

Система $\text{NaSCN}-(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ в тиоцианировании гетероциклов: синтез новых высокоэффективных фунгицидов широкого спектра действия для защиты растений

Михаил Ю. Шарипов^{1,2,3}, Игорь Б. Крылов^{1,2,4*}, Иван Д. Карпов^{2,3},
Ольга В. Василькова^{2,3}, Анна-Мария В. Алексеенко^{2,3}, Александр О. Терентьев^{1,2,4}

¹ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: krylovigor@yandex.ru

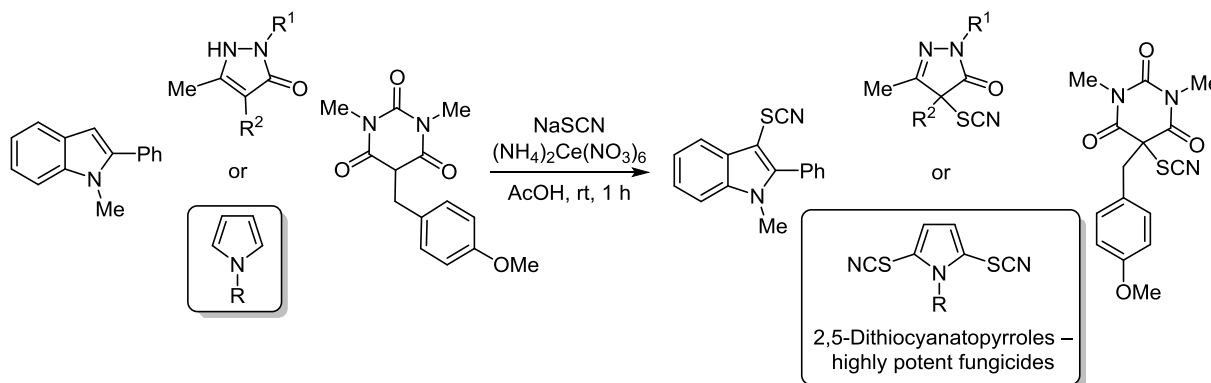
² Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева,
Миусская площадь, 9, Москва 125047, Россия

³ Институт общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова РАН,
Ленинский пр., 31, Москва 119991, Россия

⁴ Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии,
ул. Институт, владение 5, р. п. Большие Вяземы 143050,
Одинцовский район, Московская обл., Россия

Поступило 3.02.2021

Принято 1.04.2021



Предложен метод тиоцианирования пирролов, индолов, пиразолонов и пиримидин-2,4,6-трионов системой $\text{NaSCN}-(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$. Наиболее важным результатом является получение дитиоцианированных пирролов, обладающих высокой фунгицидной активностью по отношению к различным фитопатогенным грибам.

Ключевые слова: пирролы, церия-аммония нитрат, роданирование, тиоцианирование, фунгициды.

С недавнего времени тиоцианаты привлекают все большее внимание химиков в связи с открытием эффективных схем получения и новых возможностей их применения.¹ Помимо широкого спектра использования тиоцианатов в препаративной химии, алифатические и ароматические тиоцианаты хорошо известны как вещества с инсектицидной,² фунгицидной³ и бактерицидной^{3а,с,ф,4} активностью, исследуются в качестве противораковых соединений.⁵ Так, метилтиоцианат является промышленным прекурсором метилизотиоцианата, который, в свою очередь, используется в сельском хозяйстве как фумигант для контроля нематод и как средство для уничтожения фитопатогенных

грибов.^{1а} Широкое применение в качестве фунгицидов нашли метиленибистиоцианат, этилендитиоцианат и различные динитротииоцианатобензолы **1**. (2-Тиоцианатоэтил)додеканат (**2**) (Летан-60) и 2-[(2-бутоксипропилокси)этил]тиоцианат (**3**) (Летан-384) используются как контактные инсектоакарициды. 2-[(Тиоцианатометил)сульфанил]бензотиазол (**4**) (Бусан) продолжительное время применялся в качестве гербицида. (3-Тиоцианатопропил)триэтоксисилан (**5**) используется как упрочняющая добавка в производстве эластомеров⁶ (рис. 1).

В литературе описано достаточно большое количество способов получения монотиоцианированных

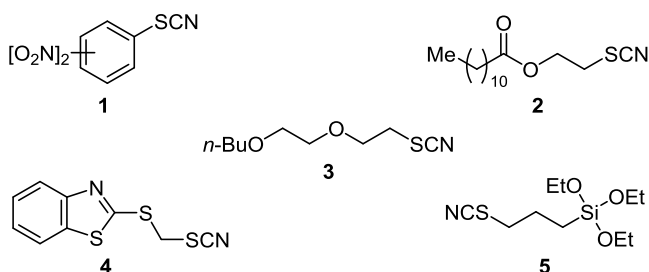


Рисунок 1. Тиоцианаты, применяемые в промышленности и сельском хозяйстве.

пирролов, в основном базирующихся на использовании окислителей в паре с источником тиоцианатной группы MSCN (M = K, NH₄). Гораздо менее разработаны подходы к синтезу α,α'-диродано-пирролов, единичные примеры этих соединений получены путем роданирования пирролов под действием KSCN^{3b,7} или Pb(SCN)₂⁸ в комбинации с Br₂. Образование α,α'-диродано-пиррола в качестве минорного продукта наблюдалось при моно-роданировании пиррола под действием роданирующей систем NH₄SCN–Оксон,⁹ KSCN – оксид графена (кат.) – H₂O₂,¹⁰ NH₄SCN–DEAD,¹¹ NH₄SCN–Fe₃O₄–H₂O₂,¹² NH₄SCN–2,2'-азобензотиазол,¹³ NH₄SCN–KHSO₄–NH₄VO₃¹⁴ и NH₄SCN–I₂¹⁵ (выход α,α'-диродано-пиррола, как правило, не превышал 15%). Аналогичные результаты получены при роданировании *N*-метилпиррола.¹⁵ *N*-Метил-α,α'-диродано-пиррол получен электрохимическим роданированием *N*-метилпиррола под действием NH₄SCN при контролируемом потенциале с выходом 52%.^{3f} Без контроля потенциала выход составляет всего 15%, что существенно ограничивает препаративные возможности электрохимического роданирования пирролов.¹⁶ Дироданирование пиррола также было осуществлено с использованием системы NH₄SCN–DDQ с выходом продукта 32–41%.¹⁷ В базе данных SciFinder найдено всего три источника, содержащих сведения о *N*-замещенных диродано-пирролах помимо *N*-метилпиррола.^{3a,c,7} Системы на основе персульфата аммония NH₄SCN–(NH₄)₂S₂O₈–FeCl₃^{3a} и KSCN–(NH₄)₂S₂O₈–CuSO₄^{3c} позволяют получать дироданиды из *N*-метилпиррола и *N*-фенилпиррола с выходами 44–48 и 71–82% соответственно. Таким образом, α,α'-диродано-пирролы являются малоизученными соединениями и существует крайне ограниченное количество подходов к их синтезу. Недостатками существующих методов являются их неуниверсальность,^{3a,c} трудная масштабируемость^{3f} или применение опасных и неудобных в работе реагентов, таких как Br₂.^{3b,7,8} Тем не менее α,α'-диродано-пирролы представляют большой интерес как соединения с фунгицидной и бактерицидной активностью.^{3a-c,7}

В настоящей работе предложена удобная система NaSCN–(NH₄)₂Ce(NO₃)₆ (CAN) для синтеза широкого ряда α,α'-диродано-пирролов, а также впервые проведены систематические испытания их фунгицидной активности по отношению к широкому кругу фитопатогенных грибков, позволяющие судить о перспективности данного класса соединений в качестве компонентов средств защиты растений. Проявляемая ими активность в стандартизованных условиях сопоставима или превосходит активность современных

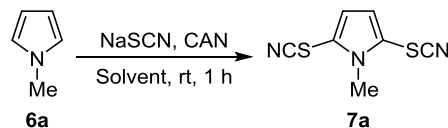
фунгицидных действующих веществ – триадимефона и крезоксим-метила.

Ранее система [–]SCN–CAN уже применялась для тиоцианирования ароматических и гетероароматических соединений,¹⁸ стиролов,¹⁹ кетонов,²⁰ β-дикарбонильных соединений²¹ и циклопропанолов.²² CAN использовался также в качестве катализатора для получения вицинальных роданоспиртов из эпоксидов.²³ В работе Найр с сотр. при тиоцианировании пирролов с помощью системы [–]SCN–CAN основным продуктом являлся моно-тиоцианат, выход дитиоцианата не превышал 6%.¹⁸ В настоящей работе путем изменения методики синтеза и соотношения реагентов удалось расширить область применения роданирующей системы [–]SCN–CAN для эффективного синтеза труднодоступных диродано-пирролов. Дополнительно с использованием данной системы осуществлено роданирование других *N*-гетероциклических соединений, таких как пиразолон, производные индола и пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-триона. Следует отметить, что синтезированные роданиды пиразолонов и пиримидин-2,4,6-триона представляют собой ранее неизвестные гетероциклические тиоцианаты.

Оптимизация условий синтеза была проведена на примере реакции тиоцианирования *N*-метилпиррола (**6a**). Было изучено влияние растворителя, порядка смешения реагентов и их соотношения на выход продукта **7a** (табл. 1).

В начальном эксперименте на смесь пиррола **6a** и NaSCN в AcOH воздействовали CAN (соотношение реагентов **6a**:NaSCN:CAN = 1:3:3). В результате целевой продукт **7a** был получен с умеренным выходом 46% (табл. 1, опыт 1). В опыте 2 было исследовано

Таблица 1. Оптимизация условий синтеза 1-метил-2,5-дитиоцианато-1*H*-пиррола (**7a**)*



Опыт	Мольное соотношение 6a :NaSCN:CAN	Растворитель	Выход продукта 7a , %
1	1:3:3	AcOH	46
2**	1:3:3	AcOH	Следы
3	1:5:6	AcOH	55
4	1:6:5	AcOH	53
5	1:6:6	AcOH	67
6	1:6:7	AcOH	48
7	1:7:6	AcOH	56
8	1:6:6	EtOAc	58
9	1:6:6	Me ₂ CO	66
10	1:6:6	EtOH	47
11	1:6:6	MeOH	51

* Общая методика: к перемешиваемой при комнатной температуре смеси 0.162 г (2 ммоль) *N*-метилпиррола (**6a**), 0.487–1.135 г (6–14 ммоль) NaSCN и 15 мл растворителя добавляют 3.289–7.675 г (6–14 ммоль) CAN, перемешивание продолжают в течение 1 ч.

** К смеси 3.289 г (6 ммоль) CAN и 15 мл AcOH добавляют 0.487 г (6 ммоль) NaSCN, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем вносят 0.162 г (2 ммоль) *N*-метилпиррола (**6a**), перемешивание продолжают в течение 24 ч.

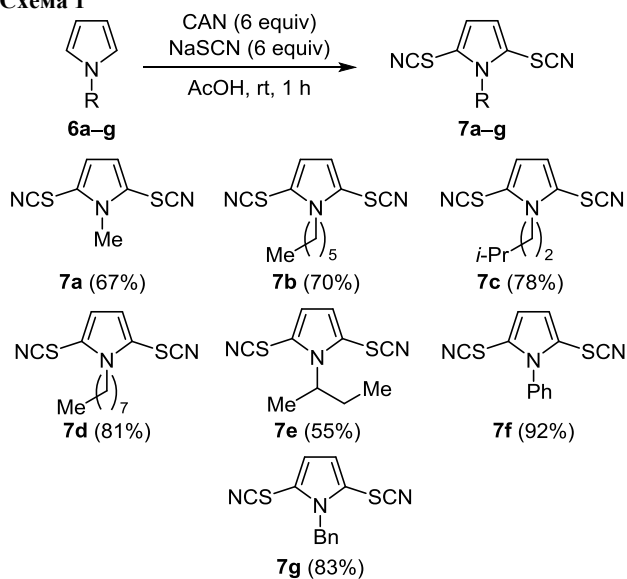
влияние изменения порядка смешения реагентов: вначале CAN взаимодействовал с NaSCN в AcOH, затем добавляли *N*-метилпиррол (**6a**). Если предположить, что CAN служит для образования из NaSCN относительно стабильного в растворе роданирующего агента, такое изменение порядка смешения реагентов не должно было привести к существенному изменению выхода, как, например, при роданировании β -кетоэфиров и β -дикетонных системой NaSCN–CAN.²¹ Однако в действительности в результате такого изменения методики выход соединения **7a** снизился до следовых количеств, что говорит о низкой стабильности активного роданирующего агента в данной системе. Возможным роданирующим агентом является тиоцианоген (SCN)₂,²⁴ образующийся при одноэлектронном окислении роданид-иона.^{24c,25} (SCN)₂ достаточно стабилен в виде раствора в AcOH (может храниться в течение нескольких дней),^{24d,e} однако, вероятно, его реакционная способность существенно возрастает в присутствии CAN, что и позволило осуществить синтез дитиоцианато-пиррола **7a**. В этом случае обнаруженная реакция представляет собой электрофильное ароматическое замещение, а CAN выступает в роли одноэлектронного окислителя роданид-иона и кислоты,²⁶ активирующей (SCN)₂ для электрофильной атаки пиррола **6a**. Применение кислот Льюиса и Бренстеда в электрофильном тиоцианировании достаточно распространено.²⁷ Возможность протекания исследуемой реакции через образование (SCN)₂ подтверждается недавней работой, в которой было осуществлено тиоцианирование структурно родственных субстратам из настоящей работы энаминов под действием (SCN)₂, генерируемого *in situ*.²⁸ Тем не менее точная структура электрофильного роданирующего агента, образующегося в системе SCN–CAN, не может быть установлена из имеющихся данных. Кроме того, помимо электрофильного роданирования известны также механизмы радикального роданирования гетероциклических соединений, которые также нельзя полностью исключить.^{3f,25,27a,b}

Далее было варьировано соотношение реагентов. Увеличение количеств NaSCN и CAN до соотношения **6a**:NaSCN:CAN = 1:6:6 позволило достичь наибольшего выхода продукта **7a** – 67% (табл. 1, опыт 5). Дальнейшее увеличение избытка NaSCN или CAN приводило к меньшим выходам (48–56%, опыты 6–7). В опытах 8–11 в качестве растворителей для проведения роданирования были испытаны EtOAc, Me₂CO, EtOH и MeOH. Наибольший выход (66%) целевого дитиоцианата **7a** наблюдался при использовании Me₂CO (опыт 9), однако он не превосходил выход, полученный с использованием AcOH (опыт 5).

С использованием оптимизированных условий реакции (опыт 5) был синтезирован ряд дитиоцианатов *N*-алкил- и *N*-арил-1*H*-пирролов. С высокими выходами (70–92%) получены дитиоцианато-пирролы **7b–d,f,g** с первичным алкильным, фенильным или бензильным заместителем при атоме азота. С умеренным выходом (55%) получен пиррол **7e** из *N*-(втор-бутил)-1*H*-пиррола **6e** (схема 1).

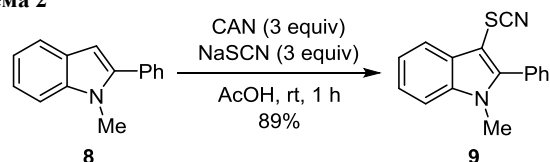
С использованием уменьшенных вдвое количеств NaSCN и CAN было осуществлено моноцианиро-

Схема 1



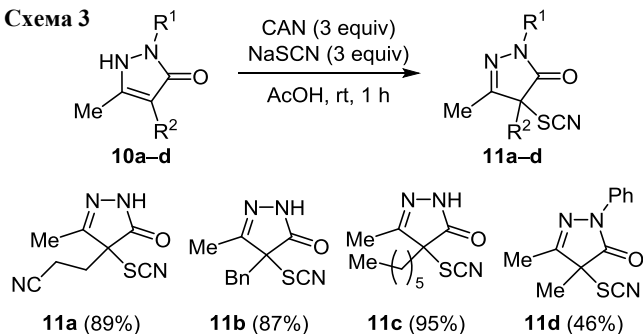
вание замещенного индола **8** по положению 3, продукт **9** выделен с высоким выходом – 89% (схема 2). Похожие результаты были получены ранее при роданировании других замещенных индолов.¹⁸ Стоит отметить, что соединения **9** и его структурные аналоги проявляют высокую и селективную цитотоксическую активность по отношению к раковым клеткам.⁵

Схема 2



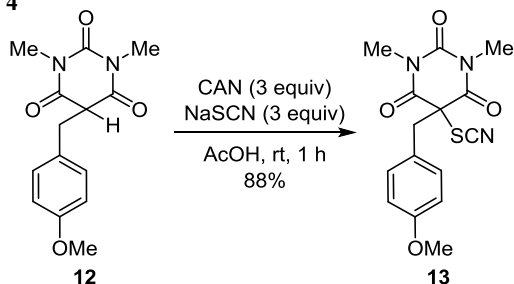
На следующем этапе предложенная в настоящей работе система NaSCN–CAN была применена для синтеза новых классов гетероциклических роданидов – родано-пиразолонов и роданида замещенного пиримидин-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-триона. Моноцианирование пиразолонов **10a–d** проводили с использованием мольного соотношения реагентов **10**:NaSCN:CAN = 1:3:3. Роданиды **11a–c** из незамещенных по атому азота пиразолонов **10a–c** получены с высокими выходами (87–95%). Продукт **11d** из *N*-фенилзамещенного пиразолона **10d** получен с умеренным выходом (46%, схема 3), что может быть связано с высокой склонностью исходного пиразолона к окислению.²⁹

Схема 3



По аналогичной методике из пиримидин-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-триона **12** был получен тиоцианат **13** с высоким выходом (схема 4). Следует отметить, что фенильный цикл с электронодонорной метоксигруппой остался незатронутым.

Схема 4



Строение полученных продуктов подтверждено методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C и данными масс-спектрометрии высокого разрешения. Общей чертой в спектральных характеристиках всех синтезированных тиоцианатов является наличие в спектре ЯМР ^{13}C сигнала в интервале 107.1–110.4 м. д., соответствующего атому углерода тиоцианатной группы.^{24a}

В настоящей работе было проведено исследование фунгицидной активности *in vitro* ряда синтезированных гетероциклических тиоцианатов по отношению к широкому ряду фитопатогенных грибов, представляющих серьезную угрозу для растениеводства. В качестве тестовых микроорганизмов выбраны 14 типичных фитопатогенных организмов, способных к быстрому размножению и выработке резистентности, наносящие существенный ущерб сельскому хозяйству: *Venturia inaequalis* – возбудитель парши яблони (класс сумчатые грибы); *Rhizoctonia solani* – возбудитель ризоктониоза, корневой гнили многих сельскохозяйственных культур (класс несовершенные грибы); *Fusarium oxysporum* и *Fusarium moniliforme* – возбудители фузариозов, заболе-

вания зерновых культур (класс несовершенные грибы); *Bipolaris sorokiniana* – возбудитель корневых гнилей зерновых культур (класс несовершенные грибы); *Sclerotinia sclerotiorum* – возбудитель белых гнилей подсолнечника и многих овощных культур (класс несовершенные грибы); *Fusarium graminearum* – возбудитель фузариоза колоса пшеницы, ячменя (класс аскомицеты); *Fusarium heterosporum* – возбудитель коневой гнили, трахеомикозного увядания сои (класс дейтеромицеты); *Fusarium culmorum* – возбудитель корневой гнили ячменя (класс аскомицеты); *Fusarium gibbosum* – возбудитель коневой гнили, трахеомикозного увядания гороха (класс дейтеромицеты); *Fusarium nivale* (*Microdochium nivale*) – возбудитель снежной плесени зерновых культур (класс гифомицеты); *Fusarium sporotrichiella* – возбудитель фузариоза колоса пшеницы (класс сордариомицеты); *Alternaria alternata* – возбудитель черни колоса пшеницы (класс аскомицеты); *Phoma eupyrena* – возбудитель темно-бурой пятнистости пшеницы, ячменя (класс аскомицеты) (табл. 2).

Исследованиями фунгицидной активности проведены с использованием картофельно-декстрозного агара в качестве питательной среды для патогена.^{30,29b,31} Для испытаний выбрана стандартная концентрация (30 мг/л), позволяющая оценить фунгицидную активность соединений в сравнении с триадимефоном и крезоксим-метилом. Выбранные препараты сравнения являются действующими веществами современных коммерческих фунгицидных препаратов.

Полученные данные позволяют заключить, что практически все дитиоцианаты пирролов **7a–g** проявляют высокую фунгицидную активность, сопоставимую с активностью или превосходящую таковую препаратов сравнения. Роданиды пиразолонов **11b,d** проявили лишь умеренную фунгицидную активность (табл. 2).

Настолько высокая фунгицидная активность дитиоцианатов пирролов делает их перспективными веществами для практического применения в защите расте-

Таблица 2. Фунгицидная активность соединений **7a–g** и **11b,d*** (подавление развития мицелия, %)

Фитопатогенные грибы	Соединение											
	7a	7b	7c	7d	7e	7f	7g	11b	11d	NaSCN	Триадимефон**	Крезоксим-метил***
<i>Venturia inaequalis</i>	100	100	100	69	100	59	100	8	37	13	47	96
<i>Rhizoctonia solani</i>	100	100	100	87	100	74	97	55	71	12	53	87
<i>Fusarium oxysporum</i>	100	92	65	46	94	33	60	15	21	5	80	65
<i>Fusarium moniliforme</i>	100	100	87	58	100	39	99	24	54	7	67	72
<i>Bipolaris sorokiniana</i>	100	100	77	71	100	60	75	44	71	7	70	56
<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	100	97	99	50	87	20	47	18	29	5	56	41
<i>Fusarium graminearum</i>	100	100	81	74	100	48	99	20	40	6	51	59
<i>Fusarium heterosporum</i>	100	100	100	67	100	47	93	19	28	3	79	76
<i>Fusarium culmorum</i>	100	96	83	62	100	55	90	14	55	23	77	43
<i>Fusarium gibbosum</i>	100	82	70	61	100	43	88	15	49	18	34	66
<i>Fusarium nivale</i> (<i>Microdochium nivale</i>)	100	94	73	55	100	45	67	18	35	2	54	68
<i>Fusarium sporotrichiella</i>	99	100	100	74	100	58	93	12	37	1	80	56
<i>Alternaria alternata</i>	100	100	100	48	100	31	80	11	71	2	39	65
<i>Phoma eupyrena</i>	100	100	100	59	100	71	100	36	45	14	26	100

* Концентрация испытуемых соединений в питательной среде 30 мг/л.

** 3,3-Диметил-1-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-(4-хлорфенокси)бутан-2-он.

*** Метил-(*E*)-{2-[(2-метилфенокси)метил]фенил}-2-(метоксимино)ацетат.

ний. Следует отметить, что разработанный метод удобен для получения разнообразных по структуре тиоцианатов для биологических испытаний, однако востребована и разработка более удобных для масштабирования методов, не использующих избыточные количества окислителей на основе переходных металлов. Для наработки мультиграммовых количеств дитиоцианатов пирролов по предложенному методу может быть рекомендована регенерация CAN путем реокисления Ce(III) в Ce(IV). Например, это может быть осуществлено анодным окислением его восстановленной формы, которое предложено при его технологическом применении в качестве травителя.³²

Таким образом, разработан метод тиоцианирования *N*-замещенных пирролов, индолов и пиримидин-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-трионов, а также *N*-незамещенных и *N*-замещенных пиразолонов системой NaSCN–CAN. Проведены фунгицидные испытания ряда синтезированных тиоцианатов на 14 фитопатогенных грибах. Наиболее выраженная активность обнаружена у *N*-метил-, *N*-гексил-, *N*-изопентил-, *N*-(втор-бутил)- и *N*-бензил-2,5-дитиоцианатопирролов, которые превосходят по фунгитоксичности коммерческие препараты триадимефон и крезоксим-метил.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (300 и 75 МГц соответственно) зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II в CDCl₃ (соединения **7a–g**, **9**, **11b,c,d** и **13**) или DMSO-*d*₆ (соединение **11a**), внутренние стандарты – сигналы растворителей (CDCl₃: 7.26 м. д. для ядер ¹H, 77.2 м. д. для ядер ¹³C; DMSO-*d*₆: 2.50 м. д. для ядер ¹H, 39.5 м. д. для ядер ¹³C). Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker maXis методом электрораспылительной ионизации³³ в режиме регистрации положительных ионов (напряжение на капилляре 4500 В). Диапазон сканирования *m/z* 50–3000, калибровка – внешняя (Fluka Electrospray Calibrant Solution). Использован шприцевой ввод растворов соединений в MeCN, скорость потока 3 мкл/мин. Газ-распылитель N₂ (0.4 бар), осушающий газ N₂ (4.0 л/мин), температура интерфейса 180°C. Все зарегистрированные спектры обработаны при помощи программного обеспечения Bruker Compass DataAnalysis 4.0.

EtOAc, Me₂CO, петролейный эфир и CH₂Cl₂ очищены перегонкой. Ледяная AcOH, EtOH, MeOH, 1-метил-2-фенилиндол (**8**) (99%, Sigma), CAN (99%, Acros) и NaSCN (99%, Acros) использованы без дополнительной очистки. *N*-Замещенные пирролы получены путем алкилирования пиррола (соединения **6a–d**)³⁴ или конденсацией 2,5-диметокситетрагидрофурана с соответствующими первичными аминами (соединения **6e–g**).³⁵ Пиразолонны **10a–d** получены путем конденсации соответствующих β-кетозэфиров с N₂H₄·H₂O или PhNHNH₂ по описанным ранее методикам.^{29a} Соединение **12** получено по реакции 1,3-диметилпиримидин-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-триона с 4-метоксибензальдегидом с последующим восстановлением продукта конденсации системой Zn–AcOH.³⁶

При роданировании пирролов системой NaSCN–CAN возможно выделение оксидов азота из реак-

ционной смеси, поэтому синтез необходимо проводить в вытяжном шкафу. Комнатная температура 20–26°C.

Оптимизация условий синтеза 1-метил-2,5-дитиоцианато-1*H*-пиррола (7a). В колбу объемом 100 мл загружают 0.162 г (2 ммоль) *N*-метилпиррола (**6a**) и 15 мл растворителя, при перемешивании добавляют 0.487–1.135 г (6–14 ммоль) NaSCN. Через 10 мин после полного растворения NaSCN малыми порциями (около 10 порций) вносят 3.289–7.675 г (6–14 ммоль) CAN в течение 1–2 мин. Перемешивание при комнатной температуре продолжают в течение 1 ч (табл. 1, опыты 1, 3–11).

В опыте 2 используют те же количества реагентов, что и в опыте 1, но изменяют порядок смешения реагентов. Сначала в колбу загружают 15 мл AcOH, 3.289 г (6 ммоль) CAN и 0.487 г (6 ммоль) NaSCN, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем вносят 0.162 г (2 ммоль) *N*-метилпиррола (**6a**) и перемешивание продолжают при комнатной температуре в течение 24 ч.

По завершении реакции реакционную смесь упаривают на роторном испарителе при пониженном давлении, обеспечиваемым водоструйным насосом. Полученную смесь разбавляют 20 мл CH₂Cl₂, 20 мл H₂O и 20 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃, взбалтывают, органический слой отделяют. Водный слой дополнительно экстрагируют CH₂Cl₂ (2 × 20 мл), все органические фракции объединяют и осушают безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривают на роторном испарителе в вакууме водоструйного насоса. 1-Метил-2,5-дитиоцианато-1*H*-пиррол (**7a**)^{3a} выделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент AcOEt – петролейный эфир, 5:95). Выход 179–262 мг (46–67%), желтоватые кристаллы, т. пл. 117–119°C, *R*_f 0.7 (элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:2). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.95 (3H, с, NCH₃); 6.72 (2H, с, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 32.8; 108.5; 113.8; 120.8. Найдено, *m/z*: 217.9821 [M+Na]⁺. C₇H₅N₃NaS₂. Вычислено, *m/z*: 217.9817.

Получение 2,5-дитиоцианато-1*H*-пирролов 7a–g (общая методика). В колбу объемом 100 мл загружают 2 ммоль *N*-замещенного пиррола **6a–g** и 15 мл AcOH, при перемешивании добавляют 0.973 г (12 ммоль) NaSCN. После полного растворения NaSCN (около 10 мин) малыми порциями вносят 6.578 г (12 ммоль) CAN. Перемешивание при комнатной температуре продолжают в течение 1 ч. Выделение продуктов **7a–g** проводят аналогично выделению соединения **7a**.

1-Метил-2,5-дитиоцианато-1*H*-пиррол (7a). Выход 262 мг (67%).

1-Гексил-2,5-дитиоцианато-1*H*-пиррол (7b). Выход 372 мг (70%), желтоватое масло, *R*_f 0.3 (элюент EtOAc – петролейный эфир, 5:95). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.91 (3H, т, *J* = 6.9, CH₃); 1.27–1.54 (6H, м, 3CH₂); 1.81–1.91 (2H, м, CH₂); 4.29–4.34 (2H, м, NCH₂); 6.74 (2H, с, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.0; 22.6; 26.5; 31.2; 31.3; 46.8; 108.9; 113.3; 121.5. Найдено, *m/z*: 288.0589 [M+Na]⁺. C₁₂H₁₅N₃NaS₂. Вычислено, *m/z*: 288.0600.

1-Изопентил-2,5-дитиоцианато-1*H*-пиррол (7c). Выход 392 мг (78%), желтоватое масло, *R*_f 0.2 (элюент EtOAc –

петролейный эфир, 5:95). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.06 (6H, д, $J = 6.9$, 2CH_3); 1.68–1.89 (3H, м, CH, CH_2); 4.25–4.42 (2H, м, NCH_2); 6.74 (2H, с, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.4; 26.5; 40.0; 45.4; 108.8; 113.2; 121.5. Найдено, m/z : 274.0437 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{NaS}_2$. Вычислено, m/z : 274.0443.

1-Октил-2,5-дитиоцианато-1H-пиррол (7d). Выход 475 мг (81%), желтоватое масло, R_f 0.6 (элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.79–0.99 (3H, м, CH_3); 1.20–1.52 (10H, м, 5CH_2); 1.77–1.98 (2H, м, CH_2); 4.24–4.42 (2H, м, NCH_2); 6.74 (2H, с, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.2; 22.7; 26.8; 29.1; 29.2; 31.3; 31.8; 46.8; 108.9; 113.3; 121.5. Найдено, m/z : 316.0901 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaS}_2$. Вычислено, m/z : 316.0913.

1-(втор-Бутил)-2,5-дитиоцианато-1H-пиррол (7e). Выход 261 мг (55%), желтоватые кристаллы, т. пл. 93–95°C, R_f 0.6 (элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.88 (3H, т, $J = 7.4$, CH_2CH_3); 1.73 (3H, д, $J = 7.1$, CHCH_3); 1.95–2.15 (1H, м) и 2.15–2.37 (1H, м, CH_2); 4.79–4.98 (1H, м, CH); 6.75 (2H, с, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.4; 21.1; 29.7; 57.6; 109.1; 122.5. Найдено, m/z : 260.0293 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{NaS}_2$. Вычислено, m/z : 260.0287.

2,5-Дитиоцианато-1-фенил-1H-пиррол (7f).^{3a} Выход 473 мг (92%), белые кристаллы, т. пл. 158–160°C, R_f 0.4 (элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.89 (2H, с, H Ar); 7.29–7.50 (2H, м, H Ph); 7.50–7.76 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 109.0; 115.8; 121.4; 129.0; 129.9; 130.6; 135.3. Найдено, m/z : 279.9976 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_3\text{NaS}_2$. Вычислено, m/z : 279.9974.

1-Бензил-2,5-дитиоцианато-1H-пиррол (7g).^{3b} Выход 450 мг (83%), желтоватые кристаллы, т. пл. 93–96°C, R_f 0.5 (элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.60 (2H, с, CH_2); 6.85 (2H, с, H Ar); 6.95–7.07 (2H, м, H Ph); 7.31–7.45 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 49.6; 108.4; 114.3; 121.9; 126.2; 128.5; 129.3; 135.4. Найдено, m/z : 294.0127 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{NaS}_2$. Вычислено, m/z : 294.0130.

Получение роданидов 9, 11a–d и 13 (общая методика). В колбу объемом 100 мл загружают 1.5 ммоль субстрата **8**, **10a–d** или **12** и 15 мл AcOH, при перемешивании добавляют 0.365 г (4.5 ммоль) NaSCN. После полного растворения NaSCN (около 10 мин), малыми порциями вносят (около 10 порций) 2.467 г (4.5 ммоль) SAN в течение 1–2 мин. Перемешивание продолжают при комнатной температуре в течение 1 ч. Выделение продуктов проводят аналогично выделению соединения **7a**.

1-Метил-3-тиоцианато-2-фенил-1H-индол (9).^{5,16,37} Выход 353 мг (89%), белые кристаллы, т. пл. 83–84°C, R_f 0.6 (элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.71 (3H, с, CH_3); 7.31–7.70 (8H, м, H Ar); 7.83–7.91 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 31.9; 89.7; 110.4; 112.3; 119.1; 122.1; 123.7; 128.6; 128.9; 129.3; 129.7; 130.8; 137.3; 146.6.

3-(3-Метил-5-оксо-4-тиоцианато-4,5-дигидро-1H-пирразол-4-ил)пропионитрил (11a). Выход 278 мг (89%), бесцветное масло, R_f 0.4 (элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.12 (3H, с, CH_3); 2.16–2.29 (1H, м) и 2.33–2.58 (3H, м, 2CH_2); 11.87

(1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.1; 13.4; 26.3; 56.7; 108.1; 118.4; 155.4; 172.1. Найдено, m/z : 231.0318 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{NaOS}$. Вычислено, m/z : 231.0311.

4-Бензил-5-метил-4-тиоцианато-2,4-дигидро-3H-пирразол-3-он (11b). Выход 320 мг (87%), бесцветное масло, R_f 0.5 (элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.24 (3H, с, CH_3); 3.17 (1H, д, $J = 13.4$) и 3.43 (1H, д, $J = 13.4$, CH_2); 7.07–7.22 (2H, м, H Ph); 7.22–7.38 (3H, м, H Ph); 8.88 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.5; 38.5; 58.6; 107.1; 128.6; 129.1; 129.4; 132.1; 156.5; 172.6. Найдено, m/z : 246.0699 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, m/z : 246.0696.

4-Гексил-5-метил-4-тиоцианато-2,4-дигидро-3H-пирразол-3-он (11c). Выход 341 мг (95%), бесцветное масло, R_f 0.5 (элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.74–0.95 (3H, м, CH_3); 1.03–1.42 (8H, м, 4CH_2); 1.75–1.92 (1H, м) и 1.94–2.10 (1H, м, CH_2); 2.15 (3H, с, NCH_3); 9.32 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.7; 14.0; 22.4; 24.6; 28.9; 31.2; 32.4; 58.1; 107.2; 157.2; 173.1. Найдено, m/z : 240.1166 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, m/z : 240.1165.

4,5-Диметил-4-тиоцианато-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пирразол-3-он (11d). Выход 169 мг (46%), желтоватые кристаллы, т. пл. 97–99°C, R_f 0.4 (элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.76 (3H, с, CH_3); 2.35 (3H, с, NCH_3); 7.25–7.33 (1H, м, H Ph); 7.43–7.53 (2H, м, H Ph); 7.88–7.98 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.4; 18.7; 56.8; 107.2; 119.3; 126.1; 129.1; 137.1; 157.6; 169.4. Найдено, m/z : 268.0506 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{NaOS}$. Вычислено, m/z : 268.0515.

5-(4-Метоксибензил)-1,3-диметил-5-тиоцианато-пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (13). Выход 440 мг (88%), бесцветное масло, R_f 0.3 (элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.22 (6H, с, 2NCH_3); 3.57 (2H, с, CH_2); 3.76 (3H, с, OCH_3); 6.76 (2H, д, $J = 8.5$, H Ar); 6.98 (2H, д, $J = 8.5$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.4; 42.8; 55.3; 59.6; 107.8; 114.5; 124.0; 131.0; 149.0; 160.0; 165.6. Найдено, m/z : 372.0420 $[\text{M}+\text{K}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{KN}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 372.0415.

Исследование фунгицидной активности соединений 7a–g и 11b,d проведено *in vitro* по отношению к 14 видам фитопатогенных грибов (*Sclerotinia sclerotiorum*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium moniliforme*, *Bipolaris sorokiniana*, *Venturia inaequalis*, *Rhizoctonia solani*, *Fusarium graminearum*, *Fusarium heterosporum*, *Fusarium culmorum*, *Fusarium gibbosum*, *Fusarium nivale*, *Fusarium sporotrichiella*, *Alternaria alternata*, *Phoma eupyrena*) методом измерения подавления роста мицелия в картофельно-декстрозном агаре в качестве питательной среды (400 г картофеля, 40 г декстрозы, 20 г агара, 2 л H_2O).^{30,29b,31} Тестируемые соединения растворяют в Me_2CO с получением $3.0 \cdot 10^3$ мг/л растворов, которые вливают в стерильную расплавленную питательную среду при температуре не более 60°C. Итоговая концентрация соединения в питательной среде составляет 30 мг/л. После этого питательную среду разливают по чашкам Петри, в которые после охлаждения помещают одинаковые кусочки из зоны роста мицелия перечисленных грибов. После выдерживания чашек Петри в течение 3 сут при 25°C в темноте измеряют диаметр колоний. Долю подавления роста

мицелия рассчитывают как $((B-A)/B) \times 100\%$, где А – диаметр мицелия (мм) в чашке с испытуемым соединением, В – диаметр мицелия (мм) в контрольной чашке с добавлением Me_2CO без соединения. Каждый эксперимент проводят трижды с усреднением результата. Коммерческие фунгицидные действующие вещества триадимефон и крезоксим-метил используют в качестве препаратов сравнения.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР 1H и ^{13}C соединений **7a–g**, **9**, **11a–d** и **13**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант 19-73-20190).

Список литературы

- (a) Romanowski, F.; Klenk, H. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000, vol. 36, p. 609. (b) Castanheiro, T.; Suffert, J.; Donnard, M.; Gulea, M. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 494. (c) Nikoofar, K. *Chem. Sci. Trans.* **2013**, *2*, 691.
- (a) Grove, J. F.; Bovington, H. H. *S. Ann. Appl. Biol.* **1947**, *34*, 113. (b) Murphy, D. F.; Peet, C. H. *Ind. Eng. Chem.* **1933**, *25*, 638.
- (a) Kokorekin, V. A.; Terent'ev, A. O.; Ramenskaya, G. V.; Grammatikova, N. E.; Rodionova, G. M.; Il'ovaiskii, A. I. *Pharm. Chem. J.* **2013**, *47*, 422. [*Хим.-фарм. журн.* **2013**, *47*(8), 26.] (b) Akerstrom, S. H. J. US Patent 3663701. (c) Terent'ev, A. O.; Kokorekin, V. A.; Petrosyan, V. A.; Grammatikova, N. E. RU Patent 2523012. (d) Romagnoli, C.; Vicentini, C. B.; Mares, D. *Lett. Appl. Microbiol.* **1995**, *20*, 5. (e) Vannini, G. L.; Dall'Olivo, G.; Giori, P. *Mycopathologia* **1976**, *59*, N1. (f) Yaubasarova, R. R.; Kokorekin, V. A.; Ramenskaya, G. V.; Petrosyan, V. A. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 334.
- (a) James, N. R.; Jayakrishnan, A. *Biomaterials* **2003**, *24*, 2205. (b) Kameda, T.; Ono, M.; Grause, G.; Mizoguchi, T.; Yoshioka, T. *J. Polym. Res.* **2011**, *18*, 945.
- Fortes, M. P.; da Silva, P. B. N.; da Silva, T. G.; Kaufman, T. S.; Militão, G. C. G.; Silveira, C. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *118*, 21.
- (a) Sae-oui, P.; Sirisinha, C.; Thepsuwan, U.; Hatthapanit, K. *Eur. Polym. J.* **2006**, *42*, 479. (b) Dishovski, N.; Mitkova, F.; Kandeва, M.; Angelov, Y.; Uzunov, I.; Ivanov, M.; Klissurski, D. *Mater. Sci. Appl.* **2018**, *9*, 412.
- N. V. Philips' Gloeilampenfabrieken NL Patent 6617755.
- Söderbäck, E. *Acta Chem. Scand.* **1954**, *8*, 1851.
- Wu, G.; Liu, Q.; Shen, Y.; Wu, W.; Wu, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5831.
- Khalili, D. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 2547.
- Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Khalili, D.; Shahin, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3508.
- Khalili, D. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 547.
- Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Shahin, R.; Khalili, D. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 2040.
- Venkatesham, N.; Rajendar Reddy, K.; Rajanna, K. C.; Veerasomaiah, P. *J. Sulfur Chem.* **2014**, *35*, 606.
- Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Shubashree, S.; Sadashiv, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2951.
- Zhang, X.; Wang, C.; Jiang, H.; Sun, L. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 22042.
- (a) Memarian, H. R.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Nikoofar, K. *Can. J. Chem.* **2007**, *85*, 930. (b) Memarian, H. R.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Nikoofar, K. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 456.
- Nair, V.; George, T. G.; Nair, L. G.; Panicker, S. B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1195.
- (a) Nair, V.; Nair, L. G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4585. (b) Nair, V.; Nair, L. G.; George, T. G.; Augustine, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7607.
- Kumar, A.; Pathak, S. R. *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 745.
- Terent'ev, A. O.; Sharipov, M. Yu.; Glinuskin, A. P.; Krylov, I. B.; Gaidarenko, D. V.; Nikishin, G. I. *Mendeleev Commun.* **2016**, *26*, 226.
- Jiao, J.; Nguyen, L. X.; Patterson, D. R.; Flowers, R. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1323.
- (a) Bellomo, A.; Gonzalez, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3047. (b) Blake, A. J.; Cooke, P. A.; Kendall, J. D.; Simpkins, N. S.; Westaway, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 153.
- (a) Cataldo, F. *Polyhedron* **2000**, *19*, 681. (b) Burchell, C. J.; Kilian, P.; Slawin, A. M. Z.; Woollins, J. D.; Tersago, K.; Van Alsenoy, C.; Blockhuys, F. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 710. (c) Vanderzee, C. E.; Quist, A. S. *Inorg. Chem.* **1966**, *5*, 1238. (d) Lambou, M. G.; Dollear, F. G. *Oil Soap* **1945**, *22*, 226. (e) Gardner, W. H.; Weinberger, H.; Englis, D. T.; Price, E. C. In *Inorganic Syntheses*; Booth, H. S., Ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007, vol. 1, p. 84.
- Kokorekin, V. A.; Mel'nikova, E. I.; Yaubasarova, R. R.; Gorpichenko, N. V.; Petrosyan, V. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2019**, *68*, 2140. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2019**, 2140.]
- Sridharan, V.; Menéndez, J. C. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3805.
- (a) Rezayati, S.; Ramazani, A. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131382. (b) Kokorekin, V. A.; Yaubasarova, R. R.; Neverov, S. V.; Petrosyan, V. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4233. (c) Gitkis, A.; Becker, J. Y. *J. Electroanal. Chem.* **2006**, *593*, 29.
- Mikhailovskii, A. G.; Peretyagin, D. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1815. [*Журн. орган. химии* **2018**, *54*, 1801.]
- (a) Krylov, I. B.; Paveliev, S. A.; Shelimov, B. N.; Lokshin, B. V.; Garbuzova, I. A.; Tafenko, V. A.; Chernyshev, V. V.; Budnikov, A. S.; Nikishin, G. I.; Terent'ev, A. O. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1947. (b) Krylov, I. B.; Budnikov, A. S.; Lopat'eva, E. R.; Nikishin, G. I.; Terent'ev, A. O. *Chem.–Eur. J.* **2019**, *25*, 5922.
- Методические рекомендации по определению фунгицидной активности новых соединений*; НИИТЭХИМ: Черкассы, 1984.
- (a) Popkov, S. V.; Kovalenko, L. V.; Bobylev, M. M.; Molchanov, O. Yu.; Krimer, M. Z.; Tashchi, V. P.; Putsykin, Y. G. *Pestic. Sci.* **1997**, *49*, 125. (b) Itoh, H.; Kajino, H.; Tsukiyama, T.; Tobitsuka, J.; Ohta, H.; Takahi, Y.; Tsuda, M.; Takeshiba, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 4029. (c) Xu, H.; Fan, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 364. (d) Singh, P. K. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 5813. (e) Pan, L.; Li, X.; Gong, C.; Jin, H.; Qin, B. *Microb. Pathog.* **2016**, *95*, 186.
- Huang, K.-L.; Chen, T.-S.; Tsai, R.-W.; Chen, Y.-S. *Clean Technol. Environ. Policy* **2016**, *18*, 1043.
- (a) Belyakov, P. A.; Kadentsev, V. I.; Chizhov, A. O.; Kolotyorkina, N. G.; Shashkov, A. S.; Ananikov, V. P. *Mendeleev Commun.* **2010**, *20*, 125. (b) Kachala, V. V.; Khemchyan, L. L.; Kashin, A. S.; Orlov, N. V.; Grachev, A. A.; Zalesskiy, S. S.; Ananikov, V. P. *Russ. Chem. Rev.* **2013**, *82*, 648.
- Heaney, H.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1973**, 499.
- D'Silva, C.; Walker, D. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6715.
- Jursic, B. S.; Stevens, E. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2203.
- (a) Zhang, W.; Tang, J.; Yu, W.; Huang, Q.; Fu, Y.; Kuang, G.-C.; Pan, C.; Yu, G. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 8084. (b) Wang, L.; Wang, C.; Liu, W.; Chen, Q.; He, M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1771.