные по его химическому иодированию в литературе отсутствовали, поэтому мы сначала изучили данный процесс. Оказалось, что реакция иодирования **11** протекает лишь в довольно жестких условиях (растворитель – АсОН с добавками H₂O, H₂SO₄ и CCl₄, иодирующий агент – система I₂ – KIO₃; T = 80 – 85 °C; время реакции 21 ч). В результате был получен 4-иод-3-нитро-1*H*-пиразол (**11c**) с выходом 86% на загруженный пиразол **11**.

Таблица 8

Влияние условий эксперимента на выход 4-иодзамещенных пиразолов при анодном иодировании пиразолов (**Pz**) в гетерофазной системе водный раствор KI / CHCl₃ (Pt анод, Cu катод, загрузки **Pz**, KI и NaHCO₃ 0.1, 0.1 и 0.15 моль·л⁻¹ соответственно, электролит фона – 0.3 М NaNO₃, Q = 2 F· (моль пиразола)⁻¹, j_a = 7.5 мА·см⁻², T = 30 °C).

№ опыта	Pz	Продукт иодирования	Выход продуктов ^{а)} , %	
			иодирования по веществу	иода по току
1	7	7c	57	13
2	9	9c	86	14
3	11	11c	2	95
4	12	12c	30	51
5	18	18c	40	55
6	19	19c	0	98
7	13	13c	0	91
8	14	14	0	96
9	20	20c	5	90

10	23	23с	71	27
11	21	21с	35	64
12	22	22с	71	28

а) Выход иодзамещенных пиразолов рассчитан по данным спектроскопии ЯМР ^1H для выделенной смеси продуктов электролиза. Выход I_2 определяли методом иодометрического анализа.

Нами показано, что присутствие группы NO_2 в пиразольном цикле сильно снижает эффективность электроиодирования. Так, при ЭИ пиразола **11**, в условиях найденных для пиразола **7**, выход продукта **11с** составил лишь 2% в расчете на исходное соединение **11** (ср. опыт 1 и 3 табл. 8).

При изучении ЭИ пиразолов с другими, менее акцепторными группами (COOH , COOMe) показано, что электролиз кислоты **12** в вышеуказанных оптимальных условиях приводит к получению 4-иод-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (**12с**) с умеренным (~30% на загруженную кислоту) выходом (см. опыт 4 табл. 8). Причем выход I_2 оказался довольно значительным (~51% по току). Очевидно, это связано с невысокой скоростью химической реакции анодно генерированного иода с кислотой **12**. Установлено, что замена COOH -группы в пиразольном кольце на менее акцепторную COOMe -группу (при переходе от пиразола **12** к метиловому эфиру 1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты **18**) приводит к значительному, более чем в 1.3 раза (ср. опыты 4 и 5 табл. 8), повышению выхода продукта иодирования (метиловый эфир 4-иод-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты **18с**).

При описании процессов ЭХ и ЭБ пиразолов отмечено, что замена Н у N-атома пиразольного цикла на донорную Me-группу облегчает протекание реакции. Однако при ЭИ 3-нитро-1-метил-1*H*-пиразола (**19**) был получен неожиданный результат: это вещество в рассмотренных условиях вообще не вступает в реакцию иодирования (см. опыт 6 табл. 8). Следует подчеркнуть, что и при замене Н у N-атома в кислоте **12** на Me (переход от **12** к кислотам **13** и **14**) ЭИ таких пиразолов также не происходит (см. опыты 7 и 8 табл. 8).

Это побудило нас провести изучение влияния положения Me-группы в пиразольном цикле на протекание ЭИ. В качестве объектов были выбраны

пиразолы, содержащие Me, как у атома азота (1-метил-1*H*-пиразол **20**, 1,3-диметил-1*H*-пиразол **21** и 1,3,5-триметил-1*H*-пиразол **22**), так и у углерода пиразольного цикла (3-метил-1*H*-пиразол **23**). В соответствии с изложенным выше мы установили, что замена Н у *N*-атома на Me в незамещенном пиразоле **7** приводит к падению (более чем в 10 раз) выхода продукта иодирования (4-иод-1-метил-1*H*-пиразол **20с**) (ср. опыт 1 и 9 табл. 8). Наряду с этим, наблюдали резкое возрастание содержания анодно генерированного иода в продуктах реакции. В то же время замена Н на Me у *C*-атома в незамещенном пиразоле дала прогнозируемый результат – повышение выхода целевого продукта (4-иод-3-метил-1*H*-пиразол **23с**) (см. опыт 10 табл. 8). Полученные результаты свидетельствуют о значительном снижении скорости иодирования при переходе от незамещенного пиразола к 1-метил-1*H*-пиразолу. Интересно отметить, что замена Н на Me у одного или двух атомов углерода в 1-метил-1*H*-пиразоле (пиразолы **21** и **22**) приводит к некоторой нейтрализации негативного влияния Me-заместителя у *N*-атома. В результате выхода соответствующих 4-иодпроизводных (4-иод-1,3-диметил-1*H*-пиразол **21с** и 4-иод-1,3,5-триметил-1*H*-пиразол **22с**) повышаются с 5 до 35% и 71% (ср. опыты 9 и 11 и 12 табл. 8).

Подводя итог изучения влияния строения гетероцикла, заметим, что присутствие в пиразольном цикле донорных заместителей у углеродных атомов способствует протеканию ЭИ этих соединений, а акцепторных сильно замедляет данный процесс. Значительную роль играет также положение заместителей в цикле, причем наличие алкильных заместителей у *N*-атома сильно снижает скорость реакции ЭИ. Очевидной причиной этого является низкая реакционная способность I_2 (генерируемого в процессе электролиза), поскольку известно, что в реакциях галогенирования аренов он менее активен по сравнению с Cl_2 и Br_2 [135].

Всё это приводит к тому, что в условиях прямого ЭИ пиразолов значительная часть исходных веществ за время электролиза не успевает вступить в реакцию. Кроме того, половина прореагировавшего I_2 теряется, превращаясь в

НІ. Эти недостатки послужили стимулом для поиска более эффективных электрохимических методов иодирования пиразолов.

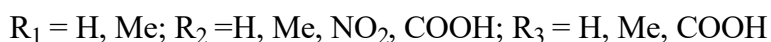
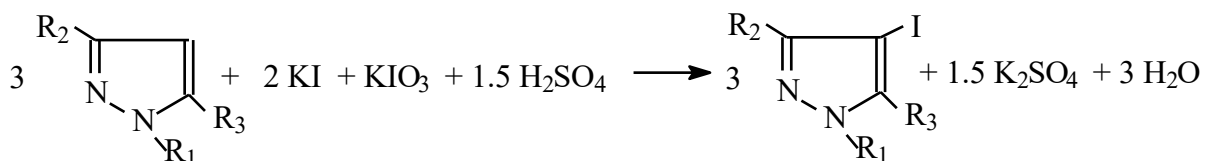
В литературе [124–126] был описан перспективный способ иодирования пиразолов, основанный на использовании иодирующей системы $I_2 - HIO_3$ в среде $AcOH$, содержащей добавки H_2SO_4 . При разработке нового подхода к иодированию пиразолов различного строения, мы попытались создать аналог рассмотренного выше процесса применительно к водным растворам, используя в качестве основы систему $KI - KIO_3$ в присутствии добавок H_2SO_4 .

Б. Иодирующий агент – система $KI-KIO_3-H_2SO_4$ [136, 137]

Из-за отсутствия в литературе данных по химическому иодированию в водной среде пиразолов с использованием системы $KI-KIO_3-H_2SO_4$, первоначально нами был изучен этот химический процесс.

Опираясь на литературную аналогию [138] этот процесс следует представить брутто-схемой 22.

Схема 22



Как и ранее, в качестве модельного субстрата при проведении исследований использовали пиразол **7** (формулы исследованных пиразолов и продуктов их иодирования см. табл. 2 стр. 52). Следовало ожидать, что протекание этого процесса приведет к образованию выпадающего в осадок в водной среде I_2 (продукт быстрой реакции, см. схема 22, KI и KIO_3 в кислом водном растворе). Поэтому в качестве среды мы использовали двухфазную систему $H_2O / CHCl_3$.

Нами экспериментально подтверждена принципиальная возможность иодирования пиразолов при помощи системы $KI-KIO_3-H_2SO_4$ в гетерофазной среде. Тем не менее, при стехиометрическом (схема 22) соотношении реагентов

(пиразол **7**, KI, KIO₃ и H₂SO₄), выход продукта иодирования был невысок (13%). Мы попытались оптимизировать этот процесс, а также выяснить природу ключевого иодирующего агента, поскольку в литературе этот вопрос не обсуждался.

Установлено, что выход иодпроизводного **7с** повышается (с 13 до 89%) с ростом концентрации пиразола **7** (с 0.15 до 0.90 М), температуры проведения реакции (от 30 до 50 °С) и увеличения объемного соотношения водной и органической фаз (от 2.5 : 1 до 5.0 : 1). При этом значительно ускоряется протекание процесса (время реакции*) уменьшается с 4 час до 0.5 час).

При изучении закономерностей данного процесса установлено, что конверсия KIO₃, а также выход иодпроизводного **7с** увеличиваются с ростом концентрации H₂SO₄. В то же время известно, что прямая зависимость эффективности процесса от концентрации кислоты наблюдается в реакциях галогенирования с участием гипогалоидных кислот (HOHal) [139]. Можно предположить, что процесс иодирования в нашем случае также реализуется через промежуточное образование HOI. Заметим, что факт образования HOI при реакции I₂ с KIO₃ в подкисленном водном растворе подтверждено в работе [140].

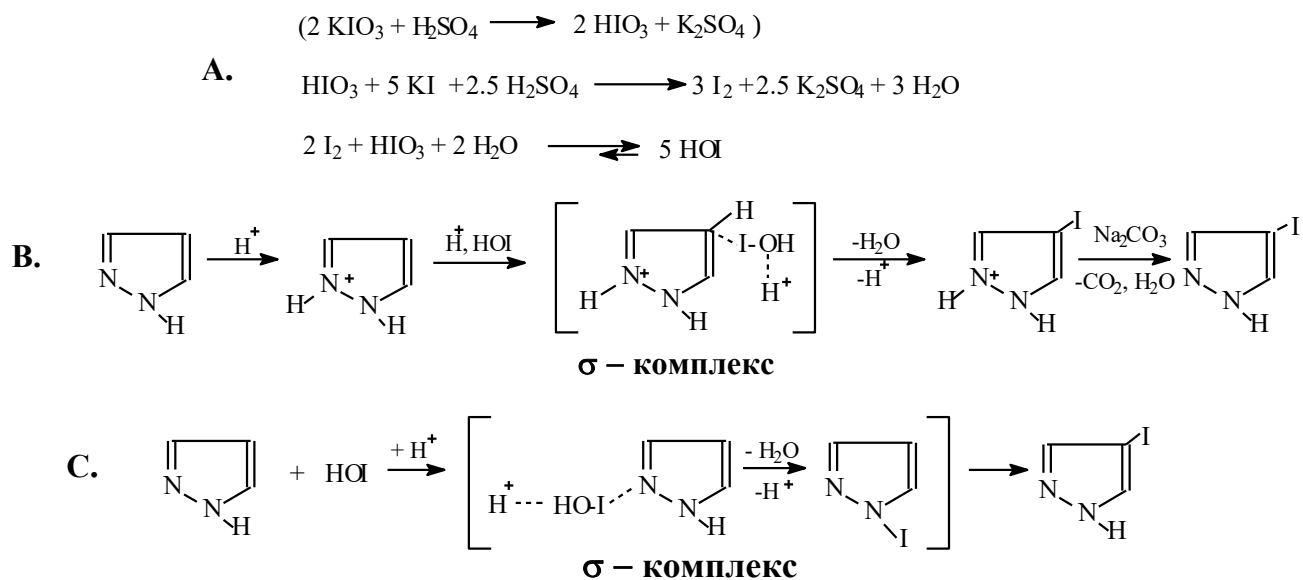
Исходя из этого, процесс иодирования пиразола **7** системой KI–KIO₃–H₂SO₄ в кислой водной среде соответствует схеме 23 А, В. По схеме 23 А HIO₃ (образуется из KIO₃ в кислой среде), взаимодействуя с KI, приводит к образованию I₂ (быстрая стадия), реакция которого с HIO₃ сопровождается генерацией HOI, выступающей как ключевой иодирующий агент по отношению к пиразолу **7** (медленная стадия). В то же время, согласно данным [141] pK_{вн+} пиразола **7** равно 2.52. В результате, в условиях эксперимента (10% раствор H₂SO₄) иодированию будет подвергаться протонированная форма пиразола. Этот процесс (схема 23 В), по-видимому, протекает через генерацию σ-комплекса, в котором электрофильный реагент (HOI) координируется по атому С(4)

***)** О завершении реакции иодирования свидетельствовало исчезновение окраски раствора, вызванное полной выработкой промежуточно образующегося I₂.

пиразольного цикла (обладает максимальной электронной плотностью [142]) и катализируется H_2SO_4 , осуществляющей электрофильное содействие отщеплению OH -группы от HOI .

После нейтрализации (добавка Na_2CO_3 до pH 7–8) реакционной смеси, содержащей протонированный иодпиразол **7с**, образуется целевой продукт. Таким образом, нами найдены оптимальные условия (среда: $\text{H}_2\text{O} / \text{CHCl}_3 = 5 : 1$; концентрации пиразола **7**, KI , KIO_3 и H_2SO_4 равны, соответственно, 0.9, 0.6, 0.03 и 0.9 М, $T = 50\text{ }^\circ\text{C}$, время реакции 0.5 ч.) в которых иодирование пиразола приводит к образованию иодпроизводного **7с** с выходом 89% на исходный пиразол **7**:

Схема 23



Также изучено влияние природы исходного пиразола на протекание процесса иодирования. По сравнению с незамещенным пиразолом (**7**) его алкилпроизводные обладают еще более высокой основностью и механизм их иодирования также можно описать схемой **23 А, В**, тогда как нитропроизводные пиразолы (**11**, **16** и **19**) малоосновны (например, pK_{BH^+} пиразола **11** равно -4.66 [141]) и в условиях эксперимента они в основном существуют в непротонированной форме. Механизм иодирования соединений такого типа можно представить схемой **23 А,С**. Как и при иодировании высокоосновных пиразолов процесс, в соответствии с данными [128], реализуется через генерацию σ -комплекса, однако в данном случае электрофильный реагент (HOI)

координируется уже по «пиридиновому» азоту гетероцикла, причем кислота (H_2SO_4) по прежнему играет роль катализатора, способствуя электрофильному отщеплению от HOI группы OH (уходит в виде H_2O). Образующийся при этом *N*-иодпиразол, перегруппировывается с получением целевого *C*-иодпиразола.

Выше было отмечено, что эффективность иодирования пиразолов, в значительной степени определяется природой заместителя и его положения в пиразольном цикле. Нами было изучено иодирование пиразолов с заместителями различной природы: донорными (пиразол **9**), акцепторными (пиразолы **11** и **12**), а также иодирование *N*-алкилированных пиразолов (1-метилпиразолкарбоновые кислоты (**13** и **14**), нитропиразол **19** и пиразол **20**). Полученные результаты представлены в таблице 9.

Сравнение данных по иодированию незамещенного пиразола **7** с результатами для замещенных пиразолов: **9**, **12** и **13** (ср. опыты 1–4 табл. 9) показало, что присутствие в пиразольном цикле двух Me-групп (пиразол **9**), COOH-группы при атоме углерода (пиразол **12**) или Me-группы при атоме азота и COOH-группы при углеродном атоме (пиразол **13**), не оказывает существенного влияния на выход 4-иодпроизводного (~90%). Этот факт, очевидно, объясняется высокой реакционной способностью HOI, как иодирующего агента, что компенсирует неблагоприятное воздействие на процесс иодирования акцепторных заместителей средней силы в пиразольном цикле.

Таблица 9.

Влияние условий эксперимента на выход 4-иодзамещенных пиразолов при химическом иодировании пиразолов (**Pz**) $\text{KIO}_3\text{--KI--H}_2\text{SO}_4$ (загрузки **Pz** 0.9 моль $\cdot\text{л}^{-1}$, мольное соотношение **Pz** : KIO_3 : KI : H_2SO_4 = 3 : 1 : 2 : 3) в гетерофазной системе водный раствор / CHCl_3 (CCl_4) при объемном соотношении фаз равном, соответственно, 5 : 1.

№ оп.	Исходный Pz	Т °С	Органи- ческая фаза	Время реакции, мин.	Конверсия		Продукт иодиро- вания	Выход продукта	
					$\text{KIO}_3^{\text{a)}$	Pz ^{b)}		I	II
1	7	50	CHCl_3	30	93	93	7c	89	97

2	9	50	CHCl ₃	7	99	97	9c	97	100
3	12	50	CHCl ₃	10	96	97	12c	92	95
4	13	50	CHCl ₃	25	92	100	13c	93	93
5	14	50	CHCl ₃	10	61	60	14c	50	83
6	14	50	CHCl ₃	60	71	63	14c	60	95
7 ^{c)}	14	66	CCl ₄	60	94	98	14c	87	89
8 ^{c,d)}	11	66	CCl ₄	180	85	93	11c	84	90
9 ^{c,d)}	19	66	CCl ₄	180	64	71	19c	59	92
10	20	50	CHCl ₃	30	91	95	20c	84	89
11 ^{c,d,e)}	24	66	CCl ₄	180	36	52	24c	32 ^{e)}	63 ^{e)}

a) Конверсию KIO₃ определяли методом иодометрического анализа.

b) Конверсию исходного Pz и выход продукта рассчитывали по данным спектроскопии ЯМР ¹H для выделенной смеси продуктов: I - на исходный Pz, II - на прореагировавший Pz.

c) В опытах 7-9, 11 в качестве органической фазы вместо CHCl₃ использовали CCl₄, поскольку T_{кип.} азеотропа CCl₄ / H₂O выше, чем в случае CHCl₃, и составляла 66 °C [134]

d) Загрузка Pz 0.45 моль · л⁻¹, мольное соотношение Pz:KIO₃:KI:H₂SO₄ =3:1:2:6.

e) Поскольку продукт 24c не дает характерных сигналов в спектре ЯМР ¹H, то для определения мольного соотношения продуктов реакции полученную смесь кислот 24c-24 превращали в их метиловые эфиры и затем анализировали методом ЯМР ¹H. Выход кислоты 24c приведен на её метиловый эфир.

Представляют интерес полученные нами данные по иодированию *N*-алкилированных пиразолов, которое, протекает менее эффективно, по сравнению с процессом для субстратов не имеющих заместителей в положении 1. Снижение эффективности особенно заметно для пиразолов, имеющих сильный акцепторный заместитель в кольце. Так иодирование *N*-метилпроизводного нитропиразола **19** характеризуется более низкими значениями выхода целевого продукта (на ~ 25%) и конверсии исходного пиразола, по сравнению с нитропиразолом **11** (ср. опыты 8 и 9 табл. 9). При иодировании 1-метилпиразолкарбоновой кислоты **13** этот эффект менее проявляется (по сравнению с пиразолкарбоновой кислотой **12**), однако для достижения такого же выхода целевого продукта иодирование пиразола **13** требует в два раза больших затрат времени на проведение реакции (ср. опыты 3 и 4 табл. 9). Иодирование *N*-метилпиразола **20** также реализуется с выходом на 10% ниже, по сравнению с незамещенным пиразолом **7** (ср. опыты 1 и 10 табл. 9).

Для пиразола **14** выход продукта иодирования (**14c**), а также конверсии KIO_3 и исходного пиразола существенно меньше, чем при иодировании пиразола **13** (ср. опыты 4, 5 и 6, табл. 9). Очевидно, это связано с низкой растворимостью пиразола **14** в водном растворе, и, в результате, невысокой скоростью химической реакции вследствие низкой эффективной концентрации соответствующего пиразола. Действительно, увеличение выхода целевого продукта до высокого уровня (87%, опыт 7 табл. 9) удалось достичь лишь путем увеличения времени реакции с 10 до 60 мин, а также повышения температуры её проведения с 50 до 66 °C (ср. опыты 5–7, табл. 9).

Важно отметить, что замена в пиразольном цикле COOH -группы (пиразол **12**) на более акцепторную NO_2 -группу (пиразол **11**) уменьшает эффективность иодирования. В результате, для синтеза иодпроизводного (**11c**) с достаточно хорошим выходом (84% на загруженный **11**) требуются более жесткие условия ($T = 66$ вместо 50 °C при времени реакции 3 ч вместо 10 мин.), чем для получения продукта **12c** (ср. опыты 3 и 8 табл. 9).

Для сравнения отметим, что при проведении аналогичного процесса химического иодирования пиразола **11** в чисто органическом растворителе (AcOH) нам требовалось (при сопоставимом выходе целевого **11c**) более высокая температура реакции ($\sim$ на 20 °C) и в 7 раз большие затраты времени на протекание процесса.

Как и предполагалось, введение в молекулу пиразола **11** второго (кроме NO_2 -группы) акцепторного заместителя (COOH -группа) – 3-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота (**24**), приводит к уменьшению на 50% выхода соответствующего 4-иодпроизводного (ср. опыты 8 и 11, табл. 9). Кроме того, из данных опыта 11 (табл. 9) видно, что конверсия как исходного пиразола **24**, так и KIO_3 составила лишь $\sim 50\%$. В результате можно предположить, что эффективность иодирования пиразолов с двумя акцепторными заместителями в принципе может быть улучшена за счет увеличения длительности протекания процесса.

Подводя итог изложенному выше отметим, что разработанный нами химический способ иодирования (использование системы $KI-KIO_3-H_2SO_4$) пиразолов не уступает по выходу целевых продуктов лучшим из известных методов. Он выгодно отличается использованием доступных, дешевых и не токсичных реагентов, быстротой протекания процесса, реализуемого в водной среде, и может быть применен для эффективного иодирования пиразолов различного строения.

В то же время применение электрохимических методов могло позволить использовать в качестве исходного для иодирования пиразолов, лишь один компонент иодирующей системы (KI). С этой целью нами разработан процесс, дающий возможность превратить электрохимическим путем не вступающий в реакцию иодирования KI , в высокоактивный KIO_3 (на первой стадии процесса) и, затем, осуществить взаимодействие KIO_3 с соответствующим ароматическим соединением в кислой среде в присутствии стехиометрических (см. схема 23 А) количеств KI (на второй стадии).

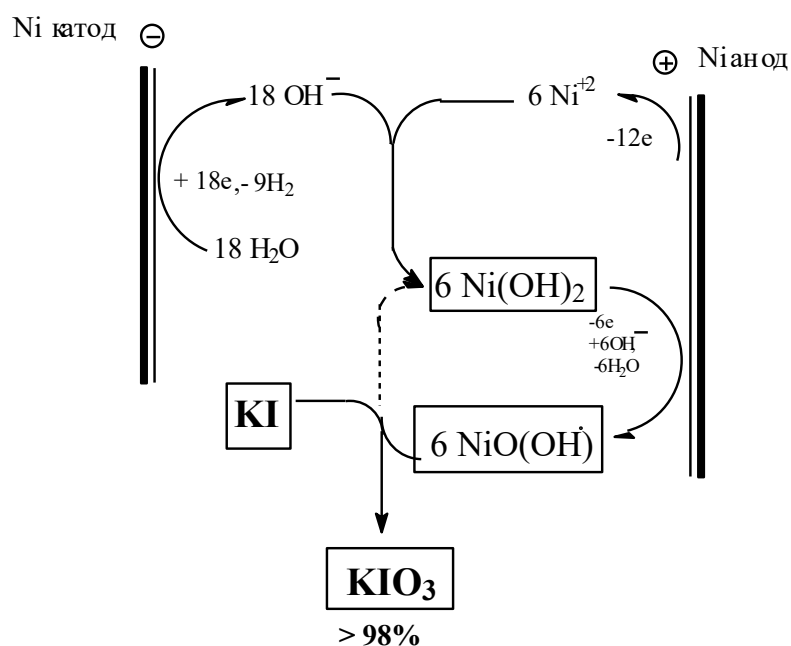
Согласно известному способу [143], KIO_3 синтезируют электроокислением KI (выход по току 97%). Процесс проводят в условиях бездиафрагменного гальваностатического электролиза ($j_a = 200 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $T = 60-90 \text{ }^\circ\text{C}$) на $NiO(OH)$ аноде в водном растворе щелочи (KOH , $C = 1 \text{ M}$) с небольшими добавками $K_2Cr_2O_7$ ($C = 0.007 \text{ M}$) для предотвращения восстановления KIO_3 на катоде. С целью облегчения выделения целевого продукта, электросинтез проводят при неполной*) выработке KI . Протекающий при этом процесс можно описать схемой 24.

Заметим, однако, что такие условия получения KIO_3 для разрабатываемого нами процесса иодирования совершенно неприемлемы. Присутствие в растворе после окончания электролиза, наряду с KIO_3 , большого количества KI (см. схема 23А) будет приводить, в условиях реакции иодирования, к практически полному превращению KIO_3 в обладающий низкой реакционной способностью I_2 . Помимо этого, присутствие в реакционной смеси KOH в значительной концентрации ($C = 1 \text{ M}$) вызовет на стадии химического иодирования образование большого

*) Остающийся в растворе KI еще больше снижает невысокую растворимость KIO_3 в воде.

количества K_2SO_4 (взаимодействие KOH с H_2SO_4), который может осложнять протекание целевого процесса из-за уменьшения растворимости исходных пиразолов. Всё это послужило причиной проведения дополнительных исследований, для создания метода электросинтеза KIO_3 обеспечивающего получение продукта, удовлетворяющего требованиям процесса иодирования.

Схема 24



Уже в начале исследований нами установлено, что окисление KI до KIO_3 даже на обычном (без предварительной активации*) Ni аноде протекает с высоким выходом (89% по току). Показано, что использование в синтезе небольших количеств KI ($C = 0.1$ М) и уменьшение концентрации KOH в растворе электролита с 1.0 до 0.1 М, незначительно влияет (1–2%) на выход целевого продукта. Повышение же температуры проведения электролиза (с 25 до 70 °С) приводит к увеличению выхода KIO_3 до 98%. В то же время, показано, что увеличение концентрации KI в растворе (от 0.1 до 0.5 М), при условии использования в качестве электролита 0.1 М KOH , отрицательно влияет на

*) Для получения $NiO(OH)$ анода на поверхности Ni электрода предварительно электрохимическим путем наносится слой $NiO(OH)$ [144]. Хороший выход KIO_3 в данном процессе, вероятно, объясняется [144] высокой скоростью реакции окисления KI регенерируемым электрохимически окислителем-переносчиком $NiO(OH)$. Тонкий слой последнего самопроизвольно образуется в процессе электролиза на Ni аноде, погруженном в раствор щелочи.

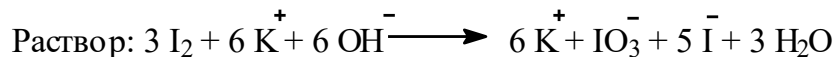
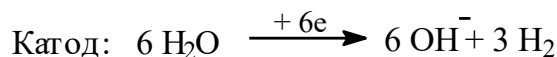
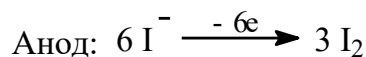
протекание процесса (уменьшение выхода KIO_3 , интенсивная коррозия*) Ni анода). Тем не менее, нам удалось показать, что использование в электросинтезе достаточно больших концентраций KOH ($C = 1 \text{ M}$) предотвращает разрушение анода и позволяет получать целевой продукт с высокими выходами (92–95% по току). Поэтому в дальнейших исследованиях мы были вынуждены использовать 1.0 M раствор KOH . Нами установлено, что повышение концентрации $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (используемого для предотвращения восстановления KIO_3 на катоде) с 0.003 до 0.01 M в электролите, а также анодной плотности (с 100 до 300 $\text{mA}\cdot\text{cm}^{-2}$) тока мало влияет на выход KIO_3 (92–95%). Кроме того, показано, что повышение на 10%, по сравнению с теоретическим значением, количества пропущенного электричества обеспечивает получение целевого продукта практически с количественным выходом ($\geq 99\%$ по веществу).

В результате проведенного исследования нами найдены условия электрохимического синтеза KIO_3 , позволяющие получать целевой продукт с высоким (95–100%) выходом по веществу и удовлетворяющие требованиям процесса иодирования пиразолов (Ni анод и катод, концентрации KI , KOH и $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 0.1–1.0, 1.0 и 0.003–0.01 M соответственно, $j_a = 200 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$, $Q = 6.0\text{--}6.6 F\cdot(\text{моль KI})^{-1}$, $T = 70^\circ\text{C}$).

Поскольку содержание иода в земной коре (в отличие от хлора) незначительно [146], то в промышленности, для производства иодидов металлов, сначала выделяют и концентрируют элементарный иод из природных источников и лишь, потом получают его соединения. Поэтому нами, дополнительно к рассмотренному выше способу, предложен второй метод электросинтеза KIO_3 , основанный на использовании I_2 в качестве исходного вещества вместо KI . Из литературы известно [147], что электрохимическое получение KIO_3 из KI , происходит через образование I_2 в качестве промежуточного продукта и может быть представлено схемой 25.

***) Последний факт, видимо, связан с разрушением пленки из оксидов металла (образуется в щелочном водном растворе на поверхности Ni анода [85, С. 33–40] и предохраняет его от растворения) в присутствии значительной (по сравнению с KOH) концентрации ионов Γ^- , аналогично приведенному в литературе [145] влиянию Cl^- ионов на разрушение Ni анода.**

Схема 25



Анализ данной схемы позволил предположить, что условия получения KIO_3 , при использовании в качестве исходного вещества I_2 , будут аналогичны условиям электролиза KIO_3 из KI . Действительно, бездиафрагменным гальваностатическим электролизом водного раствора KOH содержащего I_2 в условиях, близких описанному выше методу (Ni анод и катод, концентрации I_2 , KOH и $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 0.15, 1.3 и 0.007 М соответственно, $j_a = 200 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$, $Q = 10 \text{ F}\cdot(\text{моль } \text{I}_2)^{-1}$, $T = 70^\circ\text{C}$), нами был получен KIO_3 с выходом по веществу $\geq 99\%$. Подчеркнем, что синтез KIO_3 в обоих методах осуществляли в условиях «парного» электролиза. При этом (см. схема 24) на аноде происходит окисление аниона I^- (или элементарного иода) до IO_3^- , а на катоде – образование щелочи (восстановление молекулы H_2O) необходимой для получения KIO_3 .

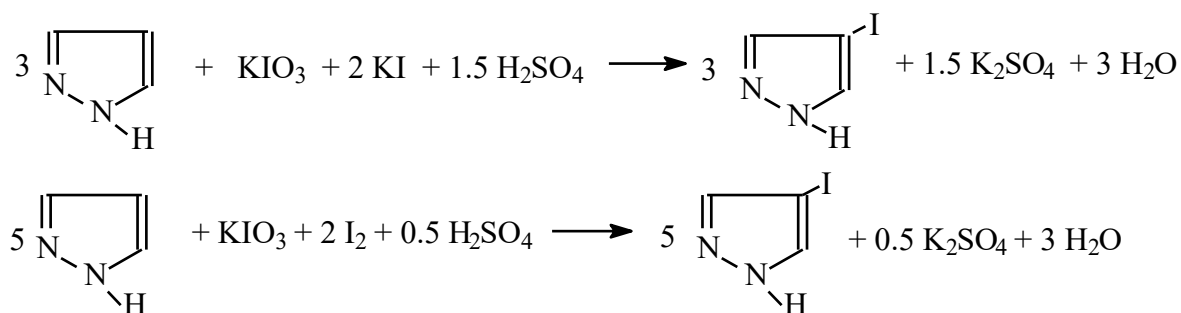
Дальнейшие исследования направлены на изучение возможности применения полученного электрохимическим путем KIO_3 в процессах химического иодирования пиразолов.

Выше было указано, что иодирование пиразолов при использовании системы $\text{KI} / \text{KIO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4$ реализуется через промежуточное образование I_2 (см. схема 23А). Поэтому нами, помимо вышеуказанной системы для получения 4-иодпиразолов исследовано также использование в качестве иодирующего агента системы электрогенерированный $\text{KIO}_3 / \text{I}_2 / \text{H}_2\text{SO}_4$.

Протекающие при этом реакции можно, на примере иодирования пиразола 7, представить соответственно следующими суммарными уравнениями (см. схема 26). Выше уже было отмечено, что эффективность иодирования пиразолов при использовании системы $\text{KIO}_3\text{--KI--H}_2\text{SO}_4$ зависит от природы заместителя в цикле (донорный или акцепторный). Поэтому при установлении факторов, влияющих на протекание процесса, с использованием систем содержащих синтезированный

электрохимическими методами KIO_3 , исследовано иодирование ряда функционально замещенных пиразолов, с донорными (**7**, **9**, **20**) и акцепторными (**11-14**, **16**) заместителями в цикле. Полученные при этом результаты приведены в таблицах 10 и 11 соответственно.

Схема 26



Нами установлено, что применение KIO_3 , полученного методом электросинтеза, вместо коммерческого продукта, в реакциях иодирования пиразолов привело к некоторым проблемам. Так при иодировании реакционноспособных пиразолов **7**, **9** и **20** (содержащих донорные заместители в пиразольном цикле) для достижения высоких выходов целевых продуктов (см. табл. 10, опыты 1, 2 и 7) требовалось существенное увеличение (с 7–30 мин до 3 ч) времени реакции. В случае же малореакционноспособного пиразола **11** (содержащего NO_2 -группу в пиразольном цикле) проведение реакции в течение 3 ч (как для KIO_3 «реактивной» квалификации) дает значительное уменьшение*) выхода 4-иодпроизводного и конверсии исходного пиразола (на 20–30%). По-видимому, это связано с уменьшением концентрации исходного пиразола за счет «высаливания» его из реакционной смеси K_2SO_4 как описано выше.

*) Подобная зависимость имеет место и при иодировании содержащих акцепторные заместители в цикле пиразолов **12–14**.

Таблица 10.

Влияние условий эксперимента на выход 4-иодзамещенных пиразолов при иодировании пиразолов (**Pz**) с использованием KI и полученного электрохимическим путем KIO_3 (1 М КОН, загрузка **Pz** 0.9 моль $\cdot \text{л}^{-1}$, мольное соотношение **Pz** : KIO_3 : KI : H_2SO_4 ^{a)} = 3 : 1 : 2 : 4, гетерофазная система водный раствор / CHCl_3 (CCl_4) = 5 : 1 по объему, время проведения реакции 3 ч).

№ оп.	Исходный Pz	Т°С	Органическая фаза	Конверсия, %		Продукт иодирования	Выход ^{c)} продукта, %	
				KIO_3 ^{b)}	Pz ^{c)}		I	II
1	7	50	CHCl_3	90	94	7c	80	85
2	9	50	CHCl_3	100	94	9c	91	97
3	12	66	CCl_4	82	97	12c	75	78
4	13	66	CCl_4	80	97	13c	72	75
5	14	66	CCl_4	84	79	14c	78	99
6 ^{d)}	11	66	CCl_4	67	63	11c	60	95
7	20	50	CHCl_3	87	94	20c	79	84

^{a)} Для нейтрализации КОН, присутствующего в полученном после электролиза растворе KIO_3 , в экспериментах использовали большую (по сравнению с приведенной в таблице 6) загрузку H_2SO_4 .

^{b)} Конверсию KIO_3 определяли методом иодометрического анализа.

^{c)} Конверсию исходного **Pz** и выход продуктов иодирования рассчитывали по данным спектроскопии ЯМР ^1H для выделенной смеси продуктов: I на исходный **Pz**, II на прореагировавший **Pz**.

^{d)} Загрузка **Pz** 0.45 моль $\cdot \text{л}^{-1}$, мольное соотношение **Pz** : KIO_3 : KI : H_2SO_4 = 3 : 1 : 2 : 8.

Из анализа данных, приведенных в таблицах 10 и 11, ясно, что при использовании для иодирования пиразолов KIO_3 , полученного электрохимическим методом (как при применении системы KIO_3 –KI– H_2SO_4 , так и KIO_3 – I_2 – H_2SO_4) иодпроизводные образуются с хорошими выходами (75–99% на прореагировавший пиразол). Кроме того, видно, что значения выходов 4-иодпроизводных пиразолов **11–14** (обладающих низкой реакционной способностью), а также конверсий KIO_3 , достаточно близки. Это давало надежду на повышение выхода целевого продукта (в расчете на исходный пиразол) при увеличении времени проведения синтеза. Действительно, нами установлено, что

проведение иодирования в этих условиях малореакционноспособного (содержит два акцепторных заместителя в кольце) пиразола **24** привело к увеличению выхода целевого продукта **24c** с 32 до 83% (на исходный пиразол) при возрастании времени реакции с 3 до 14 ч. Особо отметим, что химическое иодирование (MeCN, T = 80 °C, иодирующий агент I₂ – (NH₄)₂Ce(NO₃)₆) подобных низкореакционноспособных веществ выполняют [148] в значительно более жестких условиях, чем разработанные нами. Время реакции 72 ч при выходе 80%.

В результате проведенных исследований нами предложены два варианта (исходные вещества I₂ или KI) эффективного способа ЭИ пиразолов, обеспечивающие получение с очень хорошими выходами 4-иодпроизводных пиразолов (74–99% на прореагировавший пиразол), даже в случае субстратов, малореакционноспособных в условиях одностадийного ЭИ. Отметим также, что в этом случае (в отличие от одностадийного ЭИ) присутствие заместителя при N-атоме пиразольного цикла не затрудняет протекание реакции иодирования.

Таблица 11

Влияние условий эксперимента на выход 4-иодзамещенных пиразолов при иодировании пиразолов (**Pz**) с использованием I₂ и полученного электрохимическим путем KIO₃ (1 М КОН, загрузка **Pz** 1.5 моль · л⁻¹, молярное соотношение Pz : KIO₃ : I₂ : H₂SO₄^{a)} = 5 : 1 : 2 : 7, время реакции 3 ч) в гетерофазной системе водный раствор / CHCl₃ (CCl₄) при объемном соотношении фаз равном, соответственно, 5 : 1

№ оп.	Исходный Pz	T, °C	Органическая фаза	Конверсия, %		Продукт иодирования	Выход ^{c)} продукта, %	
				KIO ₃ ^{b)}	Pz ^{c)}		I	II
1	7	50	CHCl ₃	99	98	7c	93	95
2	9	50	CHCl ₃	99	94	9c	93	99
3	12	66	CCl ₄	88	87	12c	86	99
4	13	66	CCl ₄	80	100	13c	74	74
5	14	66	CCl ₄	79	79	14c	78	99

6 ^{d)}	11	66	CCl ₄	83	92	11c	82	89
7 ^{e)}	24	66	CCl ₄	34	35	24c	32 ^{g)}	92 ^{g)}
8 ^{f)}	24	66	CCl ₄	91	90	24c	83 ^{g)}	92 ^{g)}

a) Для нейтрализации КОН, присутствующего в полученном после электролиза растворе КIO₃, в экспериментах использовали большую (по сравнению с приведенной в таблице 6) загрузку H₂SO₄.

b) Конверсию КIO₃ определяли методом иодометрического анализа.

c) Конверсию исходного Pz и выход продуктов иодирования рассчитывали по данным спектроскопии ЯМР ¹H для выделенной смеси продуктов: I на исходный Pz, II на прореагировавший Pz

d) Загрузка Pz 0.75 моль · л⁻¹, мольное соотношение Pz : КIO₃ : I₂ : H₂SO₄ = 5 : 1 : 2 : 13.

e) Загрузка Pz 0.45 моль · л⁻¹, мольное соотношение Pz : КIO₃ : I₂ : H₂SO₄ = 5 : 1 : 2 : 22.

f) Загрузка Pz 0.45 моль · л⁻¹, мольное соотношение Pz : КIO₃ : I₂ : H₂SO₄ = 5 : 1 : 2 : 22, время реакции 14 ч

g) Поскольку продукт 24c не дает характерных сигналов в спектре ЯМР ¹H, то для определения мольного соотношения продуктов реакции полученную смесь кислот 24c–24 превращали в их метиловые эфиры и затем анализировали методом ЯМР ¹H. Выход кислоты 24c приведен на её метиловый эфир.

Особо подчеркнем, что предлагаемые нами методы двухстадийного ЭИ дают возможность увеличить, по сравнению с одностадийным ЭИ, выхода целевых продуктов, производительность процесса (в 10–15 раз), и практически нацело использовать дорогой и дефицитный иод для получения органических продуктов.

Заметим, что в рассматриваемом электросинтезе иодпиразолов на аноде и катоде образуются полупродукты (см. схема 24), которые, реагируя между собой, образуют целевой продукт. Поэтому данный метод в целом можно квалифицировать как сходящийся «*парный*» электролиз.

На основании полученных результатов, мы предположили, что описанные выше методы двухстадийного ЭИ могут быть применены для иодирования не только пиразолов, но и других классов ароматических соединений. Для подтверждения этого, нами изучена возможность иодирования анизол, 2-метилимидазола и тиофена в условиях подобных синтезу иодзамещенных пиразолов. При этом было установлено, что ЭИ анизол привело к получению 4-иоданизол (выход по веществу 88% на исходный анизол), иодирование 2-метилимидазола – к 2-метил-4,5-дииодимидазолу (выход 54%, при использовании

двойного количества иодирующего агента). В случае тиафена образуется смесь 2-иодтиафена (выход 60%) и 2,5-дииодтиафена (выход 4%).

Полученные данные позволяют сделать вывод, что разработанные нами методы двухстадийного ЭИ могут быть с успехом использованы с целью функционализации аренов различного строения.

1.3. Общие закономерности электрогалогенирования пиразолов

А. Галогенирование в ядро [149, 150]

Выше нами была показана успешная возможность прямого ЭХ и ЭБ пиразолов различного строения и описан ряд особенностей протекания этих реакций. Так было известно, что галогенирование пиразолов протекает по механизму электрофильного замещения, для которого характерно снижение реакционной способности галогенов в ряду $\text{Cl} > \text{Br}$ [135]. Однако если результаты по ЭХ ряда *N*-замещенных пиразолов укладывались в эту закономерность (выход продуктов их ЭХ был больше выхода продуктов ЭБ), то в случае электрохимического галогенирования *N*-незамещенных пиразолов, наоборот, выход целевых продуктов и степень конверсии пиразола в реакции ЭБ оказались значительно больше, чем при ЭХ. Отметим также, что в результате ЭХ незамещенного 1-*H*-пиразола **7** вместе с 4-хлор-1*H*-пиразолом (основной продукт) образуются существенные количества (до 10%) 4,4'-дихлор-1,3'(5')-бипиразола («бипиразол»). ЭБ же пиразола **7** не приводит к получению соответствующего «бипиразола».

Приведенные выше данные побудили нас уделить внимание вопросу о закономерностях электрохимического галогенирования *N*-замещенных и незамещенных пиразолов, тем более что имеющаяся в литературе информация по данному вопросу была очень отрывочна (см. раздел 1.1). Результаты проведенных нами дополнительных исследований представлены в таблице 12. В данной таблице также суммированы, для удобства изложения вопроса, рассмотренные

выше данные по ЭХ и ЭБ пиразолов с акцепторными и донорными заместителями в цикле. Особо отметим, что во всех указанных в таблице экспериментах пропускали $2 F \cdot$ (моль пиразола) $^{-1}$ электричества. Это обеспечивало (для корректного сопоставления результатов) получение лишь 1 моля галогена на моль взятого пиразола.

На основании анализа результатов экспериментов, приведенных в таблице 12, нами предложена схема (см. схема 27), описывающая закономерности галогенирования пиразолов.

Схема 27

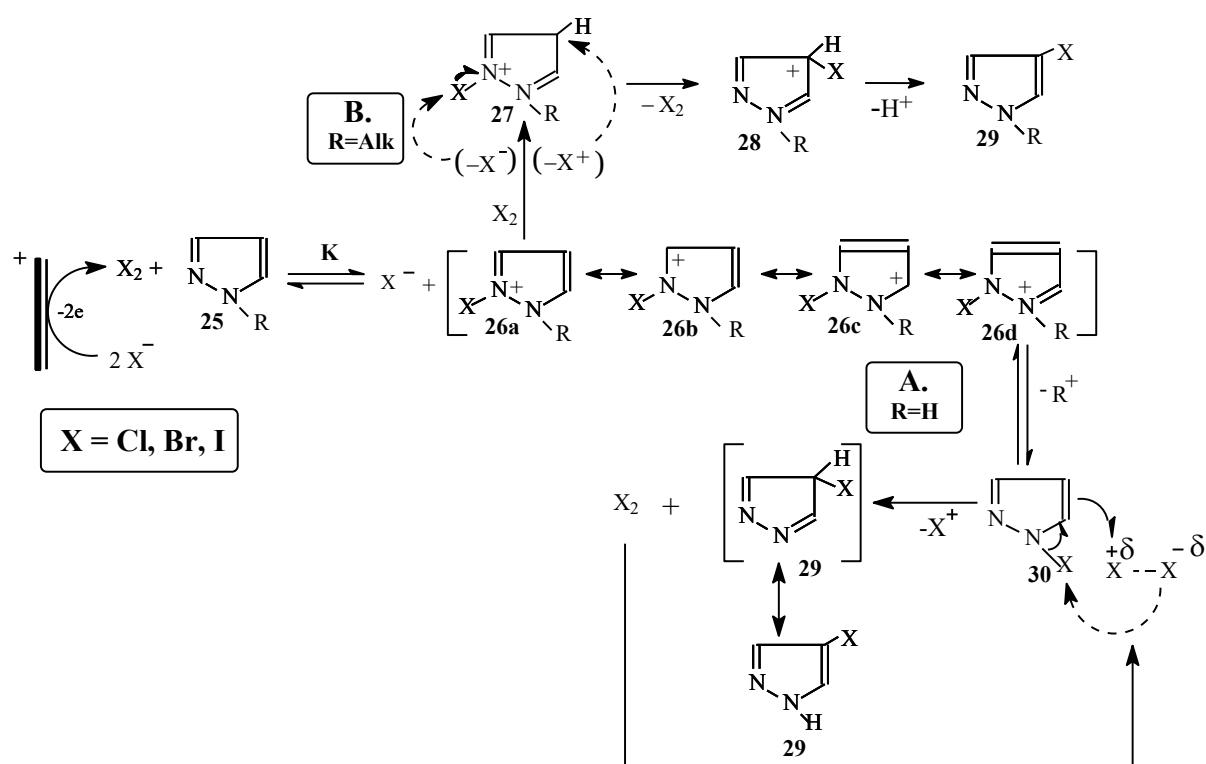


Таблица 12

Влияние условий эксперимента на выход галогензамещенных пиразолов при электролизе в анодном пространстве разделенной ячейки (Pt анод, Cu катод, загрузка пиразола $0.5 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$, $Q_T = 2 F \cdot (\text{моль пиразола})^{-1}$, анолит – гетерофазная система водный раствор $\text{MeX} : \text{CHCl}_3 = 7 : 3$, где $\text{Me} = \text{Na, K}$; $X = \text{Cl, Br, I}$).

№ оп.	Исходный пиразол	MeX (M)	j_a $\text{мА} \cdot \text{см}^{-2}$	T °C	Конверсия пиразола, %	Продукт галогенирования	Выход, % ^{a)}
1 ^{b)}	16	NaBr	30	30	0	16b	0

		(1.0)					
2 ^{b)}	16	NaCl (4.0)	100	15	23	16a	4
3 ^{c)}	19	NaCl (4.0)	100	15	80	19a	64
4 ^{c)}	19	NaBr (1.0)	30	30	50	19b	14
5	14	NaCl (4.0)	100	15	96	14a	93
6	14	NaBr (1.0)	30	30	100	14b	84
7 ^{d)}	20	NaCl (4.0)	100	15	71	20a	71
8	20	NaBr (1.0)	30	30	80	20b 20bb	76 5
9	21	NaBr (1.0)	30	30	89	21b 21bb	55 26
10	21	NaCl (4.0)	100	15	56	21a 21aa	15 35
11	7	NaBr (1.0)	30	30	90	7b	70
12	7	NaCl (4.0)	100	15	68.0	7a 8	46 6
13	9	NaBr (1.0)	30	30	100	9b	94
14	9	NaCl (4.0)	100	15	64	9a	59
15	11	NaBr (1.0)	30	30	92	11b	89

16	11	NaCl (4.0)	100	15	52	11a	41
17	12	NaCl (4.0)	100	15	85	12a	78
18	12	NaBr (1.0)	30	30	96	12b	84
19	23	NaBr (1.0)	30	30	91	23b	66
20	23	NaCl (4.0)	100	15	47	23a	34
21	7	KI (0.15)	7.5	30	63	7c	57
22	20	KI (0.15)	7.5	30	8	20c	5
23	21	KI (0.15)	7.5	30	43	21c	35

a) Выход продукта рассчитывали по данным спектроскопии ЯМР ^1H для выделенной смеси продуктов электролиза в расчете на загруженный азол.

b) Электролиз в водном растворе NaBr (без добавки CHCl_3), загрузка пиразола 16 0.0125 моль.

c) Электролиз в водном растворе NaX (без добавки CHCl_3), загрузка пиразола 19 0.025 моль.

d) Строгих доказательств образования ожидаемого и ранее не описанного 1-метил-4,5-дихлор-1*H*-пиразола (опыт 7) получить не удалось.

На первой стадии процесса (схема 27) протекает анодная генерация галогена, который обратимо взаимодействует с пиразолом **25**, образуя σ -комплекс **26 (a-d)** (*N*-галогенный интермедиат Уэланда), в котором галоген образует связь по неподеленной паре электронов «пиридинового» азота. Комплекс **26** представлен на схеме резонансными формами **26a÷26d**. Это дает возможность, основываясь на данных квантово-химических расчетов [142], уточнить пути дальнейшего превращения **26**. Мы полагаем, что галогенирование незамещенных по атому азота пиразолов происходит по маршруту **A**. При этом интермедиат **26**, как аналог протонированного пиразола (достаточно слабое основание, $\text{pK}_{\text{BH}^+} = 2.5$ [142]) может стабилизироваться путем разрыва связи N–H, образуя *N*-

галогенпиразол **30**. Далее *N*-галогенпиразол **30** подвергается N–C перегруппировке с участием Hal_2 , образуя *C*-галогенпиразол **29**.

Экспериментально доказана обратимость стадий **25**→**26**→**30** (маршрут **A**) этого механизма. Так, реакция 1-хлор-4-нитро-*1H*-пиразола (полученный по [88] устойчивый *N*-галогенпиразол) с водным раствором HCl в результате протекания стадий **30**→**26**→**25** действительно привела к получению 4-нитро-*1H*-пиразола и молекулы Cl_2 .

Галогенирование пиразолов, у которых связь N–H отсутствует (*N*-алкилированные пиразолы) протекает иначе. Согласно данным квантово-химических расчетов, выполненных методом MNDO [142], максимальная электронная плотность в интермедиате **26** локализована на атоме C(4) формы **26a**. Поэтому можно считать, что для *N*-алкилированных пиразолов именно по этой позиции происходит атака интермедиата **26** другой молекулой галогена (стадия **26a**→**27**, маршрут **B**) с одновременным отщеплением катиона X^+ из положения 2 и регенерацией галогена. При этом образуется комплекс Уэланда **28**, стабилизирующийся с удалением протона и образованием *C*-галогенпиразола **29**.

В результате, в зависимости от строения пиразола, их галогенирование протекает через стадии **26d**→**30**→**29** (маршрут **A**) для *N*-незамещенных пиразолов, в случае же *N*-алкилпиразолов – путем реализации стадий **26a**→**27**→**28**→**29** (маршрут **B**). Это уточняет общие представления [128] о закономерностях галогенирования **Pz**, при этом большое значение имеет также необратимый характер стадий **26**→**27** и **30**→**29**.

Предложенный механизм (схема 27) дает возможность объяснить ряд закономерностей галогенирования пиразолов, в частности, особенности образования дигалогенпиразолов в данном процессе. Отметим, что в обычных условиях (см. таблицу 12) образование дигалогенпроизводных наблюдается только при галогенировании *N*-алкилпиразолов (опыты 8–10 табл. 12), причем присутствие в цикле донорных заместителей повышает выход дигалогенпроизводных (ср. опыты 8 и 9 табл. 12). Наличие в цикле акцепторных (опыты 1–6 табл. 12) заместителей затрудняет протекание этого процесса. Галогенирование

же в обычных условиях *N*-незамещенных пиразолов не приводит (ср. опыты 8 и 11, а также 9, 10 и 13, 14 табл. 12) к образованию дигалогенпроизводных, причем для их синтеза необходимы добавки катализатора (например, [107]) или проведение процесса в присутствии избытка основания (например, [114]).

Сказанное выше позволяет сделать вывод, что *N*-алкильный заместитель проявляет существенный активирующий эффект. Благодаря этому эффекту галогенирование промежуточного моногалогенпиразола (см. схему 27) через стадии **26a**→**27**→**29** (*N*-алкилпиразолы), протекает с большей скоростью, чем через стадии **26d**→**30**→**29** (*N*-незамещенные пиразолы).

Другой важной закономерностью, следующей из экспериментальных данных таблицы 12, является различная эффективность процессов хлорирования и бромирования с участием *N*-алкилпиразолов по сравнению с подобными процессами с участием *N*-незамещенных пиразолов.

Из анализа результатов опытов 1–10 (табл. 12) видно, что эффективность галогенирования *N*-алкилпиразолов, протекающего по маршруту **В** (схема 27), увеличивается при замене акцепторных заместителей в цикле на донорные и уменьшается при переходе от реакций хлорирования к реакциям бромирования (ср., например, опыты 3 и 4 табл. 12). Как уже отмечено выше, это присуще реакциям электрофильного ароматического замещения. При этом реакционная способность галогена снижается в ряду Cl>Br>I [135]. Отметим, что в отличие от *N*-алкилпиразолов галогенирование *N*-незамещенных пиразолов (маршрут **А**) протекает аномально. Оказалось, что выходы продуктов бромирования пиразолов во всех изученных случаях значительно превышают выходы продуктов их хлорирования (ср. опыты 11 и 12, 13 и 14, 15 и 16, 17 и 18, 19 и 20, табл. 12). Наиболее вероятной причиной этого является более высокая скорость N–C перегруппировки (стадия **30**→**29**, схема 27), промежуточно образующегося *N*-бромпиразола по сравнению с его *N*-хлорпроизводным. Заметим, что к подобному выводу мы также пришли при исследовании превращений достаточно устойчивых 1-хлоро-4-нитро-1*H*-пиразола и 1-бromo-4-нитро-1*H*-пиразола [149].

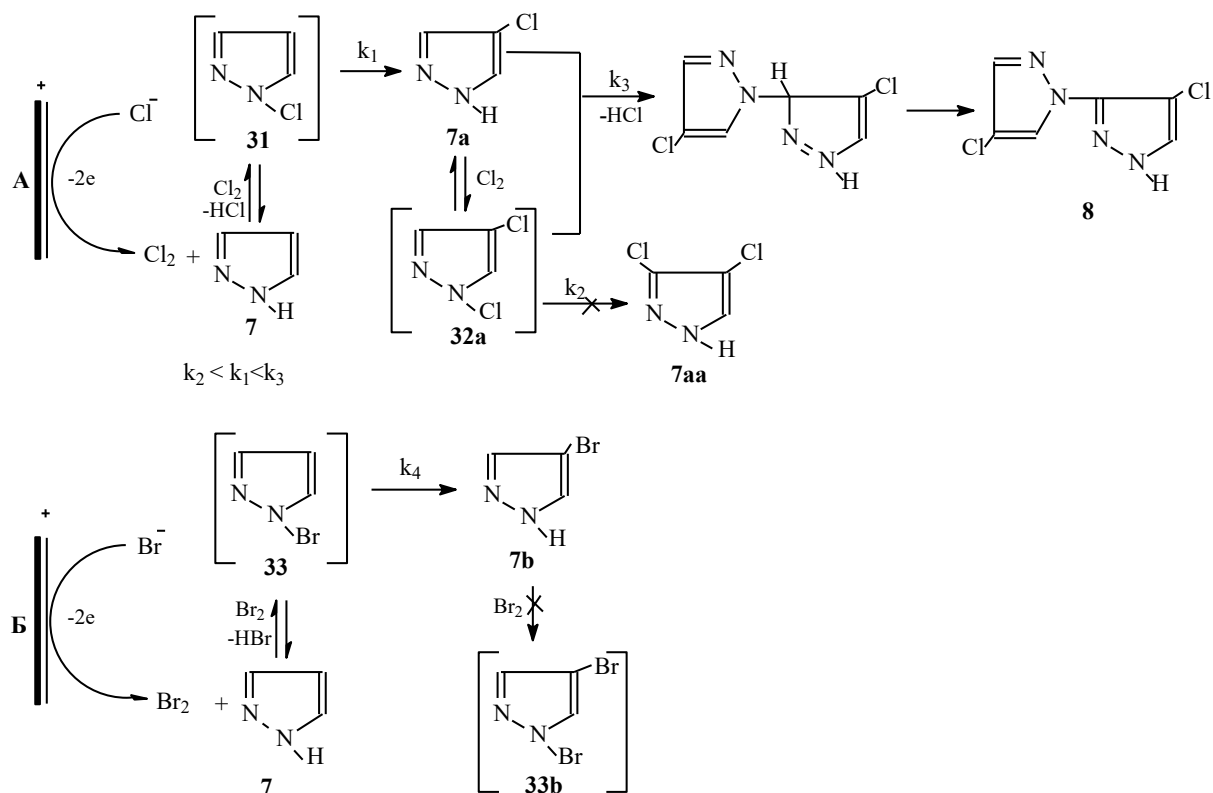
Выше уже было отмечено, что хлорирование незамещенного пиразола **7** (опыт 12 табл. 9) приводит к получению некоторых количеств «бипиразола» **8** (схема 16). В то же время 3,4-дихлор-1*H*-пиразол **7аа** в продуктах электролиза не был обнаружен.

Известно, что присутствие галогенов в ароматическом кольце затрудняет процесс галогенирования [151], в то же время лимитирующей стадией реакции, как показано ранее, является N–C перегруппировка (превращения **31**→**7а** и **32а**→**7аа**, схема 28). Поэтому несложно заключить, что $k_2 < k_1$ (схема 28), а также $k_2 < k_3$, о чем свидетельствует отсутствие 3,4-дихлор-1*H*-пиразола (**7аа**) в продуктах реакции. Можно сделать вывод, что малостабильный интермедиат **32а** успевает вступить в реакцию с 4-хлорпиразолом **7а** с образованием «бипиразола» **8**.

Ещё более интересная закономерность наблюдается при бромировании незамещенного пиразола **7**, когда при электролизе образуется лишь один продукт – 4-бромпиразол **7б** (опыт 11 табл. 12). Это можно объяснить одновременным действием двух факторов. Во-первых, очень высокой скоростью N–C перегруппировки (стадия **33**→**7б**, схема 28 Б) в процессе бромирования и, во-вторых, ещё более низкой, чем при хлорировании, скоростью стадии **7б**→**33б** (вследствие известного факта снижения реакционной способности галогена $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ в электрофильном ароматическом замещении). В результате, единственный моль Br_2 получаемого при электролизе полностью расходуется на синтез пиразола **7б**.

Таким образом, отметим, что нами впервые установлена различная эффективность процессов хлорирования и бромирования *N*-алкилпиразолов и *N*-незамещенных пиразолов близкой структуры. Это объясняется, как различием закономерностей их галогенирования, так и кинетикой ключевых стадий указанных процессов.

Схема 28



Рассмотрим теперь обратимую стадию **25**→**26** (схема 27), значение константы равновесия (**K**) которой может оказывать существенное влияние на эффективность галогенирования. При прочих равных условиях это наиболее сильно проявляется в процессах иодирования пиразолов, для которых благодаря невысокому значению **K** (стерический фактор, связанный с большим размером молекулы I_2) равновесие **25**→**26** смещено в сторону исходных веществ. Этот эффект усиливается в случае *N*-алкилпиразолов. Так, при переходе от незамещенного пиразола **7** к 1-метил-1*H*-пиразолу **20**, наблюдается резкое (с 57 до 5%) снижение выхода иодпроизводного. В то же время, введение в молекулу пиразола **20** ещё одной *Me*-группы существенно снижает вышеуказанный эффект благодаря повышению электронной плотности пиразольного кольца. Это приводит к увеличению выхода иодпроизводного с 5% (пиразол **20**) до 35% (1,3-диметил-1*H*-пиразол **21**, см. опыт 23 табл. 12).

В заключение отметим, что найденные нами закономерности электрохимического галогенирования пиразолов дают возможность объяснить

ряд особенностей протекания данного процесса. Особо подчеркнем, что электрохимическое галогенирование отличается от соответствующего химического процесса, проводимого в водных растворах, только наличием стадии генерации галогена на аноде. Поэтому обобщенные выше закономерности электрохимического галогенирования (схема 27) могут оказаться полезными при планировании и реализации химических синтезов 4-галогензамещенных пиразолов.

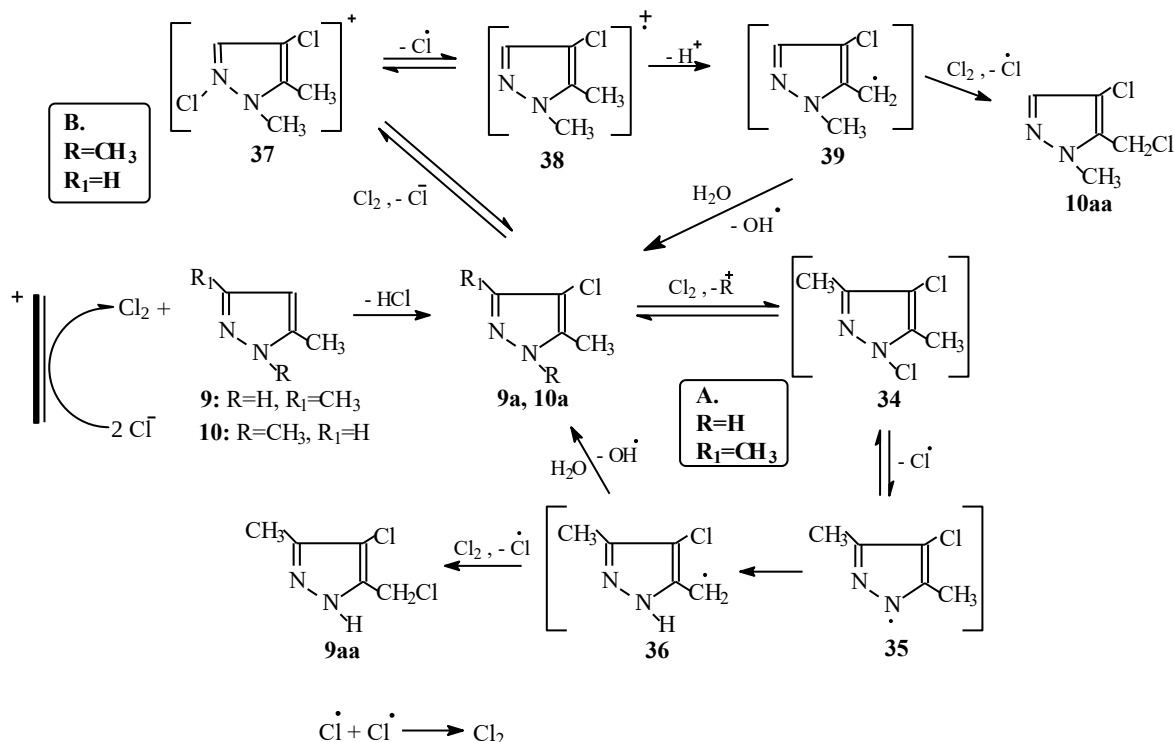
Б. Галогенирование в боковую цепь

Как было показано нами, при ЭХ пиразолов, содержащих Me-группу в 5 положении цикла (пиразолы **9** и **10**), наряду с 4-хлорпроизводными соответствующих пиразолов (основной продукт) образуются заметные количества (до 13%) продуктов хлорирования в боковую цепь (см. раздел работы 1.2.1). В то же время при ЭБ этих содинений (см. раздел работы 1.2.2) образование продуктов, содержащих бром в боковой цепи, не зафиксировано. Это побудило нас уделить внимание выяснению причины различного поведения 5-метилзамещенных пиразолов в процессах ЭХ и ЭБ.

Поставленная задача решена с использованием в качестве модельных соединений 3,5-диметил-1*H*-пиразола **9** и 1,5-диметил-1*H*-пиразола **10**. Для объяснения причины образования продуктов хлорирования в боковую цепь в процессе ЭХ данных пиразолов мы обратили внимание на описанную в литературе [128] способность *N*-хлоразолов вступать в реакции с гомолитическим разрывом N–Cl связи и образованием радикалов (галогена и азолила). Так, например, 1,3-дихлор-1,2,4-триазол взаимодействует с алкилароматическими соединениями (толуол, *o*-ксилол, этилбензол) с образованием продуктов хлорирования в боковую цепь [152].

Для изучения такого протекания процесса в случае *N*-хлорпиразолов исследована реакция достаточно стабильного 1-хлор-4-нитро-1*H*-пиразола (специально приготовлен по методике [88]) с толуолом в условиях, аналогичных

Схема 29



Согласно этой схеме на первой стадии реакции, при взаимодействии генерируемого на аноде Cl_2 с пиразолами **9** (*N*-незамещенный пиразол) или **10** (*N*-алкилпиразол), образуются 4-хлорпроизводные пиразола (**9a** или **10a** соответственно). Мы полагаем, что дальнейшее галогенирование незамещенного по *N*-атому монохлорпроизводного пиразола (**9a**) происходит по маршруту **A** с образованием 1,4-дихлорпроизводного (**34**). Пиразол **34** затем претерпевает гомолитический разрыв $\text{N}-\text{Cl}$ связи с образованием *N*-центрированного радикала **35**, который далее перегруппировывается, образуя *C*-центрированный радикал по *Me*-группе **37**. Взаимодействие последнего с Cl_2 и приводит к продукту хлорирования в боковую цепь **9aa**.

Галогенирование в боковую цепь, пиразола у которого $\text{N}-\text{H}$ связь отсутствует (пиразол **10**), протекает иначе. В этом случае возможность реализации радикального процесса, вероятно, можно объяснить (схема 29) маршрут **B**) промежуточным образованием катиона *N*-хлорпиразолия **37** (при хлорировании пиразола **10a**), последующим гомолитическим разрывом связи $\text{N}-\text{Cl}$ с образованием катион-радикала **38** и его стабилизацией с отщеплением катиона H^+ и образованием радикала по *Me*-группе **39**. Данный радикал далее взаимодействует с молекулой Cl_2 , образуя хлорированный в боковую цепь пиразол **10aa**.

Отметим также, что образующиеся в процессе радикалы $\text{Cl}^\bullet$ способны димеризоваться с образованием молекулы Cl_2 , а радикалы **36** и **39** могут стабилизироваться с отрывом *H*-атома от молекулы H_2O и регенерацией соответствующих монохлорпроизводных пиразолов **9a** и **10a**. Заметим, что гомолитический разрыв $\text{N}-\text{Cl}$ связи в вышеприведенных промежуточных соединениях **36** и **39** протекает, по-видимому, достаточно легко. Это и является причиной осуществления в достаточно мягких условиях ($T = 15^\circ\text{C}$) радикального процесса при ЭХ 5-метилзамещенных пиразолов.

Далее нами было более подробно изучено ЭБ пиразола **10**. Выше уже отмечено (см. раздел работы 1.2.2, опыт 3 табл. 6), что при пропускании теоретического количества электричества ($Q = 2 F \cdot (\text{моль пиразола})^{-1}$, генерация 1

моль галогена на моль пиразола) в качестве основного продукта образуется 4-монобромпроизводное пиразола (пиразол **10b**, выход по веществу 66%). Кроме того, в продуктах реакции обнаружено небольшое количество вещества, содержащего два атома брома в пиразольном цикле (пиразол **10bb**, выход 7%).

В связи с образованием продукта хлорирования в боковую цепь при ЭХ пиразола **10**, нами была изучена принципиальная возможность протекания аналогичного процесса при ЭБ этого соединения. В работе [89], на примере 1,5-диметил-4-хлор-1*H*-пиразола, описано химическое бромирование в боковую цепь (*N*-бромсукцинимид, пероксид бензоила, CCl_4 , $T = 70\text{ }^\circ\text{C}$), приводящее к образованию 1-метил-4-хлор-5-бромметил-1*H*-пиразола (выход 74%). Там же отмечено, что галогенирование протекает сначала в положение 4 пиразольного цикла и лишь затем в боковую цепь. Поэтому ЭБ пиразола **10** проводили в условиях генерации 2 моль Br_2 на моль взятого пиразола ($Q = 4 F \cdot (\text{моль пиразола})^{-1}$), а возможность протекания радикального процесса ЭБ изучали при, благоприятной для данной реакции, повышенной температуре ($T = 70\text{ }^\circ\text{C}$). Оказалось, что и в этих условиях радикальное бромирование по Me-группе пиразола не идет, продуктом реакции ЭБ является лишь пиразол **10bb** (выход по веществу 82%). Таким образом, было экспериментально показано, что образование продуктов бромирования в боковую цепь при ЭБ пиразолов невозможно.

Для выяснения причины различного поведения пиразола **10** в процессах ЭХ и ЭБ, нами была также изучена (наряду с рассмотренным выше 1-хлор-4-нитро-1*H*-пиразолом) реакция специально приготовленного по [107] достаточно стабильного 1-бром-4-нитро-1*H*-пиразола с толуолом в условиях аналогичных используемым в работе [152]. Установлено, что при проведении вышеуказанного процесса (смесь*) толуола, и MeCN в качестве растворителя, $T = 80\text{ }^\circ\text{C}$) образуются продукты электрофильного бромирования алкиларена в ядро (смесь *n*- и *o*-бромтолуолов (суммарный выход 24%), 3-бром-4-нитро-1*H*-пиразол

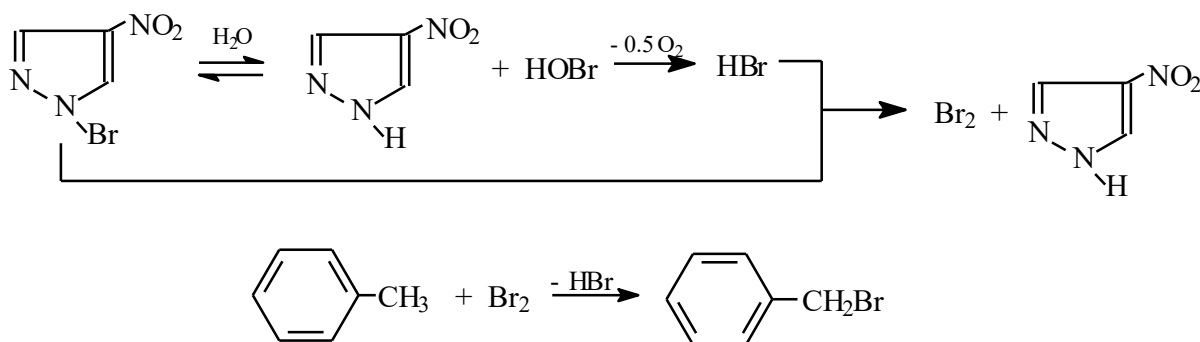
*)В связи с невысокой растворимостью 1-бром-4-нитро-1*H*-пиразола в толуоле, использовали смесь толуола и MeCN в объемном соотношении 1 : 3, реакцию проводили при температуре кипения ($80\text{ }^\circ\text{C}$) реакционной смеси.

(продукт электрофильной [149] N–C перегруппировки 1-бром-4-нитро-1*H*-пиразола, выход 12%), а также бромистый бензил (выход 15%).

Из приведенных выше данных можно сделать вывод, что галогенирование с участием *N*-хлорпиразолов протекает по радикальному механизму, а для *N*-бромпиразолов более характерен электрофильный (ионный) механизм. Этому заключению, казалось бы, противоречил факт образования заметного количества бромистого бензила (продукт бромирования в боковую цепь, выход 15%) в случае 1-бром-4-нитро-1*H*-пиразола. Однако, образование бромистого бензила, можно объяснить протеканием описанной в литературе реакции элементарного Br₂ с толуолом [153]. Галоген, вероятно, образуется^{*)} при взаимодействии (см. схема 30) 1-бром-4-нитро-1*H*-пиразола с H₂O, присутствующей в используемом MeCN в качестве примеси., Протекающие процессы можно представить схемой 30).

Заметим, что использование в качестве растворителя смеси толуол – MeCN при взаимодействии 1-хлор-4-нитро-1*H*-пиразола с толуолом, привело к резкому (с 49 до 6%) снижению выхода хлористого бензила. Кроме того, протекание реакции сопровождалось выделением элементарного Cl₂^{**)} . Это свидетельствовало о том, что наличие H₂O отрицательно влияет на протекание радикального галогенирования с участием непосредственно *N*-галоген-4-нитропиразолов, и также может служить аргументом в пользу предложенной схемы образования бромистого бензила.

Схема 30

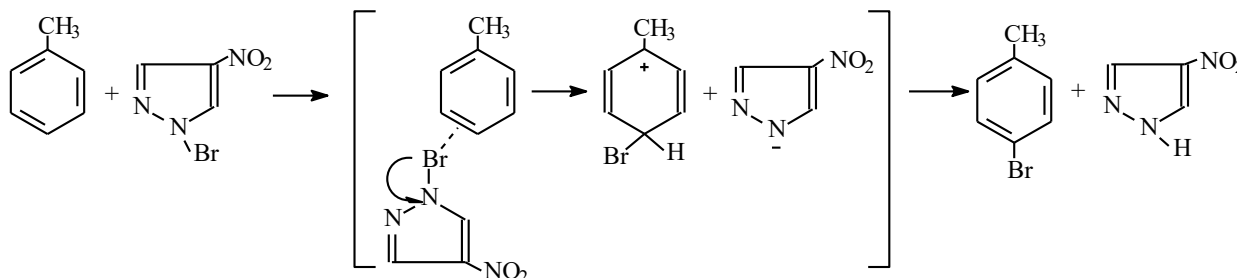


^{*)} Нами экспериментально обнаружено промежуточное образование галогенов (Br₂, Cl₂) в данных процессах (качественный анализ с использованием влажной иодкрахмальной бумаги).

^{**)} В отличие от Br₂, в литературе отсутствовали сведения о возможности взаимодействия Cl₂ с толуолом без инициаторов радикального процесса.

Выше было отмечено, что для 1-бром-4-нитро-1*H*-пиразола характерны реакции электрофильного галогенирования, однако, схема протекания такого процесса и причина различного поведения 1-бром-4-нитро-1*H*-пиразола и 1-хлор-4-нитро-1*H*-пиразола в реакциях с алкиларенами были всё еще непонятны. При выяснении этого вопроса, мы обратили внимание на описанную в работе [128] возможность *N*-галогеназолов вступать, наряду с радикальными процессами, в реакции, сопровождающиеся гетеролитическим разрывом связи *N*-галоген (образование катиона галогена и аниона пиразола). Так, например, с участием 1,3-дихлор-1,2,4-триазола и 1,3,5-трибром-1,2,4-триазола, в присутствии кислот Льюиса (H₂SO₄, AlCl₃), осуществляют процессы электрофильного ароматического хлорирования и бромирования ароматических соединений (бензол, толуол, анизол) в кольцо [152]. Опираясь на вышеизложенное, протекание реакции 1-бром-4-нитро-1*H*-пиразола с толуолом (образование *p*-бромтолуола), вероятно, можно представить в виде схемы 31.

Схема 31



Для объяснения причины различного поведения 1-хлор-4-нитро-1*H*-пиразола и 1-бром-4-нитро-1*H*-пиразола в реакциях с аренами обратим внимание на описанные в [128] факты. В цитируемой работе, на примерах 1-хлор-1,2,4-триазолов и 1-бром-1,2,4-триазолов, отмечено, что атом галогена в этих соединениях заряжен положительно, причем величина заряда увеличивается от Cl к Br. Поэтому можно ожидать снижения способности к гомолитическому разрыву (образование радикала галогена) и возрастание возможности гетеролитического разрыва (склонность *N*-галогеназолов к реакциям электрофильного замещения) при переходе от *N*-хлоразолов к *N*-бромазолам. Вероятно, это и является

причиной различного протекания реакций с участием *N*-хлорпиразолов и *N*-бромпиразолов.

Таким образом, нами установлены причины образования продуктов галогенирования в боковую цепь при ЭХ пиразолов **9** и **10**, а также получения соответствующего 3,4-дибромпризводного пиразола при ЭБ пиразола **10**. Вполне очевидно, что подобным образом можно объяснить отмеченное в литературе*) различное поведение и других 5-метилзамещенных пиразолов в реакциях химического хлорирования и бромирования.

1.4. Выводы из 1 главы

1. Впервые осуществлено галогенирование (хлорирование, бромирование и иодирование) пиразолов в водной среде (Pt анод, диафрагменный гальваностатический электролиз растворов галогенидов щелочных металлов (NaCl, NaBr, KI)) в условиях «парного» электролиза. Протекающие при этом реакции включали в себя образование полезных продуктов на обоих электродах: генерацию галогена на аноде (и последующее его химическое взаимодействие с пиразолом) и образование щелочи (используется для связывания галогенводорода, образующегося при галогенировании пиразола).

2. Изучены закономерности протекания вышеуказанных процессов. Установлено, что при ЭХ и ЭИ пиразолов наличие в цикле донорного заместителя повышает, а акцепторного уменьшает выход целевого продукта. Присутствие донорных заместителей благоприятствует и реализации процессов ЭБ, в то же время введение акцепторных заместителей не оказывает на этот процесс заметного влияния.

3. Предложен новый оригинальный, основанный на использовании смеси KI+KIO₃ двухстадийный метод электрохимического иодирования пиразолов.

*) При химическом хлорировании (в отличие от бромирования) пиразолов **10**, **22**, **23** и 1-фенил-3,5-диметил-1*H*-пиразола (наряду с 4-хлорпризводными соответствующих пиразолов) также образуются [89, 101] продукты хлорирования в боковую цепь.

Этот способ позволяет получать целевые продукты с высоким выходом (74–94%) даже в случае малореакционно способных пиразолов, содержащих акцепторные заместители. Показано, что этот метод также может быть успешно использован для получения иодпроизводных различных классов ароматических соединений.

5. Разработаны удобные, малоотходные, электрохимические методы получения галогензамещенных пиразолов, более эффективные, чем химические.

6. Установлена причина различного поведения 5-метилзамещенных пиразолов в реакциях электрохимического хлорирования и бромирования.

7. Развиты представления о механизме галогенирования пиразолов и установлен ряд ранее не известных закономерностей, которые могут быть полезны и для химического синтеза 4-галогензамещенных пиразолов.

Глава 2. ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ХЛОРИРОВАНИЕ АМИНОВ

В предыдущей главе отмечено, что при реализации процессов электрохимического галогенирования пиразолов большую роль играют промежуточно образующиеся в данных процессах *N*-галогенпроизводные пиразолов. Галогенпроизводные (в частности хлорпроизводные) азота часто выступают в качестве синтонов, а также используются как полупродукты в синтезе органических соединений. Представлялось важным исследовать закономерности электросинтеза *N*-хлорпроизводных органических соединений (аминов, амидов, иминов), и разработать на этой основе удобные методы их получения. Кроме того, планировалось предложить новые эффективные малоотходные способы синтеза практически важных веществ на основе полученных электрохимическим путем *N*-хлорпроизводных. Результаты исследований, выполненных в данных направлениях представлены в настоящей главе. Изложению материала предшествует небольшой литературный обзор, посвященный получению вышеуказанных соединений и их использованию в органическом синтезе.

2.1. Получение *N*-хлораминов и использование их в синтезе органических соединений (обзор)

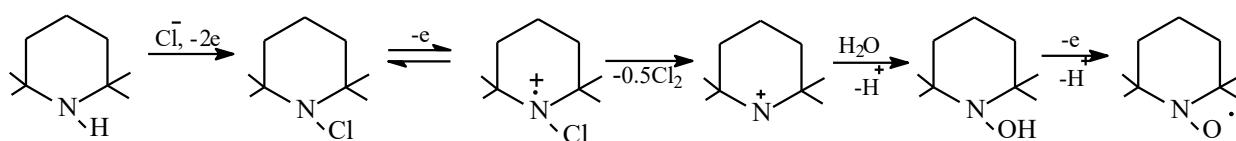
2.1.1. Электрохимическое хлорирование аминов

До начала настоящих исследований в литературе имелось относительно небольшое количество работ, посвященных электрохимическому получению *N,N*-дихлорарилсульфамидов, имидов фталевой и янтарной кислот. При ЭХ амидов стеариновой и бензойной кислот, бензолсульфамида, *n*-толуолсульфамида, *n*-аминобензолсульфамида, в условиях диафрагменного электролиза на аноде из платинированного Ti в водных растворах хлоридов металлов (NaCl, MgCl₂)

получены [71, 154] соответствующие *N,N*-дихлорамида с выходом 55–92%. В подобных условиях ЭХ имидов янтарной и фталевой кислот приводит [71, 154–156] к *N*-хлоримидам (выход 50–70%).

В то же время, электрохимический синтез алифатических *N*-хлораминов, NH_2Cl , натриевых солей *N*-хлораминов арилсульфокислот и возможность их последующего использования в органическом синтезе практически не были изучены. Описано лишь ЭХ гидрохлорида 2,2,6,6-тетраметилпиперидина в нейтральной среде на Pt и графитовом анодах (гетерофазная система: насыщенный водный раствор NaCl / CCl_4 , соотношение водной и органической фаз равно 1 : 1.2; $Q = 2 F \cdot (\text{моль гидрохлорида амина})^{-1}$, $j_a = 75 \text{ мА} \cdot \text{см}^{-2}$) приводящее к *N*-хлор-2,2,6,6-тетраметилпиперидину с выходом 72% [157]. Заметим, однако, что бездиафрагменный электролиз указанного гидрохлорида амина в условиях несколько отличающихся от вышеприведенных ($j_a = 75 \text{ мА} \cdot \text{см}^{-2}$, $Q = 6.7 F \cdot (\text{моль гидрохлорида амина})^{-1}$, гетерофазная система: водный раствор NaCl ($C = 0.14 \text{ M}$) и Na_2SO_4 ($C = 0.7 \text{ M}$) / CH_2Cl_2 в соотношении 2.33 : 1.0) приводит [158] наряду с *N*-хлорамином (выход 48%) к образованию (выход 35%) 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксила (нитроксильный радикал), за счет частичного окисления *N*-хлорамина [159], согласно схеме 32:

Схема 32



Таким образом, *N*-хлорпроизводное 2,2,6,6-тетраметилпиперидина является полупродуктом синтеза нитроксильного радикала, имеющего широкое практическое использование [158].

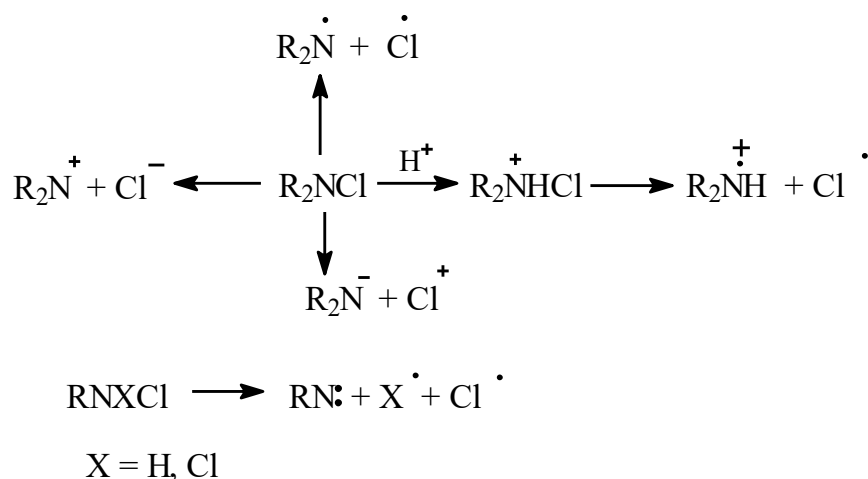
2.1.2. Химическое получение *N*-хлораминов и применение их в синтезе

В этом разделе обобщены литературные данные по химическому получению *N*-хлорпроизводных (NH_2Cl , алифатические *N*-хлорамины, натриевые

соли *N*-хлораминов арилсульфокислот, *N*-хлорсукцинимид) и использованию этих соединений в органическом синтезе. Эта информация представляет интерес при обсуждении полученных нами результатов по электрохимическому получению и использованию вышеуказанных продуктов. Данные по получению и применению *N*-хлораминов неоднократно [160–163] и подробно освещались в литературе. Однако при этом ряд вопросов (получение N_2H_4 , фенилгидразина, диазиридинов, бензотиазолсульфенамидов) тесно связанных с исследованиями, составляющими предмет настоящей диссертации, затрагивается весьма фрагментарно. Цель настоящего обзора по возможности более полно (включая и не вошедшие в обзоры [160–163] данные исследований последних лет) осветить основные результаты по получению и применению вышеуказанных соединений в органическом синтезе.

Благодаря важным прикладным характеристикам, отдельные представители *N*-хлораминов (хлорамины Б, Т и ХБ) производятся в промышленном масштабе (ранее они входили в число 70 важнейших продуктов хлорорганического синтеза, производимых в нашей стране). Они используются в качестве отбеливающих средств в текстильной промышленности, антисептических и дезинфицирующих препаратов [164].

Обширное использование *N*-хлораминов в органическом синтезе связано с высокой лабильностью связи N–Cl и многообразием вариантов её расщепления, в результате которого, в зависимости от условий, генерируется (см. схема 33) широкий спектр высокоактивных интермедиатов: *N*-радикалы, *N*-катионы, *N*-анионы, *N*-катион-радикалы, нитрены, *Cl*-радикалы, *Cl*-катионы, *Cl*-анионы и др. [161]. Такие особенности связи N–Cl дают возможность [161] проводить реакции *N*-хлораминов с различными реагентами, что широко используется для получения соединений со связями N–C, C–Cl, N–S и др. К числу таких веществ относятся функционально замещенные амины, карбонильные соединения, различные хлорзамещенные и другие полезные продукты органического синтеза.



Методы синтеза *N*-хлораминов

Монохлорамин получают [165, 166] взаимодействием избытка NH_3 с Cl_2 в токе N_2 (предотвращает распад NH_2Cl до N_2 и NH_4Cl). Одним из методов [161] получения алифатических *N*-хлораминов является взаимодействие Cl_2 с раствором соответствующего амина. Хлорирование арилсульфамидов или сукцинимидов в водно-щелочной среде Cl_2 также используют для получения натриевых солей *N*-хлораминов арилсульфокислот: *N*-хлорамида бензолсульфокислоты (хлорамин Б), *N*-хлорамида *n*-толуолсульфокислоты (хлорамин Т) и *N*-хлорамида *n*-хлорбензолсульфокислоты (хлорамин ХБ) [163]; или соответственно *N*-хлорсукцинимидов (NCS) [162], выход целевых продуктов при этом составляет ~ 70%.

Гипохлориты натрия и кальция также широко применяют в синтезе NH_2Cl [167], алифатических *N*-хлор- и *N,N*-дихлораминов [161]. Для получения солей *N*-хлораминов арилсульфокислот [163] и NCS [162] нередко используют NaOCl .

Подводя итог приведенным данным, следует отметить недостатки химических методов получения *N*-хлораминов. Они требуют применения высокотоксичного Cl_2 (либо непосредственно для синтеза целевых продуктов, либо для получения NaOCl и Ca(OCl)_2) и характеризуются образованием

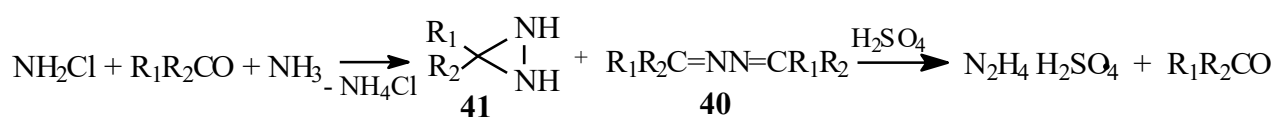
значительного количества отходов – водных растворов хлоридов металлов, загрязненных органическими соединениями.

Применение N-хлораминов в химическом синтезе

Синтез гидразина и его производных. В литературе имеется обширная информация по использованию простейшего монохлорамина – NH_2Cl в синтезе, как самого гидразина (N_2H_4) [165–174], так и несимметричных алкилгидразинов [175], фенилгидразина и его производных [176–178], используемых в качестве компонентов жидкого ракетного топлива [177–179], промежуточных продуктов в синтезе пиразолонов и фармацевтических препаратов [177], инсектицидов [179].

Синтез N_2H_4 осуществляют взаимодействием NH_2Cl при $T = 25\text{--}30\text{ }^\circ\text{C}$ с водным раствором, содержащим алифатический кетон (ацетон, метилэтилкетон) и NH_3 (см. схема 34). В результате получают смесь соответствующих азина **40** и 3,3-диалкилдиазиридина **41** с высокими (85–95%) выходами [165, 166, 170–174]. При обработке полученной этой смеси водным раствором H_2SO_4 практически с количественным выходом получали сульфат гидразина [165, 171–173] и регенерировали используемый кетон.

Схема 34



Имеется ряд патентов [175, 180, 181] на получение N_2H_4 (выход 50–65%) взаимодействием при отрицательных ($-35\text{--}-30^\circ\text{C}$) температурах NH_2Cl с NaNH_2 в инертном (жидкий NH_3 , Pr_3N или керосин) растворителе.

Описано также [175, 177, 179] получение алифатических несимметричных гидразинов (выход 48–95% на NH_2Cl) взаимодействием NH_2Cl с аминами (Me_2NH , Me_3CNH_2 , пирролидин, пиперидин, этилендимин) в водном или метанольном щелочных (NaOH , KOH) растворах.

Разработан метод получения PhNHNH_2 (выход 50% на NaOCl) взаимодействием в водном растворе ($T = 20\text{ }^\circ\text{C}$) NaOCl с PhNH_2 и NH_3 (мольное соотношение 1:8:4) в присутствии добавок NaOH [176]. Предложен синтез ароматических гидразинов (выход арилгидразинов 43–70%) взаимодействием NH_2Cl с анилином, *n*-толуидином в метанольном растворе, содержащем KOH [177]. Имеется патент на получение гидразинов $2\text{-RC}_6\text{H}_4\text{NHNH}_2$ ($R = \text{H, Me, MeO}$) пропусканием при $T = 94\text{--}130\text{ }^\circ\text{C}$ предварительно синтезированного газообразного NH_2Cl в жидкий амин $2\text{-RC}_6\text{H}_4\text{NH}_2$, выхода целевых продуктов достигали ~80% (по хлору) [179].

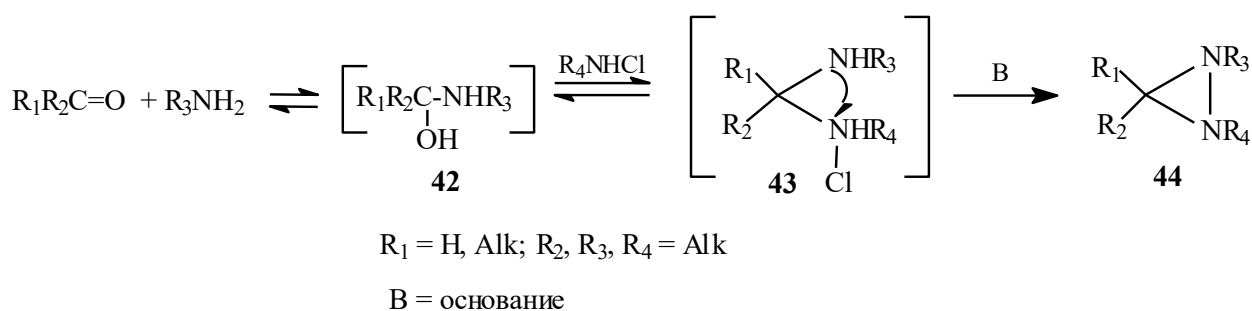
Значительно меньше работ посвящено синтезу алкилгидразинов, основанному на непосредственном взаимодействии *N*-хлоралкиламинов с аминами. Так взаимодействием Me_2NCl с жидким NH_3 ($T = 25\text{ }^\circ\text{C}$, $P = 0.875\text{ МПа}$, время реакции 86 час) был получен 1,1-диметилгидразин (выход 73%) [179]. Аналогично при использовании MeNHCl и MeNH_2 синтезировали 1,2-диметилгидразин (выход 85%) [179].

Синтез диазиридинов. Диазиридины (изогидразоны) можно рассматривать как циклические производные гидразина. Эти соединения находят применение в качестве полупродуктов в синтезе гетероциклических соединений [182, 183], в медицине, поскольку обладают нейротропной активностью [184–186]. Кроме того, эти соединения характеризуются сочетанием высокой энтальпии образования и низкой токсичности и поэтому могут быть использованы в качестве компонентов ракетного топлива вместо высокотоксичных производных гидразина [182, 187].

В литературе описано два различных варианта синтеза диазиридинов. Первый метод включает в себя взаимодействие предварительно полученных монохлораминов со смесью амина и карбонильного соединения (альдегид, кетон) [188–190] в водной (используют низкомолекулярные амины и карбонильные соединения) [189] и неводной (амины и карбонильные соединения, плохо растворимые в воде) средах [188, 190]. Второй основан на генерировании хлорамина непосредственно в реакционной смеси (водный раствор, содержащий

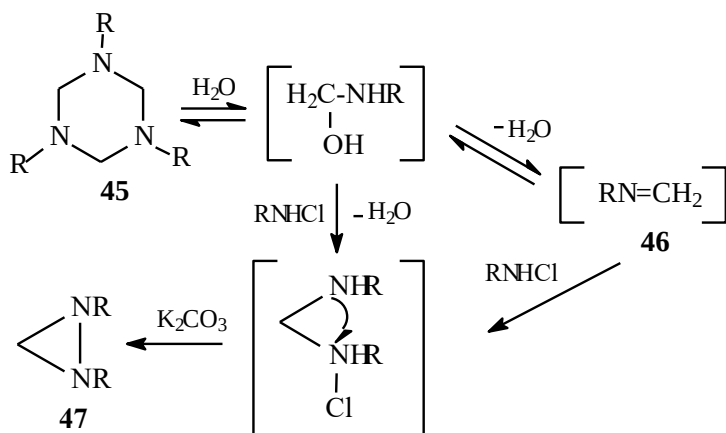
амин и карбонильное соединение) с добавлением водного раствора NaOCl [191, 192] или Cl₂ [193, 194]. По данным цитированной выше литературы [188–194], выходы целевых продуктов, в зависимости от природы амина и карбонильного соединения, составляют 30–85%. В работах [190, 193, 194] показано, что синтез диазиридинов, как в водной, так и в неводной среде, протекает по одной и той же схеме: на первой стадии карбонильное соединение и амин конденсируются в α-аминокарбинол **42**, который затем подвергается α-аминоалкилированию *N*-хлорамином, давая *N*-хлораминаль **43**. Последний затем претерпевает в присутствии основания (избыток амина, K₂CO₃) циклизацию, с образованием (схема 35) по S_Nⁱ реакции диазиридина **44**.

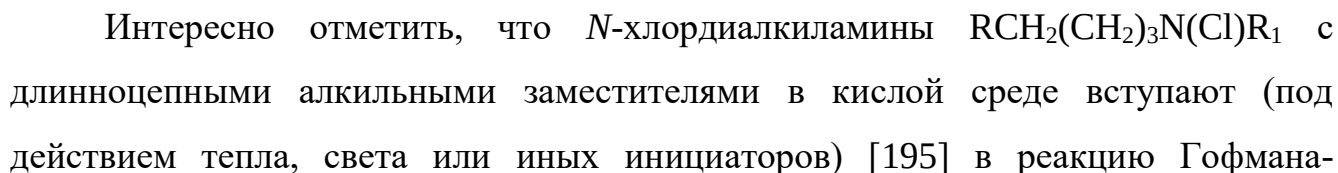
Схема 35



Показана также возможность [165, 194] получения диазиридинов **47** (схема 36) исходя из *N*-хлоралкиламинов и 1,3,5-триалкилгексагидро-1,3,5-триазинов **45** или оснований Шиффа (иминов, например **46**) в органической среде (CHCl₃, содержащий следы H₂O).

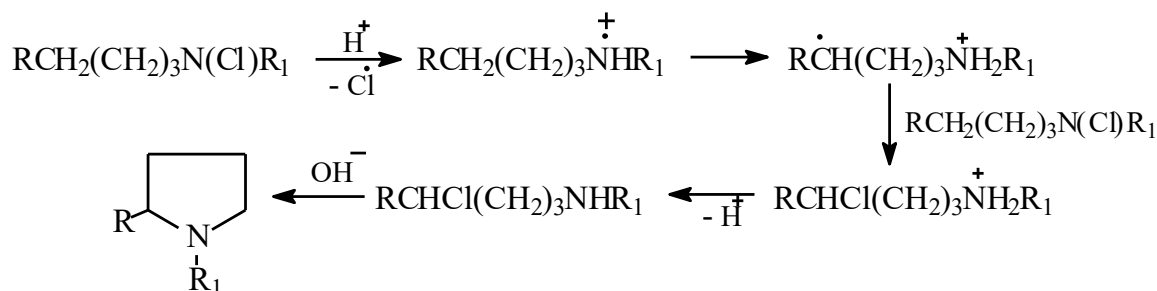
Схема 36





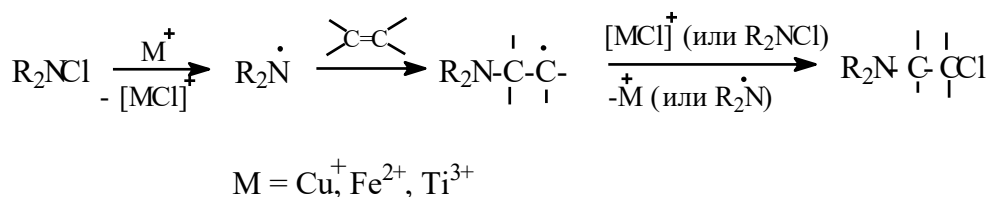
Лефлера, приводящую к С-хлорзамещенным аминам. Последние действием щелочи легко превращаются в циклические амины:

Схема 38



По второму методу получение хлорпроизводных аминов осуществляют [161] путем генерирования аминильных радикалов окислительно-восстановительными системами (солями Fe^{2+} , Ti^{3+} , Cu^+) в нейтральных спиртовых растворах, с последующим присоединением этих радикалов по $\text{C}=\text{C}$ связи алкенов и диенов:

Схема 39



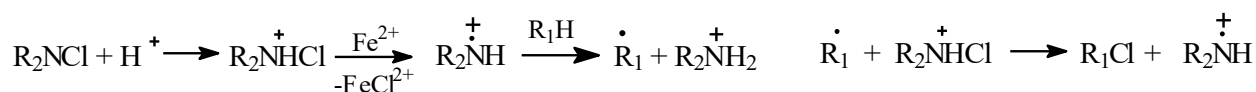
Выход целевых продуктов, в зависимости от строения исходных (*N*-хлорамин, ненасыщенное соединение) реагентов составляет 45–85% [161].

Аминирование ароматических соединений. Аминирование аренов является одним из методов синтеза *N,N*-диалкилариламинов. Процесс осуществляют [161] взаимодействием ароматических соединений с *N*-хлордиалкиламинами в 96% H_2SO_4 или в присутствии солей Fe^{2+} , или путем фотолиза. Выход целевых продуктов 20–80%. Обе реакции протекают через генерацию интермедиата $\text{R}_2\text{NH}^\bullet$ из протонированной формы *N*-хлордиалкиламина.

Синтез хлорпроизводных. Взаимодействие протонированных *N*-хлордиалкиламинов с предельными углеводородами, инициируемое светом или солями Fe^{2+} является удобным методом синтеза монохлорпроизводных (выход 64–88%) алканов [161]. Авторы данной работы полагают, что хлорирование

насыщенных углеводородов *N*-хлораминами протекает по радикальному цепному механизму с участием *N*-катион-радикалов в качестве переносчиков цепи:

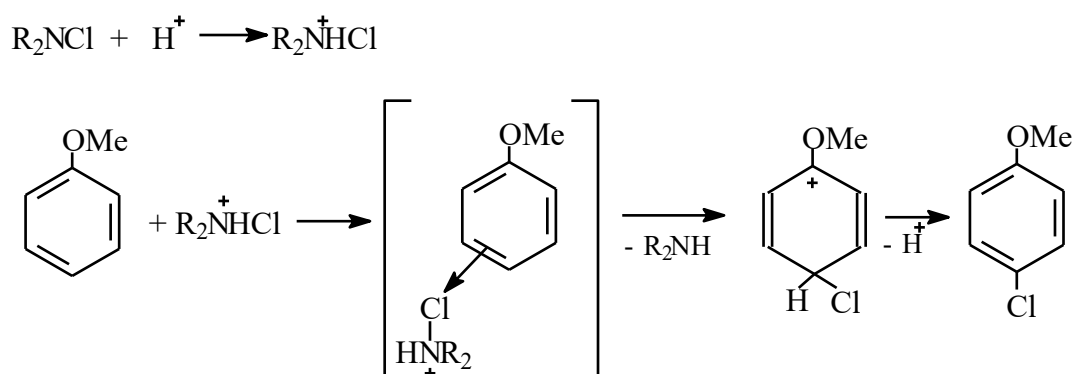
Схема 40



Для гомолитического замещения атома водорода на хлор у насыщенного атома углерода также используют NCS [162]. Реакции протекают либо при облучении УФ светом, либо в присутствии инициаторов радикальных процессов (пероксид бензоила, азо-*бис*-изобутиронитрил).

Выше было рассмотрено использование *N*-хлордиалкиламинов для аминирования ароматических соединений в кислой среде (H_2SO_4), однако установлено [196], что при малых концентрациях солей Fe^{2+} или в их отсутствии, хлорирование в ядро активированных аренов (3,4-диметокситолуол, 1,2-диметоксибензол, толуол, этилбензол) успешно конкурирует с ароматическим аминированием (выход хлорпроизводных 60–93%). По-видимому, это можно объяснить тем, что скорость реакции протонированного хлорамина R_2NH^+Cl с перечисленными соединениями выше, чем генерации аминирующего интермедиата R_2NH^{++} из R_2NH^+Cl . Показано [196, 197], что аналогичные процессы с высокими выходами (66–99%) протекают также в трифторуксусной кислоте и являются (см. схема 41) реакциями электрофильного замещения.

Схема 41



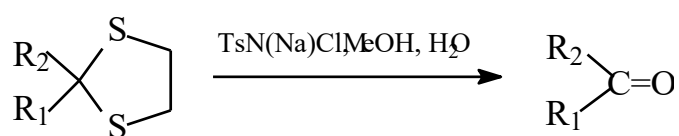
Для хлорирования ароматических соединений (тиофен, бензол, 1,4-диметоксибензол, толуол, мезитилен, нитробензол) также успешно применяют NCS (выхода хлорпроизводных 60–95%). Синтезы осуществляют в MeOH [162],

MeCN [198], используют суспензию NCS в органическом растворителе (CCl₄, гексан) [199]. По мнению авторов работы [162] реакции протекают по механизму электрофильного замещения и требуют присутствия катализатора (*n*-толуолсульфокислота [162], FeCl₃ или NH₄NO₃ [198] и HClO₄ [199]).

Натриевые соли *N*-хлораминов арилсульфокислот находят применение [163] в качестве мягких хлорирующих агентов в случаях, если применение обычных галогенирующих реагентов может вызвать нежелательные процессы. Например, показано, что 2-метилбензантрон в AcOH хлорируется в ядро хлорамином Т с образованием 2-метил-3-хлормезобензантрона [163].

Получение карбонильных соединений. Разработано несколько вариантов применения *N*-хлораминов в синтезе карбонильных соединений. Один из методов основан на использовании *N*-хлораминов в качестве окислителей первичных и вторичных спиртов. Например, окислением бензилового спирта и дифенилкарбинола NH₂Cl были получены с хорошими выходами соответственно бензальдегид и бензофенон [161]. Натриевые соли *N*-хлораминов арилсульфокислот были использованы [163] для окисления вторичных спиртов до кетонов, а также проведения окислительного гидролиза циклических дитиоацеталей (1,3-дитиоланов и 1,3-дитионов) до кетонов (выход 60–90%):

Схема 42



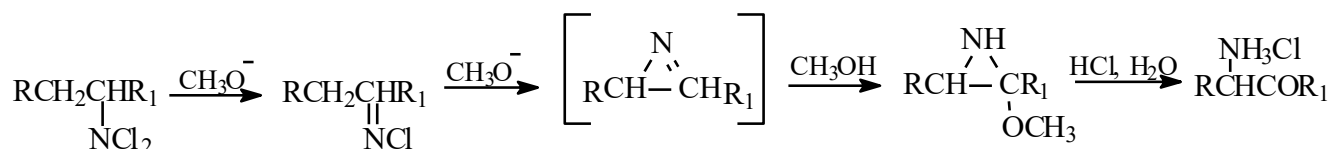
Другой вариант [161] использования *N*-хлораминов в синтезе карбонильных соединений основан на непосредственном превращении *N*-хлораминовой функции в карбонильную путем дегидрогалогенирования *N*-хлораминов, содержащих атом α-Н (действием основания), с последующим гидролизом образующегося имина:

Схема 43



В литературе описана [160] имеющая синтетическое значение перегруппировка некоторых *N,N*-дихлораминов (*N,N*-дихлорциклогексиламин) в α -аминокетоны (выход 70-78%). Реакцию осуществляют последовательной обработкой *N,N*-дихлорамина MeONa и разбавленной HCl:

Схема 44



***N*-Хлорамины в синтезах серасодержащих соединений.** Взаимодействие *N*-хлораминов с тиолами находит широкое применение в синтезе различных сульфенамидов [161]. Бензотиазолсульфенамиды производят в промышленном масштабе и используют в качестве ускорителей вулканизации как природных, так и синтетических каучуков [200–204], они также находят применение как фунгициды и антиоксиданты [205]. Обычно вышеуказанные вещества получают взаимодействием аминоканала, 2-меркаптобензотиазола [200–202] или бис-(2-бензотиазолил)дисульфида [204] с водным раствором NaOCl по схеме 45. Синтез проводят при $T = 25\text{--}60\text{ }^\circ\text{C}$ в водно-спиртовых (*i*-PrOH, *t*-BuOH) средах [202] или смеси вода-органический растворитель (PhCl, бутилцеллозольв) [204], выход целевых продуктов близок к количественному ($\geq 90\%$). В работе [206] исследована кинетика вышеуказанного процесса и показано, что его протекание описывается совокупностью приведенных на схеме 46 реакций.

Схема 45

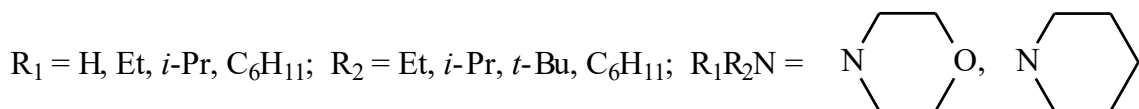
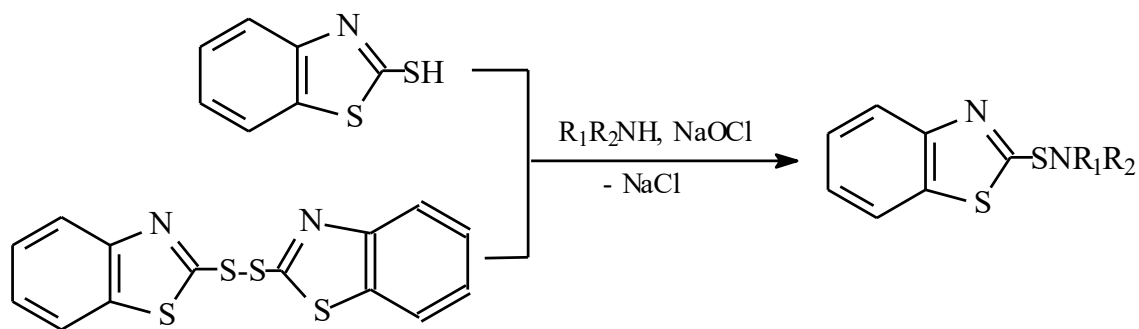
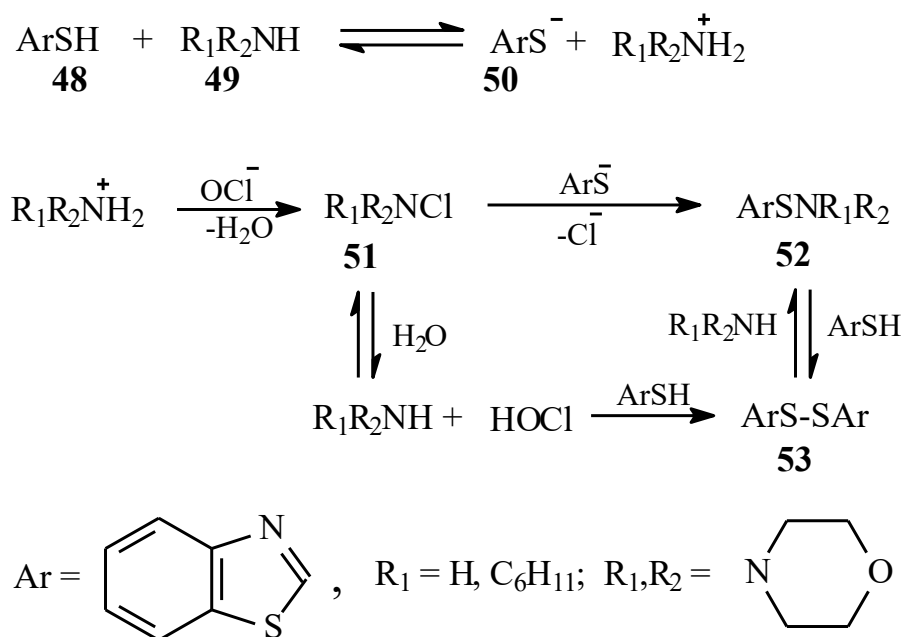


Схема 46



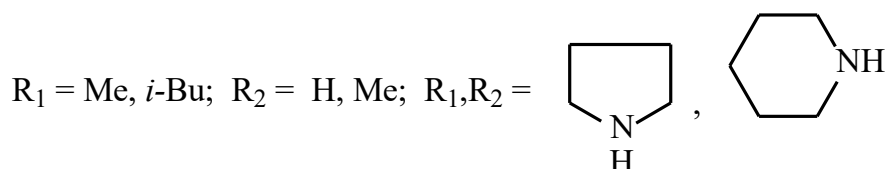
Из рассмотрения схемы видно, что к образованию сульфенамидов (52) ведут два направления: взаимодействие *N*-хлорамина (51) с анионом 2-меркаптобензтиазола (50) и реакция бис-(2-бензотиазолил)дисульфида (53) с амином (49). В цитируемой работе показано, что скорость образования 51 практически на порядок выше скорости образования 53, а скорость взаимодействия 51 с 50 на три порядка выше, чем скорость взаимодействия 53 с 49. Таким образом, на основании кинетических данных установлено, что *N*-хлорамины являются ключевыми промежуточными продуктами в синтезе бензотиазолсульфенамидов. Авторы работы [206] рекомендуют получение вышеуказанных продуктов проводить в две стадии: вначале получать *N*-хлорамины и затем вводить их в реакцию с тиолом в минимальном количестве гидроксилсодержащего растворителя (во избежание гидролиза 51 и образования малореакционноспособного дисульфида 53, см. схема 46) или в индифферентном органическом растворителе. Действительно в работах [206–208] показано, что взаимодействие предварительно полученного *N*-хлорамина (диизопропил-*N*-хлорамин [207], *N*-хлорморфолин и изопропил-*N*-хлорамин [208]) с 2-меркаптобензтиазолом в присутствии соответствующего амина приводит к высоким выходам (83–92%) бензотиазолсульфенамидов.

Помимо рассмотренного выше синтеза бензотиазолсульфенамидов, в

литературе [209] показана возможность протекания подобной реакции и с другими (2-метилпропан-2-тиол, пиридин-2-тиол, фенилметантиол) тиолами. Процесс проводили в органическом растворителе (CHCl_3), в качестве хлораминов использовали *N*-хлорморфолин и *N*-хлорбензиламин, при этом были получены соответствующие сульфенамиды с выходами 40–97% (по веществу).

В работе [210] рассмотрено взаимодействие алифатических *N*-хлораминов (MeNHCl , Me_2NCl , *i*-BuNHCl, *N*-хлорпиперидин, *N*-хлорпирролидин) с ксантогенатом калия, приводящее к образованию (выход по веществу 32–83%) тиокарбаматов (применяются в сельском хозяйстве в качестве гербицидов [211]). Приведены два варианта проведения синтеза целевых продуктов: хлорамины либо предварительно получают взаимодействием амина и водного раствора NaOCl, либо используют *in situ*, добавляя раствор NaOCl к водному раствору, содержащему амин и ксантогенат калия. При этом получение тиокарбаматов можно описать схемой 47.

Схема 47



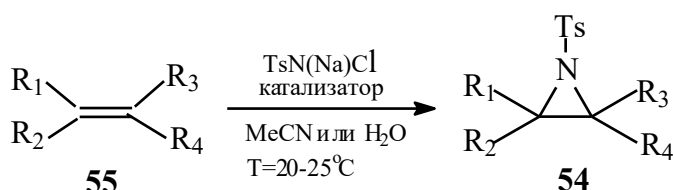
Показано [195], что внедрение SO_3 по связи N–Cl хлораминов приводит к образованию сильных электрофильных реагентов *O*-хлорсульфаматов ($\text{R}_2\text{NSO}_2\text{OCl}$) присоединение которых по $\text{C}=\text{C}$ связи олефинов (этилен, гексен, циклопентен) протекает с образованием β -хлоралкилсульфаматов (выход 88–93%):

Схема 48



***N*-Хлорамины в синтезах гетероциклических соединений.** Описано [212] образование с умеренными выходами (26–37%) производных азиридина (полезные полупродукты в синтезе аминокислот, аминсахаров и алкалоидов [213, 214] взаимодействием (бензольный раствор, $T = 90\text{--}100\text{ }^{\circ}\text{C}$) в калориметрической бомбе NH_2Cl с олефинами (циклогексен, стирол, α -метилстирол). Хлорамина Т также был использован [214] (в присутствие различных катализаторов) в синтезе производных азиридина **54** (выход 55–97%) из алкенов **55**:

Схема 49



R_1, R_2, R_3, R_4 = алкил или арил

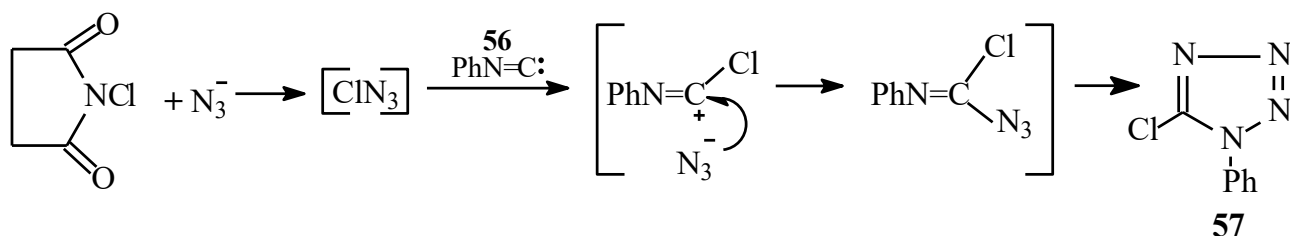
$\text{Ts} = p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$

катализатор: гетерополифосфорная кислота./ $\text{Me}_3\text{C}_6\text{H}_{33}\text{NBr}$ /молек. сита 5° ,

Py/HBr_3 , $\text{I}_2/\text{PhCH}_2\text{Et}_3\text{NBr}$, *N*-бромамиды (*N*-бромсукцинимид или *N*-бромацетамид)

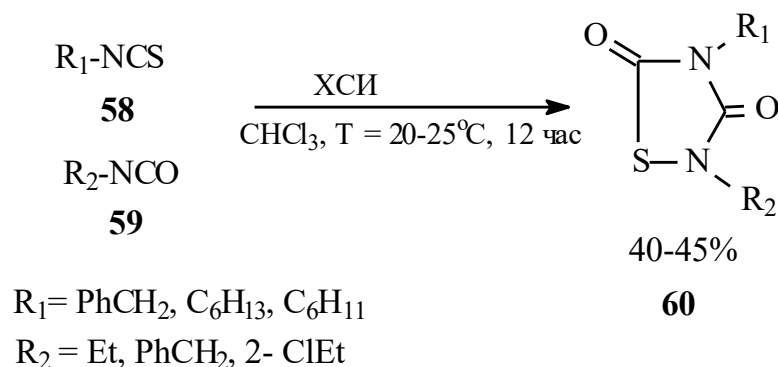
Показано [214], что реакция фенилизоцианида **56**, NCS и NaN_3 в гетерофазной системе $\text{CHCl}_3\text{--H}_2\text{O}$ в присутствие катализатора фазового переноса (Me_4NBr) приводит к образованию с хорошим выходом (69%) 5-хлор-1-фенилтетразола **57**. Авторы цитируемой работы полагают, что NCS в условиях синтеза освобождает *in situ* Cl^+ , взаимодействующий с N_3^- с промежуточным образованием ClN_3 , который затем присоединяется к **56**:

Схема 50



Отмечено [214] использование NCS для проведения реакции окислительной конденсации изотиоцианатов **58** с изоцианатами **59**, приводящей к образованию 1,2,3-тиазолидин-3,5-дионов **60**:

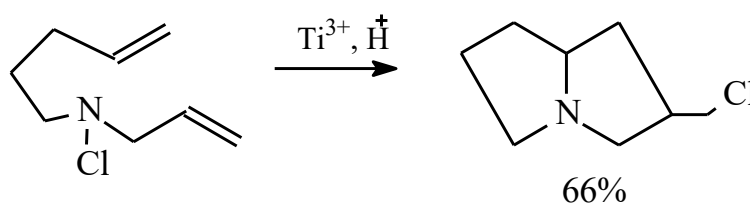
Схема 51



Авторы рассмотренной выше работы отмечают, что применение NCS в этом синтезе является более безопасным и удобным, чем классических реагентов (Cl_2 или SO_2Cl_2).

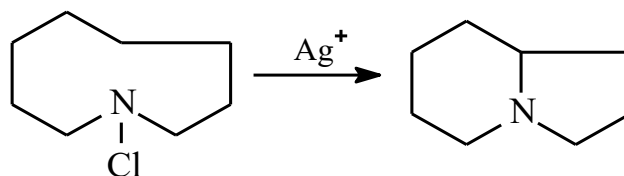
В литературе [161] указано, что *N*-хлорамины, содержащие в молекуле двойную связь, могут вступать в реакции внутримолекулярного присоединения *N*-хлораминной функции по двойной связи с образованием гетероциклических *N*-содержащих оснований. Данные синтезы протекают в присутствии различных катализаторов или инициаторов, необходимых для генерации высокореакционных интермедиатов (ионов нитрения, протонированных аминильных катион-радикалов и др.). Примером такого процесса является:

Схема 52



В синтезе гетероциклических оснований используют [161] также и другие превращения, например внутримолекулярное аминирование алициклического цикла с помощью *N*-хлораминной функции:

Схема 53



Из приведенного в обзоре материала следует, что *N*-хлорамины представляют универсальный и реакционноспособный класс реагентов для использования в органическом синтезе. Хлорирование аминов является распространенной реакцией значительной важности в синтетической, экологической химии и биохимии [215]. Подчеркнем, что интерес к хлораминам сохраняется на высоком уровне и в настоящее время. Так, в последние годы опубликован ряд работ связанных с разнообразным использованием указанных выше соединений: для фотокаталитического хлорирования ароматических соединений [216]; получения амидов из альдегидов [217, 218], алифатических и ароматических спиртов [217]; мягкого окисления спиртов в карбонильные соединения в отсутствие оснований [219]; синтеза *o*-хлораминоаренов (полупродукты аналогов нового антипсихотропного препарата карипразина) из *o*-триметилсилиларилтрифлатов [220].

В то же время описанные выше химические методы получения хлораминов обладают рядом недостатков. Применение газообразного хлора нежелательно из-за его высокой токсичности, кроме того, образующаяся при этом в качестве дополнительного продукта соляная кислота требует дополнительной нейтрализации. В лаборатории часто используют *N*-хлорсукцинимид, однако процесс с его участием характеризуется низкой атомной эффективностью, и нуждается в отделении сукцинимида (сопродукт синтеза). Применяемый в синтезе *t*-BuOCl является относительно дорогим, неэкономичным и опасным веществом. Используемый для получения хлораминов NaOCl является недорогим и безопасным реагентом, однако процесс с его участием сопровождается образованием трудноутилизируемых отходов – загрязненных органическими веществами водных растворов NaCl.

Все перечисленное выше обуславливало необходимость разработки потенциально лишенных указанных недостатков электрохимических методов синтеза *N*-хлораминов (основанных на анодном окислении аниона Cl^- до Cl_2) удовлетворяющих принципам «зеленой» химии (максимальное перевод

используемых материалов в готовый продукт, отказ от применения веществ опасных для человека и окружающей среды и т. п).

2.2. Разработка удобных, экологически безопасных методов синтеза *N*-хлор-аминов в условиях парного электролиза (обсуждение результатов)

2.2.1. Электрохимическое хлорирование алкиламинов [221]

Для решения поставленной выше задачи, в условиях гальваностатического диафрагменного электролиза (анод ОРТА, водный раствор NaCl) исследованы закономерности ЭХ первичных и вторичных алифатических аминов до соответствующих *N*-хлоропроизводных. В связи с ограниченной стабильностью *N*-хлораминов в водных растворах, процесс проводили при невысоких температурах (10 °C).

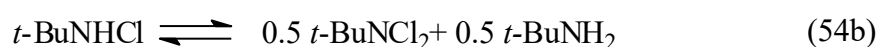
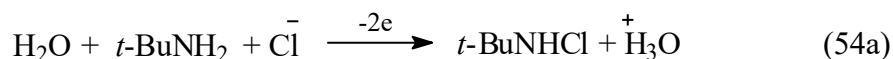
В качестве модельного объекта для изучения ЭХ первичных аминов был выбран *t*-BuNH₂. Установлено, что данный амин окисляется труднее, чем анион Cl⁻. Электролиз водного раствора NaCl в присутствии *t*-BuNH₂ (концентрации *t*-BuNH₂ и NaCl 0.45 и 4 М соответственно $j_a = 100\text{--}200 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$) показал, что при пропускании $Q = 1 F \cdot (\text{моль амина})^{-1}$, вместо ожидаемого монохлорпроизводного образуется смесь *t*-BuNHCl и *t*-BuNCl₂ с неплохим выходом*) по току (~80% в пересчете на активный хлор).

Причем соотношение монохлорамина / дихлорамина в продуктах реакции (по данным ЯМР ¹H спектроскопии) зависит от концентраций амина и NaCl, изменяясь от 1 : 2 до 1 : 7. Преобладание в смеси *t*-BuNCl₂, по-видимому, связано с диспропорционированием [222] первоначально образующегося при электролизе монохлорамина (см. уравнение 54 б, схема 54). Поскольку дихлорамина хуже, чем монохлорамина, растворим в водной среде, то равновесие смещено в сторону

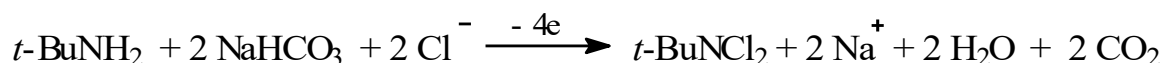
*) В связи с взрывоопасностью алифатических *N*-монохлор- и *N,N*-дихлораминов, в большинстве случаев их не выделяли в виде индивидуальных веществ. Выход продуктов определяли по данным иодометрического анализа.

дихлорпроизводного амина. Эту гипотезу мы проверили, используя для ЭХ *t*-BuNH₂ 2 М раствор LiCl в MeOH. В этой среде растворимость *t*-BuNCl₂ и *t*-BuNHCl значительно выше, чем в водном NaCl. В результате количество *t*-BuNHCl в продуктах электролиза резко увеличилось и соотношение *t*-BuNHCl / *t*-BuNCl₂ стало равным 1 : 0.6. Из вышеизложенного ясно, что селективное получение монохлорамина в условиях ЭХ первичных аминов представляет непростую задачу.

Схема 54



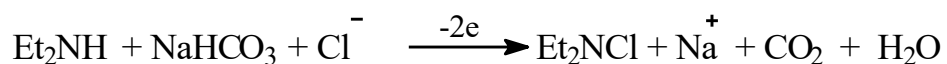
Нами исследована также возможность селективного получения *трет*-бутилдихлорамина. Из схемы 54 следует, что в условиях эксперимента не менее половины взятого амина переходит (см. уравнение 54с) в соответствующий гидрохлорид. Чтобы избежать этого, ЭХ *t*-BuNH₂ проводили в присутствии основания (NaHCO₃) связывающего ионы H₃⁺O. При этом для реализации ЭХ амина необходимо пропускание уже $Q = 4 F \cdot (\text{моль амина})^{-1}$ и процесс можно описать уравнением:



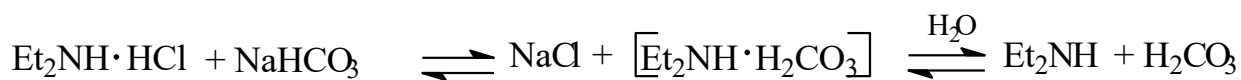
Протекающий в соответствии с этим уравнением процесс приводит к образованию *t*-BuNCl₂ с высоким выходом (90% по данным иодометрического анализа или ~75% на выделенный продукт). В результате проведенных исследований установлено, что выход целевого продукта снижается при увеличении соотношения *t*-BuNH₂ / NaHCO₃ (от 1 : 3 до 1 : 2) и при уменьшении концентрации NaCl (от 4 до 2 М) в растворе. Очевидно, это связано с протонированием амина при уменьшении количества вводимого основания с одной стороны, и вероятным электроокислением амина при невысоких концентрациях NaCl – с другой стороны. Изменение анодной плотности тока ($j_a = 50\text{--}900 \text{ мА}\cdot\text{см}^{-2}$) и концентрации *t*-BuNH₂ ($C = 0.23\text{--}0.68 \text{ М}$) незначительно влияет

на выход дихлорамина. Таким образом, найдены эффективные условия для получения дихлорамина (выход $\geq 90\%$): концентрации амина и NaCl 0.45 и 4 М соответственно, $j_a = 200\text{--}900 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$, мольное соотношение $t\text{-BuNH}_2 / \text{NaHCO}_3 = 1 : 3$, $Q = 4 F \cdot (\text{моль амина})^{-1}$, $T = 10 \text{ }^\circ\text{C}$.

Для исследования в аналогичных условиях ЭХ вторичных алифатических аминов в качестве модельного соединения был выбран Et_2NH . Показано, что данный амин (как и большинство вторичных аминов) окисляется легче, чем анион Cl^- . Как и при ЭХ $t\text{-BuNH}_2$ процесс проводили в присутствии NaHCO_3 , однако в данном случае пропускали лишь $Q = 2 F \cdot (\text{моль амина})^{-1}$ электричества. Протекающую при этом реакцию можно описать уравнением:



Оказалось, что при переходе от трудноокисляемого первичного амина к легкоокисляемому вторичному амину выход хлорпроизводного заметно снижается (на 18%). При этом установлено, что выход Et_2NCl падает (в 1.5–2.4 раза) с уменьшением концентрации NaCl (нас. водный раствор – 2М раствор) или плотности тока ($j_a = 1670\text{--}100 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$) и ростом концентрации амина (0.48–0.90 М). Наиболее вероятной причиной этого является осложнение ЭХ вторичного амина его электроокислением. В результате проведенных исследований было показано, что эту нежелательную реакцию оказалось возможным подавить при использовании достаточно высоких концентраций NaCl и значений плотности тока. При этом найдены условия (анод ОРТА, катод Cu, концентрации амина и NaCl 0.25–0.48 и 4 М соответственно, $j_a = 900\text{--}1400 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$, мольное соотношение $\text{Et}_2\text{NH} / \text{NaHCO}_3 = 1 : 1.5$, $Q = 2 F \cdot (\text{моль амина})^{-1}$, $T = 10 \text{ }^\circ\text{C}$), обеспечивающие неплохие выхода Et_2NCl (73–75%). Нами показано, что при осуществлении электросинтеза Et_2NCl , в качестве исходного соединения можно использовать $\text{Et}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$, вместо Et_2NH . Причем эта замена приводит к повышению выхода хлорамина (на 13–15%). По-видимому, это обусловлено наличием в электролизуемом растворе равновесия:



При этом промежуточно образующаяся углекислая соль амина частично подвергается гидролизу, обеспечивая невысокие концентрации амина, благоприятные для протекания ЭХ.

Найденные на примерах ЭХ *t*-BuNH₂ и Et₂NH закономерности были использованы для получения ряда хлораминов (см. таблица 13). Представленные в данной таблице результаты дают возможность рассматривать ЭХ аминов в качестве общего метода получения *N*-хлораминов.

Таблица 13.

Электрохимическое хлорирование первичных и вторичных аминов (анод ОРТА, катод Cu, концентрации амина и NaCl 0.45 и 4 М соответственно, мольное соотношение амин / NaHCO₃ = 1 : 3, *j*_a = 900 мА·см⁻², Q = 4 F · (моль амина)⁻¹, T = 10 °C).

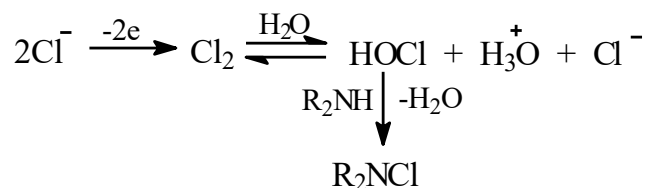
№, п/п	Амин	Хлорамин	Выход ^{a)} по веществу, %
1	MeNH ₂	MeNCl ₂	91
2	EtNH ₂	EtNCl ₂	93
3	<i>n</i> -PrNH ₂	<i>n</i> -PrNCl ₂	91
4	<i>n</i> -BuNH ₂	<i>n</i> -BuNCl ₂	92 (82)
5 ^{b)}	Me ₂ NH	Me ₂ NCl	74 (30)

^{a)} По данным иодометрического анализа в расчете на загруженный алкиламин, в скобках приведен на выделенный продукт (для невзрывоопасных веществ).

^{b)} Использовали концентрацию амина 0.48 М, пропускали Q = 2 F · (моль амина)⁻¹.

Мы не проводили специальных исследований по механизму ЭХ аминов. В то же время можно отметить, что достаточно высокий выход *N*-хлорпроизводных при гальваностатическом электролизе был получен в условиях благоприятных для разряда ионов Cl⁻, а не окисления амина. Наиболее вероятным представляется протекание процесса по схеме 55:

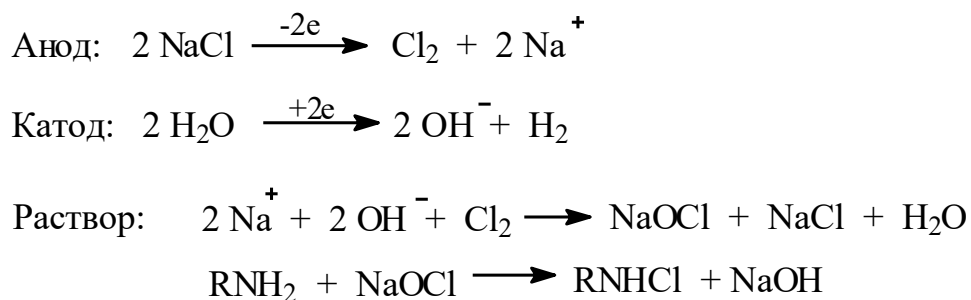
Схема 55



2.2.2. Электрохимическое получение *N*-хлоралкиламинов из гидрохлоридов соответствующих аминов [223, 224]

Заметим, что рассмотренный выше метод получения алифатических *N*-хлораминов ЭХ соответствующих аминов в условиях диафрагменного электролиза не является идеальным. В ходе этого процесса половина взятого амина переходит в малореакционноспособный гидрохлорид и для обеспечения полного превращения алкиламина в соответствующее *N*-хлорпроизводное необходимы добавки основания в анолит. В качестве такого основания, в принципе, можно было использовать образующуюся на катоде щелочь, поэтому было интересно осуществить ЭХ алкиламинов в условиях бездиафрагменного электролиза. Протекающие при этом процессы можно представить схемой 56.

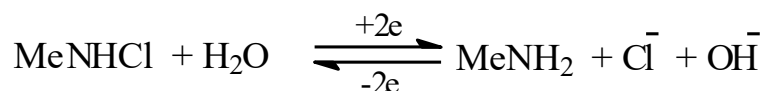
Схема 56



Однако из рассмотрения этой схемы видно, что в результате протекания процесса образуется «лишняя» щелочь, накопление которой в растворе неизбежно приведет к уменьшению выхода хлорамина из-за его разрушения в сильнощелочной среде. В то же время образование в электролизе избытка щелочи представлялось возможным избежать, если использовать в качестве исходного вещества гидрохлорид алкиламина (вместо алкиламина).

Закономерности протекания ЭХ гидрохлоридов алкиламинов в условиях бездиафрагменного электролиза были исследованы нами на примере $\text{MeNH}_2 \text{HCl}$. Электролиз водного раствора NaCl в присутствии соли амина проводили, используя анод ОРТА и Ti катод, пропуская $2 \text{ F} \cdot (\text{моль } \text{MeNH}_2 \text{HCl})^{-1}$ электричества. В процессе исследований, однако, оказалось, что вместо ожидаемого *N*-хлорметиламина*) (см. схема 56) образуется смесь *N,N*-дихлорметиламина и свободного метиламина (выходы на прореагировавший гидрохлорид амина 84 и 71% соответственно). Наиболее вероятной причиной этого явления служит легко протекающий процесс диспропорционирования первоначально образующегося в ходе электролиза MeNHCl на MeNCl_2 и MeNH_2 (аналогично рассмотренному выше диспропорционированию *t*- BuNHCl , см. уравнение 54b, схема 54).

При рассмотрении результатов ЭХ $\text{MeNH}_2 \text{HCl}$ следует также отметить очень низкие значения выхода MeNCl_2 по току (~14%). Мы полагаем, что это связано с известной из литературы [225] легкостью восстановления на катоде *N*-хлоралкиламинов до алкиламинов, которые затем способны подвергаться повторному хлорированию на аноде:



Одновременное протекание данных процессов обуславливает и наблюдаемое низкое (~17%) значение конверсии исходного гидрохлорида алкиламина.

Проблему увеличения выхода по току MeNCl_2 и конверсии $\text{MeNH}_2 \text{HCl}$ нам удалось решить введением в электролит несмешивающегося с водой органического растворителя (CCl_4). При этом метилдихлорамин в процессе электролиза переходил в органическую фазу из водного раствора, что позволило предотвратить восстановление MeNCl_2 на катоде. Это привело к значительному повышению как выхода по току MeNCl_2 (до 72%), так и конверсии исходного $\text{MeNH}_2 \text{HCl}$ (до 78%).

Далее мы исследовали влияние различных факторов (концентрации NaCl и

*) По данным ЯМР ^1H спектроскопии MeNHCl в продуктах электролиза присутствует в незначительных (2–5% от количества MeNCl_2) количествах.

MeNH₂ HCl, отношение объемов органической и водной фаз, анодная плотность тока) на протекание процесса с целью его оптимизации. Было показано, что выход по току MeNCl₂ и конверсия MeNH₂ HCl увеличиваются при повышении концентрации NaCl (2 М – насыщ. водный раствор) и уменьшении отношения объемов водной и органической фаз (от 5 : 1 до 3 : 1). Очевидной причиной этого является снижение концентрации *N*-хлораминов в водном растворе за счет их высаливания (при повышении концентрации NaCl) и соответственно за счет увеличения эффективности экстрагирования *N*-хлораминов при повышении доли органической фазы. Уменьшение концентрации MeNH₂ HCl (от 2 до 5 М) также снижает эффективную концентрацию хлорамина в водной фазе, что приводит к увеличению выхода по току MeNCl₂ (с 50 до 90%) и конверсии гидрохлорида метиламина (с 60 до 87%). Причем обе эти величины проходят через максимум при $j_a = 170 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$. Процесс проводили (как и при ЭХ алкиламинов) при $T = 10^\circ\text{C}$. В результате найдены достаточно эффективные условия для получения MeNCl₂ (концентрации MeNH₂ HCl и NaCl 1 и 4 М соответственно, отношение объемов водной фазы к органической равно 3 : 1, $j_a = 170 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $T = 10^\circ\text{C}$, $Q = 2 F \cdot (\text{моль гидрохлорида амина})^{-1}$ электричества) обеспечивающие выход по веществу целевого продукта близкий к количественному (на прореагировавший гидрохлорид амина) при конверсии MeNH₃Cl > 80%.

Найденные на примере ЭХ MeNH₂ HCl закономерности были использованы для получения ряда алкилхлораминов, результаты приведены в табл. 14. Из анализа данных, приведенных в таблице видно, что при переходе от EtNH₂ HCl к *n*-BuNH₂·HCl выход соответствующих монохлораминов увеличивается (от 6 до 39%), а выход дихлораминов падает (от 90 до 62%). Вероятно, это связано со снижением различия в растворимости монохлораминов и дихлораминов при переходе к *N*-хлорпроизводным с большим молекулярным весом и, как результат, смещением равновесия (см. уравнение 54 б, схема 54) в сторону монохлораминов. Данный факт служит ещё одним доказательством в пользу первоначального образования алкилмонохлораминов при ЭХ гидрохлоридов первичных алкиламинов.

Полученные в ходе исследования результаты (см. табл. 14) дают возможность рассматривать ЭХ гидрохлоридов аминов в условиях бездиафрагменного гальваностатического электролиза в качестве общего метода получения растворов соответствующих *N*-хлорпроизводных в органическом растворителе. Заметим, что в отличие от свободных алкилдихлораминов их растворы более стабильны и не взрывоопасны. Также отметим, что при необходимости эти соединения (см. табл. 14 опыт 4) могут быть выделены*) из органического раствора в виде индивидуальных веществ.

Таблица 14.

Электрохимическое хлорирование гидрохлоридов первичных и вторичных аминов в оптимальных (анод ОРТА, катод Ti, концентрации гидрохлорида амина и NaCl 1 и 4 М соответственно, $j_a = 170 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $Q = 2 F \cdot (\text{моль гидрохлорида амина})^{-1}$, $T = 10^\circ\text{C}$) условиях в гетерофазной системе: водный раствор / CCl_4 , при объемном соотношении фаз равном соответственно 3 : 1).

№ оп	Гидрохлорид амина	Конверсия гидрохлорида, амина, %	Выход ^{а)} продуктов, %				
			дихлорамина		монохлорамина		амина
			ВВ	ВТ	ВВ	ВТ	ВВ
1	$\text{EtNH}_2 \cdot \text{HCl}$	89	90.0	80.0	6	5	81
2	$n\text{-PrNH}_2 \cdot \text{HCl}$	91	82	74	17	15	81
3	$n\text{-BuNH}_2 \cdot \text{HCl}$	90	62	50	37	32	60
4	$t\text{-BuNH}_2 \cdot \text{HCl}$	90	84 (40 ^{б)})	72	13	12	83
5	$\text{Et}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$	90			98	88	
6	$\text{Me}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$	89			94	90	

^{а)} Выходы монохлораминов и дихлораминов определяли по совокупности данных иодометрического анализа и мольного соотношения соответствующих моно- и дихлорпроизводных, устанавливаемого по данным ЯМР ^1H спектроскопии продуктов реакции.

^{б)} В скобках указан выход на выделенный из раствора и охарактеризованный продукт ВВ – выход по веществу; ВТ-выход по току.

*) Заниженный выход $t\text{-BuNCl}_2$ на выделенный продукт (табл. 14 опыт 4) объясняется тем, что значительное количество дихлорамина (данные иодометрического анализа) теряется вместе с CCl_4 при отгонке последнего.

Подчеркнем, что описанный выше метод электросинтеза *N*-хлораминов можно рассматривать как «*парный*» электролиз, поскольку полезные продукты образуются при его проведении на обоих (см. схема 58) электродах: на аноде генерируется Cl_2 , а на катоде – щелочь (необходима для получения NaOCl , являющегося промежуточным продуктом в синтезе целевых продуктов).

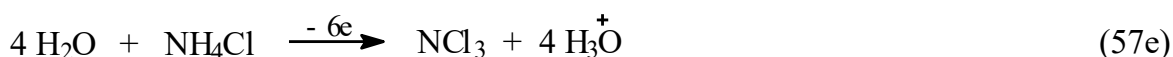
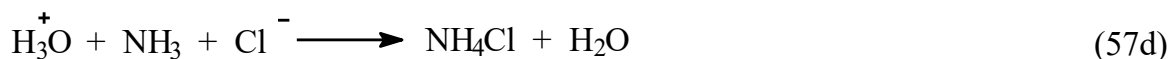
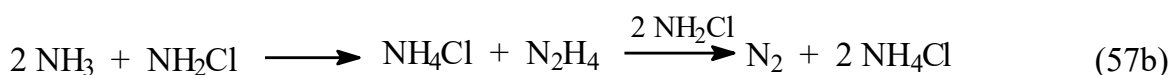
2.2.3. Непрямой электросинтез монохлорамина [226]

В развитие работ по электросинтезу алифатических *N*-хлораминов, мы попытались получить незамещенный монохлорамин (NH_2Cl) путем ЭХ NH_3 в водном растворе NaCl . Поскольку ожидаемый продукт хорошо растворим в воде и способен легко восстанавливаться на катоде, процесс проводили в условиях диафрагменного гальваностатического электролиза (анод ОРТА). Однако оказалось, что независимо от изменения условий электролиза: концентраций NH_3 (0.5 – 2 М) и NaCl (2 М – насыщенный водный раствор), температуры (0 – 20 °С), плотности тока (100 – 500 $\text{mA}\cdot\text{cm}^{-2}$) и количества пропущенного электричества (1–2 F · (моль NH_3)⁻¹) выход NH_2Cl был крайне незначителен (0.1%, по данным спектрофотометрического анализа). Процесс сопровождался интенсивным выделением азота, образованием существенных количеств NH_4Cl и небольшого количества NCl_3 (выход 5%). Незначительный выход целевого продукта, видимо можно объяснить протеканием в ходе электролиза (см. схема 57) следующих реакций.

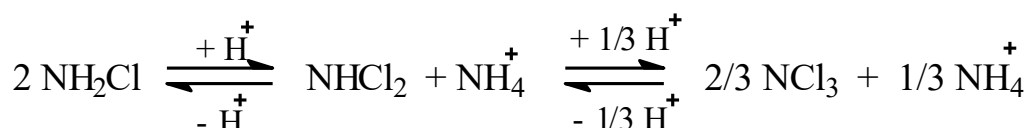
Образующийся при электрохлорировании (ЭХ) амиака монохлорамин (реакция 57a) быстро реагирует с избытком NH_3 образуя N_2H_4 [227], который затем частично реагирует с NH_2Cl по реакции 57b, а также окисляется на аноде по реакции 57c. Образование же NCl_3 при ЭХ NH_3 , по-видимому, объясняется тем, что концентрация NH_3 (расходуется в реакциях 57b и 57d) постоянно снижается. Поэтому ЭХ (по реакции 57e) подвергается NH_4Cl менее реакционноспособный, но накапливающийся в электролите. Для предотвращения протекания побочных реакций 57b–57d, мы снижали текущую концентрацию NH_3 в растворе, используя

при ЭХ, вместо свободного амина (аналогично рассмотренному выше) его соль (NH_4HCO_3). Однако основными продуктами процесса были по-прежнему N_2 и NH_4Cl . По-видимому, это объясняется высокой скоростью взаимодействия NH_2Cl и NH_3 [227], который получается в небольших количествах при гидролизе NH_4HCO_3 .

Схема 57

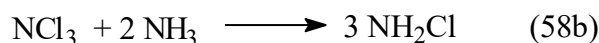
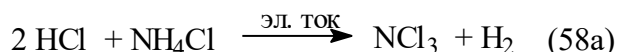


В связи с невозможностью реализации прямого электросинтеза NH_2Cl , мы попытались осуществить этот процесс непрямым путем. Подход для реализации электросинтеза NH_2Cl опирался на описанную в патенте [228] возможность электросинтеза NCl_3 , исходя из NH_4Cl , и известные из литературы данные о наличии в смесях NH_3 и NCl_3 равновесия [229]:



Таким образом, изученный в рамках этого метода процесс получения NH_2Cl включает (см. схема 58) две стадии:

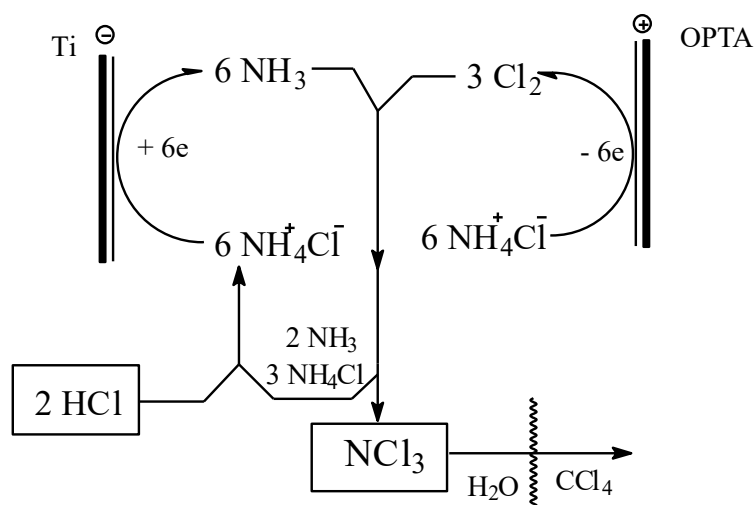
Схема 58



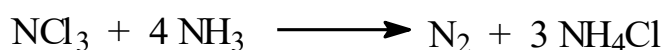
При отработке первой стадии, нами был принципиально усовершенствован приведенный в литературе [228] процесс получения NCl_3 в диафрагменном электролизере сложной конструкции с отдувкой целевого продукта из

электролита инертным газом. Электрохимическое получение целевого продукта проводили в условиях бездиафрагменного гальваностатического электролиза гетерофазной системы водный раствор NH_4Cl / CCl_4 . Для увеличения электропроводности раствора в электролит вводили NaCl . При этом образующийся в ходе электролиза NCl_3 эффективно экстрагировали CCl_4 , что предотвращало его восстановление на катоде. Рассматриваемый метод получения целевого продукта можно в целом описать схемой 59.

Схема 59



На схеме продемонстрировано, что в условиях электролиза генерируется 2 моля избыточного NH_3 . В результате возможно разрушение NCl_3 с образованием N_2 по известной реакции [230]:



Для предотвращения этого нежелательного процесса в раствор, для связывания NH_3 , вводили стехиометрическое количество HCl . Путем варьирования параметров электролиза были найдены оптимальные условия электросинтеза NCl_3 (концентрации NH_4Cl , NaCl и HCl 0.8, 4.0 и 0.1 М соответственно, $j_a = 200 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $Q = 6 F \cdot (\text{моль } \text{NH}_4\text{Cl})^{-1}$ электричества, $T = 10^\circ \text{C}$, pH водной фазы равное 1, объемное соотношение водной и органической фаз равное 3 : 1). При этом был получен целевой продукт с выходом ~80% по веществу и 60% по току в виде ~10% раствора NCl_3 в органическом растворителе. Последнее условие чрезвычайно важно, так как уже 18% раствор NCl_3 , в отличие

от чистого вещества, не является взрывоопасным [231]. Заметим, что, как видно из анализа схемы 59, синтез целевого продукта реализуется в условиях «парного» электролиза.

При отработке второй стадии процесса (см. уравнение 58b, схема 58) методом УФ спектрофотометрии исследовано взаимодействие раствора NCl_3 в CCl_4 с водным раствором NH_3 . Нами было зафиксировано (наряду с образованием N_2) присутствие небольших (выход 3–5%) количеств NH_2Cl . С целью оптимизации этого процесса мы изучили зависимость выхода NH_2Cl от условий его проведения. Оказалось, что выход NH_2Cl повышается при уменьшении температуры, достигая 40% при $T = 0^\circ\text{C}$. Однако при этом, несмотря на удовлетворительный выход целевого продукта, конверсия NCl_3 незначительна (~10%). Очевидной причиной этого является невысокая скорость гетерофазной реакции 58b (см. схема 58). С целью повышения конверсии NCl_3 изучено влияние изменения мольного соотношения $\text{NCl}_3 : \text{NH}_3$ на указанную выше реакцию. Наилучшие результаты получены при соотношении $\text{NCl}_3 : \text{NH}_3 = 1 : 20$. При этом конверсия NCl_3 достигала 95%, а выход NH_2Cl составлял 45%. В дальнейшем нами было показано, что эти параметры зависят от продолжительности проведения синтеза и ухудшаются при увеличении его длительности.

Полученные данные дали возможность определить оптимальные условия проведения реакции: мольное соотношение $\text{NCl}_3 : \text{NH}_3 = 1 : 20$, продолжительность реакции 2 мин, $T = 0^\circ\text{C}$. При этом выход целевого продукта, присутствующего в водном растворе, составил 50% (на взятый NCl_3) при конверсии NCl_3 равной 95%. Умеренный выход NH_2Cl , вероятно связан с его распадом при взаимодействии с NH_3 по реакции 57b (схема 57).

2.2.4. Электрохимический синтез N-хлорсукцинимида [232]

В продолжение работ по электросинтезу N-хлоралкиламинов нами выполнено исследование по электрохимическому получению N-хлорсукцинимида

(NCS) широко используемого в органическом синтезе в качестве хлорирующего агента (см. раздел 2.1).

В литературе [71, 155] была описана возможность ЭХ сукцинимида (имид) в условиях диафрагменного электролиза, однако выход NCS был невелик (~50% по веществу и 30% по току). Вероятной причиной этого является обратимость реакции имида с анодно генерируемым хлором. Нами изучены закономерности ЭХ данного имида в условиях бездиафрагменного электролиза (анод ОРТА, катод Ti, $Q = 2 F \cdot (\text{моль сукцинимида})^{-1}$ электричества, водный раствор NaCl), при этом хлорирующим агентом выступает не Cl_2 а ион OCl^- .

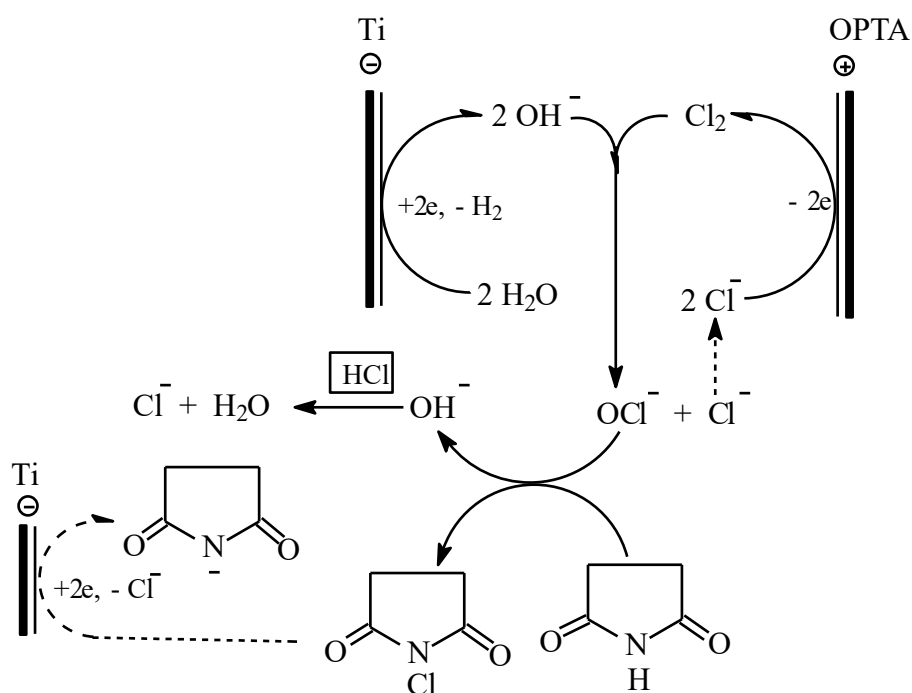
Уже вначале исследований был получен NCS, однако выход его невелик (30%). Протекающие при ЭХ процессы можно представить схемой 60.

Нами изучено влияние параметров электролиза (концентрации NaCl, температуры, плотности тока, загрузки имида) на выход целевого продукта. Установлено, что выход NCS значительно (~ на 40%) возрастает при увеличении концентрации NaCl (от 2 М до насыщенного раствора NaCl) или при уменьшении температуры электролиза (от 25 до 0 °C). По-видимому, это связано с увеличением выхода Cl_2 по току при использовании концентрированных растворов NaCl и низкой растворимостью NCS при $T = 0$ °C (при этом продукт выпадает в осадок и не подвергается восстановлению на катоде, см. схема 60). Однако при 0 °C ОРТА быстро разрушался (~10 ч эксплуатации). Проведение процесса при более высокой ($T = 10$ °C) температуре обеспечивает достаточную стабильность анода, но выход продукта снижался на 15%. Показано, что увеличение анодной плотности тока (от 100 до 360 $\text{mA} \cdot \text{cm}^{-2}$) или загрузки имида (от 0.17 до 1.0 моль $\cdot \text{л}^{-1}$) практически не влияло на выход (~65%) NCS.

Основными причинами недостаточно высокого выхода целевого продукта являются (см. схема 60): образование при реализации процесса ионов OH^- , окисление которых (по мере их накопления) начинает конкурировать с окислением ионов Cl^- , а также катодное восстановление целевого продукта. Влияние этих вредных процессов удалось значительно уменьшить дозированием в электролит HCl (в количестве эквимольном образующейся щелочи) а также

введением добавок CaCl_2 (0.1–0.2%), ингибирующего реакцию электровосстановления NCS. Это привело к увеличению выхода целевого продукта на 16%. В результате найдены эффективные условия электросинтеза NCS (анод ОРТА, катод Ti, загрузки имида 0.5–1.0 М, насыщенный раствор NaCl, содержащий небольшие добавки CaCl_2 и дозирование HCl в процессе электролиза, $Q = 2 F \cdot (\text{моль сукцинимида})^{-1}$ электричества, $T = 10^\circ\text{C}$), обеспечивающие достаточно высокий выход продукта (80%).

Схема 60



Нами также изучена возможность реализации электросинтеза NCS в указанных выше оптимальных условиях с рециклом отработанных (после выделения целевого продукта) растворов NaCl. Установлено, что выход продукта при шестикратном рецикле отработанных растворов NaCl незначительно (~ на 10%) снижается. Вероятно, это обусловлено накоплением примесей в электролите. Отметим, что чистота выделенного продукта практически не меняется (продукт содержит 93% NCS).

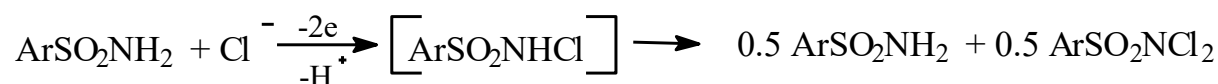
Таким образом, нами впервые разработан метод электрохимического получения NCS в условиях бездиафрагменного электролиза, дающий возможность получать целевой продукт с высоким выходом (~75–80%) и допускающий возможность рецикла отработанного раствора NaCl. Полученные

результаты могут лечь в основу электрохимической регенерации NCS в различных случаях использования этого важного реагента с целью разработки малоотходных процессов, что особо важно с точки зрения «зеленой» химии.

2.2.5. Электрохимическое получение натриевых солей *N*-хлорамидов арилсульфокислот (хлорамины Б, Т и ХБ) из арилсульфамидов [233]

В развитие работы по электрохимическому синтезу *N*-хлорсукцинимиды предпринята попытка препаративного синтеза натриевых солей *N*-хлорарилсульфамидов (хлорамины Б, Т и ХБ). Эти соединения, по данным Минхимпрома входили в список 70 важнейших производимых в СССР промышленных продуктов. Их широко используют в медицине, органическом синтезе, а также в различных областях техники и хозяйства [164]. В настоящее время хлорамин Б в промышленном масштабе производят в Китае и Чехии. Отметим, что реализуемые в промышленности химические методы получения этих продуктов и основанные на хлорировании арилсульфамидов Cl_2 или NaOCl , по данным [164] сопровождаются образованием большого количества отходов.

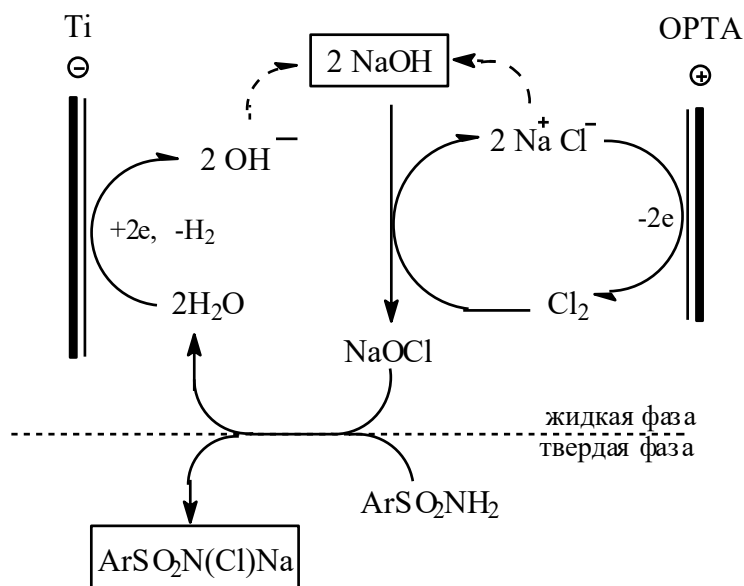
До проведения настоящей работы электросинтез данных веществ не был описан. Известно только, что ЭХ арилсульфамидов в водном растворе NaCl в условиях диафрагменного электролиза приводит к *N,N*-дихлорарилсульфамидам (выход 55–85%) [71, 154], образование же солей *N*-хлорарилсульфамидов не происходит [234]. По-видимому, это объясняется промежуточным образованием *N*-хлорарилсульфамидов и дальнейшим их диспропорционированием (подобно *N*-хлоралкиламинам, см выше) до арилсульфамидов и соответствующих *N,N*-дихлорпроизводных:



Нами проведены исследования ЭХ арилсульфамидов в условиях бездиафрагменного электролиза, с целью остановить процесс на стадии образования *N*-моноклорпроизводного. Мы предполагали, что образующаяся в

процессе электролиза на катоде щелочь обеспечит достаточную устойчивость целевого продукта за счет образования соли *N*-хлорарилсульфамида, а процесс, в общем, будет протекать согласно схеме 61.

Схема 61

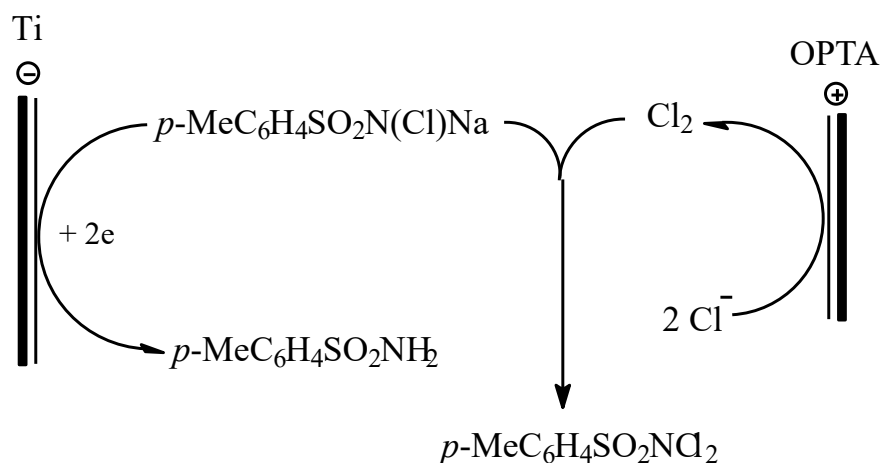


В ходе исследований электролизу подвергали суспензию арилсульфамида в водном растворе NaCl. При этом рассчитывали, что процесс в этих условиях будет сопровождаться как подпиткой электролита исходным веществом по мере его расходования, так и постепенным высаливанием слабо растворимой в водном растворе NaCl натриевой соли *N*-хлорарилсульфамида при ее накоплении в растворе. Последнее обстоятельство особо важно, так как позволяло избежать дохлорирования целевого продукта до *N,N*-дихлорарилсульфамида. Эффективность высаливания очевидно можно регулировать, изменяя концентрацию NaCl в растворе электролита.

Электросинтез проводили, используя анод ОРТА и Ti катод, пропуская $2 F \cdot (\text{моль арилсульфамида})^{-1}$ электричества. В качестве модельного соединения для изучения вышеприведенного процесса использовали *n*-толуолсульфамид (**61**). В результате ЭХ арилсульфамида **61** ($Q = 2 F \cdot (\text{моль исходного вещества})^{-1}$) была получена натриевая соль *N*-хлорамида *n*-толуолсульфоукислоты (**61a**, хлорамин Т) с выходом 97% на прореагировавший **61**. Однако при этом выход по току целевого продукта и конверсия исходного вещества были невысоки (~14%). В

результате проведенных исследований нами установлено, что выход целевого продукта по току увеличивается с ростом концентрации NaCl и снижением температуры проведения электролиза. Оба этих параметра, очевидно, способствуют высаливанию образующегося продукта **61a** из электролита. Специальными опытами нами показано, что растворимость **61a** в водном насыщенном растворе NaCl при $T = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ составляет $\leq 0.15\%$, в то же время как в чистой воде $\sim 12\%$ [164]. При $C_{\text{NaCl}} < 5\text{ М}$ накопление **61a** в электролите в ходе электролиза сопровождается его восстановлением на катоде с регенерацией исходного **61** (см. левую часть схемы 62).

Схема 62



Показано, что при проведении ЭХ арилсульфамида в умеренно концентрированных растворах NaCl (1–3 М), наряду с продуктом **61a**, в небольших количествах (выход по веществу 0.5–5%) образуется *N,N*-дихлорамида *n*-толуолсульфонокислоты (**61b**), процесс получения которого представлен на схеме 62. Заметим, что выход вещества **61b** увеличивается с ростом концентрации NaCl в электролите, достигая максимума при $C_{\text{NaCl}} = 3\text{ М}$ и снижается при дальнейшем увеличении C_{NaCl} . Это обусловлено влиянием двух, определяемых этим параметром, но противоположно действующих факторов. С увеличением концентрации NaCl до $\sim 3\text{ М}$ происходит значительный рост выхода хлора по току и соответственно скорости хлорирования **61a**. В более концентрированных растворах NaCl увеличение выхода по току значительно слабее, кроме того, начинает резко уменьшаться растворимость **61a**. Подчеркнем, что выход **61a** по

току увеличивается при добавлении в электролит по ходу электролиза NaCl в количестве, эквивалентном взятому исходному веществу **61**. Это очевидно обусловлено возможностью поддержания водного раствора насыщенным по NaCl, компенсируя его расход по ходу электролиза добавками NaCl. Показано, что изменение анодной плотности тока ($j_a = 300\text{--}600 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$), температуры (от 10 до 20 °C) и загрузки **61** ($0.05\text{--}3.5 \text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$) влияют значительно меньше (3–4%) на выход целевого продукта.

В результате нами найдены оптимальные условия проведения процесса (загрузка **61** $0.5 \text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$, поддержание водного раствора насыщенным по NaCl в процессе электролиза, $j_a = 300 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$, $Q = 2 F \cdot (\text{моль арилсульфамида})^{-1}$, $T = 10\text{--}20 \text{ °C}$), позволяющие осуществлять препаративное получение хлорамина Т с выходом $\geq 97\%$ и содержанием основного вещества в продукте $\geq 98\%$.

Следующим шагом явилась отработка процессов ЭХ бензолсульфамида (получение натриевой соли *N*-хлорамида бензолсульфоокислоты – хлорамина Б) и *n*-хлорбензолсульфамида (получение натриевой соли *N*-хлорамида *n*-хлорбензолсульфоокислоты – хлорамина ХБ). Установлено, что при проведении процессов в сходных условиях выход по току целевого продукта в случае бензолсульфамида был несколько ниже, чем для *n*-толуолсульфамида (~ на 5%), а для *n*-хлорбензолсульфамида выше (~ на 2%). Вероятно, это связано с растворимостью*) целевых продуктов, накопление которых в растворе благоприятствует их восстановлению на катоде. В то же время показано, что при ЭХ этих соединений (как и в случае вещества **61**) добавки NaCl в процессе электролиза позволяют ингибировать вредную реакцию. При этом выход целевых продуктов в синтезе, проведенном при оптимальных условиях, найденных для вещества **61**, был близок к количественному ($\geq 98\%$), причем содержание основного вещества в продуктах составляло 97–98%.

Кроме того, нами (на примере ЭХ вещества **61**) изучено влияние природы

*) Растворимость натриевых солей *N*-хлорамидов арилсульфоокислот увеличивается в ряду *n*-хлорбензолсульфамид, *n*-толуолсульфамид, бензолсульфамид [164].

анода (ОРТА, графит) и катода (Ti, Ni, Ст. Х18Н10Т) на выход целевого продукта. Установлено, что выход **61a** по току незначительно снижается (на 5%) при переходе от ОРТА к графиту. По-видимому, это можно объяснить различием в перенапряжении хлора на рассматриваемых анодах. Влияние же материала катода не проявляется, что, вероятно, связано с незначительной растворимостью **61a** в насыщенном растворе NaCl и, как результат, практическом отсутствии вклада процесса катодного восстановления соли *N*-хлораарилсульфида в условиях электролиза.

Подводя итог данному исследованию отметим, что нами найдены условия обеспечивающие высокоселективный процесс получения хлораминов Б, Т и ХБ («хлорамиды»). В оптимальных условиях выход вышеуказанных соединений по веществу и току составляет 98–99% при конверсии исходного сульфида 98–100%. Следует отметить, что существующие химические методы получения этих продуктов менее эффективны [164]. Они отличаются многостадийностью, меньшими (60–85%) выходами целевых продуктов (60–85%), большим количеством щелочных стоков (отходы). Полученные результаты являются хорошей основой для создания удовлетворяющей требованиям «зеленой» химии практически безотходной технологии электрохимического получения хлораминов Б, Т и ХБ, имеющих широкое практическое применение.

В продолжение этих исследований нами, в рамках сотрудничества с ОАО «Уфахимпром»^{*)}, изучена возможность масштабирования процесса получения «хлораминов» описанным выше электрохимическим способом, а также проверена допустимость и эффективность рецикла отработанных растворов NaCl (после выделения целевых продуктов) в данном методе (1-й способ). Оказалось, что получаемый в процессе электролиза продукт является мелкодисперсным. Это затрудняло масштабирование процесса.

В этой связи нами был реализован также другой подход (2-й способ) к организации малоотходного электрохимического процесса получения

^{*)} Работа была начата в рамках предварительного соглашения с ОАО «Уфахимпром». После распада предприятия исследование было нами выполнено и завершено по собственной инициативе.

«хлорамидов». Он опирался на существующий промышленный метод синтеза этих соединений [164]. Способ включал в себя химическую очистку содержащих NaCl отработанных водных растворов и дальнейшее их использование для электрохимического получения Cl_2 и NaOH (полупродукты синтеза «хлорамидов»). Разработанный нами метод позволял осуществить многократный рецикл отработанных растворов существующего промышленного процесса, сделав его практически безотходным. По результатам проведенного исследования создан лабораторно-технологический регламент получения хлораминов Б, Т и ХБ (см. приложение к диссертации).

Подчеркнем, что все описанные выше методы электросинтеза *N*-хлорпроизводных можно рассматривать, как реализацию принципа «*парного*» электролиза поскольку при этом полезные продукты образуются на обоих электродах.

2.3. Примеры использования электрохимически генерированных *N*-хлорпроизводных в синтезе соединений представляющих практический интерес

Этот раздел посвящен развитию новых синтетических подходов с использованием полученных электрохимическим путем *N*-хлораминов. Выше уже отмечено (см. раздел 2.1), что в синтезе ряда практически значимых соединений (например, 1,2-диалкилдиазиридины, тиокарбаматы, бензотиазолсульфенамиды, гидразин, фенилгидразин и т.п.) важную роль играют *N*-хлорамины, обычно получаемые взаимодействием *N*-содержащих соединений с хлорирующими агентами NaOCl, Cl_2 . Однако такие процессы экологически малопривлекательны, поскольку при этом образуется большое количество трудноутилизируемых отходов. Мы полагаем, что отказ в таких реакциях от использования хлорирующих агентов путем их замены на электрогенерированные *N*-хлорамины имеет перспективы в химической промышленности.

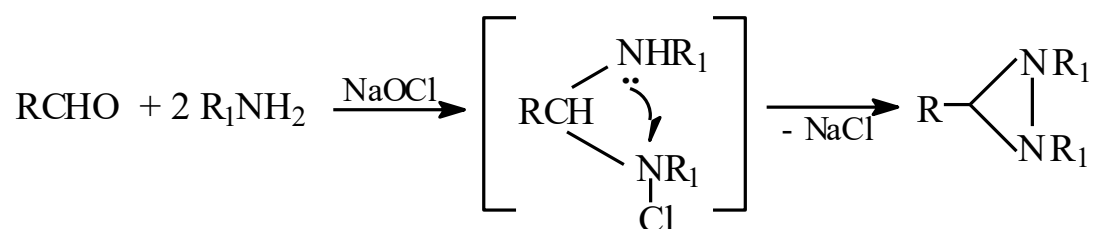
Нами предложены и изучены два варианта проведения такого рода процессов: разделенный (непрямой) и неразделенный (прямой). В случае неразделенного (*one pot*) способа полученный в результате электролиза *N*-хлорамина тут же в электролизере вступает в химическую реакцию с субстратом, приводя к целевому продукту. Второй вариант (разделенный процесс) включает в себя методы, основанные на взаимодействии органического субстрата в отдельном аппарате с предварительно полученным электрохимическим путем *N*-хлорамином. Заметим, что осуществление синтеза прямым методом более предпочтительно, поскольку процесс реализуется в одну стадию.

2.3.1. Использование *N*-хлоралкиламинов в синтезе 1,2-диалкилдиазиридинов [235, 236]

1,2-Диалкилдиазиридины применяют в качестве полупродуктов в синтезе гетероциклических соединений [182, 183], лекарственных препаратов – антидепрессантов [182–186]. Эти соединения могут также быть использованы в качестве компонентов ракетного топлива, вместо высокотоксичных производных гидразина [182, 187].

Обычно используемые химические методы получения данных веществ основаны (см. раздел 2.1) на взаимодействии хлорирующих агентов (Cl_2 или NaOCl) с водным раствором, содержащим амин и карбонильное соединение. Протекающие при этом реакции можно в общем, виде описать схемой 63.

Схема 63

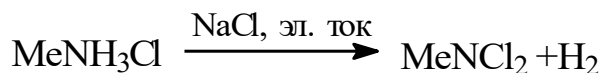


В соответствии с данной схемой получение целевых продуктов сопровождается образованием большого количества загрязненных органическими примесями растворов NaCl , что делает такие процессы экологически малопривлекательными.

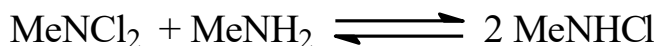
Мы считали, что разработка методов непрямого электрохимического получения 1,2-диалкилдиазиридинов даст возможность устранить недостатки химических методов. Работа выполнена в рамках сотрудничества с ГИПХом*).

В качестве модельного соединения для исследования был выбран 1,2-диметилдиазиридин (ДМДА). Из рассмотрения приведенной ранее схемы получения диазиридинов (см. схема 35) видно, что перспективным методом получения ДМДА является взаимодействие MeNHCl с водным раствором, содержащим MeNH_2 и CH_2O .

Электросинтез MeNHCl проводили в две стадии. На первой стадии в условиях бездиафрагменного электролиза MeNH_3Cl в гетерофазной системе водный раствор / CCl_4 был получен раствор MeNCl_2 в CCl_4 :



На второй стадии осуществляли превращение MeNCl_2 в MeNHCl взаимодействием раствора MeNCl_2 в органическом растворителе с водным раствором MeNH_2 , согласно уравнению:



Данная стадия была подробно изучена. Установлено, что при соотношении $\text{MeNCl}_2 : \text{MeNH}_2 = 1 : 5$, проведении реакции при $T = 0^\circ\text{C}$ и времени выдержки реакционной смеси 4 ч можно получить водно-органический раствор MeNHCl (выход 91% на MeNCl_2) содержащий небольшое количество MeNCl_2 (мольное соотношение $\text{MeNHCl} : \text{MeNCl}_2 = 9 : 1$).

При разработке синтеза ДМДА, исследовали взаимодействие полученного раствора MeNHCl с водным раствором, содержащим MeNH_2 и CH_2O . При этом было найдено, что выход целевого продукта увеличивается (с 25 до 35%) при уменьшении температуры проведения реакции (от 25 до 10°C). Вероятно, это связано с уменьшением доли распада малостабильного MeNHCl при невысоких температурах. Увеличение времени выдержки реакционной смеси (с 1 до 4 ч)

***) Работа была начата в рамках предварительного соглашения с ГИПХом. После ликвидации организации исследование было нами продолжено по собственной инициативе.**

также приводит к повышению (с 35 до 77%) выхода ДМДА. Это, по-видимому, обусловлено относительно невысокой скоростью реакции синтеза диазиридина и протеканием процесса во времени. Было установлено оптимальное соотношение компонентов $\text{CH}_2\text{O} : \text{MeNH}_2 : \text{MeNHCl} = 1 : 3 : 1$, обусловившее получение целевого продукта с хорошим выходом (77% на CH_2O).

С целью усовершенствования метода, мы попытались использовать MeNCl_2 вместо MeNHCl , т.е. синтезировать ДМДА взаимодействием полученного электрохимическим путем раствора MeNCl_2 в CCl_4 с водным раствором, содержащим MeNH_2 и CH_2O . Успешная реализация этой идеи позволила бы существенно улучшить описанный выше метод, как за счет сокращения числа стадий процесса, так и избавления от необходимости работы с малостабильными растворами MeNHCl .

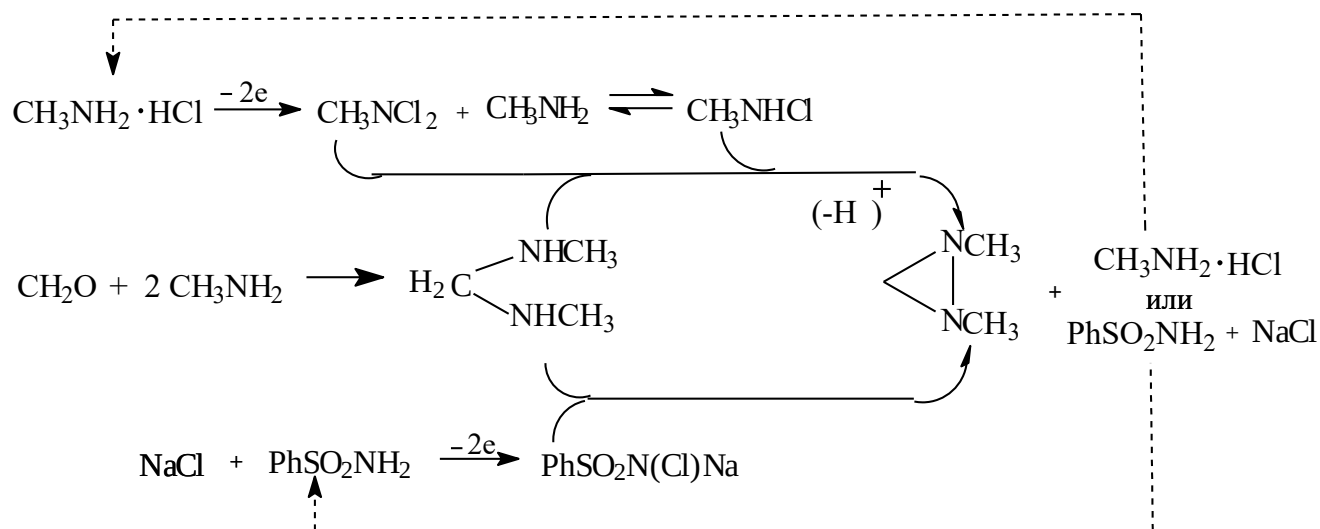
Нами установлено, что при взаимодействии раствора MeNCl_2 в органическом растворителе с водным раствором, содержащим MeNH_2 и CH_2O , образуется ДМДА с выходом 30%. В результате дальнейшего исследования влияния ряда факторов, определяющих протекание реакции (соотношение $\text{MeNCl}_2 : \text{MeNH}_2$, температуры смешения и выдержки реакционной смеси, время выдержки), были найдены эффективные условия (соотношение $\text{MeNCl}_2 : \text{MeNH}_2 : \text{CH}_2\text{O} = 1 : 10 : 2$, $T_{\text{смешения}} = 0\text{ }^\circ\text{C}$, $T_{\text{выдержки}} = 10\text{ }^\circ\text{C}$, время выдержки 4 ч) условия, обеспечивающие выход ДМДА $\sim 70\%$ (на взятый MeNCl_2).

Другим подходом к созданию непрямого электрохимического метода синтеза 1,2-диалкилдиазириндинов могло стать использование в этом процессе в качестве хлорирующего агента хлорамина Б, электросинтез которого был нами описан ранее (см. раздел 2.2.5). Действительно мы установили, что взаимодействие твердого хлорамина Б с водным раствором, содержащим MeNH_2 и CH_2O приводит к образованию ДМДА. Нами показано, что выход целевого продукта зависит от соотношений $\text{CH}_2\text{O} : \text{MeNH}_2 : \text{хлорамин Б}$, значений температур смешения, выдержки а также времени выдержки реакционной смеси. Установлены оптимальные условия (соотношение $\text{CH}_2\text{O} : \text{MeNH}_2 : \text{хлорамин Б} = 1$

: 5 : 1, $T_{\text{смешения}} = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{выдержки}} = 10\text{ }^{\circ}\text{C}$, время выдержки 4 час) проведения процесса, обеспечивающие выход ДМДА 85% (на хлорамин Б).

Таким образом, отметим, что на примере синтеза 1,2-диметилдиазиридина нами предложен ряд подходов к получению такого рода веществ. Эти методы, основанные на применении в качестве промежуточных соединений электрохимически генерированных *N*-хлоралкиламинов или хлорамина Б, можно представить общей схемой 64. Процессы, приведенные на этой схеме, имеют очевидное преимущество перед соответствующим химическим методом (схема 63): это более высокий выход целевого продукта (70–85% вместо 48% по химическому методу [165]). Кроме того, значительное количество трудноутилизуемых отходов (водные растворы, содержащие (см. схема 63) NaCl и MeNH_2) делает малопривлекательной перспективу технологической проработки химического процесса. В то время, как представленные нами методы (см. схему 64), открывают возможность рецикла отработанных растворов.

Схема 64.



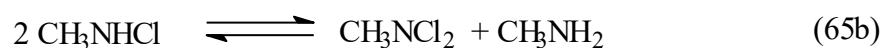
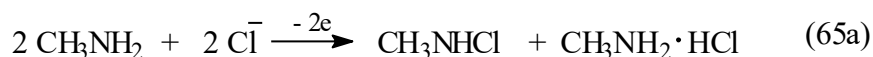
Нами экспериментально установлена принципиальная возможность электрохимической регенерации MeNCl_2 и хлорамина Б (после выделения MeNH_3Cl и бензолсульфамида) и их повторное использование для получения ДМДА без существенного снижения его выхода.

Кроме того, с целью усовершенствования метода, мы изучили возможность осуществления прямого (*one pot*) электросинтеза диазиридинов анодным

окислением смеси алкиламина и альдегида в водном растворе NaCl. Процесс проводили в условиях диафрагменного гальваностатического электролиза (анод ОРТА, катод графит). В качестве модели был также выбран синтез 1,2-диметилдиазиридина исходя из MeNH₂ и CH₂O.

В ходе первоначальных экспериментов нам удалось обнаружить (методом ЯМР ¹H спектроскопии) образование незначительного количества целевого продукта (выход по току 1%). При этом основными продуктами электролиза оказались *N*-хлорамины: MeNHCl (выход ~ 36%) и MeNCl₂ (выход 24%). По-видимому, это связано с тем, что основной стадией электродного процесса является анодное хлорирование MeNH₂ по схеме 65.

Схема 65



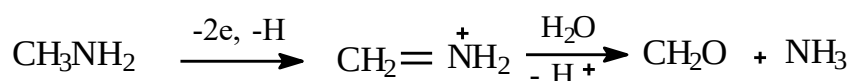
В результате дальнейших исследований было установлено, что выход целевого продукта возрастает (с 1 до 15%) с увеличением времени выдержки реакционной смеси (отсутствие выдержки – 4 ч) после окончания электролиза. По-видимому, это связано с тем, что стадии, приводящие к образованию хлораминов (см. схема 65) протекают значительно быстрее стадии синтеза диазиридина (см. схема 64). Таким образом, для завершения последней стадии требуется дополнительное время.

Увеличение концентрации MeNH₂ (от 1 до 2 М) и соответственно уменьшение концентрации NaCl (до 4 до 2 М) ускоряет реакцию диазиридинового синтеза (благодаря повышению растворимости хлорамина) и приводит к небольшому (с 15 до 29%) увеличению выхода целевого продукта. Значительный рост выхода ДМДА (более чем в 2 раза) наблюдается при уменьшении количества пропущенного электричества с 2 до 1 F · (моль MeNH₂)⁻¹. По-видимому, это связано со снижением вклада побочной реакции окисления MeNH₂ на аноде. При этом присутствие в растворе некоторого избытка амина благоприятствует целевому процессу. В результате проделанной работы были установлены условия (концентрации MeNH₂ и CH₂O 2 и 0.5 М соответственно, Q = 0.5 F · (моль

$\text{MeNH}_2)^{-1}$, $j_a = 400 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $T = 10^\circ \text{C}$ и время выдержки реакционной смеси после электролиза – 4 ч), позволяющие осуществить прямой электросинтез ДМДА из MeNH_2 и CH_2O с выходом 41% по току.

В процессе проведения исследований нами было установлено, что суммарный выход по току ДМДА, MeNHCl и MeNCl_2 не превышает 40–45%. Вероятно, это вызвано существенным вкладом электроокисления MeNH_2 , которое является побочным процессом и согласно [2, С. 451–452] протекает по схеме 66:

Схема 66



Заметим, что в данной реакции образуется CH_2O , который является необходимым сореагентом в синтезе диазиридина (см. схема 64). Поэтому было интересно изучить возможность образования ДМДА в условиях анодного хлорирования концентрированных водных растворов MeNH_2 , содержащих NaCl , но в отсутствие добавок CH_2O .

При реализации этого направления было установлено, что при электролизе водного раствора MeNH_2 ($C = 1\text{--}3 \text{ M}$), содержащего NaCl ($C = 4 \text{ M}$), образование ДМДА не наблюдалось. В реакционной смеси присутствовали лишь MeNHCl и MeNCl_2 . Вероятно, это можно объяснить отрицательным влиянием высокой концентрации NaCl на протекание реакции синтеза диазиридина. Действительно, при уменьшении концентрации NaCl (до 2 M) и проведении выдержки реакционной смеси после электролиза (4 ч) в реакционной смеси был обнаружен ДМДА и его максимальный выход достигал 15%. Данные условия, очевидно, благоприятствуют, как увеличению доли электроокисления MeNH_2 в суммарной электродной реакции, так и полному завершению процесса синтеза диазиридина. В результате, нами впервые установлена принципиальная возможность электрохимического получения ДМДА в условиях диафрагменного гальваностатического электролиза водного раствора NaCl содержащего MeNH_2 в отсутствие CH_2O . Тем не менее, из-за невысокого выхода целевого продукта, данное направление неперспективно.

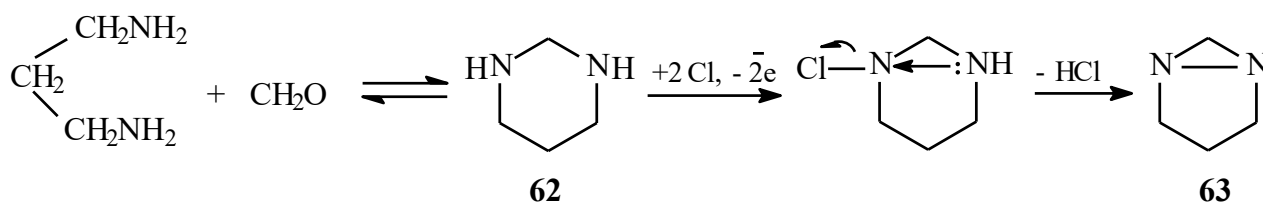
В развитие описанных выше исследований осуществлен также прямой электросинтез бициклических диазиридинов из алифатических диаминов и карбонильных соединений. Бициклические диазиридины находят применение в качестве полупродуктов синтеза пиразолов, пиразолинов [237, 238] а также гипергольных (самовоспламеняющихся при контакте с окислителем) малотоксичных ракетных топлив [239].

Принципиальная возможность протекания такого процесса была нами изучена на примере анодного хлорирования смеси 1,3-диаминопропана (ДАП) и CH_2O в водном растворе NaCl . В процессе проведения исследований мы опирались на закономерности, установленные нами ранее для получения 1,2-диметилдиазиридина. После окончания*) электролиза реакционную смесь, для завершения реакции, выдерживали при перемешивании в течение 12 ч.

Уже в начале исследования (использовали стехиометрические количества реагентов, см схема 67) в реакционной смеси после электролиза обнаружено присутствие 1,5-диазабицикло[3,1,0]гексана **63** (выход 10%, данные полярографического анализа). По аналогии со схемой 35 механизм образования целевого продукта, вероятно, можно описать схемой 67).

Возможной причиной небольшого выхода **63** могло быть подкисление электролита в процессе электролиза и превращение гексагидропиримидина (**62**) в малореакционноспособную соль. Для борьбы с этим вредным явлением в реакционную смесь были введены добавки основания (NaHCO_3). В результате,

Схема 67.



выполнение электросинтеза в слабощелочном ($\text{pH} \sim 8$) растворе привело к увеличению выхода диазиридина **63** до 30%.

*) За протеканием реакции следили методом УФ спектрофотометрии по исчезновению пика поглощения с λ_{max} в области 260-270 нм, принадлежащего (показано в специальных экспериментах) промежуточно образующимся *N*-хлораминам.

Нами установлено, что зависимость выхода целевого продукта от концентрации NaCl проходит через максимум ($C_{\text{NaCl}} = 4 \text{ М}$, выход продукта 50%). С одной стороны, это, вероятно, обусловлено положительным влиянием концентрации NaCl на ЭХ вещества **62** (схема 67), с другой, уменьшением растворимости хлораминов в концентрированных солевых растворах. Последнее обстоятельство приводит к уменьшению скорости реакции получения диазиридина. Установлено также, что выход целевого продукта возрастает: с увеличением плотности тока (от 100 до 400 $\text{мА} \cdot \text{см}^{-2}$), благодаря повышению интенсивности процесса ЭХ **62**, и при уменьшении концентрации ДАП (от 0.5 до 0.1 М) из-за снижения доли побочного процесса его электроокисления.

В результате были наведены условия проведения процесса (концентрации амина, CH_2O и NaCl равны 0.1, 0.1 и 4 М соответственно, $j_a = 400 \text{ мА} \cdot \text{см}^{-2}$, соотношение амин / NaHCO_3 равно 1 : 4, $Q = 2 F \cdot (\text{моль амина})^{-1}$, $T = 10 \text{ }^\circ\text{C}$, время проведения реакции 12 ч) обеспечивающие получение целевого продукта с выходом 70%. Заметим, что изучаемый процесс приходилось осуществлять в гетерогенной водно-эмульсионной среде, т. к. промежуточно образующиеся хлорамины недостаточно хорошо растворимы в используемом ранее водном электролите. Однако это повышало время проведения реакции и тем самым способствовало распаду малоустойчивых хлораминов.

Поэтому, в ходе дальнейших исследований, была сделана попытка реализовать процесс в водных растворах MeOH. При этом мы надеялись, что повышение растворимости *N*-хлораминов в этих растворах приведет к увеличению выхода целевого продукта благодаря снижению вклада процесса дезактивации хлораминов. Электролиз насыщенного ($C_{\text{NaCl}} = 4 \text{ М}$) водно-метанольного раствора NaCl, содержащего ДАП и CH_2O выполняли, пропуская $2 F \cdot (\text{моль амина})^{-1}$ электричества. По завершении электролиза реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч ($T = 10 \text{ }^\circ\text{C}$) для окончания*) реакции.

Однако установлено, что проведение электролиза в 20% водном растворе MeOH приводит к увеличению выхода продукта **63** только на 8%. По-видимому, и

*) За протеканием реакции наблюдали методом УФ спектрофотометрии по исчезновению пика поглощения *N*-хлораминов.

в этих условиях, благодаря недостаточно высокой растворимости *N*-хлораминов, процесс реализуется в гетерофазной среде. Показано, что полностью гомогенизация реакционной среды происходит только в 40% растворе MeOH, тем не менее, электросинтез в данных условиях привел к уменьшению (с 78 до 65%) выхода целевого продукта. Вероятно, это связано с существенным вкладом анодного окисления MeOH, а также снижением концентрации ионов Cl⁻, благодаря меньшей растворимости NaCl в данных условиях.

С целью оптимизации условий получения *N*-хлораминов и уменьшения вклада процесса окисления MeOH, было исследовано влияние концентрации ДАП и плотности тока на выход **63**. Было установлено, что увеличение концентрации ДАП (от 0.1 до 0.5 М) повышает вклад реакции анодного окисления амина и приводит к снижению выхода целевого продукта (на 15%). Изменение же анодной плотности тока (100–900 мА·см⁻²) очень мало влияет на выход диазиридина **63**. В результате, в оптимальных условиях (20% водный раствор MeOH, концентрации ДАП, CH₂O, NaHCO₃ и NaCl равны 0.1, 0.1, 0.4 и 4 М соответственно, $j_a = 900$ мА·см⁻², $Q = 2 F \cdot (\text{моль ДАП})^{-1}$, $T = 10$ °С, время проведения реакции 6 ч) разработанный нами способ прямого электрохимического синтеза 1,5-диазабицикло[3,1,0]гексана дает возможность получать этот продукт с выходом 80–82%. Однако, следует отметить, что данный процесс протекает при нагрузках исходного диаминоалкана в 20 раз меньших, чем при электросинтезе диазиридина с участием моноаминоалкана рассмотренном ранее.

Таким образом, нами предложены два подхода к осуществлению прямого электрохимического получения 1,2-диалкилдиазиридинов на примере синтеза моноциклического (1,2-диметилдиазиридин) и бицилического (1,5-диазабицикло[3,1,0]гексан) диазиридинов.

Первый подход характеризуется использованием в качестве электролита концентрированных растворов алифатического моноамина и карбонильного соединения (2 и 0.5 М соответственно) в 4 М водном растворе NaCl. Промежуточно образующиеся *N*-хлоралкиламины хорошо растворимы в этой среде и процесс реализуется в гомогенной фазе. При этом избыток

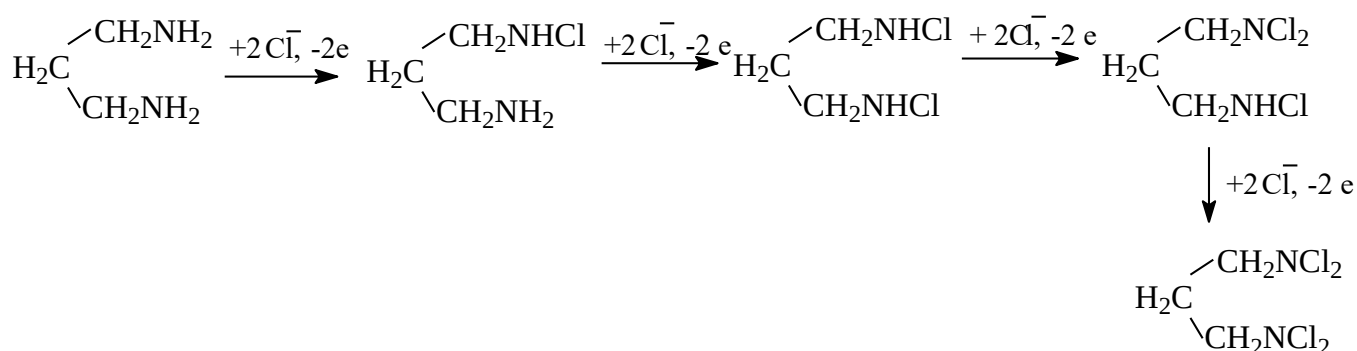
алифатического амина используется для связывания протонов, образующихся в реакции синтеза диазиридина (см. схема 64). Этот метод дает возможность синтезировать препаративные количества 1,2-диметилдиазиридина (выход продукта 40%).

Второй подход, в отличие от первого, ориентирован на разработку прямого электрохимического метода получения бициклических диазиридинов. Он опирается на применение в составе электролита достаточно разбавленных растворов (0.1 М) алифатического диамина при его эквимольном соотношении с карбонильным соединением. Поскольку процесс протекает в гетерофазной среде, для увеличения растворимости промежуточно образующихся *N*-хлоралкиламинов, в качестве электролита фона, применяли 20% водный MeOH, содержащий NaCl ($C = 4$ М). В связи с невысокой концентрацией исходного диаминоалкана в качестве акцептора протонов в реакции синтеза диазиридина (см. схема 64) применяли добавки основания (NaHCO_3). Данный метод, в отличие от прямого электрохимического получения моноциклических диазиридинов, дает возможность получать в ходе одного опыта только небольшие количества 1,5-диазабицикло[3,1,0]гексана (доли грамма).

Отметим, что, при использовании в качестве исходных алифатических моноаминов, можно синтезировать моноциклические диазиридины, как первым, так и вторым методом. Так, на примере MeNH_2 , установлено, что применение второго метода прямого электросинтеза 1,2-диметилдиазиридина тоже обеспечивает получение целевого продукта с 80–85% выходом.

В то же время, проведенные нами попытки применить первый метод для получения бициклических диазиридинов привели к получению 1,5-диазабицикло[3,1,0]гексана только с невысоким выходом (15–20%). Вероятно, электросинтез с участием алифатических диаминов приводит к получению в качестве промежуточных соединений *N*-хлоралкиламинов различного строения согласно схеме 68.

Схема 68.



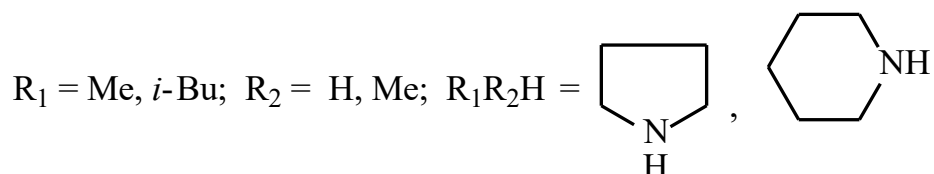
По-видимому, протекание побочных реакций с участием приведенных на схеме ди-, три- и тетрахлорпроизводных ДАП и объясняется снижением выхода целевого продукта. Таким образом, целесообразность использования того или иного способа прямого электрохимического получения диазиридинов определяется структурой исходного алифатического амина.

В заключение этой части исследований заметим, что при сравнении возможностей прямого электросинтеза моноциклических диазиридинов (выход 40–50%) и описанного выше их непрямого электросинтеза (выход 70%), последний оказался более производителен для получения препаративных количеств целевого продукта.

2.3.2. Применение *N*-хлоралкиламинов для получения тиокарбаматов [240]

Следующее направление исследований связано с разработкой удобного метода получения тиокарбаматов, используемых в сельском хозяйстве в качестве гербицидов [211], фунгицидов и для обогащения медных и цинковых руд методом флотации [241].

Описанный в литературе [210] химический метод синтеза этих соединений основан (см. схема 47) на реакции алифатических *N*-хлораминов (получают взаимодействием аминов с водным раствором NaOCl) с ксантогенатом калия:



Недостатком его является образование трудноутилизируемых отходов (загрязненные органическими примесями водные растворы NaCl). Поэтому перспективна разработка новых, экологически чистых способов получения тиокарбаматов, например, основанных на использовании *N*-хлораминов полученных электрохимическим путем.

В качестве модельного процесса для получения тиокарбаматов непрямым методом был выбран синтез *O*-этилового эфира метилтиокарбаминовой кислоты, исходя из MeNH₂ и ксантогената калия. Получение этого продукта выполняли в две стадии. На первой синтезировали MeNHCl (см. схема 65) в условиях диафрагменного гальваностатического электролиза (анод ОРТА, катод графит) водного раствора NaCl содержащего MeNH₂. На второй стадии проводили (см. реакция 47 б) реакцию полученного раствора монохлорамина с водным раствором ксантогената калия.

Установлено, что при ЭХ концентрированных (1–2 М) водных растворов MeNH₂ в качестве основного*) продукта получается MeNHCl и только небольшое количество MeNCl₂ (вероятно, продукт диспропорционирования монохлорамина по реакции 65 б). Показано, что выход алкилмонохлорамина растет (с 60 до 66%) с увеличением плотности тока (100–300 мА·см⁻²) и незначительно зависит от концентраций амина и NaCl (2 М – насыщенный водный раствор). Вероятно, это объясняется тем, что MeNH₂ окисляется существенно труднее, чем анион Cl⁻. Установлены оптимальные условия получения MeNHCl (концентрации MeNH₂ и NaCl 2 и 4 М соответственно, *j*_a = 200–300 мА·см², *Q* = 1 F · (моль MeNH₂)⁻¹, *T* = 10

*) Соотношение MeNHCl: MeNCl₂ (6 : 1) в реакционном растворе определяли методом ЯМР ¹H спектроскопии.

°C), обеспечивающие хороший выход целевого продукта (66%).

При исследовании взаимодействия полученного электрохимическим путем *N*-хлоралкиламина с ксантогенатом калия показано, что увеличению выхода целевого продукта благоприятствуют использование избытка ксантогената калия и добавление в реакционный раствор амина. Присутствие алкиламина в реакционной смеси способствует смещению равновесия 65 б в сторону монохлорамина а также обеспечивает pH среды ($\text{pH} > 11$), благоприятного для протекания реакции 47б. Выход целевого продукта уменьшается с ростом температуры проведения реакции, вероятно, это объясняется снижением стабильности монохлорамина. Установлены оптимальные условия проведения реакции (выход тиокарбамата 69% на MeNHCl): мольное соотношение $\text{MeNHCl} : \text{ксантогенат калия} : \text{MeNH}_2 = 1 : 1.1 : 2$, $T = 5 - 8^\circ\text{C}$.

С целью усовершенствования метода, мы изучили возможность прямого получения *O*-этилового эфира метилтиокарбаминовой кислоты диафрагменным электролизом (анод ОРТА) водного раствора, содержащего MeNH_2 , ксантогенат калия и NaCl . Принципиальная возможность прямого получения целевого продукта была показана уже в первых экспериментах, тем не менее, его выход по току был небольшой (18–21%). В результате изучения закономерностей протекания процесса было установлено, что выход этилового эфира метилтиокарбаминовой кислоты незначительно зависит от соотношения $\text{MeNH}_2 : \text{ксантогенат калия}$ или концентрации MeNH_2 , но существенно зависит от количества пропущенного электричества (на моль используемого амина) и температуры проведения электросинтеза. Вероятно, это объясняется тем, что уменьшение количества пропущенного электричества обуславливает избыток амина в реакционной смеси, благоприятно влияющий на протекание реакции. Увеличение концентрации NaCl в растворе снижает растворимость ксантогената калия и замедляет протекание реакции 47б), а повышение температуры проведения электросинтеза увеличивает скорость разложения *N*-хлоралкиламина. Влияние плотности тока на выход целевого продукта незначительно. По-видимому, это связано с более легкой окисляемостью аниона Cl^- , по сравнению с

субстратами MeNH_2 и ксантогенатом калия. Имеет также значение тот факт, что прямой электросинтез продукта, вероятно, также протекает через стадию образования MeNHCl в качестве промежуточного продукта.

Были установлены оптимальные условия (концентрации MeNH_2 и NaCl 2 и 4 М соответственно, мольное соотношение MeNH_2 : ксантогенат калия = 2 : 0.73, $j_a = 200\text{--}300 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$, $Q = 0.2\text{--}0.3 \text{ F}\cdot(\text{моль } \text{MeNH}_2)^{-1}$, $T = 5\text{--}10 \text{ }^\circ\text{C}$) дающие возможность получения целевого продукта с выходом 44% (по току).

Однако оказалось, что прямой метод обладает значительным недостатком. Образующиеся в реакции 47b нерастворимые в водном электролите продукты (сера и *O*-этиловый эфир метилтиокарбаминовой кислоты) дают пастообразную смесь, налипающую на анод и мешающую*) протеканию электролиза. Поэтому дальнейшие исследования с использованием прямого электросинтеза тиокарбаматов были признаны нецелесообразными и при изучении возможности получения тиокарбаматов иного строения мы опирались на непрямой метод.

Полученные, на примере непрямого электросинтеза этилового эфира метилтиокарбаминовой кислоты, закономерности протекания процесса, были применены для синтеза *O*-этиловых эфиров изобутилтиокарбаминовой и пиперидин-1-тиокарбоновой кислот.

На первом этапе исследования мы изучили закономерности ЭХ *i*- BuNH_2 и пиперидина. Оказалось, что при переходе от MeNH_2 к *i*- BuNH_2 выход *N*-хлоралкиламина значительно уменьшается (на 30%). Вероятно, это связано с тем, что *i*- BuNH_2 легче окисляется на аноде, чем MeNH_2 . Действительно, как и показано ранее (см. раздел 2.2.1), уменьшение концентрации амина (с 2 до 0.17 М) привело к существенному повышению выхода монохлорпроизводного амина (на 50%). Поэтому для получения значительного количества монохлорамина, ЭХ амина выполняли при поддержании небольшой (0.17 М) его текущей концентрации путем непрерывной подпитки электролита амином в ходе электролиза. Это

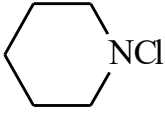
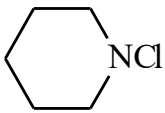
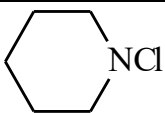
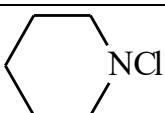
*) В процессе электролиза поверхность анода начинает покрываться непроводящим электрический ток слоем продуктов. В результате этого увеличивается плотность тока на еще свободных участках электрода и, как следствие этого, протекает разрушение покрытия $\text{TiO}_2\text{--RuO}_2$ с образованием язв на Ti подложке.

привело к увеличению выхода *i*-BuNHCl до 81%. Однако при электросинтезе *N*-хлорпиперидина оказалось, что проведение процесса даже при низких концентрациях пиперидина не дает возможность получить целевой продукт с значительными выходами. Очевидно, это объясняется очень высокой способностью пиперидина к окислению на аноде. Поэтому при получении *N*-хлорпиперидина ЭХ подвергали гидрохлорид пиперидина в присутствии основания (NaHCO₃). Этот прием нами был разработан ранее (см. раздел 2.2.1) для синтеза *N*-хлорпроизводных легкоокисляющихся алкиламинов. Применение данной методики дало существенное увеличение выхода целевого продукта (с 30 до 57%).

Затем нами была изучена реакция полученных выше *N*-хлораминов с ксантогенатом калия. Результаты исследований представлены в таблице 15. Оказалось, что использование в процессе избытка *i*-BuNH₂ (мольное соотношение *i*-BuNHCl : *i*-BuNH₂ = 1:3) обеспечило высокий выход (83% на хлорамин) *O*-этилового эфира изобутилтиокарбаминовой кислоты (см. опыт 3 табл. 15). Однако при реакции полученного электрохимическим путем *N*-хлорпиперидина с ксантогенатом калия выход *O*-этилового эфира пиперидин-1-тиокарбоновой кислоты (см. опыт 4 табл. 15) оказался невелик (13%). Вероятно, это можно объяснить невысокой растворимостью хлорамина в реакционной среде и, как результат, преобладанием распада хлорамина над реакцией 47b. Поэтому дальнейшие исследования мы проводили с использованием водно-органической среды, где растворимость хлорамина значительно больше. Реакцию проводили путем взаимодействия эфирного раствора *N*-хлорпиперидина (получен экстракцией *N*-хлорпроизводного из реакционной смеси после проведения электросинтеза хлорамина) с водным раствором ксантогената калия. Выполнение синтеза в этих условиях (наряду с использованием в реакции избытка амина, мольное соотношение *N*-хлорпиперидин : пиперидин равно 3 : 1) обеспечило хороший выход (до 75% на *N*-хлорпиперидин) целевого продукта (см. опыт 6 табл. 15). По-видимому, это связано с уменьшением вклада процесса распада хлорамина.

Таблица 15

Влияние условий эксперимента на выход *O*-этиловых эфиров алкилтиокарбаминовых кислот при взаимодействии электрохимически генерированных *N*-хлоралкиламинов с ксантогенатом калия (мольное соотношение монохлорамин : ксантогенат калия = 1 : 1.1, $T = 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

№ опыта	Монохлорамин RNHCl	Мольное отношение $\text{RNHCl} : \text{RNH}_2$	Продукт	Выход продукта расчете на RNHCl , %
1	<i>i</i> -BuNHCl	1 : 1	$\text{Et-O-C}(=\text{S})\text{NH-}i\text{-Bu}$	50
2	<i>i</i> -BuNHCl	1 : 2	$\text{Et-O-C}(=\text{S})\text{NH-}i\text{-Bu}$	82
3	<i>i</i> -BuNHCl	1 : 3	$\text{Et-O-C}(=\text{S})\text{NH-}i\text{-Bu}$	83
4		1 : 2	$\text{Et-O-C}(=\text{S})\text{N}$ (cyclohexyl)	13
5*)		1 : 2	$\text{Et-O-C}(=\text{S})\text{N}$ (cyclohexyl)	73
6*)		1 : 3	$\text{Et-O-C}(=\text{S})\text{N}$ (cyclohexyl)	75
7*)		1 : 4	$\text{Et-O-C}(=\text{S})\text{N}$ (cyclohexyl)	76

*) В опытах 5–7 синтез тиокарбамата проводили взаимодействием эфирного раствора *N*-хлорпиперидина (полученного после электролиза) с водным раствором ксантогената калия.

Подводя итог этой части исследования, заметим, что нами разработан удобный, экологически привлекательный метод получения тиокарбаматов,

основанный на взаимодействии электрогенерированных *N*-хлораминов с ксантогенатом калия.

2.3.3. Использование *N*-хлоралкиламинов в синтезе бензотиазолсульфенамидов

Бензотиазолсульфенамиды производят в больших количествах промышленностью и применяют в качестве ускорителей вулканизации, как природных, так и синтетических каучуков [200–204].

Химические способы получения указанных выше соединений включают в себя взаимодействие алифатического амина, 2-меркаптобензотиазола (**МБТ**) с водным раствором NaOCl или предварительно полученным хлорамином (см. раздел 2.1). Недостатками данных процессов является образование экологически вредных отходов (водные растворы NaCl содержащие амин или гидрохлорид амина).

В литературе описан [242] лишенный этих недостатков электрохимический метод, основанный на конденсации **МБТ** с алифатическими аминами в щелочной среде. Однако этот способ является малоэффективным, поскольку электролиз проводят при невысоких значениях плотности тока ($5\text{--}10 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$) и загрузки **МБТ** ($0.05 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$). Поэтому создание новых, эффективных, экологичных методов получения бензотиазолсульфенамидов, в частности, основанных на использовании электрохимически генерированных *N*-хлоралкиламинов является актуальным.

Нами разработан малоотходный непрямой двухстадийный метод получения бензотиазолсульфенамидов на основе электрогенерированных *N*-хлоралкиламинов. Синтез *N*-изопропил-2-бензотиазолсульфенамида (**64**), исходя из *i*-PrNH₂ и натриевой соли*) **МБТ** был выбран в качестве модельного процесса. На первой стадии получали *i*-PrNHCl (см. схема 69) в условиях диафрагменного гальваностатического электролиза (анод – ОРТА, катод – графит) водного раствора NaCl, содержащего *i*-PrNH₂.

*) Поскольку **МБТ** нерастворим в воде, в синтезе использовали его растворимую натриевую соль **МБТ** (получали взаимодействием **МБТ** и NaOH).

На второй стадии осуществляли взаимодействие полученного раствора *N*-хлоралкиламина с водным раствором натриевой соли **МБТ** по схеме 70.

Схема 69

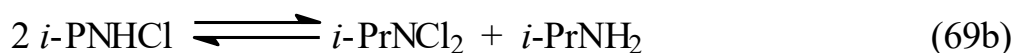
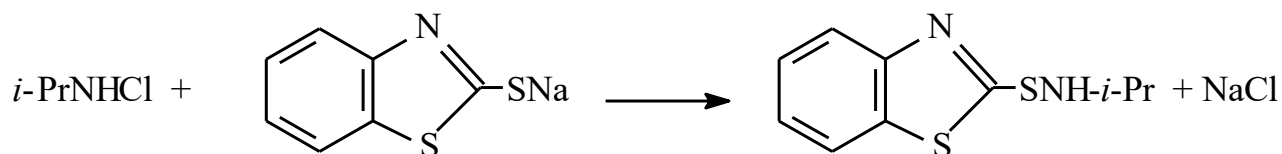


Схема 70



Показано, что при ЭХ водных растворов *i*-PrNH₂ (C = 0.45–0.90 М) образуется смесь*) *i*-PrNHCl и *i*-PrNCl₂ (по-видимому, продукт диспропорционирования монохлорамина по реакции 69b). Установлено, что суммарный выход *N*-хлоралкиламинов увеличивается (с 64 до 70%) с ростом анодной плотности тока (от 100 до 300 мА·см⁻²) и существенно зависит от концентрации амина и NaCl (2 М – нас. водный раствор). По-видимому, это связано с тем, что *i*-PrNH₂ окисляется легче, чем рассмотренный выше MeNH₂. Найдены эффективные условия синтеза смеси *N*-хлораминов (суммарный выход 67%, считая на *i*-PrNH₂): концентрации *i*-PrNH₂ и NaCl 0.45 и насыщенный водный раствор соответственно, *j*_а=300 мА·см⁻², Q=1 F ·(моль *i*-PrNH₂)⁻¹, T=10 °С.

Нами установлено, что взаимодействие полученной электрохимическим путем смеси хлораминов с водным раствором натриевой соли **МБТ** приводит к образованию, наряду с веществом **64**, также бис(2-бензотиазолил)дисульфида (**65**). Образование последнего, вероятно, связано с окислением (см. схема 46) **МБТ** хлорноватистой кислотой, генерируемой при гидролизе *N*-хлоралкиламина.

В ходе исследований показано, что увеличению выхода **64** благоприятствует введение в реакционную смесь алкиламина. Наличие

*) Соотношение *i*-PrNHCl : *i*-PrNCl₂ (1:4) в реакционной смеси определяли методом ЯМР ¹H спектроскопии.

последнего в реакционной смеси способствует, с одной стороны, смещению равновесия **69b** в сторону монохлорамина, с другой стороны, подавляет гидролиз хлорамина и окисление **МБТ** (см. схема 46). Как и в случае получения тиокарбаматов, выход целевого продукта уменьшается с ростом температуры проведения реакции. Найдены эффективные условия получения целевого продукта (выход 99% на **МБТ**): мольное соотношение смесь хлораминов : натриевая соль **МБТ** : $i\text{-PrNH}_2 = 1 : 1 : 5$, $T = -10\text{ }^\circ\text{C}$, время проведения реакции 2 ч.

С целью усовершенствования процесса, мы изучили возможность прямого получения **64** диафрагменным электролизом (анод ОРТА) водного раствора, содержащего $i\text{-PrNH}_2$, **МБТ** и NaCl. Как и в случае электросинтеза тиокарбаматов, успешная реализация этой идеи обеспечила бы ряд преимуществ перед рассмотренным выше непрямым методом.

Принципиальная возможность прямого получения целевого продукта была установлена уже в первых экспериментах, однако его выход по веществу был невелик (7% на **МБТ**). В результате исследования закономерностей протекания процесса, было найдено, что выход **64** незначительно зависит от концентрации $i\text{-PrNH}_2$, но на него существенно влияют: соотношение $i\text{-PrNH}_2$: **МБТ**, количество пропущенного электричества (на моль используемого **МБТ**) и температура проведения электросинтеза. По-видимому, это связано с тем, что увеличение количества пропущенного электричества способствует повышению концентрации $i\text{-PrNHCl}$ (ключевой интермедиат в синтезе **64**) в электролите, избыток же амина в реакционной смеси благоприятно влияет на протекание синтеза целевого продукта. Увеличение концентрации NaCl в растворе снижает растворимость *изо*-пропиламмониевой соли **МБТ** (образуется в растворе из **МБТ** и $i\text{-PrNH}_2$) и замедляет протекание реакции получения **64**. Увеличение температуры проведения электросинтеза способствует распаду *N*-хлорамина. Показано значительное влияние плотности тока на выход целевого продукта. Вероятно, это связано с достаточно легкой окисляемостью, как $i\text{-PrNH}_2$, так и особенно аниона **МБТ** (образуется из **МБТ** и алкиламина). Были найдены оптимальные условия получения целевого продукта прямым методом (выход 89% на **МБТ** или 34% по

току): мольное соотношение **МБТ** : $i\text{-PrNH}_2$ = 1 : 26, концентрации $i\text{-PrNH}_2$ и NaCl 0.90 и 2 М соответственно, $Q = 5.2 F \cdot (\text{моль } \textbf{МБТ})^{-1}$, $j_a = 300 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $T = 5\text{--}10 \text{ }^\circ\text{C}$. Однако, как и в случае электросинтеза тиокарбаматов, прямой метод обладает большим недостатком. Процесс электролиза сопровождался образованием нерастворимых в электролите продуктов (возможно, представляют собой смесь твердого продукта **64** и жидкого *N*-хлорамина) налипавших на поверхность анода и сильно затруднявших проведение электролиза. В дальнейшем электросинтез бензотиазолсульфенамидов осуществляли непрямым методом.

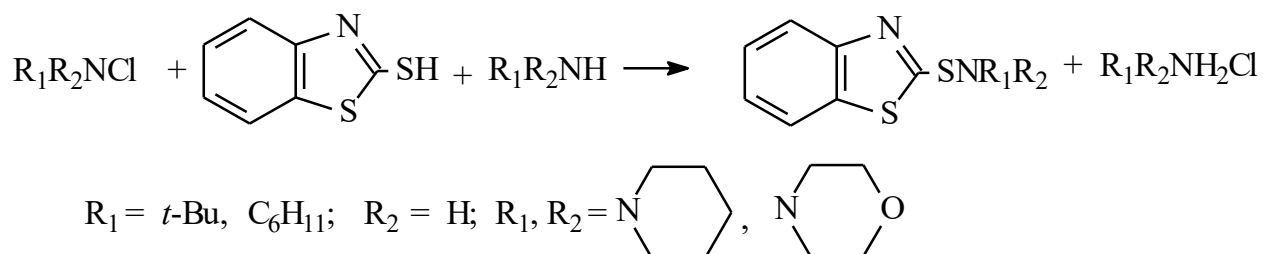
Найденные, на примере непрямого электросинтеза продукта **64**, закономерности протекания процесса были нами использованы для получения 2-(пиперидинотио)бензотиазола и *N*-*n*-бутил-2-бензотиазолсульфенамида. Изучены закономерности ЭХ $n\text{-BuNH}_2$ в условиях диафрагменного электролиза. Показано, что ЭХ $n\text{-BuNH}_2$ в приведенных ранее оптимальных для $i\text{-PrNH}_2$ условиях приводит к образованию *N*-хлорамина с выходом 71%. Особенности электросинтеза *N*-хлорпиперидина рассмотрены в разделе 2.3.2.

Затем нами была изучена реакция указанных *N*-хлораминов с натриевой солью **МБТ**. Показано, что при осуществлении синтеза в приведенных выше оптимальных для сульфенамида **64** условиях, в случае *N*-хлорпиперидина целевой продукт, образуется с выходом 80% (на **МБТ**). Однако при получении *N*-*n*-бутил-2-бензотиазолсульфенамида, исходя из $n\text{-BuNHCl}$, выход сульфенамида снижается до 15%. Кроме того, процесс сопровождается образованием больших количеств дисульфида **65** (выход 70%). Вероятной причиной этого является гидролиз *N*-хлорамина в водной среде и последующее окисление **МБТ**. В результате проведенных исследований нами показано, что увеличение соотношения *N*-хлорамина : амин (от 1 : 5 до 1 : 10) приводит к повышению выхода *N*-*n*-бутил-2-бензотиазолсульфенамида до 50% наряду с уменьшением выхода дисульфида **65** до 35%.

В связи с возможностью протекания гидролиза *N*-хлораминов и образованием дисульфида **65** в водной среде, мы осуществили синтез сульфен-

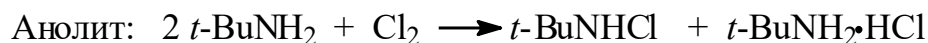
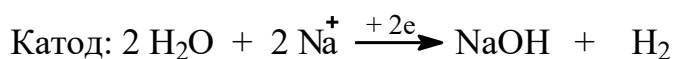
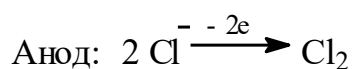
амидов в органическом растворителе (CCl_4). В качестве модели такого процесса изучено взаимодействие $t\text{-BuNHCl}^*)$ с **МБТ** в присутствии $t\text{-BuNH}_2$, приводящее к образованию производимого в промышленности *N*-трет-бутилбензотиазол-2-сульфенамида (**САМ**) (см. схема 71).

Схема 71



N-Хлорамин (выход 70%) получали ЭХ $t\text{-BuNH}_2$ в условиях диафрагменного электролиза (анод ОРТА, насыщенный водный раствор NaCl). При этом в анодном отделении электролизера генерируется необходимый для получения *N*-хлорамина Cl_2 , а в катодном отделении – NaOH (см. схема 72).

Схема 72



По окончании электролиза продукт экстрагировали CCl_4 из водного раствора анолита и проводили взаимодействие *N*-хлорпроизводного с **МБТ** в органическом растворе. Показано, что выход **САМ** возрастает (как и при проведении реакции в водной среде) при наличии в реакции избытка алкиламина, достигая 93% при использовании мольного соотношения *N*-хлорамин : амин равного 1 : 3. Однако, в отличие от водной среды, выход целевого продукта незначительно зависит от температуры проведения синтеза. По-видимому, это связано с достаточно высокой стабильностью *N*-хлораминов в органическом растворе. Установлены эффективные, включающие электрохимическое получение хлорамина, условия синтеза сульфенамида (выход сульфенамида 93% на **МБТ**):

*) Данный хлорамин был выбран для исследований вследствие его хорошей растворимости в CCl_4 и легкой доступности исходного $t\text{-BuNH}_2$.

концентрации $t\text{-BuNH}_2$ и NaCl 0.45 М и насыщенный водный раствор соответственно, $j_a = 170 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$, $Q = 1 \text{ F} \cdot (\text{моль } t\text{-BuNH}_2)^{-1}$, $T_{\text{электролиза}} = 10 \text{ }^\circ\text{C}$, мольное соотношение $t\text{-BuNHCl} : \text{МБТ} : t\text{-BuNH}_2 = 1 : 1 : 3$, $T_{\text{синтеза}} = 25 \text{ }^\circ\text{C}$, время проведения реакции 3 ч.

По окончании синтеза **САМ** из реакционной смеси отгоняли CCl_4 и избыток $t\text{-BuNH}_2$. Твердый остаток, содержащий целевой продукт и $t\text{-BuNH}_3\text{Cl}$, затем промывали водой. Получали **САМ** и водный раствор гидрохлорида амина.

Нами показана возможность регенерации $t\text{-BuNH}_2$ из водных растворов $t\text{-BuNH}_2\cdot\text{HCl}$, образующихся при получении **САМ** (стадии электросинтеза $t\text{-BuNHCl}$ и промывки целевого продукта), с использованием электрогенерированного NaOH . Регенерированные CCl_4 и $t\text{-BuNH}_2$ а также отработанные растворы NaCl использовали в последующем цикле получения **САМ** (стадии электросинтеза $t\text{-BuNHCl}$ и его взаимодействие с **МБТ**). Найдено, что это не привело к существенному снижению выхода целевого продукта ($\geq 92\%$).

Подчеркнем, что рассмотренный выше метод получения **САМ** осуществляли в условиях «парного» электролиза, поскольку в синтезе использовали продукты образующиеся на обоих электродах.

Найденные нами, на примере синтеза *N*-трет-бутилбензотиазол-2-сульфенамида в неводной среде, закономерности были использованы для получения других производимых промышленностью бензотиазолсульфенамидов. Синтез целевых продуктов проводили в две стадии (электросинтез *N*-хлораминов и осуществление их реакции с **МБТ**). Однако получение *N*-хлораминов осуществляли в условиях бездиафрагменного*) электролиза гидрохлоридов аминов в гетерофазной системе водный раствор / CCl_4 .

При ЭХ $n\text{-BuNH}_2$ в описанных выше условиях (см. раздел 2.2.3, табл. 14) получали смесь $n\text{-BuNCl}_2$ и $n\text{-BuNHCl}$ (суммарный выход $> 90\%$ на взятый $n\text{-}$

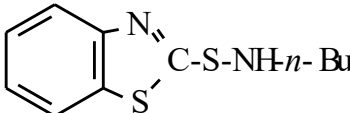
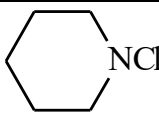
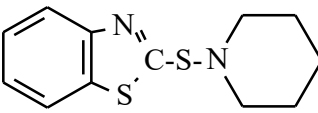
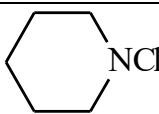
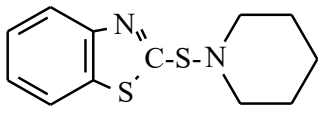
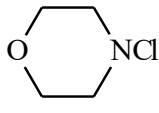
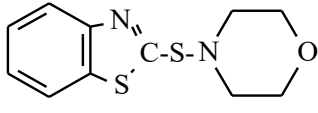
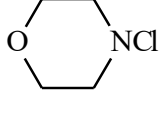
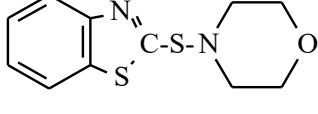
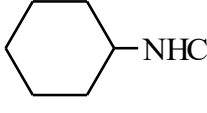
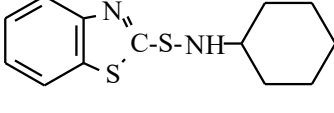
*)Бездиафрагменный метод электросинтеза *N*-хлораминов был выбран вследствие возможности использования в синтезе гидрохлоридов аминов (вместо легко окисляющихся на аноде вторичных аминов морфолина и пиперидина), а также непосредственного (минуя стадию экстракции) получения растворов (удобно для проведения реакции с **МБТ**) хлораминов в органическом растворителе.

BuNH₂·HCl). В аналогичных условиях была показана возможность получения, с достаточно высокими выходами *N*-хлорпроизводных пиперидина, морфолина и циклогексиламина (65–92% на гидрохлорид амина), из гидрохлоридов соответствующих аминов.

Мы изучили реакцию полученных *N*-хлораминов с **МБТ**. Результаты исследований представлены в таблице 16.

Таблица 16

Влияние условий (растворитель – CCl₄, молярное соотношение моноклораминов : 2-меркаптобензтиазол = 1 : 1, T = 25 °C) эксперимента на выход бензотиазол-2-сульфенамидов при взаимодействии полученных электрохимическим путем *N*-хлоралкиламинов с 2-меркаптобензтиазолом (**МБТ**).

№ опыта	Моноклорамин RNHCl	Молярное отношение RNHCl : RNH ₂	Продукт	Выход продукта в расчете на МБТ , %
1	<i>n</i> -BuNHCl	1:3		83
2		1:3		94
3		1:1		92
4		1:3		95
5		1:1		86
6		1:1		82

Оказалось, что использование в синтезе избытка амина*) (мольное соотношение $n\text{-BuNHCl} : n\text{-BuNH}_2 = 1 : 3$) способствовало (см. опыт 1 табл. 16) получению *N*-*n*-бутилбензотиазол-2-сульфенамида с выходом 83% на **МБТ**. В случае же взаимодействия *N*-хлорпиперидина или *N*-хлорморфолина (см. опыты 2–5 табл. 16) с **МБТ** выход целевых продуктов незначительно зависит от соотношения хлорамина : амин. Показано, что использование в синтезе эквимольного соотношения реагентов (см. опыты 3 и 5 табл. 16 и схему 71) обеспечивает высокие выходы бензтиазолсульфенамидов (92% для 2-(пиперидинотио)бензотиазола и 86% для 2-(морфолинотио)бензотиазола). Высокий выход *N*-циклогексилбензотиазол-2-сульфенамида (82%, см. опыт 6 табл. 16) был получен в реакции *N*-хлорциклогексиламина с **МБТ** при эквимольном соотношении реагентов. Важно отметить, что реализация процесса в органическом растворителе (в отличие от водной среды) обеспечивает более высокие выходы (на 12–14%) целевых продуктов. Образование в качестве побочного продукта дисульфида **65** при этом также не происходит.

Подводя итог этой части исследования, отметим, что нами разработаны основные принципы возможной организации удобного, экологически привлекательного метода получения бензотиазолсульфенамидов, основанного на взаимодействии электрогенерированных *N*-хлораминов с **МБТ** в органическом растворителе.

2.3.4. Использование монохлорамина в синтезах гидразина и фенилгидразина [243, 244]

Гидразин и фенилгидразин широко используются в органическом синтезе в качестве полупродуктов для получения инсектицидов [179], лекарственных препаратов и пиразолонов [177]. Гидразин также находит применение в качестве компонента ракетного топлива [178, 179].

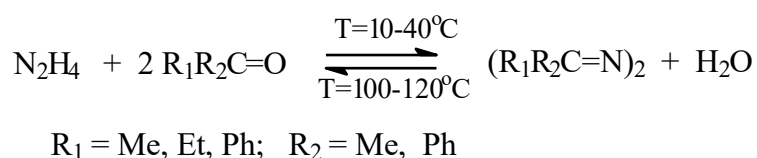
*) Наличие в реакционной смеси избытка амина также благоприятствует, аналогично уравнению **69b**, превращению $n\text{-BuNCl}_2$ (присутствует в смеси электрогенерированных *N*-хлораминов) в $n\text{-BuNHCl}$

Синтез N_2H_4 обычно осуществляют взаимодействием NH_2Cl (получают реакцией избытка NH_3 с Cl_2) с водным раствором, содержащим алифатический кетон (ацетон, метилэтилкетон) и NH_3 с последующей обработкой полученной смеси азина и 3,3-диалкилдиазиридина водным раствором H_2SO_4 (см. схема 34).

Опираясь на результаты описанных выше исследований по электросинтезу NH_2Cl (см. раздел 2.2.3), были предприняты попытки создания прямого (или) и непрямого способов электрохимического получения N_2H_4 .

Попытка разработать прямой электросинтез N_2H_4 опиралась на возможную реализацию стадий процесса 57 а–b, представленного схемой 57. В связи с легким восстановлением NH_2Cl (образуется на стадии 57a) на катоде, процесс проводили в условиях диафрагменного электролиза (анод – ОРТА, катод – графит, водный раствор $NaCl$, содержащий NH_3). Однако выход*) N_2H_4 при этом был крайне незначителен (не превышал 0.07%). Вероятно, это связано с тем, что образующийся гидразин достаточно быстро затем реагирует [227] с генерируемым в процессе электролиза монохлорамином (см. стадия 57b). Нами была предпринята попытка ингибировать нежелательный процесс расходования N_2H_4 введением в электролит кетонов, образующих с N_2H_4 азины (см. схема 73).

Схема 73



Однако оказалось, что и в данном случае ЭХ NH_3 , вне зависимости от варьирования условий проведения процесса (природы кетона, концентраций NH_3 и кетона, температуры проведения процесса), не обеспечивает образование соответствующих азинов с приемлемый выходом (выход не превышал 5%). Незначительный выход целевых продуктов, по-видимому, можно объяснить очень высокой скоростью реакции N_2H_4 с NH_2Cl синтезируемым в процессе электролиза.

В связи с невозможностью реализации прямого электросинтеза N_2H_4 с

*) Гидразин определяли иодометрическим анализом в виде $N_2H_4 \cdot H_2SO_4$, полученном обработкой продуктов реакции 50% H_2SO_4 .

хорошими выходами, мы предприняли попытку его получения непрямым методом. С этой целью были исследованы три возможных пути осуществления синтеза.

Первый из них опирался на описанный выше двухстадийный электрохимический способ получения NH_2Cl (см. схема 58), реакцию последнего с NH_3 и кетоном (Me_2CO , $\text{Me}(\text{Et})\text{CO}$) приводящую (см. схема 21) к образованию смеси азина и 3,3-диазиридина. Обработка данной смеси 50% H_2SO_4 привела (см. схема 34) к образованию соли гидразина. Найдены оптимальные условия проведения процесса (мольное соотношение $\text{NH}_2\text{Cl} : \text{NH}_3 : \text{R}_1\text{R}_2\text{CO} = 1 : 20 : 2$, $T_{\text{реакции}} = 35^\circ\text{C}$, время проведения реакции 2 ч), дающие возможность получать $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ с высоким выходом (75–77% на NH_2Cl). Нами было также установлено, что основными продуктами взаимодействия NH_2Cl , NH_3 и кетона в этих условиях являются соответствующие диазиридины (установлено данными иодометрического анализа).

С целью сокращения числа стадий процесса предложен второй метод, включающий электрохимическое получение раствора NCl_3 в CCl_4 (см. схема 59) и его непосредственное взаимодействие с водным раствором, содержащим NH_3 и ацетон (без выделения промежуточно образующегося NH_2Cl). Полученный при этом 3,3-диметилдизиридин затем превращали в соль гидразина.

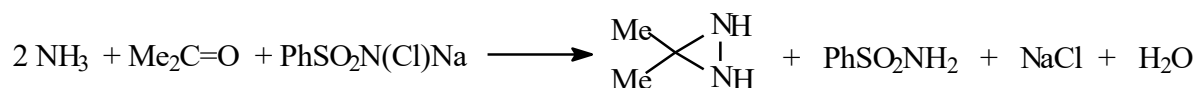
При изучении процесса уже в первых экспериментах было обнаружено образование небольших количеств $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ (выход 21%). Мы исследовали зависимость выхода целевого продукта от условий проведения синтеза. Установлено, что выход соли гидразина повышается с ростом мольных соотношений $\text{NH}_3 : \text{NCl}_3$ и $\text{Me}_2\text{CO} : \text{NCl}_3$. Очевидно, это можно объяснить увеличением скорости (см. схема 58) гетерофазной реакции NCl_3 (раствор в органическом растворителе) с водным раствором NH_3 (влияние соотношения $\text{NH}_3 : \text{NCl}_3$), а также скорости взаимодействия промежуточно образующегося NH_2Cl с NH_3 и Me_2CO (соотношение $\text{Me}_2\text{CO} : \text{NCl}_3$). Показано, благоприятное влияние уменьшения температуры смешения реагентов на данный процесс. Это, по-видимому, объясняется увеличением стабильности NH_2Cl . Увеличение

температуры и времени выдержки реакционной смеси приводят к повышению выхода диазиридина (и соответственно соли гидразина). Найдены условия (мольное соотношение $\text{NCl}_3 : \text{NH}_3 : \text{Me}_2\text{CO} = 1 : 75 : 12$, температуры смешения и выдержки 5 и 30 °С соответственно, время выдержки 3 ч), обеспечивающие неплохой выход целевого продукта (35% на NCl_3).

Нами также исследовано применение в данном синтезе $\text{Me}(\text{Et})\text{CO}$ в качестве кетона. Однако его использование (вместо Me_2CO) не привело к заметному улучшению выхода соли гидразина (37–38%).

Кроме того, разработан метод получения N_2H_4 , основанный на использовании электрогенерированного хлорамина Б – мягкого хлорирующего агента (см. раздел 2.2.5). Проведенные нами предварительные исследования показали, что хлорамин Б вступает в реакцию с NH_3 образуя NH_2Cl . Тем не менее, оказалось, что реакция обратима и равновесие в значительной степени смещено в сторону исходных веществ. Однако нам удалось установить, что добавление в реакционную смесь Me_2CO смещает это равновесие в необходимом направлении за счет расходования монохлорамина. В результате проведенного исследования показано, что медленное прибавление при $T = 25$ °С твердого хлорамина Б к водному раствору, содержащему NH_3 и Me_2CO с последующей выдержкой при $T = 40$ °С в течение 2 ч (для завершения реакции), приводит к образованию 3,3-диметилдиазиридина. Протекающие при этом процессы можно представить схемой 74.

Схема 74

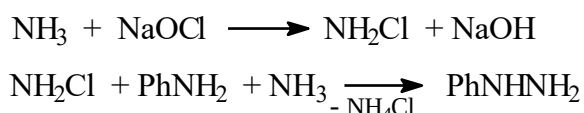


При последующей обработке диазиридина 50% H_2SO_4 был получен $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ (выход 70% на хлорамин Б).

Таким образом, нами предложены три варианта осуществления процесса непрямого электрохимического синтеза гидразина: на основе полученных электрохимическим путем NH_2Cl , NCl_3 и хлорамина Б.

Электрогенерированные хлорамины также использованы нами и для синтеза PhNHNH₂. Известен метод [176] получения PhNHNH₂ взаимодействием NaOCl с PhNH₂ и NH₃ в водном растворе, процесс протекает через промежуточное образование NH₂Cl (см. схему 75).

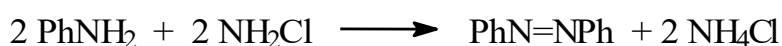
Схема 75



Для синтеза этого соединения мы применили описанный выше двухстадийный метод получения водного раствора NH₂Cl (см. раздел 2.2.3.). Первая стадия включала в себя электросинтез NCl₃ (в виде раствора в CCl₄), вторая – его взаимодействие с водным раствором NH₃.

Получение PhNHNH₂, согласно схеме 75, нами осуществлено в две стадии. На первой стадии синтезировали NH₂Cl в виде водного раствора, на второй проводили его реакцию с PhNH₂. Установлено, что при взаимодействии PhNH₂ с водным раствором NH₂Cl, вместо ожидаемого PhNHNH₂, получается PhN=NPh. Образование этого соединения, вероятно, протекает в результате приведенного в литературе [245] окисления PhNH₂ под действием NH₂Cl (см. схема 76).

Схема 76

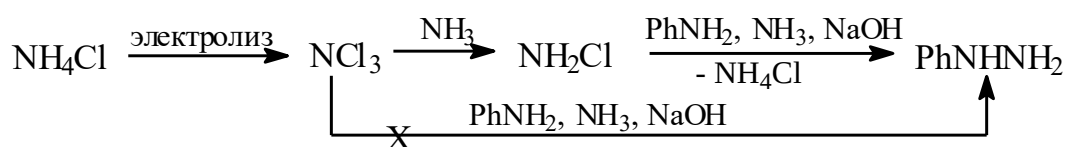


Известно [176], что синтезу гидразинов часто благоприятствуют добавки щелочи. Предпринятые нами попытки провести получение PhNHNH₂ по схеме 76 в присутствии добавок NaOH оказались удачными, тем не менее, выход целевого продукта в первоначальных экспериментах был невелик (12–15% в расчете на NH₂Cl) и процесс сильно осложнялся окислением PhNH₂. Была исследована зависимость выхода PhNHNH₂ от условий проведения синтеза (мольное соотношение NH₂Cl : NH₃ : PhNH₂ : NaOH, температуры смешения и выдержки, время выдержки). В результате определены оптимальные условия проведения синтеза (мольное соотношение NH₃ : NH₂Cl : PhNH₂ : NaOH = 12 : 1 : 24 : 3, температура смешения и выдержки –5 и 25 °С соответственно, время выдержки

40 мин.), позволившие получать PhNHNH₂ с хорошими выходами (~70% в расчете на NH₂Cl или 35% на NCl₃).

В целях усовершенствования изучаемого процесса была предпринята попытка синтеза PhNHNH₂ непосредственно из NCl₃, NH₃, PhNH₂ и NaOH (без промежуточного выделения NH₂Cl). Однако она не привела к успеху. Оказалось, что взаимодействие раствора NCl₃ в CCl₄ с водно-органической смесью, содержащей PhNH₂, NH₃ и NaOH даже при достаточно низких (T < -5 °C) приводит к образованию не PhNHNH₂, а темно-фиолетового продукта, известного в литературе под названием анилиновый черный. Очевидной причиной этого является протекание в данных условиях реакции глубокого окисления PhNH₂.

Таким образом, нами разработан новый непрямой электрохимический метод получения PhNHNH₂, который можно описать общей схемой:



Подчеркнем, что остающийся после извлечения PhNHNH₂ водный раствор (после однократной экстракции Et₂O следов органики и нейтрализации добавленного NaOH раствором HCl) мы повторно использовали на стадии синтеза NCl₃ без уменьшения его выхода. Таким образом, предложенный метод получения PhNHNH₂ отличается от описанного выше (см. раздел 2.1) химического резким сокращением количества отходов за счет проведения рецикла отработанных растворов и является предпочтительным для «зеленой» химии.

В заключение этой части исследований отметим, что все рассмотренные в разделе 2.3 методы электросинтеза практически значимых соединений реализованы в условиях «парного» электролиза.

2.4. Выводы из II главы

1. Изучены закономерности электрохимического хлорирования алифатических аминов, сукцинимидов и арилсульфамидов в водном растворе NaCl. На основе полученных данных разработаны новые, эффективные, экологически привлекательные электрохимические методы получения важных прекурсоров в органическом синтезе: *N*-хлораминов, *N*-хлорсукцинимидов и натриевых солей *N*-хлораминов арилсульфокислот из соответствующих соединений в условиях «парного» электролиза.
2. Разработаны два способа получения алифатических *N*-хлораминов, обеспечивающих высокие выходы (75–95%) целевых продуктов. Первый включает диафрагменный электролиз водного раствора NaCl содержащего алкиламин и позволяет получать целевой продукт в виде водных растворов. Второй способ – электрохлорирование гидрохлоридов аминоканов в условиях бездиафрагменного электролиза в гетерофазной системе (водный раствор / CCl₄) обеспечивает получение растворов *N*-хлораминов в органическом растворителе.
3. Предложен непрямой двухстадийный метод электросинтеза NH₂Cl. На первой стадии бездиафрагменным электролизом NH₄Cl в гетерофазной системе водный раствор / CCl₄ получали раствор NCl₃ (выход по веществу 80%) в органическом растворителе. На второй стадии взаимодействием раствора NCl₃ с водным раствором NH₃ синтезировали NH₂Cl (выход ~ 50%) в виде водного раствора.
4. Разработаны электрохимические способы получения *N*-хлорсукцинимидов (выход 80% по веществу) и натриевых солей *N*-хлораминов арилсульфокислот (хлораминов Б, Т и ХБ, выход по веществу ≥ 97%) бездиафрагменным электролизом водного раствора NaCl содержащего сукцинимид или соответствующий арилсульфамид.
5. Опираясь на изученные нами закономерности электрохимического хлорирования аминов, впервые успешно осуществлена разработка новых

малоотходных методов получения соединений имеющих большое практическое значение: 1,2-диалкилдиазиридинов, тиокарбаматов, бензотиазолсульфенамидов, гидразина и фенилгидразина.

Глава 3. ЭЛЕКТРОКАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И АЗОГЕТАРЕНОВ НА NiO(OH) АНОДЕ

Обширное применение в различных отраслях человеческой деятельности находит ряд моно- и дикарбоновых кислот. Арилалкановые кислоты используют в синтезе лекарственных препаратов (например, *1H*-тетразол-1-илуксусная кислота используется в синтезе цефазолина – полусинтетического антибиотика, активного по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям [246]) и душистых веществ [247]. Пиразол-4-карбоновые кислоты применяют в качестве полупродуктов в синтезе лекарств для лечения болезни Паркинсона [248] и аутоиммунных болезней [249], антибактериальных средств [250] и фунгицидов [251–253]. Дикарбоновые кислоты (адипиновая и глутаровая кислоты) находят широкое применение в различных отраслях промышленности, например, в качестве промежуточных продуктов в синтезе полимерных материалов (наилон-6,6 и другие полиамиды, полиэфиры полиспиртов), пластификаторов [254, 255], гербицидов [256] и фармацевтических препаратов [257].

Ароматические азосоединения широко используют при получении органических красителей [258], в фармакологии (обладают сосудорасширяющей или цитостатической активностью [259]), в синтезе полимерных цеолитоподобных комплексов для катализа или ионного обмена [260] и в качестве энергоемких соединений [261].

Обычно используемые методы синтеза карбоновых кислот и азоаренов основаны на окислении спиртов и карбонильных соединений (получение карбоновых кислот) или ариламинов (получение азоаренов). Они часто требуют применения стехиометрических количеств токсичных реагентов, например, азотной кислоты и оксидов азота [254 С. 461–464; 255], соединений тяжелых металлов (Mn, Cr) [262, 263], *t*-BuOI [264], *N*-бромсукцинимиды и Br₂ [265]. Эти способы являются экологически малопривлекательными.

В то же время методы электрохимического синтеза позволяют преодолеть этот недостаток. В современной органической электрохимии особо важную роль играют процессы с участием окислителей-переносчиков (медиаторов), поскольку открывают возможность создания новых, более эффективных, по сравнению с традиционными способами, методов органического синтеза [266, 267]. Использование каталитических количеств медиатора, регенерируемого в условиях электролиза, обычно ведет к реализации процесса в мягких условиях, повышает его селективность и экологическую чистоту.

При разработке эффективных методов получения карбоновых кислот и азоаренов в качестве электрогенерируемого переносчика нами было изучено использование $\text{NiO}(\text{OH})$. Ниже представлено обобщение имеющейся в литературе информации по применению данного медиатора при окислении различных классов органических соединений.

3.1. Окисление органических соединений на $\text{NiO}(\text{OH})$ электроде (литературный обзор)

Ранее нами был опубликован подробный обзор [144], посвященный использованию редокс-медиатора $\text{NiO}(\text{OH})$ в процессах окисления органических соединений. В данной работе мы считаем целесообразным, лишь кратко изложить основные положения обзора, уделяя большее внимание работам, имеющим непосредственное отношение к теме диссертации.

Оксида-гидроксид трехвалентного никеля $[\text{NiO}(\text{OH})]$ получают реакцией NiSO_4 с водным щелочным раствором NaOCl и широко используют для химического окисления в органическом синтезе. В щелочной среде реагент эффективно окисляет, например, насыщенные алифатические спирты в карбоновые кислоты, бензиловый спирт в бензойную кислоту.

Однако при проведении таких реакций, из-за значительного молекулярного веса $\text{NiO}(\text{OH})$, реагент требуется в больших количествах (≥ 75 г $\text{NiO}(\text{OH})$ на 100 ммоль исходного спирта). Кроме того, вышеописанным методом получают

NiO(OH) в виде объемного осадка, хорошо адсорбирующего органический субстрат. Это обстоятельство затрудняет выделение продуктов реакции.

Данных недостатков химического окисления лишен электрохимический процесс, выполняемый в бездиафрагменной ячейке в водном растворе щелочи, с использованием NiO(OH) анода в качестве окислителя. Обычно этот электрод требует специального приготовления, хотя в ряде случаев достаточно просто использоване Ni анода в щелочной среде. Цель настоящего обзора обсудить ряд методических особенностей использования данного метода.

3.1.1. Окисление алифатических, ароматических и гетерароматических соединений, содержащих –OH, –CHO или –NH₂ группы

В литературе описано окисление первичных алифатических спиртов приводит к соответствующим карбоновым кислотам (выход*) 45–90%), причем увеличение температуры проведения электролиза ($> 60^{\circ}\text{C}$) дает возможность достичь высокой конверсии при окислении спиртов с шестью или более атомами углерода в цепи.

Изучено окисление MeOH, *n*-, *i*- и *t*-BuOH на NiO(OH) электроде в щелочной среде. Показано, что *t*-BuOH, в отличие от первичных и вторичных спиртов, в условиях эксперимента не окисляется. Окисление MeOH протекает с образованием соли муравьиной кислоты на первой стадии ($E_a = 0.36\text{--}0.44$ В отн. нас.к.э) и её последующего окисления до CO_3^{2-} на второй стадии ($E_a \geq 0.45$ В). При окислении *n*-BuOH ($E_a = 0.36\text{--}0.5$ В) образуется только соль масляной кислоты. В случае *i*-BuOH процесс протекает сложнее. При низких потенциалах ($E_a = 0.36\text{--}0.44$ В) основным продуктом является бутанон, который при более высоких потенциалах способен далее окисляться с образованием ацетата или смеси солей пропионовой и муравьиной кислот.

Первичные спирты бензильного типа или алкенолы окисляются на NiO(OH)

*) Приведены значения выхода целевых продуктов по веществу. Заметим также, что изображенные на схемах в качестве целевых продуктов кислоты в изучаемых щелочных растворах присутствуют в виде анионов, соответствующих этим кислотам.

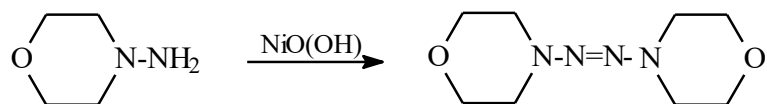
Описано окисление вицинальных диолов. По мнению Шеффера [268], адсорбция продукта, получающегося при окислении первой ОН-группы диола, благоприятствует окислению второй такой группы. В результате циклические 1,2-диола с высоким выходом (75–85%) превращаются в дикарбоновые кислоты по механизму, включающему вероятное образование α -гидроксикетона в качестве интермедиата.

[illegible]

Ароматические и алифатические альдегиды могут быть окислены в карбоновые кислоты (выход 30–80%), однако для эффективной реализации процесса в каждом случае необходим тщательный подбор условий. Например, для предотвращения альдольной конденсации, реакцию проводят в растворе K_2CO_3 (менее щелочном, чем $NaOH$).

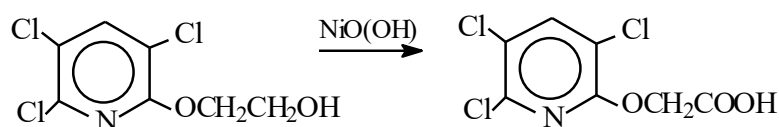
N-Аминоморфолин (1,1-дизамещенный гидразин) на NiO(OH) электроде быстро окисляется, образуя с высоким выходом (80%)

N,N'-бис-(морфолино)дiazен [268]:



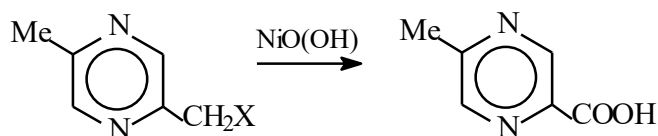
Диазиридины (циклические гидразины) в аналогичных условиях эффективно превращаются в диазирины. При этом выход целевых продуктов (65–80%) сопоставим с выходом, получаемым при использовании Ag_2O , являющегося лучшим химическим окислителем для проведения такого превращения.

Известны также процессы окисления ряда функциональнoзамещенных азотсодержащих гетероциклов. Это метод получения НОС– или НООС–замещенных аренов (гетераренов) электролизом соответствующих оксипроизводных на NiO(OH) электроде в водном растворе щелочи. Таким образом, 3,5,6-трихлор-2-(2-гидроксиэтокси)пиридин был превращен в 3,5,6-трихлор-2-пиридиноксиуксусную кислоту:



Другим примером может служить метод синтеза 2-метил-5-пиразинкарбоновой кислоты (выход 74–95%) при электроокислении производных 2,5-диметилпиразина в водном растворе NaOH (K_2CO_3):

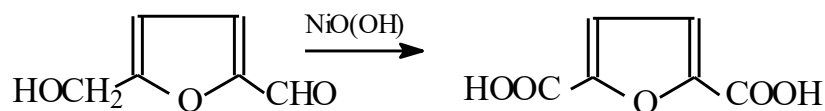
Схема 78



где $\text{X} = \text{OH}; \text{Cl}; \text{Br}; \text{OOCR}; \text{OSO}_2\text{R}; \text{R} - \text{C}_1\text{--C}_5$ алкиль ные радикалы

Отметим, однако, что Cl^- или Br^- -метилзамещенные 2,5-диметилпиразина способны в щелочной среде отщеплять анионы Cl^- или Br^- . Накопление этих ионов в реакционной смеси может приводить к коррозии и разрушению Ni анода. Поэтому использовать данные соединения в качестве исходных рекомендуются с определенной осторожностью.

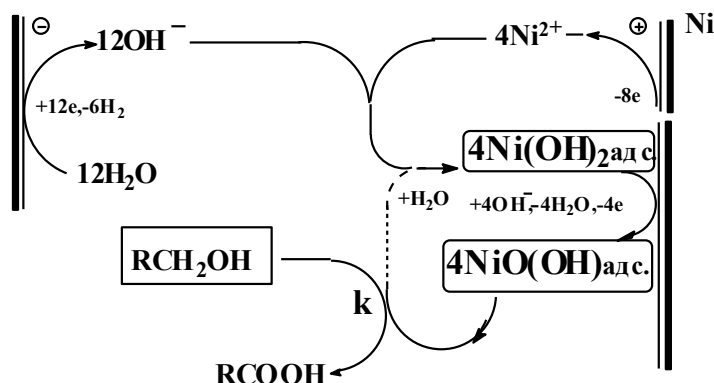
Известен ряд работ по окислению на $\text{NiO}(\text{OH})$ аноде спиртов бензильного типа, а также ароматических альдегидов до соответствующих арилкарбоновых кислот. Например, окислением 5-гидроксиметилфурфура получена 2,5-фурандикарбоновая кислота (выход 71%):



3.1.2. Методические особенности экспериментов с использованием $\text{NiO}(\text{OH})$ электродов

Электрохимическое окисление на $\text{NiO}(\text{OH})$ электроде обладает рядом особенностей, оказывающих влияние на реализацию данного процесса и выход целевых продуктов. Протекание такого процесса, на примере окисления спиртов, можно описать модельной схемой 79.

Схема 79

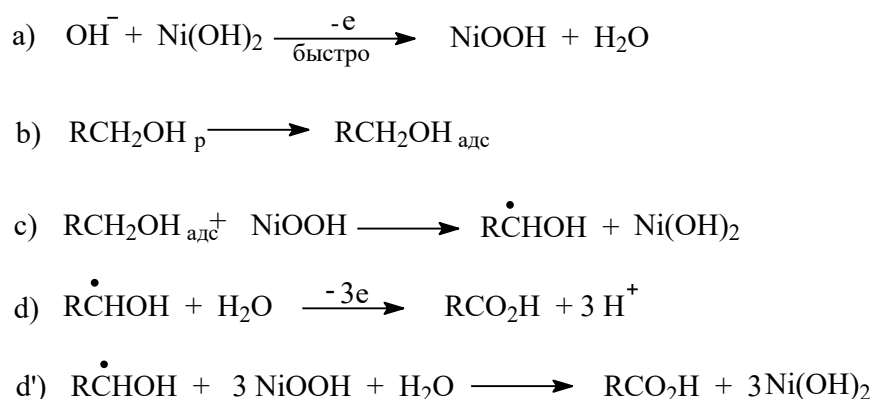


Механизм основан на данных, согласно которым поверхность Ni анода, помещенного в водный раствор щелочи, самопроизвольно покрывается $\text{Ni}(\text{OH})_2$, окисляющегося в процессе электролиза (при $E \geq 0.63\text{В}$ отн н.в.э.) до образования адсорбированного на аноде $\text{NiO}(\text{OH})$. Реакция $\text{NiO}(\text{OH})$ с органическим соединением приводит к целевому продукту с регенерацией молекулы $\text{Ni}(\text{OH})_2$. Поскольку окисление субстрата проходит на поверхности электрода, процесс, в общем, можно рассматривать как гетерогенный электрокатализ с постоянно регенерируемым катализатором. Известно, что в гетерогенном электрокатализе

значительную роль играет количество каталитических центров на поверхности катализатора. Это же следует из механизма (схема 79), согласно которому производительность процесса (при заданном токе I) определяется величиной k , характеризующей скорость регенерации катализатора и, в идеальном случае, поддерживающей количество таких центров $[\text{NiO}(\text{OH})]$ на поверхности анода в единицу времени. Благодаря этому при окислении первичных спиртов повышение температуры процесса (увеличение k) повышало его производительность.

Справедливость изложенного выше находится в соответствии с предложенным Шеффером [268] механизмом окисления спиртов на $\text{NiO}(\text{OH})$ электроде:

Схема 80



Из которого видно, что стадия с), где под действием $\text{NiO}(\text{OH})$ происходит отщепление водорода от адсорбированного спирта, является скоростью определяющей стадией процесса окисления (причем целевой продукт мог образовываться как в результате прямого – стадия d), так и непрямого – стадия d') окисления α -гидроксиметильного радикала, образующегося на стадии с).

Анализ литературных данных дает возможность сделать вывод, что эффективное протекание процессов окисления в водном растворе щелочи на $\text{NiO}(\text{OH})$ электроде определяется величиной k . В тех случаях, когда k велика, процесс эффективно протекает уже просто при использовании Ni анода, в других – требуются добавки в электролит небольших количеств солей Ni и в третьих – необходима специальная обработка (активация) Ni анода. В двух последних случаях величина k невысока и, производительность процесса можно поднять уже

не за счет быстрой регенерации $\text{NiO}(\text{OH})$, а путем специальной обработки электрода, приводящей к механическому увеличению количества каталитических центров на поверхности анода и, в результате, к увеличению полезной токовой нагрузки.

Например, окисление первичных аминов эффективно протекает на Ni аноде без его активации. В то же время при электроокислении на Ni аноде $i\text{-BuOH}$ выход изомасляной кислоты невелик ($\sim 12\%$). Лишь применение оксидно-никелевого анода (получен с использованием пористого Ni на основе методики приготовления анодов для Ni-Cd аккумуляторов) позволило увеличить выход изомасляной кислоты до 72% . В обоих случаях процесс протекал, за счет химического взаимодействия $i\text{-BuOH}$ с электрохимически генерированным $\text{NiO}(\text{OH})$, однако в первом случае невысокая скорость такого взаимодействия и, в результате, малоэффективная регенерация $\text{NiO}(\text{OH})$ приводили к тому, что основной реакцией, протекавшей на Ni аноде становилось окисление анионов OH^- .

Выход изомасляной кислоты при окислении $i\text{-BuOH}$ удалось повысить до 90% в случае использования специально приготовленного графитового электрода. Данный электрод подвергали последовательно пропитке растворами $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$, NaOH , активировали по методике принятой для приготовления анодов для химических источников тока и проводили электролиз, предварительно добавляя в электролит (5% раствор NaOH) от 2 до $20 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ NiSO_4 . При этом высокого выхода целевого продукта в приведенных условиях удалось достичь за счет снижения вклада побочного процесса (выделения кислорода).

Показано, что использование специально приготовленных оксидно-никелевых анодов (аналогичных используемым в Ni-Cd аккумуляторах) оказалось эффективным и при получении натриевой соли диацетон-2-кетогулоновой кислоты окислением диацетон- L -сорбозы.

Описана удобная методика активации Ni анода, используемая в ряде работ представленных в настоящем обзоре. Она заключается в том, что водный раствор содержащий 0.1 N NiSO_4 , 0.1 N NaOAc и 0.005 N NaOH подвергают электролизу ($j_a = 1 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$) с периодическим изменением поляризации электродов. Это дает

возможность получать на поверхности анода многослойное, содержащее $\text{NiO}(\text{OH})$ покрытие. Данный метод может быть использован также для нанесения $\text{NiO}(\text{OH})$ покрытия на поверхность стальных, Cu , графитовых, Ti электродов. Приготовленный таким путем анод NiOOH применяют для окисления органического субстрата в условиях бездиафрагменного электролиза водного щелочного раствора.

Следует отметить, что важным условием эффективного окисления на NiOOH электроде органических веществ с подходящей функциональной группой является их высокая адсорбируемость на поверхности NiOOH анода [268]. Заметим, что речь, очевидно, идет о специфической адсорбции или же хемосорбции на поверхности $\text{NiO}(\text{OH})$, как окислителя-катализатора, хотя это в обзоре [268] специально не оговаривается. Например, понижение выхода целевых продуктов при увеличении длины углеродной цепи исходного спирта авторы [268] объясняют изменением условий адсорбции, что в результате приводит к снижению скорости окисления.

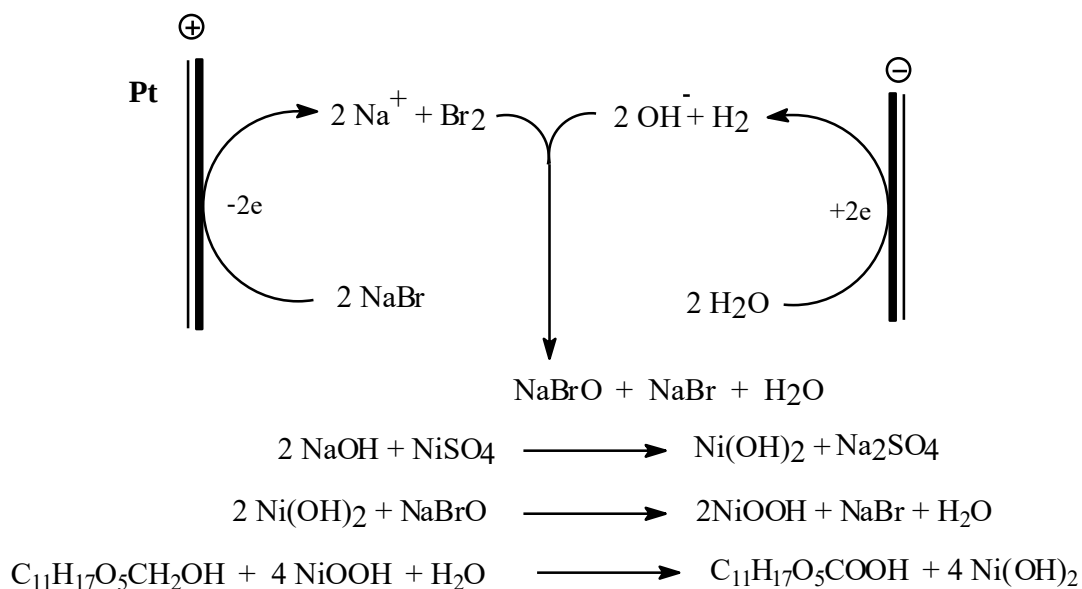
Неплохих результатов в подобных случаях, можно достичь, за счет перевода процесса окисления в объем раствора [144]. При этом увеличение эффективности процесса вероятно связано с тем, что условия для специфической адсорбции окисляемого субстрата в объеме $\text{NiO}(\text{OH})$ катализатора лучше, чем на поверхности покрытого катализатором анода.

Впервые данный прием был применен при окислении диацетон-*L*-сорбозы в диацетон-2-кето-*L*-гулоновую кислоту электрохимически генерированным $\text{NiO}(\text{OH})$, образующимся в реакционной смеси в виде суспензии. Механизм процесса можно описать схемой 81. Электролиз выполняли с использованием Pt анода в бездиафрагменной ячейке. В качестве электролита применяли слабощелочной раствор NaBr , содержавший исходный субстрат и небольшое количество NiSO_4 ($C = 0.05 \text{ M}$).

При этом в результате электрохимического процесса, генерировался NaOBr реакция которого с образующимся в щелочной среде в виде суспензии $\text{Ni}(\text{OH})_2$ приводит к, также суспендированному в растворе $\text{NiO}(\text{OH})$. Представленные на

схеме 81 реакции, в том числе процесс окисления, реализуются в объеме раствора и приводят к целевому продукту с регенерацией NaBr, Ni(OH)₂ и H₂O. Такой процесс, (в отличие от рассмотренного выше случая, где NiO(OH) образовывался на поверхности электрода) можно представить как гомогенный электрокатализ, где NaBr играет роль медиатора.

Схема 81



Известно, что окисление спиртов до соответствующих кислот протекает через стадию промежуточного образования альдегидов. В то же время, иногда именно альдегид, а не кислота является необходимым целевым продуктом. В этих случаях нужный результат, может быть, достигнут при выполнении электролиза в гетерофазной среде (водный раствор / несмешивающийся с водой органический растворитель). Данный принцип реализован на примере спиртов бензильного типа, которые были селективно превращены в альдегиды. При этом, образующийся в качестве промежуточного продукта, альдегид экстрагируется в органический слой, что предохраняет его от дальнейшего окисления.

В литературе имеется ряд работ посвященных масштабированию процессов окисления первичных алканолов на NiOOH электроде. Разработан метод синтеза карбоновых кислот в укрупненном масштабе окислением алифатических спиртов на NiOOH электроде в водном растворе щелочи в электролизере непрерывного действия с токовой нагрузкой 20 А. Отработанный на этом электролизере процесс

окисления *n*-PrOH в пропионовую кислоту в оптимальных условиях привел к образованию 20-30% раствора соли кислоты с выходом 98 и 90% по веществу и по току, соответственно.

Другая возможность повышения эффективности процесса связана с использованием электролизера типа «Swiss roll», представляющего собой намотанные в виде рулета сетчатые Ni анод и стальной катод, разделенные пропиленовым сетчатым сепаратором и помещенные в сосуд с водным раствором щелочи. Описано использование электролизера такого типа для окисления углеводов. Аппарат был рассчитан на циркуляцию 500 мл электролита и позволял осуществлять конверсию заметных количеств (13 г) исходных субстратов. Электролизер обладает рядом достоинств: а) большая площадь электрода позволяет вести электролиз при высоких значениях рабочего тока; б) малое расстояние (0.3 мм) между электродами, высокая электропроводность раствора и большая площадь электрода дают возможность проводить процесс при низком (1.5–2.1 В) напряжении на ячейке.

В ряде случаев окисляемое вещество плохо растворимо в водных растворах, применение же смесей вода / органический растворитель не всегда приводит к повышению выхода целевого продукта. В таком случае оказалось эффективным выполнять электролиз в условиях циркуляции электролита через ячейку, причем в контур циркуляции встроен картридж, содержащий твердый исходный субстрат. Это дает возможность в процессе электролиза поддерживать исходную концентрацию окисляемого вещества в реакционной смеси за счет её постоянной подпитки.

Анализируя данные по использованию NiO(OH) электрода в органическом синтезе, отметим, что, несмотря на достаточно большой объем информации, имеющийся в литературе, отдельные вопросы, связанные с электросинтезом имеющих большую практическую значимость кислот и азосоединений, остались не освещены. В частности не было исследовано электроокисление: циклических кетонов до дикарбоновых кислот, алкилароматических спиртов, содержащих две и более метиленовых группы в боковой цепи, до

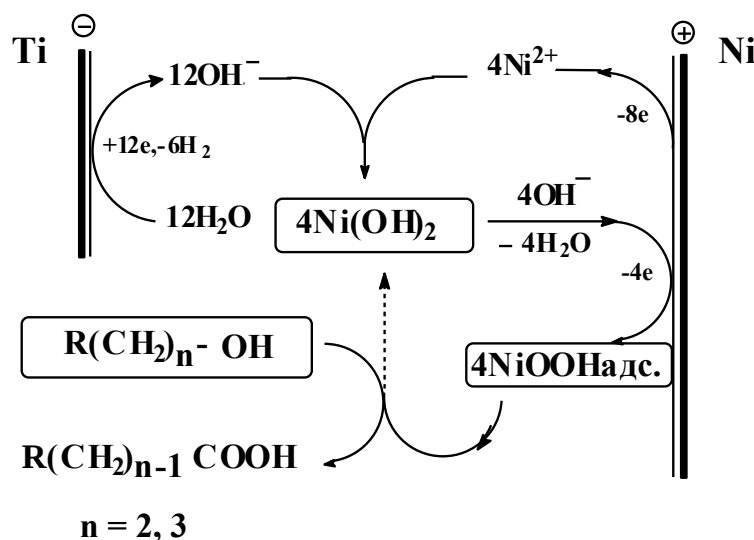
соответствующих арилуксусных кислот, 4-формилпиразолов до пиразол-4-карбоновых кислот*), ароматических аминов до соответствующих азопроизводных.

Выяснению закономерностей протекания этих процессов, с целью разработки удобных, эффективных, экологичных способов синтеза вышеуказанных кислот и азоаренов, и посвящена следующая часть работы.

3.2. Разработка эффективных, экологически привлекательных методов синтеза карбоновых кислот и азогетероаренов с использованием NiO(OH) анода в условиях «парного» электролиза (обсуждение результатов)

Нами изучено электрокаталитическое окисление арилалканолов, циклических кетонов, формилпиразолов и аминогетаренов до карбоновых кислот или азогетаренов соответственно, на NiO(OH) электроде в водном растворе NaOH в условиях бездиафрагменного электролиза. Протекающие при этом процессы, на примере окисления спиртов, представлены схемой 82.

Схема 82



Из рассмотрения схемы видно, что синтез продуктов протекает в условиях «парного» электролиза, поскольку на обоих электродах образуются полезные

*) Заметим, что изображенные ниже на схемах в качестве целевых продуктов кислоты в изучаемых щелочных растворах присутствуют в виде анионов, соответствующих этим кислотам.

продукты. На аноде генерируются катионы Ni^{2+} и происходит окисление $\text{Ni}(\text{OH})_2$ до $\text{NiO}(\text{OH})$, а на катоде образуется необходимая для реализации процесса щелочь.

3.2.1. Электросинтез (гет)арил(окси)алкановых кислот окислением (окси)алкилароматических спиртов [269–271]

Интерес к поиску удобных методов синтеза (гет)арил(окси)алкановых кислот вызван их обширным применением в качестве полупродуктов при получении лекарственных препаратов и душистых веществ. Однако способ синтеза этих соединений химическим окислением доступных арилзамещенных спиртов часто не приводит к нужным результатам из-за легкости «отторгания» алифатического фрагмента [272] при окислении соответствующих спиртов и образовании больших количеств арилкарбоновых кислот.

В литературе описано (см. раздел 3.1) успешное окисление различного рода спиртов до соответствующих кислот на Ni аноде в водном растворе щелочи. При протекании такого процесса на поверхности анода генерируется $\text{NiO}(\text{OH})$ – эффективный и саморегенерирующийся в ходе электролиза окислитель. Можно было полагать, что такой метод удастся применить и для получения арилукусных и арилпропионовых кислот. В то же время, имеющаяся в литературе информация по синтезу фенилукусной кислоты электрохимическим окислением (ЭО) 2-фенилэтанола на $\text{NiO}(\text{OH})$ аноде оказалась неоднозначной. Согласно данным работы [273] при ЭО этого спирта на $\text{NiO}(\text{OH})$ аноде с высоким выходом (66%) была получена фенилукусная кислота. Однако в работе [268] отмечалось, что эта кислота в щелочном растворе на данном аноде легко окисляется до бензойной кислоты (выход 80%). Это стимулировало нас специально исследовать ЭО на $\text{NiO}(\text{OH})$ аноде алкилароматических спиртов, содержащих две или более CH_2 – группы в боковой цепи [269].

В качестве первоначального объекта исследований нами был выбран хорошо растворимый в водном растворе NaOH 2-фенилэтанол (**66**). Уже в первых

экспериментах по его ЭО в продуктах электролиза был обнаружено присутствие фенилуксусной кислоты (**67**). Однако выход кислоты **67** (18% на исходный спирт), также как и степень конверсии исходного спирта (31%) оказались невелики. Одновременно в процессе окисления наблюдалось образование существенных количеств бензойной кислоты (**68**) (выход 11%). Основные стадии протекающего процесса представлены на схеме 82.

При изучении влияния различных факторов на протекание данного процесса показано, что увеличение температуры (от 20 до 50 °C) заметно активизирует его, повышая степень конверсии спирта **66** до 64%, а выходы кислот **67** и **68** до 34 и 19% соответственно. Выход кислоты **67** уменьшается (на 7%), а выход кислоты **68** увеличивается (на 3%) при увеличении концентрации NaOH от 1 до 1.5 М. Уменьшение концентрации щелочи до 0.1 М снижает, как степень конверсии спирта **66** (на 5%), так и выходы кислот **67** (на 9%) и **68** (на 3%). Зависимость выхода кислоты **67** в данном процессе от анодной плотности тока (3–16 мА·см⁻²) проходит через максимум, достигая 34% при $j_a = 6$ мА·см⁻². Конверсия исходного субстрата при этом достигает 64%. Уменьшение или увеличение плотности тока приводит к снижению выхода целевого продукта (на 4–6%) и некоторому повышению (на 1–5%) выхода кислоты **68**.

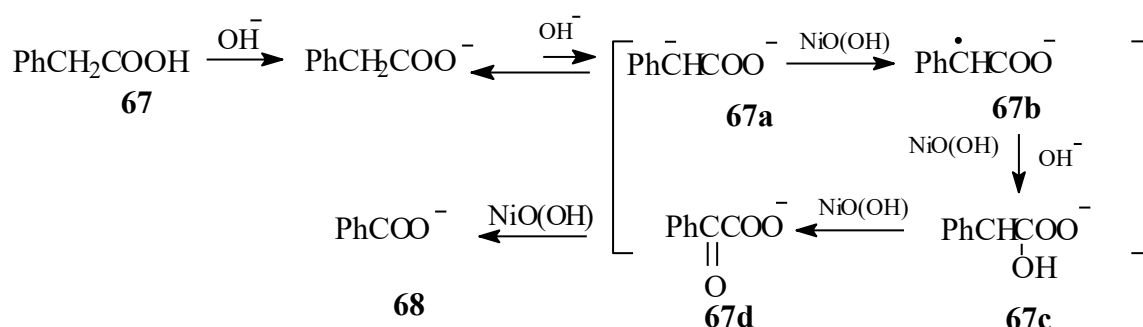
Предпринятая нами попытка увеличения выхода кислоты **67** за счет роста степени конверсии спирта **66** при двукратном повышении количества пропущенного электричества оказалась безуспешной. Хотя конверсия исходного спирта при этом достигла 100%, выход целевого продукта возрос лишь на 4%. В то же время выход кислоты **68** напротив, увеличился более чем в два раза и составил 49%. Заметим, что в целом выход кислоты **68**, как правило, очень высок и соотношение кислот **67** : **68** в продуктах электролиза, в зависимости от условий эксперимента, составляло от 1 : 0.6 до 1 : 1.1. Наличие кислоты **68** в продуктах реакции, по-видимому, вызвано дальнейшим окислением аниона кислоты **67** как первоначального продукта электролиза. Например, этим можно объяснить результаты описанного выше эксперимента, при котором повышение количества пропущенного электричества привело к возрастанию выхода кислоты **68**.

По нашему мнению, образование в реакционной смеси бензойной кислоты **68** связано с окислением аниона фенилуксусной кислоты **67** в соответствии с представленным на схеме 83 механизмом процесса.

Он основан на предположении, что в щелочной среде присутствует дианион **67a**, легко окисляющийся до соответствующего радикала **67b**, дальнейшее превращение которого включает стадии его окисления и гидроксирования приводящие (через промежуточное образование спирта **67c**) к образованию аниона фенилглиоксиловой кислоты **67d**. Окислительное C-C расщепление аниона **67d** приводит к аниону кислоты **68** в качестве конечного продукта.

Аналогичный механизм предложен в работе [274], посвященной окислению изомасляной кислоты в уксусную кислоту. Данный механизм тоже включал отрыв протона от α -углеродного атома, активированного карбонильной группой с последующими стадиями окисления и присоединения OH^- иона.

Схема 83



Вполне очевидно, что представленный на схеме 83 механизм процесса зависит от легкости реализации стадии **67**→**67a**, что в свою очередь определяется акцепторными свойствами арена. Были изучены закономерности окисления серии алкилароматических спиртов, общей формулы $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, отличающихся донорно-акцепторными свойствами R ($\text{R} = \text{Ph}, \text{MesC}_6\text{H}_2, \text{PhO}, \text{PhCH}_2, \text{PyN}$). Результаты исследований представлены в таблице 17.

Окисление мало растворимого в водной среде 2,4,6-триметилфенилэтанола (**69**), заместители которого снижают акцепторные свойства ядра (как следствие, протонодонорные свойства метиленового звена), и спирта **66** (для сопоставления) выполняли в 0.3 М растворе KOH в 50%-ном водном *t*-BuOH. Показано, что в

первом случае (см. опыт 2 табл. 17) образуется в пять раз меньше соответствующей бензойной кислоты (**71**), чем при окислении спирта **66** (см. опыт 1 табл. 17).

Таблица 17.

Зависимость выхода (гет)арил(окси)алкановых (ААК) и бензойных (БК) кислот от природы алкилароматических спиртов ($C = 0,05 \text{ M}$) при их анодном окислении в $0,3 \text{ M}$ растворе КОН в 50%-ном водном $t\text{-BuOH}$ (Ni анод, $j_a = 2.4 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $Q_t = 4 F \cdot (\text{моль исходного спирта})^{-1}$, $T = 50 \text{ }^\circ\text{C}$).

N оп	Исходный спирт	Q/Q _t	Конверсия спирта, %	Кислота	Выход кислоты ^a , %		Мольное соотно- шение ААК/БК
					I	II	
1	66	1	55	67	29	53	1 : 0.5
				68	14	25	
2	69	1	16.	70	10	61	1 : 0.1
				71	1	9	
3	72	1	58	73	54	93	
4	74	1	45	75	26	75	1 : 0.1
				67	1	2	1 : 3.3
				68	3	8	
5	74	2	99	75	92	94	1 : 0.03
				68	3	3	
6 ^b	77	1	76	78	12	15	1 : 5.2
				79	60	79	

^a) I на исходный спирт; II на прореагировавший спирт.

^b) электролиз проводили в 1 M водном растворе NaOH, $j_a = 6 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$

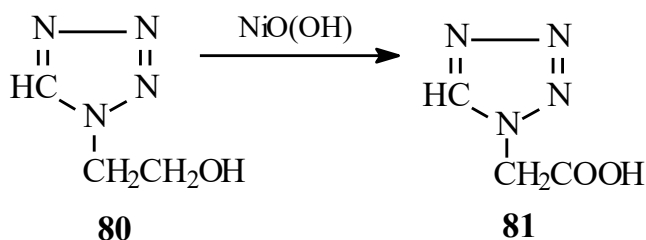
Еще более значительными донорными свойствами обладает феноксильный заместитель ($R = \text{PhO}$) 2-феноксиэтанола (**72**), поэтому (в отличие от спирта **66**) протекает практически количественное образование феноксиуксусной кислоты (кислота **73**, выход на прореагировавший спирт 93%, см опыт 3 табл. 17) не способной к дальнейшему окислению (см. схему 83) благодаря низкой кислотности метиленового звена. В полном соответствии с рассматриваемой

точкой зрения находятся данные по окислению спирта **66** (опыт 1 табл. 17) и 3-фенилпропан-1-ола (спирт **74**, R = PhCH₂), бензильный заместитель которого (в отличие от фенильного) практически не обладает акцепторными свойствами. Поэтому выход 3-фенилпропионовой кислоты (**75**) на прореагировавший спирт достигал 75%, а выход продуктов её дальнейшего окисления кислот **67** и **68** (с «отгоранием» одного и, соответственно, двух атомов углерода) не превышал 2 и 8% соответственно (опыт 4 табл. 17). При повышении количества пропущенного электричества в два раза (опыт 5 табл. 17) конверсия спирта **74** увеличилась с 45 до 99%, выход кислоты **75** стал близок к количественному (92%), а выход кислоты **68** не превышал 3%.

В качестве субстрата с заместителем, обладающим более высокими акцепторными свойствами, чем фенил, нами был выбран 2-(2-гидроксиэтил)-пиридин (спирт **77**, R = Py). При окислении данного спирта (опыт 6 табл. 17) выход пиридин-2-уксусной кислоты (**78**) оказался невысок (15% на прореагировавший спирт), а главным продуктом реакции стала пиридин-2-карбоновая кислота (кислота **79**, выход 78%). В соответствии с изложенным выше, более высокие акцепторные свойства пиридина, как заместителя, благоприятствуют образованию «дианиона» (схема 83) и, соответственно, процессу дальнейшего окисления кислоты **78**.

Далее нами изучено [267] ЭО 1-(2-гидроксиэтил)тетразола (**80**) до 1-тетразолилуксусной кислоты (**81**) в водном растворе щелочи на NiO(OH) аноде, схема 84:

Схема 84



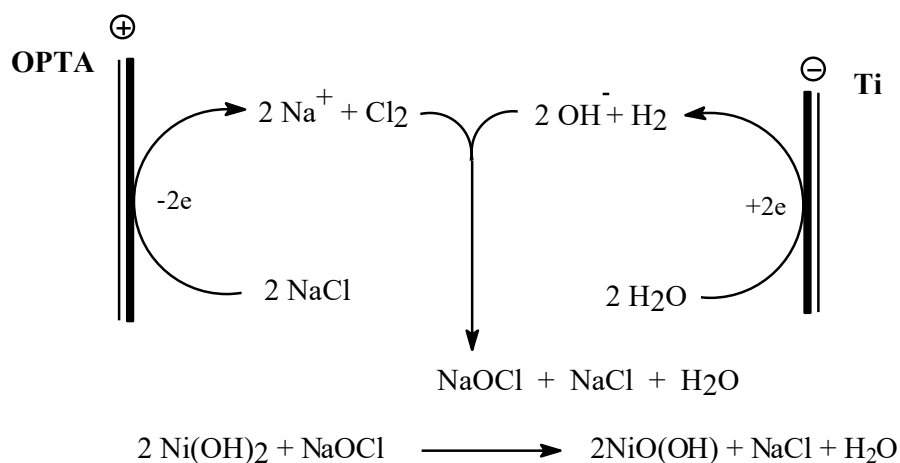
Процесс был оптимизирован и найдены условия (концентрации спирта **80** и NaOH равны 0.5–0.75 и 1 М соответственно, анодная плотность тока $j_a = 16$

мА·см⁻², Q_T = 4 F · (моль исходного спирта)⁻¹, T = 25 °C), дающие возможность получения кислоты **81** с высокими выходами (≥ 87% на загруженный спирт).

Однако, получаемый по методике [262] исходный спирт часто содержит примесь аниона Cl^- , присутствие которого, в зависимости от чистоты исходного образца, вызывает интенсивную коррозию Ni анода во время электролиза.

Для избежания этого изучена возможность проведения окисления спирта **80**, с использованием $\text{NiO}(\text{OH})$, не на электроде, а в объеме раствора. При этом окислитель получали ЭО суспензии $\text{Ni}(\text{OH})_2$ в водном растворе NaCl (анод ОРТА, катод Ti). Процессы, протекающие при электрогенерировании $\text{NiO}(\text{OH})$, можно представить схемой 85.

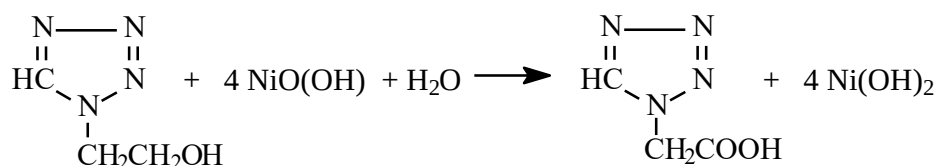
Схема 85



Нами найдены оптимальные условия электрохимического получения этого окислителя ($C_{\text{NaCl}} = 1\text{--}2 \text{ М}$, загрузка Ni(OH)_2 $0.4\text{--}2 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$ раствора, анодная плотность тока $j_a = 150\text{--}200 \text{ мА} \cdot \text{см}^{-2}$, $Q_t = 1 \text{ Ф} \cdot \text{моль}^{-1}$ исходного Ni(OH)_2 , $T = 25^\circ\text{C}$), обеспечивающие высокий выход NiO(OH) ($> 90\%$).

Окисление спирта **80** суспензией NiO(OH) выполняли в две стадии. На первой стадии проводили электрохимическое получение NiO(OH), на второй к полученной суспензии окислителя в водном растворе добавляли необходимое количество спирта, NaOH и проводили окисление спирта согласно схеме 86. Найдены оптимальные условия проведения реакции (концентрации спирта **80** 0.22–0.5 М, загрузки NiO(OH) 0.88–2.0 моль·л⁻¹, T = 30 °С, время выдержки реакционной смеси 5 ч), обеспечивающие выход кислоты **81** 87%.

Схема 86



Обобщая результаты, изложенные выше, отметим, что нами разработаны два варианта непрямого электросинтеза 1-тетразолилуксусной кислоты окислением спирта **80**, дающие возможность получать целевой продукт с высоким выходом по веществу ($\geq 85\%$).

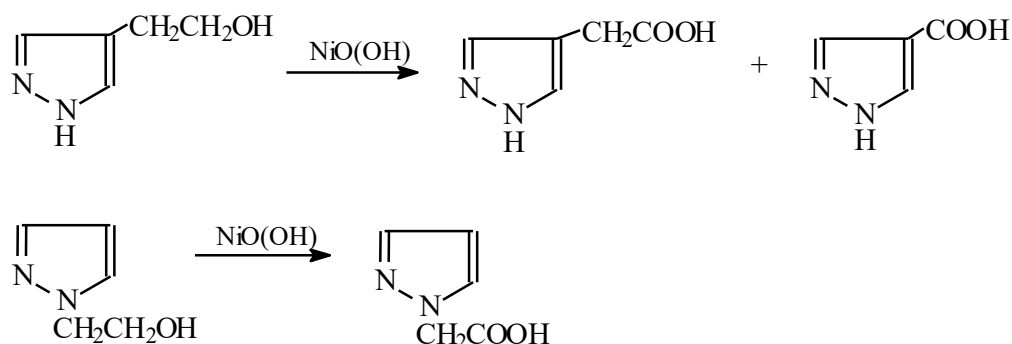
Заметим, что полученные данные о высоком выходе 1-тетразолилуксусной кислоты при ЭО 1-(2-гидроксиэтил)тетразола находятся в формальном противоречии с приведенными выше закономерностями о влиянии природы арильного заместителя в молекуле исходного спирта на процесс его окисления. По сравнению с 2-(2-гидроксиэтил)пиридином можно было ожидать более низкого выхода целевого продукта, поскольку тетразол, как заместитель проявляет более акцепторные свойства чем пиридин. Выявленное отклонение, вероятно, можно объяснить тем, что в 1-(2-гидроксиэтил)тетразоле гидроксиэтильная группа непосредственно связана с атомом азота, а не с углеродом, как в рассмотренных выше случаях. Наличие же на азоте свободной электронной пары снижает кислотные свойства соседнего метиленового звена. В результате дальнейшее окисление 1-тетразолилуксусной кислоты затрудняется.

Выдвинутое предположение было подтверждено данными полученными при ЭО в указанных выше условиях на NiO(OH) электроде 4-(2-гидроксиэтил)пиразола (гидроксиэтильная группа связана с атомом углерода) и 1-(2-гидроксиэтил)пиразола (гидроксиэтильная группа связана с атомом азота) до соответствующих пиразолкарбоновых кислот [271]. Протекающие при этом процессы можно представить схемой 87.

Показано, что ЭО 4-(2-гидроксиэтил)пиразола приводит к смеси пиразол-4-уксусной (выход $\sim 7\%$ на загруженный спирт) и пиразол-4-карбоновой кислот (выход $\sim 23\%$) при конверсии исходного спирта 40%. При окислении в тех же

условиях 1-(2-гидроксиэтил)пиразола зафиксировано лишь образование пиразол-1-уксусной кислоты (выход ~ 80% при практически полной конверсии спирта).

Схема 87



В заключение этой части исследования отметим, что окисление алкилароматических спиртов с использованием NiO(OH) анода дает возможность синтезировать целевые продукты со значительно лучшими результатами, чем использование химических окислителей типа KMnO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$. Например, при окислении 1-(2-гидроксиэтил)тетразола KMnO_4 выход 1-тетразолилуксусной кислоты составляет лишь 37% на загруженный спирт [262]. Нами показано, что эффективность электрохимического процесса возрастает с увеличением донорных свойств арильного заместителя.

3.2.2. Электрохимическое получение карбоновых кислот из карбонильных соединений

3.2.2.1. Окисление циклогексанола и циклогексанона до адипиновой кислоты [275]

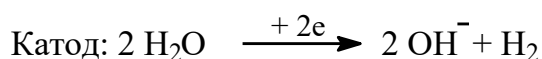
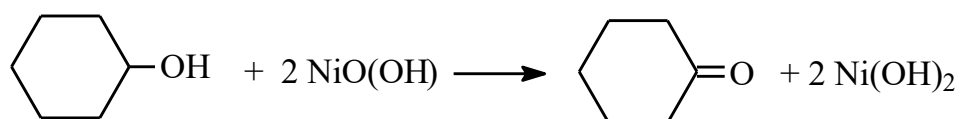
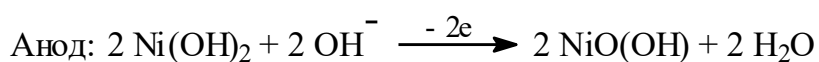
В развитие работ по электросинтезу алкилароматических кислот было выполнено исследование посвященное получению адипиновой кислоты (**АК**). Данная кислота является наиболее важной алифатической дикислотой (мировое производство > 3 млн. тонн в год) и находит обширное применение в различных отраслях промышленности (основной мономер в производстве нейлона-6,6, для получения полиуретанов, полиэфигов, низкотемпературных синтетических смазок, пластификаторов, адипонитрила и т.д.) [255, 276]. Традиционный

промышленный процесс получения **АК** использует окисление циклогексанола (**ЦГЛ**) или / и циклогексанона (**ЦГН**) HNO_3 . Главным недостатком этого способа является образование больших количеств N_2O – не утилизируемого отхода, способствующего парниковому эффекту, вызывающему истощение озонового слоя и кислотные дожди [255, 276]. Наше внимание привлекла возможность синтеза данного продукта ЭО **ЦГЛ** в водном растворе NaOH в условиях бездиафрагменного электролиза ($\text{NiO}(\text{OH})$ анод, Ti катод). Процесс протекает через промежуточное образование **ЦГН**. Заметим, что сам факт получения **ЦГН** при окислении **ЦГЛ** на $\text{NiO}(\text{OH})$ электроде был ранее описан [277], однако данные о закономерностях протекания этого процесса в литературе отсутствовали. Возможность же получения **АК** ЭО **ЦГЛ** не была изучена. Одна из ожидаемых здесь проблем заключалась в том, что окисление вторичной гидроксигруппы протекает через промежуточное образование трудно окисляемого и склонного к самоконденсации кетона.

С учетом данных обстоятельств, исследование было выполнено в два этапа. На первом из них исследованы факторы, влияющие на эффективность окисления **ЦГЛ** на $\text{NiO}(\text{OH})$ электроде до **ЦГН**, на втором – возможность окисления **ЦГН** до **АК** и закономерности этого процесса. При этом мы предполагали, что успешное выполнение этих этапов даст возможность провести превращение **ЦГЛ** в **АК** в одну стадию.

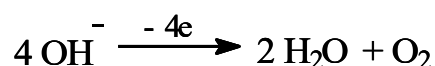
Вероятный механизм окисления **ЦГЛ** до **ЦГН** на $\text{NiO}(\text{OH})$ аноде в водном растворе щелочи можно представить схемой 88:

Схема 88



При изучении закономерностей протекания данного процесса ($Q_T = 2 F$ моль⁻¹ исходного ЦГЛ) было установлено, что выход ЦГН незначительно зависит от начальной концентрации*) спирта (от 0.1 до 0.3 М), достигая максимального значения (76 % на загруженный ЦГЛ) при $C_{\text{ЦГЛ}} = 0.15$ М.

Зависимость выхода ЦГН от изменения анодной плотности тока (j_a) проходит через максимум, достигая 76% при $j_a = 6$ мА·см⁻². Вероятно, с увеличением j возрастает доля протекающего на аноде побочного процесса:



Повышение концентрации щелочи (с 0.3 до 1 М) также увеличивает выход ЦГН (с 50 до 76%), тем не менее, при её более высокой концентрации ($C_{\text{NaOH}} = 1.2$ М) выход кетона уменьшается ~ на 10%. Изменение температуры (с 10 до 30 °С) практически не влияет на выход ЦГН, в то же время при 50 °С в продуктах реакции обнаруживается образование АК (11% на загруженный ЦГЛ).

Таким образом, увеличение температуры, очевидно, благоприятствует окислению уже самого ЦГН. Об этом свидетельствует также факт, что образование кислоты сопровождается резким снижением выхода ЦГН (более чем в 2 раза). В результате проведенных исследований, были найдены оптимальные условия (концентрации ЦГЛ и NaOH 0.15 и 1.0 М соответственно, $T = 10\text{--}30$ °С, $j_a = 6$ мА·см⁻², $Q = 2 F \cdot \text{моль}^{-1}$ ЦГЛ), позволяющие получать ЦГН с хорошим выходом (76%).

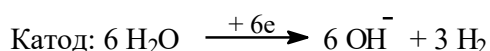
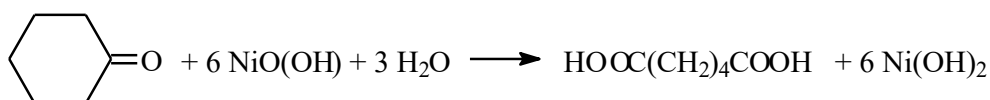
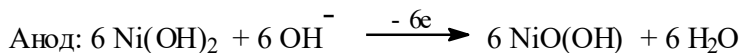
Следующий этап был связан с изучением возможности ЭО ЦГН на NiO(OH) аноде до АК. Предполагаемые при этом превращения в общем, виде можно представить схемой 89.

Уже в начале исследований было показано, что ЭО ЦГН ($Q_T = 6 F \cdot \text{моль}^{-1}$ ЦГН, $T = 30$ °С) приводит к образованию АК. Однако выход целевого продукта на прореагировавший кетон и конверсия исходного кетона были невысоки (34 и 57% соответственно). Показано, что зависимость выхода АК от концентрации NaOH (0.3–1.2 М) проходит через максимум при $C_{\text{NaOH}} = 1.0$ М. Оптимальное

*) Растворимость ЦГЛ зависит от концентрации щелочи, однако в течение электролиза весь загруженный спирт полностью растворялся.

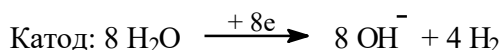
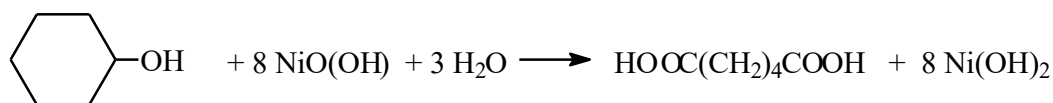
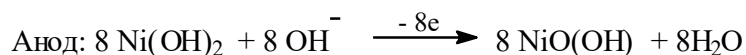
значение j_a при окислении кетона, как и при окислении спирта составляло 6 $\text{мА}\cdot\text{см}^{-2}$. Тем не менее, хотя конверсия **ЦГН** при этом достигала 80%, лишь 41% прореагировавшего кетона превращается в кислоту.

Схема 89



В результате дальнейшей оптимизации было установлено, что образованию **АК** способствует уменьшение температуры и повышение концентрации **ЦГН**. Так выход кислоты на прореагировавший **ЦГН** при 10 °С возрос до 45%, а при увеличении концентрации кетона (с 0.15 до 0.30 М) увеличился на 12%. Однако, несмотря на неплохой выход **АК** (45%), конверсия **ЦГН** оставалась достаточно низкой (~ 28%). Этот недостаток был частично устранен за счет увеличения количества пропущенного электричества (Q). Так, при четырехкратном (по сравнению с теоретическим количеством) увеличении Q , конверсия кетона возросла до 70%, одновременно выход **АК** увеличился до 52%. В результате найдены оптимальные условия (концентрации **ЦГН** и NaOH 0.15–0.30 и 1.0 М соответственно, $T = 10$ °С, $j_a = 6$ $\text{мА}\cdot\text{см}^{-2}$, $Q = 24 F$ моль^{-1} **ЦГН**), обеспечивающие неплохой выход **АК** ($\geq 52\%$ на прореагировавший кетон или 37% на загруженный кетон) выход **АК**. Интересно отметить, что при ЭО **ЦГН** в условиях эксперимента наряду с **АК** в небольших количествах образуются глутаровая (выход по веществу 9% на загруженный кетон) и янтарная (выход по веществу 4%) кислоты.

В целом рассмотренные выше результаты послужили хорошей предпосылкой для создания одностадийного превращения **ЦГЛ** в **АК**, минуя стадию промежуточного выделения **ЦГН**. Ожидаемые при этом реакции в общем, виде можно представить схемой 90.



В результате проведенных исследований данного процесса было установлено, что выход кислоты при электролизе ($C_{\text{NaOH}} = 1 \text{ M}$, $j_a = 6 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $Q_t = 8 \text{ F моль}^{-1}$ ЦГЛ, $T = 10 \text{ }^\circ\text{C}$) растет с увеличением концентрации ЦГЛ (с 0.1 до 0.2 М), однако при пропускании теоретически необходимого количества электричества остается невысоким (21% на исходный ЦГЛ). Кроме того, в реакционной смеси после электролиза содержится значительное количество ЦГН (выход по веществу 64%). В то же время при повышении количества пропущенного электричества (от теоретического до $Q = 4 Q_t$) конверсия кетона увеличилась, в результате выход АК значительно возрос и составил уже 47% (на исходный ЦГЛ).

Заметим, что при электролизе ЦГЛ (как и при ЭО ЦГН, см. выше) наряду с АК в небольших количествах образуются глутаровая (выход 11%) и янтарная (выход 6%) кислоты.

Отметим, что на примере ЦГН нами показана возможность ЭО кетонов до карбоновых кислот на NiO(OH) электроде в водном растворе щелочи с неплохим выходом. Эта возможность была использована для создания препаративного метода получения адипиновой кислоты ЭО циклогексанола.

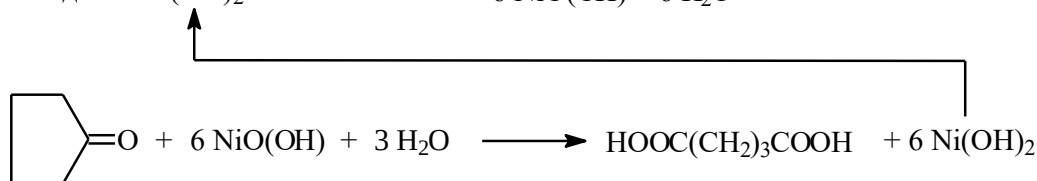
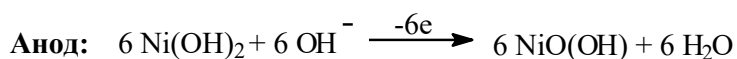
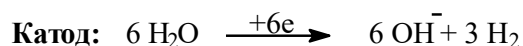
3.2.2.2. Получение глутаровой кислоты окислением циклопентанона [278]

Рассмотренный выше подход к синтезу адипиновой кислоты был нами, затем использован для получения глутаровой кислоты (ГК), находящей обширное применение: для получения полимеров (полиэфиры полиспиртов, полиамиды),

пластификаторов [279], в синтезе препаратов, обладающих антивирусной, антибактериальной, противогрибковой активностью [257] и гербицидов [256]. Наиболее распространенный метод получения **ГК** – раскрытие кольца γ -бутиролактона NaCN с последующим гидролизом образующейся при этом цианомасляной кислоты [279]. Недостатком этого способа является использование высокотоксичного цианида. Нами предлагается метод получения данной кислоты ЭО циклопентанона (**ЦП**), лишенный описанного недостатка. Заметим, что, в отличие от адипиновой кислоты, спирт (циклопентанол) в качестве исходного соединения для получения **ГК** малоперспективен, поскольку его синтезируют гидрированием более доступного кетона [280, 281]. Поэтому именно **ЦП** был выбран в качестве объекта изучения.

Нами было показано, что ЭО **ЦП** на NiO(OH) электроде (концентрации **ЦП** и NaOH 0.15 и 1.0 М соответственно, $Q_T = 6 F \cdot \text{моль}^{-1}$ кетона, $T = 25^\circ\text{C}$) привело к получению **ГК** с выходом 44% (на прореагировавший кетон). Протекающие при этом процессы можно представить схемой 91, подобной рассмотренной ранее схеме ЭО циклогексанона.

Схема 91



При изучении ЭО **ЦП** обнаружено, что уменьшение температуры электролиза от 25 до 10 $^\circ\text{C}$ приводит к повышению выхода **ГК** на 13%. С увеличением концентрации NaOH (от 0.8 до 1.0 М) выход кислоты также растет, однако при более высокой (1.2 М) концентрации щелочи начинает снова уменьшаться. Увеличению выхода **ГК** (на 8%), а также росту конверсии **ЦП** (на 35%) благоприятствует повышение загрузки кетона с 0.1 до 0.2 М. Зависимость выхода **ГК** от изменения анодной плотности тока (как и для адипиновой кислоты)

проходит через максимум, достигая 58% при $j_a = 6 \text{ мА} \cdot \text{см}^{-2}$. В результате были найдены условия (концентрация ЦП и NaOH 0.15–0.20 и 1.0 М соответственно, $j_a = 6 \text{ мА} \cdot \text{см}^{-2}$, $T = 10 \text{ }^\circ\text{C}$, $Q = 6 \text{ F} \cdot \text{моль}^{-1} \text{ ЦП}$) обеспечивающие неплохой (55–58% на прореагировавший ЦП) выход ГК. Однако конверсия ЦП в этих условиях была невысока (49–68%), а выход целевого продукта (в расчете на загруженный кетон) колебался в пределах 28–37%. Этот недостаток частично удалось нивелировать за счет повышения количества пропущенного электричества. Так, трехкратное (по сравнению с теоретическим) повышение количества пропущенного электричества привело к 86% конверсии ЦП. Выход ГК при этом достиг 59% на прореагировавший или 51% на загруженный кетон.

Из сравнения представленных выше результатов с данными по зависимости выхода адипиновой кислоты от условий ЭО циклогексанона, видно, что закономерности ЭО циклогексанона и ЦП до соответствующих кислот близки. В то же время ЭО ЦП до ГК (выход кислоты 51% на загруженный кетон, при его конверсии 86%), протекает более эффективно, чем ЭО циклогексанона до адипиновой кислоты (выход кислоты 37% на загруженный кетон, при его конверсии 70%). Эти результаты, по-видимому, связаны с тем, что ЭО подвергаются енольные формы кетонов [277], причем в случае ЦП мольная доля енольной формы в три раза выше, чем для циклогексанона [282].

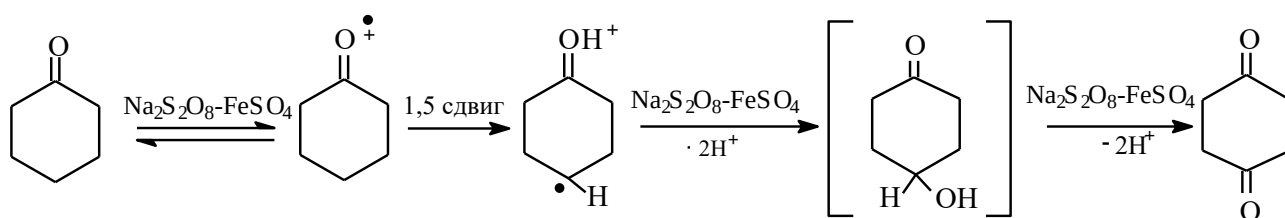
Выше было отмечено, что при ЭО циклогексанона, наряду с адипиновой кислотой, образуются в небольших количествах глутаровая и янтарная кислоты. Молекулы этих кислот содержат на один (глутаровая кислота) или на два углеродных атома (янтарная кислота) меньше, чем молекула адипиновой кислоты. Аналогичное явление обнаружено и при ЭО ЦП, в продуктах превращения которого, наряду с глутаровой кислотой, зафиксировано образование умеренных количеств (8–14%) янтарной кислоты.

Заметим, что адипиновая, глутаровая и янтарная кислоты также получают и при химическом окислении циклогексанона (O_2 при облучении γ -лучами [286], H_2O_2 с катализатором V_2O_5 [287], надуксусной кислотой в присутствие

катализатора Ru/C [288]). Это стимулировало нас проанализировать и обобщить совокупность разрозненных данных по окислению циклических кетонов.

Так, в работах [286, 287] приведен механизм окисления линейных и некоторых циклических кетонов под действием $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8\text{--FeSO}_4$. Авторы полагают, что на первой стадии окисления, например, циклогексанона генерируется *O*-центрированный катион-радикал, один из реакционных маршрутов которого (см схема 92) протекает путем 1,5-миграции атома водорода с генерацией *C*-центрированного катион-радикала, дальнейшее окисление которого приводит к 1,4-циклогександиону (выход ~ 2%).

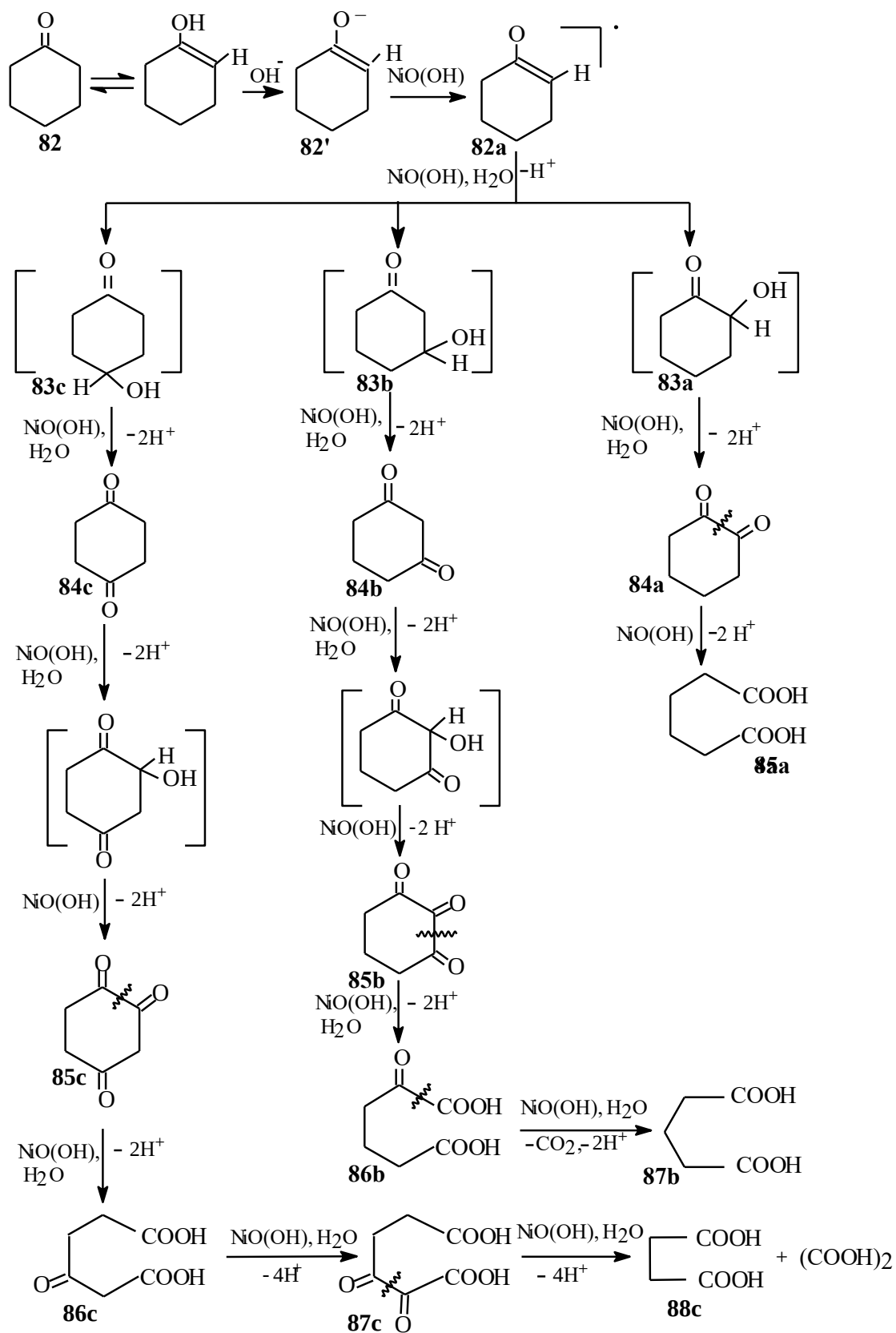
Схема 92



В связи с этим, логично было бы предположить возможность параллельной 1,3- или 1,4-миграции атома водорода. Тем не менее, результирующие продукты таких превращений (соответственно, 1,2- и 1,3- циклогександионы) в реакционной смеси, содержавшей большое количество смолообразных веществ, не найдены [286, 287]. По-видимому, это связано с высокой реакционной способностью 1,2- и 1,3-циклогександионов в условиях рассматриваемого эксперимента. Это подтверждают данные [283] по окислению циклогексанона O_2 при облучении γ -лучами, протекающего через генерацию 1,2-, 1,3- и 1,4-циклогександионов и приводящего к образованию, соответственно, адипиновой, глутаровой и янтарной кислот. Авторами [283] также отмечено, что из-за высокой реакционной способности указанные циклические дикетоны могли быть зафиксированы лишь в растворах с $\text{pH} < 11,5$. В свою очередь, это дает возможность объяснить, отсутствие циклогександионов в продуктах реакции при ЭО циклогексанона на NiOOH электроде в растворе щелочи.

С учетом изложенного выше, механизм ЭО циклогексанона (82) в щелочном растворе на $\text{NiO}(\text{OH})$ электроде можно описать схемой 93.

Схема 93.



Согласно схеме исходной, подвергающейся ЭО структурой, является енольная форма циклогексанона. Она имеет достаточно низкое значение $pK = 11.3$ [282] и

присутствует в 1.0 М растворе NaOH в виде енолят-аниона. На первой стадии процесса образуется *O*-центрированный радикал **82a**, последующие превращения которого включают 1,3-, 1,4- и 1,5- миграцию водорода и, через промежуточное образование гидроксициклогексанонов **83a**, **83b**, **83c**, приводят к 1,2-, 1,3- и 1,4-циклогександионам. Дальнейшее окисление циклогександионов **84a**, **84b** и **84c**, протекающее через ряд соответствующих (схема 93) стадий приводит к образованию адипиновой (**85a**), глутаровой (**87b**) и янтарной (**88c**) кислот. Этот вывод был подкреплён, данными по ЭО циклогександионов. Известно [268], что именно дионы являются первичными продуктами ЭО соответствующих циклических диолов. Из этого следует, что получение адипиновой кислоты (выход 75%) при ЭО *цис*- и *транс*- 1,2-циклогександиолов в водном растворе K₂CO₃ [288], реализуется через образование 1,2-циклогександиона, что, в свою очередь, является обоснованием наличия стадии **84a**→**85a** на схеме 93. При этом следует отметить, что расщепление циклогексанового кольца в процессе ЭО происходит между атомами углерода, содержащими группы C=O (ср. с данными [268, 289]).

В развитие этих исследований нами специально показано, что при ЭО 1,3-циклогександиона в водном растворе K₂CO₃ на NiO(OH) электроде образуется глутаровая кислота (выход 81%). Кроме того, известно [289], что ЭО 1,3-циклогександиона на Pt аноде в кислой среде происходит через образование 1,2,3-циклогексантриона (**85b**), при дальнейшем окислении которого получается глутаровая кислота. Процесс протекает через промежуточное образование α-кетодикарбоновой кислоты (**86b**).

Учитывая изложенное выше, представленный на схеме 93 механизм ЭО 1,3-дикетона (**84b**) реализуется путем 1,3-миграции атома водорода, приводя к трикетону (**85b**). Дальнейшее окисление **85b** происходит с расщеплением цикла до α-кетодикарбоновой кислоты (**86b**), которая, затем, окисляется с отщеплением CO₂ до глутаровой кислоты (**87b**).

ЭО 1,4-циклогександиона (**84c**) очевидно протекает по механизму подобному рассмотренному выше для ЭО 1,3-циклогександиона (**84b**). Это дает

возможность рассматривать 1,2,4-циклогексантрион (**85с**) и β -кетодикарбоновую кислоту (**86с**) в качестве наиболее вероятных интермедиатов процесса окисления (схема 93). Что касается кетокислоты (**86с**), то её окисление, вероятно, также реализуется через 1,3-миграцию атома водорода, а получающийся при этом (**87с**) окисляется с разрывом связи С–С между атомами углерода, содержащими карбонильные (C=O) функции, образуя янтарную и щавелевую кислоты. Косвенным подтверждением этому могут служить данные по ЭО ацетилацетона [289] до карбоновой кислоты, а также тот факт, что продуктами окисления 1,4-циклогександиона под действием HNO_3 являются янтарная (**88с**) и щавелевая кислоты [254, С. 433].

Отметим, что представленные на схеме 93 конечные продукты ЭО циклогексанона – соответствующие дикарбоновые кислоты, находятся в реакционной смеси в виде дианионов, так как электролиз выполняли в щелочном растворе.

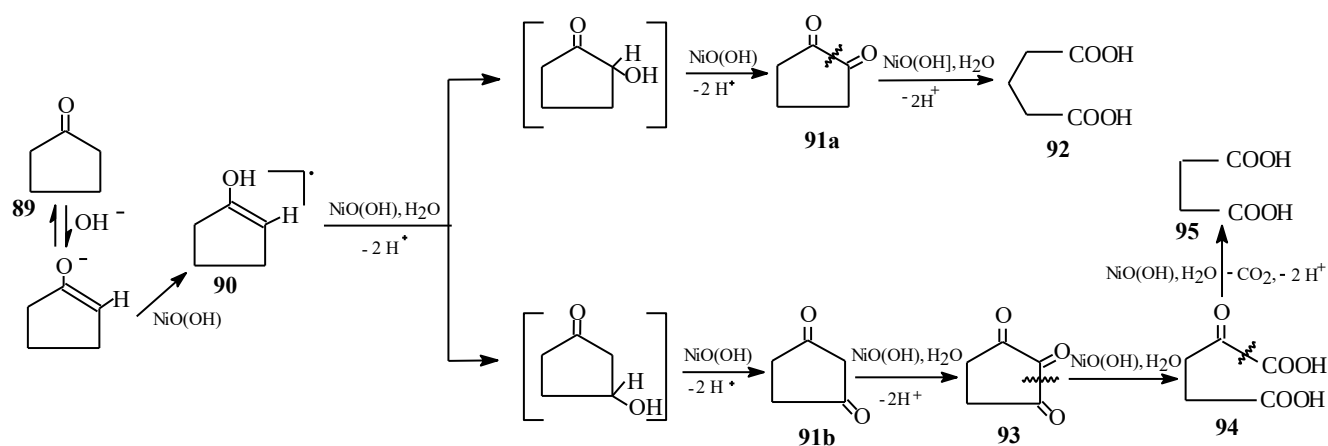
Анализ представленного на схеме 93 механизма процесса дает возможность объяснить соотношение адипиновой, глутаровой и янтарной кислот в продуктах ЭО циклогексанона. Поскольку, вероятность миграции водорода в промежуточно образующемся *O*-центрированном радикале циклогексанона (**82а**) в положение 2 значительно выше, чем в положение 3, а в положение 3 выше, чем в 4, то количество промежуточно образующегося 1,2-циклогександиона будет гораздо больше количеств 1,3-циклогексан- и 1,4-циклогександионов. В результате, выход адипиновой кислоты при ЭО циклогексанона, значительно выше выхода глутаровой или янтарной кислот.

Изложенные выше результаты дают возможность описать механизм ЭО ЦП на $\text{NiO}(\text{OH})$ электроде, приводящий к получению смеси глутаровой и янтарной кислот, схемой 94 близкой только что рассмотренной схеме 93.

Если промежуточно образующийся *O*-центрированный радикал цикlopентанона (**90**, см. схему 94, претерпевает 1,3-миграцию водорода, то продуктом его окислительных превращений, реализующихся через промежуточное образование дикетона (**91а**) является глутаровая кислота (**92**). В

случае же, когда протекает 1,4-миграция – происходит промежуточное образование 1,3-циклопентандиона (**91b**) и 1,2,3-циклопентантриона (**93**), что обуславливает к образованию янтарной кислоты (**95**). Так как вероятность 1,3-миграции водорода при ЭО ЦП больше, чем 1,4-миграции выход глутаровой кислоты в 4 раза выше выхода янтарной кислоты.

Схема 94



Приведенный на схеме 94 механизм ЭО согласуется с результатами по химическому ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8\text{--FeSO}_4$) окислению ЦП до 1,3-циклопентандиона [286], а также данными [289] по ЭО последнего до янтарной кислоты на Pt аноде в кислой среде.

Отметим, что при ЭО ЦП может быть реализована лишь 1,3- или 1,4-миграция атома водорода, поэтому, наряду с получением глутаровой кислоты, в качестве основного продукта в реакционной смеси имеется лишь один побочный продукт – янтарная кислота (ср. с ЭО циклогексанона).

Представлялось интересным исследовать возможность электросинтеза дикарбоновых кислот при ЭО кетонов с существенно большим числом атомов углерода в цикле в условиях подобных описанным выше. В качестве модельного соединения был выбран циклододеканон, при химическом окислении (HNO_3) которого образуется 1,10-декандикарбоновая кислота [254, С. 460].

В водном растворе NaOH циклододеканон оказался плохо растворим, поэтому его ЭО проводили в водноспиртовом (50% *t*-BuOH) растворе KOH ($\text{C} = 0.2 \text{ M}$). Тем не менее, при электролизе циклододеканона в этих условиях выход 1,10-декандикарбоновой кислоты оказался небольшим (5–10%), причем

варьирование различных факторов (плотность тока, концентрации кетона и щелочи, температура проведения процесса, количество пропущенного электричества) не оказали значительного влияния на выход целевого продукта. Поэтому можно заключить, что увеличение размеров цикла при ЭО циклических кетонов на NiO(OH) электроде снижает эффективность процесса.

Подводя итог, заметим, что нами предложен удобный метод электрохимического получения глутаровой кислоты окислением цикlopentanона (выход кислоты 51%). Обсуждены закономерности ЭО циклоалканонов (циклогексанона и цикlopentanона), дающие возможность объяснить образование наряду с целевыми продуктами (адипиновая и глутаровая кислоты) побочных продуктов – дикарбоновых кислот, имеющих в цепи на один или два углеродных атома меньше.

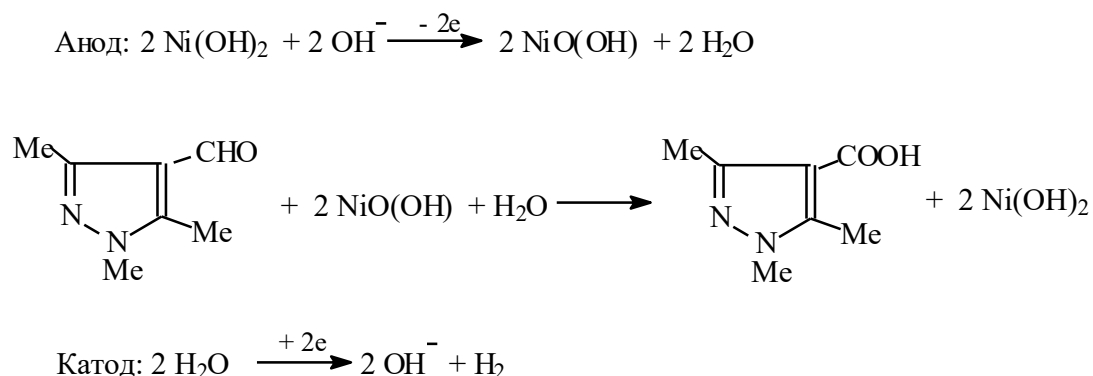
3.2.2.3. Окисление 4-формилпиразолов до пиразол-4-карбоновых кислот [290, 291]

В развитие работ по электрохимическому получению дикарбоновых кислот было выполнено исследование, посвященное синтезу пиразол-4-карбоновых кислот из соответствующих 4-формилпиразолов. Данные кислоты находят обширное применение в качестве полупродуктов в синтезе лекарственных препаратов для лечения болезней Альцгеймера, Паркинсона, депрессии [292], фармакологически активных соединений, обладающих противогрибковой [293, 294], антивирусной активностью [295], пестицидов [296] и антибактериальных средств [250].

Подчеркнем, что до наших работ электрохимическое окисление альдегидов пиразольного ряда не было исследовано. В качестве модельного соединения для изучения данного процесса был выбран 1,3,5-триметил-4-формил-1*H*-пиразол. Уже в начале исследований была показана принципиальная возможность его ЭО до 1,3,5-триметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (концентрации формилпиразола и NaOH 0.05 и 0.5 М соответственно, $j_a = 6 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $Q_T = 2 \text{ F} \cdot (\text{моль формилпиразола})^{-1}$, $T = 30 \text{ }^\circ\text{C}$). Однако выход целевого продукта и

конверсия исходного альдегида были невысоки (18%). Протекающие при этом процессы, по-видимому, можно представить схемой 95.

Схема 95



Установлено, что с увеличением концентрации NaOH (от 0.5 до 1.0 М) выход пиразолкарбоновой кислоты и конверсия альдегида незначительно (на 4–5%) возрастали. Это свидетельствовало о низкой способности 4-формилпиразола к окислению в данных условиях. Дальнейшее небольшое повышение концентрации щелочи (до 1.2 М) существенно увеличило выход кислоты (на 18%), однако при этом резко возросла конверсия альдегида (на 46%). Это указывало на протекание побочных процессов с участием кислоты.

Показано также, что повышение температуры (от 30 до 70 °С) более чем в три раза увеличило выход кислоты (до 68% на загруженный альдегид) и конверсию исходного 4-формилпиразола (до 77%). По-видимому, это связано с увеличением скорости реакции ЭО альдегида при повышении температуры. Зависимость выхода целевого продукта от изменения анодной плотности тока (от 3 до 16 мА·см⁻²) проходит через максимум, который составил 68% при $j_a = 6$ мА·см⁻². Повышение концентрации альдегида (от 0.05 до 0.20 М) лишь незначительно увеличивает выход кислоты (на 10%). В общем, изменение условий электролиза не привело к повышению выхода кислоты более 79%. По-видимому, это связано с протеканием упомянутой выше побочной реакции ЭО ионов OH^- на аноде. Попытка компенсировать влияние этого нежелательного процесса, за счет увеличения продолжительности электролиза, оказалась

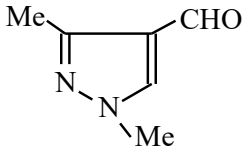
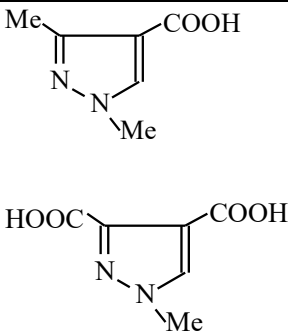
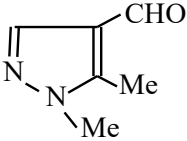
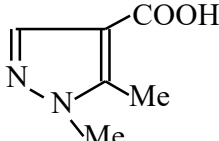
неэффективной, при 1.5 кратном повышении количества пропущенного электричества выход целевого продукта увеличился лишь на 6%.

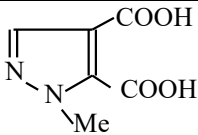
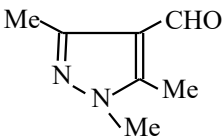
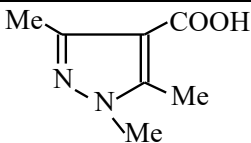
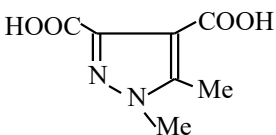
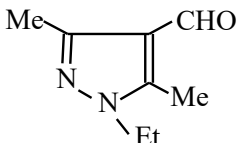
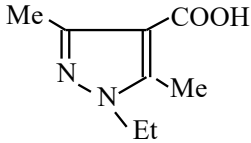
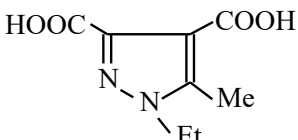
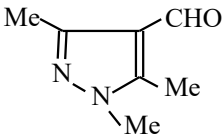
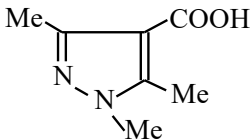
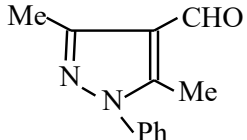
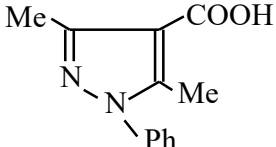
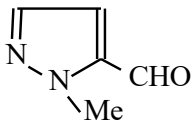
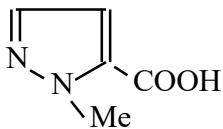
В результате нами найдены оптимальные условия ЭО 1,3,5-триметил-4-формил-1*H*-пиразола на NiO(OH) электроде (концентрации альдегида и NaOH 0.05–0.20 и 1.0 М соответственно, $j_a = 6 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $T = 70 \text{ }^\circ\text{C}$, $Q = 2 F$ (моль загруженного альдегида)⁻¹, обеспечивающие получение 1,3,5-триметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты с хорошим выходом (68–78% на загруженный 4-формилпиразол).

Нами было изучено влияние природы заместителей (донорный – Me, Et; акцепторный – Ph), их числа и положения в пиразольном цикле на эффективность ЭО 4-формилпиразолов. Результаты исследований представлены в таблице 18.

Таблица 18

Зависимость выхода пиразолкарбоновых кислот от природы формилпиразолов при их анодном окислении (NiO(OH) анод, Ti катод, концентрации формилпиразола и NaOH 0.2 и 1.0 М соответственно, $Q = 2 F \cdot$ (моль формилпиразола)⁻¹, $j_a = 6 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $T = 70 \text{ }^\circ\text{C}$).

№ оп.	Исходный формилпиразол	Конверсия формилпиразола, %	Образующаяся кислота	Выход*) кислоты, %	
				I	II
1		97		66 5	68 5
2		99		98	98

				2	2
3		82	 	77 2	94 2
4		74	 	60 14	81 19
5**)		28		22	80
6**		14		14	100
7		100		98	98

*) I-на загруженный формилпиразол, II-на прореагировавший формилпиразол. Рассчитывали по данным спектроскопии ^1H ЯМР для выделенной смеси продуктов электролиза.

**) Электролиз проводили в 0.3 М КОН в 50% ном водном *t*-BuOH, $C_{\text{пиразола}} = 0.05$ М, $j_a = 2.4$ $\text{mA}\cdot\text{cm}^{-2}$, $T = 50^\circ\text{C}$.

Уже в начале исследований электролизом 1,3-диметил-4-формил-1*H*-пиразола (см. опыт 1 табл. 18) была получена 1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-

карбоновая кислота с хорошим выходом (66% на загруженный альдегид). Из данных приведенных в таблице 18 видно, что положение Me-группы в пиразольном цикле оказывает существенное влияние на выход целевого продукта. Так при ЭО 1,3-диметил-4-формилпиразола выход пиразол-4-карбоновой кислоты оказался на 30% ниже, чем для 1,5-диметил-4-формил-1*H*-пиразола (ср. опыты 1 и 2 табл. 18). Замена Me- на Et-группу при атоме азота пиразольного цикла (ср. опыты 3 и 4 табл. 18) приводит к некоторому (на ~ 8%) уменьшению выхода кислоты. Чтобы окончательно удостовериться в наличии такого влияния, мы исследовали ЭО 1-фенил-3,5-диметил-4-формил-1*H*-пиразола. Этот альдегид плохо растворим в воде, поэтому его электролиз выполняли в 50% водном растворе *t*-BuOH. В тех же условиях (для сравнения данных по окислению формилпиразолов в водных и в водноспиртовых средах) изучено ЭО 1,3,5-триметил-4-формил-1*H*-пиразола. Из анализа данных опытов 5 и 6 видно, что в сравнимых условиях замена Me- как заместителя в положении 1 пиразольного цикла на Ph- почти в два раза снижает выход пиразолкарбоновой кислоты. По-видимому, в этом случае увеличение акцепторных свойств пиразольного цикла негативно сказывается на способности карбонильной группы к окислению.

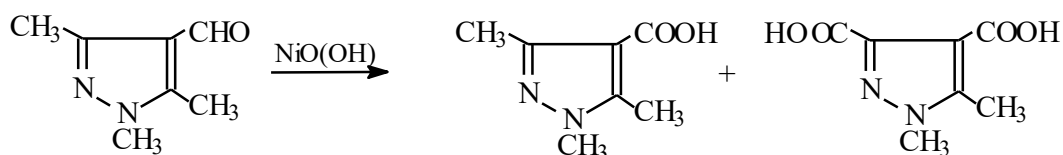
Отметим, что при переходе к 50% ному водному раствору *t*-BuOH уменьшается как конверсия 1,3,5-триметил-4-формил-1*H*-пиразола, так и выход целевого продукта (ср. опыты 3 и 5 табл. 18). Вероятно, это связано с проведением процесса при более низких температурах (из-за летучести *t*-BuOH) и при более низких концентрациях щелочи (из-за высаливания *t*-BuOH)*). Возможно также, что ЭО альдегида затрудняет образование ассоциатов альдегида с добавленным органическим растворителем [297]. В результате основное количество пропущенного электричества затрачивается на разряд OH⁻ анионов.

Нами установлено, что положения альдегидной группы в пиразольном цикле (4-формил- или 5-формил-1*H*-пиразол) не оказывает заметного влияния на эффективность ЭО формилпиразолов (ср. опыты 2 и 7 табл. 18).

*) Отметим, что уменьшение выхода целевых кислот при переходе от водных сред к 50% - ному раствору *t*-BuOH наблюдалось нами ранее и при электроокислении (окси)алкилароматических спиртов.

Особо интересен тот факт, что при ЭО 4-формилпиразолов, с двумя Ме-группами при атомах углерода пиразольного цикла, наряду с монокислотами образуются небольшие (2–14%) количества пиразолдикарбоновых кислот (см. опыты 1–4 табл. 18), очевидно являющихся продуктами окисления не только альдегидной, но и Ме-групп. Например, ЭО 1,3,5-триметил-4-формил-1*H*-пиразола, по-видимому, можно представить схемой 96. Строение пиразолдикарбоновой кислоты доказано методом ЯМР спектроскопии.

Схема 96



Однако следует отметить, что в этих условиях ЭО 3,5-диметил-1*H*-пиразола не привело к образованию даже следовых количеств соответствующих кислот, в то время, как аналогичный электролиз 3(5)-метил-1*H*-пиразол-5(3)-карбоновой кислоты сопровождался образованием пиразол-3,5-дикарбоновой кислоты (выход 16% на загруженный пиразол).

Из сравнения этих результатов с данными опытов 1–4 (см. табл. 18), можно сделать вывод, что когда на первой стадии процесса образуется группа COOH, протекает ЭО Ме-группы в положении 3(5) цикла. В общем, это нетривиальный факт, поскольку до сих пор полагали [265], что ЭО органических соединений в подобных случаях реализуется лишь по группам, способным к адсорбции на NiO(OH) электроде (типа –ОН, –СНО или –NH₂), но никак не –Ме.

В заключение отметим, что нами предложен удобный способ электрохимического получения пиразол-4-карбоновых кислот из 4-формилпиразолов, дающий возможность синтезировать целевые продукты с большими выходами, чем при использовании химических окислителей (например, при использовании KMnO₄ выход 1,3-диметил- и 1,5-диметилпиразол-4-карбоновой кислот [295] составил соответственно 52 и 62%).

3.2.3. Получение азопиразолов и азофуразанов окислительной трансформацией соответствующих аминопроизводных [299–301]

В продолжение исследований по электросинтезу карбоновых кислот была выполнена работа, посвященная получению ароматических азосоединений окислительной трансформацией соответствующих ариламинов на NiO(OH) электроде. Такие азопроизводные имеют широкий спектр использования от органических красителей, фармакологически активных веществ до сореагентов в органическом синтезе и энергоемких соединений.

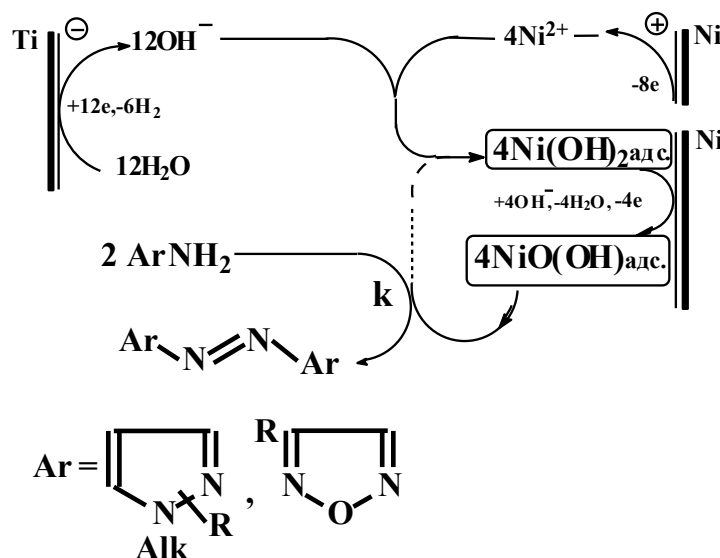
Заметим, что ЭО органических соединений является одним из эффективных методов образования C–C, C–N и C–O связей [2, С. 746–771]. В то же время электрохимическое образование связи N=N почти не изучено. Для алкилазосоединений было описано получение с низким выходом ди(*трет*-бутил)диазена ЭО *t*-BuNH₂ на Pt аноде [302]. Одним из немногих примеров электрохимического синтеза азоаренов из аминоаренов является окисление анилинов на Pt аноде в водной среде в азобензолы на Pt аноде (выход 3–47%, наилучшие выходы получены для соединений имеющих электроноакцепторные заместители) [303, 304]. Представляют интерес данные [268] по получению *N,N'*-бис(морфолино)диазена (выход 80%) окислением соответствующего алкиламина на NiO(OH) электроде, поскольку можно полагать что соответствующие процессы будут пригодны и для окисления аминоаренов.

Нами изучена трансформация на NiO(OH) электроде в водном растворе щелочи *N*-алкилированных 3- и 5-аминопиразолов, а также аминазофуразанов в азопиразолы и азофуразаны соответственно. Протекающие при этом процессы в общем, виде можно представить схемой 97.

В качестве модельных соединений для изучения приведенных выше процессов были выбраны 1-метил-3-амино-1*H*-пиразол и 3-метил-4-аминофуразан. Уже в начале исследований была установлена принципиальная возможность (концентрации аминотетрагидропиримидина и NaOH – 0.015 и 0.2 М соответственно, $j_a = 6$

мА·см⁻², T = 25 °C, Q = 2 F· (моль загруженного аминотетраарена)⁻¹ их ЭО до соответствующих азотетрааренов. Тем не менее, выхода целевых продуктов и конверсии исходных аминотетрааренов были недостаточно высоки (26–57%).

Схема 97



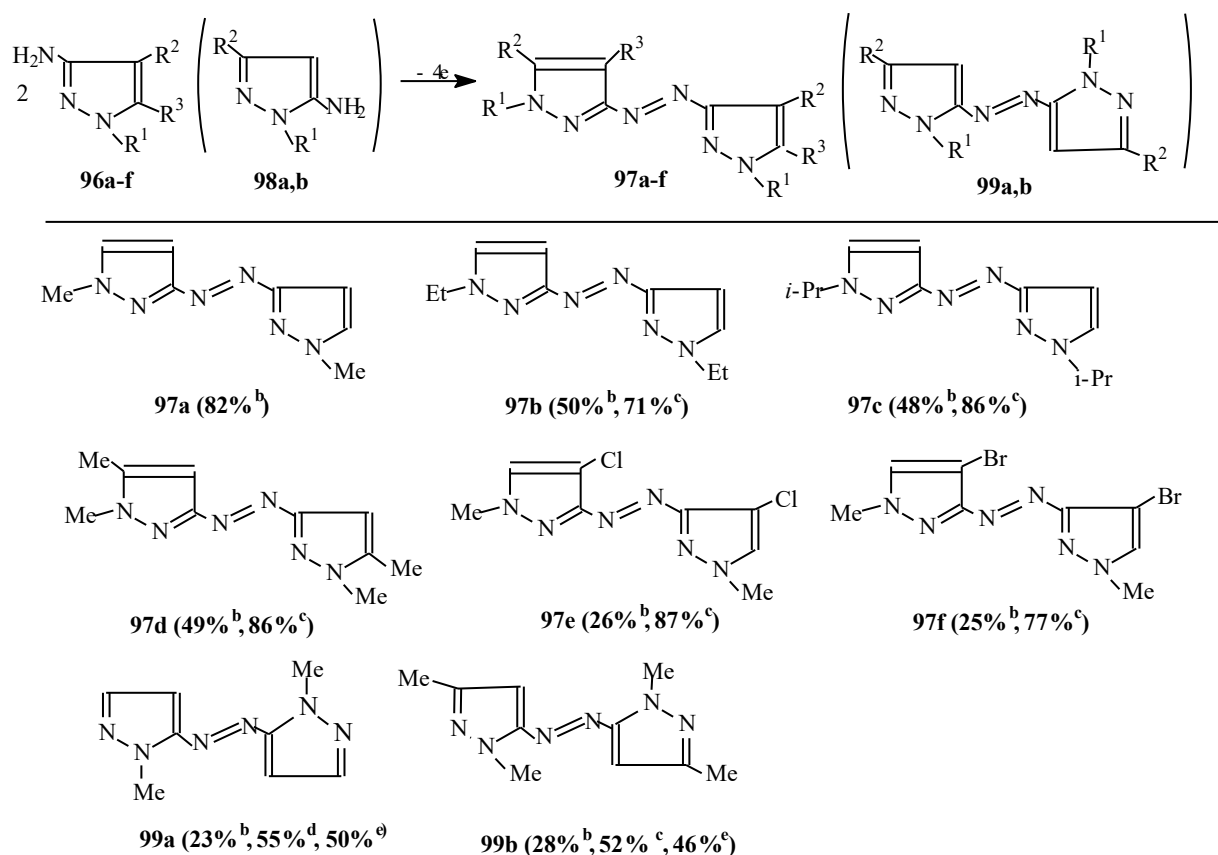
Установлено, что зависимость выхода азосоединений (1,2-бис(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)диазена и 4,4'-диметилазофуразана соответственно) от изменения анодной плотности тока j_a (от 3 до 16 мА·см⁻²) и концентрации аминарена (от 0.01 до 0.05 М) проходят через максимум (82% для азопиразола и 74% для азофуразана) при $j_a = 6$ мА·см⁻² и концентрациях аминофуразана и аминопиразола 0.02 и 0.03 М соответственно. Методами циклической вольтамперометрии и препаративного электролиза нами показано, что уменьшение выходов азосоединений (при увеличении концентрации исходных аминотетрааренов выше оптимальных значений) связано с накоплением целевых азосоединений в объеме электролита и последующим их катодным восстановлением. Следует отметить, что зависимость выхода азотетрааренов от концентрации NaOH также проходит через максимум наблюдаемый при $C_{\text{NaOH}} = 0.5$ М (аминопиразол) и $C_{\text{NaOH}} = 0.2$ М (аминифуразан).

В целом анализ данных по электрокаталитической трансформации модельных аминопиразола и аминифуразана показал, что закономерности реализации этого процесса на NiO(OH) аноде в среде водной щелочи имеют достаточно общий характер независимо от природы аминотетраарена.

В таблице 19 суммированы результаты по влиянию природы заместителей и положения NH_2 -группы в пиразольном цикле (3- и 5-аминопиразолы) на эффективность электрокаталитической трансформации некоторых 1-алкиламинопипразолов.

Таблица 19

Влияние строения 1-алкиламинопипразолов **96a–f** и **98a,b**, количества пропущенного электричества (Q/Q_T) на выход азопипразолов **97a–f** и **99a,b** при электрокаталитической трансформации исходных аминов на $\text{NiO}(\text{OH})$ электроде^{a)}.



^{a)} Условия экспериментов: $\text{NiO}(\text{OH})$ анод, Ti катод, концентрации аминопипразолов и NaOH 0.03 и 0.5 М соответственно, $j_a = 6 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $Q_T = 2 F \cdot (\text{моль аминопипразола})^{-1}$, $T = 25^\circ\text{C}$. Во всех случаях, где выхода азопродукта умеренные или низкие, выделено 50–70% исходного аминопипразола. Количество пропущенного электричества ^b $Q/Q_T = 1$; ^c $Q/Q_T = 2$; ^d $Q/Q_T = 3$; ^e $Q/Q_T = 4$.

Максимальный выход целевого продукта (**97a**, выход 82%) получен при электролизе 1-метил-3-амино-1*H*-пиразола (**96a**) и пропускании теоретически необходимого количества электричества ($Q_T = 2 F \cdot (\text{моль аминопипразола})^{-1}$, или $Q/Q_T = 1$), при этом конверсия субстрата достигала 100%. Однако в этих условиях превращение других 3-аминопипразолов (аминопипразолы **96b–96d**), содержащих в

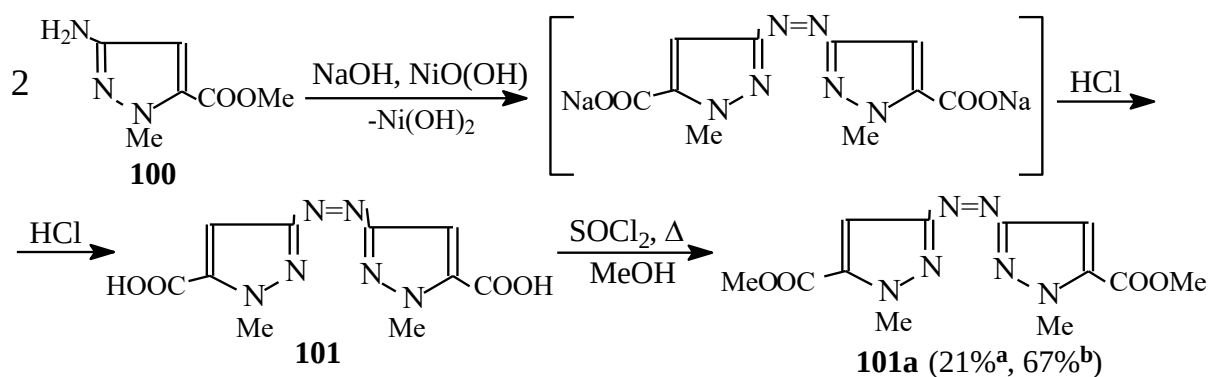
качестве донорных заместителей Et- или *i*-Pr-группы в положении 1, или Me-группу в положении 5, оказалось менее эффективным. Конверсия таких аминопиразолов и выход соответствующих азосоединений снизились (табл. 19) до 45–50%. Установлено, что это связано с уменьшением в два раза растворимости в воде при переходе от азопиразола **97a** к азопиразолам **97b–97d**. По этой причине удаление с поверхности анода продуктов **97b–97d** после их генерации может быть затруднено. Такое экранирование поверхности анода, вероятно, уменьшает скорость реализации данного процесса. Проблему удалось решить, повысив длительность электролиза за счет пропуска дополнительного количества электричества ($Q/Q_t = 2$). В результате, целевые продукты были синтезированы с достаточно высоким выходом (71–88% на исходный аминопиразол).

Показано, что наличие в пиразольном цикле акцепторных заместителей (4-галогензамещенные аминопиразолы **96e** и **96f**) приводит к снижению выхода целевых продуктов до 25–26% (табл. 19). По-видимому, это связано с уменьшением скорости взаимодействия аминопиразола с NiO(OH). Тем не менее, при пропускании большего количества электричества ($Q/Q_t = 4$), целевые азопиразолы **97e** и **97f** удалось синтезировать с высоким выходом (77–87%). В отличие от 3-аминопиразолов, ЭО 5-аминопиразолов **98a** и **98b** протекало неоднозначно и сопровождалось образованием существенных количеств смолообразных продуктов. В результате азопиразолы **99a** и **99b** были получены с умеренным выходом, даже при значительном избытке пропущенного электричества ($Q/Q_t = 3$ или 4, табл. 19).

Заметим, что трансформация метилового эфира 1-метил-3-амино-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты **100** (схема 98) привела к образованию азо-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты **101**. Очевидно, электролиз в щелочной среде сопровождается гидролизом эфира **100**. Из-за плохой растворимости продукта **101** в воде и органических растворителях, его идентифицировали в виде соответствующего метилового эфира **101a** (схема 98). При $Q/Q_t = 1$ выход выделенного эфира **101a** составил лишь 21%, тем не менее при $Q/Q_t = 4$ он вырос до 67%.

Закономерности, подобные описанным выше для аминопиразолов, наблюдали также при медиаторной трансформации аминофуразанов в азофуразаны на NiO(OH) электроде (см. табл. 20).

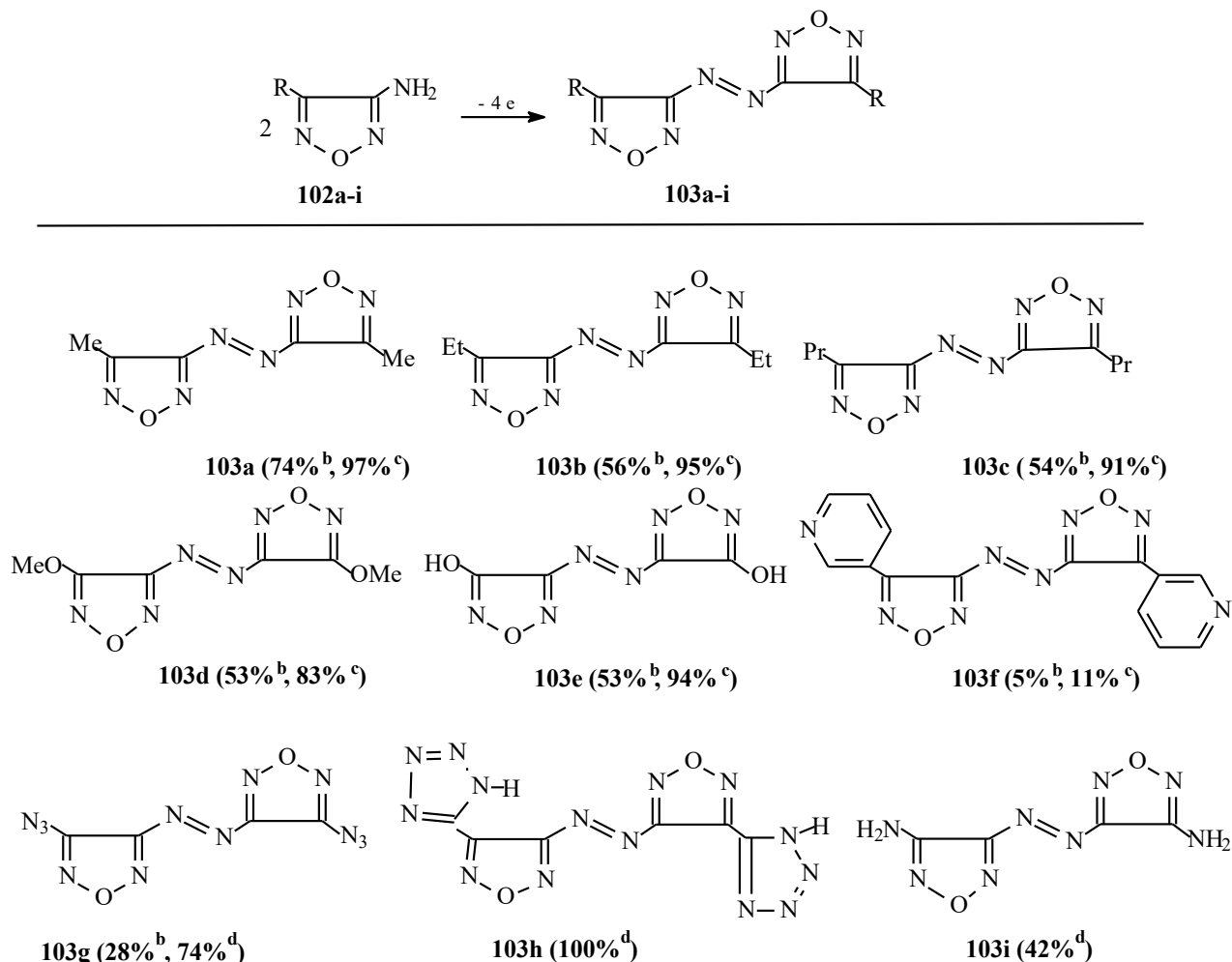
Схема 98.



Пропущено электричества: ^aQ/Q_T = 1, ^bQ/Q_T = 4

Наибольший выход азопроизводного (см. табл. 20, **103a**, выход 74%) получен для 3-метил-4-аминофуразана (**102a**), при пропускании теоретически необходимого количества электричества ($Q_T = 2 F \cdot (\text{моль аминифуразана})^{-1}$, или $Q/Q_T = 1$). Конверсия его при этом достигала 80%. Показано, что при пропускании большего количества электричества ($Q/Q_T = 2.5$) выход целевого продукта возрастает до 97%. Превращение в этих условиях ($Q/Q_T = 2.5$) аминифуразанов (**102b–102e**), содержащих донорные заместители (Et, Pr, MeO, OH) в цикле, также протекало достаточно эффективно. Выхода азофуразанов и конверсии исходных аминов достигали при этом 83–95% (см. табл. 20). В случае же аминифуразанов **102f**, **102g**, содержащих в цикле акцепторные заместители (пиридинил, N₃), выхода азофуразанов при пропускании теоретического количества электричества были существенно ниже (5 и 28% соответственно, см. табл. 20). Пропускание большего количества электричества незначительно влияет на выход 4,4'-ди-4-(пиридин-3-ил)-азофуразана (**103f**) (выход 11% при $Q/Q_T = 2.5$, см. табл. 20), но сильно повышает выход 4,4'-диазидазофуразана **103g** (выход 74% при $Q/Q_T = 3$, см. табл. 20).

Влияние строения аминифуразанов **102a–i**, количества пропущенного электричества (Q/Q_T) на выход азофуразанов **103a–i** при электрокаталитической трансформации исходных аминов на NiO(OH) электроде^{a)}.

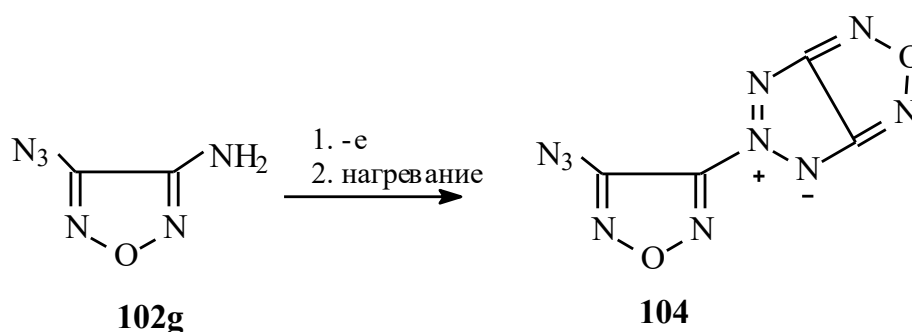


^{a)} Условия реакции: NiO(OH) анод, Ti катод, концентрации аминифуразанов и NaOH 0.02 и 0.2 М соответственно, $j_a = 6 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, $Q_T = 2 F \cdot (\text{моль аминифуразана})^{-1}$, $T = 25^\circ\text{C}$. Во всех случаях, где выхода азо-продукта были умеренными или низкими, значительные количества исходного аминифуразана были выделены. Пропускали количество электричества: ^b $Q/Q_T = 1$; ^c $Q/Q_T = 2.5$; ^d $Q/Q_T = 3$.

Отметим, что предложенный нами метод электросинтеза азофуразанов был использован для получения с хорошими выходами азосоединений представляющих интерес в качестве энергоемких соединений, таких как 4,4'-дигидроазофуразан **103e** [302, 303], 4,4'-ди(5-тетразолил)азофуразан **103h** [307, 308] и 4,4'-диаминоазофуразан **103i** [309, 310] (см. табл. 20).

Подчеркнем, что окисление 3-амино-4-азидофуразана **102g** на NiO(OH) электроде в описанных выше условиях также приводит к представляющим интерес соединениям. При комнатной температуре получается с хорошим выходом (74%, см. табл. 20) высокочувствительный азофуразан **103g**. С другой стороны при проведении процесса при повышенных температурах образуется с неплохим выходом (54%) пентален **104** (см схема 99, обладающий хорошими энергетическими характеристиками [311])

Схема 99



Заметим, что продукт окисления 3-амино-4-нитрофуразана (**105**) – 4,4'-динитроазофуразан **106** тоже обладает высокими энергетическими характеристиками [312]. Однако оказалось, что при электрокаталитическом превращении аминифуразана **105** вместо ожидаемого азопроизводного **106** был получен 4,4'-дигидроксиазофуразан **103e** (выход 94%, при $Q/Q_T = 3$). По-видимому, это связано с отмеченной в [313] возможностью гидролиза NO₂-группы в щелочной среде.

Подводя итог этой части исследования, отметим, что нами разработан эффективный метод получения азофуразанов и азопиразолов исходя из соответствующих аминопроизводных.

Таким образом, нами предложены удобные, низкзатратные, обладающие высокой атомной эффективностью методы получения практически значимых кислот и азосоединений с использованием электрогенерированного NiO(OH), в качестве редокс-медиатора. Разработанные процессы протекают в условиях «парного» электролиза, являются легко масштабируемыми, не требуют использования больших количеств химических окислителей (используемых

однократно и часто весьма токсичных) и потому являются экологически привлекательными.

3.3. Выводы из 3 главы

1. Разработаны удобные, легко масштабируемые, экологически привлекательные методы получения практически важных моно- и дикарбоновых кислот, а также гетерароматических азопроизводных в условиях бездиафрагменного «парного» электролиза в среде водной щелочи с использованием редокс-медиатора $\text{NiO}(\text{OH})$, непрерывно регенерируемого в процессе электролиза. Показано, что эффективность процесса зависит от строения исходных соединений, в частности от донорно-акцепторных свойств заместителей в молекуле субстрата.
2. Осуществлен электросинтез ряда (гет)арил(окси)алкановых кислот окислением соответствующих спиртов общей формулы $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ($\text{R} = \text{Ar}$, CH_2Ph , OPh , тетразол).
3. Разработаны препаративные способы получения адипиновой (выход 47%) и глутаровой (выход 51%) кислот окислением циклогексанона (циклогексанола) и цикlopентанона соответственно. Обсужден механизм электроокисления циклоалканонов на $\text{NiO}(\text{OH})$ электроде.
4. Электрокаталитическим окислением ди- и тризамещенных 4-формилпиразолов осуществлен синтез пиразол-4-карбоновых кислот (выход 60–90%).
5. Предложен эффективный (выход целевых продуктов 74–94%) метод получения азопиразолов и азофуразанов окислением соответствующих аминопроизводных.

Глава 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электрохимические процессы проводили в гальваностатическом режиме, используя источник постоянного тока Б-5-8 и стеклянную ячейку (объем 150 мл) термостатируемую с помощью термостата У-1. В электрическую цепь был включен кулонометр конструкции СКБ ИОХ РАН. Перемешивание раствора в ходе электролиза осуществляли при помощи магнитной мешалки. Вольтамперометрические измерения выполняли на стационарных электродах из Pt ($S = 3 \cdot 10^{-2} \text{ см}^2$) или ОРТА ($S = 4 \cdot 10^{-2} \text{ см}^2$), используя потенциостат П-5827 М. Электродом сравнения служил насыщенный каломельный электрод (нас.к.э.).

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker AM 300 (300.13 МГц для ^1H и 75.45 МГц для ^{13}C) в растворах CDCl_3 или DMSO-d_6 . Химические сдвиги в спектрах ЯМР приведены в миллионных долях (шкала δ) относительно тетраметилсилана. Константы спин-спинового взаимодействия J приведены в герцах (Гц).

Спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI).

Температуры плавления измеряли на столике Кофлера.

Элементный анализ выполнен в лаборатории микроанализа ИОХ РАН.

4.1. Электрохимическое галогенирование пиразола и его производных

Электролиз проводили в ячейке с диафрагмой из пористого стекла используя Pt анод ($S = 30 \text{ см}^2$) и Cu катод. Исходные соединения: 1*H*-пиразол, 3,5-диметил-1*H*-пиразол, 3-метил-1*H*-пиразол являлись коммерческими продуктами фирмы «Acros Organiks» и использовались без дополнительной очистки, 1-метил-1*H*-пиразол синтезировали по методике [105], 1,3-диметил-1*H*-пиразол по [314], 1,5-диметил-1*H*-пиразол по [315], 1,3,5-триметил-1*H*-пиразол по [316], 3-нитро-1*H*-пиразол по [317], 1*H*-пиразол-3-карбоновую, 1-метил-1*H*-пиразол-3-

карбоновую и 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновую кислоты по [92], 1-метил-3-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоновую кислоту по [318], 1-метил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоновую кислоту по [315], 1-этил-1*H*-пиразол-3-карбоновую кислоту синтезировали по методике описанной ниже. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали в растворе DMSO- d_6 .

Синтез 1-этил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (15). К раствору 33.6 г. (0.3 моля) 1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты в 140 мл 20% водного раствора NaOH в течение 1 ч при $T = 30\text{--}35\text{ }^\circ\text{C}$ прибавляли при перемешивании 48.8 г (0.32 моля) диэтилсульфата. Затем реакционную массу нагревали 2 ч при $80\text{--}85\text{ }^\circ\text{C}$, после чего охлаждали до комнатной температуры и подкисляли конц HCl (до pH 1). Выпавший осадок (1-этил-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота) отфильтровывали, фильтрат экстрагировали CHCl_3 (4×100 мл). Органическую фазу сушили над MgSO_4 , отгоняли растворитель под уменьшенным давлением и получали 18.5 г кислоты **15** (содержит примесь 1-этил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты). Продукт перекристаллизовывали из *i*-PrOH, получали 9.8 г (выход 23%) кислоты **15**, т. пл. $176\text{--}177\text{ }^\circ\text{C}$.

Найдено (%): C, 51.52, H, 5.65, N, 20.11; $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ Вычислено (%): C, 51.43, H, 5.71, N, 20.00. Спектр ЯМР ^1H δ 1.38 (т, 3H, CH_3 , $J = 7.0$); 4.18 (к, 2H, CH_2 , $J = 7.2$); 6.71 (д, 1H, H(4), $J = 1.9$); 7.81 (д, 1H, H(5), $J = 1.9$). Спектр ЯМР ^{13}C δ 15.35 (к. т, CH_3 , $J = 131.0, 4.0$); 47.00 (т. к, CH_2 , $J = 141.0, 4.7$); 143.10 (д.д, C(3), $J = 11.0, 3.0$); 108,34 (д.д, C(4), $J = 180.0, 8.8$); 130.92 (д.д. т, C(5), $J = 193.0, 9.0, 2.6$) 163,32 (с, COOH).

Полученные при электрогалогенировании пиразолов соединения идентифицировали методом спектроскопии ЯМР ^1H путем сравнения со спектрами, описанных в литературе соединений: 4-хлор-1*H*-пиразол, 4-хлор-1-метил-1*H*-пиразол, 4-хлор-3,5-диметил-1*H*-пиразол, 4-бром-1*H*-пиразол и 4-бром-3,5-диметил-1*H*-пиразол [7]; 4,4'-дихлор-1,3'(5')-бипиразол [319], 4-хлор-1,5-диметил-1*H*-пиразол, 1-метил-4-хлор-5-(хлорметил)-1*H*-пиразол и 1-метил-4-хлор-5-(дихлорметил)-1*H*-пиразол [91], 4-хлор-1,3-диметил-1*H*-пиразол и 4,5-дихлор-1,3-диметил-1*H*-пиразол [89], 4-хлор-1*H*-пиразол-3-карбоновая кислота

[21], 4-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоновая, 4-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновая, 4-хлор-1-метил-3-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислоты, 4-бром-1*H*-пиразол-3-карбоновая, 4-бром-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоновая и 4-бром-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислоты [92], 4-хлор-1-метил-3-нитро-1*H*-пиразол, 4-бром-1-метил-1*H*-пиразол и 4-бром-1-метил-3-нитро-1*H*-пиразол [320], 4,5-дибром-1-метил-1*H*-пиразол [109], 4-хлор-3-метил-1*H*-пиразол [321], 4-иод-3,5-диметил-1*H*-пиразол и 4-иод-1,3,5-триметил-1*H*-пиразол [100], 4-бром-1,5-диметил-1*H*-пиразол и 4-бром-1,3-диметил-1*H*-пиразол [322], 3,4-дибром-1,5-диметил-1*H*-пиразол [110], 3,5-дибром-1,3-диметил-1*H*-пиразол [323], 4-бром-3-нитро-1*H*-пиразол [108], 4-бром-1-метил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоновая кислота [324], 4-бром-3-метил-1*H*-пиразол [325], 4-иод-1*H*-пиразол и 4-иод-3-метил-1*H*-пиразол [326], метиловый эфир 4-иод-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты [327], 4-иод-1-метил-3-нитро-1*H*-пиразол [125], 4-иод-1-метил-1*H*-пиразол и 4-иод-1,3-диметил-1*H*-пиразол [325], полученных по известным методикам – 4-иод-1*H*-пиразол-3-карбоновая, 4-иод-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоновая и 4-иод-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислоты [125]. 4-Иод-1-метил-3-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота была идентифицирована в виде её метилового эфира [148], Не описанные ранее 4-хлор-3-нитро-1*H*-пиразол, 4-иод-3-нитро-1*H*-пиразол, 4-хлор-1-этил-1*H*-пиразол-3-карбоновую и 4,5-дихлор-1-этил-1*H*-пиразол-3-карбоновую и 4-бром-1-этил-1*H*-пиразол-3-карбоновую кислоты идентифицировали путем сравнения со спектрами ЯМР ^1H эталонных образцов специально синтезированных нами химически (см. ниже).

Химическое получение 4-хлор-3-нитро-1*H*-пиразола (11a). В раствор 7.0 г (0.062 моля) 3-нитро-1*H*-пиразола и 6.10 г NaOAc в 61 мл AcOH при $T = 100\text{--}105^\circ\text{C}$ и перемешивании пропускали медленный ток Cl_2 в течение 21 ч. После чего реакционную смесь охлаждали и отгоняли AcOH при уменьшенном давлении. Образующийся твердый остаток перемешивали с 20 мл воды (промывка от NaCl), отфильтровывали и сушили при $T = 100^\circ\text{C}$. Получали 7.8 г (86%) пиразола **11a**, т. пл. $178\text{--}179^\circ\text{C}$.

Найдено (%): С, 24.22; Н, 1.33; Cl, 24.15; N, 28,55. $C_3H_2ClN_3O_2$. Вычислено (%): С, 24.41; Н, 1.36; Cl, 24.07; N, 28,44. ЯМР 1H спектр δ 8.0 (с, 1H, H(5)).

Химическое получение 4-хлор-1-этил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (15a). В раствор 18.8 г (0.134 моля) 1-этил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты и 12.1 г NaOAc в 200 мл AcOH при $T = 60$ °C и перемешивании пропускали Cl_2 до увеличения реакционной массы на 9.5 г (0.134 моля Cl_2). Затем раствор охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали выпавший осадок. Фильтрат упаривали под уменьшенным давлением досуха, образовавшийся остаток объединяли с предыдущим осадком и промывали от NaCl водой (2×40 мл). Продукт сушили при 100 °C и получали 18.6 г (80%) кислоты **12a**, т. пл. 176–177 °C. Найдено (%): С, 41.35, Н, 4.11, Cl, 20.27, N, 16.09; $C_6H_7ClN_2O_2$. Вычислено (%): С, 41.26, Н, 4.01, Cl, 20.34, N, 16.04. Спектр ЯМР 1H δ 1.38 (т, 3H, CH_3 , $J = 7.1$). 4.18 (к, 2H, CH_2 , $J = 7.5$); 8.10 (с, 1H, H(5)). Спектр ЯМР ^{13}C 14.82 (к. т, CH_3 , $J = 125.0$, 3.6); 47.79 (т. к, CH_2 , $J = 142.0$, 4.4); 139.29 (д, C(3), $J = 6.9$); 110.69 (д, C(4), $J = 5.7$); 129.99 (д. т, C(5), $J = 195.8$, 2.3); 161.80 (с, COOH).

Химическое получение 4,5-дихлор-1-этил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (15aa). В раствор 1.74 г (0.01 моля) 1-этил-4-хлор-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты и 1.23 г NaOAc в 20 мл AcOH при $T = 60$ –70 °C и перемешивании пропускали Cl_2 до привеса 0.71 г. Затем реакционную смесь перемешивали при данной температуре еще 0.5 ч, охлаждали и отгоняли растворитель под уменьшенным давлением. Остаток (после отгонки растворителя) промывали водой (2×3 мл) и сушили. Получали 1.44 г 1-этил-4,5-дихлор-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (по данным ЯМР 1H спектроскопии, содержит небольшую примесь 1-этил-4-хлор-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты). Продукт перекристаллизовывали из 36% водного *i*-PrOH, получали 0.86 г 1-этил-4,5-дихлор-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты. Выход 46%, т. пл. 165–166 °C. Найдено (%): С, 34.37, Н, 2.91, Cl, 33,85, N, 13.45; $C_6H_6Cl_2N_2O_2$. Вычислено (%): С, 34.45, Н, 2.86, Cl, 33,97, N, 13.40. Спектр ЯМР 1H 1.32 (т, 3 H, CH_3 , $J = 7.0$); 4.20 (к, 2 H, CH_2 , $J = 7.0$). Спектр ЯМР ^{13}C 14.08 (к.т, CH_3 , $J = 125.0$, 4.4); 45.96 (т.к,

CH_2 , $J = 138.0$, 4.3); 138.36 (с, C(3)); 109.70 (с, C(4)); 125.78 (т, C(5), $^3J_{\text{C5-NCH}_2} = 2.7$); 161.10 (с, COOH).

Химическое получение 4-бром-1-этил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (15b). К раствору 21.0 (0.15 моля) 1-этил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты и 13.5 г NaOAc в 96 мл AcOH при $T = 70^\circ\text{C}$ прибавляли по каплям раствор 8.2 мл (0.159 моля) брома в 33 мл AcOH. После прибавления брома реакционную массу выдерживали 3 ч при $110\text{--}115^\circ\text{C}$, затем охлаждали и отфильтровывали выпавший осадок. Фильтрат упаривали под пониженным давлением досуха, образовавшийся остаток объединяли с осадком после фильтрования и промывали водой (2×35 мл). Продукт сушили при $T = 100^\circ\text{C}$, получали 31.5 г. (95%) кислоты **15b**, т. пл. $165\text{--}166^\circ\text{C}$. Найдено (%): C, 32.94, H, 3.28, Br, 36.45, N, 12.83; $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено (%): C, 32.88, H, 3.20, Br, 36.53, N, 12.79. Спектр ЯМР ^1H 1.37 (т, 3H, CH_3 , $J = 7.3$); 4.18 (к, 2H, CH_2 , $J = 7.3$); 8.07 (с, 1H, H(5)). Спектр ЯМР ^{13}C 14.39 (к.т, CH_3 , $J = 127.7$, 4.2); 47.19 (т.к, CH_2 , $J = 142.0$, 4.4); 139.25 (д, C(3), $J = 7.3$); 93.90 (д, C(4), $J = 7.1$); 131.80 (д.т, C(5), $J = 193.8$, 2.6); 161.45 (с, COOH).

Химическое получение 4-иод-3-нитро-1*H*-пиразола (11c). К раствору 6.78 г (0.06 моля) 3-нитро-1*H*-пиразола в 40 мл AcOH прибавляли 6.12 г (0.024 моля) I_2 , 2.56 г (0.012 моля) KIO_3 , 9 мл H_2O , 2.2 мл конц. H_2SO_4 и 4.8 мл CCl_4 . Реакционную смесь нагревали до $T = 80\text{--}85^\circ\text{C}$ и перемешивали при этой температуре в течение 21 ч. После охлаждения реакционной смеси отгоняли CCl_4 под уменьшенным давлением. Затем массу выливали на лед, обесцвечивали (от непрореагировавшего I_2) добавкой Na_2SO_3 и нейтрализовали минеральную кислоту Na_2CO_3 . Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили при $T = 100^\circ\text{C}$. Получали 12.32 г (86%) пиразола **11c**, т. пл. $227\text{--}228^\circ\text{C}$. Найдено (%): C, 15.16; H, 0.86; I, 53.07; N, 17.45. $\text{C}_3\text{H}_2\text{IN}_3\text{O}_2$. Вычислено (%): C, 15.06; H, 0.84, I, 53.14; N, 17.57. Спектр ЯМР ^1H δ 8.05 (с, 1 H, H(5)).

4.1.1. Электросинтез 4-хлорпиразолов

Методика 1. Электрохлорирование пиразолов **7**, **9**, **20**, **21** и **23** в водном растворе NaCl. В анодное отделение ячейки помещали 0.05 моля пиразола, 70 мл 4 М водного раствора NaCl и 30 мл CHCl₃, в катодное – 100 мл 4 М водного раствора NaCl. Электролиз проводили током 3 А при T = 15 °С. После пропускания 2 F·(моль исходного вещества)⁻¹ электричества (Q = 9650 Кл) электролиз прекращали, реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч, анолит переливали в стакан и нейтрализовали добавлением Na₂CO₃ (до pH 7–8). Водную и органическую фазу разделяли на делительной воронке, из водной фазы продукты дополнительно экстрагировали CHCl₃ (2×30 мл). Органические растворы объединяли и сушили над CaCl₂. После отгонки растворителя получали смесь продуктов, которую анализировали методом ЯМР ¹H спектроскопии.

4-хлор-1H-пиразол (7a). Получали 3.87 г твердого продукта, который представлял собой смесь пиразола **7a**, исходного 1H-пиразола **7** и 4,4'-дихлор-1,3'(5')-бипиразола **8**. По интегральным интенсивностям сигналов пиразолов **7a** с δ 7.50 (с, 2H, H 3(5)), **7** с δ 7.75 (с, 2H, H3(5)) и бипиразола **8** с δ 7.92 (с, 2H, H(3)) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 18.5 : 10.2 : 1.0. С учетом этих данных выход пиразола **7a** составил 51%, выход бипиразола **8** – 6%, при конверсии пиразола **7** 72%. Далее продукт промывали от пиразола **7** водой (2×10 мл), сушили и перекристаллизовывали из петролейного эфира. Получали 1.85 г (36%) пиразола **7a**. Идентифицирован по т. пл. 74–75 °С (ср. лит. [95] т. пл. 72–75 °С) и характеристикам спектра ЯМР ¹H.

4-хлор-3,5-диметил-1H-пиразол (9a). Получали 5.56 г твердого продукта, который представлял собой смесь пиразола **9a** и исходного 3,5-диметил-1H-пиразола **9**. По интегральным интенсивностям сигналов пиразолов **9a** с δ 2.15 (с, 6H, CH₃) и **9** с δ 5.7 (с, 1H, H(4)) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 1.64 : 1.0. С учетом этих данных выход пиразола **9a** составил 59% при конверсии исходного вещества 64%. Далее

продукт промывали от пиразола **9** водой (3×20 мл) и сушили. Получали 3.26 г (50%) пиразола **9а**. Идентифицирован по т. пл. 103–105 °С (ср. лит. [100]: т. пл. 103–106 °С) и характеристикам спектра ЯМР ^1H .

4-хлор-1-метил-1*H*-пиразол (20а). Получали 5.32 г масла, которое представляло собой смесь пиразола **20а** и исходного 1-метил-1*H*-пиразола **20**. По интегральным интенсивностям сигналов пиразолов **20а** с δ 7.25 (с, 1H, H(3)) и **20** с δ 6.22 (т, 1H, H(4), $J = 2.0$) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 71 : 29. С учетом этих данных выход пиразола **20а** составил 71% при конверсии исходного вещества 71%.

Электрохлорирование 1,3-диметил-1*H*-пиразола (21). Получали 7.98 г масла, которое представляло собой смесь 4-хлор-1,3-диметил-1*H*-пиразола **21а**, 4,5-дихлор-1,3-диметил-1*H*-пиразола **21аа**, исходного пиразола **21** и CHCl_3 . По интегральным интенсивностям сигналов пиразолов **21а** с δ 7.78 (с, 1H, H(5)), **21** с δ 7.50 (д, 1H, H(5), $J = 2.0$), суммарного сигнала пиразолов **21**, **21а** и **21аа** с δ 3.60–3.75 (м, 3H, N-CH₃) и CHCl_3 с δ 8.29 (с, 1H) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 12 : 28 : 34 : 26. С учетом этих данных выхода пиразолов **21а** и **21аа** составили соответственно 15 и 35% при конверсии исходного вещества 56%.

4-хлор-3-метил-1*H*-пиразол (23а). Получали 4.63 г масла, которое представляло собой смесь пиразола **23а**, исходного 3-метил-1*H*-пиразола **23** и CHCl_3 . По интегральным интенсивностям сигналов пиразола **23** с δ 6.10 (д, 1H, H(4), $J = 1.5$), суммарного сигнала пиразолов **23** и **23а** с δ 7.50–7.58 (м, 1H, H(5)) и CHCl_3 с δ 8.29 (с, 1H) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 36 : 56 : 8. С учетом этих данных выход пиразола **23а** составил 34% при конверсии исходного вещества 47%.

Методика 2. Электрохлорирование 1,5-диметил-1*H*-пиразола (10) (на примере опыта 5 табл. 3). В анодное отделение ячейки помещали 4.9 мл (0.05 моля) пиразола **10**, 70 мл 4 М раствора NaCl, 30 мл CHCl_3 . Электролиз и выделение продуктов проводили согласно методике 1, пропуская 4 F ·(моль исходного пиразола)⁻¹ **10**·электричества ($Q = 19300$ Кл). Получали 9.75 г масла, которое по

данным ЯМР ^1H спектроскопии, представляло собой смесь 4-хлор-1,5-диметил-1*H*-пиразола **10a**, 1-метил-4-хлор-5-(хлорметил)-1*H*-пиразола **10aa**, 1-метил-4-хлор-5-(дихлорметил)-1*H*-пиразола **10aaa** и исходного пиразола **10**. По интегральным интенсивностям сигналов пиразолов **10a** с δ 3.75 (с, 3H, CH_3), **10aa** с δ 3.90 (с, 3H, CH_3), **10aaa** с δ 4.10 (с, 3H, CH_3) и **10** с δ 3.80 (с, 3H, CH_3), определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 12.6 : 3.6 : 1.0 : 3.6. С учетом этих данных выхода пиразолов **10a**, **10aa** и **10aaa** составили 47, 13 и 4% соответственно, при конверсии 87% пиразола **10**.

Методика 3. Электрохлорирование пиразолов 11 – 15 и 19. В анодное отделение ячейки помещали 0.025 моля пиразола, 100 мл 4 М раствора NaCl и проводили электролиз согласно методике 1, пропуская $2 \cdot F \cdot (\text{моль исходного пиразола})^{-1}$ электричества ($Q = 4825$ Кл). По окончании электролиза реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, отфильтровывали осадок, промывали его водой (2×20 мл) и сушили. Полученную смесь веществ анализировали методом ЯМР ^1H спектроскопии. Из маточных растворов (после выделения продукта) отгоняли воду при уменьшенном давлении и проводили последовательную экстракцию образовавшегося остатка Me_2CO (4×20 мл) и EtOH (4×20 мл). Органические экстракты объединяли, отгоняли растворители, выделяли дополнительное количество продукта и анализировали.

4-хлор-3-нитро-1*H*-пиразол (11a). Получали 1.99 г твердого продукта представляющего собой смесь пиразола **11a** и исходного 3-нитро-1*H*-пиразола **11**. По интегральным интенсивностям сигналов пиразолов **11a** с δ 8.05 (с, 1H, H(5)) и **11** с δ 7.80 (с, 1H, H(5)) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 1.1 : 1.0. Из маточного раствора выделяли дополнительно 0.88 г продукта, представляющего собой смесь пиразолов **11a** и **11** в мольном соотношении равном 0.48 : 1.0. Общий выход пиразола **11a** составил 41% при конверсии исходного вещества 52%.

4-хлор-1*H*-пиразол-3-карбоновая кислота (12a). Получали 2.49 г твердого продукта представляющего собой смесь кислоты **12a** и исходной 1*H*-пиразол-3-

карбоновой кислоты **12**. По интегральным интенсивностям сигналов кислот **12a** с δ 7.9 [с, 1H, H5(3)] и **12** с δ 6.7 (с, 1H, H(4)) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 5 : 1. Из маточного раствора выделяли дополнительно 0.80 г продукта представляющего смесь кислот **12a** и **12** в мольном соотношении равном 5.95 : 1.0. Общий выход кислоты **12a** составил 78%, при конверсии исходного вещества 85%. Полученные продукты объединяли, перекристаллизовывали из воды и сушили. Получали 2.15 г (59%) кислоты **12a**. Идентифицирована по т. пл. 245 °С (ср. лит. [92]: т. пл. 244–245 °С) и характеристикам спектра ЯМР ^1H .

4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (13a). Получали 2.47 г твердого продукта представляющего собой смесь кислоты **13a** и исходной 1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты **13**. По интегральным интенсивностям сигналов кислот **13a** с δ 8.05 (с, 1H, H(5)) и **13** с δ 6.70 (с, 1H, H(4)) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 10.0 : 1.0. Из маточного раствора выделяли дополнительно 0.63 г продукта представляющего смесь кислот **13a** и **13** в мольном соотношении равном 0.43 : 1.0. Общий выход кислоты **13a** составил 69%, при конверсии исходного вещества 70%. Полученные продукты объединяли, перекристаллизовывали из AcOH. Получали 2.05 г (51%) кислоты **13a**. Идентифицирована по т. пл. 220 °С (ср. лит. [92]: т. пл. 219–221 °С) и характеристикам спектра ЯМР ^1H .

4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (14a). Получали 3.24 г твердого продукта представляющего собой смесь кислоты **14a** и исходной 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты **14**. По интегральным интенсивностям сигналов кислот **14a** с δ 7.65 (с, 1H, H(5)) и **14** с δ 6.80 (с, 1H, H(4)) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 25.3 : 1.0. Из маточного раствора выделяли дополнительно 0.63 г продукта представляющего смесь кислот **14a** и **14** в мольном соотношении равном 20.4 : 1.0. Общий выход кислоты **14a** составил 93%, при конверсии исходного вещества 96%. Полученные продукты объединяли и перекристаллизовывали из

AsOH. Получали 2.76 г (69%) кислоты **14a**. Идентифицирована по т. пл. 218 °C (ср. лит. [92]: т. пл. 218–219 °C) и характеристикам спектра ЯМР ^1H .

4-хлор-1-этил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (15a). Получали 3.53 г твердого продукта представляющего собой смесь кислоты **15a** и исходной 1-этил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты **15**. По интегральным интенсивностям сигналов кислот **15a** с δ 8.10 (с, 1H, H(5)) и **15** с δ 6.71 (с, 1H, H(4).) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 7.2 : 1.0. Из маточного раствора выделяли дополнительно 0.64 г продукта представляющего смесь кислот **15a** и **15** в мольном соотношении равном 2.56 : 1.0. Общий выход кислоты **15a** составил 69%, при конверсии исходного вещества **15** 88%. Полученные продукты объединяли, промывали водой (3×15 мл) от исходной кислоты **15** и сушили. Получали 2.17 г (50%) кислоты **15a**. Идентифицирована по т. пл. 176 °C и характеристикам спектра ЯМР ^1H путем сравнения с данными эталонного образца специально синтезированного нами химически (см. начало раздела 4.1).

4-хлор-1-метил-3-нитро-1H-пиразол (19a). Получали 2.91 г твердого продукта представляющего собой смесь пиразола **19a** и исходного 1-метил-3-нитро-1H-пиразола **19**. По интегральным интенсивностям сигналов пиразолов **19a** с δ 8.35 (с, 1H, H(5)) и **19** с δ 7.95 (д, 1H, H(5), $J = 2.4$) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 81 : 19. Продукт перекристаллизовывали из *i*-PrOH. Получали 1.81 г (45%) пиразола **19a**. Идентифицирован по т. пл. 140 °C (ср. лит. [92]: т. пл. 139–140 °C) и характеристикам спектра ЯМР ^1H . Из маточного раствора выделяли дополнительно 0.28 г продукта представляющего смесь пиразолов **19a** и **19** в мольном соотношении равном 1.0 : 2.0. Общий выход пиразола **19a** составил 64%, при конверсии 80% исходного вещества **19**.

Методика 4. Электрохлорирование смеси 4,5-дихлор-1-этил-1H-пиразол-3-карбоновой (**15aa**) и 1-этил-1H-пиразол-3-карбоновой (**15**) кислот. В анодное отделение ячейки помещали 2.61 г (0.0125 моля) кислоты **15aa**, 0.35 г (0.0025 моля) кислоты **15**, 0.8 г (0.0075 моля) Na_2CO_3 , 100 мл 4 М NaCl и проводили элек-

тролиз как указано выше (см. методика 1) пропуская $4 F \cdot (\text{моль кислоты } \mathbf{15aa})^{-1}$ электричества ($Q = 4825$ Кл). После окончания электролиза реакционную смесь перемешивали в течение часа, отфильтровывали осадок, промывали его водой (3×10 мл) и сушили. Получали 0.46 г продукта, представляющего (по данным ЯМР ^1H спектроскопии) кислоту **15aa**. Маточные растворы (после выделения и промывки осадка) объединяли, подкисляли конц. HCl (до $\text{pH } 1$) и отгоняли воду при пониженном давлении. Остаток последовательно экстрагировали Me_2CO (2×20 мл) и EtOH (2×20 мл), получали 1.51 г продукта представляющего (данные ЯМР ^1H спектроскопии) собой кислоту **15aa**, содержащую $\sim 1\%$ примеси кислоты **15**. Таким образом, после проведения электролиза в реакционной массе осталось только 63% кислоты **15aa** (считая на суммарно загруженные кислоты **15** и **15aa**).

Методика 5. Электрохлорирование 1-метил-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**16**). В анодное отделение ячейки помещали 2.14 г (0.0125 моля) кислоты **16**, 100 мл 4 М NaCl . Электролиз, выделение и анализ продуктов проводили согласно методике 3, пропуская $2 F \cdot (\text{моль исходного вещества})^{-1}$ электричества ($Q = 2413$ Кл). Получали 1.08 г твердого продукта, представляющего исходную кислоту **16**. Из маточного раствора выделяли дополнительно 0.65 г продукта представляющего смесь кислот 4-хлор-1-метил-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоновой (**16a**) и **16**. Кислота **16a** идентифицирована по характеристикам её спектра ЯМР ^1H [315]. По интегральным интенсивностям сигналов кислоты **16** с $\delta 7.30$ (с, 1H, H(4)) и суммарных сигналов кислот **16** и **16a** с $\delta 4.20$ (с. 3H, CH_3) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 6.50 : 1.0. Общий выход кислоты **16a** составил 4%, конверсия 24% исходного вещества **16**.

Методика 6. Электрохлорирование 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**14**) в условиях парного электролиза. В анодное отделение ячейки помещали 3.15 г (0.025 моля) кислоты **14**, 100 мл 4 М раствора NaCl , в катодное – 100 мл 4 М раствора NaCl и проводили электролиз согласно методике 3. По окончании процесса реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, отфильтровывали осадок, промывали его водой (2×20 мл) и сушили. Получали 3.24 г продукта

представляющего собой (по данным ЯМР ^1H спектроскопии) смесь 4-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (**14a**, 0.0218 моля, выход 87%) и исходной кислоты **14** (0.00086 моля, конверсия 96%). По данным кислотно-основного титрования [326] в процессе электролиза в катодном отделении образовалось 0.0381 моля NaOH (выход 76% по току)*). Раствор анолита, оставшийся после выделения продукта затем смешали с полученным в катодном пространстве раствором щелочи и добавили 2.1 мл (0.0229 моля) конц HCl до нейтральной (pH 7) реакции. Полученный в результате раствор использовали (в качестве анолита и католита) в следующем опыте (*опыт 2*) по ЭХ кислоты **14**. Эксперимент проводили аналогично описанному выше. Получали 3.24 г продукта, представляющего собой смесь кислот **14a** (0.0219 моля) и **14** (0.00086 моля). Из маточного раствора анолита дополнительно выделяли 0.54 г продукта, содержащего (данные ЯМР ^1H спектроскопии) кислоты **14a** (0.001 моля) и **14** (0.00086 моля). Общий выход кислоты **14a** в опыте 2 составил 92% при конверсии исходного вещества 97%. В катодном пространстве в процессе электролиза образовалось 0.0382 моля NaOH.

4.1.2. Электросинтез 4-бромпиразолов

Методика 7. *Электробромирование пиразолов 7, 9, 10, 20, 21 и 23 в водном растворе NaBr.* В анодное отделение ячейки помещали 0.05 моля пиразола, 70 мл 1 М NaBr, 30 мл CHCl_3 , в катодное – 100 мл 1 М NaBr. Электролиз проводили током 0.9 А при 30 °С. После пропускания $2 \text{ F} \cdot (\text{моль исходного вещества})^{-1}$ электричества ($Q = 9650 \text{ Кл}$) электролиз прекращали и перемешивали реакционную смесь в течение 1 час. Выделение и анализ продуктов проводили согласно методике 1.

4-бром-1*H*-пиразол (7b). Получали 6.0 г твердого продукта, который представлял собой смесь пиразола **7b** и исходного 1*H*-пиразола **7**. По интегральным

*) По-видимому, недостаточно высокий выход щелочи связан с описанной в литературе [330] миграцией щелочи из катодного в анодное отделение в процессе электролиза.

интенсивностям сигналов пиразола **7b** с δ 7.50 (с, 2H, H3(5)) и, пиразола **7** с δ 7.75 (с, 2H, H3(5)) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 7.1 : 1.0. С учетом этих данных выход пиразола **7b** составил 70%, при 90%-ной конверсии пиразола **7**. Продукт промывали от пиразола **7** водой (3×20 мл) и сушили, получали 4.22 г (57%) пиразола **7b**. Идентифицирован по т. пл. 99 °С (ср. лит. [7]: т. пл. 98–100 °С) и спектральным характеристикам ЯМР ^1H .

4-бром-3,5-диметил-1H-пиразол (9b). Получали 8.25 г (94%) пиразола **9b**. Идентифицирован по т. пл. 124 °С (ср. лит. [7]: т. пл. 123–124 °С) и спектральным характеристикам ЯМР ^1H .

Электробромирование 1,5-диметил-1H-пиразола (10). Получали 10.2 г масла, представляющего смесь 4-бром-1,5-диметил-1H-пиразола (**10b**), 3,4-дибром-1,5-диметил-1H-пиразола (**10bb**), исходного пиразола **10** и CHCl_3 . По интегральным интенсивностям сигналов веществ **10b** с δ 7.40 (с, 1H, H(3)), **10** с δ 7.25 (с, 1H, H(4)) суммарного сигнала **10** и **10bb** с δ 3.68 (м, 3H, NCH_3) и CHCl_3 с δ 8.29 (с, 1H) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 10.13 : 1 : 2.82 : 7.49. С учетом этих данных выходы пиразолов **19b** и **10bb** составляли соответственно 66 и 7% при конверсии 82% пиразола **10**. Полученный продукт перегоняли в вакууме, получали 4.60 г (52%) пиразола **10b**. Идентифицирован по т. кип. 84–85 °С (10 торр) (ср. лит. [322]: т. кип. 52 °С (1 торр)) и спектральным характеристикам ЯМР ^1H .

Электробромирование 1-метил-1H-пиразола (20). Получали 7.11 г масла, представляющего собой смесь 4-бром-1-метил-1H-пиразола (**20b**), 4,5-дибром-1-метил-1H-пиразола (**20bb**), исходного пиразола **20** и CHCl_3 . По интегральным интенсивностям сигналов веществ **20b** с δ 7.50 (с, 1H, H(3)), **20bb** с δ 7.75 (с, 1H, H(3)), **20** с δ 7.40 (т, 1H, H(3), $J = 2.0$) и CHCl_3 с δ 8.29 (с, 1H) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 84 : 5 : 6:5. С учетом этих данных выходы пиразолов **20b** и **20bb** составляли соответственно 76 и 5% при конверсии пиразола **20** 95%.

Электробромирование 1,3-диметил-1*H*-пиразола (21). Получали 7.11 г масла, представляющего собой смесь 4-бром-1,3-диметил-1*H*-пиразола (**21b**), 4,5-дибром-1,3-диметил-1*H*-пиразола (**21bb**), исходного пиразола **21** и CHCl_3 . По интегральным интенсивностям сигналов пиразола **21b** с δ 7.75 (с, 1H, H(5)), пиразола **21** с δ 7.50 (с, 1H, H(5)), суммарного сигнала пиразолов **21**, **21b** и **21bb** с δ 3.75 (м, 3H, N-CH₃) и CHCl_3 с δ 8.29с, 1H) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 42 : 20 : 9 : 29. С учетом этих данных выхода пиразолов **21b** и **21bb** составляли соответственно 55 и 26% при конверсии пиразола **21** 89%.

4-бром-3-метил-1*H*-пиразол (23b). Получали 5.70 г твердого продукта, представляющего собой смесь пиразола **23b** и исходного пиразола **23**. По интегральным интенсивностям сигналов пиразола **23b** с δ 7.60 (с, 1H, с, H(5)) и пиразола **23** с δ 7.45 (д, 1H, H(5), $J = 1.5$) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 85 : 11. С учетом этих данных выход пиразола **23b** составил 66% при конверсии пиразола **23** 91%. Продукт промывали от пиразола **23** водой (3×20 мл) и сушили, получали 4.0 г (50%) пиразола **23b**. Идентифицирован по т. пл. 77 °С (ср. лит. [331]: т. пл. 75–77 °С) и спектральным характеристикам ЯМР ¹H .

Методика 8. Электробромирование пиразолов 11–15, 19. В анодное отделение ячейки помещали 0.025 моля пиразола, 100 мл 1 М NaBr и проводили электролиз согласно методике 7, пропуская 2 F^- (моль исходного пиразола)⁻¹ электричества ($Q = 4825$ Кл). По окончании электролиза реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Продукты выделяли и анализировали согласно методике 3.

4-бром-3-нитро-1*H*-пиразол (11b). Получали 3.64 г (76%) пиразола **11b**. Идентифицирован по т. пл. 198 °С (ср. лит. [108]: т. пл. 197–198 °С) и спектральным характеристикам ЯМР ¹H. Из маточного раствора выделяли дополнительно 0.86 г продукта представляющего смесь пиразола **11b** и исходного 3-нитро-1*H*-пиразола **11**. По интегральным интенсивностям сигналов пиразола **11b** с δ 8.19 (с, 1 H, H(5)), и пиразола **11** с δ 7.80 (с, 1 H, H(5)) определяли мольное

соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 1.78 : 1.0. Общий выход пиразола **11b** составил 89% при конверсии пиразола **11** 92%.

4-бром-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (12b). Получали 3.67 г (77%) кислоты **12b**. Идентифицирована по т. пл. 251 °С (ср. лит. [92]: т. пл. 250–251 °С) и спектральным характеристикам ЯМР ¹Н. Из маточного раствора выделяли дополнительно 0.41 г продукта представляющего смесь кислоты **12b** и исходной 1H-пиразол-3-карбоновой кислоты **12**. По интегральным интенсивностям сигналов кислот **12b** с δ 7.54 (с, 1 Н, Н(5)), и **12** с δ 6.70 (с, 1 Н, Н(4)) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 16.2 : 1.0. Общий выход кислоты **12b** составил 84% при конверсии кислоты **12** 99%.

4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (13b). Получали 3.28 г (65%) продукта, представляющего кислоту **13b**. Идентифицирована по т. пл. 212 °С (ср. лит. [92]: т. пл. 211–212 °С) и спектральным характеристикам ЯМР ¹Н. Из маточного раствора дополнительно выделяли 0.35 г продукта. После перекристаллизации (АсОН) получили 0.31 г (6%) кислоты **13b** (т. пл. 212–213 °С). Общий выход кислоты **13b** составил 71%.

4-бром-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (14b). Получали 4.3 г (84%) кислоты **14b**. Идентифицирована по т. пл. 235 °С (ср. лит. [92]: т. пл. 235–236 °С) и спектральным характеристикам ЯМР ¹Н.

4-бром-1-этил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (15b). Получали 4.02 г продукта в виде белого порошка, представляющего собой кислоту **15b** (выход 73%). Идентифицирована по т. пл. 165 °С и спектральным характеристикам ЯМР ¹Н путем сравнения с данными эталонного образца специально синтезированного нами химически (см. начало раздела 4.1). Из маточного раствора выделяли дополнительно 0.93 г белого порошка, представляющего собой смесь кислоты **15b** и исходной 1-этил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (**15**). По интегральным интенсивностям сигналов кислот **15b** с δ 8.07 (с, 1 Н, Н(5)) и **15** с δ 6.71 (с, 1 Н, Н(4)) определяли их мольное соотношение в реакционной смеси, которое

оказалось равным 25.3 : 1.0. Общий выход кислоты **15b** составил 89%, при конверсии кислоты **15** 99%.

4-бром-1-метил-3-нитро-1H-пиразол (19b). Получали 1.36 г. белого порошка, представляющего собой смесь пиразола **19b** и исходного 1-метил-3-нитро-1H-пиразола (**19**). По интегральным интенсивностям сигналов пиразолов **19b** с δ 8.27 (с, 1 H, H(5)) и **19** с δ 7.95 (д, 1 H, $J = 2.4$ Гц, H(5)) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 39 : 61. Из маточного раствора выделяли дополнительно 0.98 г порошка белого цвета, представляющего собой смесь пиразолов **19b** и **19** в мольном соотношении равном 4 : 96. Общий выход пиразола **19b** составлял 15% при конверсии пиразола **19** 50%.

Методика 9. Электробromирование пиразолов 16 и 17. В анодное отделение ячейки помещали 0.0125 моля пиразола, 100 мл 1 М NaBr. Электролиз и выделение продуктов проводили согласно методике **8**, пропуская $2 F \cdot$ (моль исходного пиразола)⁻¹ электричества ($Q = 2413$ Кл).

Электробromирование 1-метил-3-нитро-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (16). Получали 0.84 г твердого продукта, представляющего собой исходную кислоту **16**. Из маточных растворов выделяли дополнительно 0.91 г кислоты **16**. Что указывает на отсутствие бромирования кислоты.

4-бром-1-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоновая кислота (17b). Получали 2.6 г (84%) кислоты **17b**. Идентифицирована по т. пл. 252 °С (ср. лит. [324]: т. пл. 252–255 °С) и спектральным характеристикам ЯМР ¹H.

Методика 10. Электробromирование 3,5-диметил-1H-пиразола (9) в условиях парного электролиза. В анодное отделение ячейки помещали 4.8 г (0.05 моля) пиразола **9**, 70 мл 1 М NaBr, 30 мл CHCl₃, в катодное – 100 мл 1 М NaBr. Электролиз проводили током 0.9 А при $T = 30$ °С. После пропускания $2 F \cdot$ (моль исходного вещества)⁻¹ электричества ($Q = 9650$ Кл) электролиз прекращали и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. По данным кислотно-основного титрования [329] определяли количество NaOH, образовавшегося в катодном пространстве в процессе электролиза (0.07 моля, выход по току 70%). Анолит смешивали с католитом. Водную и органическую фракции разделяли, из водной

фракции продукт дополнительно экстрагировали CHCl_3 (2×30 мл). Органические растворы объединяли, промывали водой (1×20 мл) и сушили над CaCl_2 . После отгонки растворителя получали 8.23 г (94%) 4-бром-3,5-диметил-1*H*-пиразола (**9b**). Идентифицирован по т. пл. 124°C (ср. лит. [7]: т. пл. $123\text{--}124^\circ\text{C}$) и спектральным характеристикам ЯМР ^1H . Водный раствор после выделения целевого продукта нейтрализовали (до pH 7) добавлением 5.6 мл (0.048 моля) 47% HBr и использовали (в качестве анолита и католита) в следующем опыте 2 по ЭБ пиразола **9**. Этот эксперимент проводили аналогично описанному выше. Выделяли 8.14 г (93%) пиразола **9b**, т. пл. 124°C . В катодном отделении в процессе электролиза образовалось 0.07 моля NaOH (выход 70%).

4.1.3. Электросинтез 4-иодпиразолов

А. Иодирующий агент – I_2

Методика 11. Электроиодирование пиразолов **7**, **9**, **18**, **20–23** в водном растворе KI . В анодное отделение ячейки помещали 0.01 моля пиразола; 70 мл раствора, содержащего 1.66 г (0.01 моля) KI , 1.79 г (0.021 моля) NaNO_3 , 1.26 г (0.015 моля) NaHCO_3 и 30 мл CHCl_3 . В катодное отделение заливали 100 мл 0.3 М NaNO_3 . Электролиз проводили током 225 мА при $T = 30^\circ\text{C}$. После пропускания $2 F \cdot$ (моль исходного вещества) $^{-1}$ электричества ($Q = 1930$ Кл) электролиз прекращали, реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 ч. Водную и органическую фракции разделяли на делительной воронке, отбирали из каждой фракции аликвоту раствора и определяли методом иодометрического анализа [332] содержание иода. По результатам анализа определяли суммарный выход иода. Далее смешивали обе фракции, подкисляли 2 мл конц. HCl и, при перемешивании, добавляли Na_2SO_3 (для связывания иода) до обесцвечивания раствора. Затем реакционную смесь нейтрализовали добавлением Na_2CO_3 (до pH 7–8) и разделяли водную и органическую фракции. Далее к водному раствору добавляли тв. NaCl для высаливания продуктов, которые затем дополнительно

экстрагировали CHCl_3 (2×30 мл). Органические растворы объединяли и сушили над CaCl_2 . После отгонки растворителя получали продукты.

4-иод-1*H*-пиразол (7с). Получали 1.11 г (57%) продукта **7с**, идентифицированного по т. пл. 108°C (ср. лит. [333]: т. пл. 108.5°C) и характеристикам спектра ЯМР ^1H . Выход иода по току 13%.

4-иод-3,5-диметил-1*H*-пиразол (9с). Получали 1.91 г (86%) продукта **9с**, идентифицированного по т. пл. 137°C (ср. лит. [100]: т. пл. $137\text{--}138^\circ\text{C}$) и характеристикам спектра ЯМР ^1H . Выход иода по току 14%.

Электроиодирование метилового эфира 1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (18). Получали 1.45 г порошка белого цвета, представляющего собой смесь метилового эфира 4-иод-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (**18с**) [148], и соединения **18** (данные спектроскопии ЯМР ^1H). По интегральным интенсивностям сигналов соединений **18с** с δ 7.95 (с, 1 H, H(5)) и **18** с δ 6.75 (с, 1 H, H(4)) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 1.31 : 1.0. По данным ЯМР ^1H спектроскопии выделенных продуктов определяли общий выход продукта **18с** (40%). Выход иода по току 55%.

Электроиодирование 1-метил-1*H*-пиразола (20). Получали 0.78 г масла, которое представляло собой смесь 4-иод-1-метил-1*H*-пиразола (**20с**) [328], пиразола **20** и CHCl_3 (данные спектроскопии ЯМР ^1H). По интегральным интенсивностям сигналов соединений **20с** с δ 7.72 (с, 1 H, H(5)), **20** с δ 6.20 (с, 1 H, H(4)) и CHCl_3 с δ 8.30 (с, 1 H) определяли мольное соотношение этих веществ: 1.0 : 12.67 : 4.0. Выход продукта **20с** составил 5%, выход иода по току 90%.

4-иод-1,3-диметил-1*H*-пиразол (21с). Получали 1.27 г твердого продукта, который представлял собой смесь иодпиразола **21с** и исходного 1,3-диметил-1*H*-пиразола (**21**) (данные спектроскопии ЯМР ^1H). По интегральным интенсивностям сигналов соединений **21с** с δ 7.75 (с, 1 H, H(5)) и **21** с δ :6.95 (с, 1 H, H(4)) определяли мольное соотношение этих веществ: 2.08 : 3.02. Выход соединения **21с** составил 35%, выход иода по току 64%. Продукт промывали от пиразола **21** водой (3×3 мл) и сушили. Получали 0.59 г (27%) соединения **21с**,

идентифицированного по т. пл. 114 °С (ср. лит. [119]: т. пл. 113–115 °С) и характеристикам спектра ЯМР ^1H .

4-иод-1,3,5-триметил-1*H*-пиразол (22с). Получали 1.77 г (67%) соединения **22с**, идентифицированного по т. пл. 71 °С (ср. лит. [100]: т. пл. 71–72 °С) и характеристикам спектра ЯМР ^1H . Выход иода по току 28%.

4-иод-3-метил-1*H*-пиразол (23с). Получали 1.48 г (71%) соединения **23с**, идентифицированного по т. пл. 110–111 °С (ср. лит. [333]: т. пл. 110.5 °С) и характеристикам спектра ЯМР ^1H . Выход иода по току 27%.

Методика 12. Электроиодирование пиразолов 11–14, 19. В анодное отделение ячейки помещали 0.01 моля пиразола; 70 мл раствора, содержащего 1.66 г (0.01 моля) KI, 1.79 г (0.021 моля) NaNO_3 , 1.26 г (0.015 моля) NaHCO_3 и 30 мл CHCl_3 . В катодное отделение заливали 100 мл 0.3 М NaNO_3 . Электролиз и анализ реакционной смеси на иод проводили согласно методике 11. Реакционную смесь после проведения электролиза подкисляли 2 мл конц. HCl , обрабатывали Na_2SO_3 (см. методика 11) и разделяли водную и органическую фракции. Из органической фракции выделяли продукты согласно методике 11. Из водной фракции растворитель отгоняли при пониженном давлении, проводили экстракцию образовавшегося остатка последовательно Me_2CO (4×25 мл) и EtOH (2×25 мл). Органические экстракты объединяли, упаривали, остаток промывали водой (2×4 мл) и сушили. Выделяли дополнительное количество продуктов и анализировали.

Электроиодирование 3-нитро-1*H*-пиразола (11). Получали 0.32 г порошка желтоватого цвета, который (данные спектроскопии ЯМР ^1H) представлял собой смесь 4-иод-3-нитро-1*H*-пиразола (**11с**) и исходного пиразола **11**. По интегральным интенсивностям сигналов соединений **11с** с δ 8.05 (с, 1 H, H(5)) и **11** с δ 7.80 (с, 1 H, H5) определяли мольные соотношения этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 1.0 : 11.25. Из водной фракции дополнительно выделяли 0.36 г порошка желтого цвета, представляющего собой (данные спектроскопии ЯМР ^1H) исходный пиразол **11**. Выход продукта **11с** составил 2%, выход иода по току 95%.

4-иод-1*H*-пиразол-3-карбоновая кислота (12с). Получали 0.53 г (22%) кислоты **12с** идентифицированной по т. пл. 240 °С (ср. лит [119]: т. пл. 238–240 °С) и характеристикам спектра ЯМР ¹H. Из водной фракции дополнительно выделяли 0.2 г порошка, представляющего собой (данные спектроскопии ЯМР ¹H) смесь кислоты **12с** и исходной 1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты **12**. По интегральным интенсивностям сигналов соединений **12с** с δ 7.88 (с, 1 H, H(5)) и **12** с δ 6.70 (с, 1 H, H(4)) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 27.5 : 1.0. Общий выход продукта **12с** составил 30%. Выход иода по току 51%.

Электроиодирование 1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (13). В выделенных продуктах содержалась (данные спектроскопии ЯМР ¹H) лишь исходная кислота **13** (образование 4-иод-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (**13с**) не обнаружено). Выход иода по току составил 91%.

Электроиодирование 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (14). В выделенных продуктах содержалась (данные спектроскопии ЯМР ¹H) лишь исходная кислота **14**. (образование 4-иод-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (**14с**) не обнаружено). Выход иода по току составил 96%.

Электроиодирование 1-метил-3-нитро-1*H*-пиразола (19). В продуктах электролиза содержался (данные спектроскопии ЯМР ¹H) лишь исходный пиразол **19** (образование 4-иод-1-метил-3-нитро-1*H*-пиразола (**19с**) не обнаружено). Выход иода по току составил 98%.

Б. Иодирующий агент – система KI–KIO₃.

Методика 13. *Иодирование пиразолов 7, 9 и 20 с использованием системы KI–KIO₃ в кислой водной среде.* В трехгорлую колбу, снабженную капельной воронкой, термометром, механической мешалкой, обратным холодильником и помещенную в термостатируемую баню, загружали 0.09 моля пиразола, 6.42 г. (0.03 моля) KIO₃, 9.96 г (0.06 моля) KI, 100 мл H₂O и 20 мл CHCl₃. Реакционную смесь интенсивно перемешивали и добавляли по каплям конц. H₂SO₄

(охлаждение, $T \leq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$) 5.2 мл (0.09 моля). После чего температуру повышали до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, перемешивали раствор до исчезновения фиолетовой окраски I_2 , возникающей после прибавления H_2SO_4 , и затем охлаждали до комнатной температуры. После завершения реакции отгоняли CHCl_3 при атмосферном давлении, оставшийся водный раствор нейтрализовали добавлением Na_2CO_3 (до pH 7-8). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Из маточного раствора отбирали аликвоту и методом иодометрического анализа [330] определяли непрореагировавший KIO_3 . Затем к раствору добавляли NaCl (~30 г) для высаливания остатков целевого продукта и экстрагировали CHCl_3 (2×30 мл), экстракты объединяли и сушили над CaCl_2 . После отгонки CHCl_3 получали дополнительное количество продукта.

4-иод-1*H*-пиразол (7с). Реакцию проводили в течение 30 мин. Получали 15.2 г (87%) иодпиразола **7с**, идентифицированного по т. пл. $109\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ср. лит. [333]: т. пл. $108.5\text{ }^{\circ}\text{C}$) и с характеристикам спектра ЯМР ^1H . Дополнительно из маточного раствора выделяли 0.52 г порошка белого цвета, который по (данные спектроскопии ЯМР ^1H) представлял смесь иодпиразола **7с** и исходного 1*H*-пиразола (**7**). По интегральным интенсивностям сигналов пиразолов **7с** с δ 7.75 (с, 2 H, H (3), H(5)) и **7** с δ 7.60 (с, 2 H, H (3), H(5)) определяли их мольное соотношение, которое оказалось равным 1 : 1. С учетом этих данных суммарный выход продукта **7с** составил 89% при конверсии исходных пиразола **7** и KIO_3 93%.

4-иод-3,5-диметил-1*H*-пиразол (9с). Реакцию проводили в течение 7 мин. Получали 18.85 г. (94%) иодпиразола **9с**, который идентифицировали по т. пл. $137\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ср. лит. [100]: т. пл. $137\text{--}138\text{ }^{\circ}\text{C}$) и характеристикам спектра ЯМР ^1H . Из маточного раствора дополнительно выделяли 0.67 г продукта, который представлял смесь иодпиразола **9с** и исходного 3,5-диметил-1*H*-пиразола (**9**) (данные спектроскопии ЯМР ^1H). По интегральным интенсивностям сигнала пиразола **9с** δ 5.70 (с, 1 H, H(4)) и суммарного сигнала пиразолов **9** и **9с** с δ 2.15 (с, 6 H, CH_3) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 0.58 : 1.0. С учетом этих данных суммарный выход

продукта **9с** составил 97% при конверсии исходных пиразола **9** и KIO_3 97 и 99% соответственно.

4-иод-1-метил-1H-пиразол (20с). Реакцию проводили в течение 30 мин. получали 16,6 г масла, которое (данные спектроскопии ЯМР ^1H) представляло собой смесь иодпиразола **20с** и исходного 1-метил-1H-пиразола (**20**). По интегральным интенсивностям сигналов **20с** с δ 7.50 (с, 2 H, H (3), H(5)) и **20** с δ 7.38 (с, 2 H, H (3), H(5)) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси: 15.0 : 1.0. На основании данных спектроскопии ЯМР ^1H определяли выход содержавшегося в смеси продукта **20с**, который составил 84% при конверсии пиразола **20** и KIO_3 95 и 90% соответственно.

Методика 14. *Иодирование пиразолов 12 и 13 с использованием системы KI – KIO_3 .* Реакцию проводили аналогично методике 13. После завершения реакции отгоняли CHCl_3 , оставшийся водный раствор нейтрализовали (до pH 1) добавлением NaOH. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и анализировали. В маточном растворе (после выделения осадка) определяли количество непрореагировавшего KIO_3 и при пониженном давлении отгоняли воду. Остаток экстрагировали последовательно Me_2CO (4×25 мл) и EtOH (2×25 мл). Экстракты объединяли и, после отгонки растворителей, выделяли дополнительное количество продукта.

4-иод-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (12с). Реакцию проводили в течение 10 мин. Получали 19.35 г твердого продукта, представляющего собой смесь кислот **12с** и исходной 1H-пиразол-3-карбоновой (**12**) кислоты (данные спектроскопии ЯМР ^1H). По интегральным интенсивностям сигналов соединений **12с**: δ 7.90 (с, 1 H, H(5)) и **12**: δ 7.70 (с., 1 H, H(5)) определяли их мольное соотношение равное 35.1 : 1.0. Из маточного раствора дополнительно выделяли 0.65 г смеси, содержащей (см. приведенные выше данные ЯМР ^1H спектров) вещества **12с** и **12** в мольном соотношении 70.0 : 1.0. По данным спектроскопии ЯМР ^1H выход продукта **12с**, содержащегося в смеси с **12**, составил 92% при конверсии кислоты **12** и KIO_3 98 и 96% соответственно. Выделенные смеси веществ (19.35 г и 0.65 г) объединяли, перемешивали с 80 мл горячей воды и, для выделения продукта **12с**,

охлаждали до $\sim 20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Получали 16 г (выход 74%) очищенного **12с**. Идентифицирован по т. пл. $240\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ср. лит [119]: т. пл. $238\text{--}240\text{ }^{\circ}\text{C}$) и характеристикам спектра ЯМР ^1H .

4-иод-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоновая кислота (13с). Реакцию проводили в течение 25 мин. Получали 19.5 г (87%) вещества **13с**, которое идентифицировали по т. пл. $182\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ср. лит [125]: т. пл. $180.5\text{--}181.5\text{ }^{\circ}\text{C}$) и характеристикам спектра ЯМР ^1H . Из маточного раствора дополнительно выделяли 1.53 г продукта, представляющего (данные спектроскопии ЯМР ^1H) смесь кислоты **13с** и исходной 1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (**13**). По интегральным интенсивностям сигналов соединений **13с** с $\delta\text{ }8.0$ (с, 1 H, H(5)) и **13** с $\delta\text{ }7.75$ (с, 1 H, H(5)) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси равное $25.9 : 1.0$. Общий выход продукта (данные спектроскопии ЯМР ^1H) составил 93% при конверсии кислоты **13** и KIO_3 100 и 92% соответственно.

Методика 15. *Иодирование 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (14) с использованием системы KI – KIO₃.* Реакцию проводили аналогично методике 13, но при $T = 66\text{ }^{\circ}\text{C}$ и следующем составе реакционной смеси 11.34 г (0.09 моля) кислоты **14**, 6.42 г (0.03 моля) KIO_3 , 9.96 г (0.06 моля) KI, 100 мл H_2O , 20 мл CCl_4 и 5.2 мл (0.09 моля) конц. H_2SO_4 . После проведения реакции в течение 60 мин при $T = 66\text{ }^{\circ}\text{C}$ продукты выделяли, как описано в методике 14. Получали 19.05 г твердого продукта, представляющего смесь 4-иод-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (**14с**) и исходной кислоты **14** (данные спектроскопии ЯМР ^1H). По интегральным интенсивностям сигналов соединений **14с** с $\delta\text{ }7.60$ (с, 1 H, H(3)) и **14** с $\delta\text{ }7.50$ (с, 1 H, H(3)) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, равное $45.0 : 1.0$. Из маточного раствора выделяли дополнительно 0.86 г продукта, представляющего смесь кислот **14с** и **14** (данные спектроскопии ЯМР ^1H) в мольном соотношении $31.0 : 1.0$. Общий выход **14с** (данные спектроскопии ЯМР ^1H) составил 87% при конверсии кислоты **14** и KIO_3 98 и 94% соответственно. Полученные смеси веществ (19.05 г и 0.86 г) объединяли и перекристаллизовывали из EtOH. Получали 14.73 г (64%)

очищенного вещества **14с**, идентифицированного по т. пл. 257 °С (ср. лит [125]: т. пл. 257–258 °С) и характеристикам спектра ЯМР ^1H .

Методика 16. *Иодирование пиразолов 11 и 19 с использованием системы KI–KIO₃.* Реакцию проводили аналогично методике 15, но при следующем составе реакционной смеси: 0.045 моля пиразола, 3.21 г (0.015 моля) KIO₃, 4.98 г (0.03 моля) KI, 100 мл H₂O, 20 мл CCl₄ и 5.2 мл (0.09 моля) конц. H₂SO₄. После выдерживания реакционной смеси при T = 66 °С в течение 180 мин продукт выделяли согласно методике 15.

Иодирование 3-нитро-1H-пиразола (11). Получали 8.54 г твердого продукта, представляющего смесь 4-иод-3-нитро-1H-пиразола (**11с**) и исходного пиразола **11** (данные спектроскопии ЯМР ^1H). По интегральным интенсивностям сигналов соединений **11с** с δ 8.25 (с, 1 H, H(5)) и **11** с δ 8.0 (с, 1 H, H(5)) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси: 30.3 : 1.0. Из маточного раствора выделяли дополнительно 0.79 г продукта, представляющего смесь пиразолов **11с** и **11** в мольном соотношении: 1.2 : 1.0 (данные спектроскопии ЯМР ^1H). Полученные смеси целевого продукта **11с** и исходного вещества **11** (8.54 г и 0.79 г) объединили и на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H определили общий выход продукта **11с**, который составил 84% при конверсии пиразола **11** и KIO₃ 93 и 85% соответственно.

Иодирование 1-метил-3-нитро-1H-пиразола (19). Получали 7.92 г твердого продукта, представляющего смесь 4-иод-1-метил-3-нитро-1H-пиразола (**19с**) и исходного пиразола **19** (данные спектроскопии ЯМР ^1H). По интегральным интенсивностям сигналов соединений **19с** с δ 8.25 (с, 1 H, H(5)) и **19** с δ 8.0 (с, 1 H, H(5)) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси равное 2.4 : 1.0. Из маточного раствора дополнительно выделяли 0.44 г продукта представляющего смесь иодпиразола **19с** и **19** в мольном соотношении 0.24 : 1.0 (данные спектроскопии ЯМР ^1H). Полученные смеси целевого и исходного веществ (7.92 г и 0.44 г) объединили и на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H определили общий выход продукта **19с**, который составил 59% при конверсии пиразола **19** и KIO₃ 71 и 64% соответственно.

Методика 17. *Иодирование 3-нитро-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (24) с использованием системы KI–KIO₃.* Синтез и выделение продуктов проводили согласно методике 15, но при следующем составе реакционной смеси: 7.07 г (0.045 моля) кислоты **24**, 3.21 г (0.015 моля) KIO₃, 4.98 г (0.03 моля) KI, 20 мл CCl₄, 100 мл H₂O и 5.2 мл (0.09 моля) конц. H₂SO₄. Конверсия KIO₃ составила 37%. Получали 1.03 г твердого продукта. Дополнительно из маточного раствора выделяли 6.5 г вещества. Продукты объединяли, растворяли в 50 мл MeOH, добавляли 6.7 мл (0.09 моль) SOCl₂ и кипятили реакционную смесь с обратным холодильником 14 ч. После охлаждения раствора отгоняли MeOH (при пониженном давлении), остаток растворяли в 50 мл EtOAc, последовательно промывали насыщенными водными растворами NaHCO₃ (3×15 мл) и NaCl (1×10 мл) и сушили над Na₂SO₄. После отгонки органического растворителя получали 7.03 г остатка, который представлял смесь метиловых эфиров 4-иод-3-нитро-1H-иодпиразол-5-карбоновой (**24c**) и 3-нитро-1H-пиразол-5-карбоновой (**24**) кислот (данные спектроскопии ЯМР ¹H). По интегральным интенсивностям сигналов эфира кислоты **24** с δ 7.30 (с, 1 H, H(4)) и суммарного сигнала эфиров кислот продукта **24c** и исходного **24** с δ 3.90 (с, 3 H, OCH₃) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, равное 1.0 : 1.5. На основании данных спектроскопии ЯМР ¹H определяли выход содержавшегося в смеси метилового эфира кислоты **24c**, который составил 32% (на загруженную кислоту **24** при её конверсии 52%).

Методика 18. *Электроокисление KI до KIO₃.* В бездиафрагменную ячейку снабженную никелевыми анодом (S = 48 см²) и катодом (S = 12 см²) помещали 100 мл раствора, содержащего 4.98 г (0.03 моля) KI, 5.65 г (0.1 моля) KOH, 0.2 г (0.0007 моля) K₂Cr₂O₇, электролиз проводили током 9.6 А при T = 70 °C. После пропускания 6.6 F· (моль KI)⁻¹ электричества (Q = 19107 Кл) электролиз прекращали, отбирали аликвоты раствора и определяли содержание: KIO₃ (методом иодометрического анализа [332]) и KOH (методом нейтрализации [329]). Выход по веществу KIO₃ составил 99%, концентрация KOH в растворе после электролиза – 1 моль·л⁻¹.

Методика 19. Электроокисление I_2 до KIO_3 . В бездиафрагменную ячейку помещали 100 мл раствора, содержащего 3.81 г (0.015 моля) I_2 , 7.34 г (0.13 моля) KOH, 0.2 г (0.0007 моля) $K_2Cr_2O_7$ и проводили электролиз согласно методике 18, пропуская $11 F \cdot (\text{моль } I_2)^{-1}$ электричества ($Q = 15923 \text{ Кл}$). Выход по веществу KIO_3 составил 99%, концентрация KOH в растворе после электролиза – 1 моль·л⁻¹.

Методика 20. Иодирование 1*H*-пиразола (**7**) с использованием KI и полученного электрохимическим путем KIO_3 . В трехгорлую колбу, снабженную капельной воронкой, термометром, механической мешалкой, обратным холодильником и помещенную в термостатируемую баню, загружали 6.12 г (0.09 моля) пиразола **7**, 100 мл полученного выше водного раствора KIO_3 (0.03 моля), 9.96 г (0.06 моля) KI и 20 мл $CHCl_3$. Реакционную смесь интенсивно перемешивали и добавляли по каплям (охлаждение, $T \leq 40 \text{ }^\circ\text{C}$) 8 мл (0.14 моль) H_2SO_4 . Затем температуру повышали до $50 \text{ }^\circ\text{C}$, перемешивали раствор в течение 3 ч (до исчезновения возникающей после прибавления H_2SO_4 фиолетовой окраски I_2) и охлаждали до комнатной температуры. Выделение и анализ продуктов реакции проводили аналогично описанному в методике 13. Получали 13.3 г продукта, который представлял смесь 4-иод-1*H*-пиразола (**7с**) и исходного соединения **7** (данные спектроскопии ЯМР 1H). По интегральным интенсивностям сигналов **7с**: δ 7.75 (с, 2 H, H3, H(5)) и **7**: δ 7.60 (с, 2 H, H3, H(5)) определяли их мольное соотношение, которое оказалось равным 70 : 1. Из маточного раствора дополнительно выделяли 1.2 г порошка белого цвета, представляющего смесь веществ **7с** и **7** в мольном соотношении 1 : 1 (данные спектроскопии ЯМР 1H). Суммарный выход продукта **7с** составил 81% при конверсии исходных соединений: пиразола **7** и KIO_3 94 и 90% соответственно. С целью получения иодпиразола **7с** в чистом виде, выделенные 13.3 г и 1.2 г (смесь веществ **7с** и **7**) объединяли, перемешивали с 45 мл H_2O в течение 30 мин, затем остаток отфильтровывали и высушили. Получали 11.4 г (65%) иодпиразола **7с**, идентифицированного по т. пл. $109 \text{ }^\circ\text{C}$ (ср. лит. [333]: т. пл. $108.5 \text{ }^\circ\text{C}$) и характеристикам спектра ЯМР 1H .

Иодирование 3,5-диметил-1*H*-пиразола (**9**) и 1-метил-1*H*-пиразола (**20**) с использованием KIO_3 и KI проводили аналогичным образом, результаты представлены в табл. 10 (С. 87).

Методика 21. Иодирование 1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (**12**) с использованием KI и полученного электрохимическим путем KIO_3 . Реакцию проводили аналогично методике 20, но при $T = 66\text{ }^\circ\text{C}$ и использовании CCl_4 вместо CHCl_3 . Загружали 10.08 г (0.09 моля) кислоты **12**, после проведения реакции отгоняли CCl_4 и снижали кислотность (до pH 1) оставшегося водного раствора добавлением NaOH . Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Получали 15.7 г осадка, представляющего смесь 4-иод-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (**12c**) и исходной кислоты **12** (данные спектроскопии ЯМР ^1H). По интегральным интенсивностям сигналов соединений **12c** с δ 7.90 (с, 1 H, H(5)) и **12** с δ 7.70 (с, 1 H, H(5)) определяли их мольное соотношение равное 60.0 : 1.0. В маточном растворе (после выделения осадка) определяли (см. методика 13) количество непрореагировавшего KIO_3 (18%). К оставшемуся после выделения осадка водному раствору, для удаления значительного количества непрореагировавшего KIO_3 , добавляли твердый Na_2SO_3 до обесцвечивания раствора (исчезает окраска от I_2 образующегося при взаимодействии KIO_3 и Na_2SO_3) и отгоняли воду при пониженном давлении. Остаток экстрагировали Me_2CO (2×25 мл) и EtOH (2×25 мл), экстракты объединяли и после отгонки растворителей выделяли дополнительно 0.69 г смеси, содержащей вещества **12c** и **12** (см. вышеприведенные данные ЯМР ^1H спектров) в мольном соотношении 1 : 1. С учетом этих данных суммарный выход продукта **12c** составил 75% при конверсии кислоты **12** равной 97%. Полученные смеси веществ (15.7 г и 0.69 г) объединяли, перемешивали с 70 мл горячей воды и, для выделения продукта **12c**, охлаждали до 20 $^\circ\text{C}$. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Получали 11.9 г (56%) очищенной кислоты **12c**, идентифицированной по т. пл. 240 $^\circ\text{C}$ (ср. лит [119]: т. пл. 238–240 $^\circ\text{C}$) и характеристикам спектра ЯМР ^1H .

Иодирование 1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (**13**), 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (**14**) и 3-нитро-1*H*-пиразола (**11**) с использованием KIO_3 и KI выполняли аналогичным образом, результаты представлены в таблице 10 (С. 87).

Методика 22. Иодирование 1*H*-пиразола (**7**) с использованием I_2 и полученного электрохимическим путем KIO_3 . Реакцию и выделение продуктов проводили аналогично методике 20, но загружали 10.2 г (0.15 моля) пиразола **7**, 15.24 г (0.06 моля) I_2 и 11.5 мл (0.2 моля) H_2SO_4 . Конверсия KIO_3 составляла 99.0%. Получали 26.30 г (90%) 4-иод-1*H*-пиразола (**7с**), идентифицирован по т. пл. 109 °С (ср. лит. [331]: т. пл. 108.5 °С) и характеристикам спектра ЯМР ^1H . Из маточного раствора дополнительно выделяли 0.98 г порошка белого цвета, представляющего по данным ЯМР ^1H спектроскопии смесь веществ **7с** и **7** в мольном соотношении 1.45 : 1.0. Суммарный выход продукта **7с** составил 93% при конверсии исходного пиразола **7** 98%.

Иодирование 3,5-диметил-1*H* пиразола (**9**) с использованием KIO_3 и I_2 проводили аналогично, выход 4-иод-3,5-диметил-1*H*-пиразола составил 93% при конверсии исходного соединения **9** 99%.

Методика 23. Иодирование 1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (**12**) с использованием I_2 и полученного электрохимическим путем KIO_3 . Синтез проводили аналогично предыдущей методике, но при $T = 66$ °С и использовании CCl_4 вместо CHCl_3 ; загружали 16.8 г (0.15 моля) кислоты **12**. Выделение продуктов проводили аналогично методике 21. Конверсия KIO_3 составляла 88%. Получали 30.23 г осадка, представляющего по данным ЯМР ^1H спектроскопии смесь 4-иод-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (**12с**) и кислоты **12** в мольном соотношении 75 : 1. Из маточного раствора дополнительно выделяли 0.83 г остатка, представляющего по данным ЯМР ^1H спектроскопии смесь кислот **12с** и **12** в мольном соотношении 67.3 : 1.0. Суммарный выход продукта **12с** составил 86% при конверсии исходной кислоты **12** 99%. Выделенные 30.23 г и 0.83 г (смесь веществ **12с** и **12**) объединяли, перемешивали с 120 мл горячей H_2O , и, для выделения продукта **12с**, охлаждали до комнатной температуры, выпавший

осадок отфильтровывали и сушили. Получали 27.6 г (выход 77%) очищенной кислоты **12с**. Идентифицирована по т. пл. 240 °С (ср. лит [119]: т. пл. 238–240 °С) и характеристикам спектра ЯМР ^1H .

Иодирование 1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (**13**), 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (**14**) и 3-нитро-1*H*-пиразола (**11**) с использованием KIO_3 и I_2 выполняли аналогично, результаты представлены в таблице 11 (С. 88).

Методика 24. *Иодирование 3-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (24) с использованием I_2 и полученного электрохимическим путем KIO_3 .* Синтез проводили аналогично методике 23. Загружали 7.06 г (0.045 моля) кислоты **24**, 30 мл полученного водного раствора KIO_3 (0.009 моля), 70 мл H_2O , 4.58 г (0.018 моля) I_2 . После перемешивания в течение 14 ч продукты выделяли, как указано в методике 21. Получали 4.7 г осадка. Конверсия KIO_3 составляла 91%.. Из маточного раствора дополнительно выделяли 5.95 г остатка. Выделенные 4.7 г и 5.95 г (смесь 4-иод-3-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоновой (**24с**) и 3-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоновой (**24**) кислот) объединяли и превращали (обработка MeOH и SOCl_2 , см методика 17) в 11.3 г смеси метиловых эфиров кислот **24с** и **24**. Методом спектроскопии ЯМР ^1H (см. методика 17) определяли мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, равное 8.4 : 1.0. На основании данных спектров ЯМР ^1H определяли выход содержавшегося в смеси метилового эфира кислоты **24с**, который составил 79% (на исходную кислоту **24** при её конверсии*) 94%).

Методика 25. *Иодирование анизола с использованием I_2 и полученного электрохимическим путем KIO_3 .* Синтез проводили аналогично иодированию пиразола **7** (см. методика 22). Использовали 8.10 г (0.075 моля) анизола, 50 мл водного раствора KIO_3 (0.015 моля), 7.62 г (0.03 моля) I_2 , 10 мл CCl_4 , и 6.2 мл (0.108 моля) H_2SO_4 . После перемешивания в течение 4 ч раствор охлаждали до комнатной температуры, органическую и водную фракции разделяли. Затем водный раствор экстрагировали CCl_4 (3×15 мл), объединяли экстракт с органической фракцией, промывали H_2O (1×10 мл) и сушили над CaCl_2 . После

*) Конверсию кислоты **24** оценивали по количеству её метилового эфира.

отгонки органического растворителя получали 16.0 г твердого остатка, представляющего собой смесь 4-иоданизола и анизола (данные спектроскопии ЯМР ^1H). По интегральным интенсивностям 4-иоданизола с δ 7.54 (м., 2 H, H (3), H (5)) [331] и анизола с δ 7.30 (м., 2 H, H(3), H(5)) определяли их молярное соотношение, которое оказалось 6.8 : 1.0. Выход 4-иоданизола по данным ЯМР ^1H спектроскопии составил 85% при конверсии анизола 88%. Полученный остаток (16 г) перекристаллизовывали из MeOH, получали 10.57 г очищенного 4-иоданизола. Идентифицирован по т. пл. 51–52 °C (ср. лит. [335]: т. пл. 52–53 °C).

Методика 26. *Иодирование 2-метилимидазола с использованием I_2 и полученного электрохимическим путем KIO_3 .* Реакцию проводили аналогично предыдущему примеру. Загружали 3.08 г (0.0375 моля) 2-метилимидазола, 50 мл полученного выше водного раствора KIO_3 (0.015 моля), 7.62 г (0.03 моля) I_2 , 10 мл CCl_4 , и 6.2 мл (0.108 моля) H_2SO_4 . После проведения реакции и охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры отфильтровывали осадок (содержит смесь продукта иодирования и непрореагировавшего I_2), промывали его от I_2 CCl_4 (3×20 мл), затем H_2O (1×10 мл) и высушили. Получали 7.58 г (60%) 2-метил-4,5-дииодиимидазола. Идентифицирован по т. пл. 209–211 °C (ср. лит. [336]: т. пл. 208–210 °C) и спектральным характеристикам ЯМР ^1H . После выделения основной части целевого продукта маточную смесь разделяли на водную и органическую*) фракции. Водный раствор нейтрализовали добавлением NaOH (до pH 7) и продукт дополнительно экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органические растворы объединяли, промывали нас. водн. раствором NaCl (1×10 мл) и сушили над MgSO_4 . После отгонки растворителя получали дополнительно 0.23 г (2%) 2-метил-4,5-диод-1*H*-имидазола. Продукт идентифицирован по спектральным характеристикам ЯМР ^1H [337].

Методика 27. *Иодирование тиюфена с использованием I_2 и полученного электрохимическим путем KIO_3 .* Реакцию проводили аналогично методике 22, загружали 6.3 г (0.075 моля) тиюфена, 50 мл полученного выше водного раствора KIO_3 (0.015 моля), 7.62 г (0.03 моля) I_2 , 10 мл CCl_4 , и 6.2 мл (0.108 моля) H_2SO_4 .

*) Органическая фракция не содержит продукта иодирования 2-метил-1*H*-имидазола.

после проведения реакции реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали добавлением NaOH (до pH 7), затем разделяли водную и органическую фракции. Водный раствор экстрагировали CCl₄ (3×20 мл), экстракты объединяли с полученным выше органическим раствором и сушили над MgSO₄. После отгонки растворителя под уменьшенным давлением получали 10.46 г коричневого масла, представляющего собой смесь 2-иодтиофена и 2,5-дииодтиофена [338] (данные ЯМР ¹H спектроскопии). По интегральным интенсивностям 2-иодтиофена с δ 6.80 (д.д., 1 Н, Н(4)) и 2,5-дииодтиофена с δ 6.91 (с., 2 Н, Н(4)) определяли их мольное соотношение, которое оказалось 14.0 : 1.0. Выходы 2-иодтиофена и 2,5-дииодтиофена, по данным ЯМР ¹H спектров, составили 60 и 4% соответственно.

4.1.4. Галогенирование пиразолов в боковую цепь

Исходный 4-нитро-1*H*-пиразол получали по методике [339], 1-хлор-4-нитро-1*H*-пиразол по [88], 1-бром-4-нитро-1*H*-пиразол по [107]. Полученные соединения идентифицировали методом спектроскопии ЯМР ¹H путем сравнения со спектрами эталонных образцов, описанных в литературе: 4-нитро-1*H*-пиразол [339], 3,5-дибром-1-метил-4-нитро-1*H*-пиразол [340], 1-метил-4-нитро-1*H*-пиразол и 3,4-дибром-1,5-диметил-1*H*-пиразол [110], 1-метил-3-бром-4-нитро-1*H*-пиразол и 1-метил-5-бром-4-нитро-1*H*-пиразол [109], 3-бром-4-нитро-1*H*-пиразол [341], хлористый бензил [342], *пара*-бромтолуол и *орто*-бромтолуол [343], бромистый бензил [344].

А. Галогенирование в ядро

Методика 28. Изучение трансформации 1-хлор-4-нитро-1*H*-пиразола и 1-бром-4-нитро-1*H*-пиразола в условиях близких к условиям электрохимического галогенирования. Суспензию 1-галоген-4-нитро-1*H*-пиразола (0.05 моля) в 30 мл водного раствора NaHCO₃ (0.01 моля) перемешивали при 20–25 °С в течение 3 ч.

Расход *N*-галогенпиразолов контролировали методом иодометрического титрования [332], для этого отбирали аликвоту реакционной смеси, перемешивали с подкисленным АсОН водным раствором KI и выделившийся I₂ оттитровывали 0.1 N Na₂S₂O₃.

1-хлор-4-нитро-1H-пиразол. Конверсия *N*-хлорпроизводного равна 6%.

1-бром-4-нитро-1H-пиразол. Конверсия *N*-бромпроизводного равна 40%.

Методика 29. *Перегруппировка 1-бром-4-нитро-1H-пиразола, идентификация продуктов и оценка их соотношения.* Суспензию 1-бром-4-нитро-1H-пиразола (0.05 моля) в 30 мл водного раствора NaHCO₃ (0.01 моля) перемешивали в течение 72 ч, подкисляли конц HCl (до pH 2–3) и экстрагировали эфиром (2×20 мл). После отгонки растворителя получали 1.26 г твердого продукта, содержавшего: 3,5-дибром-4-нитро-1H-пиразол (идентифицирован методом ЯМР ¹³C, путем сравнения со спектром эталонного 3,5-дибром-4-нитро-1H-пиразола, полученного по методике [113]), 4-нитро-1H-пиразол и 3-бром-4-нитро-1H-пиразол (идентифицированы методом ЯМР ¹H спектроскопии).

К раствору 0.88г смеси продуктов*) в 40 мл MeCN добавляли 3.3 г (0.24 моля) K₂CO₃ и 1.5 мл (0.0159 моля) диметилсульфата. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 24 ч, затем охлаждали. Выпавший осадок отфильтровали и промыли MeCN, добавили 2.6 мл конц. водного NH₃ и перемешивали 20 мин (связывание избытка диметилсульфата). Полученный раствор упаривали досуха, твердый остаток промывали H₂O (2×10 мл), сушили на воздухе и получали 0.24 г продукта. Из маточника, путем экстракции EtOAc (3×20 мл), выделяли дополнительно 0.51 г целевых веществ. Выделенные продукты (0.24 г и 0.51 г) объединяли. Согласно данным спектроскопии ЯМР ¹H суммарный продукт представлял смесь 1-метил-4-нитро-1H-пиразола, 3-бром-1-метил-4-нитро-1H-пиразола и 5-бром-1-метил-4-нитро-1H-пиразола и 3,5-дибром-1-метил-4-нитро-1H-пиразола. По интегральным интенсивностям сигналов 1-метил-4-

*) Поскольку 3,5-дибром-4-нитро-1H-пиразол не дает характерных сигналов в спектре ЯМР ¹H, то для оценки мольного соотношения продуктов полученную реакционную смесь метилировали по N-атому пиразольного кольца и затем анализировали по спектральным характеристикам ЯМР ¹H.

нитро-1*H*-пиразола с δ 8.80 (с, 1 Н, Н(5)), 3-бром-1-метил-4-нитро-1*H*-пиразола с δ 8.38 (с, 1 Н, Н(5)), 5-бром-1-метил-4-нитро-1*H*-пиразола с δ 8.92 (с, 1 Н, Н(3)) и суммарного сигнала 3,5-дибром-1-метил-4-нитро-1*H*-пиразола, 1-метил-4-нитро-1*H*-пиразола, 3-бром-1-метил-4-нитро-1*H*-пиразола и 5-бром-1-метил-4-нитро-1*H*-пиразола с δ 3.90 (с, 3 Н, N-CH₃) определяли молярное соотношение 3,5-дибром-1-метил-4-нитро-1*H*-пиразола, 1-метил-4-нитро-1*H*-пиразола, а также смеси 3-бром-1-метил-4-нитро-1*H*-пиразола и 5-бром-1-метил-4-нитро-1*H*-пиразола. Это соотношение оказалось равно 1.0 : 1.0 : 2.14.

Б. Галогенирование метилбензола в боковую цепь с помощью N-галоидпиразолов

Методика 30. *Взаимодействие толуола с 1-хлор-4-нитро-1*H*-пиразолом.*

А. В двугорлую круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником и термометром помещали раствор 1.47 г (0.01 моля) 1-хлор-4-нитро-1*H*-пиразола в 15 мл толуола и перемешивали при $T = 110$ °С в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали толуолом (2×3 мл) и сушили в вакууме. Получали 0.97 г (86%) 4-нитро-1*H*-пиразола. Идентифицирован по т. пл. 165 °С (ср. лит. [113]: т. пл. 164–165 °С) и спектральным характеристикам ЯМР ¹Н. Из маточного раствора (после выделения 4-нитро-1*H*-пиразола) отгоняли толуол. Получали 1.27 г желтого масла, представляющего собой смесь хлористого бензила и толуола (данные спектроскопии ЯМР ¹Н). По интегральным интенсивностям сигналов: хлористого бензила с δ 4.74 (с, 2 Н, CH₂) и толуола с δ 2.24 (с, 3 Н, CH₃) определяли их молярное соотношение, которое оказалось равным 0.69 : 1.0. Выход хлористого бензила по данным ЯМР ¹Н спектроскопии составил 49% (на исходный 1-хлор-4-нитро-1*H*-пиразол).

Б. Раствор 1.47 г 1-хлор-4-нитро-1*H*-пиразола в смеси 15 мл толуола и 15 мл MeCN перемешивали при $T = 80$ °С в течение 4 ч, при этом наблюдалось выделение хлора*). Затем реакционную смесь охлаждали, отгоняли растворители,

*) Фиксируется качественным анализом с использованием раствора KI.

отфильтровывали выпавший осадок, промывали его толуолом (2×3 мл) и сушили в вакууме. Получали 0.82 г (73%) 4-нитро-1*H*-пиразола. Идентифицирован по т. пл. 165 °С (ср. лит. [113]: т. пл. 164–165 °С) и спектральным характеристикам ЯМР ¹Н. Из маточного раствора после отгонки толуола получали 0.91 г масла представляющего собой смесь хлористого бензила и толуола (см. приведенные выше данные ЯМР ¹Н) в мольном соотношении 1.0 : 12.3. Выход хлористого бензила 7%.

Методика 31. *Электробромирование 1,5-диметил-1*H*-пиразола в водном растворе NaBr в условиях повышенной температуры (T = 70 °С) и генерации 2 моль брома на моль взятого пиразола.* В анодное отделение ячейки помещали 4.8 г (0.05 моля) 1,5-диметил-1*H*-пиразола, 70 мл 1 М NaBr, 30 мл CCl₄, в катодное – 100 мл 1 М NaBr. Процесс проводили током 0.9 А при T = 70 °С. После пропускания 4 F ·(моль исходного вещества)⁻¹ электричества (Q = 19300 Кл) электролиз прекращали и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Выделение и анализ продуктов проводили аналогично методике 7. Получали 10.4 г (82%) 3,4-дибром-1,5-диметил-1*H*-пиразола. Идентифицирован по т. пл. 51 °С (ср. лит. [110]: т. пл. 51–52 °С) и спектральным характеристикам ЯМР ¹Н.

Методика 32. *Взаимодействие толуола с 1-бром-4-нитро-1*H*-пиразолом.* Реакцию и выделение продуктов проводили аналогично методике 30, но при T = 80 °С. Загружали 1.92 г (0.01 моля) 1-бром-4-нитро-1*H*-пиразола, 5.3 мл (0.05 моля) толуола и 15 мл MeCN. При протекании реакции наблюдали выделение брома*). Получали 0.75 г (66%) 4-нитро-1*H*-пиразола идентифицированного по т. пл. 165 °С (ср. лит. [113]: т. пл. 164–165 °С) и спектральным характеристикам ЯМР ¹Н. Из маточного раствора (после выделения 4-нитро-1*H*-пиразола) получали 1.53 г масла, представляющего собой смесь 3-бром-4-нитро-1*H*-пиразола, *o*- и *n*-бромтолуолов, бромистого бензила и толуола (данные спектроскопии ЯМР ¹Н). по интегральным интенсивностям сигналов 3-бром-4-нитро-1*H*-пиразола с δ 8.91 (с, 1 Н, Н(5)), смеси *o*- и *n*-бромтолуолов с δ 7.28-7.48 (м, 4 Н, ArH), бромистого бензила с δ 4.65 (с, 2 Н, CH₂) и толуола с δ 7.17–7.25

*) Фиксируется качественным анализом с использованием раствора KI.

(м, 5 Н, АгН) определяли их мольное соотношение. Мольное соотношение 3-бром-4-нитро-1*H*-пиразол / смесь *o*- и *n*-бромтолуолов / бромистый бензил / толуол равно 1.0 : 2.0 : 1.3 : 5.0. По данным ЯМР ^1H спектроскопии выхода 3-бром-4-нитро-1*H*-пиразола, смеси *o*- и *n*-бром толуолов и бромистого бензила составили 12, 24 и 15% соответственно.

4.2. Электрохимическое получение *N*-хлор-, *N,N*-дихлоралкиламинов и монохлорамина

Исходные соединения: водные растворы метиламина, диметиламина, этиламина и аммиака, пропиламин, бутиламин, *трет*-бутиламин, диэтиламин, гидрохлориды метиламина и диэтиламина являлись коммерческими продуктами фирмы «Acros Organiks». Спектры ЯМР ^1H регистрировали в растворе DMSO- d_6 .

Полученные при электрохлорировании аминов соединения идентифицировали методом спектроскопии ЯМР ^1H путем сравнения со спектрами эталонных образцов, описанных в литературе: *N*-хлорметиламин, *N,N*-дихлорметиламин, *N*-хлорэтиламин, *N,N*-дихлорэтиламин, *N*-хлорпропиламин, *N,N*-дихлорпропиламин, *N*-хлорбутиламин, *N,N*-дихлорбутиламин, *N*-хлордиметиламин, *N*-хлордиэтиламин [345], *N*-хлор-*трет*-бутиламин, *N,N*-дихлор-*трет*-бутиламин [346]. Идентификацию и определение концентраций NH_2Cl и NCl_3 проводили методом УФ спектроскопии на приборе «Specord UV-VIS». Использовали указанные в литературе [347] значения $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$: 244 (ϵ 443) для NH_2Cl в H_2O и 340 (ϵ 285) для NCl_3 в CCl_4 .

Методика 33. Электрохимическое хлорирование *трет*-бутиламина в водном растворе NaCl. А. В анодное отделение ячейки с диафрагмой загружали 5 мл (0.045 моля) *t*-BuNH $_2$, 100 мл 4 М раствора NaCl, в катодное – 100 мл 4 М раствора NaCl. Электролиз проводили током 1 А при $T = 10\text{ }^\circ\text{C}$, используя анод ОРТА ($S = 10\text{ см}^2$) и графитовый катод. После пропускания 1 F·(моль исходного амина) $^{-1}$ электричества ($Q = 4757\text{ Кл}$) электролиз прекращали, реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч и продукты реакции экстрагировали CCl_4 (3×30 мл).

Экстракты объединяли и сушили над Na_2SO_4 . Получали органический раствор, содержащий смесь *N*-хлор-*трет*-бутиламина и *N,N*-дихлор-*трет*-бутиламина (данные спектроскопии ЯМР ^1H). По интегральным интенсивностям сигналов *t*- BuNHCl с δ 1.13 (с, 9 H, 3 CH_3) и *t*- BuNCl_2 с δ 1.37 (с, 9 H, 3 CH_3) определяли их мольное соотношение, которое оказалось равным 1.0 : .7.0. Суммарный выход хлораминов определяли методом иодометрического анализа [332]. В пересчете на активный хлор выход по току составил $\sim 80\%$.

Б. В анодное отделение ячейки помещали 5 мл (0.045 моля) *t*- BuNH_2 , 11.38 г (0.135 моля) NaHCO_3 и 100 мл 4 М раствора NaCl . Электролиз проводили током 1 А. Отходящие из анодного отделения газы (CO_2 и увлеченный им *t*- BuNCl_2) пропускали через дренсель с эфиром ($V = 50$ мл) для поглощения *t*- BuNCl_2 . Остальные условия электролиза аналогичны приведенным выше (пример А). После пропускания $4 F \cdot (\text{моль исходного амина})^{-1}$ электричества ($Q = 17450$ Кл) электролиз прекращали, реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч и продукты реакции экстрагировали эфиром (3×30 мл). Эфирный экстракт смешивали с содержимым поглотительного сосуда и сушили над CaCl_2 . Выход *t*- BuNCl_2 по данным иодометрического анализа 92%. После отгонки эфира остаток перегоняли. Получали 4.93 г (77%) *t*- BuNCl_2 . Идентифицирован по т. кип. 54°C (48 торр), n_D^{21} 1.4925 (ср. лит [348]: т. кип. 30°C (16 торр), n_D^{19} 1.4939) и спектральным характеристикам ЯМР ^1H .

Электрохимическое получение MeNCl_2 , EtNCl_2 , *n*- PrNCl_2 и *n*- BuNCl_2 проводили аналогично методике описанной в примере Б. Поскольку MeNCl_2 , EtNCl_2 и PrNCl_2 в чистом виде взрывоопасны, мы имели дело только с их растворами в CCl_4 . *n*- BuNCl_2 был выделен в индивидуальном состоянии (5.24 г, 82%). Идентифицирован по т. кип. 40°C (30 торр), n_D^{21} 1.45475 (ср. лит: т. кип. 30°C (30 торр) [345], n_D^{20} 1.4553 [349] и спектральным характеристикам ЯМР ^1H .

Методика 34. Электрохимическое получение *N*-хлордиэтиламина.

А. Электрохлорирование диэтиламина в водном растворе NaCl . В анодное отделение ячейки помещали 5 мл. (0.048 моля) Et_2NH , 6.05 г (0.072 моля) NaHCO_3 , 100 мл 4 М раствора NaCl и проводили электролиз током 2 А используя

анод ОРТА ($S = 2.3 \text{ см}^2$). Остальные условия электролиза аналогичны методике **33А**. Отходящие из анодного отделения газы пропускали через охлаждаемую ловушку ($T = -78 \text{ }^\circ\text{C}$). После пропускания $2 \text{ F} \cdot (\text{моль исходного амина})^{-1}$ электричества ($Q = 9264 \text{ Кл}$) электролиз прекращали и из реакционной смеси под вакуумом отгоняли смесь Et_2NCl с небольшим количеством воды. Хлорамин отделяли от воды, смешивали с содержимым (Et_2NCl) ловушки, сушили над CaCl_2 и перегоняли. Получали 3.22 г (62%) Et_2NCl . Идентифицирован по т. кип. $30 \text{ }^\circ\text{C}$ (60 торр), $n_D^{21} 1.433$ (ср. лит: т. кип. $94 \text{ }^\circ\text{C}$ (760 торр)) [345], $n_D^{25} 1.4119$ [350]) и характеристикам ЯМР ^1H .

Б. *Электрохлорирование гидрохлорида диэтиламина в водном растворе NaCl*. В анодное отделение ячейки загружали 5.48 г (0.05 моля) $\text{Et}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$, 12.6 г (0.15 моля) NaHCO_3 , 100 мл 4 М раствора NaCl . Электролиз и выделение продукта проводили, как указано в предыдущем примере. Получали 3.63 г (70%) Et_2NCl с т. кип. $30 \text{ }^\circ\text{C}$ (60 торр), $n_D^{21} 1.432$.

Электрохимическое получение Me_2NCl проводили аналогично методике **34А**, получено 0.94 г (30%) Me_2NCl . Идентифицирован по т. кип. $42 \text{ }^\circ\text{C}$ (760 торр) (ср. лит [345]: т. кип. $42 \text{ }^\circ\text{C}$ (760 торр) и спектральным характеристикам ЯМР ^1H . Выход Me_2NCl на выделенный продукт был невысок из-за его значительной летучести.

Методика 35. *Электрохимическое хлорирование гидрохлорида метиламина в водном растворе NaCl. А. В гомогенной среде.* В бездиафрагменную ячейку загружали 6.75 г (0.1 моля) $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$, 100 мл 4 М раствора NaCl . Электролиз проводили током 3 А при $T = 10 \text{ }^\circ\text{C}$, используя анод ОРТА и Ti катод одинаковой площади ($S = 18 \text{ см}^2$). Отходящие газы (H_2 и захваченный им MeNCl_2) пропускали через дренсель с CCl_4 ($V = 50 \text{ мл}$) для поглощения*) MeNCl_2 . После пропускания $2 \text{ F} \cdot (\text{моль } \text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl})^{-1}$ электричества ($Q = 19300 \text{ Кл}$) электролиз прекращали, реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч и продукты реакции

*) Методом иодометрического анализа установлено, что за время электролиза $\sim 2\text{--}3\%$ образовавшегося MeNH_2 уносится с H_2 . Поскольку MeNH_2 ($T_{\text{кип.}} = -6 \text{ }^\circ\text{C}$ [351]) является более летучим, чем MeNCl_2 ($T_{\text{кип.}} = 55 \text{ }^\circ\text{C}$ [345]) количество его, уносимое с H_2 очевидно больше, чем количество уносимого MeNCl_2 . По-видимому, этим обусловлены меньшие (по сравнению с MeNCl_2) значения выходов MeNH_2 .

экстрагировали CCl_4 (3×30 мл). Экстракт объединяли с содержимым дренселя и сушили над Na_2SO_4 . Выход по току MeNCl_2 по данным иодометрического анализа 14%. Для установления количества полученного MeNH_2 водный остаток титровали 0.1 Н HCl . Затем к нему добавляли ~ 5 г (0.125 моля) NaOH с целью определения содержания $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$. Образующийся при этом амин отгоняли в титрованный раствор H_2SO_4 . По разности концентраций кислоты до и после отгонки амина определяли количество непрореагировавшего при электролизе $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$. Конверсия $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$ составила 17%, выхода MeNH_2 и MeNCl_2 на прореагировавший гидрохлорид амина – 72 и 84% соответственно.

Б. В гетерогенной среде. В ячейку загружали 6.75 г (0.1 моля) $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$, 100 мл 4 М раствора NaCl и 33 мл CCl_4 . Остальные условия электролиза аналогичны приведенным выше. После пропускания $2 \text{ F} \cdot (\text{моль } \text{MeNH}_3\text{Cl})^{-1}$ электричества ($Q = 19300$ Кл) электролиз прекращали, реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч и разделяли водную и органическую фракции. Из водной фракции продукт дополнительно экстрагировали CCl_4 (3×30 мл). Экстракты объединяли с органической фракцией и сушили над Na_2SO_4 . Дальнейший анализ реакционной смеси проводили аналогично методике А. Получали MeNCl_2 с выходом по веществу $\sim 99\%$ (на прореагировавший гидрохлорид амина) и 86% по току. Выход MeNH_2 по веществу составил 88% при конверсии MeNH_3Cl 83%.

Электрохимическое хлорирование $\text{EtNH}_2 \cdot \text{HCl}$, $n\text{-PrNH}_2 \cdot \text{HCl}$, $n\text{-BuNH}_2 \cdot \text{HCl}$, $\text{Et}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ и $\text{Me}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ проводили аналогично методике 35 Б. Получали растворы *N*-хлор-аминов в CCl_4 . Соотношение моно- и дихлораминов в продуктах реакции определяли по их характерным сигналам [345] в ЯМР ^1H спектрах. ЯМР ^1H спектры синтезированных соединений идентичны приведенным в [345]. В случае ЭХ $t\text{-BuNH}_3\text{Cl}$ продукт $t\text{-BuNCl}_2$ был выделен в чистом виде. С этой целью из раствора отгоняли при комнатной температуре и пониженном давлении (100 торр) CCl_4 , остаток перегоняли. Получено 2.84 г $t\text{-BuNCl}_2$ (40%). Идентифицирован по т. кип. 54°C (48 торр), n_D^{21} 1.4925 (ср. лит [345]: т. кип. 30°C (16 торр), n_D^{19} 1.4939)

Методика 36. *Электрохимическое хлорирование NH_3 .* В анодное отделение диафрагменной ячейки загружали 3.8 мл 25%-ного водного раствора NH_3 (0.05 моля) и 100 мл насыщенного водного раствора NaCl , в катодное – 100 мл насыщенного раствора NaCl . Электролиз проводили при токе 2 А и $T = 5^\circ\text{C}$ используя анод ОРТА ($S = 10 \text{ см}^2$) и графитовый катод. После пропускания $1 \text{ F} \cdot (\text{моль } \text{NH}_3)^{-1}$ электричества ($Q = 4800 \text{ Кл}$) электролиз прекращали, реакцию смесь перемешивали 0.5 ч и экстрагировали продукты реакции CCl_4 ($3 \times 10 \text{ мл}$). Экстракты объединяли и анализировали. В органической фазе был обнаружен NCl_3 (выход 5%) в водной – NH_4Cl и незначительное количество NH_2Cl (выход 0.1%).

Электрохлорирование NH_4HCO_3 проводили аналогично. В анодное отделение ячейки загружали 3.9 г (0.05 моля) NH_4HCO_3 . Выход NCl_3 составил 4%.

Методика 37. *Электрохимическое получение NCl_3 .* В бездиафрагменную ячейку помещали 1.6 г (0.03 моля) NH_4Cl , 0.9 мл кон. HCl (0.01 моля), 100 мл 4 М водного раствора NaCl и 33 мл CCl_4 . Электролиз проводили током 4 А при $T = 10^\circ\text{C}$, используя анод ОРТА и Ti катод одинаковой площади ($S = 20 \text{ см}^2$). В процессе электролиза в реакцию смесь дозировали 5.4 мл конц HCl (0.06 моля). После пропускания $6 \cdot \text{F} \cdot (\text{моль } \text{NH}_4\text{Cl})^{-1}$ электричества ($Q = 17370 \text{ Кл}$) электролиз прекращали, реакцию смесь перемешивали 0.5 ч, после чего водную и органическую фазы разделяли и анализировали. Выход по веществу NCl_3 , содержащегося в органической фазе, составил 80%.

Методика 38. *Синтез NH_2Cl из NCl_3 и NH_3 .* В круглодонную колбу на 250 мл помещали 24 мл конц. водного раствора NH_3 (0.32 моля), 30 г льда и быстро добавляли 16 мл раствора NCl_3 (0.016 моля) в CCl_4 . Раствор интенсивно перемешивали 3 мин, затем водную и органическую фракции разделяли. Водный раствор содержал 0.0238 моля NH_2Cl (выход NH_2Cl 50%), а органический – следы NCl_3 (конверсия NCl_3 95%).

4.3. Электросинтез *N*-хлорсукцинимида и натриевых солей *N*-хлорамидов арилсульфокислот

Исходные соединения: сукцинимид, бензолсульфамид, *n*-толуолсульфамид, *n*-хлорбензолсульфамид являлись коммерческими продуктами фирмы «Acros Organiks» и использовались без дополнительной очистки. Содержание *N*-хлорсукцинимида и натриевых солей *N*-хлорамидов арил-сульфокислот в образцах определяли методом иодометрического анализа [332].

Методика 39. *Электрохимическое хлорирование сукцинимида.* **А.** В бездиафрагменную ячейку помещали 7.43 г (0.075 моля) сукцинимида, 0.6 г (0.0054 моля) CaCl_2 и 150 мл насыщенного водного раствора NaCl . Электролиз проводили током 4.7 А при $T = 10\text{ }^\circ\text{C}$, используя анод ОРТА и Ti катод одинаковой площади ($S = 13\text{ см}^2$). В процессе электролиза в реакционную смесь дозировали 7.2 мл конц. HCl (0.075 моля). После пропускания $2\text{ F} \cdot$ (моль сукцинимида)⁻¹ электричества ($Q = 1447\text{ Кл}$) электролиз прекращали, реакционную смесь перемешивали еще 0.5 ч и охлаждали до $T = 0 - 2\text{ }^\circ\text{C}$. Выпавший осадок отфильтровывали, получали 6.32 г сырого продукта. По данным иодометрического анализа суммарный выход *N*-хлорсукцинимида, содержащегося в осадке и фильтрате составил 80%. Осадок промывали ледяной водой ($3 \times 20\text{ мл}$) и сушили в вакууме, получали 3.21 г продукта, содержащего 93% *N*-хлорсукцинимида (иодометрический анализ) с т. пл. $149\text{ }^\circ\text{C}$ (ср. лит. [352]: т. пл. $148-149\text{ }^\circ\text{C}$).

Б. *Электросинтез *N*-хлорсукцинимида с использованием отработанных растворов NaCl .* В ячейку загружали 6.1 г (0.062 моля) сукцинимида, 0.6 г CaCl_2 и 150 мл раствора, полученного в предыдущем опыте (пример А) и содержащего 0.0145 моль *N*-хлорсукцинимида (иодометрический анализ). Процесс проводили, как описано выше, дозируя в раствор 6 мл конц. HCl (0.06 моля). После проведения электролиза, выделения и очистки твердого продукта получали 3.41 г вещества содержащего 93% *N*-хлорсукцинимида (иодометрический анализ) с т. пл. $149\text{ }^\circ\text{C}$. Суммарный выход целевого продукта 78%.

Методика 40. Электрохимическое хлорирование арилсульфамидов в водном растворе NaCl. **А. Получение $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (ТСІ).** В бездиафрагменной ячейке готовили суспензию из 17.12 г (0.1 моля) $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$ (ТН) и 200 мл насыщенного раствора NaCl. Электролиз проводили с использованием пакета из трех одинаковых по размеру ($S = 9.8 \text{ см}^2$) электродов катод–анод–катод (Ti – ОРТА – Ti) при $T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$ и токе 5.88 А. После пропускания $2 \text{ F} \cdot (\text{моль ТН})^{-1}$ электричества ($Q = 19300 \text{ Кл}$) электролиз прекращали и, для высаливания продукта, к реакционной смеси добавляли 5.85 г NaCl (эквивалентно израсходованному за время электролиза), перемешивали 0.5 ч и осадок отфильтровывали. Ячейку и электроды споласкивали 60 мл горячей воды ($T = 80 \text{ }^\circ\text{C}$) и вносили в нее отфильтрованный осадок. ТСІ полностью растворялся в горячей воде, а непрореагировавший ТН отфильтровывали. Было выделено 1.4 г ТН, который идентифицировали по температуре плавления. Водный раствор охлаждали до $T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$, выпавший при этом ТСІ отфильтровывали. После высушивания до постоянного веса ($T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$) получали 17.81 г (63%) продукта с содержанием 99% ТСІ (определено иодометрически). Для дополнительного выделения продукта маточный раствор вновь нагревали ($T = 80 \text{ }^\circ\text{C}$) и растворяли в нем 22 г NaCl. Выпавший после охлаждения до $20 \text{ }^\circ\text{C}$ осадок отфильтровывали и высушивали. В результате получали 8.1 г продукта с содержанием 91.1% ТСІ (определено иодометрически). Суммарный выход ТСІ составил 98% (по веществу) и 87% (по току) при конверсии исходного ТН 92%. Температура плавления готового продукта $181 \text{ }^\circ\text{C}$ (с разложением) (лит данные [353] – $180 \text{ }^\circ\text{C}$ (с разложением), содержание активного хлора 25.17% (по теории 25.17%).

Б. Получение $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}\cdot \text{H}_2\text{O}$ (БСІ). В ячейке готовили суспензию из 15.72 г (0.1 моля) $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NH}_2$ (БН) и 200 мл насыщенного раствора NaCl. Электролиз проводили при $T = 10 \text{ }^\circ\text{C}$. Остальные условия проведения электролиза аналогичны примеру А. По окончании электролиза к реакционной смеси прибавляли 5.85 г (0.1 моля) NaCl, далее выделение целевого продукта проводили как в предыдущем примере, однако, учитывая лучшую растворимость БСІ в воде, её для ополаскивания брали не 60, а 40 мл. Суммарный выход выделенного БСІ

составил 98% (по веществу) и 90% (по току) при конверсии **БН** 91%. Температура плавления готового продукта 170 °С (с разложением) (лит данные [354] – 170 °С (с разложением), содержание активного хлора 26.2% (по теории 26.5%).

В. Получение $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2(\text{Cl})\text{Na}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (ХБСІ). В ячейку помещали 19.2 г (0.1 моль) $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$ (ХБН) суспензированного в 200 мл насыщенного раствора NaCl. Электролиз проводили при $T = 20$ °С, остальные условия проведения процесса аналогичны вышеприведенным. По окончании электролиза к реакционной смеси прибавляли 5.85 г (0.1 моля) NaCl, далее выделение целевого продукта проводили как в примере **А**, однако учитывая худшую растворимость **ХБСІ** в воде, её для ополаскивания брали не 60, а 75 мл. Суммарный выход выделенного **ХБСІ** составил 98% (по веществу) и 92% (по току) при конверсии **ХБН** 93%. Температура плавления готового продукта 190 °С (с разложением) (лит данные [353] – 190 °С (с разложением), содержание активного хлора 26.2% (по теории 26.5%).

4.4. Примеры использования электрохимически генерированных *N*-хлорпроизводных в синтезе соединений представляющих практический интерес

Исходные соединения: водные растворы аммиака, метиламина, формальдегида, 1,3-диаминопропан, изобутиламин, пиперидин, морфолин, циклогексиламин, ксантогенат калия, 2-меркаптобензотиазол, ацетон, метилэтилкетон, бензофенон и анилин являлись коммерческими продуктами фирмы «Acros Organiks». Спектры ЯМР ^1H регистрировали в растворе DMSO- d_6 .

Получаемые соединения идентифицированы методом спектроскопии ЯМР ^1H путем сравнения со спектрами эталонных образцов, описанных в литературе: *N*-хлорметиламина, *N,N*-дихлорметиламина, *N*-хлорбутиламина, *N,N*-дихлорбутиламина, *N*-хлорпиперидина [345]; 1,2-диметилдиазиридина [355], 1,5-диазабицикло[3,1,0]гексана [356], этиловых эфиров алкилтиокарбаминовых кислот [210], *N*-хлоризопропиламина [357], *N*-хлорморфолина [358], *N*-метилбутилбензотиазол-2-сульфенамида, *N*-циклогексилбензотиазол-2-сульфенамида,

2-(морфолинотио)бензотиазола и бис(2-бензотиазолил)дисульфида [359], 2-(пиперидинотио)бензотиазола [360]; полученных по известным методикам: *N,N*-дихлоризопропиламина [349], *N*-хлорциклогексиламина [361], *N*-изопропилбензотиазол-2-сульфенамида и *N*-*n*-бутилбензотиазол-2-сульфенамида [200]. 1,5-Диазабицикло[3,1,0]гексан был также идентифицирован методом полярографии (см. ниже) сравнением полярограмм продукта электросинтеза и 1,5-диазабицикло[3,1,0]гексана специально синтезированного химически по методике [362]. *N*-Хлорметиламин был дополнительно идентифицирован методом УФ спектрофотометрии по [363]. Концентрации 1,2-диметилдиазиридина и *N*-хлораминов определяли методом иодометрического анализа [332], а в случае 1,5-диазабицикло[3,1,0]гексана – по совокупности данных иодометрического и полярографического анализов. Выход и концентрации N_2H_4 (в виде $N_2H_4 \cdot H_2SO_4$) и $PhNHNH_2$ определяли методом иодометрического анализа [332, С.366–367].

4.4.1. Электросинтез 1,2-диалкилдиазиридинов

Методика 41. *Непрямой электросинтез 1,2-диметилдиазиридина исходя из $MeNH_2$, CH_2O и $MeNHCl$. А. Электрохимическое получение $MeNCl_2$.* В бездиафрагменную ячейку загружали 6.75 г (0.1 моля) $MeNH_3Cl$, 100 мл 4 М раствора $NaCl$ и 33 мл CCl_4 . Электролиз проводили аналогично методике **35Б**, непрерывно дозируя в реакционную смесь 8.5 мл конц. HCl (0.1 моля). После пропускания $2 F \cdot$ (моль $MeNH_2 \cdot HCl$)⁻¹ электричества ($Q = 19300$ Кл) электролиз прекращали, реакционную смесь перемешивали 0.5 ч и разделяли водную и органическую фракции. Из водной фракции продукт дополнительно экстрагировали CCl_4 (3×10 мл). Экстракты объединяли с органической фракцией и сушили над Na_2SO_4 . Получали 50 мл раствора, содержащего 0.0835 моля $MeNCl_2$. Выход дихлорамина составил 84% (по данным иодометрического анализа).

Б. Синтез $MeNHCl$. В трехгорлую колбу помещали 20 мл раствора $MeNCl_2$ (0.033 моля) в CCl_4 , охлаждали до $T = 0^\circ C$ и медленно при перемешивании прикапывали

15 мл конц водного раствора MeNH_2 (0.167 моля). Реакционную смесь перемешивали при $T = 0\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 4 ч. Затем водную и органическую фазы разделяли. По данным УФ спектрофотометрии водный раствор содержал только MeNHCl , органический – смесь MeNHCl и MeNCl_2 . (данные спектроскопии ЯМР ^1H). Суммарный выход хлораминов (MeNHCl и MeNCl_2) составил 91% (по данным иодометрического анализа). Соотношение $\text{MeNHCl} : \text{MeNCl}_2$ в реакционной смеси равно 9 : 1.

В. Синтез 1,2-диметилдиазиридина. В трехгорлую колбу помещали 16 мл конц. водного раствора MeNH_2 (0.18 моля), охлаждали до $T = 0\text{ }^\circ\text{C}$ и медленно при перемешивании добавляли 5 мл 34% раствора CH_2O (0.06 моля). Далее, продолжая перемешивать, прикапывали водно-органический раствор MeNHCl (см. стадию Б). Реакционную смесь перемешивали 4 ч при $T = 10\text{ }^\circ\text{C}$. По окончании добавляли 12.6 г NaCl для высаливания продукта. Водную и органическую фракции разделяли, из водного раствора дополнительно экстрагировали продукт CCl_4 (3×15 мл). Экстракты объединяли с органическим раствором и сушили над Na_2SO_4 . Выход 1,2-диметилдиазиридина составил 77% (иодометрический анализ).

Методика 42. Непрямой электросинтез 1,2-диметилдиазиридина исходя из MeNH_2 , CH_2O и MeNCl_2 . В трехгорлую колбу загружали 26.7 мл конц. водного раствора MeNH_2 (0.3 моля), охлаждали до $T = 0\text{ }^\circ\text{C}$ и медленно при перемешивании прикапывали 5 мл 34% раствора CH_2O (0.06 моля). Далее, продолжая перемешивать, при $T = 0\text{ }^\circ\text{C}$ добавляли 18 мл полученного электрохимическим путем раствора MeNCl_2 (0.03 моля) в CCl_4 . Реакционную смесь перемешивали 4 ч при $T = 10\text{ }^\circ\text{C}$. Продукты выделяли как рассмотрено выше. Выход 1,2-диметилдиазиридина составил 70% (иодометрический анализ).

Методика 43. Непрямой электросинтез 1,2-диметилдиазиридина исходя из MeNH_2 , CH_2O и $\text{PhSO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$. В трехгорлую колбу загружали 26.7 мл конц. водного раствора MeNH_2 (0.3 моля), охлаждали до $T = 0\text{ }^\circ\text{C}$ и медленно при перемешивании прикапывали 5 мл 34% раствора CH_2O (0.06 моля). Далее, продолжая перемешивать, при $T = 0\text{ }^\circ\text{C}$ медленно порциями присыпали 13.8 г

(0.06 моля) электрогенерированного $\text{PhSO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$ (получен по методике **40Б**). Реакционную смесь перемешивали 4 ч при $T = 10^\circ\text{C}$ и перегоняли. В дистиллят добавляли 12.6 г NaCl (высаливание продукта) и экстрагировали продукт CCl_4 (3×20 мл). Органический раствор сушили над Na_2SO_4 . Выход 1,2-диметилдиазиридина составил 85% (иодометрический анализ).

Методика 44. *Электрохимическая регенерация MeNCl_2 и $\text{PhSO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$.* Водный раствор, полученный после выделения целевого продукта в синтезе 1,2-диметилдиазиридина (из MeNH_2 , CH_2O и MeNHCl), упаривали и выделившийся $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$ использовали в электросинтезе MeNCl_2 (см. выше), Выход MeNCl_2 по току составил 80%.

Осадок, полученный после выделения целевого продукта в синтезе 1,2-диметилдиазиридина (из MeNH_2 , CH_2O и $\text{PhSO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$) и представляющий собой PhSO_2NH_2 , подвергали электрохимическому хлорированию по методике **40Б**. Выход $\text{PhSO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$ по току составил 96%.

Методика 45. *Прямой электросинтез 1,2-диметилдиазиридина* диметилдиазиридина исходя из **MeNH_2 , CH_2O** . В анодное отделение диафрагменной ячейки помещали 20 мл водного раствора MeNH_2 (0.2 моля), 4.2 мл 34% раствора CH_2O (0.05 моля), 11.7 г (0.2 моля) NaCl , добавляли воду до 100 мл. В качестве католита использовали 2 М NaCl . Анодом служила пластина ОРТА ($S = 4.8 \text{ см}^2$), катодом – графитовый стержень. Электролиз проводили током 1.92 А при $T = 10^\circ\text{C}$. После пропускания $0.5 \text{ F} \cdot (\text{моль амина})^{-1}$ электричества ($Q = 9650 \text{ Кл}$) электролиз прекращали, а реакционную смесь продолжали перемешивать при $T = 10^\circ\text{C}$ в течение еще 4 ч. После чего, для высаливания продуктов, добавляли 24.1 г NaCl и экстрагировали их CCl_4 (3×20 мл). Водную и органическую фракции разделяли. Органический раствор сушили над Na_2SO_4 . Согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии он содержал 1,2-диметилдиазиридин и небольшое количество MeNCl_2 . По совокупности данных УФ-спектрофотометрии и иодометрического анализа водный раствор содержал только 1,2-диметилдиазиридин. Выходы 1,2-диметилдиазиридина и N,N -дихлорметиламина составили 41 и 1% соответственно.

Методика 46. *Прямой электросинтез 1,2-диметилдиазиридина исходя из MeNH_2 , в отсутствие CH_2O .* В анодное отделение ячейки помещали 20 мл водного раствора MeNH_2 (0.2 моля), 11.7 г (0.2 моля) NaCl , добавляли воду до объема 100 мл и проводили электролиз как приведено выше. После пропускания 19300 Кл электричества электролиз прекращали, реакционную смесь перемешивали еще 4 ч. Продукты выделяли, как описано выше. Получали органический раствор (по данным спектроскопии ЯМР ^1H содержал *N*-хлорметиламин, *N,N*-дихлорметиламин и 1,2-диметилдиазиридин) и водный раствор (содержал только 1,2-диметилдиазиридин). Выходы 1,2-диметилдиазиридина, *N*-хлорметиламина и *N,N*-дихлорметиламина составили 15, 14 и 15% соответственно.

Методика 47. *Полярографическое определение 1,5-диазобицикло[3,1,0]гексана в водных (водно-метанольных) растворах.* Для записи кривых использовали прибор СВА-1Б. Катодом служил ртутный капаящий электрод (скорость течения ртути $0,917 \text{ мг} \cdot \text{с}^{-1}$, время жизни капли 0.60 с), анодом – серебряная проволока. В качестве электрода сравнения использовали нас.к.э. Для записи полярограмм в ячейку помещали 1 мл буферного раствора и, после записи фоновой кривой, 1 мл исследуемого раствора. В этих условиях на полярограмме 1,5-диазобицикло[3,1,0]гексана присутствует диффузионная волна с $E_{1/2} = -0.83 \text{ В}$ (отн. нас.к.э). Концентрацию этого вещества в растворе после электролиза определяли по калибровочному графику, построенному в интервале концентраций $(0.5-6.0) \cdot 10^{-3} \text{ М}$, исходя из значений предельного тока 1,5-диазобицикло[3,1,0]гексана при $E = 1.1 \text{ В}$.

Методика 48. *Прямой электросинтез 1,5-диазобицикло[3,1,0]гексана исходя из 1,3-диаминопропана и формальдегида. А. В водном растворе.* В анодное отделение ячейки помещали 0.84 мл. (0.01 моля) 1,3-диаминопропана, 0.84 мл 34% раствора формальдегида (0.01 моля), 23.4 г (0.4 моля) NaCl , и 3.36 г (0.04 моля) NaHCO_3 , добавляли воду до 100 мл и проводили электролиз как описано выше. После пропускания 19300 Кл электричества ($Q = 2 \text{ F} \cdot (\text{моль амина})^{-1}$) электролиз прекращали, реакционную смесь перемешивали для завершения реакции еще 12 ч. За ходом реакции следили спектрофотометрически по исчезно-

вению пика поглощения с λ_{max} в области 260–270 нм, принадлежащего промежуточно образующимся *N*-хлораминам. Выход 1,5-диазабицикло[3,1,0]гексана составил 70% (совокупность иодометрического и полярографического анализов).

Б. *В водно-метанольном растворе.* В анодное отделение ячейки, содержащей 98 мл 20% водного раствора MeOH, помещали 0.84 мл (0.01 моля) 1,3-диаминопропана, 0.84 мл 34% раствора формальдегида (0.01 моля), 23.4 г (0.4 моля) NaCl и 3.36 г (0.04 моля) NaHCO₃. Электролиз проводили по вышеописанной схеме, а реакционную смесь для завершения реакции перемешивали в течение 6 ч. По совокупным данным иодометрического и полярографического анализов, выход 1,5-диазабицикло[3,1,0]гексана составил 80%.

Методика 48. *Непрямой электросинтез 1,5-диазабицикло[3,1,0]гексана исходя из 1,3-диаминопропана и формальдегида.*

А. *Электрохимическое получение Cl₂N(CH₂)₃NCl₂.* В бездиафрагменную ячейку загружали 8.4 мл (0.1 моля) H₂N(CH₂)₃NH₂, 17 мл конц. HCl (0.2 моля), 23.4 г (0.4 моля) NaCl и 33 мл CCl₄. Электролиз проводили при T = 10 °C током 3 А, используя анод ОРТА и Ti катод одинаковой площади (S = 18 см²). В процессе электролиза в реакционную смесь непрерывно дозировали 17 мл конц. HCl (0.2 моля). После пропускания 4 F·(моль амина)⁻¹ электричества (Q = 38600 Кл) электролиз прекращали, реакционную смесь перемешивали еще 0.5 ч и отделяли водную часть от органической. Из водной фракции продукт дополнительно экстрагировали CCl₄ (3×10 мл) и полученные экстракты объединяли с органической фазой. Получали 53 мл органического раствора, содержащего 0.085 моля Cl₂N(CH₂)₃NCl₂, выход которого (по данным иодометрического анализа) составил 85%.

Б. *Синтез 1,5-диазабицикло[3,1,0]гексана.* В трехгорлую колбу помещали 71.4 мл (0.85 моля) 1,3-диаминопропана и, при T = 20 °C и перемешивании, медленно прикапывали 28.5 мл 34% раствора формальдегида (0.34 моля). Затем добавляли 53 мл раствора Cl₂N(CH₂)₃NCl₂ (0.085 моля) в CCl₄. Реакционную смесь перемешивали 6 ч при T = 25 °C, после чего добавляли 10 г NaCl (для высаливания продукта) и отделяли водную фазу от органической. Из водной

фракции продукт дополнительно экстрагировали CCl_4 (3×30 мл) и полученные экстракты объединяли с органической фазой. Далее отгоняли при небольшом вакууме органический растворитель, а продукт подвергали вакуумной перегонке. Получено 5.7 г (20% в расчете на загруженный тетрахлорамин) 1,5-диазабицикло[3,1,0]гексана. Идентифицирован по т. кип. 72°C (38 торр) (ср. лит. [363]: т. кип. 35°C (1.5 торр) и спектральным характеристикам ЯМР ^1H .

4.4.2. Электрохимический синтез тиокарбаматов

Методика 49. *Электросинтез О-этилового эфира метилтиокарбаминовой кислоты исходя из метиламина и ксантогената калия непрямым методом.*

А. *Электрохимическое получение N-хлорметиламина.* В анодное отделение диафрагменной ячейки загружали 20 мл водного раствора метиламина (0.2 моля), 23.4 г (0.4 моля) NaCl и добавляли воду до объема 100 мл. В качестве католита использовали 100 мл 4 М NaCl . Анодом служила пластина ОРТА ($S = 12 \text{ см}^2$), катодом – графитовый стержень. Электролиз проводили током 2.4 А при $T = 10^\circ\text{C}$. После пропускания $1 \text{ F} \cdot (\text{моль амина})^{-1}$ электричества ($Q = 18300 \text{ Кл}$) электролиз прекращали. Затем к реакционной смеси добавляли 13 мл водного раствора метиламина (0.13 моля) и перемешивали 20 мин. Выход N-хлорметиламина*) составил 66% (иодометрический анализ).

Б. *Синтез О-этилового эфира метилтиокарбаминовой кислоты.* В 100 мл воды растворяли 11.8 г (0.0733 моля) ксантогената калия и к этому раствору при $T = 5\text{--}8^\circ\text{C}$ при интенсивном перемешивании прикапывали полученный выше раствор N-хлорметиламина. Реакционную смесь перемешивали еще 30 мин и экстрагировали продукты реакции Et_2O (3×50 мл). Органические растворы сушили над Na_2SO_4 и после отгонки эфира остаток перегоняли в вакууме. Получали 5.46 г (68% на N-хлорметиламин) О-этилового эфира метилтиокарбаминовой кислоты. Идентифицирован по т. кип. 93°C (10 торр) (ср. лит. [210]: т.

*) Согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии, реакционная смесь (экстракт продуктов электролиза в CCl_4) содержала MeNHCl , MeNH_2 и незначительное количество (5–8%) MeNCl_2 .

кип. 60–62 °С (1.4 торр) и спектральным характеристикам спектра ЯМР ^1H .

Методика 50. *Прямой электросинтез О-этилового эфира метилтиокарбаминовой кислоты исходя из метиламина и ксантогената калия.* В анодное отделение ячейки помещали 20 мл водного раствора метиламина (0.2 моля), 23.4 г (0.4 моля) NaCl, 11.8 г (0.0733 моля) ксантогената калия, добавляли воды до 100 мл и проводили электролиз при $T = 5$ °С. Остальные условия электролиза аналогичны методике 49А. После пропускания 9650 Кл электричества добавляли еще 13 мл раствора метиламина (0.13 моля) и пропускали такое же количество электричества. После завершения электролиза реакционную смесь перемешивали 30 мин и выделяли реакционный продукт как описано выше. Получали 5.23 г (выход по току 44%) О-этилового эфира метилтиокарбаминовой кислоты с т. кип. 93 °С (10 торр).

Методика 51. *Электросинтез О-этилового эфира изобутилтиокарбаминовой кислоты из изобутиламина и ксантогената калия непрямой метод.*

А. Электрохимическое получение N-хлор-изобутиламина. В анодное отделение ячейки загружали 1.75 мл (0.017 моля) изобутиламина, 100 мл 4 М водного раствора NaCl и проводили электролиз как описано выше (см. методика 49А), пропуская 18300 Кл электричества и непрерывно дозируя амин ($C_{\text{амина}} = 0.17$ М) в раствор. После окончания электролиза к реакционной смеси добавляли 19 мл (0.18 моля) *изо*-бутиламина и перемешивали 20 мин. Выход N-хлор-*изо*-бутиламина составил 81% (иодометрический анализ).

Б. Синтез О-этилового эфира изобутилтиокарбаминовой кислоты. В 100 мл воды растворяли 13.6 г (0.084 моля) ксантогената калия и к этому раствору при $T = 5\text{--}8$ °С при интенсивном перемешивании медленно прибавляли эмульсию полученного выше N-хлорамина. Остальные условия проведения реакции аналогичны указанным выше (см. методика 49Б). Получали 10.86 г О-этилового эфира изобутилтиокарбаминовой кислоты (82% в расчете на хлорамин). Идентифицирован по т. кип. 118 °С (15 торр) (ср. лит. [210]: т. кип. 78–80 °С (1.4 торр) и характеристикам спектра ЯМР ^1H .

Методика 52. *Электросинтез О-этилового эфира 1-пиперидинтиокарбоновой кислоты из пиперидина и ксантогената калия непрямым методом.*

А. *Электрохимическое получение N-хлорпиперидина из пиперидина.* В анодное отделение ячейки загружали 5 мл (0.05 моля) пиперидина, 100 мл 4 М раствора NaCl и проводили электролиз, как указано выше (см. методика 49А), непрерывно дозируя в раствор пиперидин ($C_{\text{амина}} = 0.5 \text{ М}$). После пропускания 18300 Кл электричества электролиз прекращали, затем к реакционной смеси добавляли 6 мл (0.06 моля) пиперидина и перемешивали 20 мин. Выход N-хлорпиперидина составил 30% (иодометрический анализ).

Б. *Синтез О-этилового эфира 1-пиперидинтиокарбоновой кислоты.* Реакцию проводили, как указано выше, прибавляя к водному раствору ксантогената калия (0.05 моля) полученную в пункте А эмульсию N-хлорпиперидина. Получено 1.17 г (13% в расчете на хлорамин) О-этилового эфира 1-пиперидинтиокарбоновой кислоты. Идентифицирован по т. кип. 124 – 125 °С (15 торр) (ср. лит. [210]: т. кип. 91–92 °С (1.4 торр)) и характеристикам спектра ЯМР ^1H .

В. *Электрохимическое получение N-пиперидина из гидрохлорида пиперидина.* В анодное отделение ячейки помещали 8 мл (0.08 моля) пиперидина, 7 мл конц. HCl (0.08 моля), 20.5 г (0.24 моля) NaHCO_3 , 18.72 г NaCl, добавляли воду до объема 100 мл и проводили электролиз, как описано выше, пропуская $2 \text{ F} \cdot (\text{моль пиперидина})^{-1}$ ($Q = 15440 \text{ Кл}$). По окончании электролиза к реакционной смеси добавляли 10 мл (0.1 моля) пиперидина и экстрагировали хлорамин Et_2O ($3 \times 20 \text{ мл}$). Выход N-хлорпиперидина составил 57% (иодометрический анализ).

Г. *Синтез О-этилового эфира 1-пиперидинтиокарбоновой кислоты с использованием эфирного раствора N-хлорпиперидина.* В 100 мл воды растворяли 8.1 г (0.050 моля) ксантогената калия и медленно прибавляли полученный выше эфирный раствор N-хлорамина при $T = 5\text{--}8 \text{ }^\circ\text{C}$ и интенсивном перемешивании. Остальные условия проведения реакции аналогичны приведенным выше. После выделения продукта получено 6.8 г (75% в расчете на хлорамин) О-этилового эфира 1-пиперидинтиокарбоновой кислоты, т. кип. 124 – 125 °С (15 торр).

4.4.3. Электрохимический синтез бензотиазолсульфенамидов

Методика 53. *Электросинтез N-изопропилбензотиазол-2-сульфенамида, исходя из изопропиламина и натриевой соли 2-меркаптобензотиазола непрямым методом. А. Электрохимическое получение N-хлоризопропиламина.* В анодное отделение диафрагменной ячейки загружали 3 мл (0.045 моля) изопропиламина и 100 мл насыщенного водного раствора NaCl. В качестве католита использовали 100 мл насыщенного водного раствора. Анодом служила пластина ОРТА ($S = 12 \text{ см}^2$), катодом – графитовый стержень. Электролиз проводили током 3.6 А при $T = 10^\circ\text{C}$. После пропускания $1 F \cdot (\text{моль амина})^{-1}$ электричества ($Q = 4342 \text{ Кл}$) электролиз прекращали. К реакционной смеси добавляли 5.1 мл (0.076 моля) изопропиламина и перемешивали 20 мин. Выход N-хлоризопропиламина*) составил 67% (иодометрический анализ).

Б. Синтез N-изопропилбензотиазол-2-сульфенамида. К полученному выше раствору N-хлор-изо-пропиламина охлажденному до $T = -10^\circ\text{C}$ при интенсивном перемешивании прикапывали 20 мл водного раствора содержащего 2.56 г (0.0153 моля) 2-меркаптобензотиазола и 0.61 г (0.0153 моля) NaOH. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при $T = -10^\circ\text{C}$, затем нагревали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой ($3 \times 10 \text{ мл}$) и сушили. Получали 3.38 г (99% на 2-меркаптобензотиазол) N-изопропилбензотиазол-2-сульфенамида, идентифицированного по т. пл. 93°C (ср. лит. [200]: т. пл. $93\text{--}94^\circ\text{C}$) и характеристикам спектра ЯМР ^1H .

Методика 54. *Прямой электросинтез N-изопропилбензотиазол-2-сульфенамида, исходя из изопропиламина и 2-меркаптобензотиазола.* В анодное отделение ячейки помещали 0.584 г (0.0035 моля) 2-меркаптобензотиазола, 6 мл (0.09 моля) изопропиламина и 100 мл 2 М раствора NaCl. Остальные условия аналогичны указанным выше. После пропускания 1800 Кл электричества ($Q = 5.2 F \cdot (\text{моль}$

*) Согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии, реакционная смесь (экстракт продуктов электролиза в CCl_4) содержала $i\text{-PrNHCl}$, $i\text{-PrNH}_2$ и незначительное количество (4-6%) $i\text{-PrNCl}_2$.

взятого 2-меркаптобензотиазола)⁻¹) электролиз прекращали, перемешивали реакционную смесь 2 ч и выделяли реакционный продукт как описано выше. Получали 0.70 г (выход по току 33%, выход на 2-меркаптобензотиазол 89%) *N*-изопропилбензотиазол-2-сульфенамида с т. пл. 92 °С.

Методика 55. *Электросинтез 2-(пиперидинотио)бензотиазола, исходя из пиперидина и натриевой соли 2-меркаптобензотиазола в водной среде непрямым методом. А. Электрохимическое получение N-хлорпиперидина из гидрохлорида пиперидина.* В анодное отделение ячейки помещали 5 мл (0.0512 моля) пиперидина, 4.4 мл конц. HCl (0.0512 моля), 12.9 г (0.1536 моля) NaHCO₃, 20.4 г (0.35 моля) NaCl и до 100 мл воды. Электролиз проводили согласно методике **53А**, пропуская 2 F·(моль амина)⁻¹ электричества ($Q = 9882$ Кл). По окончании электролиза к реакционной смеси добавили 9.2 мл (0.094 моля) пиперидина. Выход *N*-хлорпиперидина составил 36% (иодометрический анализ).

Б. Синтез 2-(пиперидинотио)бензотиазола. К полученному выше раствору *N*-хлорпиперидина охлажденному до $T = -10$ °С при интенсивном перемешивании прикапывали 20 мл водного раствора, содержащего 3.15 г (0.019 моля) 2-меркаптобензотиазола и 0.75 г (0.019 моля) NaOH. Реакцию и выделение целевого продукта проводили согласно методике **53Б**. Получали 3.78 г (80%) 2-(пиперидинотио)бензотиазола, идентифицированного по т. пл. 79 °С (ср. лит. [200]: т. пл. 80 °С) и характеристикам спектра ЯМР ¹H.

Методика 56. *Электросинтез N-н-бутил-2-бензотиазолсульфенамида, исходя из н-бутиламина и натриевой соли 2-меркаптобензотиазола в водной среде непрямым методом. А. Электрохимическое получение N-хлорбутиламина из н-бутиламина.* В анодное отделение ячейки загружали 4.5 мл (0.045 моля) *n*-бутиламина и 100 мл насыщенного водного раствора NaCl, электролиз проводили согласно методике **53А**. По окончании электролиза к реакционной смеси добавляли 18 мл (0.18 моля) *n*-бутиламина и перемешивали 20 мин. Выход *N*-хлорбутиламина составил 71% (иодометрический анализ).

Б. Синтез N-н-бутил-2-бензотиазолсульфенамида. К полученному выше раствору *N*-хлорамина охлажденному до $T = -10$ °С при интенсивном перемешивании

прикапывали 20 мл водного раствора, содержащего 2.97 г (0.018 моля) 2-меркаптобензотиазола и 0.72 г (0.018 моля) NaOH. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при $T = -10\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем нагревали до комнатной температуры и экстрагировали продукты Et_2O (3×30 мл). Органический раствор сушили над Na_2SO_4 , отгоняли растворитель и полученный остаток промывали EtOH (3×10 мл). Получали 1.05 г (35% на 2-меркаптобензотиазол) бис(2-бензотиазолил)дисульфида. Идентифицирован по т. пл. $179\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ср. лит. [364]: т. пл. $179\text{--}180\text{ }^{\circ}\text{C}$) и характеристикам спектра ЯМР ^1H . После отгонки этанола из маточного раствора получали 2.14 г (50%) *N*-*n*-бутил-2-бензотиазолсульфенамида в виде кристаллизующегося масла. Идентифицирован по т. пл. $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ср. лит. [200]: т. пл. $35\text{--}36\text{ }^{\circ}\text{C}$) и характеристикам спектра ЯМР ^1H .

Методика 57. *Электросинтез N-трет-бутил-2-бензотиазолсульфенамида исходя из трет-бутиламина и 2-меркаптобензотиазола в органическом растворителе непрямим методом.* **А.** *Электрохимическое получение N-хлор-трет-бутиламина из трет-бутиламина.* В анодное отделение ячейки помещали 5 мл (0.045 моля) *t*- BuNH_2 и 100 мл насыщенного водного раствора NaCl. В качестве католита использовали 100 мл насыщенного раствора NaCl. Анодом служила пластина ОРТА ($S = 12\text{ см}^2$), катодом – графитовый стержень. Электролиз проводили током 2.04 А при $T = 10\text{ }^{\circ}\text{C}$. После пропускания $1\text{ F} \cdot (\text{моль амина})^{-1}$ электричества ($Q = 4342\text{ Кл}$) электролиз прекращали и экстрагировали продукты реакции CCl_4 (3×20 мл). Затем к органическому раствору прибавляли 5.3 мл (0.047 моля) *t*- BuNH_2 и перемешивали реакционную смесь 20 мин. Выход *t*- BuNHCl *) составил 70% (иодометрический анализ). Водный раствор, после экстракции *N*-хлорамина, содержал *t*- $\text{BuNH}_2 \cdot \text{HCl}$. В катодном отделении электролизера, по данным кислотно-основного титрования [329] образовалось 0.0301 моля щелочи. Выход NaOH по току 67%.

Б. *Синтез N-третбутил-2-бензотиазолсульфенамида.* К полученному выше раствору *N*-хлорамина (0.0157 моля) в органическом растворителе при $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ и

*) Согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии, полученный раствор содержал *t*- BuNHCl , *t*- BuNH_2 и незначительное количество (3-4%) *t*- BuNCl_2

интенсивном перемешивании присыпали 2.63 г (0.0157 моля) 2-меркаптобензотиазола. Реакционную смесь перемешивали 3 ч, затем отогнали органический растворитель и избыток амина. Получали 3.4 мл (0.0313 моля) $t\text{-BuNH}_2$ (т. кип. 44–45 °С) и 59 мл CCl_4 (т. кип. 76–77 °С). Амин и CCl_4 далее использовали в следующем цикле на стадиях синтеза сульфенамида (стадия Б) и экстракции $t\text{-BuNHCl}$ (стадия А) соответственно. Твердый остаток, после отгонки амина и CCl_4 , содержащий смесь сульфенамида и $t\text{-BuNH}_2\cdot\text{HCl}$ промывали водой (3×15 мл).. После сушки при комнатной температуре получали 3.48 г (93%) *N*-трет-бутил-2-бензотиазолсульфенамида, идентифицированного по т. пл. 108–109 °С (ср. лит. [365]: т. пл. 107.5–109 °С) и характеристикам спектра ЯМР ^1H . Содержащий $t\text{-BuNH}_3\text{Cl}$ водный раствор использовали далее на стадии регенерации (стадия В) амина.

В. Регенерация $t\text{-BuNH}_2$ из его гидрохлорида. В круглодонную колбу загружали 102 мл раствора католита (получен на стадии А), содержавшего 0.0301 моля NaOH и упаривали при нагревании и небольшом вакууме ~ на 0.75 первоначального объема. После охлаждения раствора отфильтровывали выпавший осадок (содержит NaCl и небольшое количество NaOH) и получали 26 мл концентрированного раствора щелочи (содержит, по данным анализа, 0.0286 моля NaOH)., Водный раствор NaOH применяли для регенерации $t\text{-BuNH}_2$ из $t\text{-BuNH}_2\cdot\text{HCl}$, а твердый NaCl и отогнанную воду использовали в следующем цикле (стадия Г) получения сульфенамида для приготовления католита.

В круглодонную колбу поместили полученные после стадий А и Б водные растворы содержащие $t\text{-BuNH}_2\cdot\text{HCl}$. Результирующий раствор (145 мл) упаривали ~ в 2 раза при нагревании и смешивали с полученным выше раствором щелочи. Смесь подвергали ректификации на колонке с дефлегматором. Получали 2.8 мл свободного $t\text{-BuNH}_2$ (т. кип. 44–45 °С). Кубовый раствор после отгонки амина охлаждали и отфильтровывали выпавший NaCl. Полученный твердый NaCl и маточный раствор использовали в следующем цикле получения сульфенамида (стадия Г).

Г. Синтез *N*-трет-бутил-2-бензотиазолсульфенамида с использованием регенерированных *t*-BuNH₂, CCl₄ и отработанного водного раствора NaCl. В анодное отделение ячейки помещали 5 мл *t*-BuNH₂ (использовали 2.8 мл амина регенерированного на стадии **В** и 2.1 мл свежего) и 100 мл отработанного водного раствора NaCl взятого со стадии **В**. Католит приготавливали используя полученные на стадии **В** твердый NaCl и отогнанную воду. Электролиз проводили как описано выше (стадия **А**). Полученный *N*-хлорамин экстрагировали CCl₄ (использовали 59 мл экстрагента регенерированного на стадии **Б** и 1 мл свежего). Затем к органическому раствору прибавляли 5.3 мл *t*-BuNH₂ (использовали 3.4 мл амина регенерированного на стадии **Б** и 1.9 мл свежего *t*-BuNH₂). Далее осуществляли синтез сульфенамида и его выделение по описанной выше методике (см. стадия **Б**). Получали 3.44 г (92%) *N*-трет-бутил-2-бензотиазолсульфенамида, идентифицированного по т. пл. 108–109 °С и характеристикам спектра ЯМР ¹Н.

Методика 58. Электросинтез *N*-н-бутил-2-бензотиазолсульфенамида исходя из *n*-бутиламина и 2-меркаптобензотиазола в органическом растворителе непрямым методом. А. Электрохимическое получение *N*-хлор-*n*-бутиламина из гидрохлорида *n*-бутиламина. В бездиафрагменную ячейку загружали 4.9 мл. (0.05 моля) *n*-BuNH₂, 4.5 мл конц. HCl (0.05 моля), 100 мл 4 М раствора NaCl и 30 мл CCl₄. Электролиз проводили током 3 А при Т = 10 °С, используя анод ОРТА и Ti катод одинаковой площади (S = 18 см²). После пропускания 2 F ·(моль соли амина)⁻¹ электричества (Q = 9650 Кл) электролиз прекращали, реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч и разделяли водную и органическую фракции. Из водной фракции продукт дополнительно экстрагировали CCl₄ (3×15 мл). Экстракты объединяли с органической фракцией. Затем к органическому раствору прибавляли 12.4 мл (0.126 моля) *n*-BuNH₂ и перемешивали 20 мин. Выход *N*-хлор-*n*-бутиламина*) составил 84% (иодометрический анализ).

Б. Синтез *N*-н-бутил-2-бензотиазолсульфенамида. К полученному выше раствору *N*-хлорамина (0.0421 моля) в органическом растворителе при Т = 25 °С и

*) Согласно данным ЯМР ¹Н спектроскопии, полученный раствор содержал *n*-BuNHCl, *n*-BuNH₂ и незначительное количество (4-5%) *n*-BuNCl₂.

перемешивании присыпали 7.03 г (0.0421 моля) 2-меркаптобензотиазола. Реакционную смесь перемешивали 3 ч, затем промывали водой (3×15 мл). Органический раствор сушили над Na₂SO₄. После отгонки растворителя получали 9.42 г (94%) *N*-*n*-бутил-2-бензотиазолсульфенамида, т. пл. 35 °С.

Электрохимическое получение 2-(пиперидинотио)бензотиазола и 2-(морфолиноотио)бензотиазола проводили по методике аналогичной приведенной для электросинтеза *N*-*n*-бутил-2-бензотиазолсульфенамида. Продукты идентифицированы по т. пл. ЯМР ¹H спектры синтезированных соединений идентичны приведенным в [359, 360].

Методика 59. *Электросинтез N-циклогексил-2-бензотиазолсульфенамида исходя из циклогексиламина и 2-меркаптобензотиазола в органическом растворителе непрямой метод. А. Электрохимическое получение N-хлорциклогексиламина из гидрохлорида циклогексиламина.* В бездиафрагменную ячейку загружали 4.9 мл (0.049 моля) циклогексиламина, 4.4 мл конц. HCl (0.049 моля), 100 мл 4 М раствора NaCl и 30 мл CCl₄. Электролиз и выделение продукта проводили аналогично методике 57А. Затем к органическому раствору прибавляли 4.4 мл (0.044 моля) циклогексиламина и перемешивали 20 мин. Выход *N*-хлорциклогексиламина оставил 89% (иодометрический анализ).

Синтез *N*-циклогексил-2-бензотиазолсульфенамида осуществляли аналогично получению *N*-*n*-бутил-2-бензотиазолсульфенамида. Получали 9.42 г (82%) целевого продукта. Идентифицирован по т. пл. 103 °С (ср. лит. [200]: т. пл. 102 °С) и характеристикам спектра ЯМР ¹H.

4.4.4. Синтез гидразина и фенилгидразина

Методика 60. *Электрохимическое хлорирование NH₃ в присутствии Me(Et)CO (в гомогенной среде).* В анодное отделение диафрагменной ячейки загружали 100 мл водного раствора содержащего 9 мл конц. раствора NH₃ (0.1 моля), 22 мл Me(Et)CO (0.24 моля), 23.4 г (0.4 моля) NaCl, 0.14 мл 1% раствора аммониевой соли этилендиамина тетрауксусной кислоты (катализатор синтеза N₂H₄). В

катодное отделение – 100 мл 4 М раствора NaCl. В качестве анода использовали пластину ОРТА ($S = 10 \text{ см}^2$), в качестве катода – графитовый стержень. Электролиз проводили при силе тока 2 А и температуре 35 °С. После пропускания 1158 Кл электричества электролиз прекращали, реакцию смесь перемешивали еще 1 ч при $T = 35 \text{ °С}$, добавляли 51 мл 50% H_2SO_4 и кипятили с обратным холодильником 2 ч. Выход $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ составил 4% (иодометрический анализ).

Методика 61. *Электрохимическое хлорирование NH_3 в гетерофазной среде в присутствии Ph_2CO .* В анодное отделение диафрагменной ячейки загружали 100 мл водного раствора содержащего 18 мл конц. раствора NH_3 (0.2 моля), 23.4 г (0.4 моля) NaCl и 25 мл раствора Ph_2CO (0.012 моля) в CHCl_3 . В катодное – 125 мл 4 М раствора NaCl. Электролиз проводили, как описано выше. По окончании процесса разделяли водную и органическую фракции. Для анализа реакционной смеси использовали 10 мл органического раствора, добавляли 40 мл EtOH (гомогенизация), 10 мл 50% H_2SO_4 и кипятили с обратным холодильником 2 ч. Выход $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ составил 1% (иодометрический анализ).

Методика 62. *Непрямой электросинтез $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ из NH_2Cl , NH_3 и Me_2CO .*

А. Синтез NH_2Cl из NCl_3 и NH_3 . В круглодонную колбу на 250 мл помещали 31 мл конц. раствора NH_3 (0.368 моля), 80 г льда, 0.3 мл 1% раствора желатина (катализатор) и быстро добавляли 5.3 мл раствора NCl_3 (0.008 моля) в CCl_4 (получен электрохимическим путем по методике 37). Смесь интенсивно перемешивали в течение 3 мин, затем водную и органическую фракции разделяли. Получали 90 мл водного раствора, содержащего 0.012 моля NH_2Cl (выход 50% по данным иодометрического анализа).

Б. Синтез $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ из NH_2Cl , NH_3 и Me_2CO . В колбу на 250 мл помещали при $T = 0 \text{ °С}$ 90 мл водного раствора содержащего NH_3 , 0.012 моля NH_2Cl полученного выше и 1.8 мл Me_2CO (0.024 моля). Реакционную смесь нагревали до $T = 35 \text{ °С}$ и перемешивали в течение 2 ч. По окончании реакции добавляли 39 мл 50% H_2SO_4 и кипятили с обратным холодильником 2 ч. Выход $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ по данным иодометрического анализа составил 75% (на NH_2Cl).

Методика 63. *Синтез $N_2H_4 \cdot H_2SO_4$ из NCl_3 , NH_3 и Me_2CO .* В трехгорлую колбу на 100 мл загружали 50 мл конц. раствора NH_3 (0.6 моля), 7.2 мл Me_2CO (0.096 моля). Реакционную смесь охлаждали до $T = 5\text{ }^{\circ}C$ и медленно при интенсивном перемешивании прибавляли 10 мл раствора NCl_3 (0.008 моля) в CCl_4 (получен электрохимическим путем по методике 37). Затем смесь нагревали до $T = 30\text{ }^{\circ}C$ и перемешивали 2 ч. По данным иодометрического анализа, в реакционной смеси содержалось 0.0139 моля 3,3-диметилдиазиридина (выход 58%). Водную и органическую фракции разделяли. К водному раствору добавляли 39 мл 50% H_2SO_4 и кипятили с обратным холодильником 2 ч. По данным иодометрического анализа выход $N_2H_4 \cdot H_2SO_4$ составил 35% (на NCl_3).

Методика 64. *Синтез $N_2H_4 \cdot H_2SO_4$ из хлорамина «Б», NH_3 и Me_2CO .* В трехгорлую колбу на 100 мл загружали 6.7 мл Me_2CO (0.091 моля), 33 мл конц. раствора NH_3 (0.392 моля), 1 мл 1% раствора желатина (для эмульгирования раствора), 25 мл воды и медленно при $T = 25\text{ }^{\circ}C$ и интенсивном перемешивании реакционной смеси добавляли 12.17 г твердого хлорамина «Б» (0.0455 моля), полученного электрохимически по методике 40Б. Далее реакционную смесь нагревали до $T = 40\text{ }^{\circ}C$ и перемешивали при этой температуре 2 ч. По окончании реакции смесь перегоняли. К дистилляту, содержащему 3,3-диметилдиазиридин (выход 78%), добавляли 73 мл 50% H_2SO_4 и кипятили с обратным холодильником 2 ч. Был получен $N_2H_4 \cdot H_2SO_4$ с выходом 70% (иодометрический анализ).

Методика 65. *Непрямой электросинтез $PhNHNH_2$ из NH_2Cl и $PhNH_2$.*

А. *Получение NH_2Cl из NCl_3 и NH_3 .* В круглодонную колбу помещали 13 мл конц. раствора NH_3 (0.154 моля), 40 г льда и быстро добавляли 17 мл раствора NCl_3 (0.0123 моля) в CCl_4 (получен электрохимическим путем по методике 37). Смесь интенсивно перемешивали в течение 3 мин, затем водную и органическую фракции разделяли. Водный раствор содержал 0.0182 моля NH_2Cl (по данным иодометрического анализа).

Б. *Получение $PhNHNH_2$.* В круглодонную колбу помещали 27 мл (0.296 моля) $PhNH_2$, 1.35 мл 10% раствора $NaOH$ (0.00378 моля) и 2.2 мл 1% раствора желатина. Раствор охлаждали до $T = -5\text{ }^{\circ}C$ и при интенсивном перемешивании

добавляли полученный выше водный раствор NH_2Cl и 40 г льда. Реакционную смесь перемешивали 10 мин при $T = -5^\circ\text{C}$, затем 20 мин при $T = 20^\circ\text{C}$ и еще 20 мин при $T = 30^\circ\text{C}$. Водную и органическую фракции разделяли. Концентрацию PhNHNH_2 в органической фракции определяли методом иодометрического анализа. Выход PhNHNH_2 составил 70% (в расчете на NH_2Cl).

Для выделения продукта из реакционной смеси в чистом виде был выполнен эксперимент с увеличенными загрузками исходных веществ. Использовали 270 мл PhNH_2 , 13.5 мл 10% раствора NaOH (0.0378 моля), 22 мл 1% раствора желатина и 530 мл водного раствора NH_2Cl полученного по методике описанной выше. После разделения водной и органической фракций органический раствор (содержит анилин и фенилгидразин) сушили над KOH . Анилин и фенилгидразин разделяли перегонкой в вакууме. Получено 8.27 г (42% в расчете на NH_2Cl) фенилгидразина. Идентифицирован по т. кип. 125°C (20 торр) (ср. лит [351, С. 373]: т. кип. 115°C (10 торр)).

Методика 66. *Взаимодействие PhNH_2 с NCl_3 в присутствии NH_3 и NaOH .* В круглодонную колбу помещали 27 мл (0.296 моля) PhNH_2 , 13 мл конц. раствора NH_3 , 1.3 мл 10% раствора NaOH и 1.4 мл 1% раствора желатина. Раствор охлаждали до $T = -5^\circ\text{C}$ и медленно, при интенсивном перемешивании, прикапывали 17 мл раствора NCl_3 (0.0123 моля) в CCl_4 . Реакционную смесь перемешивали при $T = -5^\circ\text{C}$ в течение 10 мин, после чего разделяли водную и органическую фракцию. Органическая фракция окрашена в темно-фиолетовый цвет (образование продуктов глубокого окисления анилина).

4.5. Электросинтез карбоновых кислот и азогетаренов с использованием редокс-медиатора $\text{NiO}(\text{OH})$

Электролиз проводили в бездиафрагменной ячейке с Ni анодом ($S = 48 \text{ см}^2$) и Ti катодом ($S = 20 \text{ см}^2$). Перед началом экспериментов Ni -анод активировали по методике [277], проводя предварительный электролиз в растворе, содержащем 0.1 М NiSO_4 , 0.1 М NaOAc и 0.005 М NaOH , при $j_a = 1 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$, с

периодическим изменением полярности электродов. Эта процедура требуется для образования на поверхности Ni-анода многослойного покрытия, содержащего NiO(OH).

4.5.1. Электрохимическое получение карбоновых кислот окислением спиртов или карбонильных соединений

Исходные соединения: 2-фенилэтанол, 2,4,6-триметилфенилэтанол, 2-феноксизэтанол, 2-(2-гидроксиэтил)пиридин, 3-фенилпропан-1-ол, циклогексанол, циклогексанон, цикlopентанон, 1,3-циклогександион, циклододеканон являлись коммерческими продуктами фирмы «Acros Organiks» и использовались без дополнительной очистки; 4-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол синтезировали по методике [366], 1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол по [367], 1-(2-гидроксиэтил)тетразол по [262], 1,3-диметил-4-формил-1*H*-пиразол и 1,5-диметил-4-формил-1*H*-пиразол по [368], 1,3,5-триметил-4-формил-1*H*-пиразол и 1-этил-3,5-диметил-4-формил-1*H*-пиразол по [369], 1-фенил-3,5-диметил-4-формил-1*H*-пиразол [370], 1-метил-5-формил-1*H*-пиразол по [371], 3-метил-1*H*-пиразол-3-карбоновая кислота по [372]. Спектры ЯМР ¹H регистрировали в растворе DMSO-d₆.

Кислоты, полученные при электроокислении, идентифицировали методом ЯМР ¹H спектроскопии путем сравнения со спектрами: заведомых образцов бензойной, пиридин-2-карбоновой, 2-феноксизуксусной, (2-пиридил)уксусной, 3-фенилпропионовой, адипиновой, глутаровой и янтарной кислот (продукты фирмы «Acros»); описанных в литературе: фенилуксусной [373], 2,4,6-триметилфенилуксусной [374], 2,4,6-триметилбензойной [375], 1-тетразолилуксусной [262], (пиразол-1-ил)уксусной [376], 1-метил-1*H*-пиразол-3,4-дикарбоновой и 1-метил-1*H*-пиразол-4,5-дикарбоновой [377], 1-этил-5-метил-1*H*-пиразол-3,4-дикарбоновой и 1,5-диметил-1*H*-пиразол-3,4-дикарбоновой [378] кислот или полученных по известным методикам: (пиразол-4-ил)уксусной [366], пиразол-4-карбоновой [379], 1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой и 1,5-

диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой [296], 1,3,5-триметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой, 1-этил-3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой и 1-фенил-3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой [380], 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой [92], 1*H*-пиразол-3,5-дикарбоновой кислоты [381].

Методика 67. *Электроокисление 2-фенилэтанола. А. В водном растворе NaOH.* В ячейку помещали 0,6 мл. (0.005 моля.) 2-фенилэтанола, 100 мл 1 М раствора NaOH и проводили электролиз при токе 288 мА и $T = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$. После пропускания $4\text{ F}\cdot(\text{моль исходного вещества})^{-1}$ электричества ($Q = 1930\text{ Кл}$) электролиз прекращали, реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч и непрореагировавший спирт экстрагировали CHCl_3 ($3\times 30\text{ мл.}$). Экстракт сушили над Na_2SO_4 , органический растворитель отгоняли под уменьшенным давлением. Получали 0,22 г масла желтого цвета, представляющего собой 2-фенилэтанол (по данным ЯМР ^1H спектроскопии). Водный раствор подкисляли конц. HCl (до pH 1) и экстрагировали продукты CHCl_3 ($2\times 30\text{ мл.}$). Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и, после отгонки растворителя, получали 0,35 г кристаллизующегося масла, которое по данным спектроскопии ЯМР ^1H представляло смесь фенилуксусной и бензойной кислот. По интегральным интенсивностям сигналов фенилуксусной с $\delta\text{ 7.25 (с, 5 H, H аром)}$ и бензойной с $\delta\text{ 8.05-7.5 (м, 5 H, H аром)}$ кислот определяли их мольное соотношение, которое оказалось равным 1.0 : 0,5. С учетом этих данных выходы фенилуксусной и бензойной кислот составили 34 и 19% соответственно, конверсия 2-фенилэтанола 64%.

Б. В 50% водном растворе *t*-BuOH. В ячейку помещали 0,6 мл. (0.005 моля.) 2-фенилэтанола, 1.68 г (0.03 моля) KOH, 100 мл 50% водного раствора *t*-BuOH и проводили электролиз при токе 115 мА и $T = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$. После пропускания $4\text{ F}\cdot(\text{моль исходного спирта})^{-1}$ электричества, из реакционного раствора добавлением твердого NaCl высаливали *t*-BuOH с последующим разделением водной и органической фракций. Из органической фракции при пониженном давлении отгоняли *t*-BuOH. Остаток, полученный после отгонки (непрореагировавший исходный спирт с примесью NaCl), смешивали с 5 мл воды и обрабатывали CHCl_3 ($2\times 10\text{ мл.}$). Органический раствор сушили над Na_2SO_4 и, после отгонки

растворителя, получали 0.28 г 2-фенилэтанола (идентифицирован методом ЯМР ^1H спектроскопии). Водные фракции (после выделения спирта) смешивали, подкисляли конц. HCl (до pH 1) и экстрагировали CHCl_3 (3×25 мл.). Экстракт сушили над Na_2SO_4 и после отгонки растворителя получали 0.28 г кристаллизующегося масла, которое по данным ЯМР ^1H спектроскопии представляло смесь фенилуксусной и бензойной кислот. По интегральным интенсивностям сигналов кислот определяли их мольное соотношение, которое оказалось равным 1 : 0.5. С учетом этих данных выходы фенилуксусной и бензойной кислот составили 29 и 14% соответственно, конверсия 2-фенилэтанола 55%.

Методика 68. Электроокисление 2-(2-гидроксиэтил)пиридина в водном растворе NaOH . В ячейку помещали 0,57 мл. (0.005 моля.) 2-(2-гидроксиэтил)пиридина и 100 мл. 1 М раствора NaOH . Электролиз и выделение непрореагировавшего спирта проводили аналогично методике 67. Получали 0.15 г 2-(2-гидроксиэтил)пиридина (идентифицирован методом ЯМР ^1H спектроскопии). Водную фазу подкисляли конц. HCl (до pH 1) и отгоняли воду под уменьшенным давлением, твердый остаток обрабатывали Me_2CO (1×15 мл) и EtOH (3×25 мл) и отфильтровывали. Фильтраты смешивали и после отгонки растворителей получали 0.75 г масла, представлявшего смесь 2-пиридинкарбоновой, (2-пиридил)уксусной кислот и 2-(2-гидроксиэтил) пиридина (данные спектроскопии ЯМР ^1H). По интегральным интенсивностям сигналов (2-пиридил)уксусной кислоты с δ 3.29 (с, 2 H, CH_2), 2-(2-гидроксиэтил)пиридина с δ 2.8 (с, 2 H, CH_2) и суммарных сигналов пиридинного фрагмента этих компонентов с δ 8.85–7.8 (м, 4 H, H аром.) определяли мольное соотношение в этой смеси (2-пиридил)уксусной, 2-пиридинкарбоновой кислот и 2-(2-гидроксиэтил) пиридина – 1.0 : 5.2 : 1.0 соответственно. С учетом этих данных выход (2-пиридил)уксусной и 2-пиридинкарбоновой кислот составил соответственно 12 и 60%, конверсия 2-(2-гидроксиэтил) пиридина 76%.

Методика 69. Электроокисление 2-(2,4,6-триметилфенил)этанола. В ячейку помещали 0.83 г (0.005 моля) 2-(2,4,6-триметилфенил)этанола, 1.68 г (0.03

моля) КОН, 100 мл 50% водного раствора *t*-BuОН. Электролиз и выделение непрореагировавшего спирта проводили аналогично методике **66Б**. Получали 0.67 г 2-(2,4,6-триметилфенил)этанола (идентифицирован методом ЯМР ^1H спектроскопии). Водные фракции (после выделения спирта) смешивали, подкисляли конц. HCl (до pH 1) и экстрагировали CHCl_3 (3×25 мл.). Экстракт сушили над Na_2SO_4 и после отгонки растворителя получали 0.12 г белого порошка, представляющего смесь 2,4,6-триметилфенилуксусной, 2,4,6-триметилбензойной кислот и 2-(2,4,6-триметилфенил)этанола (данные спектроскопии ЯМР ^1H). По интегральным интенсивностям сигналов 2,4,6-триметилфенилуксусной с δ 6.75 (с, 2 H, H аром.), 2,4,6 триметилбензойной с δ 6.80 (с, 2 H, H аром.) кислот и 2-(2,4,6-триметилфенил)этанола с δ 6.70 (с, 2 H, H аром.) определили молярное соотношение этих компонентов в реакционной смеси, которое оказалось равным 1.0 : 0.1 : 0.3. С учетом этих данных выход 2,4,6-триметилфенилуксусной кислоты и 2.4.6-триметилбензойной составил 10 и 1% соответственно, конверсия 2-(2,4,6-триметилфенил)этанола 16%.

Методика 70. *Электроокисление 2-феноксиэтанола.* В ячейку помещали 0.69 г (0.005 моля) 2-феноксиэтанола, 1.68 г (0.03 моля) КОН и 100 мл 50% водного раствора *t*-BuОН. Электролиз и выделение продуктов проводили аналогично методике **69**. Получали 0.27 г непрореагировавшего 2-феноксиэтанола (идентифицирован методом спектроскопии ЯМР ^1H , конверсия 58%) и 0.43 г твердого вещества, представляющего собой (данные спектроскопии ЯМР ^1H) 2-феноксиуксусную кислоту, содержащую ~ 5% 2-феноксиэтанола. Для очистки, кислоту переводили в соль, обрабатывая раствором 0.2 г (0.005 моля) NaOH в 5 мл воды, 2-феноксиэтанол экстрагировали CHCl_3 (2×3 мл). Органический экстракт отбросили, а водный раствор подкислили конц. HCl (до pH 1) и экстрагировали CHCl_3 (2×3 мл). После отгонки растворителя получали 0.33 г (выход 43%) 2-феноксиуксусной кислоты, т. пл. 100 °C (ср. лит. [382]: т. пл 98–102 °C). Спектр ЯМР ^1H δ : 6.90–7.25 (м, 5 H, H аром.), 4.55 (с, 2 H, CH_2).

Методика 71. *Электроокисление 3-фенилпропан-1-ола.* В ячейку помещали 0.7 мл (0.005 моля) 3-фенилпропан-1-ола, 1.68 г (0.03 моля) КОН, 100 мл 50%

водного раствора t -BuOH, и проводили электролиз согласно методике **69**, пропуская $8 F \cdot (\text{моль исходного спирта})^{-1}$ электричества ($Q = 3860$ Кл). После окончания электролиза и выделения продуктов по методике **70** получали 0.008 г 3-фенилпропан-1-ола (идентифицирован методом спектроскопии ЯМР ^1H , конверсия спирта 99%) и 0.7 г твердого вещества, представляющего собой (данные спектроскопии ЯМР ^1H) 3-фенилпропионовую кислоту, содержащую ~3% примеси бензойной кислоты. После перекристаллизации из воды получено 0.48 г (64%) чистой 3-фенилпропионовой кислоты, т. пл. 48–49 °C (ср. лит. [383]: т. пл. 46–48 °C). Спектр ЯМР ^1H δ : 7.20 (м, 5 H, H аром.); 2.55, 2.90 (оба т., 2 H, CH_2 , $J = 7.4$).

Методика 72. Получение 1-тетразолилуксусной кислоты. А. Окисление 1-(2-гидроксиэтил)тетразола на $\text{NiO}(\text{OH})$ аноде. В ячейку помещали 5.76 г (0.05 моля) 1-(2-гидроксиэтил)тетразола, 100 мл 1 М водного раствора NaOH и проводили электролиз при токе 768 мА и температуре 25 °C. После пропускания $4 F \cdot (\text{моль исходного спирта})^{-1}$ электричества ($Q = 19300$ Кл) электролиз прекращали и перемешивали реакционную смесь в течение 0,5 ч. Затем раствор подкисляли 50% H_2SO_4 (до pH 2) и отгоняли воду под уменьшенным давлением, твердый остаток обрабатывали Me_2CO (3×30 мл) и отфильтровывали. Фильтраты смешивали и после отгонки растворителей получали 6.07 г твердого желтого вещества, представляющего 1-тетразолилуксусную кислоту, содержащую ~ 5% примесь 1-(2-гидроксиэтил)тетразола (данные спектроскопии ЯМР ^1H). После перекристаллизации из i -PrOH получали 5.8 г (87%) чистой 1-тетразолилуксусной кислоты, т. пл. 125 °C (ср. лит. [262]: т. пл. 121–127 °C).

Б. Окисление 1-(2-гидроксиэтил)тетразола электрогенерированным $\text{NiO}(\text{OH})$.

а) Электросинтез $\text{NiO}(\text{OH})$. В ячейку помещали 80 мл водного раствора содержащего 11.5 г (0.048 моля) $\text{NiCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ и при перемешивании добавляли 10 мл водного раствора содержащего 3.9 г (0.096 моля) NaOH. Образовавшуюся суспензию $\text{Ni}(\text{OH})_2$ в водном растворе NaCl интенсивно перемешивали и проводили электролиз током 3 А при $T = 25$ °C, используя анод ОРТА ($S = 20 \text{ см}^2$) и Ti катод ($S = 10 \text{ см}^2$). После пропускания $1 F \cdot (\text{моль } \text{Ni}(\text{OH})_2)^{-1}$ электричества (Q

= 4632 Кл) электролиз прекращали. Полученную суспензию $NiO(OH)$ (выход 92%) анализировали методом иодометрического анализа [332].

б) *Окисление 1-(2-гидроксиэтил)тетразола $NiO(OH)$* . К полученной выше суспензии $Ni(OH)_3$ (0.044 моля) прибавляли 0.44 г (0.011 моля) $NaOH$, затем при интенсивном перемешивании и $T = 30\text{ }^{\circ}C$ добавляли раствор 1.25 г (0.011 моля) 1-(2-гидроксиэтил)тетразола в 10 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при $T = 30\text{ }^{\circ}C$ в течение 5 ч, далее отфильтровывали $Ni(OH)_2$, промывали осадок водой (3×30 мл) и объединяли промывные воды с фильтратом. Продукт реакции выделяли аналогично методике **72А**. Получали 1.41 г 1-тетразолилуксусной кислоты (выход по данным спектроскопии ЯМР 1H 85%). После перекристаллизации из *i*-PrOH получали 1.2 г чистой кислоты, т. пл. $125\text{ }^{\circ}C$.

Методика 73. Электроокисление 4-(2-гидроксиэтил)пиразола. В ячейку помещали 0.56 г (0.005 моля) 4-(2-гидроксиэтил)пиразола и 100 мл 0.3 М KOH в 50% водном *t*-BuOH. Электролиз проводили при токе 115 мА и $T = 50\text{ }^{\circ}C$. После пропускания $4\text{ F}^{\cdot}$ (моль исходного спирта)⁻¹ электричества ($Q = 1930\text{ Кл}$) электролиз прекращали и реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч. Далее добавлением твердого $NaCl$ высаливали *t*-BuOH, разделяли водную и органическую фракции на делительной воронке и из органической фракции отгоняли *t*-BuOH при пониженном давлении. Образовавшийся остаток (содержит примесь $NaCl$) обрабатывали Me_2CO (2×25 мл), отгоняли растворитель и получали 0.26 г 4-(2-гидроксиэтил)пиразола (идентифицирован методом ЯМР 1H спектроскопии). Водную фракцию подкисляли конц. HCl (до pH 1–2) и отгоняли воду под пониженным давлением. Сухой солевой остаток обрабатывали Me_2CO (2×40 мл) и далее *i*-PrOH (2×25 мл). После отгонки растворителей получали 0.30 г масла, которое представляет собой смесь 4-(2-гидроксиэтил)пиразола, (пиразол-4-ил)-уксусной и пиразол-4-карбоновой кислот (данные спектроскопии ЯМР 1H). По интегральным интенсивностям сигналов 4-(2-гидроксиэтил)пиразола с δ 2.80 (т, 2 H, CH_2); (пиразол-4-ил)уксусной δ 3.50 (т, 2 H, CH_2) и пиразол-4-карбоновой кислот с δ 8.20 (д, 2 H, $H_4(5)$) определяли мольное соотношение этих веществ, которое оказалось равным 2.0 : 1.0 : 3.5. С учетом этих данных выхода (пиразол-4-

ил)уксусной и пиразол-4-карбоновой кислот составили соответственно 16 и 57% (на прореагировавший спирт) при конверсии 4-(2-гидроксиэтил)пиразола 40%.

Методика 74. *Электроокисление 1-(2-гидроксиэтил)пиразола.* В ячейку помещали 0.56 г (0.005 моля) 1-(2-гидроксиэтил)пиразола, 100 мл 0.3 М КОН в 50% водном *t*-BuОН и проводили электролиз согласно методике 73. После выделения продуктов получали 0.49 г (выход 78% на загруженный спирт) (пиразол-1-ил)уксусной кислоты, идентифицированной по т. пл. 175 °С (ср. лит.[377]: т. пл. 175–178 °С) и спектральным характеристикам ЯМР ¹Н.

Методика 75. *Электроокисление циклогексанола до циклогексанона.* В ячейку помещали 3.1 мл (0.03 моля) циклогексанола, 200 мл 1 М водного раствора NaОН и проводили электролиз при токе 288 мА и Т = 10 °С. После пропускания 3 F· (моль исходного спирта)⁻¹ электричества (Q = 8685 Кл) электролиз прекращали, реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч и нейтрализовали конц. НСl (до рН 6–7). Далее отбирали аликвоту этого раствора для определения выхода циклогексанона*) (70% по веществу и 45% по току). Оставшуюся реакционную смесь подкисляли конц. НСl (до рН 1–2) и отгоняли воду под пониженным давлением. Сухой остаток обрабатывали Me₂СО (4×25 мл), после отгонки растворителя получали 0.41 г адипиновой кислоты (выход по веществу и току 9 и 24% соответственно). Кислота идентифицирована по т. пл 152 °С (ср. лит. [385]: т. пл. 153 °С) и спектральным характеристикам ЯМР ¹Н.

Методика 76. *Электроокисление циклогексанона до адипиновой кислоты.* В ячейку помещали 3.1 мл (0.03 моля) циклогексанона, 200 мл 1 М водного раствора NaОН и проводили электролиз при токе 288 мА и Т = 10 °С. После пропускания 24 F· (моль кетона)⁻¹ электричества (Q = 69480 Кл, четырехкратное количество по сравнению с теоретическим) электролиз прекращали и определяли конверсию циклогексанона (см. методику 75), которая составила 70%. После обработки реакционной смеси получали 2.11 г порошка, который представлял смесь адипиновой, глутаровой и янтарной кислот (по данным спектроскопии ЯМР ¹Н).

*) С целью идентификации и определения выхода циклогексанона его переводили в 2,4-динитрофенилгидразон по методике [384].

По интегральным интенсивностям сигналов адипиновой кислоты: δ 1.50 (м. 4 Н, CH_2), глутаровой кислоты: δ 1.70–1.88 (м, 2 Н, CH_2) и янтарной кислоты : δ 2.40 (м, 4 Н, 2 COCH_2) определяли мольное соотношение продуктов равное 9.9 : 2.5 : 1.0. Выход этих кислот, в расчете на загруженный циклогексанон, составил 37, 9 и 4% соответственно. Для выделения адипиновой кислоты из смеси, порошок (2.11 г) промывали водой (3×5 мл). После сушки получали 0.86 г адипиновой кислоты т. пл. 153–154 °С.

Методика 77. *Электроокисление циклогексанола до адипиновой кислоты.* В ячейку помещали 3.1 мл (0.03 моля) циклогексанола, 200 мл 1 М водного раствора NaOH. Электролиз проводили согласно методике 75, пропуская 32 F $\cdot$ (моль спирта) $^{-1}$ электричества ($Q = 92640$ Кл, четырехкратное количество по сравнению с теоретическим). После окончания электролиза и выделения продуктов (см. методику 75), получали циклогексанон, адипиновую, глутаровую и янтарную кислоты с выходами по веществу 18, 47, 11 и 6% соответственно.

Методика 78. *Электроокисление циклопентанона до глутаровой кислоты.* В ячейку загрузили 2.6 мл (0.03 моля) циклопентанона, 200 мл 1 М раствора NaOH и проводили электролиз при токе 288 мА и $T = 10$ °С. После пропускания 18 F $\cdot$ (моль кетона) $^{-1}$ электричества ($Q = 52110$ Кл, трехкратное количество по сравнению с теоретическим) электролиз прекращали, реакционную смесь перемешивали 0.5 ч и нейтрализовали конц. HCl (до pH 6–7). Затем отбирали аликвоту этого раствора и определяли (см. методика 75) конверсию циклопентанона (86%). Выделение продуктов проводили аналогично описанному в методике 75. Получали 2,88 г порошка, который по данным ЯМР ^1H спектроскопии представлял смесь глутаровой и янтарной кислот. По интегральным интенсивностям сигналов: глутаровой с δ 1.70–1.88 (м, 2 Н, CH_2) и янтарной кислот с δ 2,40 (м, 4 Н, 2 COCH_2) определяли их мольное соотношение, равное 3.75 : 1.0. Выход этих кислот в расчете на загруженный циклопентанон составил 51 и 14%, соответственно. Для выделения глутаровой кислоты полученный порошок (2.88 г) обрабатывали горячим бензолом (5×10 мл) и, после охлаждения экстракта, выпавший осадок отфильтровывали. Выделяли 1.63 г

(41%) очищенной глутаровой кислоты, идентифицированной по т. пл. 97–98 °С (ср. лит.[386]: т. пл. 98–99 °С) и спектральным характеристикам ЯМР ^1H .

Методика 79. *Электроокисление 1,3-циклогександиона до глутаровой кислоты.* В ячейку загружали 0.56 г (0.005 моля) 1,3-циклогександиона, 200 мл 0.1 М раствора K_2CO_3 и проводили электролиз при токе 288 мА и $T = 25$ °С. После пропускания $8 \text{ F} \cdot (\text{моль } 1,3\text{-циклогександиона})^{-1}$ электричества ($Q = 3860$ Кл) электролиз прекращали, реакционную смесь перемешивали 0.5 ч, подкисляли конц. HCl (до pH 1–2) и отгоняли воду при пониженном давлении. После обработки реакционной смеси согласно методике 75, выделяли 0.71 г остатка, который, по данным спектроскопии ЯМР ^1H , представлял смесь глутаровой и янтарной кислот. По интегральным интенсивностям сигналов глутаровой и янтарной кислот определяли их мольное соотношение равное 17.1 : 1.0. Исходя из этого, выхода глутаровой и янтарной кислот, в расчете на загруженный 1,3-циклогександион, составили 81 и 5%, соответственно.

Методика 80. *Электроокисление циклододеканона до 1,10-декандикарбоновой кислоты.* В ячейку помещали 3.64 г (0.02 моля) циклододеканона, 200 мл 0.2 М KOH в 50% водном $t\text{-BuOH}$ и проводили электролиз при токе 115 мА и $T = 20$ °С. После пропускания $6 \text{ F} \cdot (\text{моль циклододеканона})^{-1}$ электричества ($Q = 11580$ Кл) электролиз прекращали, реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч. Далее, добавлением твердого NaCl , высаливали $t\text{-BuOH}$, разделяли водную и органическую фракции. Из органической фракции отгоняли под уменьшенным давлением $t\text{-BuOH}$. Остаток, полученный после отгонки (непрореагировавший кетон с примесью NaCl) смешивали с 5 мл воды и обрабатывали Et_2O (2×10 мл). Из водного раствора дополнительно экстрагировали непрореагировавший циклододеканон Et_2O (3×60 мл). Органические фракции смешивали, сушили над Na_2SO_4 и, после отгонки растворителя, получали 3.46 г циклододеканона (идентифицирован методом спектроскопии ЯМР ^1H), конверсия исходного кетона составляла 5%. Водные фракции (после выделения кетона) смешивали, подкисляли конц. HCl (до pH 1–2). и отгоняли воду под пониженным давлением. Сухой солевой остаток обрабатывали Me_2CO (4×50 мл). После отгонки

растворителя получали 0.097 г (выход 2% в расчете на загруженный кетон) 1,10-декандикарбоновой кислоты (идентифицирована методом спектроскопии ЯМР ^1H).

Методика 81. *Электроокисление формилпиразолов в водном растворе NaOH.* В ячейку помещали 0.02 моля формилпиразола, 100 мл 1 М раствора NaOH и проводили электролиз при токе 288 мА и $T = 70\text{ }^\circ\text{C}$. После пропускания $2 F$ (моль исходного вещества) $^{-1}$ электричества ($Q = 3860$ Кл) электролиз прекращали, реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч, затем охлаждали до $20\text{ }^\circ\text{C}$ и подкисляли конц. HCl (до pH 1). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (2×15 мл), высушивали при $T = 100\text{ }^\circ\text{C}$ и анализировали. Маточные растворы (после фильтрации и промывки осадка) объединяли, отгоняли воду при пониженном давлении и проводили экстракцию образовавшегося остатка Me_2CO (4×25 мл). После отгонки растворителя выделяли дополнительное количество продукта и анализировали его.

Электроокисление 1,3-диметил-4-формил-1H-пиразола. По методике 81 получали 1.72 г осадка, представляющего собой 1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (выход 61%). Кислоту идентифицировали по т. пл. $188\text{ }^\circ\text{C}$ (ср. лит. [296]: т. пл. $188\text{--}189\text{ }^\circ\text{C}$) и спектральным характеристикам ЯМР ^1H . Из маточного раствора дополнительно выделили 0.37 г порошка белого цвета, представляющего собой смесь 1,3-диметил-4-формил-1H-пиразола, 1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбоновой и 1-метил-1H-пиразол-3,4-дикарбоновой кислот (данные спектроскопии ЯМР ^1H). По интегральным интенсивностям сигналов исходного альдегида с δ 8.10 (с, 1 H, H(5)); 1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбоновой с δ 7.90 (с., 1 H, H(5)) и 1-метил-1H-пиразол-3,4-дикарбоновой кислот с δ 8.44 (с, 1 H, H(5)) определили их мольное соотношение, равное 1.0 : 1.56 : 1.61. С учетом этих данных выход 1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбоновой и 1-метил-1H-пиразол-3,4-дикарбоновой кислот составил 66 и 5% соответственно, при конверсии 1,3-диметил-4-формил-1H-пиразола 97%.

Электроокисление 1,5-диметил-4-формил-1H-пиразола. По методике 81 получали 0.20 г (7%) 1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты,

идентифицированной по т. пл. 185 °С (ср. лит. [296]: т. пл. 184–185 °С) и спектральным характеристикам ЯМР ^1H . Из маточного раствора дополнительно выделили 2.70 г продукта, который по данным ЯМР ^1H спектроскопии представлял смесь 1,5-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой и 1-метил-1*H*-пиразол-4,5-дикарбоновой кислот. По интегральным интенсивностям сигналов 1,5-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой с δ 3.70 (с, 3 H, CH_3) и 1-метил-1*H*-пиразол-4,5-дикарбоновой кислот с δ 4.08 (с, 3H, CH_3) определили их мольное соотношение равное 60 : 1. С учетом этих данных выход 1,5-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой и 1-метил-1*H*-пиразол-4,5-дикарбоновой кислот составил 98 и 2% соответственно при полной выработке 1,5-диметил-4-формил-1*H*-пиразола.

Электроокисление 1,3,5-триметил-4-формил-1*H*-пиразола. По методике **81** получали 2.17 г (70%) 1,3,5-триметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты. Продукт идентифицировали по т. пл. 219 °С (ср. лит. [380]: т. пл. 217.5 °С) и спектральным характеристикам ЯМР ^1H . Из маточного раствора дополнительно выделили 0.69 г порошка белого цвета, представляющего собой смесь 1,3,5-триметил-4-формил-1*H*-пиразола, 1,3,5-триметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой и 1,5-диметил-1*H*-пиразол-3,4-дикарбоновой кислот (данные спектроскопии ЯМР ^1H). По интегральным интенсивностям сигналов исходного альдегида с δ 9.70 (с, 1 H, CHO), суммарных сигналов альдегида и 1,3,5-триметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты с δ 3.65 (м, 3 H, CH_3) и сигнала 1,5-диметил-1*H*-пиразол-3,4-дикарбоновой кислоты с δ 3.84 (с, 3 H, CH_3) определили их мольное соотношение в этой смеси равное 7.8 : 4.6 : 1.0. С учетом этих данных выход 1,3,5-триметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой и 1,5-диметил-1*H*-пиразол-3,4-дикарбоновой кислот составил 77 и 2% соответственно при конверсии 1,3,5-триметил-4-формил-1*H*-пиразола 82%.

Электроокисление 1-метил-5-формил-1*H*-пиразола. По методике **81** получали 2.0 г (79%) 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты, идентифицированной по т. пл. 221 °С (ср. лит. [92]: т. пл. 221–222 °С) и спектральным характеристикам ЯМР ^1H . Из маточного раствора дополнительно выделили 0.45 г 1-метил-1*H*-

пиразол-5-карбоновой кислоты с т. пл. 221 °С. Суммарный выход 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты составил 98%, при полной конверсии исходного альдегида.

Электроокисление 1-этил-3,5-диметил-4-формил-1*H*-пиразола. Электролиз проводили согласно методика **81**. По окончании процесса реакционную смесь подкислили конц. HCl (до pH 1). и отогнали воду при пониженном давлении. Образовавшийся в результате остаток экстрагировали Me₂CO (2×25 мл) и EtOH (2×25 мл), получая при этом 3.9 г порошка белого цвета, содержащего смесь 1-этил-3,5-диметил-4-формил-1*H*-пиразола, 1-этил-3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой и 1-этил-5-метил-1*H*-пиразол-3,4-дикарбоновой кислот (данные спектроскопии ЯМР ¹H). По интегральным интенсивностям сигналов 1-этил-3,5-диметил-4-формил-1*H*-пиразола с δ 4.00 (кв., 2 H, CH₂), 1-этил-3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой с δ 4.10 (кв., 2 H, CH₂), и 1-этил-5-метил-1*H*-пиразол-3,4-дикарбоновой кислот с δ 4.25 (кв., 2 H, CH₂) определили их мольное соотношение равное 1.83 : 4.35 : 1.0. С учетом этих данных выход 1-этил-3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой и 1-этил-5-метил-1*H*-пиразол-3,4-дикарбоновой кислот составил 60 и 14% соответственно, при конверсии 1-этил-3,5-диметил-4-формил-1*H*-пиразола 74%.

Методика 82. Электроокисление 1-фенил-3,5-диметил-4-формил-1*H*-пиразола в водноспиртовом растворе. В ячейку загрузили 1.0 г (0.005 моля) 1-фенил-3,5-диметил-4-формил-1*H*-пиразола, 100 мл 0.3 М KOH в 50% водном раствора *t*-BuOH. Электролиз проводили при токе 115 мА и T = 50 °С. После пропускания 2 F· (моль альдегида)⁻¹ электричества (Q = 965 Кл) электролиз прекращали и из реакционного раствора добавлением твердого NaCl высаливали *t*-BuOH с последующим разделением водной и органической фракций. Из органической фракции под пониженным давлением отгоняли спирт. Полученный остаток (непрореагировавший исходный альдегид с примесью NaCl), смешивали с 5 мл воды и экстрагировали CHCl₃ (2×10 мл). Органический экстракт сушили над Na₂SO₄ и, после отгонки растворителя, получали 0.81 г 1-фенил-3,5-диметил-4-формил-1*H*-пиразола (идентифици-

рован методом спектроскопии ЯМР ^1H). Водные фракции смешивали, подкисляли конц HCl (до pH 1) и экстрагировали CHCl_3 (3×25 мл). Экстракт сушили над Na_2SO_4 и, после отгонки растворителя, получали 0.20 г продукта, представляющего, согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H , смесь 1-фенил-3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты и исходного альдегида. По интегральным интенсивностям сигналов 1-фенил-3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты с δ 2.35 (с, 3 H, CH_3) и исходного альдегида с δ 2.43 (с, 3 H, CH_3) определяли их мольное соотношение равное 3.24 : 1.0. С учетом этих данных выход 1-фенил-3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты и конверсия 1-фенил-3,5-диметил-4-формил-1*H*-пиразола составили 14%.

Методика 83. Электроокисление 3(5)-метил-1*H*-пиразол-5(3)-карбоновой кислоты. В ячейку поместили 0.64 г (0.005 моля) 3(5)-метил-1*H*-пиразол-5(3)-карбоновой кислоты и 100 мл 1 М водного раствора NaOH. Электролиз проводили согласно методике 81, пропуская $6 \text{ F} \cdot (\text{моль исходной кислоты})^{-1}$ электричества ($Q = 2895 \text{ Кл}$). После окончания электролиза реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч, затем охлаждали до $T \sim 20^\circ\text{C}$, подкисляли конц. Cl (до pH 1) и отгоняли воду при пониженном давлении. Остаток экстрагировали Me_2CO (2×25 мл) и EtOH (2×25 мл), растворители отгоняли и получали 0.76 г порошка белого цвета, который представлял смесь 3(5)-метил-1*H*-пиразол-5(3)-карбоновой и 1*H*-пиразол-3,5-дикарбоновой кислот (данные спектроскопии ЯМР ^1H). По интегральным интенсивностям сигналов 3(5)-метил-1*H*-пиразол-5(3)-карбоновой с δ 6.45 (с, 1 H, H(4)) и пиразол-3,5-дикарбоновой кислот с δ 7.05 (с, 1 H, H(4)) определяли их мольное соотношение равное 5.4 : 1.0. С учетом этих данных выход 1*H*-пиразол-3,5-дикарбоновой кислоты составил 16% при конверсии 3(5)-метил-1*H*-пиразол-5(3)-карбоновой кислоты 17%.

4.5.2. Электрохимическое получение *N*-алкилированных азопиразолов и азофуразанов окислительной трансформацией соответствующих аминопроизводных

Исходные соединения: 1-метил-3-амино-1*H*-пиразол и 1-метил-5-амино-1*H*-пиразол коммерческие продукты фирмы «Acros Organiks»; 1-этил-3-амино-1*H*-пиразол, 1-изопропил-3-амино-1*H*-пиразол, 1,5-диметил-3-амино-1*H*-пиразол, 1-метил-4-хлор-3-амино-1*H*-пиразол, 1-метил-4-бром-3-амино-1*H*-пиразол, 1-метил-3-амино-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота, метиловый эфир 1-метил-3-амино-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты и 1,3-диметил-5-амино-1*H*-пиразол предоставлены фирмой UAB Crea-Chim, Vilnius, Lithuania; 3-амино-4-метилфуразан, 3-амино-4-этилфуразан и 3-амино-4-пропилфуразан получали по методике [387]; 3-амино-4-метоксифуразан и 3-амино-4-гидроксифуразан по [388]; 3-амино-4-(пиридин-3-ил)фуразан по [389]; 3-амино-4-азидофуразан, 3-амино-4-нитрофуразан и 3,4-диаминофуразан по [390]; 3-амино-4-(тетразол-5-ил)фуразан по [391]. Спектры ЯМР ^1H регистрировали в растворе DMSO- d_6 или CDCl_3 .

Вольтамперометрические измерения проводили с использованием потенциостата P30JM фирмы Elins (скорость развертки – $0.1 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$). В качестве рабочего электрода использовали $\text{Ni}(\text{OH})_2$ нанесенный на Ni диск ($d = 1 \text{ мм}$). Генерацию $\text{Ni}(\text{OH})_2$ проводили периодическим изменением полярности электрода при $+0.7$ и -1.3 В (длительность импульса 3 с). В качестве противоиэлектрода использовали Pt пластину ($S = 3 \text{ см}^2$). Насыщенный каломельный электрод использовали в качестве электрода сравнения.

Методика 84. *Электросинтез (Е)-1,2-бис(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)диазена (97a).* А. Окисление 1-метил-3-амино-1*H*-пиразола (**96a**). В ячейку помещали 0.29 г (0.003 моля) аминопиразола **96a** и 100 мл 0.5 М водного раствора NaOH. Электролиз проводили при токе 288 мА и $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. После пропускания $2 F \cdot (\text{моль исходного аминопиразола})^{-1}$ электричества ($Q = 579 \text{ Кл}$) электролиз прекращали и перемешивали реакционную смесь в течение 0.5 ч . Затем в эту смесь добавляли

конц. HCl (до pH 3) и экстрагировали CHCl_3 (3×30 мл). Экстракты объединяли, сушили над Na_2SO_4 и отгоняли растворитель под вакуумом. Дальнейшую очистку вели колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент петролейный эфир-этилацетат 10 : 1). Получали 0.233 г (82% на исходный аминопиразол) азопиразола **97a** идентифицированного по т. пл. 201°C (ср. лит. [264]: т. пл. $200.8\text{--}201.6^\circ\text{C}$) и спектральным характеристикам ЯМР ^1H . В реакционной смеси отсутствовал аминопиразол **96a**, его конверсия составила 100%.

Б. Окисление 1-метил-3-амино-1H-пиразола в присутствии (E)-1,2-бис(1-метил-1H-пиразол-3-ил)диазена. В ячейку помещали 0.29 г (0.003 моля) аминопиразола **96a**, 0.285 г (0.0015 моля) азопиразола **97a** и 100 мл 0.5 М водного раствора NaOH. Электролиз и выделение азопиразола проводили, как описано выше. Получали 0.498 г (выход 73% на исходный аминопиразол) азопиразола **97a** с т. пл. 201°C . Оставшийся после экстракции водный раствор концентрировали под вакуумом, добавляли при перемешивании NaOH (до pH ~ 10). Смесь затем экстрагировали CHCl_3 (3×40 мл), органические экстракты сушили над Na_2SO_4 . После отгонки растворителя выделяли 0.041 г (14%) непрореагировавшего аминопиразола **96a** идентифицированного методами ТСХ и ЯМР ^1H спектроскопии.

Азопиразолы **97b–97f**, **99a** и **99b** были получены аналогично, пропусканием $2\text{--}8 \text{ F}^-$ (моль исходного аминопиразола) $^{-1}$ электричества ($Q = 579\text{--}2316$ Кл). Выхода продуктов приведены в таблице 19. Непрореагировавшие аминопиразолы были выделены и идентифицированы, как описано выше.

(E)-1,2-Бис(1-этил-1H-пиразол-3-ил)диазен (97b). Порошок желтого цвета, т. пл. $179\text{--}181^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H (CDCl_3): δ 1.58 (т, 6 H, CH_3CH_2 , $J = 7.3$), 4.25 (к, 4 H, CH_3CH_2 , $J = 7.3$), 6.72 (д, 2 H, CH, $J = 2.4$). ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ 15.4 (CH_3CH_2), 47.9 (CH_3CH_2), 95.0 (CH), 130.3 (CH), 164.1 (C-N=N). Найдено (%): C 55.24, H 6.44, N 38.32. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_6$ (218.26). Вычислено (%): C 55.03, H 6.47, N 38.50. HRMS (ESI-TOF) вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) = 219.1353, найдено 219.1361.

(E)-1,2-Бис(1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)диазен (97c). Порошок желтого цвета, т. пл. $138\text{--}140^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H (CDCl_3): δ 1.59 (д, 12 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J = 6.7$), 4.51

(сеп, 2 H, CH, $J = 6.7$), 6.71 (д, 2 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J = 2.5$), 7.42 (д, 2 H, CH, $J = 2.5$). ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ 22.9 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 54.8 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 94.5 (CH), 128.6 (CH), 163.9 (C-N=N). Найдено (%): C 58.40, H 7.38, N 34.22. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_6$ (246.31). Вычислено (%): C 58.51, H 7.37, N 34.12. HRMS (ESI-TOF) вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) = 247.1666, найдено 247.1662.

(E)-1,2-Бис(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)диазен (97d). Порошок желтого цвета, т. пл. 251–253 °C. ЯМР ^1H (CDCl_3): δ 2.33 (с, 6 H, C-CH₃), 3.90 (с, 6 H, N-CH₃), 6.46 (с, 2H, CH). ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ 11.46 (N-CH₃), 36.63 (C-CH₃), 94.46 (CH), 140.36 (CH-CH₃), 162.82 (C-N=N). Найдено (%): C 55.09, H 6.46, N 38.45. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_6$ (218.26). Вычислено (%): C 55.03, H 6.47, N 38.50. HRMS (ESI-TOF) вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) = 219.1353, найдено 219.1354.

(E)-1,2-Бис(1-метил-4-хлор-1H-пиразол-3-ил)диазен (97e). Порошок желтого цвета, т. пл. 214–216 °C. ЯМР ^1H (CDCl_3): δ 4.00 (с, 6 H, CH₃), 7.48 (с 2 H, CH). ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ 41.0 (CH₃), 106.5 (C-Cl), 130.4 (CH), 156.3 (C-N=N). Найдено (%): C 36.96, H 3.12, N 32.56. $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_6$ (259.10). Вычислено (%): C 37.09, H 3.11, N 32.44. HRMS (ESI-TOF) вычислено для $\text{C}_8\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) = 260.0293, найдено 260.0275.

(E)-1,2-Бис(1-метил-4-бром-1H-пиразол-3-ил)диазен (97f). Порошок желтого цвета, т. пл. 211–213 °C. ЯМР ^1H (CDCl_3): δ 4.02 (с, 6 H, CH₃), 7.50 (с, 2 H, CH); ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ 40.4 (CH₃), 90.1 (C-Br), 132.9 (CH), 157.5 (C-N=N). Найдено (%): C 27.51, H 2.33, N 24.24. $\text{C}_8\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_6$ (348.00). Вычислено (%): C 27.61, H 2.32, N 24.15. HRMS (ESI-TOF) вычислено $\text{C}_8\text{H}_9\text{Br}_2\text{N}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) = 348.9230, найдено 348.9217.

(E)-1,2-Бис(1-метил-1H-пиразол-5-ил)диазен (99a). Порошок желтого цвета, т. пл. 139–141 °C. ЯМР ^1H (CDCl_3): δ 4.20 (с, 6 H, CH₃), 6.56 (д, 2 H, CH, $J = 2.2$), 7.57 (д, 2 H, CH, $J = 2.2$). ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ 36.2 (CH₃), 94.1 (CH), 139.4 (CH), 153.6 (C-N=N). Найдено (%): C 50.57, H 5.29, N 44.14. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_6$ (190.21). Вычислено (%): C 50.52, H 5.30, N 44.18. HRMS (ESI-TOF) вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) = 191.1040, найдено 191.1040.

(E)-1,2-Бис(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)диазен (99b). Порошок желтого цвета, т. пл. 140–143 °C (ср. лит. [392]: т. пл. 140–144 °C). ЯМР ^1H (CDCl_3) δ 2.32 (с, 6 H, C-CH₃), 4.11 (с, 6 H, N-CH₃), 6.33 (с, 2 H, CH). ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ 13.9 (C-CH₃), 35.7 (N-CH₃), 93.0 (CH), 148.6 (C-CH₃), 154.1 (C-N=N). Найдено (%): C 55.22, H 6.49, N 38.29. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_6$ (218.26). Вычислено (%): C 55.03, H 6.47, N 38.50. HRMS (ESI-TOF) вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) = 219.1353, найдено 219.1357.

Методика 85. Электроокисление метилового эфира 1-метил-3-амино-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (**100**). В ячейку помещали 0.42 г (0.003 моля) аминопиразола **100**, 100 мл 0.5 М водного раствора NaOH и проводили электролиз согласно методике **84**. Реакционную смесь затем перемешивали 0.5 ч и добавляли конц. HCl (до pH 3). Образовавшийся осадок фильтровали, сушили и анализировали методом HRMS. Анализ показал присутствие азопиразол-5-карбоновой кислоты **101**. Осадок затем растворили в 10 мл MeOH, добавили 0.45 мл (0.006 моля) SOCl_2 и кипятили с обратным холодильником 14 ч. После удаления растворителя осадок растворили в 20 мл CHCl_3 , промыли насыщенным раствором NaHCO_3 (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4 и отгоняли растворитель под вакуумом. Получали 0.38 г смеси диметил-3,3'-(диазен-1,2-диил)бис(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата) **101a** и аминопиразола **100**. Продукты разделяли колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент петролейный эфир-этилацетат 10 : 1). Получали 0.094 г (21%) азопиразола **101a** и 0.27 г аминопиразола **101**. Аминопиразол **101** идентифицировали по т. пл. 113 °C (ср. лит [393]: т. пл. 112–113 °C) и спектральным характеристикам ЯМР ^1H [393].

(E)-3,3'-(Диазен-1,2-диил)бис(1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота) (101). HRMS (ESI-TOF) вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_6\text{O}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) = 279.0836, найдено 279.0828.

(E)-Диметил-3,3'-(диазен-1,2-диил)бис(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат) (101a). Порошок желтого цвета, т. пл. 175–177 °C. ЯМР ^1H (CDCl_3): δ 3.94 (с, 6 H, NCH₃), 4.32 (с, 6 H, COOCH₃), 7.24 (с, 2 H, CH); ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ 40.4 (NCH₃), 52.4 (C-COOCH₃), 100.3 (CH), 134.0 (C-COOCH₃), 160.1 (C-COOCH₃), 161.7 (C-

N=N). Найдено (%): С 46.88, Н 4.63, N 27.61 $C_{12}H_{14}N_6O_4$ (306.28). Вычислено (%): С 47.06, Н 4.61, N 27.44. HRMS (ESI-TOF) вычислено для $C_{12}H_{15}N_6O_4$ ($[M+H]^+$) = 307.1149, найдено 307.1138.

Методика 86. Электроокисление 3-амино-4-метилфуразана (**102a**). В ячейку помещали 0.20 г (0.002 моля) аминфуразана **102a**, 100 мл 0.2 М водного раствора NaOH. Электролиз проводили при токе 288 мА и $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$. После пропускания $2 F$ (моль исходного аминфуразана)⁻¹ электричества ($Q = 386$ Кл) раствор изменил цвет от бесцветного до красно-оранжевого и электролиз прекращали. Реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч и продукты экстрагировали CH_2Cl_2 (3×30 мл). Объединенные экстракты промывали водой, сушили над $MgSO_4$ и удаляли растворитель под вакуумом. Остаток очищали перекристаллизацией из гексана. Получали 0.14 г (74% на исходный аминфуразан) 4,4'-диметилазофуразана **103a**. Продукт идентифицирован по т. пл. 108–109 $^{\circ}\text{C}$ (ср. лит [394]: т.пл. 107 $^{\circ}\text{C}$) и спектральным характеристикам ЯМР 1H и ^{13}C [395].

Азофуразаны **103b–103g** были получены аналогичным образом.

4,4'-Диэтилазофуразан (**103b**). Порошок желтого цвета, т. пл. 59–60 $^{\circ}\text{C}$ (гексан). Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$): δ 1.98 (т, 6 H, CH_3 , $J = 7.4$), 2.98 (к, 4 H, CH_2 , $J = 7.4$). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMSO-d_6$): δ 10.9 (CH_3), 18.1 (CH_2), 150.7 (C–R), 162.5 (C–N=N). Вычислено (%): С 43.24, Н 4.54, N 37.82. $C_8H_{14}N_6O_2$ (222.40). Найдено (%): С 43.28, Н 4.50, N 37.76. HRMS (ESI-TOF) вычислено для $C_8H_{10}N_6NaO_2^+$ ($[M+Na]^+$) = 245.0763, найдено 245.0779.

4,4'-Дипропилазофуразан (**103c**). Оранжевое масло. Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$): δ 1.01 (т, 6 H, 6 H, CH_3 , $J = 7.4$), 1.76 (к, 4 H, CH_2 , $J = 7.4$), 2.95 (т, 4 H, CH_2 , $J = 7.4$). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMSO-d_6$): δ 13.5 (CH_3), 20.2 (CH_2), 26.3 (CH_2), 148.3 (C–R), 162.6 (C–N=N). Вычислено (%): С 47.99, Н 5.64, N 33.58. $C_{19}H_{14}N_6O_2$ (250.26). Найдено (%): С 48.01, Н 5.60, N 33.46.

4,4'-Диметоксиазофуразан (**103d**). Порошок желтого цвета, т. пл. 180–182 $^{\circ}\text{C}$ (EtOH) (ср. лит [389]: т.пл. 177–178 $^{\circ}\text{C}$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): δ 4.22 (с, 3 H, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ 60.0 (OCH_3), 155.0 (C–R), 158.8 (C–N=N).

Вычислено (%): С 31.87, Н 2.67, N 37.16. $C_6H_5N_6O_2$ (226.15). Найдено (%): С 31.91, Н 2.62, N 37.02.

4,4'-Дигидроксиазофуразан (**103e**). Порошок желтого цвета, т. пл. 262–265 °С. (ср. лит [391]: т.пл. 263–265 °С). Спектр ЯМР ^{13}C продукта идентичен описанному в литературе [391].

4,4'-Ди-4-(пиридин-3-ил)-азофуразан (**103f**). Порошок желтого цвета, т. пл. 145–146 °С (гексан). Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$): δ 7.48 (д.д, 1 H, CH, $J = 4.8$), 8.10 (д, 1 H, $J = 7.9$), 8.74 (д, 1 H, CH, $J = 4.6$), 8.91 (с, 1 H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMSO-d_6$): δ 120.4, 123.7, 136.8, 148.7 (C–R), 149.2, 152.0, 161.8 (C–N=N). Вычислено (%): С 52.50, Н 2.52, N 34.99. $C_{14}H_8N_8O_2$ (320.27). Найдено (%): С 52.53, Н 2.49, N 34.85.

4,4'-Диазидоазофуразан (**103g**). Порошок желтого цвета, разл. 70 °С (ср. лит [396]: разл. 68 °С). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): δ 147.5 (C–N₃), 156.6 (C–N=N). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$, 30.4 МГц): -143.8, -136.8, 19.5, 44.3, 49.4, 141.9. Спектр ЯМР ^{13}C идентичен спектру, описанному в литературе [396].

Методика 87. Электроокисление 3-амино-4-(тетразолил-5-ил)фуразана (**102h**). В ячейку помещали 0.30 г (0.002 моля) аминифуразана **102h**, 100 мл 0.2 М раствора NaOH и проводили электролиз при токе 288 мА и $T = 25$ °С. После пропускания 6 F · (моль исходного аминифуразана)⁻¹ электричества ($Q = 1198$ Кл) электролиз прекращали и перемешивали реакционную смесь в течение 0.5 ч. После окончания реакции добавляли конц. HCl (до pH 1) и продукты экстрагировали Et_2O (3×30 мл). Органический раствор сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель под вакуумом. Получали 0.29 г (выход 98%) 4,4'-ди(5-тетразолил)-азофуразана (**103h**). Продукт очищали перекристаллизацией из $EtOH / H_2O$ ($V : V = 1 : 1$). Порошок желтого цвета, т. пл. 247–248 °С (ср. лит [397]: 249–250 °С). Спектр ЯМР ^{13}C продукта идентичен спектру, описанному в литературе [397].

Методика 88. Электроокисление 3,4-диаминофуразан (**102i**). В ячейку помещали 0.20 г (0.002 моля) аминифуразана **102i**, 100 мл. 0.2 М раствора NaOH и проводили электролиз согласно методике **87**. После окончания реакции продукт экстрагировали $EtOAc$ (3×80 мл). Объединенные экстракты сушили над $MgSO_4$ и

отгоняли растворитель под вакуумом. Продукт очищали переосаждением из раствора в DMSO водой. 4,4'-Диаминоазофуразан (**103i**) порошок желтого цвета, т. пл. 252 °С (ср. лит. [390]: 249–250 °С). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C продукта идентичны спектрам, описанным в литературе [390].

Методика 89. **5-(4-азидофуразан-3-ил)-[1,2,3]-триазоло[4,5-с][1,2,5]-оксадиазол-5-иум-4-ид (104).** В ячейку помещали 0.26 г (0.002 моля) 3-амино-4-азидофуразана, 100 мл. 0.2 М раствора NaOH и проводили электролиз согласно методике **87**. По окончании электролиза в реакционную смесь добавляли 100 мл PhH и перемешивали 15 мин. Бензольный экстракт сушили над MgSO_4 и затем кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Далее отгоняли растворитель под вакуумом. Остаток очищали перекристаллизацией, получая продукт **104**, т. пл. 103–104 °С (ср. лит. [398]: 103–104 °С). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6): δ 147.7 (C–R), 149.5, 165.6 (C–N=N). Спектр ЯМР ^{15}N (DMSO-d_6 , 30.4 МГц): -139.7, -135.2, -88.2, -67.9, 23.5, 36.2, 38.8, 43.9. Спектр ЯМР ^{13}C продукта идентичен спектру, описанному в литературе [398].

Методика 90. *Электроокисление 3-амино-4-нитрофуразана (105).* В ячейку помещали 0.26 г (0.002 моля) аминафуразана **105**, 100 мл. 0.2 М раствора NaOH и проводили электролиз согласно методике **87**. После окончания реакции добавляли конц. HCl (до pH 1) и продукты экстрагировали Et_2O (3×30 мл). Органический раствор сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель под вакуумом. Получали 0.19 г (94%) 4,4'-дигидроксиазофуразана (**103e**). Продукт очищали перекристаллизацией из *i*-PrOH, получая вещество **103e**, порошок желтого цвета, т. пл. 262–265 °С (ср. лит. [389]: 263–265 °С). Спектр ЯМР ^{13}C продукта идентичен описанному в литературе [389].

Основные результаты и выводы

1. Разработан комплекс новых подходов к электросинтезу широкого ряда практически ценных веществ и их прекурсоров в условиях «парного» электролиза. Эти подходы, реализованные, как правило, в водных растворах, позволяют отказаться от использования неводных сред, токсичных окислителей (соли тяжелых металлов, HNO_3 и др) и открывают возможность организации технологически и экологически привлекательных процессов прикладной направленности.
2. Изучены закономерности электрохимического хлорирования серии аминоксодержащих структур в водном растворе NaCl . На этой основе разработаны эффективные (выход 50–90%), малоотходные методы электросинтеза ряда ценных реагентов органического синтеза: хлорамина, *N*-хлоралкиламинов, *N*-хлорсукцинимидов, натриевых солей *N*-хлорамидов арилсульфокислот.
3. Впервые, с участием электрогенерированных *N*-хлорпроизводных, успешно реализованы разработки новых малоотходных методов синтеза таких практически значимых соединений как: гидразин, фенилгидразин, 1,2-диалкилдиазиридины, тиокарбаматы (выход 50–70%).
4. Впервые осуществлено электрогалогенирование пиразолов в водной среде (Pt анод, диафрагменный гальваностатический электролиз растворов NaCl , NaBr или KI):
 - а. разработаны эффективные методы получения 4-хлорпиразолов (выход 4–93%) и 4-бромпиразолов (выход 55–94%). Показано, что при хлорировании пиразолов наличие в цикле донорного заместителя повышает, а акцепторного – уменьшает выход целевого продукта. В случае бромирования пиразолов присутствие донорных заместителей благоприятствует протеканию реакции, а наличие акцепторных – заметно не влияет на этот процесс.

- б.** при использовании систем $\text{KI-KIO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ и $\text{I}_2\text{-KIO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ впервые разработан эффективный метод электрохимического иодирования пиразолов с выходом целевых продуктов 74–94%, в том числе при иодировании пиразолов с акцепторными заместителями. Примеры использования данного метода для иодирования других классов ароматических веществ указывают на его универсальность.
5. Разработаны ранее не известные методы количественного электросинтеза натриевых солей *N*-хлораминов арилсульфокислот (хлорамины Б, Т и ХБ) – крупнотоннажных промышленных продуктов. На укрупненной установке осуществлено моделирование этих процессов и создан лабораторный технологический регламент получения хлораминов Б, Т и ХБ. Предложены новые принципы организации промышленного процесса, позволяющие увеличить выход целевых продуктов на 20–30%, по сравнению с существующей технологией.
6. Впервые, используя NiO(OH) как редокс-медиатор непрерывно регенерируемый в ходе электролиза:
- а.** развиты эффективные (выход 70–90%) методы синтеза практически значимых адипиновой, глутаровой, арилалкановых и пиразол-4-карбоновых кислот электрокаталитическим окислением доступных спиртов или карбонильных соединений;
 - б.** успешно реализован электрокаталитический метод окислительного *N–N* сочетания аминопиразолов и аминофуразанов в соответствующие азопиразолы и азофуразаны (выход целевых продуктов 11–95%).
7. На основе взаимодействия электрогенерированных *N*-хлораминов с 2-меркаптобензотиазолом разработаны общие принципы организации удобного, малоотходного, экологически привлекательного метода получения бензотиазолсульфенамидов (ускорители вулканизации каучуков).

Список литературы

1. Будникова Ю.Г. Электросинтез органических соединений. Экологически чистые процессы и дизайн новых синтетических методов / Ю.Г. Будникова // Рос. Хим. Ж. (Ж. Росс. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). – 2005. – Т. XLIX, № 5. – С. 81-92
2. Органическая электрохимия, под. ред. М. Бейзера и Х. Лунда, пер. с англ. под. ред. В.А. Петросяна и Л.Г. Феоктистова, М.: Химия, 1988, С. 995-996.
3. Luo H. Cathodic indirect oxidation of organic pollutant paired to anodic persulfate production / H. Luo, C. Li, X. Sun, B. Ding // J. Electroanal. Chem. – 2017. – Vol. 202. – P. 110-116.
4. Hill G. Convergent Paired Electrolysis for the Three-Component Synthesis of Protected Homoallylic Alcohols / G. Hill // Angew. Chem. Int. Ed. – 2003. – Vol. 42, № 15. – P. 1720-1721.
5. Llorente M. J. Paired Electrolysis in the simultaneous Production of Synthetic Intermediates and Substrates / M. J. Llorente, B.H. Nguyen, C.P. Kubiak and K. D. Moeller // J. Am. Chem. Soc. – 2016. – Vol. 138, № 46. – P. 15110-15113.
6. Fustero S. Improved Regioselectivity in Pyrazole Formation through the Use of Fluorinated Alcohols as solvents: Synthesis and Biological Activity of Fluorinated Tebufenpyrad Analogs / S. Fustero, R. Roma'n, J.F. Sanz-Cervera, A. Simón-Fuentes, A.C. Cuñat, S. Villanova and M. Murguía // J. Org. Chem. – 2008. – Vol.73, № 9. – P. 3523-3529.
7. Zhao Z.G. Halogenation of Pyrazoles Using N-Halosuccinimides in CCl₄ and in Water / Z.G. Zhao, Z.X. Wang // Synthetic Commun. – 2007. – Vol. 37, № 1. – P. 137-147.
8. Slomczynska U. Tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidine compounds synthesis, compositions containing same, and methods for control of hepatitis c viral infections

- / U. Slomczynska, P. Olivo, J. Beattie, G. Starkey, A. Noueiry, R. Roth // PCT Int. Appl. WO 2010 096115 A1. – C.A. – 2010. – Vol. 153. – 311269.
9. Taniguchi T. Preparation of pyridazinone compounds as phosphodiesterase 10A inhibitors for preventing and treating schizophrenia / T. Taniguchi, A. Kawada, M. Kondo, J.F. Quinn, J. Kanitomo, M. Yoshikawa, M. Fashimi // US Pat Appl. Publ. US 2010 0197651 A1. – C.A. – 2010. – Vol. 153 – 287025
 10. Alberati A. Novel imidazopyridines as PDE10A inhibitors and their preparation and use in treatment of central nervous system diseases / A. Alberati, R.S. Alvares, K. Bleicher, A. Flohr, R. Markus, K.Z. Groeke, M. Koerner, B. Kuhn // US Pat Appl. Publ. US 20110071128 A1. – C. A. – 2011 – Vol. 154. – 385280.
 11. Linn D.M. Preparation of azabicyclic $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine agonists for the treatment of glaucoma and retinal neuropathy / D.M. Linn, E.H. Fong // PCT Int. Appl. WO 2004 039366 A1. – C.A. – 2004. – Vol. 140. – 406737.
 12. Tomokazu N. Preparation of 2-benzoylpyrrole, 2-benzoylimidazole, 2-benzoylbenzimidazole derivatives and related compounds for treatment or prevention of hyperlipidemia, arteriosclerosis and/or metabolic syndrome / N. Tomokazu // Jpn Kokai Tokkyo Koho JP 2006182668 A2 – C. A. – 2006. – Vol. 145. – 124570.
 13. D'orchumont H. Preparation of 1*H*-indazole-3-carboxamide derivatives for use as antimalarial agents / H. D'orchumont, L. Fraisse, A. Zimmerman // Fr. Demande FR 2867778 A1. – C.A. – 2005. – Vol. 143. – 326355.
 14. Nobuo K. Preparation of pyrazole derivatives as agrochemical fungicides, insecticides and acaricides / K. Nobuo, I. Yoshiya, O. Shuko, T. Hirofumi, H. Yoshiaki, K. Sanae // PCT Int. Appl. WO 97 37,990. – C.A. – 1997 – Vol. 127 – 307382f.
 15. Fischer R. Preparation of *N*-heterocyclylphenyl-substituted cyclic ketonols as pesticides and/or herbicides and/or microbicides / R. Fischer, A. Ullman, T. Bretschneider, S. Lehe, K. Kunz, J. Konze, O. Malsam, M.V. Drewes // PCT Int. Appl. WO 2004111042 A1. – C. A. – 2005. – Vol. 142. – 56298.

16. Kudo N. Synthesis and Herbicidal activity of 1,5-Diarylpyrazol Derivatives / N. Kudo, S. Furata, M. Tanigushi // Chem. and Pharm. Bull. – 1999. – Vol. 47, № 6. – P. 857-868.
17. Waga K. Preparation of pyrazolylmethylmethylphenyl phthalamides and related compounds as insecticides / K. Waga, T. Gomibuchi, Y. Yoneta, Y. Otsu, N. Nakakura, R. Fischer // PCT Int. Appl. WO 2005095351 A1 – C.A. – 2005 – Vol. 143 – 387026.
18. Pennell A.M.K. Preparation of 1-aryl-4-substituted piperazine CCR1 antagonists for the treatment of inflammation and immune disorders / A.M.K. Pennell, J.B. Aggen, J.J. Wright, S. Sen, B.E. McMaster, E. Brian, J.D. Dairaghi // PCT Int. Appl. WO 2003105853 A1. – C.A. – 2004. – Vol. 140. – 42209.
19. Singh J. Buarils as PDE4 inhibitors for treating inflammation and their preparation and pharmaceutical composition / J. Singh, M.E. Gurney, A. Burgin, V. Sandanayaka, A. Kiselyov, A. Motta, G. Schultz, G. Hategan // PCT Int. Appl. WO 20090677600 A2 – C. A. 2009. – Vol. 151. – 8304.
20. Talley J.J. Indole compounds for treating pain, inflammation and other condition / J.J. Talley, K. Sprott, J.P. Pearson, P. Game, G.T. Milene, W. Schairer, J.J. Yang, Ch. Kim, T. Barden, R. Lundigran // PCT Int. Appl. WO 2008019357 A2. – C.A. – 2008 – Vol. 148. – 239024.
21. Pelcman B. Preparation of pyrazole-3-carboxamide derivatives useful in the treatment of inflammation / B. Pelcman, A. Sanin, P. Nilsson, T. Groth, H. Kromann // PCT Int. Appl. WO 2007051981 A1 – C.A. – 2007. – Vol. 146. – 482061.
22. Banner D. Preparation of oxazine derivatives as BACE2 inhibitors for treatment of diabetes / D. Banner, H. Helpert, H. Mauser, V.A. Mayweg, M. Rogers-Evans // PCT Int. Appl. WO 2011070029 A1. – C.A. – 2011. – Vol. 155. – 40987.
23. Mitsuya M. Preparation of pyridinecarboxamide derivatives having glucokinase activating effect for treatment of diabetes / M. Mitsuya, M. Bamba, F. Sakai, H. Watanabe, Y. Sasaki, T. Nishimura, J. Eiki // PCT Int. Appl. WO 2004081001 A1. – C.A. – 2004. – Vol. 141. – 296024.

24. Michaelides M. Preparation of pyrrolidines and pyrrolopyrimidines as inhibitors of Aurora and KDR kinases for treating cancers / M. Michaelides, A. Judd, S. Fix-Stenzel, // PCT Int. Appl. WO 2011143459 A1. – C.A. – 2011. – Vol. 155. – 683762.
25. Hyun Y. Design, synthesis and x-ray crystallographic study of NamPRTase inhibitors as anti-cancer agents / Y. Hyun, Y. Hyung-Seop, I.Im, B. Man-Ho, L. Sang-Kook, K. Hyojin, E.Soo Hyun, K.Yong-Chul // European Journ. of Medical. Chem. 2001. – Vol. 46, № 4. – P. 1153-1164.
26. Young J. Pyridazinones as tyrosine kinase inhibitors and their preparation and use in the treatment of cancer / J. Young, B. Czako, M. Altman, D. Guerin, M. Martinez, A. Rivkin, K. Wilson, K. Lipford, C. White, L. Surdi, S. Chichetti, S.P. Ahearn, D. Falcone, E. Osiboni // PCT Int. Appl. WO 2011084402 A1. – C.A. – 2011. – Vol. 155. – 211882.
27. Basso A.D. Heterocyclic compounds as anti-mitotic agents and aurora kinaso inhibitors and in combination as anti-cancer agents and their preparation pharmaceutical compositions and use in treatment of cancer / A.D. Basso // PCT Int. Appl. WO 2009017701 A2. – C.A. – 2009. – Vol. 150. – 214420.
28. Massagashi M. Preparation of substituted 3-(pyrrolidinylthio)carbapems as antimicrobial agents / M. Massagashi, T. Hideo, M. Kecji, H. Kohji, T. Takashi // PCT Int. Appl. WO 9321,186. – C.A. – 1994. – Vol. 121. – 230576p.
29. Toda A. Preparation of cyclic peptides having antimicrobial activity / A. Toda, H. Mizuno, T. Matsuya // PCT Int. Appl. WO 2002072621 A2. – C.A. – 2002. – Vol. 137. – 247927.
30. Janin Y.L. Preparation and chemistry of 3/5-Halogenopyrazoles / Y.L. Janin // Chem. Rev. – 2012. – Vol. 112, №7. – P. 3924-3958.
31. Mather W.B. Electrochemical chlorination of hydrocarbon in hydrochloric acid-acetic acid solytion / W.B. Mather, E.R. Kerr // Pat. 3 692 646 (US). – C.A. – 1972. – Vol. 77. – 171996y.

32. Ашуров Д.А. Электросинтез моноклорбензола в среде соляной кислоты / Д.А. Ашуров, Х.А. Максимов, Г.А. Тедорадзе // Электрохимия. – 1984. – Т. 20, № 5. – С. 600-603.
33. Способ и установка для проведения процессов галоидирования и алкилирования // Франц. Пат. 153 9499. – РЖХим, – 1969 – Т. 21. – 21Н29П.
34. Юзбеков Ю.А. Исследование реакций электросинтеза хлорпроизводных ароматических углеводородов / Ю.А. Юзбеков, Г.М. Атамов, Х.А. Максимов // Азерб. хим. журн. – 1984. – № 4. – С. 59-63.
35. Matsue T. Selective chlorination with cyclodextrinmodified electrode / T. Matsue, M.Fujihiro, T. Osa // J. Electrochem. Soc. – 1979. – Vol. 126, № 3 – P. 500-501.
36. T. Matsue T. Selective electrosynthesis on chemically modified electrodes. III Regio-selective anodic chlorination of some benzene derivatives with a cyclodextrine chemically modified electrode / Matsue, M.Fujihiro, T. Osa // J. Electrochem. Soc. – 1981. – Vol. 128, № 7. – P. 1473-1478.
37. Оса Т. Способ получения *пара*-хлортолуола / Т. Оса, Т. Мацуе, М. Фуихиро // Пат. США. № 4269674, – РЖХим, – 1982 – Т. 5. – 5Н98П
38. Оса Т. Способ получения *пара*-хлоранизола, / Т. Оса Т. Мацуе, Н. Тэцуо, // Япон. Заявка № 55 85684 – РЖХим, – 1981 – Т. 22. – 22Н113П.
39. Osa T. p-Chlorotoluene from toluene by an electrochemical process / T. Osa, M. Fujihiro, T. Matsue // Gerr. Offen. 2951503 – С.А. – 1980. – Vol. 93. – 103846с.
40. J. Gourcy J. Anodic chlorination of substituted benzenes – the choice of the chlorination reagents / J. Gourcy, J. Simonet, M. Jaccound // Electrochim. Acta, – 1979. – Vol. 24, № 9. – P. 1039-1046.
41. Yoshiharu M. The para-preferential anodic chlorination of alkoxybenzenes / M. Yoshiharu, H. Hirogasu // Chem. Lett.– 1981. – № 5. – P. 661-662.
42. Taniguchi I. Solvent effect on site-selective anodic chlorination of anisole / I. Taniguchi, A. Tomoeda, I. Iwatani // Denki Kagaku Oyobi Koguo Butsuri Kagaku , 1984, , № 1, 82-83. .– 1984. – Vol. 52, № 5 – P. 82-83 – С.А. – 1984. – Vol. 101. – 6295a.

43. Raju T. Electrochemical chlorination of toluene by two-phase electrolysis / T. Raju, K. Kalangiappar, M. Kalandinathan // *Electrochimica Acta*, – 2005. – Vol. 51, № 2. – P. 356-360.
44. Ellis S.R. Electrosynthesis in systems of two immiscible liquids and phase transfer catalyst. V The anodic chlorination of naphthalene / S.R. Ellis, D. Pletcher, W.N. Brooks // *J. Appl. Electrochem.* – 1983. – Vol. 13, № 6. – P. 733-741.
45. Ibrisagic Z Electrosynthesis in systems of two immiscible liquids and a phase transfer catalyst. VI. The influence of zinc chloride on chlorination of naphthalene / Z. Ibrisagic, D. Pletcher, W.N. Brooks, K.P. Healy // *J. Appl. Electrochem.* – 1985. – Vol. 15, № 6. – P. 719-725.
46. Evans J.F. Reactions of cation radicals of EE [electron capture] systems. III Chlorination of 9,10-diphenylanthracene / J.F., Evans, H.N. Blount. // *J. Org. Chem.* – 1976. – Vol. 41, № 3. – P. 516-519.
47. Croco C.W. Electrochemical chlorination and bromination of benzene / C.W. Croco, A. Lowy // *Trans. Amer. Electroch. Soc.* – 1926. – Vol. 50 (preprint). – 12 pp.
48. Casalbore G. Anodic bromination of benzene and naphthalene in acetic acid / G. Casalbore, M. Mastragostino, S. Valcher. // *J. Electroanalyt. Chem., Interfacial. Electrochem.* – 1976. – Vol. 68, № 1. – P. 123-126.
49. Casalbore G Anodic Bromination of aromatic compounds in anhydrous acetic acid: tolyene and p-xylene / G. Casalbore, M. Mastragostino, S. Valcher. // *J. Electroanalyt. Chem., Interfacial. Electrochem.* – 1975. – Vol. 61, № 1. – P. 33-46.
50. Taniguchi I. Anodic bromination of anisole in acetonitrile / I. Taniguchi, M. Yano, H. Yamaguchi and .K. Yasukouchi // *J. Electroanalyt. Chem., Interfacial. Electrochem.* – 1982. – Vol. 132, № 1. – P. 233-245.
51. Landsberg R. Über den Einfluß des Potentials auf die Zusammensetzung des Produktes bei der electrochemischen Bromierung des Phenols / R. Landsberg, H. Lohse, U. Lohse. // *J. Pract Chem. 4. Reihe.* – 1961.– Bd. 12, № 5/6. – S. 253-357.

52. Taniguchi I. Selective Mono- and Dibromination of Thymol by Electrolysis in Acetonitrile and Methanol / I. Taniguchi, K. Takada, H. Yamaguchi // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1984. – Vol. 57, № 6. – P. 1693-1694
53. Miller L. L. Iodination with Electrolytically Generated Iodine (I) / L. L. Miller, E.P. Kujawa // J. Am. Chem. Soc. – 1970. – Vol. 92, № 9. – P. 2821-2825.
54. Lines R. Electrophilic Aromatic Substitution by Positive Iodine Species. Iodination of Deactivated Aromatic Compound / R. Lines, V.D. Parker // Acta. Chem Scand. – 1980. – B 34, № 1. – P. 47-51.
55. Shono T. Aromatic iodination by positive iodine active species generated by anodic oxidation in trimethyl orthoformate / T Shono, Y. Matsumura, S. Katoh, K. Ikeda and T. Kamada // Tetrahedron Lett. – 1989. – Vol. 30, № 13. – P. 1649-1650.
56. Raju T A simple and regiselective α -bromination of alkyl aromatic compound by two-phase electrolysis / T.Raju, K. Kalangiappar, A. Muthukumaran // Tetrahedron Lett. – 2005. – Vol. 46. № 41. – P. 7047-7050.
57. Raju T. Site directed nuclear bromination of aromatic compound by electrochemical method / T. Raju, K. Kalangiappar, M.A. Kalandainathan, //Tetrahedron Lett. – 2006. – Vol. 47, № 27. – P. 4581-4584.
58. Kalangiappar K. Electrochemical Method for the Preparanion of Dibrommethyl, Bis(brommethiul) and Bis(dibrommethiul) Arenes / K. Kalangiappar, G. Karthic, M.A. Kalandainathan. // Synth. Commun. – 2009. – Vol. 39, № 13. – P. 2304-2309.
59. Raju T. Electrochemical bromination and oxidation of alkylaromatic compounds by two-phase electrolysis / T. Raju, K. Kulangiappar // Korean. J. Chem. Eng. – 2014. – Vol. 31, № 3. – P. 365-373.
60. Millington J.P Anodic bromination of aromatic compounds / J.P. Millington // J. Chem. Soc . (L). Ser. B. – 1969. – № 8. – P. 982-985.
61. Miller L.L. Scope and Mechanism of Aromatic Iodination with Electrochemically Generated Iodine (I) / L.L. Miller, B.F. Watkins // J. Amer. Chem. Soc. – 1976. – Vol. 98, № 6. – P. 1515-1519.

62. Nêmec M. Thiophene series VI Electrochemical bromination of methylthiophenes / M. Nêmec, M. Janda, J. Šrogl // Collect. Czechosl. Chem. Commun. – 1973. – Vol. 38, № 12. – P. 3857-3861.
63. Nêmec M. Thiophene series IV Electrochemical bromination in methanolic ammonium bromide / M. Nêmec, J. Šrogl, M. Janda // Collect. Czechosl. Chem. Commun. – 1972. – Vol. 37, № 9. – P. 3122-3123.
64. Clauson-Kaas N. Electrolytic Methoxylation of Furan / N. Clauson-Kaas, F. Limberg, K. Glen. // Acta. Chem Scand. – 1952. – Vol. 6. – P. 531-534.
65. Torii S. Electrochemical Acetoxylation of N-Acetylindolines and N-Acetylindoles. A New Synthesis of Indigos / S. Torii, T. Yamanaka, H. Tanaka // J. Org. Chem. – 1978. – Vol. 43, № 14. – P. 2882-2885.
66. Torii S. 1-Acyl-5-bromindolines / S. Torii // Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 79 84 572, – C.A. – 1979. – Vol. 91. – 211264f.
67. Tanaka H. Substitution vs. addition. Regiselective electrobromination of benzofuran / H. Tanaka, Y Kawakami, S. Torii // Heterocycles, – 2001. – Vol. 54, № 2. – P. 823-831.
68. Charushin V.N. Nucleophilic aromatic substitution of hydrogen and related reaction / V.N. Charushin, O. N. Chupakhin. // Mendeleev Commun.– 2007. – Vol. 17, № 5. – P. 249-254.
69. Petrosyan V.A Reaction of anodic and chemical aromatic substitution / V.A Petrosyan. // Mendeleev Commun. – 2011. – Vol. 21, № 3. – P. 115-121.
70. Appelbaum L. An electrochemical aromatic chlorination, comparison with electrophilic reaction / L. Appelbaum, D. Danovich, G. Lazanes // J. Electroanal. Chem. – 2001. – Vol. 499, № 1. – P. 39-47.
71. Miyazaki H. Electrosynthesis of organic N-halogen compounds. 3 Synthesis of N-chlorocarboxamides / H. Miyazaki // Denki Kagaku Oyobi Koguo Butsuri Kagaku – 1977. – Vol. 45, № 7 – P. 475-479 – C.A. – 1978. – Vol. 88. – 6505g.
72. Miyazaki H. Electrosynthesis of organic N-halogen compounds. 4. N-Halogenation of carboximides / H. Miyazaki // Denki Kagaku Oyobi Koguo Butsuri Kagaku – 1977. – Vol. 45, № 8 – P. 553-555 – C.A. – 1978. – Vol. 88. – 6508n.

73. Miller L.L. Anodically initiated aromatic iodination and side chain substitution reactions / L.L. Miller // *Tetrahedron Lett* – 1968. – № 15. – P. 1831-1835.
74. Евтюгин Г.А. О природе иодирующего агента в электросинтезе иодароматических соединений / Г.А. Евтюгин, Д.А. Семанов, В.З. Латыпова, Ю.М. Каргин // *Ж. общ. химии* – 1988. – Т. 58, вып. 5. – С. 1184-1185.
75. Torii S. Efficient conversion of Olefine into Epoxides, Bromhydrins, and Dibromides with Sodium Bromide in Water-organic solvent Electrolysis Systems / S. Torii, K. Uneyama, H. Tanaka, T. Yanamaka // *J. Org. Chem.* – 1981. – Vol. 46, № 16. – P. 3312-3315.
76. Uneyama K An electrochemical chlorination ene-type reaction of isoprenoids / K. Uneyama, T. Nakai, T. Yasuda // *Tetrahedron Lett.* – 1981. – Vol. 22, № 24. – P. 2291-2294.
77. Takasu Y. Electrochemical chlorination of butadiene / Y. Takasu, Y. Matsuda, A. Shimizu, M. Morito, M. Saito // *Chem. Lett.* – 1981. – № 12. – P. 1685-1686.
78. Takasu Y. An electrochemical synthesis of dichlorobutenes from butadiene as a new process in chloroprene production system / Y. Takasu, Y. Matsuda, M. Harada // *J. Electrochem. Soc.* – 1984. – Vol. 131, № 2. – P. 349-351.
79. Takasu Y. Electrochemical chlorination of butadiene using cerous chloride – acetonitrile anolyte / Y. Takasu, M. Masaki, Y. Matsuda // *J. Appl. Electrochem.* – 1986. – Vol. 16, № 2. – P. 304-306.
80. Faita G. Anodic oxidation of cyclohexene-chloride ion mixtures in acetonitrile / G. Faita, M. Fleishmann, D. Pletcher // *J. Electroanal. Chem., Interfacial. Electrochem.* – 1970. – Vol. 25, № 3. – P. 455-459.
81. Weinberg N.L Electrochemical introduction of nitrogen and oxygen function into olefinic compounds / N.L Weinberg, A.K. Hoffman. Pat. US 3,632,489 – C.A. – 1972. – Vol. 76. – 71553n.
82. White D.A Synthesis with electrogenerated halogens. Part. III. Oxidation of primary alcohols to acetals of 2-haloaldehydes / D.A. White, J.P. Coleman // *J. Electrochem. Soc.* – 1978. – Vol. 125, № 9. – P. 1401-1404.

83. Fukui K. Anodically-Generated Br-Cl Composite Halogenated Reagents / K. Fukui, T. Nonaka // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1992. – Vol. 65, № 4. – P. 943-948.
84. Lynch R.W. The electrochemical production of organic hypochlorite compounds / R.W. Lynch, R.L. Dotson // J. Electrochem. Soc. – 1981. – Vol. 128, № 4. – P. 798-801.
85. Фиошин М.Я. Электрохимические системы в синтезе химических продуктов / М.Я.Фиошин, М.Г. Смирнова, М., «Химия», – 1985. – С. 52-56.
86. Агаев У.Х. Исследование электрофотохимического хлорирования толуола / У.Х. Агаев, И.А. Гусейнов // Новости электрохимии органических соединений. X Всесоюзное совещание по электрохимии органических соединений. Новочеркасск, 1980. Тезисы докладов. – С. 134.
87. Агаев У.Х. Электрофотохимическое хлорирование дифенилметана / У.Х. Агаев, И.А. Гусейнов // Новости электрохимии органических соединений. X Всесоюзное совещание по электрохимии органических соединений. Новочеркасск, 1980. Тезисы докладов. – С. 135.
88. Hüttel R. Die Chlorierung der Pyrazole / R. Hüttel, O.Schäfer, G. Welzer // Justus Liebigs Ann. Chem. -1956. – B. 598. – S. 186-197.
89. Степанов Б.И. Синтезы на основе диметилпиразолов. IV Галогенирование 1,3- и 1,5-диметилпиразолов / Б.И. Степанов, В.П. Перевалов, М.А, Андреева, А.К.Х. Карим, В.И. Серая, Р.Я. Муший // Журн. общ. химии. – 1982. – Т. 52, № 11. – С. 2588-2592.
90. Ohsava A. Reaktion of *N*-Aminopyrazoles with Halogenation Reagents and Synthesis of 1,2,3-triazines / A. Ohsava, T. Kaihoh, T. Itoh // Chem. Pharm. Bull. - 1988. – Vol. 36, № 10. – P. 3838-3848.
91. Перевалов В.П. Хлорирование 1,5-диметилпиразола /. Перевалов В.П., Ю.А. Манаев, Б.В. Безбородов, Б.И. Степанов // Химия гетероцикл. соединений. – 1990. – № 3. – С. 352-354.
92. Манаев Ю.А. Синтезы на основе диметилпиразолов. V Нитрование 4-галогенпиразол-3- и -5-карбоновых кислот / Ю.А. Манаев, М.А, Андреева, В.П.

- Перевалов, Б.И. Степанов, В.И. Серая // Журн. общ. химии. – 1982. – Т. 52, № 11. – С. 2592-2598.
93. Grandberg I.I. 3,5-Dimethyl-4-halopyrazole / I.I. Grandberg, D.N. Bareeva // USSR 320,493 – C. A. – 1972 – Vol. 76 – 126974h.
94. Петко К.И. Химические свойства производных *N*-дифторметил и *N*-2H-тетрафторэтилпиразолов / К.И. Петко, Т.М. Соколенко, Л.М. Ягупольский // Химия гетероцикл. соединений. – 2006, № 9. – С. 1355-1364.
95. Ehlert M.K. Metal pyrazole polymers. Part 2. Synthesis structure and magnetic properties of $[Cu(4-Xpz)_2]_x$ polymers (where X=Cl, Br, Me, H; pz = pyrazolate) / . M.K. Ehlert, J. Trotter, S.J. Rettig, A. Storr, R.C. Thompson // Can. J. Chem. – 1991. – Vol. 69, № 3. – P. 432-439.
96. Ehlert M.K. Metal pyrazole polymers. Part 3. Synthesis and study of copper (I) and – (II) complexes of 4-Xdmpz (where X=Cl, Br, I, and CH₃ for Cu(I) and X = Cl, Br, and CH₃ for Cu(II); dmpz = 3,5-dimethylpyrazolate) / M.K. Ehlert, A. Storr, R.C. Thompson // Can. J. Chem. – 1992. – Vol. 70, № 4. – P. 1121-1128.
97. Conte A. Preparation of *N*-benzylbenzamides, pyridinecarboxamides and pyrimidinecarboxamides as cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors for the treatment of dyslipidemia / A. Conte, H. Kuehne, T. Luebbers, P. Muttei // Pat. Appl. Publ. US 2007185058 A1 – C. A. – 2007 – Vol. 147. – 257649
98. Akira O. Preparation of 5-amino-3-alkyl-4-chloro-1*H*-pyrazole hydrochloride / O. Akira, S. Myoji // Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 02,279,674 – C. A. – 1991 – Vol. 114 – 185496e.
99. Auvers K.V. Über die Isomerieverhältnisse in der Pyrazolreihe. X: Über Alkyl-, Allyl- und Chlor- pyrazole. / K.V. Auvers und K. Bähr // Journal für Praktische Chemie (Leipzig). – 1927. – B. 116, № 3. – S. 65-100.
100. Stefani H.A. A mild and efficient method for halogenation of 3,5-dimethylpyrazoles by ultrasound irradiation using *N*-halosuccinimides / H.A. Stefani, C.M.P. Pereira, R.B. Almeida, R.C. Braga, K.P. Guzen, R. Cella // Tetrahedron Lett. – 2005. – Vol. 46, № 40. – P. 6833-6837.

101. Bernhammer J. Ch. Correlation of spectroscopically determined ligand donor strength and nucleophilicity of substituted pyrazoles / J. Ch. Bernhammer and H.V. Huynh // Dalton Trans. – 2012. – Vol. 41, № 28. – P. 8600-8608.
102. Sandtorv A.N. Fast Halogenation of Some *N*-Heterocycles by Means of *N,N'*-Dihalo-5,5'-dimethylhydantoin / A.N. Sandtorv, H.R. Bjørsvik // Adv. Synth. Catal. – 2013. – Vol. 355, № 2-3. – P. 499-507.
103. Maspero A. Filling the gap: Chemistry of 3,5-bis(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazoles / A. Maspero, G.B. Giovenzana, D. Monticelli, S. Tagliapietra, G. Palmisuno, A. Penoni // Journal of Fluorine Chemistry. – 2012. – Vol. 139. – P. 53-57.
104. Перевалов В.П. Бромирование 1,3,5-триметил-4-хлорпиразола / В.П. Перевалов, А.К.Х. Карим, Л.И. Барышникова, Б.И. Степанов // Химия гетероцикл. соединений. – 1988. – № 1. – С. 40-42.
105. Millens P.R. An improved synthesis of 1-methyl-1*H*-pyrazole-4-boronic acid pinacol ester and its corresponding lithium hydroxylate complex: application in Suzuki couplings / P.R. Millens // Tetrahedron Lett. – 2009. – Vol. 50, № 49. – P. 6783-6786.
106. Khan K.M. A modified economical and efficient synthesis of variably substituted pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-ones / K.M. Khan, G.M. Maharvi, M.I. Ghoudhary, Ur. R. Atta, S. Perveen // J. of Heterocycl. Chem. – 2005. – Vol. 42, № 6. – P. 1085-1093.
107. Hüttel R. Bromierung der Pyrazole / R. Hüttel, H. Wagner und P. Jochum // Justus Liebigs Ann. der Chem. – 1955. – B. 593. – S. 179-200.
108. Newton C.G. Cyclic Meso-ionic Compounds. Part 21. The Examination of Nitro-derivatives of Meso-ionic Heterocycles as Potential Pharmaceuticals / C.G. Newton, W.D. Ollis, M.L. Podmore, D.E. Wright // J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, Organic and Bio-Organic Chem. (1972-1999) – 1984. – № 1. – P. 63-67.
109. Перевалов В.П. Аминирование изомерных бром-1-метилпиразолов / В.П. Перевалов, Л.И. Барышникова, Ю.А. Манаев, Н.А. Денисова, Б.И. Степанов, В.И. Серая // Химия гетероцикл. соединений. – 1983. – № 12. – С. 1672-1675.

110. Перевалов В.П. Синтез 3-амино-4-нитропиразолов / В.П. Перевалов, М.А. Андреева, Л.И. Барышникова, Ю.А. Манаев, Г.С. Ямбург, Б.И. Степанов, В.А. Дубовицкая // Химия. гетероцикл. соединений. – 1983. – № 12. – С. 1676-1679.
111. Wada K. Preparation of pyrazolylmethylmethylphenyl phtalamides and related compounds as insecticides / K. Wada, T. Gomibuchi, Y. Yoneta, Y. Otsu, K. Shibuya, N. Nakakura, R. Fischer // PCT Int. Appl. WO 2005095351 A1 – C. A. – 2005 – Vol. 143 – 387026.
112. Акопян Г.А. Бромирование пиразол-3(5)-карбоновой кислоты / Г.А. Акопян // Журн. общ. химии. – 2007. – Т.77, № 9. – С. 1581-1582.
113. Juffermans J.P.H. Selective Thermolysis Reactions of Bromo-1-nitro-1*H*-pyrazoles. Formation of 3-Nitro-1*H*- vs. 4-Nitro-1*H*-pyrazoles / J.P.H. Juffermans and C.L. Habraken // J. Org. Chem. – 1986. – Vol. 51, № 24. – P. 4656-4660.
114. Vaughan J.D. Kinetics and Mechanism of Iodination of Pyrazole. Comparative Reactivities of Pyrazole and Imidazole / J.D. Vaughan, D.G. Lambert, V.L. Vanghan // J. Am. Chem. Soc. – 1964. – Vol. 86, № 14. – P. 2857-2861.
115. Guillou S. Simple preparation of 4 and 5-iodination pyrazoles as useful building blocks / S. Gaillou, F.J. Bonhomme, M.S. Ermolenko, Y.L. Jain // Tetrahedron – 2011. – Vol. 67, № 44. – P. 8451-8457.
116. Salanouve E. 3-Methoxypyrazoles from 1,1-dimethoxyethene, few original results / E. Salanouve, S. Guillou, M. Bisouarne, F.J. Bouhomme, Y.L. Janin // Tetrahedron. – 2012. – Vol. 68, № 15. – P. 3165-3171.
117. Guillou S. 5-Iodo-3-Ethoxypyrazoles. An Entry Point to New Chemical Entities / S. Guillou, Y.L. Janin // Chem. Eur. J. – 2010. – Vol. 16, № 15. – P. 4669-4677.
118. Kim M.M. Green iodination of pyrazoles with iodine/hydrogen peroxide in water / M.M. Kim, R.T. Ruck, D. Zhar, M.A. Huffman // Tetrahedron Lett. – 2008. – Vol. 49, № 25. – P. 4026-4028.
119. Giles D. Some Iodinated Pyrazole Derivatives / D. Giles, E.W. Parnell, J.D. Reuwick. // J. Chem. Soc, (C), – 1966. – № 13. – P. 1179-1184.

120. Khan T.A. Regioselective rapid analog synthesis of 1,3-(or 1,5-)diphenyl-4-aryl/heteroaryl-5-(or 3-)(methylthio)pyrazoles via Suzuki cross-coupling / T.A. Khan, S. Kumar, C. Venkatesh // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67, № 16. – P. 2961-2968.
121. Cheng D.P. Hypervalent Iodine in Synthesis. 90. A Mild and Efficient Method for Iodination of Pyrazoles / D.P. Cheng, Z.C. Chen, Q.G. Zheng // *Synt. Commun.* – 2003. – Vol. 33, № 15. – P. 2671-2676.
122. Rodriguez-Franco M.I. A mild and efficient method for regioselective iodination of pyrazoles / M.I. Rodriguez-Franco, I. Dorronsoro, A.I. Hernandez-Higueras, G. Antequera // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42, № 5. – P. 863-865.
123. Iglesias M. A new, mild, one-pot synthesis of iodinated heterocycles as suitable precursors for *N*-heterocyclic carbene complexes / M. Iglesias, O. Schuster, M. Albrecht // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, № 41. – P. 5423-5425.
124. Синяков А.Н. Новая перегруппировка хлорэтинилпиразолов / А.Н. Синяков, С.Ф. Василевский, М.С. Шварцберг // *Изв. АН. СССР. Сер. хим.* – 1977. – № 10. – С. 2306.
125. Василевский С.Ф. Окислительное иодирование замещенных *N*-метилпиразолов / С.Ф. Василевский, М.С. Шварцберг // *Изв. АН. СССР. Сер. хим.* – 1980. – № 5 – С. 1071-1077.
126. Василевский С.Ф. Нитродезиодирование 4-иод-1-метилпиразолов // С.Ф. Василевский, Е.В. Третьяков // *Изв. АН. Сер. хим.* – 1996. – № 11 – С. 2722-2725.
127. Boulton B.E. Kinetics, stoichiometry and mechanism in bromination of aromatic heterocycles. I. Aqueous bromination of pyrazole, 1-methylpyrazole and 3,5-dimethylpyrazole / B.E. Boulton, B.A. Coller // *Austr. J. Chem.* – 1971. – Vol. 24, № 7. – P. 1413-1423.
128. Pevzner M.S. Aromatic *N*-haloazoles / M.S. Pevzner // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 1999. – Vol. 75. – P. 1-77.

129. Лялин Б.В. Электросинтез 4-хлорзамещенных пиразола и его алкилзамещенных / Б.В. Лялин, В.А. Петросян, Б.И. Уграк // Электрохимия – 2008. – Т. 44, № 12. – С.1418-1425.
130. Лялин Б.В. Электросинтез 4-хлорпиразолкарбоновых кислот / Б.В. Лялин, В.А. Петросян, Б.И. Уграк // Изв. АН. Сер. хим. – 2009. – № 2. – С. 1493-1497.
131. Cohen-Fernandes P. Synthesis of 3(5)-(1'-Pyrazolyl)pyrazoles from 1,4-Dinitropyrazole by Cine Substitution Reaction. Structure Determination / P. Cohen-Fernandes, C. Erkelens, C.L. Habraken // J. Org. Chem. – 1979. – Vol. 44, № 23. – P. 4156-4160.
132. Лялин Б.В. Электросинтез 4-бромзамещенных пиразола и его производных / Б.В. Лялин, В.А. Петросян, Б.И. Уграк // Электрохимия. – 2010. – Т. 46, № 2. – С. 131-137.
133. Лялин Б.В. Электросинтез 4-иодпиразола и его производных / Б.В. Лялин, В.А. Петросян, Б.И. Уграк // Изв. АН. Сер. хим. 2010. – № 8. – С. 1512-1518.
134. Гордон А. Спутник химика. Физико-химические свойства, методики, библиография / А. Гордон, Р. Форд // Пер. с англ.: М.: «Мир», – 1976. С. 33-39.
135. Беккер Г. Введение в электронную теорию органических реакций / Г. Беккер // Пер. с нем., под ред. В.М. Потапова. М.: «Мир», – 1977. С. 497-501.
136. Лялин Б.В. Эффективное иодирование пиразолов различного строения в гетерофазной среде / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // Изв. АН. Сер. хим. – 2013. – № 4. – С. 1043-1050.
137. Лялин Б.В. Новый подход к электрохимическому иодированию аренов на примере получения 4-иодпиразолов различного строения / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // Изв. АН. Сер. хим. 2014. – № 2. – С. 360-367.
138. Adimurthy S. A new environment friendly protocol for iodination of electron-rich aromatic compounds / S. Adimurthy, G.Ramachandraiah, P.K. Grosh // Tetrahedron Lett. – 2003. – Vol. 44, № 27. – P. 5099-5101.

139. Бартон Д. Общая органическая химия. т. 1. Стереохимия, углеводороды, галогенсодержащие соединения / Д. Бартон, Д. Уоллес // Пер. с англ. под. Ред. . Н.К. Кочеткова, М.: «Химия», – 1981, С. 375-382.
140. Noszticzius Z. On the Use of Ion-Selective Electrodes for Monitoring Oscillating Reactions. 1. Potential Response of the Silver Halide Membrane Electrodes to Hypohalous Acids / Z. Noszticzius, E. Noszticzius, Z.A. Schelly, J. Am. Chem. Soc. – 1982. – Vol. 104, № 23. – P. 6194-6199.
141. Канищев М.И. Нитропиразолы (обзор) / М.И. Канищев, Н.В. Корнеева, С.А. Шевелев, А.А. Файнзильберг // Химия гетероцикл. соединений – 1988. – № 4. – С. 435-453.
142. Беленький Л. И. Закономерности и особенности реакций электрофильного замещения в ряду азолов / Л. И. Беленький, Н.Д. Чувылкин // Химия. гетероцикл. соединений – 1996. – № 11/12. – С. 1535-1563.
143. Коханов В.Л. Поведение никельоксидных анодов в электросинтезе KIO_3 / В.Л. Коханов, В. Буссе-Мачукас, Г.Н. Коханов, В.Л. Кубасов // Хим. промышленность. Сер. Хлорная промышленность – 1981. – № 2. – С. 9-11
144. Лялин Б.В. Окисление органических соединений на NiOOH электроде / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // Электрохимия. – 2010. – Т. 46, № 11. – С. 1283-1298.
145. Trivedi D.C. Transition metal oxide anodes and their application in the synthesis of organic compounds / D.C. Trivedi, K.S. Udupa, H.V.K. Udupa // Proc Indian. Nat. Sci., 1982. – A 48, № 4. – P. 333-344.
146. Некрасов Б.В. Учебник общей химии / Б.В. Некрасов // 4-е изд., перераб., М.: «Химия», – 1981 – С. 200-206.
147. Mamoru H. Electrochemical manufacture of iodates / H. Mamoru, E. Noboyasu // Jpn. Kokai Tokkyo Koho J.P. 01,184,294. – С.А. – 1990 – Vol. 112. – P. 13436с.
148. Pzepecki P. Aminopyrazole Oligomers for β -Sheet Stabilization of Peptides / P. Pzepecki, M.Weohner, O. Molt, R.Zadmart, K. Harms, T. Scharader // Synthesis. – 2003. – № 12 – P. 1815-1826.

149. Лялин Б.В. Эффект «аномального» протекания электрохимического галогенирования пиразолов и его причины / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // Изв. АН. Сер. хим. 2012. – № 1. – С. 206-207.
150. Лялин Б.В. Закономерности электрохимического хлорирования и бромирования *N*-замещенных и *N*-незамещенных пиразолов / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // Химия гетероцикл. соединений. – 2013. – № 11. – С. 1726-1738.
151. Агрономов А.Е. Избранные главы органической химии:: Учеб. пособие для вузов. 2-е изд., перераб. и доп. / А.Е. Агрономов. М.: «Химия», – 1990, С. 321-355.
152. Becker H.G.O. *N*-Halogen-1,2,4-triazolo – Neue Reagenzien mit positiven Halogen / H.G.O. Becker, V.Eisenschmidt, M. Bibig, K. Jähnisch, N. Klein, W. Kovalski, R. Misselwetz, R. Müller, P. Reimann // Z. Chem. – 1969. – H. 9. – S. 325-334.
153. Venkatachalapathy C. Alkylbenzenes in the presence of Montmorillonite Clay / C. Venkatachalapathy, K. Pichmani // Tetrahedron. – 1997. Vol. 53, № 7. – P. 2581-2584.
154. Miyazaki H. Electrosynthesis of organic *N*-halogen compounds. 1 Synthesis of halazone / H. Miyazaki // Denki Kagaku Oyobi Koguo Butsuri Kagaku – 1976 – Vol. 44, № 6 – P. 409-412 – C.A. – 1977. – Vol. 86. – 62647a
155. Miyazaki H. Electrosynthesis of organic *N*-halogen compounds. VI *N*-Halogenation of amide compounds and the reactions / H. Miyazaki // Denki Kagaku Oyobi Koguo Butsuri Kagaku – 1980. – Vol. 48, № 8 – P. 453-455 – C.A. – 1981. – Vol. 94. – 102791s
156. Miyazaki H. Electrosynthesis of organic *N*-halogen compounds. II Synthesis of *N*-chlorobenzenesulfonamides / H. Miyazaki // Denki Kagaku Oyobi Koguo Butsuri Kagaku – Vol. 45, № 4 – P. 244-247 – C.A. – 1977. – Vol. 87. – 134371b.
157. Жукова И.Ю. Электрохимическое хлорирование и бромирование производных 2,2,6,6-тетраметилпиперидина / И.Ю. Жукова, С.А. Пожидаева,

- Е.Ш. Каган, В.А. Смирнов // Журн. орган. химии – 1993. – Т. 29, вып. 4. – С. 751-757.
158. Кашпарова И.П. Электрохимическое моделирование реакции фотолиза 1-хлоро- и 1-бromo-2,2,6,6-тетраметилпиперидина / И.П. Кашпарова, Е.И. Власова, И.Ю. Жукова. Е.Ш. Каган, И.В. Ишибаева // Электрохимия – 2007. – Т. 43, № 11 – С. 1317-1319.
159. Каган Е.Ш. Механизм электрохимического окисления 1-хлоро-2,2,6,6-тетраметилпиперидина / Е.Ш. Каган, В.В. Янилкин., В.И. Морозов, Н.В. Нистапова, И.Ю. Жукова, И.И. Кашпаров, В.П. Кашпарова // Журн. общ. химии – 2009. – Т.79, № 5. – С. 829-831.
160. Kovacic P. Chemistry of *N*-bromamines and *N*-chloramines / P. Kovacic, M.K. Lowery, K.W. Field // Chem. Rev. – 1970. – Vol. 70, № 6. – P. 639-665.
161. Коваль И.В. *N*-Галогенреагенты. Получение и применение в органическом синтезе *N*-галогенаминов / И.В. Коваль // Журн. орган. химии 1998. – Т 34, Вып. 6. – С. 807-828.
162. Коваль И.В. *N*-галогенреагенты. *N*-Галогенсукцинимиды в органическом синтезе и в химии природных соединений / И.В. Коваль // Журн. орган. химии – 2002. – Т 38, Вып. 3. – С. 327-359.
163. Коваль И.В. *N*-Галогенреагенты. Получение и применение в органическом синтезе натрийхлорамидов сульфокислот / И.В. Коваль // Журн. орган. химии – 1999. – Т 35, Вып. 4. – С. 503-526.
164. Промышленные хлорорганические продукты. Справочник. Под ред. Л.А. Ошина, М.: «Химия», – 1978, С. 362–367, 391–395, 459–461.
165. Шмитц Э. Трехчленные циклы с двумя гетероатомами / Э. Шмитц. М.: «Мир», – 1970, С. 105-170.
166. Preparation of azines and isohydrazones / Neth. Appl. 6,605,269 – C. A. – 1967 – Vol. 66 – 75662p.
167. Delalu H Asymmetrically-substituted hydrazines / H. Delalu, R. Cohen-Adad, H. Sautereau // Fr. Demande 2,383,916 – , C. A. – 1979 – Vol. 91 – 19887v.
168. Azines /. Neth. Appl. 6,516,176 – C. A. – 1966 – Vol. 65 – 14904q.

169. Needham B.J Azines and isohydrazones / B.J. Needham, M.A. Smeeth // Brit. 1,164,435 – C. A. – 1969 – Vol. 71 – 112906x.
170. 3,3-Dialkyldiazacyclopropanes / Brit. 1,167,105 – C. A. 1970. – Vol. 72. – 12702e.
171. Brandl H. 3,3-Dialkyldiaziridines / H. Brandl, H. Kaise // Ger. Offen. 1,945,209 – C. A. 1971 – Vol. 74 – 141733f.
172. Azines / Jpn. Kokai. Tokkio Koho Jp. 59,122,450 – C. A. – 1985 – Vol. 102 – 5701p.
173. Wojtowitz J.A. Hydrazine and its compounds / J.A. Wojtowitz // US 3,976,756 – C. A. – 1976 – Vol. 85 – 159405n.
174. Osborn H. Hydrazines / H. Osborn // US 4,013,758 – C.A. – 1977 – Vol. 87 – 5371c.
175. Jain S.P. Synthesis of some *N*-substituted hydrazines by anhydrous chloramines process / S.P. Jain, P. Chellappa // Proc. Indian. Acad. Sci. – 1985. – Vol. 95, № 4. – P. 381-387.
176. Kaczorowski K. Bedingungen für die hirstellung von phenylhydrazin aus aniline und chloramin / K. Kaczorowski, D. Koperska, M. Kwiatkowski // Chem. Tech. (Leipzig). – 1987. – B. 39, № 4. – S. 172-175.
177. Clasen H Organic hydrazines / H. Clasen // Ger. Offen. 2,440,238 – C.A. – 1976 – Vol. 84 – 164393r.
178. Wagle U.D. Organic hydrazines / U.D. Wagle, T.J. Belford // US 4,238,800 – C. A. – 1981 – Vol. 94 – 156288b.
179. Grace W.R. Substituted chloramines and hydrazines / W.R. Grace // Fr. 1,343,451 – C. A. – 1964 – Vol. 60 – P14386a.
180. Osborn H. Hydrazines / H. Osborn, M.K. Morgan // Australian 505,827 – C. A. – 1980 – Vol. 92 – 215043b.
181. Farncomb R.E. Hydrazines by reacting chloramines with ammonia or amines / R.E. Farncomb, K.E. Mueller, K.L. Vagamon // US 4,192,819 – C. A. – 1980 – Vol. 93 – 7654v.

182. Makhova N.N. Synthesis of monocyclic diaziridines and their fused derivatives / N.N. Makhova, V.Yu. Petukhova and V.V. Kuznetsov // *Arcivoc* – 2008. – № 1. – P. 128-152.
183. Шевцов А.В. Синтез 4-ароил-1,2,4-триазолидин-3-онов путем расширения цикла 1,2-ди- и 1,2,3,3-тетраалкилдиазиридинов в реакции с ароилизоцианатами / А.В. Шевцов, В.В. Кузнецов, Н.Н. Махова // *Изв. АН Сер. хим.* – 2006. – № 3. – С. 534-538.
184. Костяновский Р.Г. Синтез и психотропная активность функционально замещенных диазиридинов и бисдиазиридинов / Р.Г. Костяновский, Г.В. Шустов, О.Г. Набиев, С.Н. Денисенко, С.А. Суханова, Э.Ф. Лаврецкая / *Хим. фарм. журн.* – 1986. – Т. 20, № 6. – С. 271-274
185. Paget C.J. Synthesis and in vitro activity of some aryl diaziridines as potential monoamine oxidase inhibitors / C.J. Paget, C.S. Davis // *J. Med. Chem.* – 1964. – Vol. 7, № 5. – P. 626-628.
186. Прокопов А.А. Экспериментальная фармакокинетика тетрамезина / А.А. Прокопов, Л.И. Котлова, А.С. Берлянд // *Хим. фарм. журн.* – 2005. – Т. 39, № 7. – С. 8-12.
187. N. N. Makhova Synthesis and thermochemistry of diaziridines / N. N. Makhova, V. Yu. Petukhova, V. V. Kuznetsov, L. I. Khmel'nit'skii, V. P. Lebedev, V. I. Pepekin // *Energetic Materials, Production, Processing and characterization. Proceeding of 29th Inter. Annual Confer. ICT.* 30.06-03.07, Karlsruhe, FRG – 1998 – 10: – P. 1-13.
188. Makhova N.N. Synthesis of the first representative of 3-ethynyldiaziridines / N.N. Makhova, N.G. Kamalova, Y.A. Strelenko // *Mendeleev Commun.* – 2001. – № 6. – P. 227-229.
189. Makhova N.N. Effective synthesis of 1,2-di-, 1,2,3-, 1,2,3,3-tetraalkyldiaziridines and 1,5-diazabicyclo[3,1,0]hexanes N.N. / N.N. Makhova, A.N. Mikhailyuk, V.V. Kuznetsov, S.A. Kutepov // *Mendeleev Commun.* – 2000. – № 5. – P. 182-185.

190. Кузнецов В.В. О роли рН в синтезе диазиридинов / В.В. Кузнецов, Н.Н. Махова, Ю.А. Стреленко, Л.И. Хмельницкий // Изв. АН СССР Сер. хим. – 1991. – № 12. – С. 2861-2871.
191. Bronstert K. Preparation of diaziridines / K. Bronstert // Ger. Offen. DE 3,607,993 – С. А.– 1987. – Vol. 107. – 236687h.
192. Abendroth H.J. Summetrical dialkylhydrazines / H.J. Abendroth // Ger. 1,127,907 – С. А. – 1962 – Vol. 57 – 9664i.
193. Кузнецов В.В. Новый метод синтеза и механизм образования 1,2- и 1,2,3-триалкил диазиридинов / В.В. Кузнецов, В.Б. Овчинникова, В.П. Анаников, Н.Н. Махова // Изв. АН Сер. хим. – 2006. – № 11. – С. 1978-1982.
194. Kuznetsov V.V Synthesis of 1,2-di- and 1,2,3-trialkyldiaziridines / V.V. Kuznetsov, N.N. Makhova, D.E. Dmitriev // Mendeleev Commun. – 2005. – № 3. – P. 116-118.
195. Мирскова А.Н. Реакции *N*-хлораминов и *N*-галогенамидов с непредельными соединениями / А.Н. Мирскова, Т.И. Дроздова, Г.Г. Левковская, М.Г. Воронков // Успехи химии. – 1989. – Т. LVIII, Вып. 3. – С. 417-450.
196. Smith J.R.L. Highly selective aromatic chlorination. Part. 2. The chlorination of substituted phenols, anisoles, anilines and related compounds with *N*-chloramines in acidic solution / J.R.L. Smith, L.C. Mc Keer, J.M. Taylor // J. Chem. Soc. Perkin Trans II. – 1988. – № 3. – P. 385-391.
197. Smith J.R.L. Highly selective aromatic chlorination. Part. 3. Kinetic and mechanism of chlorination of electron-rich aromatic compounds by *N*-chloramines in acidic solution / J.R.L. Smith, L.C. Mc Keer, J.M. Taylor // J. Chem. Soc. Perkin Trans II. – 1989. – № 10. – P. 1529-1535.
198. Tanemura K Halogenation of aromatic compound by *N*-chloro-, *N*-bromo- and *N*-iodosuccinimide / K. Tanemura, T. Suzuki, Y. Nishida, K. Satsumabayashi, T. Horaguchi // Chem. Lett. – 2003. – Vol. 32, № 10. – P. 932-933.
199. Goldberg Y. Biphasic electrophilic halogenation of activated aromatics and heteroaromatics with *N*-halosuccinimides catalyzed by perchloric acid / Y. Goldberg, H. Alper // J. Org. Chem. – 1993. – Vol. 58, № 11. – P. 3072-3075

200. Carr E.L. Thiazolesulfenamides / E.L. Carr, G.E.P. Smith, G. Alliger // J. Org. Chem. – 1949. Vol. 14, № 5-6. – P. 922-934.
201. Peemans R.F.A.J. Process for preparation of benzothiazole-2-sulfenamides / R.F.A.J. Peemans, P.G.J. Delbrassine, A.S. Cobb // Eur. Pat. Appl. Ep. 314,663 – C. A. – 1990 – Vol. 112 – 20988n.
202. Steger L Vulcanization accelerators for rubber blends / L. Steger, T.Frueh, L. Heiliger // US. 7544729 – C. A. – 2009 – Vol. 144 – 7936.
203. Килимник А.Б. Электрохимический синтез химикатов для полимерных материалов / А.Б. Килимник, Б.Н. Горбунов, Л.Г. Феоктистов // Электрохимия. – 1992. – Т. 28, № 4. – С. 540-545.
204. Liska F. Preparation of 2-benzothiazolesulfenamides / F. Liska, I. Ronsai // Czech C.S. 262,462 – C. A. – 1990 – Vol. 112 – 216916q.
205. Toukan S.S. Sulfenamides / S.S. Toukan // Ger. Offen. 3,021,429 – C. A. – 1981 – Vol. 94 – 192315s.
206. Игнатов В.А. Исследование кинетики и механизма образования амидов сульфеновых кислот окислительной конденсацией 2-меркаптобензтиазола с аминами / В.А. Игнатов, П.Г. Вальков, С.В. Суханов, А.Н. Лазовенко // Журн. общ. химии. – 1979. – Т. 49, № 4. – С. 841-848.
207. Rollick K.L. Preparation of *N,N*-diisopropylbenzothiazole-2-sulfenamide from 2-mercaptobenzothiazole and diisopropylamine / K.L. Rollick // Eur. Pat. Appl. EP. 195,738 – C. A. – 1987 – Vol. 106 – 51476z.
208. Игнатов В.А. Изучение реакции образования амидов 2-бензтиазолилсульфеновой кислоты из *N*-хлораминов и 2-меркаптобензтиазола / В.А. Игнатов, П.А. Пирогов // Химия гетероцикл. соединений. – 1970. – № 1. – С. 89-92.
209. Barton D.H.R A «one-pot» synthesis of sulfenamides / D.H.R. Barton, R.H. Hesse, A.C. O'Sullivan, M.M. Pechet // J. Org. Chem. – 1991. – Vol. 56, № 23. – P. 6702-6704.
210. Scully F.E. Jr. Formation of thiocarbamates in the oxidative condensation of amines and organic *N*-chloramines with potassium ethyl xanthate / F.E.Jr. Scully, T. Ortega // J. Org. Chem. – 1989. – Vol. 54, № 12. – P. 2978-2980.

211. Мельников Н.И. Химия гербицидов и регуляторов роста растений / Н.И. Мельников, Ю.А. Баскаков, Мир, «Госхимиздат». – 1962. – С. 484-493.
212. Schmits E. Epaminieungen II. Herstellung von aziridinen aus olefinen und *N*-halogenaminen / E.Schmits, U. Backer, S. Schamm, K.P. Dietz // Journal. f. pract. Chemie. – 1978. B. 320. – H. 3. – S. 413-421.
213. Ismail F.M.D. Aziridine alkaloid as potential therapeutic agents F.M.D / Ismail, D.O Levitsky, V.M. Dembitsky // Europ. Journ. of Medical. – 2009. – Vol. 44, № 9. – P. 3373-3387
214. Versi H Recent progress in application of *N*-halo reagents in the synthesis of heterocyclic compound / H. Versi, R. Chorbani-Vaghei // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66, № 38. – .P. 7445-7463.
215. Šakis D. A computational study of chlorination and hydroxylation of amines by hypochlorous acid / D. Šakis, M. Hanževački, D.M. Smith and V. Virčec // Org. Biomol. Chem. – 2015. – Vol. 13, № 48. – .P. 11740-11752.
216. Hering T. Photocatalytic activation of *N*-chloro compound for the chlorination of arenes / T. Hering, B. König // Tetrahedron. – 2016. – Vol. 72, № 48. – P. 7821-7825.
217. Achar T.K. Radical-Induced Metal and Solvent-Free Cross-Coupling Using TBAI-IBHP: Oxidative Amidation of Aldehydes and Alcohols with *N*-Chloramines via C-H Activation / T.K. Achar and D. Mal // J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 80, № 1. – P. 666-672.
218. Gu J. Copper catalyzed one-potoxidative amidation of alcohol to amide via C-H Activation / J. Gu, Z. Fang, Y. Yang, Z. Yang, Li. Wan, X. Li, D. Wei and K. Guo // RCS Adv. – 2016. – Vol. 6, № 92. – P. 89413-89416.
219. Kühn D. *N*-Chloramine as Oxidants. A Swern-type Oxidation at Room Temperature without Addition of Excess Base / D. Kühn and R. Gottlich // International Research Journal of Pure & Applied Chemistry – 2016. – Vol. 10, № 1 – P. 1-6.

220. Hendrick Ch. E Synthesis of ortho-Haloaminoarenes by Aryne Insertion of Nitrogen-Halide Bonds. / Ch. E. Hendrick and Q Wang // J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 80, № 2. – P. 1059-1069.
221. Лялин Б.В. Электрохимическое хлорирование аминов / Б.В. Лялин, В.А. Петросян, А.В. Сметанин // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1990. – № 3. – С. 620-625.
222. Gray E.T. Chloramine equilibria and the kinetics of disproportionation in aqueous solution / E.T. Gray, D.W. Margerum, R.R. Huffmann // A.C.S. Sump. Sec., 1978, 82 (Organometals Organometalloids: Occurens Fate Environ). P. 264-277. – C. A. – 1979 – Vol. 90 – 137101m.
223. Лялин Б.В. Электросинтез алкилхлораминов из гидрохлоридов соответствующих аминов / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // Электрохимия. – 1998. – Т. 34, № 10. – С. 1217-1221.
224. Лялин Б.В. Способ получения *трет*-бутилхлорамина / Б.В. Лялин, В.А. Петросян, И.А. Авруцкая // Pat. 1.721.045 (SU) – C. A. – 1993 – Vol. 118 – 101512d.
225. Scully F.E. Jr. Cyclic Voltammetry of Organic and Inorganic N-Chloramines in Aqueous Solution / F.E. Jr. Scully, D. M. Oglesby, H.J. Buck // Anal. Chem. – 1984. – Vol. 56, № 8 – P. 1449-1451.
226. Лялин Б.В. Электросинтез монохлорамина непрямым методом. / Б.В. Лялин, В.А. Петросян, // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1998. – № 10. – С. 2011-2013.
227. Delalu H. Cinétique de la réaction d'oxydation de l'hydrazine par la monochloramine / H. Delalu and R. Cohen-Aded // J. Chim. phys. et phys. – chim. biol. – 1979. – Vol. 76, № 5. – P. 465-470.
228. Korenschoof N.V. Nitrogen trichloride / N.V. Korenschoof Brit. 631,327. – C. A. – 1950 – Vol. 44 – 3820d.
229. Colin C. Les chloramines en solution: Preparations, èquilibres, analyse / C. Colin, M. Brunetto, R. Rosset. // Analisis. – 1987. – Vol. 15, № 6. – P. 265-274.
230. Nitrogen-chlorine compounds especially nitrogen trichloride. Wessanen's Koninklijke and N.V Fabriken. / Dutch 66,758. – C. A. – 1951 – Vol. 45 – 4897h.

231. Руководство по неорганическому синтезу, т. 2., пер с нем., под ред. Г. Брауэра, М.: «Мир». – 1985. – С. 502.
232. Лялин Б.В. Электрохимический синтез *N*-хлорсукцинимидов / Б.В. Лялин, В.А. Петросян, С.Д. Шамшинов // Электрохимия. – 1992. – Т. 28, № 4. – С. 523-526.
233. Лялин Б.В. Препаративный электросинтез натриевых солей *N*-хлорамидов арилсульфокислот / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // Электрохимия. – 1995. – Т. 31, № 10. – С. 1146-1150.
234. Torii S. Electroorganic syntheses. Method and application Part I: Oxidation. / S Torii. Tokyo, Kodansha VCH. – 1985. – P. 260.
235. Лялин Б.В. Непрямой электрохимический синтез 1,2-диалкилдиазиридинов. / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // Электрохимия. – 1999. – Т. 35, № 5. – С. 582-586.
236. Лялин Б.В. Прямой электрохимический синтез диазиридинов. / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // Электрохимия. – 2002. – Т. 38, № 11. – С. 1349-1356.
237. Pleshchev M.I. Imines Methathesis of Azomethine in Reaction of 6-aryl-1,5-diazabicyclo[3,1,0]Hexanes with (Het)Arylidenmalononitriles / M.I. Pleshchev, V.Yu. Petukhova, V.V. Kuznetsov, D.V. Khakimov, T.S. Pivina, M.I. Struchkova, Yu.V. Nelybina, N.N. Makhova // Mendeleev Commun. – 2013. – Vol. 23, № 1 – P. 34-36.
238. Pleshchev M.I. Ionic liquid-promoted stereoselective [3+2] cycloaddition of 1-hetaryl-2-nitroethenes to azomethine imines generated in situ / M.I. Pleshchev, M.A. Epishina, V.V. Kachala, V.V. Kuznetsov, A.S. Goloveshkin, I.S. Bushmarinov and N.N. Makhova // Mendeleev Commun. – 2013. – Vol. 23, № 4 – P. 206-208.
239. Zhang X. Synthesis and Ignition Properties Research of 1,5-Diazabicyclo[3,1,0]-Hexane Type Compounds as Potential Green Hypergolic Propellants / X. Zhang, L. Shen, Y. Luo, R. Jiang, H. Sun, J. Lin, T. Fang, H. Fan, and Z. Lin // Ind. Eng. Chem. Res. – 2017. – Vol. 56, № 11 – P. 2883-2888.

240. Лялин Б.В. В.А. Петросян / Электрохимический синтез тиокарбаматов / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // Электрохимия. – 2000 – Т. 36, № 2, – С. 183-189.
241. Milosavljevic M.M. A synthesis of *N*-alkyl and *N,N*-dialkyl thiocarbamates from diethyl dixantogenate using different oxidants / M.M. Milosavljevic, M. Sovrlic, A.D. Marinkovic, D.D. Milenkovic // Monatsh. Chem. – 2010. – Vol. 143, № 7 – P. 749-755.
242. Torii S. Benzothiazoylsulfenamides / S. Torii, H. Tanaka, M. Ukida // Ger. Offen. 2,744,423 – С. А. – 1978 – Vol. 89 – 43393k.
243. Лялин Б.В Непрямые методы электросинтеза гидразина / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // Электрохимия. – 1999. – Т. 35, № 5. – С. 578-581.
244. Лялин Б.В. Электрохимические стадии в новом методе синтеза фенилгидразина / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // Электрохимия. – 1998. – Т. 34, № 10. – С. 1222-1225.
245. Jaffari G.A. Oxidation reaction of monochloramine / G.A. Jaffari, A.J. Nunn // J. Chem. Soc., C. – 1971. – № 5. – P. 823-826.
246. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух частях. Ч.II. – 12-е изд., перераб., испр. и доп. / М.Д. Машковский, М.: «Новая волна». – 1996. – С. 264.
247. Шулов Л.М. Душистые вещества и полупродукты парфюмерно-косметического производства. Справочник. / Л.М. Шулов, Л. А. Хейфец, М.: «Агропромиздат». – 1990. – С. 130, 154.
248. Atsushi A. Preparation of (3-охо-2,3 dihydropyridazin-6-yl)pyrazoles as adenosine antagonists / A. Atsushi, K. Saoru // PCT Int. Appl. WO 97 01,551 – С. А. – 1997 – Vol. 126 – 171616e.
249. Ushio H. Preparation of pyrazolecarboxamides and pirrolecarboxamides as inhibitors of proliferation of activated lymphocytes and remedies for autoimmunodesease / H. Ushio, S. Ishibushi, Y. Naito, N. Sugiyama, T. Kawaguchi, K. Chiba, M. Ohtsaki, Y. Noka // PCT Int. Appl. WO 00 47,558 – С. А. – 2000 – Vol. 133 – 177164x.

250. Pyrazolecarboxamide derivatives // Nissan Chemical Industries Ltd Jpn.Kokai Tokkyo Koho // Jp. 60 34,949 – C. A. – 1985 – Vol. 103 – 160502p
251. Huppatz J.L. Systemic fungicides. The synthesis of certain pyrazole analogs of carboxin / J.L. Huppatz // Austr. J. Chem. – 1983. – Vol. 36, № 1. – P. 135-147.
252. Shimotori H.H. Preparation and formulation of pyrazolylcarboxamides as agrochemical fungicides / H H. Shimotori, T. Ishii, H. Yamazaki // Ger. Offen. DE 3,713,774 – C. A. – 1988 – Vol. 108 – 112445d.
253. Mc Longlin J.I. Pyrazolecarboxanilide agrochemical fungicides / J.I. Mc Longlin, S. Metz // PCT Int. Appl. WO 93 11,117 – C. A. – 1994 – Vol. 120 – 106998t.
254. Лебедев Н.Н. Химия и технология основного органического и нефтехимического синтеза. Изд. 2-е / Н.Н.Лебедев, М.: «Химия». – 1975. – С. 458.
255. Guoqiang Z. A non-nitric acid method of adipic acid synthesis: organic solvent- and promoter-free oxidation of cyclohexanone with oxygen over hollow-structured Mn/Tc-1 catalyst / Z. Guoqiang, Z. Winzhou, M. Liqiu, X. Qiung, X. Jiafu. Y, Dulin, X. Zisheng, S.V. Kirk, T. Shu // Green. Chem. – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. 1884-1892.
256. Smiley R.A. Herbicidal composition containing carboxylic or phosphonic salts / R.A. Smiley // US Pat. 6.323.153 – C. A. – 2001 – Vol. 135 – 368015a.
257. Bidermank K.A. Antimicrobial composition a dicarboxylic acid and metal salts / K.A. Bidermank, P.W. Beerse, H.J. Mobley // PCT Int. Appl. WO 01.28.340 – C. A. – 2001 – Vol. 134 – 291528q.
258. Химическая энциклопедия: В 5 т, т I; Ред. кол. Кнунянц И.Л. (гл. ред.) и др., «Сов. энцикл.» – 1988 . – С. 80-84.
259. Ovchinnikov I.V. Synthesis and vasodilating properties of N-alkylamide derivatives of 4-amino-3-furoxancarboxylic acid and azoderivatives / I.V. Ovchinnikov, A.S. Kulikov, N.N. Makhova, P. Tosco, A. Distilo, R. Fruttero, A. Gasco // Il Farmaco – 2003. – Vol. 58. – P. 677-681.

260. Carlucci L. Silver (I) polymeric coordination framework assembled with the new multimodal ligand 2,2'-azobispyrazine / G. Liani, D.M. Proserpio, S. Rizzato // *New. J. Chem.* – 2003. – Vol. 27 – P. 483-489.
261. Овчинников И.В. Динитродиазенофуроксан – новое сверхмощное взрывчатое вещество / И.В. Овчинников Н.Н. Махова, Л.И. Хмельницкий, В.С. Кузьмин, Л.Н. Акимова, В.И. Пепекин // *Доклады АН.* – 1998. – Т. 359, № 4. – С. 499-502.
262. Гапоник П.И Синтез и свойства 1-(2-гидроксиэтил)тетразола / П.И. Гапоник, В.П. Каравай. // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1985. – № 10. – С. 1422–1424.
263. Zlotin S.G. Synthetic Utilization .of Polynitroaromatic Compound 1. S-Derivatization of 1-Substituted 2,4,6-Trinitrobenzenes with Thiols. / S.G. Zlotin, P.G. Kislitsin, A.V. Samet, A.E. Serebryakov, L.P. Konyshkin, V. V. Semenov, A.C. Buchanan and A.A. Gakh // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 25. – P. 8430-8438.
264. Okumura S. Oxidative Dimerization of (Hetero)aromatic Amines Utilizing *t*-BuOI Leading to (Hetero)aromatic Azo Compounds: Scope and Mechanistic Studies / S. Okumura, Ch. H. Lin, Y. Takeda and S. Minakata // *J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 78, № 23. – P. 12090-12105.
265. Salaheldin A.M. *N*-Bromosuccinimide assisted oxidation of 5-aminopyrazoles: formation of bis-diazenyl derivatives / A.M. Salaheldin, A.M.F. Oliveira-Campos and L.M. Rodrigues // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, №. 50. – P. 8819-8822.
266. Francke R. Redox catalysis in organic electrosynthesis: basic principles and recent development / R. Francke and R. D. Little // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – Vol. 43, №. 8. – P. 2492-2521.
267. Огибин Ю.Н. Органический электросинтез с использованием медиаторных систем окисления / Ю.Н. Огибин, М.И. Элинсон, Г.И. Никишин, // *Успехи химии* – 2009. – Т. 78, №. 2. – С. 99-150.
268. Schäfer H.J. Oxidation of Organic Compound at Nickel Hydroxide Electrode / H.J. Schäfer // *Electrochem 1. Berlin e.a.* – 1987. – Vol. 142. – P. 101-129.

269. Лялин Б.В. Электросинтез арилалкановых кислот окислением соответствующих арилалканолов на Ni аноде в среде водной щелочи / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // Изв. АН. Сер. хим. – 2007. – № 3. – С. 481-485.
270. Лялин Б.В. Электросинтез тетразолилуксусной кислоты. / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // Электрохимия. – 1996. – Т. 32, № 1. – С. 96-99.
271. Лялин Б.В. Окисление пиразолов, содержащих 2-гидроксиэтильную группировку, на NiO(OH) электроде в водном растворе щелочи. / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // Электрохимия. – 2011. – Т. 47, № 11. – С. 1320-1322.
272. Dong-Fang Yu. *N*-Heterocyclic carbene-catalyzed aerobic oxidation of arylalkyl alcohols to carboxylic acid / Yu. Dong-Fang, X.Ping, J. Biao // Tetrahedron. – 2015. – Vol. 71, № 25 – P. 4269-4273.
273. Amjad M. The oxidation of alcohols at nickel anode in alkaline *t*-butanol water mixtures / M. Amjad, D. Pletcher and C. Smit // J. Electrochem. Soc. – 1977. – Vol. 124, № 2 – P. 203-206.
274. Б.С. Реморов. О продуктах окисления изобутанола регенерируемыми электрохимически высшими окислами никеля / Реморов Б.С., Авруцкая И.А., Фиошин М.Я. // Электрохимия. – 1980. – Т. 16, № 5. – С. 723-726.
275. Лялин Б.В. Электросинтез адипиновой кислоты в условиях бездиафрагменного электролиза / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // Изв. АН. Сер. хим. 2004. – № 3. – С. 657-660.
276. Dammon M. Continuous Flow Synthesis of Adipic Acid from Cyclohexen Using Hydrogen Peroxide in High-Temperature Explosive Regime / M Dammon, B.Gutman and C.O. Kappe // Chem.Sus.Chem.. – 2013. – Vol. 6, № 6. – .P. 978-982
277. Kaulen J. Oxidation of alcohols by electrochemically regenerated nickel oxide hydroxide. Selective oxidation of hydroxysteroids. / J. Kaulen, H.J. Schäfer // Tetrahedron. – 1982. – Vol. 38, № 22. – .P. 3299-3308.
278. Лялин Б.В. Электросинтез глутаровой кислоты и закономерности электрокаталитического окисления циклоалканолов на NiOOH аноде в

- водной NaOH / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // Изв. АН. Сер. хим. – 2009. – № 12. – С. 2348-2353.
279. Vafaezadeh M. A non-cyanide route for glutaric acid synthesis for oxidation of cyclopentene in the ionic liquid media / M. Vafaezadeh, M.M. Hashemi // Process Safety and Environment Protection. – 2016 – Vol. 100, № 3. – P. 203-207.
280. Cubberley A.H. Equilibrium studies on the Dehydrogenation of Primary and Secondary Alcohols. I, 2-Butanol, 2-Octanol, Cyclopentanol and Benzyl Alcohol / A.H. Cubberley and M.B. Mueller // J. Am. Chem. Soc. – 1946 – Vol. 68, № 7. – P. 1149-1151.
281. Soo P.I. Rhodium and indium nanoparticles entrapped in aluminium oxyhydroxide nanofibers: Catalysts for hydrogenations of arenes and ketones at room temperature with hydrogen balloon / P.I. Soo, K.M. Serk, K. Yeon, L.J. Sung, P. Jaiwon // Adv. Synth. Catal. – 2007. – Vol. 349, № 11-12. – P. 2039-2047.
282. Bell R.P. The Enol Content and Acidity of Cyclopentanone, Cyclohexanone and Acetone in Aqueous Solution / R.P. Bell and P.W. Smith // J. Chem. Soc.(B), Phys. Org. – 1966. – № 3. – P. 241-243.
283. Serat Wm.F. The irradiation chemistry of dilute aqueous solution of cyclohexanone. / Wm.F. Serat, J.F. Mead // Radiation Research – 1955 – № 11 – P. 370–382.
284. Triebs W. Über durch Pervanadensäure Katalysierte Oxydationen, II. Mitteil. : Oxydation und Spaltung gesättigter cyclischer Ketone / W. Triebs // Ber. Deutsch. Chem. Ges. – 1939. – Jahrg. 72, Nr 6. – S. 1194-1199.
285. Murahashi S. Ruthenium-Catalyzed Oxidation of Alkenes with tert-Butyl Hydroperoxide and Peracetic Acid / S. Murahashi, N. Komiya, Y. Oda, T. Kuwabara and T. Naota // J. Org. Chem. – 2000. – Vol. 65, № 26. – P. 9186-9193.
286. Nikishin G.I. Direct remote oxidation of aliphatic ketones to γ - and δ -diketones / G.I. Nikishin, E.I. Troyansky, M.I. Lazareva // Tetrahedron Letters. – 1984. – Vol. 25, № 43. – P. 4987-4988.

287. Троянский Е.И. Отдаленное окисление кетонов в γ - и δ -дикетоны / Е.И. Троянский, В.В. Мизинцев, М.И. Лазарева, Д.В. Демчук, Г.И. Никишин // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1989. – № 9. – С.2044-2047.
288. Ruholl H. Oxidative cleavage of vicinal diols at the nickel hydroxide electrode / H. Ruholl, H.J. Schäfer // Synthesis. – 1988. – № 1. – P. 54-56.
289. Ye S. Anodic oxidation of cyclic 1,3-diketones / S.Ye, F. Beck // Electrochimica Acta. – 1991. – Vol. 36, № 3-4. – P. 597-603.
290. Лялин Б.В. Электросинтез 1,3,5-триметилпиразол-4-карбоновой кислоты окислением 1,3,5-триметил-4-формилпиразола на Ni аноде в водном растворе щелочи / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // Электрохимия. – 2005. – Т. 41, № 10. – С. 1275-1277.
291. Лялин Б.В. Электросинтез пиразол-4-карбоновых кислот окислением 4-формилпиразолов на NiO(OH) электроде в водном растворе щелочи / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // Изв. АН. Сер. хим. – 2012. – №6. – С. 1139-1143.
292. Flohr A. Preparation of benzothiazoles as A2a receptor ligands for the treatment of Alzheimer's disease / A. Flohr, R. Jakob-Roetne, R.D. Norcross, C. Riemer // U.S. Pat. Appl. Publ. US. 2004235915 A1 – C. A. – 2005 – Vol. 142 – 6546.
293. Sun J. Synthesis and antifungal activity of derivatives of novel pyrazole carboxamide and isoxazol pyrazole carboxylate / J. Sun, Y. Zhou // Molecules – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 4383-4394.
294. Vericat M.L. New azole antifungals. 2. Synthesis and antifungal activity of antifungal activity of heterocycle carboxamide derivatives of 3-amino-2-aryl-1-azolyl-2-butanol / M.L.Vericat, L. Conte, Je.Ramis, M. Merlos, J. Garcia-Rafanel, J. Fora // J. Med. Chem. – 1998. – Vol. 41, № 11. – P. 1855-1868.
295. Lemoine R.C. Exploration of new series of CCRS antagonists: Multi-dimensional optimization of sub-series containing N-substituted pyrazoles / R.C. Lemoine, A.C. Petersen, L. Setti, A. Jekie, G. Heilis, A. deRoseir, G.Ji. Berry, D.N. Rotstein // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol. 20, № 16. – P. 4753-4756.

296. Takashi F. Preparation of pyrazole-4-carboxylic acid anilides as pesticides / F. Takashi, W. Masamitsu, S. Akira, M. Masyuki, F. Shinsuke (Nihon Nonyaku Co. Ltd., Japan), Jpn.Kokai Tokyo Koho JP. 2004189738 A2 – C. A. – 2004 – Vol. 141 – 106463
297. Рудик И.В. Закономерности окисления алифатических спиртов с ограниченной растворимостью на оксидно-никелевом электроде в водно-органических средах / И.В. Рудик, И.А. Авруцкая // Электрохимия. – 1987. – Т. 23, № 9. – С. 1237-1240.
298. Василевский С.Ф. Конденсация иод-*N*-метилпиразол-4-карбоновых кислот с ацетиленидами меди / С.Ф. Василевский, В.А. Герасимов, М.С. Шварцберг // Изв. АН. СССР. Сер. хим. – 1981. – № 4. – С. 902-904.
299. Лялин Б.В. Новые примеры электроиндуцированных процессов замещения водорода в аренах (S_N^H Ап реакции) / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // III Всероссийская научная конференция (с международным участием). К 55-летию Российского университета дружбы народов. Успехи синтеза и комплексообразования. Тезисы докладов 21-25 апреля 2014г. Часть 1. Секция «Органическая химия», Москва, РУДН – 2014 – С. 28.
300. Sheremetev A.B. A practical anodic oxidation of aminofurazans: an environmentally friendly route / A.B. Sheremetev, B.V. Lyalin, A.M. Kozeev, N.V. Palysaeva, M.I. Struchkova, K. Yu. Suponitsky // RSC. Adv. – 2015. – Vol. 5, № 47. – P. 37617-37625.
301. Lyalin B.V. A new synthesis of azopyrazoles by oxidation of *C*-aminopyrazoles on a NiO(OH) electrode / B.V. Lyalin, V.L. Sigacheva V.A. Kokorekin V.A. Petrosyan // Mendeleev Communications. – 2015. – Vol. 25, № 6. – P. 479 – 481.
302. Blackham A.U. Electrochemical oxidation of *tert*-butylamine to 2,2'-azoisobutane / A.U. Blackham, S. Kwak and J.L. Palmer // J. Electrochem. Soc. – 1975. – Vol. 122, № 8. – P. 1081-1082.
303. Wawzonek S. Electrolytic oxidation of aromatic amines / S. Wawzonek and T.W. McInture // J. Electrochem. Soc. – 1967 – Vol. 114, № 10 – P. 1025-1029.

304. Wawzonek S. Electrolytic preparation of azobenzenes / S.Wawzonek and T.W. McIntire // J. Electrochem. Soc. – 1972. – Vol. 119, № 10. – P. 1350.
305. Sinditskii V.P. Study of combustion of new energetic furazans / V.P. Sinditskii, H. W. Dong, V.V. Serushkin, A.E. Fogelzang and A.B. Sheremetev / International Annual Conference of ICT, 1998, 29th Energetic Materials 170.1 – 170.11.
306. Sheremetev A.B. Hydroxyfurazans: Outlook to using / Sheremetev A.B., E. Mantseva, N.S. Aleksandrova, I.L. Yudin and T.S. Novikova // International Annual Conference of ICT, 2000, 31th Energetic Materials 103.1 – 103.4.
307. Leonard P.W. Azotetrazolyfurazan and Nitrogenous Salt Derivatives / P.W. Leonard, D.E. Chavez, P.E. Pagoria and D.E. Parrish // Propellants, Explos. Pyrotech. – 2011. – Vol. 36, № 3. – P. 233–239.
308. Wang B. Synthesis, Characterization and Thermal Properties of Energetic Compounds from 3-Amino-4-(tetrazol-5-yl)furazan / B. Wang, H.Huo, Y. Fan, X. Fan and G. Zhang // Chin. J. Chem. – 2011. – Vol. 29, № 5. – P. 919-924.
309. Sheremetev A.B. Furazan derivatives: high energetic materials from diaminofurazan / A.B. Sheremetev, V.O. Kulagina, L.V. Batog, O.V. Lebedev, I.L. Yudin, T.S. Pivina // Proceeding of the International Pyrotechnic Seminar – 1998, 22nd – P. 377-388.
310. Chavez D.E. Preparation and explosive properties of azo- azoxyfurazans / D.E. Chavez, L. Hill, M. Hiskey and S. Kinkead // J. Energ. Mater. – 2000. – Vol. 18, № 2-3. – P. 219-236.
311. Gunasekaran A. Dense energetic compounds of C, H, N and O atoms. IV. Nitro and azidofurazan derivatives / A. Gunasekaran, M.I. Trudel and J.H. Boyer // Heteroat. Chem. – 1994. – Vol. 5, № 5/6. – P. 441-446.
312. Zelenin A.K. Synthesis and Structure of Dinitroazofurazan / A.K. Zelenin, M.L. Trudel, R.D. Gilardi // J. Heterocycl. Chem. – 1998. – Vol. 35, № 1. – P. 151-155.
313. Sheremetev A.B. Zero-Hydrogen Furazan Macrocycles with Oxy and Azo Bridges / A.B. Sheremetev, V.O. Kulagina, E.A. Ivanova // J. Org. Chem. – 1996. – Vol. 61, № 4. – P. 1510-1511.

314. Huppatz R.J.H. Systemic fungicides. The synthesis of certain pyrazole analogues of carboxin / R.J.H. Huppatz, L John // Austr. J. Chem. – 1983. – Vol. 36, № 1. – P. 135-137.
315. Hüttel R. Über Pyrazolyl-lithium-Verbindungen / R. Hüttel, M.E. Schön // Justus Liebigs Ann. der Chem. – 1959. – B. 625. – S. 55-60.
316. Ouk S. *N*-Methylation of nitrogen-containing heterocycles with dimethyl carbonate / S. Ouk, S.Thrêbald, E. Borredon, B. Chabaud // Synt. Commun. – 2005. – Vol. 35, № 23. – P. 3021-3026.
317. Janssen J.W.A. Pyrazoles. VII. Rearrangement of *N*-nitropyrazoles. Formation of 3-nitropyrazoles / J.W.A. Janssen, C.L. Habraken // J. Org. Chem. – 1971. – Vol. 36, № 21. – P. 3081-3084.
318. Baraldi P.G. Novel benzoyl nitrogen mustard derivatives of pyrazole analogues of distamycin A: Synthesis and antileukemic activity / P.G. Baraldi, P.Cozzi, C. Geroni, N. Mondeli, R. Romagnoli, G. Spalluto // Bioorg. Med. Chem. – 1999. – Vol. 7, № 2. – P. 251-262.
319. Reimlinger H. Synthesen mit Silber-bzw. Natrium-pyrazolen I Darstellung von Mono- und Polyhalogen-pyrazolen / H. Reimlinger, A. Noels, J.Jadot, A.V. Overstraeten // Chem. Ber. – 1970. – Bd. 103, № 6. – S. 1942-1948.
320. Перевалов В.П. Нитрование 4-галло-1-метилпиразолов в серной кислоте / В.П. Перевалов, Ю.А. Манаев, Л.И. Барышенкова, Е.Э. Канеп, М.А. Андреева, Б.И. Степанов // Химия гетероцикл. соединений. – 1987. – № 10. – С. 1350-1352.
321. Elguero J. Azoles. XIII. Nuclear magnetic resonance spectra of pyrazoles / J. Elguero, R. Jacquier, Nguyen T.D.H.C. // Bull. Soc. Chim. Fr. – 1966 – № 12. – P. 3727-3743.
322. Агторян О.С. Бромирование 1,3-диметил- и 1,5-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоновых кислот / О.С. Агторян, Г.А. Акопян, К.С. Бадалян и Г.В. Асратян // Журн. общ. химии – 2007. – Т. 77, № 2. – С. 335-336.
323. Андреева М.А. Синтез из диметилпиразолов. II. Синтез и реакции 5-бром-1,3-диметил-4-нитропиразолов / М.А. Андреева, М.И. Болотов, Ш.Г. Исаев, Р.Ю.

- Муший, В.П. Перевалов // Журн. общ. химии. – 1980. – Т. 50, № 9 – С. 2116-2119.
324. Перевалов В.П. Нитродекарбоксилирование пиразолкарбоновых кислот / Ю.А. Манаев, М.А. Андреева, В.И. Степанов // Журн. общ. химии – 1985. – Т. 55, № 2. – С. 882-885.
325. Pelleter J. Facile, Fast and Safe Process Development of Nitration and Bromination reaction Using Continuous Flow Reactors /J. Pelleter, F. Renaud // Org. Process Res. Dev. – 2009. – Vol. 13, № 4. – P. 698-705.
326. Miethen R. Micellaktivierte Reaktionen I. Micellaktivierte Iodeérung und partielle Dehalogenierung von Pyrazolen und 1,2,4 Triazolen / R. Miethen, R. Randow, R. Listemann // J. Fuer. Praktishe Chem. (Leipzig) – 1989. – Vol. 331, № 3. – P. 799-805.
327. Moriyama K. Effects of introduction of hydrophobic group on ribavirin base on mutation induction and anti-RNA viral activity / K. Moriyama, T. Suzuki, K. Negishi, J.Grac, C.N. Thompson, C.E. Cameron, M. Vatanabe // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51, № 1. – P. 159-166.
328. Wayne C.G. Two-stage sonogashira coupling method in the synthesis of auxin active acetylens / C.G. Wayne, M. Eberle, B. Irminger, A. Schueckenboeh, Y. Laime, P. Mueller // Heterocycles . – 2007. – Vol. 71, №. 9. – P. 1967-1974.
329. Кольтгоф И.М. Объемный анализ Т 2. Практическая часть. Методы нейтрализации, осаждения и комплексообразования / И.М. Кольтгоф, В.А. Стенгер. // М., Гос. науч.-тех. изд-во хим. лит. – 1952. – С. 131-136.
330. Федотьев Н.П. Прикладная электрохимия / Н.П. Федотьев, А.Ф. Алабышев, А.Л. Ротинян, П.М. Вячеславов, П.Б. Животинский, А.А. Гальнбек // под ред. профессора Н.П. Федотьева, Л.: Госхимиздат, – 1962. – С. 407-409.
331. Heinisch G. Pyrazole chemistry. Part 4. Directed Lithiation of 4-Bromo-1-phenylsulphonylpyrazole: a Convinient Approach to Vicinally Disubstituted Pyrazoles / G. Heinisch, W.Holzer and S.Pock // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) – 1990. – № 7. – P. 1829-1834.

332. Кольтгоф. И.М. Объемный анализ. Т.3. Практическая часть. Методы окисления-восстановления. / И.М. Кольтгоф, Р. Белчер // М.:, Гос. науч.-тех. изд-во хим. лит., 1961, – С. 311-315.
333. Hüttel R. Die Jodierung der Pyrazole / R. Hüttel, O. Schäfer, P. Jochim // Justus Liebigs Ann. der Chem. – 1955. – Bd. 598. – S. 200-207.
334. Racys D.T. Silver (I)-catalyzed iodination of arenes: Tuning the lewis acidity of N-iodosuccinimide activation / D.T. Racys, S.A. Sharif, S.L. Pimtt, A. Saterland // J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 81, № 3. – P. 772-780.
335. Wan S. One-pot preparation of arylalkynes by a tandem catalytic iodination of arenes and palladium-catalyzed coupling of iodoarenes with termal alkynes / S. Wan, S.R. Wang, W. Lu // J. Org. Chem. – 2006. – Vol. 71, № 11. – P. 4349-4352.
336. Guncheol K. A Pd-Catalyzed Double Coupling Reaction to 4,5-Disubstituted Imidazole Alkynes / K. Guncheol, K. Sungwha, R. Yangha, K. Gyochang // Synthetic Commun. – 1999. – Vol. 29, № 3. – P. 507-512
337. Garden S.J. Aromatic iodination in aqueous solution. A new lease of life for aqueous potassium dichloriodate / S.J. Garden, J.C. Torres, D.S. Melo, C. Simone, A.S. Lima, A.C. Pinto, E.L. S. Lima // Tetrahedron Lett. – 2001. – Vol. 42, № 11. – P. 2089-2092.
338. Meer H Oligo(2,5-thienyleneethynylene)s with thermal donor-acceptor substitution / H. Meier, B. Mühling, A. Oehlhof, S. Theisiger, E. Kirsten // Eur. J. Org. Chem. – 2006. – № 2 – P. 405-413.
339. Gross R.S. Design and synthesis of tricyclic corticotrophin-releasing factor-1 antagonists / R.S. Gross, Z.Guo, B. Dyck, T. Coon, C.G. Huang, R.F. Lowe, D.Marinkovic, R. Sullivan, J.P. Williams // J. Med. Chem. – 2005. Vol. 48, № 18. – P. 5780-5793.
340. Neunhoeffter H. Process for the synthesis of 4,5-diaminopyrazole derivatives, their use as hair dyes, and new pyrazole derivatives / H. Neunhoeffter, S. Gerstung, T. Clausen, W. Balzer // Ger. Offen. DE 4,234,885 – C.A. – 1994 – Vol. 121 – 35604u.

341. Luise N. Generation of Polar Semi-saturated Bicyclic Pyrazoles for Fragment-Based Drug-Discovery Campaigns / N. Luise, P.G. Wyatt // *Chem Eur. J.* – 2018. Vol. 24, № 41. – P. 10443-10451.
342. Noritaka O. Thiocyanation of alkyl halides with alkyl thiocyanates in the presence of quaternary phosphonium halides / O. Noritaka, M. Shigeki, T. Daisuke, S. Daik // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 2000. – № 9. – P. 1851-1856.
343. Gavara L. A new method of bromination of aromatic rings by an iso-amyl nitrite / HBr system / L. Gavara, T. Bosse, B. Rigo, J.P. Henichart // *Tetrahedron* – 2008. – Vol. 64, № 22. – P. 4999-5004.
344. Lee J.C. An efficient and fast method for preparation of benzylic bromides / J.C. Lee, E.Y. Hwang // *Synthetic Commun.* 2004. – Vol. 34, № 16. – P. 2958-2963.
345. Gullemin J.C. Vacuum Gas / Solid *N*-Chlorination: Preparative Scale Synthesis of Volatile *N*-Chloramines / J.C. Gullemin, J.M. Denis // *Synthesis*. – 1985. – № 12. – P. 1131-1133.
346. Ogata Y. Photo-promoted Oxidation of Alcohol with Aliphatic *N*-Chloramines / Y. Ogata, M. Kimura // *J. Chem. Soc. Perkin Trans II.* – 1982. – № 8. – P. 947-949.
347. Colin C. Chloramines in solution: preparation, equilibria, analysis / C. Colin, M. Brunetto, R. Rosset // *Analysis* – 1987. – Vol. 15, № 6. – P. 265-274.
348. Zimmer H. Tertiary Butyl Hypochlorite as an *N*-chlorinating Agent / H. Zimmer and L.F. Audrieth // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1954. – Vol. 76, № 14. – P. 3856-3857.
349. Jackson L.K. Preparation of Alkyldichloramines / L.K. Jackson, G.N.R. Smart and G.F. Wright // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1947. – Vol. 69, № 6. – P. 1539-1540.
350. Neale R.S. A Nuclear Magnetic Resonance Study of the Products from an Unusual Reaction of Norbornadiene. The Ionic Addition of *N*-Chlorodiethylamine in Sulfuric Acid – Acetic Acid / R.S. Neale, E.B. Whipple // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1954. – Vol. 88, № 15. – P. 3130-3137.
351. Свойства органических соединений. Справочник / под ред. А.А. Потехина // Л.: Химия – 1984 – С. 237.

352. Yoshio O. Reaction of *N,N'*-Dichlorobarbital and Related Compound with Organic Compound / O. Yoshio, K. Tokuyaki, I. Eiji // Bull. Chem Soc Japan – 1968. – Vol. 41, № 9. – P. 2124-2128.
353. Heintzelman R.W. Improved Preparation of *S,S*-Dimethyl-*N*-arylsulfonylsulfoximes / R.W. Heintzelman, D.Swern // Synthesis – 1976. – № 11. – P. 731-733.
354. Iyengar A.T. Kinetics and mechanism of oxidation of some hexoses by sodium *N*-chlorobenzenesulphonamide in presence of sodium hydroxide / A.T. Iyengar, M. Pattaswarny, S. Dandinasivara // Carbohydrate Research – 1990. – Vol. 197, № 3. – P. 119-130.
355. Mannschreck A. Protonenresonanz-Untersuchungen zur Inversion am dreibindigen Stickstoffatom / A. Mannschreck, R.Radeglia, E. Gründemann, R. Ohme // Chem. Ber. – 1967. – B. 100, № 6. – S. 1778-1785.
356. Shustov G.V. Asymmetric nitrogen-41: Stereochemistry of bicyclic 1,2-cis-diaziridines / G.V. Shustov, S.N. Denisenko, I.I. Chervin, N.C. Astandiarov // Tetrahedron – 1985. – Vol. 41, № 23. – P. 5719-5731.
357. Guillemin J.C. Synthèse d'imines lineaires non-stabilisées par réactions gaz-solides vide (1) / J.C. Guillemin, J.M Denis // Tetrahedron. – 1988. – Vol. 44, № 14. – P. 4431-4446.
358. Smith J.R.L. Highly selective aromatic chlorination. Part 1 The 4-chlorination of anisole and phenol with *N*-chloramines in acidic solution / J.R.L. Smith, L.C.Mc Keer and J.M. Taylor // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. Physical Organic Chemistry (1972-1999) – 1987. – № 10. – P. 1533-1538.
359. Dou Y. Reusable Cobalt-phtalocyanine in Water: Efficient Catalytic Aerobic Oxidative Coupling of Thiols to Construct *S-N* / *S-S* Bonds // Green Chemistry – 2017. – Vol. 19, № 11. – P. 2491-2495.
360. Du Z. Alkyl 2-(2-benzothiazolylsulfinyl) acetates as useful synthetic reagents for alkyl 4-hydroxy-2-enoates by sulfinyl-Knoevenagel reaction / Z. Du, T. Kawatani, K. Kataoka R. Omatsu, J. Nokami // Tetrahedron – 2012. – Vol. 58, № 11. – P. 2471-2480.

361. Smith G.E.P. Thiocarbamylsulfenamides / G.E.P. Smith, G. Alliger, E.L. Carr, and K.C. Yong // J. Org. Chem. – 1949. – Vol. 14, № 6. – P. 935-945.
362. Bronstert K. Preparation of diaziridines / K. Bronstert // Ger Offen. D.E. 3,607,993 – C. A. – 1987 – Vol. 107 – 236687h.
363. Metcalf W.S. Absorption spectra of mono-, di- and trichloramines and some aliphatic derivatives / W.S.Metcalf // J. Chem. Soc. – 1942. – № 2 – P. 148-150.
364. Xin W. Green route for rapid synthesis of 2,2'-dithiobis(benzothiazole) by microwave irradiation / W. Xin, Ch. Xianliang, W. Xiaojing, T. Jingqin, C. Ling // Synthetic Commun. 2009. – Vol. 39, № 19 – P. 3453-3458.
365. Torii S. Electrosynthesis hetero-hetero atom bonds. An efficient preparation of and thiocarbamoylsulfenamides by electrolytic cross-coupling reaction of 2-mercaptobenzothiazole, bis-(2-benzothiazolyl)disulfide, and/or bis-(dialkylthiocarbamoyl)disulfides with various amines / S. Torii, H Tanaka, and M. Ukeda // J. Org. Chem. – 1978. – Vol. 43, № 16. – P. 3223-3227.
366. Jones R.G. New Methods of Synthesis of β -Aminoethylpyrazoles / R.G. Jones, and M. J. Mann // J. Amer. Chem. Soc. – 1953. – Vol. 75, № 16. – P. 4048-4052.
367. Балтаян А.О. Алкилирование пиразолов в условиях межфазного катализа / А.О. Балтаян, В.Л. Рстакян, С.К. Антаносян, Ф.С. Киноян, О.С. Аттарян, Г.В. Астратян // Журн. общ. химии. – 2009. – Т. 79, № 11. – С. 1895-1897.
368. Андреева М.А. Синтезы из диметилпиразолов. III производные винил- и пара-дивинилбензолов / М.А. Андреева, А.К.Х. Карим, В.П. Перевалов // Журн. общ. химии. – 1980. – Т. 50, № 10. – С. 1890-1894.
369. Аттарян О.С. Формилирование 3,5-диметилпиразолов по Вильсмайеру-Хааку / О.С. Аттарян, С.К. Антаносян, Г.А. Паносян, Г.В. Астратян, С.Г. Мацюян // Журн. общ. химии. – 2006. – Т. 76, № 11. – С. 1901-1903.
370. Sanjeva R. Synthesis and antimicrobial study of linked heterocyclics containing pyrazole-pyrimidine-thiazolidine-4-one / R. Sanjeva, V.D. Cherkupally, S.M. Matcherla, A. Nagaraj // Chem. Pharm. Bull. – 2010. – Vol. 58, № 12. – P. 1622-1626.

371. Шапранова Н.Л. Синтез 1-метилпиразоляльдегидов и 1-метил-2-пиразолинальдегидов и их ацеталей / Н.Л. Шапранова, Л.Н. Сомин // Химия гетероцикл. соединений. – 1970. – № 6. – С. 404-406.
372. Hecht S., Jordis U. Synthesis for 7-alkylamino-3-methylpyrazolo[4,3-d]pyrimidines / S. Hecht, U. Jordis // US 4.282.361– C. A. – 1981 – Vol. 95 – 187295b.
373. Milne J.E. Iodin-Catalyzed Reductions: Development of Synthesis of Phenylacetic Acids / J.E. Milne, T. Storz, J.T. Colyer, O.R. Thiel, M.J. Seran, R.D. Lursen, and J.A. Mirry // J. Org. Chem. – 2011.– Vol. 76, № 22. – P. 9519-9524.
374. Peter-Katalinec J. Umwandlang von 6-Methylen-tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]oct-3-en-8-onen mit Ameisensäure in Kernmethylierte Phenylelessigsäuren / J. Peter-Katalinec, J. Zsindely, H Schmid // Helv. Chim. Acta. – 1974.– Vol. 57, № 1. – P. 223-266.
375. Nakamura R. Selective Oxidation of Acetophenones Bearing Various Functional Groups to benzoic Acid Derivatives with Molecular Oxygen / R. Nakamura, Y.Obora, and Y. Ishii // Adv. Synth. Catal. – 2009.– Vol. 351, № 10. – P. 1677-1684.
376. Бадалян К.С. Гидролиз пиразол-1-ил ацетатов в воде / К.С. Бадалян, А.Г. Астратян, О.С. Астратян // Журн. общ. химии. – 2012. – Т. 82, № 5. – С. 876-877.
377. Winter W. Zur Strurtur der isomeren 1-Methyl-3,4-bzsw-4,5-pyrazoldicarbaldehyde / W. Winter, E. Müller // Chem. Ber. – 1974. – Bd. 107, № 7. – S. 2127-2132.
378. Veronese A.C. A facile synthesis of pyrazole, isoxazole and pyrimidine *ortho*-dicarboxylic acid derivatives via β -enaminoketoesters / A.C. Veronese, R. Callegari, C.F. Marelli, C.B. Vicentini // Tetrahedron. – 1997. – Vol. 53, № 42. – P. 14497-14506.
379. Jones R.G. Studies on Imidazoles IV The Synthesis and Antithyroid activity of Some 1-substituted-2-mercaptoimidazoles / R.G. Jones, E.C. Kornfeld, K.C. McLanghin and R.S. Anderson // J. Amer. Chem. Soc. – 1949. – Vol. 71, № 12. – P. 4000-4002.

380. Chiriac C.I. The Direct Carboxilation of Pyrazoles / C.I. Chiriac // *Synthesis* – 1986. – № 9. – P. 763-755.
381. Iturrino L. Synthesis, cytostatic and trichomonacide activities of 3,5-bis(halomethyl)pyrazoles / L. Iturrino, P Navarro, M.I. Rodrigues-Franco, M. Contreras, J.A. Escurio, A.Martinez, M. Parlo // *Eur. Journ. Med. Chem.* – 1987. – Vol. 22, № 5. – P. 445-451.
382. Friedman S. 3-(3-Amino-3-carboxypropyl)uridine. Structure of the nucleoside in *Escherichia coli* transfer ribonucleic acid that reacts with phenoxyacetoxysuccinimide / S. Friedman, H.J. Li, K. Nakanishi, and G.V. Lear // *Biochemistry*. – 1974. – Vol. 13, № 14. – P. 2932-2937.
383. Ramasamy K. Sodium Hydrogen Telluride – A New Reagent for the Hydrogenation of Carbon-Carbon Double Bonds / K. Ramasamy, S.K. Kalyanasundaram, P. Shanmagan // *Synthesis* – 1978. – № 7. – P. 545-547.
384. Губен-Вейль Методы органической химии, т. 2, Методы анализа / пер. с нем., М., «Госхимиздат», – 1963, С.452.
385. Hopff H. Über Decarboxylierung und Dissoziation heterocyclischer Dicarbonsäuren / H. Hopff, A Krieger // *Helv. Chim. Acta* – 1961. – Vol. 44, № 4. – P. 1058-1063.
386. Cobb B.L. Chemistry of cyclobutene-1,2-dicarbonitrile. 1. Solvolytic and Michael processes / B.L. Cobb, J.E. Mahan // *J. Org. Chem.* – 1977.– Vol. 42, № 11. – P. 1948-1951.
387. Шереметев А.Б. Синтез 3-алкил-4-аминофуразанов / А.Б. Шереметев, Ю.И. Шамшина, Д.Е. Дмитриев // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2005. – № 4. – С. 1007-1012.
388. Шереметев А.Б. Нуклеофильное замещение в фуразановом ряду. Реакция с *O*-нуклеофилами / А.Б. Шереметев, О.В. Харитонов, Е.В. Манцева, В.О. Кулагина, Е.В. Шатунова, Н.С. Александрова, Т.М. Мельникова, Е.Л. Иванова, Д.Е. Дмитриев, В.А. Эман, И.Л. Юдин, В.С. Кузьмин, Ю.А. Стреленко, Т.С. Новикова, О.В. Лебедев, Л.И. Хмельницкий // *Журн. орган. химии.* – 1999. – Т. 352, № 10. – С. 1555-1566.

389. Шереметев А.Б. Однореакторный («one pot») синтез 3-амино-4-арил- и 3-амино-4-гетарилфуразанов / А.Б. Шереметев // Изв. АН. Сер. хим. – 2005. – № 4. – С. 1030-1032.
390. Шереметев А.Б. Нуклеофильное замещение в фуразановом ряду. Реакции нитрофуразанов с аммиаком / А.Б. Шереметев, В.О. Кулагина, И.А. Кряжевских, Т.М. Мельникова, Н.С. Александрова // Изв. АН. Сер. хим. – 2002. – № 8. – С. 1411-1417.
391. Андрианов В.Г. Синтез и свойства 4-амино-3-цианфуразана / В.Г. Андрианов и А. В. Еремеев // Химия гетероцикл. соединений. – 1994. – № 5. – С. 693-696.
392. Jiang B. Oxidative Dehydrogenative Coupling of Pyrazole-5-amines Selectively Forming Azopyrazoles / B. Jiang, Y. Ning, W. Fan, S.J. Tu, J. Li // J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 79, № 9. – P. 4018-4024.
393. Lee Ho H. Synthesis and Characterization of masked Aminopyrazolecarboxylic Acid Synthons / Ho H. Lee, B.F. Cain, W.A. Denny, J.S. Buckleton, S. John, G.R. Clark // J. Org. Chem. – 1989. – Vol. 54, № 2. – P. 428-431.
394. Ponzio G. Dioximes VII / G. Ponzio, G. Ruggeri // Gazz. Chim, Ital. – 1923. – Vol. 53. – P. 297-305.
395. Дмитриев Д.Е. Исследование методом спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{14}N 3-метилфуразанов с азотсодержащими заместителями в положении 4 / Д.Е. Дмитриев, Ю.А. Стреленко и А.Б. Шереметев // Изв. АН. Сер. хим. – 2002. – № 2. – С. 277-282.
396. Gunasekaran A. Dense energetic compound of C, H, N and O atoms. III 5-[4-nitro-(1,2,5) oxadiazolyl]-5H-[1,2,3]triazolo[4,5-c] [1,2,5]oxadiazole / A. Gunasekaran, J.H. Boyer // Heteroat. Chem. – 1993. – Vol. 4, № 5, – P. 521–524.
397. Wang B. Synthesis, Characterization and Thermal Properties of Energetic Compounds from 3-Amino-4-(tetrazol-5-yl)furazan / B. Wang, H.Huo, Y. Fan, X. Fan and G. Zhang // Chin. J. Chem. – 2011. – Vol. 29, № 5. – P. 919-924.

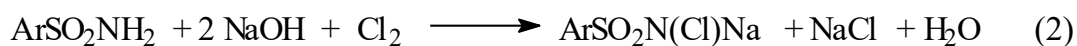
398. Gunasekaran A. Dense energetic compounds of C, H, N and O atoms. IV. Nitro and azidofurazan derivatives / A. Gunasekaran, M.I. Trudel and J.H. Boyer // Heteroat. Chem. – 1994. – Vol. 5, № 5/6. – P. 441-446.

ПРИЛОЖЕНИЕ

**РАЗРАБОТКА ПРИНЦИПОВ МАЛООТХОДНОГО ПРОЦЕССА
ПОЛУЧЕНИЯ НАТРИЕВЫХ СОЛЕЙ N-ХЛОРАМИДОВ
АРИЛСУЛЬФОКИСЛОТ (ХЛОРАМИНОВ Б, Т и ХБ)
ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ
(лабораторный технологический регламент)**

Введение

Натриевые соли *N*-хлораминов арилсульфокислот (хлорамины Т, Б и ХБ) находят обширное применение в различных отраслях техники и органическом синтезе в качестве отбеливающих, дезинфицирующих средств и мягких хлорирующих и окисляющих агентов. В промышленности эти соединения получают либо путем обработки арилсульфамидов водным раствором NaOCl (см. уравнение 1), либо хлорированием щелочных растворов арилсульфамидов газообразным хлором (см. уравнение 2) [1].

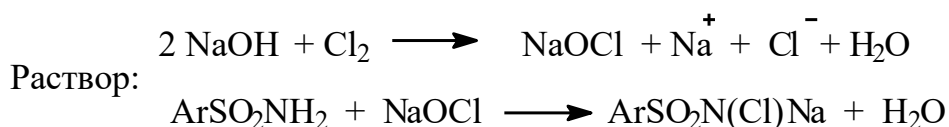
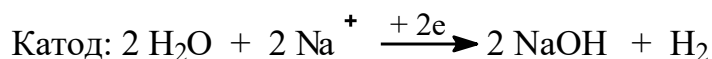
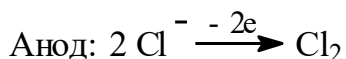


где Ar = C₆H₅ (хлорамин Б), *p*-MeC₆H₄ (хлорамин Т), *p*-ClC₆H₄ (хлорамин ХБ)

Недостатком обоих способов является не слишком высокий выход (60–70%) целевых продуктов и образование большого количества стоков, представляющих собой водные растворы NaCl содержащие примесь целевого продукта и арилсульфамида [1]. Последнее обстоятельство делает невозможным применение отработанных растворов NaCl (после выделения целевых продуктов) на стадии электрохимического получения хлора и щелочи, поскольку хлорирование примесей в процессе электролиза растворов NaCl приведет к образованию дихлораминов арилсульфокислот которые, выпадая в осадок, забивают диафрагму электролизера. В промышленном производстве процесс получения хлора и щелочи обычно предшествует реализации процессов (1) или (2).

Нами предложен эффективный метод получения натриевых солей *N*-хлораминов арилсульфокислот в условиях бездиафрагменного гальваностатического электролиза суспензии арилсульфамида в водном растворе NaCl [2]. В ходе электролиза арилсульфамид хлорируется на границе раздела фаз под действием генерируемого при электролизе NaOCl, приводя к малорастворимой натриевой соли *N*-хлорамида арилсульфокислоты (схема 1).

Схема 1.



Указанная соль выпадает в осадок по мере её накопления в растворе. Найдены условия, дающие возможность получать целевые продукты с выходом по току 95% при такой же высокой конверсии исходного арилсульфамида. Нами рассмотрены два способа организации малоотходного процесса получения хлораминов Б, Т и ХБ («хлорамиды») на основе электрохимических методов.

Основная часть

Основываясь на данных нашей работы [2], изучена возможность масштабирования процесса получения «хлораминов» электрохимическим способом. Проверена допустимость и эффективность рецикла отработанных растворов в этом процессе. Результаты выполненных исследований приведены в табл. 1 (опыты 1, 7, 13).

Таблица 1

Влияние рецикла отработанных растворов NaCl на электросинтез «хлораминов» (анод ОРТА, катод Ti, насыщенный водный раствор NaCl, загрузка арилсульфамида 1 моль · л⁻¹, T = 20 °C, Q = 2 F · (моль арилсульфамида)⁻¹, j = 600 мА · см⁻²).

№ опыта	Арилсульфамид	«Хлораמיד»	Выход*) целевого продукта
1	C ₆ H ₅ SO ₂ NH ₂	C ₆ H ₅ SO ₂ N(Cl)Na	95
2	C ₆ H ₅ SO ₂ NH ₂	C ₆ H ₅ SO ₂ N(Cl)Na	95
3	C ₆ H ₅ SO ₂ NH ₂	C ₆ H ₅ SO ₂ N(Cl)Na	93
4	C ₆ H ₅ SO ₂ NH ₂	C ₆ H ₅ SO ₂ N(Cl)Na	94

5	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$	90
6	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$	92
7	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$	96
8	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$	94
9	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$	94
10	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$	92
11	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$	93
12	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$	92
13	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$	97
14	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$	98
15	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$	95
16	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$	94
17	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$	93
18	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$	92

*) Содержание основного вещества (92–93%) в продуктах электролиза определяли методом иодометрического анализа.

Показано, что увеличение объема электролита от 0.2 до 2 л и плотности тока до $600 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$ при постоянной загрузке исходного алилсульфамида ($1 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$) практически не меняет выход целевых продуктов по веществу (95–97%). Таким образом, установлена возможность получения $\sim 250 \text{ г}$ «хлорамида» в ходе одного эксперимента при выходе по веществу не менее 95%.

Мы изучили влияние рецикла отработанных растворов NaCl на эффективность электросинтеза "хлорамидов". С этой целью реализован процесс электрохимического получения "хлорамидов" в непрерывном режиме с циркуляцией электролита и отбором взвешенных частичек "хлорамидов" из кипящего слоя. Однако из-за уноса мелкодисперсного целевого продукта, процесс в таком режиме оказался неэффективен и его можно проводить лишь при невысоких ($\sim 0.5 \text{ м} \cdot \text{мин}^{-1}$) скоростях циркуляции электролита. В связи с этим предложена следующая методика выделения "хлорамидов": по окончании электролиза раствор нагревали до 80°C , а затем медленно охлаждали до 20°C , что приводило к выпадению крупнодисперсного осадка

"хлорамида", который легко отфильтровывался. Очищенный от взвеси целевого продукта фильтрат (после донасыщения NaCl) вновь использовали для приготовления исходного раствора при электрохимическом получении "хлорамида". В табл. 1 представлены результаты влияния многократного рецикла отработанных растворов на выход целевых продуктов. Показано, что проведение шестикратного рецикла отработанных растворов NaCl не приводит к существенному уменьшению выхода целевых продуктов ($> 90\%$). Однако содержание "хлорамидов" в выделенном веществе было в пределах 90–93%. Этот показатель хуже чистоты "хлорамидов", получаемых в промышленности (97%). Для достижения необходимой чистоты потребовалась дополнительная стадия перекристаллизации целевых продуктов из воды. В результате, содержание "хлорамидов" в очищенных таким путем образцах стало не менее 98%.

В результате экспериментально обоснована принципиальная возможность организации малоотходного процесса получения "хлорамидов" на основе электролиза арилсульфамидов в водном насыщенном растворе NaCl с использованием многократного рецикла отработанных растворов. Синтез можно реализовать в бездиафрагменном электролизере при высоких токовых нагрузках ($600 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$) с выходом целевых продуктов не ниже 90% при их чистоте 98%. Среди недостатков такого процесса следует отметить его периодичность и необходимость дополнительной стадии очистки целевого продукта. К осложняющим факторам можно отнести также сильное пенообразование за счет уноса мелкодиспергированных частичек целевого продукта выделяющимся в процессе электролиза водородом, необходимость проводить электролиз суспензии, что (при длительной эксплуатации) в принципе может приводить к истиранию и выходу из строя анодов.

Поэтому нами был, в рамках сотрудничества*) с ОАО «Уфахимпром», предложен второй подход к организации малоотходного процесса получения "хлорамидов". Он опирается на действующее производство и включает в себя

***) Работа была начата в рамках предварительного соглашения с ОАО «Уфахимпром». После распада предприятия исследование было нами завершено по собственной инициативе.**

химическую очистку содержащих NaCl отработанных водных растворов от примесей исходного и целевого продуктов. Это позволяет осуществить многократный рецикл отработанных растворов существующего промышленного процесса, сделав его практически безотходным. Исследования по организации малоотходного процесса получения "хлорамидов" были проведены в несколько этапов.

Изучена возможность очистки модельных растворов (аналогичных по составу отработанным водным растворам NaCl действующих производств) от примесей "хлорамидов" путем катодного восстановления последних в арилсульфамиды. Процесс проводили с использованием Ti катода и анода из ОРТА. Установлено, что в ходе электролиза катод быстро покрывается плотным слоем нерастворимого арилсульфамида и дальнейшее протекание процесса прекращается.

Кроме того опробована организация малоотходного процесса при использовании получаемого электрохимическим путем хлора (стадия, присутствующая в процессе промышленного получения "хлорамидов") на стадии очистки отработанных растворов. Мы полагали, что дохлорирование содержащихся в отработанных растворах примесей арилсульфамидов и "хлорамидов" должно приводить к нерастворимым дихлорамидам арилсульфокислот («дихлорамиды») согласно схеме 2. Из отфильтрованных «дихлорамидов» можно получать дополнительно целевой продукт по их реакции с соответствующим арилсульфамидом и щелочью.

Схема 2.



Представленные в табл. 2 результаты исследования демонстрируют, что проведение стадии хлорирования водных стоков при фиксированных (от 25 до 80 °C) температурах (см. табл. 2 опыты 1–4) не приводит к высокому выходу «дихлорамида» и, как следствие, к высокой степени очистки отработанных растворов. Это обусловлено ступенчатым протеканием процесса

хлорирования арилсульфамида: сначала происходит хлорирование арилсульфамида до "хлорамида" (оптимальная температура этого процесса 70 °С) и затем дохлорирование "хлорамида" до «дихлорамида» (оптимальная температура 25 °С).

Нами показано, что проведение процесса хлорирования со ступенчатым изменением температуры по ходу электролиза (см. табл. 2 опыты 5–7) позволило практически полностью очистить раствор от примесей сульфамида, хлорамина и щелочи.

Таблица 2

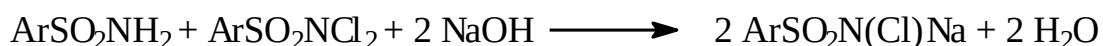
Зависимость выхода дихлорамидов арилсульфокислот от условий проведения очистки отработанных растворов.

№ опыта	Примеси, присутствующие в водном растворе	Температура проведения процесса, °С	Выход дихлорамида арилсульфокислоты, %
1	$C_6H_5SO_2NH_2$ $C_6H_5SO_2N(Cl)Na$ NaOH	25	70
2	$C_6H_5SO_2NH_2$ $C_6H_5SO_2N(Cl)Na$ NaOH	50	73
3	$C_6H_5SO_2NH_2$ $C_6H_5SO_2N(Cl)Na$ NaOH	70	72
4	$C_6H_5SO_2NH_2$ $C_6H_5SO_2N(Na)Cl$ NaOH	80	60
5*)	$C_6H_5SO_2NH_2$ $C_6H_5SO_2N(Cl)Na$ NaOH	70	91
6	$p-ClC_6H_4SO_2NH_2$ $p-ClC_6H_4SO_2N(Cl)Na$ NaOH	70	93
7	$p-MeC_6H_4SO_2NH_2$ $p-MeC_6H_4SO_2N(Cl)Na$ NaOH	70	93

*) В опытах 5–7 первую часть процесса проводили при 70 °С, а затем снижали температуру до 25 °С.

Обычно содержание ArSO_2NH_2 , $\text{ArSO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$ и NaOH в водных стоках составляет 4.0–4.5%; 1–3% и 1.5–1.7% соответственно [1]. По этой причине на этапе **2a** (см. схема 2, $T = 70\text{ }^\circ\text{C}$) количество пропускаемого хлора рассчитывается таким образом, чтобы полностью превратить ArSO_2NH_2 в $\text{ArSO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$; а на этапе **2b** ($T = 25\text{ }^\circ\text{C}$) происходит дохлорирование $\text{ArSO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$ (как присутствовавшего в стоках, так и полученного на стадии **2a**) до $\text{ArSO}_2\text{NC1}_2$.

На основе полученных результатов предложены и апробированы новые принципы организации промышленного процесса получения "хлорамидов". Процесс включает не только ранее существовавшие стадии электрохимического получения хлора и щелочи, хлорирования водного раствора, содержащего арилсульфамид и NaOH , выделения целевого «хлорамина», но и предложенную нами стадию очистки водных стоков. После стадии очистки (схема 2), отработанный водный раствор NaCl со стадии **2b** направляют на исходную стадию электрохимического получения хлора и щелочи. Образующийся же на стадии **2b** «дихлорамид» количественно превращают в целевой «хлорамид» под действием стехиометрических количеств арилсульфамида и щелочи:



В лабораторных условиях проведено моделирование процесса промышленного получения "хлорамидов", включающего предложенную нами дополнительную стадию очистки отработанных растворов. При выполнении этой работы сконструирована и изготовлена лабораторная модель промышленного диафрагменного электролизера для получения хлора, включающая в себя устройство для дозирования водного раствора NaCl , оксиднорутениево-титановый анод (ОРТА), тефлоновую диафрагму и катод из нержавеющей стали (см. рис 1). В процессе получения хлора в анодное отделение непрерывно дозировали насыщенный раствор NaCl , а из катодного отделения отводили раствор щелочи.

Нами изучено влияние рецикла отработанных (после проведения очистки) растворов NaCl на эффективность получения "хлорамидов". Результаты этого этапа исследований иллюстрируют данные, представленные в табл. 3.

Содержание основного вещества в продуктах определяли методом иодометрического анализа. Из данных таблицы 3 следует, что использование пятикратного рецикла отработанных растворов NaCl не приводит к заметному снижению выхода ($> 94\%$) и качества целевых продуктов (чистота "хлорамидов" составляла $> 96\%$).

Таблица 3.

Влияние рецикла отработанных растворов NaCl на электросинтез «хлорамидов».

№ опыта	Арилсульфамид	«Хлораמיד»	Выход целевого продукта, %	Содержание основного вещества, %
1	$C_6H_5SO_2NH_2$	$C_6H_5SO_2N(Cl)Na$	96	97
2	$C_6H_5SO_2NH_2$	$C_6H_5SO_2N(Cl)Na$	95	97
3	$C_6H_5SO_2NH_2$	$C_6H_5SO_2N(Cl)Na$	95	97
4	$C_6H_5SO_2NH_2$	$C_6H_5SO_2N(Cl)Na$	95	98
5	$C_6H_5SO_2NH_2$	$C_6H_5SO_2N(Cl)Na$	94	97
6	$p\text{-}ClC_6H_4SO_2NH_2$	$p\text{-}ClC_6H_4SO_2N(Na)Cl$	97	97
7	$p\text{-}ClC_6H_4SO_2NH_2$	$p\text{-}ClC_6H_4SO_2N(Na)Cl$	97	97
8	$p\text{-}ClC_6H_4SO_2NH_2$	$p\text{-}ClC_6H_4SO_2N(Na)Cl$	96	97
9	$p\text{-}ClC_6H_4SO_2NH_2$	$p\text{-}ClC_6H_4SO_2N(Na)Cl$	96	97
10	$p\text{-}ClC_6H_4SO_2NH_2$	$p\text{-}ClC_6H_4SO_2N(Na)Cl$	95	97
11	$p\text{-}MeC_6H_4SO_2NH_2$	$p\text{-}MeC_6H_4SO_2N(Na)Cl$	97	97
12	$p\text{-}MeC_6H_4SO_2NH_2$	$p\text{-}MeC_6H_4SO_2NH_2$	96	97
13	$p\text{-}MeC_6H_4SO_2NH_2$	$p\text{-}MeC_6H_4SO_2NH_2$	95	97
14	$p\text{-}MeC_6H_4SO_2NH_2$	$p\text{-}MeC_6H_4SO_2NH_2$	95	97

15	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	94	97
----	--	--	----	----

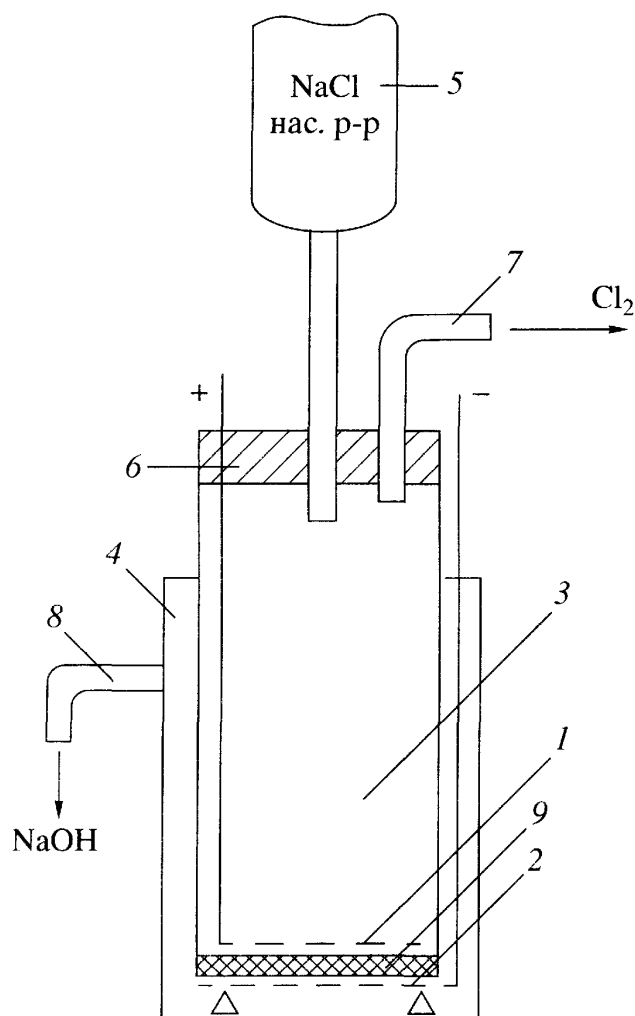


Рис. 1 Электролизер для получения хлора. 1 - сетчатый анод (ОРТА), 2 - стальной сетчатый катод, 3 - анодное отделение, 4 - катодное отделение, 5 - дозатор насыщенного водного раствора NaCl, 6 - тефлоновая крышка, 7 - патрубок отвода хлора, 8 - патрубок отвода NaOH, 9 - диафрагма из пористого тефлона.

Для подтверждения эффективности организации малоотходного процесса на основании принципов, положенных в основу 2-го способа, нами в лабораторных условиях смоделирован процесс промышленного получения "хлорамидов". Принципиальная схема лабораторной установки представлена на рис.2. В анодное отделение проточного диафрагменного электролизера 1, снабженного анодом ОРТА и катодом из нержавеющей стали, непрерывно дозировали насыщенный водный раствор NaCl. Вытекающий из катодного отделения раствор, содержащий NaOH и

H_2O , упаривали в аппарате 2 до достижения концентрации $\text{NaOH} \sim 20\%$, а выпадающий при этом твердый NaCl отфильтровывали. В реактор синтеза "хлорамида" 3 загружали воду, арилсульфамид, 20%-ный водный раствор NaOH (со стадии выпарки) и, дозируя хлор из анодного отделения электролизера, проводили химический синтез "хлорамида" при $T = 70\text{--}75^\circ\text{C}$. По окончании синтеза раствор охлаждали до $T = 20\text{--}25^\circ\text{C}$ и выпавший "хлорамид" отфильтровывали на фильтре 4. Отработанный водный раствор, образующийся после выделения целевого продукта (содержит NaCl , арилсульфамид, NaOH и небольшое количество "хлорамида") направляли для очистки в реактор синтеза «дихлорамида» 5, в который дозировали хлор из электролизера 1. На этой стадии арилсульфамид и "хлорамид" хлорируются до нерастворимого в этих условиях «дихлорамида», который отфильтровывали на фильтре 6. Очищенный таким образом водный раствор NaCl донасыщали твердым NaCl (со стадии выпаривания 2) и направляли на электролиз. Отфильтрованный «дихлорамид» направляли в аппарат 7, добавляли арилсульфамид и 20% NaOH (со стадии выпаривания 2) и осуществляли конверсию «дихлорамида» в "хлорамид", который отфильтровывали, а водный раствор направляли в реактор очистки 5. Производительность лабораторной установки составляла ~ 50 г "хлорамида" в день.

Отработка процесса в целом в соответствии со схемой, приведенной на рис. 2, предусматривала оптимизацию отдельных стадий общего цикла с тем, чтобы их характеристики были близки принятым в действующем производстве (в случае, если эти стадии совпадали). Отработан оптимальный режим лабораторной модели хлорного электролизера (рис.1). Оптимизированы анодная плотность тока (с тем, чтобы под влиянием избытка генерируемого Cl_2 не происходило передавливание анолита в католит) и скорость дозирования насыщенного раствора NaCl в анолит (избыточное дозирование может привести к получению слишком разбавленного раствора щелочи в катодном пространстве). В результате проведенных исследований подобраны условия (см. табл. 4), обеспечивающие устойчивую работу электролизера.

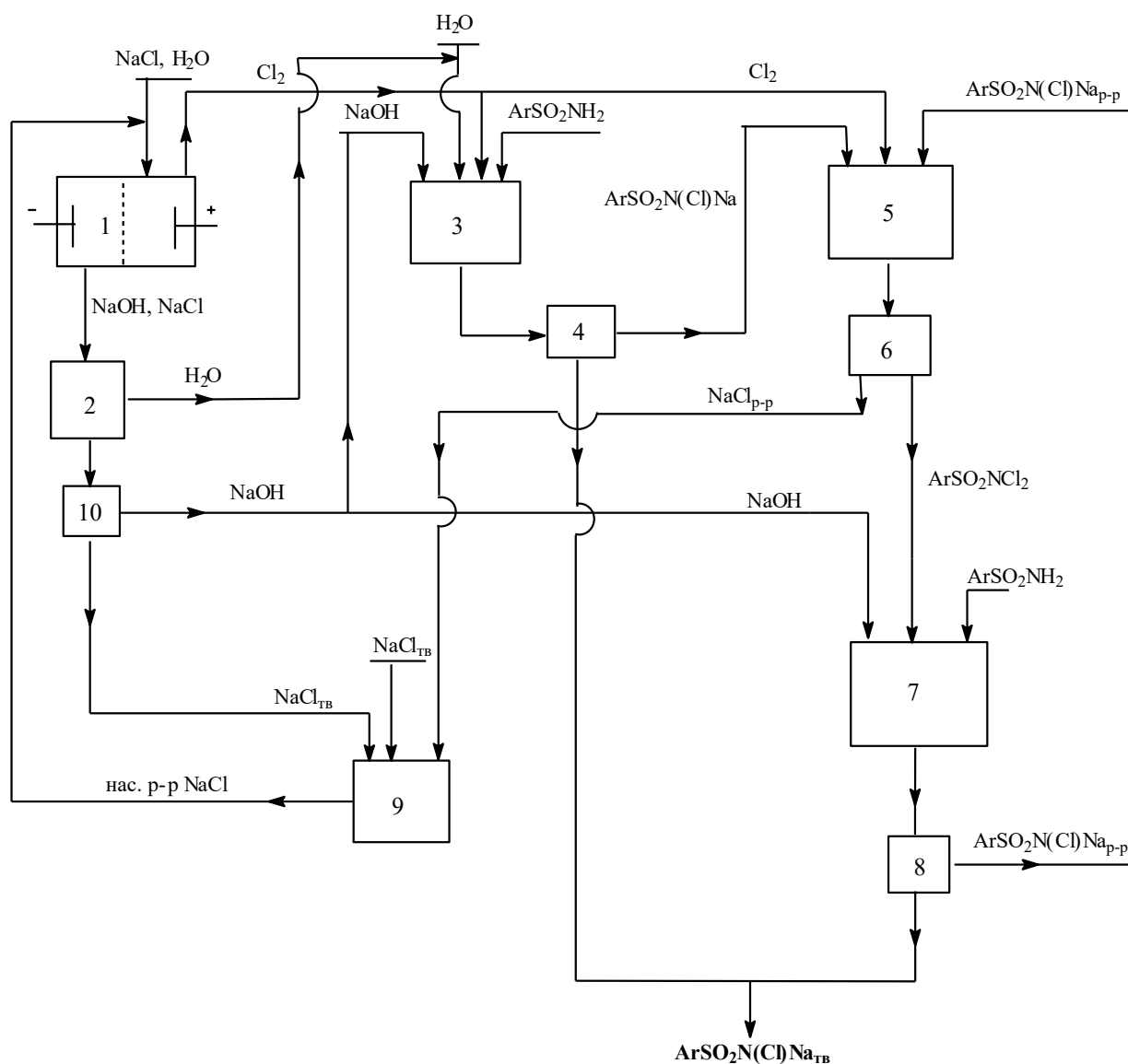


Рис. 2. Схема укрупненной лабораторной установки электросинтеза "хлорамидов". 1 - электролизер; 2 - выпарной аппарат; 3, 7 - реакторы синтеза "хлорамида"; 4, 6, 8, 10 - фильтры; 5 - реактор синтеза «дихлорамида»; 9 - реактор приготовления насыщенного раствора NaCl.

Таблица 4

Электрохимическое получение хлора и щелочи.

№ опыта	Загружено насыщенного раствора NaCl, мл.	Получено				
		NaOH			Cl ₂	
		мл раствора	моли	Выход по току, %	моли	Выход по току, %
1	910	758	0.545	93	0.270	93
2	920	765	0.590	94	0.276	95
3	910	758	0.545	93	0.271	93

4	900	750	0.539	92	0.270	93
5	920	765	0.545	93	0.260	92

Из анализа данных табл. 4 видно, что выхода по току хлора и щелочи достаточно высоки ($> 90\%$) и адекватны существующим в промышленном способе получения этих продуктов. После электролиза в описанных выше условиях католит представлял раствор NaCl, содержащий $\sim 30 \text{ г}\cdot\text{л}^{-1}$ NaOH. Этот раствор подвергали упариванию для получения достаточно концентрированной щелочи. При этом необходимо было минимизировать потери NaOH с выпадающим при упаривании твердым NaCl (за счет смачивания последнего). Лучшие из полученных результатов приведены в табл. 5

Таблица 5

Упаривание раствора щелочи

№ опыта	Загружено щелочного раствора, мл.	Получено после упаривания			
		NaOH		NaCl осадок, г.	H ₂ O, мл.
		раствор, мл.	моли		
1	758	80	0.495	187	430
2	765	81	0.502	189	434
3	758	79	0.489	191	431
4	750	80	0.489	185	425
5	765	81	0.496	190	433

Из сравнения данных табл. 4 и 5 видно, что на стадии упаривания католита (стадия 2, рис. 2) 90% полученного NaOH концентрируется в водной фазе. Однако концентрация щелочи при этом не превышала 20% (в промышленности 40%). Это обусловлено более низким, чем в промышленности, содержанием NaOH в католите после электролиза и связано с фильтрующей способностью выбранной диафрагмы. Более сильное упаривание католита влечет за собой значительные потери NaOH из-за эффекта смачивания.

Одним из важных элементов этой схемы является синтез собственно "хлорамида". Здесь, прежде всего, необходимо оптимизировать концентрацию

исходного арилсульфамида. Из рассмотрения данных приведенных в табл. 6 (ср. опыты 1 и 3, 8 и 11, 12 и 13) следует, что увеличение количества пропускаемого хлора с 0.5 до 0.8 моля на моль арилсульфамида позволяет поднять его конверсию (~ на 20%) без заметного снижения выходов целевых продуктов.

Таблица 6

Зависимость выхода «хлорамидов» от условий хлорирования арилсульфамидов ($T = 70\text{ }^{\circ}\text{C}$, соотношение концентраций $\text{ArSO}_2\text{NH}_2 / \text{NaOH} = 0.5 : 1$).

№ опыта	ArSO_2NH_2	Загружено ArSO_2NH_2 моли	Концентрация ArSO_2NH_2 моль·л ⁻¹	Пропущено Cl_2 , моли	Выход «хлорамидов», %	
					на Cl_2	на загруженный ArSO_2NH_2
1	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NH}_2$	0.200	1.0	0.100	96	47
2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NH}_2$	0.200	1.0	0.140	94	61
3	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NH}_2$	0.200	1.0	0.161	92	74
4	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NH}_2$	0.200	1.0	0.180	78	70
5	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NH}_2$	0.200	1.0	0.200	67	70
6	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NH}_2$	0.300	1.5	0.241	83	66
7	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NH}_2$	0.127	0.625	0.100	93	75
8	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	0.200	1.0	0.161	94	76
9	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	0.300	1.5	0.241	83	67
10	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	0.127	0.625	0.100	94	76
11	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	0.200	1.0	0.100	97	48
12	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	0.200	1.0	0.100	97	48
13	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	0.200	1.0	0.161	96	77
14	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	0.300	1.500	0.241	85	66
15	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	0.127	0.625	0.100	97	77

Попытки дальнейшего увеличения конверсии арилсульфамида за счет увеличения количества пропускаемого хлора привели к значительному снижению выхода целевого продукта (ср. опыты 3 и 4 табл. 6) за счет хлорирования "хлорамида" в «дихлорамида». Установлены оптимальные (для хлорирования) концентрации арилсульфамидов в растворе (0.625–1 моль·л⁻¹), позволяющие получать целевые продукты с выходами 92–96%.

С учетом полученных (см. табл. 6) результатов отработана стадия очистки водного раствора NaCl (получен после выделения целевого продукта, рис. 2 реактор

4), путем перевода содержащихся в этом растворе примесей арилсульфамида и "хлорамида" в «дихлорамид» (см. рис. 2 реактор 5). Результаты представлены в табл. 7.

Таблица 7

Дохлорирование арилсульфамидов и «хлорамидов» до «дихлорамидов». Очистка водного раствора NaCl.

№ опыта	Дихлорамид	Загружено, моли			Получено ArSO ₂ NCl ₂		Выход ArSO ₂ NCl ₂ по веществу, %
		ArSO ₂ N H ₂	ArSO ₂ N(Cl) Na	Cl ₂	г	моли	
1	C ₆ H ₅ SO ₂ NCl ₂	0.0494	0.0320	0.131	15.4	0.0681	84
2	C ₆ H ₅ SO ₂ NCl ₂	0.0500	0.0259	0.126	14.6	0.0645	85
3	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ SO ₂ NCl ₂	0.0498	0.0140	0.114	14.2	0.0591	93
4	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ SO ₂ NCl ₂	0.0480	0.0145	0.110	14.1	0.0587	94
5	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ SO ₂ NCl ₂	0.0450	0.0069	0.097	12.4	0.0483	93
6	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ SO ₂ NCl ₂	0.0480	0.0068	0.103	13.2	0.0515	94

Из анализа данных табл. 7 следует, что найдена возможность почти количественного перевода присутствующих в отработанном растворе "хлорамида" и арилсульфамида в нерастворимые «дихлорамиды» (выход 85–94%). После отфильтровывания «дихлорамидов» (см. рис. 2, реактор 6) получали практически чистые растворы NaCl, которые были использованы на стадии получения хлора и щелочи (рис. 2, реактор 1). В свою очередь отфильтрованные «дихлорамиды» направляли в реактор 7 для получения дополнительных количеств "хлорамидов" под действием стехиометрических количеств арилсульфамида и щелочи (отбирали со стадии упаривания, см. рис. 2, реактор 2). Данные, полученные при отработке этого процесса, представлены в табл. 8.

Данные представленные в табл. 8 свидетельствуют о возможности превращения «дихлорамидов» в "хлорамиды" практически с количественным выходом (93–95%). Причем образующиеся в процессе реакции продукты в основном выделяются в твердом виде (после фильтрации и сушки, см. рис. 2, реактор 8, получается готовый продукт с содержанием "хлорамида" 97–99%). Лишь небольшое количество продукта

(2–5% от образовавшегося "хлорамида") остается в растворе, которое затем извлекают на стадии очистки (см. рис. 2, реактор 5). Таким образом, были найдены оптимальные условия проведения всех стадий разрабатываемого процесса.

Таблица 8

Дополнительный синтез «хлорамидов» по реакции полученных из стоков «дихлорамидов» с арилсульфидами и NaOH (концентрации арилсульфида и арилдихлорамида равны; концентрация NaOH равна двойной концентрации арилдихлорамида; $T = 70\text{--}75\text{ }^{\circ}\text{C}$, время реакции 0.5 ч)

№ опыта	Хлорамид	Загружено ArSO ₂ NCl ₂ моли	Получено ArSO ₂ N(Cl)Na				Выход на дихлор- амид, %
			в осадке			в растворе, моли*)	
			г	моли	чистота, %		
1	C ₆ H ₅ SO ₂ N(Cl)Na	0.084	27.7	0.103	97.1	0.006	93
2	C ₆ H ₅ SO ₂ N(Cl)Na	0.085	28.1	0.105	97.5	0.0061	94
3	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ SO ₂ N(Cl)Na	0.073	29.9	0.106	99.0	0.0014	89
4	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ SO ₂ N(Cl)Na	0.080	32.7	0.116	98.5	0.0015	90
5	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ SO ₂ N(Cl)Na	0.059	23.8	0.089	99.0	0.0016	96
6	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ SO ₂ N(Cl)Na	0.055	22.2	0.083	99.1	0.0015	96

*) Определяли методом иодометрического анализа

Для проверки эффективности многократного рецикла отработанных растворов NaCl по предложенной схеме организации малоотходного процесса (рис. 2), мы осуществили получение "хлорамина Б" по оптимизированным стадиям этой схемы. Результаты представлены в табл. 9а (стадии хлорирования арилсульфамидов и очистки отработанного раствора NaCl) и 9б (дополнительное получение хлорамина Б из соответствующего «дихлорамида»).

Из данных, представленных в табл. 9а и 9б, видно, что трехкратное проведение рецикла по разработанной нами схеме не приводит к существенному уменьшению выхода и качества хлорамина Б. Суммарный выход "хлорамида" (на загруженный арилсульфамид) снизился незначительно (на 4%) при неизменно высоком качестве целевого продукта (содержание "хлорамида" в продукте 97%).

Получение хлорамина Б с рециклом отработанных растворов NaCl

№ опыта	Хлорирование $C_6H_5SO_2NH_2$, получение хлорамина Б					Дохлорирование примесей с получением $C_6H_5SO_2NCl_2$ и очисткой водного NaCl			
	выделено продукта			продукта в растворе, моли	выход на загруженный $C_6H_5SO_2NCl_2$, %	выделено продукта		выход по веществу, %	объём раствора NaCl, мл
	г	моли	чистота, %			г	моли		
1	32.04	0.134	97.0	0.0219	78	11.4	0.0506	91	195
2	29.20	0.122	96.8	0.0259	74	15.4	0.0680	84	195
3	28.55	0.120	97.5	0.0256	73	15.8	0.0700	86	194
4	27.22	0.115	98.0	0.0261	71	15.4	0.0680	84	195

Таблица 9б

Получение хлорамина Б с рециклом отработанных растворов NaCl

Получение хлорамина Б из C ₆ H ₅ SO ₂ NCl ₂ ,						Выход по веществу хлорамина Б на загруженный C ₆ H ₅ SO ₂ NH ₂ за весь цикл, %	Получение NaOH на стадии упарки	
выделено продукта			продукта в растворе, моли	выход по веществу, %	объём раствора, мл		содержание в растворе NaOH, моли	объём раствора, мл
г	моли	чистота, %						
23.03	0.099	97.0	0.0065	97	30	93	0.544	89
27.7	0.120	97.1	0.0061	93	30	90	0.543	88
29.98	0.126	97.3	0.0063	94	31	91	0.545	88
28.80	0.121	97.3	0.0001	94	30	88	0.544	88

Для более полной характеристики разработанного нами процесса рассчитаны затраты сырья и электроэнергии на 1 кг целевого продукта:

Бензолсульфамид.....0.73 кг

NaCl.....0.28 кг

Электроэнергия.....1.31 кВт·час

Затраты сырья по предлагаемому нами методу лишь незначительно выше теоретических затрат (на 8–10%).

Таким образом, нами разработаны основные принципы организации получения целевых продуктов с выходом на 20–30% выше, чем по действующей в

настоящее время технологии. Предложены и экспериментально обоснованы два подхода к организации малоотходного процесса получения «хлорамидов», причем второй подход, опирающийся на существующее производство, вероятно, более предпочтителен с точки зрения его практической реализации.

Экспериментальная часть

1. Малоотходный процесс получения «хлорамидов» на основе электролиза суспензии арилсульфамидов в водном растворе NaCl.

Электрохлорирование осуществляли в бездиафрагменной ячейке в гальваностатическом режиме. Источником тока служил стабилизатор MN 40 V–40 А производства Чехословакии. В электрическую цепь был включен кулонометр конструкции СКБ ИОХ АН СССР. В ходе электролиза реакционную смесь перемешивали при помощи магнитной мешалки. Для отвода тепла выделяющегося при электролизе использовали баню с холодной водой. Продукты электролиза идентифицировали сравнением температуры плавления изучаемых веществ и содержания активного хлора (определяли иодометрически по [3]) с соответствующими литературными данными. Опыты по циркуляции электролита проводили с использованием центробежного насоса конструкции СКБ ИОХ АН СССР снабженного регулятором производительности.

1.1. Электросинтез «хлорамидов» в укрупненном масштабе. *Получение p -MeC₆H₄SO₂N(Cl)Na·3H₂O (ТCl).* Примером типового эксперимента может служить опыт 7 табл. 1. В ячейке готовили суспензию из 171 г (1 моль) p -MeC₆H₄SO₂NH₂ (ТН) и 1 л насыщенного водного раствора NaCl. Электролиз проводили при $T = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и токе 18 А с использованием коаксиально расположенных цилиндрических анода (ОРТА, $S = 30.7\text{ см}^2$) и катода (Ti, $S = 20\text{ см}^2$). После пропускания 2 F (моль ТН)⁻¹ электричества ($Q = 193000\text{ Кл}$) электролиз прекращали и, для высаливания продукта, к реакционной смеси добавляли 58.5 г NaCl (эквивалентно израсходованному за время электролиза),

нагревали при перемешивании до 80 °С и после охлаждения до комнатной температуры отфильтровывали выпавший осадок. Осадок высушивали до постоянного веса ($T = 25\text{ °С}$) и получали 270 г продукта с содержанием 92% **ТСІ** (определено иодометрически). Выход **ТСІ** по веществу составил 96%. После перекристаллизации из воды получено 229 г **ТСІ** с чистотой 99%. Температура плавления готового продукта 181 °С (с разложением) (лит данные [4] – 180 °С (с разложением), содержание активного хлора 25.17% (по теории 25.17%).

*Получение $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**БСІ**).* Примером типового эксперимента может служить опыт 1 табл. 1. В ячейку загружали суспензию из 157 г (1 моль) $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NH}_2$ (**БН**) и 1 л насыщенного раствора NaCl . Электролиз проводили при $T = 10\text{ °С}$. Остальные условия проведения электролиза аналогичны вышеприведенным. По окончании электролиза к реакционной смеси прибавляли 58.5 г (1 моль) NaCl , далее выделение целевого продукта проводили как указано выше. Суммарный выход выделенного **БСІ** по веществу составил 95%. После перекристаллизации из воды получено 216 г **БСІ** с чистотой 99%. Температура плавления готового продукта 170 °С (с разложением) (лит данные [5] – 170 °С (с разложением), содержание активного хлора 26.2% (по теории 26.5%).

*Получение $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2(\text{Cl})\text{Na}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**ХБСІ**).* Примером типового эксперимента может служить опыт 13 табл. 1. В ячейку загружали суспензию из 192 г (1 моль) $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$ (**ХБН**) и 1 л насыщенного раствора NaCl . Электролиз проводили при $T = 20\text{ °С}$, остальные условия проведения электролиза аналогичны вышеприведенным. По окончании электролиза к реакционной смеси прибавляли 58.5 г (1 моль) NaCl , далее выделение целевого продукта проводили как указано выше. Выход выделенного **ХБСІ** по веществу составил 97%. После перекристаллизации из воды получено 221 г **ХБСІ** с чистотой 98%. Температура плавления готового продукта 190 °С (с разложением) (лит данные [4] – 190 °С (с разложением), содержание активного хлора 26.2% (по теории 26.5%).

1.2. Электросинтез «хлорамидов» с рециклом отработанных растворов.

*Получение $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**ТСІ**).* Примером типового эксперимента может служить опыт 8 табл. 1. В ячейке готовили суспензию из 171 г (1 моль) $p\text{-}$

$\text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$ (**ТН**) и 1 л раствора NaCl полученного в опыте 7 табл. 1. Остальные условия проведения эксперимента и выделения целевого продукта аналогичны указанным в разделе 1.1. Выделено 251 г **ТСІ**, содержавшего 92.5% целевого продукта. Выход **ТСІ** по веществу составил 94%. После перекристаллизации из воды получали 214 г **ТСІ** с чистотой 99%. Температура плавления готового продукта 182 °С (с разложением), содержание активного хлора 25.17%.

*Получение $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**БСІ**).* Примером типового эксперимента может служить опыт 2 табл. 1. В ячейку загружали суспензию из 157 г (1 моль) $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NH}_2$ (**БН**) и 1 л раствора NaCl полученного в опыте 1 табл. 1. Остальные условия проведения эксперимента и выделения целевого продукта аналогичны указанным в разделе 1.1. Выделено 253 г **БСІ**, содержавшего 92.3% целевого продукта. Выход **БСІ** по веществу составил 95%. После перекристаллизации из воды получали 215 г **БСІ** с чистотой 99%. Температура плавления готового продукта 185 °С (с разложением), содержание активного хлора 26.2%.

*Получение $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**ХБСІ**).* Примером типового эксперимента может служить опыт 14 табл. 1. В ячейку загружали суспензию из 192 г (1 моль) $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$ (**ХБН**) и 1 л раствора NaCl полученного в опыте 13 табл. 1. Остальные условия проведения эксперимента и выделения целевого продукта аналогичны указанным в разделе 1.1. Выделено 259 г **ХБСІ**, содержавшего 92.3% целевого продукта. Выход **ХБСІ** по веществу составил 98%. После перекристаллизации из воды получали 220 г **ХБСІ** с чистотой 99%. Температура плавления готового продукта 191 °С (с разложением), содержание активного хлора 26.6%.

1.3. Электросинтез «хлораминов» в условиях циркуляции электролита (выделение «хлорамида» из «кипящего слоя»). Процесс отработывали на примере получения хлорамина Т. Установка состояла из ячейки, центробежного насоса с регулятором производительности, расширительной емкости и холодильника. Суспензию из 1 л насыщенного водного раствора NaCl и 171 г (1 моль) арилсульфида **ТН** подвергали электролизу в определенных выше

условиях (раздел 1.1). Обнаружено, что даже при низкой линейной скорости циркуляция электролита ($v < 0.5 \text{ м} \cdot \text{мин}^{-1}$) приводит к уносу из расширительной емкости образующегося в синтезе мелкодисперсного ТСІ. Этот факт не позволил осуществить проведение процесса в непрерывном режиме.

1.4. Электрохимическая очистка водных растворов NaCl после стадии получения «хлорамида». В катодное отделение диафрагменной ячейки помещали 185 мл водного раствора NaCl ($C = 1 \text{ М}$), содержащего 0.014 моля $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$, 0.076 моля NaOH (модельный раствор соответствующий раствору после выделения твердого «хлорамида»). В анодное отделение – 100 мл 1 М NaCl. Катодом служила пластина Ti ($S = 10 \text{ см}^2$), анодом – графитовые стержни. Электролиз проводили током 2 А при $T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$. После пропускания 300 Кл ($\sim 10\%$ от требуемого количества электричества, равного $2 \text{ Ф} \cdot (\text{моль «хлорамида»})^{-1}$) катод покрывался слоем нерастворимого продукта (вероятно $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$) препятствующего дальнейшему пропусканию тока.

2. Малоотходный процесс получения «хлорамидов» по принятой в промышленности технологии на основе очистки и регенерации отработанных растворов.

2.1. Электрохимическое получение хлора и щелочи. Стадия электролиза. В анодное отделение диафрагменного электролизера проточного типа (рис. 1) заливали $\sim 250 \text{ мл}$ насыщенного раствора NaCl, в катодное – 150 мл того же раствора. Электролиз проводили током 6 А, непрерывно добавляя в анолит раствор NaCl ($\sim 180 \text{ мл} \cdot \text{час}^{-1}$) и отводя из катодного отделения образующийся раствор щелочи. В этом режиме в течение 0.5 ч осуществляли вывод электролизера на требуемые параметры по хлору и NaOH. При этом образующийся в анодном пространстве хлор поглощали 40% водным раствором NaOH, а образующийся в катодном пространстве водород сбрасывали в атмосферу. Затем в течение 3.15 ч вели наработку хлора (поступал на проводимые одновременно с электролизом стадии потребления хлора – химическое получение

«хлорамида» и «дихлорамида») и щелочи, раствор которой далее перерабатывали, как описано ниже. За время электролиза получали 0.3 моля хлора и 686 мл щелочного раствора. Выход хлора и щелочи по току ~ 93%.

Стадия упаривания щелочного раствора. Полученный, как описано выше, раствор (686 мл) щелочи помещали в круглодонную колбу и упаривали (на 70%) на роторном испарителе. После этого твердый остаток отфильтровывали. Оставшиеся 88 мл щелочного раствора, содержали (по данным анализа) 21.78 г NaOH и 12.4 г NaCl, а полученные в процессе упаривания 206 г твердого остатка содержали, наряду с NaCl (188 г), NaOH (2.19 г) и воду (15.8 г).

2.2. Химическое хлорирование арилсульфамидов. *Описано на примере получения $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (TCl).* В стакан загружали 34.2 г (0.2 моля) $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$ (ТН), 65 мл полученного после упаривания (см. выше) раствора NaOH (0.4 моля), 134 мл воды, нагревали до 70–75 °С и при интенсивном перемешивании пропускали ток хлора (0.161 моля) из электролизера (см. выше) в течение 1.6 ч. По окончании реакции раствор охлаждали до комнатной температуры. После отфильтровывания осадка и высушивания до постоянного веса получали 39.1 г TCl (содержание целевого продукта 96.8%) и 185 мл раствора, содержавшего 0.014 моля TCl, 0.076 моля NaOH и 0.049 моля ТН. Суммарный выход TCl по хлору 94%, а на загруженный ТН – 76%. Получение $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}\cdot \text{H}_2\text{O}$ (БCl) с суммарным выходом по хлору 92% и на загруженный БН – 74% а также $n\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}\cdot \text{H}_2\text{O}$ (ХБCl) с суммарным выходом по хлору 96% и на загруженный ХБН 78% проводили по аналогичной схеме.

2.3. Регенерация водных растворов NaCl после стадии химического хлорирования арилсульфамидов. **Получение «дихлорамидов».** *Рассмотрено на примере получения $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}_2$.* В стакан помещали 185 мл раствора, содержавшего 0.014 моля TCl, 0.076 моля NaOH и 0.049 моля ТН (см. раздел 2.2), нагревали до $T = 75$ °С и при интенсивном перемешивании пропускали ток хлора (0.0489 моля) в течение 0.47 ч, затем снижали

температуру до 20–25 °С и продолжали пропускать хлор (0.0598 моля) в течение 0.6 ч. После чего реакцию смесь перемешивали 0.5 ч, отфильтровывали выпавший осадок и после сушки при 40–45 °С получали 17.75 г p -MeC₆H₄SO₂NCl₂ (содержит по данным иодометрического анализа 80% целевого продукта и 20% воды), а также 188 мл водного раствора NaCl (повторно использовали на стадии получения хлора и щелочи, см. раздел 2.1). Выход p -MeC₆H₄SO₂NCl₂ составил 93% (по хлору). Для полученных по аналогичной схеме C₆H₅SO₂NCl₂ (плюс 195 мл очищенного раствора NaCl) а также p -ClC₆H₄SO₂NCl₂ (плюс 175 мл очищенного раствора NaCl) ход по хлору составил 85 и 93% соответственно.

2.4. Переработка «дихлорамидов» в целевые «хлорамиды».

Рассмотрено на примере получения p -MeC₆H₄SO₂N(Cl)Na·3H₂O (ТСІ) из p -MeC₆H₄SO₂Cl₂. В стакан помещали 10.32 г (0.06 моля) p -MeC₆H₄SO₂NH₂, 30 мл воды, а также 19.4 мл раствора щелочи, содержащего 4.8 (0.12 моля) NaOH (со стадии упаривания, см. раздел 2.1). Нагревали раствор до 70–75 °С и при интенсивном перемешивании реакционной смеси медленно присыпали 17.75 г (0.06 моля) p -MeC₆H₄SO₂Cl₂. Смесь перемешивали в течение 0.5 ч, охлаждали до 20–25 °С и отфильтровывали выпавший ТСІ. После высушивания осадка до постоянного веса получали 29.9 г ТСІ чистотой 99%. Полученный после фильтрования раствор (V = 30 мл) содержит 0.0014 моля ТСІ и может использоваться на стадии получения p -MeC₆H₄SO₂NCl₂. Суммарный выход ТСІ составил 89%. После переработки по аналогичной схеме дихлорамида C₆H₅SO₂NCl₂ выделили 27.7 г твердого БСІ (содержит 97.1% целевого продукта) и 30 мл раствора содержащего 0.006 моля БСІ. Суммарный выход БСІ составил 93%, а после переработки дихлорамида p -ClC₆H₄SO₂NCl₂ выделили 23.8 г p -ClC₆H₄SO₂N(Cl)Na·H₂O (ХБСІ, содержит 99% целевого продукта) и 36 мл водного раствора, содержащего 0.0016 моля ХБСІ. Суммарный выход ХБСІ составил 96%.

2.5. Использование в рецикле отработанных растворов NaCl после их очистки. Примером типового эксперимента может служить использование отработанных растворов синтеза C₆H₅SO₂N(Na)Cl (БСІ). Для получения 1 л

насыщенного раствора NaCl в стакан помещали 195 мл регенерированного раствора NaCl (см. раздел 2.2), 206 г содержащего NaCl твердого остатка (образуется после упаривания щелочи, см. раздел 2.1), 274 мл раствора NaCl, остающихся в анолите после стадии электролиза (см. раздел 2.1), добавляя дополнительно 418 мл воды и 19 г NaCl. Полученную смесь нейтрализовали (до pH 7) добавлением 4.8 мл конц. HCl при перемешивании. Получали 1000 мл насыщенного раствора NaCl. Далее проводили электролиз как указано выше (см. раздел 2.1). Выхода хлора и щелочи по току составили 93%.

Список литературы

1. Промышленные хлорорганические продукты. Справочник. Под ред. Л.А. Ошина, М.: «Химия», – 1978, С. 362-367, 391-395, 459-461.
2. Лялин Б.В. Препаративный электросинтез натриевых солей *N*-хлорамидов арилсульфокислот / Б.В. Лялин, В.А. Петросян // Электрохимия. – 1995. – Т. 31, № 10. – С. 1146-1150.
3. Кольтгоф. И.М. Объемный анализ. Т.3. Практическая часть. Методы окисления-восстановления. / И.М. Кольтгоф, Р. Белчер // М.:, Гос. науч.-тех. изд-во хим. лит., 1961. – С. 311-315.
4. Heintzelman R.W. Improved Preparation of *S,S*-Dimethyl-*N*-arylsulfonylsulfoximes / R.W. Heintzelman, D.Swern // Synthesis – 1976. – № 11. – P. 731-733.
5. Iyengar A.T. Kinetics and mechanism of oxidation of some hexoses by sodium *N*-chlorobenzenesulphonamide in presence of sodium hydroxide / A.T. Iyengar, M. Pattaswarny, S. Dandinasivara // Carbohydrate Research – 1990. – Vol. 197, № 3. – P. 119-130.