

Верещагин Анатолий Николаевич

докторская диссертация по теме «Электрокаталитический синтез функционально замещенных циклопропанов»

02.00.03

химические науки

Д 002.222.01

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

Тел.: (499) 137-13-79

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

Предполагаемая дата защиты диссертации: 19 июня 2015 года

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института zios.ru

3 марта 2015 года

Дата приема к защите: 10 марта 2015 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak2.ed.gov.ru: 19 марта 2015 года

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

ВЕРЕЩАГИН АНАТОЛИЙ НИКОЛАЕВИЧ

Верещагин

**ЭЛЕКТРОКАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ
ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОПРОПАНОВ**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

Москва – 2015

Работа выполнена в Лаборатории аналогов карбенов и родственных интермедиатов № 1 Института органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН.

Научный консультант: доктор химических наук, профессор

Элинсон Михаил Николаевич
(ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН)

Официальные оппоненты: **Белоглазкина Елена Кимовна**

доктор химических наук, профессор Кафедры органической химии Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

Колдобский Андрей Борисович

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории тонкого органического синтеза ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН

Травень Валерий Федорович

доктор химических наук, декан Высшего химического колледжа РАН, профессор РХТУ им. Д.И.Менделеева. Заслуженный деятель науки РФ.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова»

Защита диссертации состоится “ 19 ” июня 2015 г. в “ 11 ” часов на заседании диссертационного совета Д 002.222.01 по присуждению ученой степени доктора химических наук при Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН. Автореферат размещён на официальном сайте Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (<http://zioc.ru>) и на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (<http://vak2.ed.gov.ru/catalogue>).

Автореферат разослан 31 марта 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Д 002.222.01 при ИОХ РАН,

доктор химических наук

Родиновская Л.А.

Актуальность темы. Электрохимический синтез органических соединений прочно занял свое место в ряду современных экологически безопасных, технологичных и ресурсосберегающих методов органического синтеза.

Одним из наиболее интенсивно развивающихся в последние годы направлений органического электросинтеза является не прямое электрохимическое окисление или восстановление с использованием медиаторов. Метод включает электрохимическое образование и регенерацию окислительно-восстановительных агентов, что значительно расширяет возможности электросинтеза. В ряде случаев применение медиаторных систем позволяет осуществить целенаправленные электрокаталитические селективные трансформации органических соединений, неактивных при прямом электрохимическом воздействии. В Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского при изучении электрохимической генерации и окисления анионов C-N кислот в бездиафрагменном электролизере в присутствии галогенидов щелочных металлов в качестве медиаторов был обнаружен ряд новых селективных каскадных электрокаталитических трансформаций с участием малонового и циануксусного эфиров, а также малонитрила. Это перспективное направление электроорганической химии в данном исследовании использовано для создания и развития методов электрокаталитического синтеза функционально замещенных циклопропанов, а также би- и трициклических, в том числе гетероциклических, систем, содержащих циклопропановое кольцо.

Цели работы. Разработка новых эффективных методов непрямого электрокаталитического синтеза функционально замещенных циклопропанов. Изучение и реализация электрокаталитических процессов в бездиафрагменном электролизере в присутствии галогенидов щелочных металлов в качестве медиаторов с участием: 1) C-N кислот и активированных олефинов, 2) гетероциклических C-N кислот, 3) C-N кислот и карбонильных соединений.

На основе изученных процессов разработать подходы к селективному и стереоселективному синтезу фармакологически активных и потенциально фармакологически активных циклопропанов.

Научная новизна и практическая значимость работы. В диссертационной работе развито новое направление химии трехчленных карбоциклов – электрокаталитический синтез функционально замещенных циклопропанов. Полученные результаты вносят существенный вклад в методологию электроорганической химии, а также в методологию построения циклопропанового кольца. Разработанные в работе эффективные электрокаталитические и химические методы синтеза функционально замещенных циклопропанов не имеют мировых аналогов и позволяют селективно

получать широкий спектр циклопропансодержащих фармакологически активных и потенциально фармакологически активных соединений.

Разработаны эффективные методы синтеза замещенных циклопропанов совместным электролизом С-Н кислот, в том числе гетероциклических, и активированных олефинов. На основе этого метода получен широкий спектр моно-, би- и трициклических производных циклопропанкарбоновых кислот, а также спироциклических систем, содержащих циклопропановый и пиримидиновый или пиразолоновый фрагменты.

Впервые осуществлен электрохимический синтез производных циклопропана электроокислением гетероциклических С-Н кислот: 4,4'-(арилметил)биспиразолов, 3-пиразолпропионитрилов, а также имидов Гуареши. Стереоселективно получены фармакологически активные (5*R**,6*R**)-тетразадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионы, а также ряд циклопропансодержащих аналогов фармакологически активных систем.

Реализованы одностадийные электрокаталитические каскадные трансформации по принципу «домино» гетероциклических С-Н кислот (барбитуровых кислот и 3-метилпиразолин-5-онов) и ароматических альдегидов в замещенные фууро[2,3-*d*]пиримидины, являющиеся близкими аналогами современных обезболивающих средств, а также в фармакологически активные тетразадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионы.

Создана новая методология построения циклопропанового кольца – электрокаталитический мультикомпонентный синтез функционально замещенных циклопропанов. На основе данной методологии селективно получены замещенные 1,5-дициано-3-забицикло[3.1.0]гекс-2-ены, а также эфиры (1*R**,5*R**,6*R**)-5-циано-2-оксо-3-забицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновых кислот. С использованием данного подхода впервые осуществлен электрокаталитический синтез производных циклопропана из трех различных молекул: альдегида и двух разных С-Н кислот; получены эфиры 3-замещенных 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот, а также бициклические системы, содержащие пиримидиновый и циклопропановый фрагменты.

Развитые представления по электрокаталитическому синтезу циклопропанов успешно применены в химическом синтезе трехчленных карбоциклов, а также замещенных фууро[2,3-*d*]пиримидинов непосредственно из а) С-Н кислот и активированных олефинов, б) С-Н кислот и карбонильных соединений. Полученные с использованием данного подхода арилзамещенные тетрацианоциклопропаны обладают известной биологической активностью, а также являются доступными исходными соединениями для получения триазафеналенов, применяемых для конструирования тонкослойных светоизлучающих диодов. Данное изобретение запатентовано.

Осуществлены электрохимические цепные трансформации синтезированных в данной работе производных циклопропанкарбоновых кислот. Получены би- и трициклические пирролины и пирролидоны.

Обнаружены новые стереоселективные термические трансформации функционально замещенных циклопропанов: а) изомеризация (5*R**,6*R**)-тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионов в (4*Z*)-4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолон; б) перегруппировка спиро[пиримидин]циклопропанов в фууро[2,3-*d*]пиримидины.

Степень достоверности результатов обеспечивается тем, что результаты экспериментальных и спектральных исследований синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ЯМР ¹H, ¹³C, а также ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения), элементного и рентгеноструктурного анализа. Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей, монографий и книг.

Апробация работы и публикации. Основные результаты работы были представлены на 8 международных (3 устных и 5 стендовых докладов автора), 7 всероссийских и 8 региональных конференциях. Результаты, полученные в работе, изложены в 52 публикациях, из которых 25 статей в рецензируемых научных журналах, в том числе 18 – в зарубежных журналах, включённых в Перечень ВАК, и сборниках тезисов докладов (26 тезисов) на международных, всероссийских и региональных конференциях, 1 патент на изобретение.

Личный вклад автора. Все выводы работы базируются на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии (совместно с сотрудниками: Н.О. Степановым, Е.О. Дорофеевой, Р. Ф. Насыбуллиным) и опубликованы с соавторами в научных статьях, перечисленных в списке публикаций автора по теме диссертации. Все статьи, опубликованные по материалам работы, подготовлены автором лично или при его непосредственном участии.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 309 страницах и состоит из введения, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (204 наименования).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Электрохимический синтез циклопропанов

В данной главе рассмотрены известные до настоящей работы электрохимические методы синтеза функционально замещенных циклопропанов (по 2014 г. включительно).

Глава 2. Электрокаталитический синтез функционально замещенных циклопропанов

Во второй главе подробно изучены электрокаталитические процессы в бездиафрагменном электролизере в присутствии галогенидов щелочных металлов в качестве медиаторов, приводящие к функционально замещенным циклопропанам, с участием:

- С-Н кислот и активированных олефинов,
- гетероциклических С-Н кислот,
- С-Н кислот и карбонильных соединений,

а также разработанные на их основе каскадные химические процессы образования производных циклопропана из С-Н кислот и активированных олефинов или карбонильных соединений.

2.1. Каскадный электрокаталитический синтез функционально замещенных циклопропанов из С-Н кислот и активированных олефинов

2.1.1. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малоновых эфиров и активированных олефинов в эфиры циклопропанкарбоновых кислот

Каскадная электрокаталитическая трансформация малоновых эфиров **1** и алкилиденмалонитрилов **2** приводит к образованию эфиров 3-замещенных-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **3** (схема 1, табл. 1):

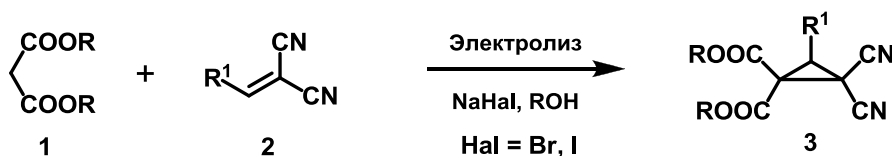


Схема 1

Электролиз проводили в метаноле или этаноле в присутствии каталитических количеств иодида или бромида натрия в качестве медиатора в бездиафрагменной ячейке, снабженной графитовым анодом и железным катодом, при постоянной плотности тока (100 мА/см²) до достижения полной конверсии малоновых эфиров и алкилиденмалонитрилов (ГЖХ контроль). Выходы циклопропанов **3a-n** по веществу составили 58-88%, по току – 62-93%.

Оптимальная температура для проведения электролиза составляет 0 °С. Повышение температуры электролиза до +10 °С или +20 °С приводит к существенному снижению выхода соответствующего циклопропана и сопровождается образованием значительных количеств олигомерных соединений. Это обстоятельство затрудняет выделение циклопропанов **3**. Оптимальным медиатором для изученного процесса оказался NaBr.

Таблица 1. Электродокаталитическая трансформация малоновых эфиров **1a,b** и алкилиденмалононитрилов **2a-l** в циклопропаны **3a-n**.^[a]

Эфир	Олефин	R	R ¹	Медиатор	Выход 3 ,% ^[б]
1a	2a	Me	Ph	NaBr	3a , 75
1b	2a	Et	Ph	NaBr	3b , 71
1a	2a	Me	Ph	NaI	3a , 63
1a	2b	Me	4-MeC ₆ H ₄	NaBr	3c , 79
1b	2b	Et	4-MeC ₆ H ₄	NaBr	3d , 88
1a	2c	Me	2-MeOC ₆ H ₄	NaBr	3e , 86
1a	2d	Me	4-MeOC ₆ H ₄	NaBr	3f , 84
1a	2e	Me	4-BnOC ₆ H ₄	NaBr	3g , 79
1a	2f	Me	2-FC ₆ H ₄	NaBr	3h , 78
1a	2g	Me	2-ClC ₆ H ₄	NaBr	3i , 72
1a	2h	Me	4-ClC ₆ H ₄	NaBr	3j , 75
1a	2i	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	NaBr	3k , 58
1a	2j	Me	Me	NaBr	3l , 72
1a	2j	Me	Me	NaI	3l , 61
1a	2k	Me	Et	NaBr	3m , 74
1a	2l	Me	<i>n</i> -Pr	NaBr	3n , 76

[a] **1** (10 ммоль), **2** (10 ммоль), медиатор (5 ммоль), спирт (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), 1.9 F/моль, плотность тока 100 мА/см², 0°С.

[б] Выход выделенного циклопропана.

Установлено, что при проведении совместного электролиза между малоновыми эфирами **1** и эфирами алкилиденциануксусных кислот **4** реакция протекает стереоселективно и приводит к образованию триалкиловых эфиров (*2R**,*3R**)-2-циано-3-замещенных циклопропан-1,1,2-трикарбоновых кислот **5** (схема 2, табл. 2).

Циклопропаны **5a-k** выделены с выходами 75-93% по веществу и 50-62% по току. Образование только одного из двух возможных изомеров циклопропанов **5a-k** следует из данных ЯМР ¹H и ¹³C-спектроскопии. Строение **5a** и **5i** установлено на основании данных рентгеноструктурного анализа. Принимая во внимание фактор наименьших стерических препятствий при образовании циклопропанового кольца, следует полагать, что во всех полученных соединениях **5** цианогруппы и заместитель в положении 3 находятся по одну сторону цикла.



Схема 2

Таблица 2. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малоновых эфиров **1a,b** и алкилиденцианоацетатов **4a-k** в циклопропаны **5a-k**.^[a]

Эфир	Олефин	R	R ¹	Выход 5 , % ^[б]
1a	4a	Me	Ph	5a , 81
1b	4b	Et	Ph	5b , 82
1a	4c	Me	4-MeC ₆ H ₄	5c , 83
1a	4d	Me	4-MeOC ₆ H ₄	5d , 87
1a	4e	Me	2-ClC ₆ H ₄	5e , 81
1a	4f	Me	4-ClC ₆ H ₄	5f , 87
1b	4g	Et	4-ClC ₆ H ₄	5g , 83
1a	4h	Me	3-BrC ₆ H ₄	5h , 93
1a	4i	Me	Me	5i , 88
1a	4j	Me	Et	5j , 79
1a	4k	Me	<i>n</i> -Pr	5k , 75

[a] **1** (10 ммоль), **4** (10 ммоль), медиатор (5 ммоль), спирт (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), 3.0 F/моль, плотность тока 100 мА/см².

[б] Выход выделенного циклопропана.

Предложен следующий механизм данных процессов (схема 3). Реакции на электродах включают в себя образование галогена на аноде и выделение водорода на катоде с генерацией алкоголят-анионов. В растворе происходит депротонирование малонового эфира, присоединение образующегося аниона к активированному олефину. Дальнейшее галогенирование, депротонирование и циклизация приводят к образованию циклопропана.

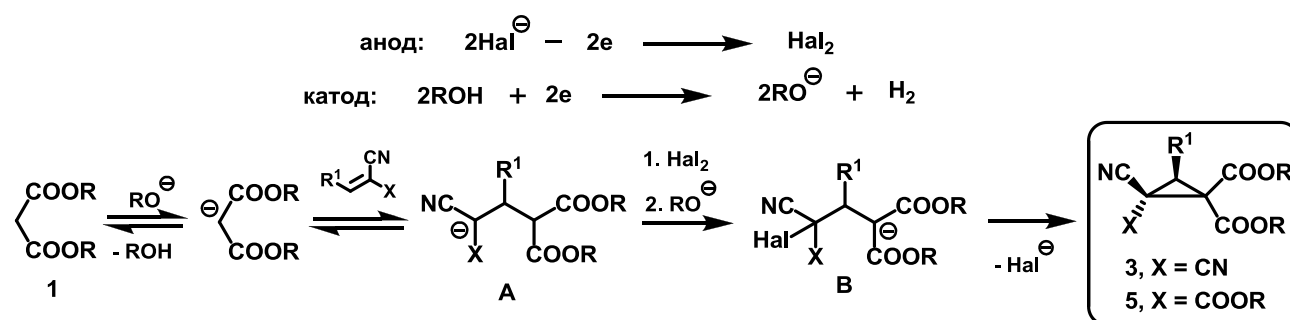


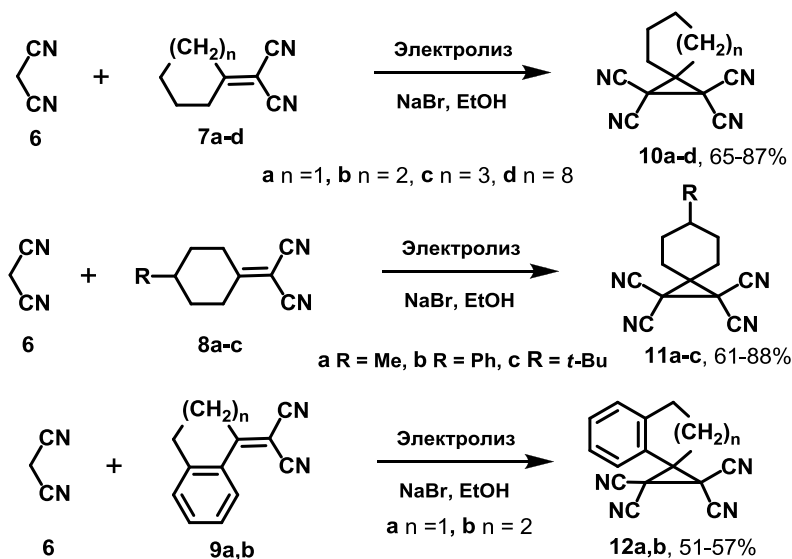
Схема 3

2.1.2. Электрокаталитическая трансформация малонитрила и циклоалкилиденмалонитрилов. Синтез тетрацианоциклопропанов

Малонитрил является одним из наиболее известных и широко используемых реагентов для синтеза фармацевтических средств, пестицидов, фунгицидов, сольватохромных красок и органических полупроводников. Тем не менее, мало, что известно об электрохимических превращениях малонитрила. Весьма распространено в органическом синтезе и использование алкилиденмалонитрилов, имеющих, помимо

реакционноспособной CN-группы, активированную двойную связь. Однако в электрохимии алкилиденмалонитрилов известны лишь единичные реакции.

При совместном электролизе малонитрила и циклоалкилиденмалонитрилов **7a-d**, **8a-c**, **9a,b** в бездиафрагменной ячейке в среде этанола и присутствии NaBr в качестве медиатора получены тетрацианозамещенные спироновые соединения **10a-d**, **11a-c**, **12a,b**,



содержащие циклопропановый фрагмент (схема 4). Соединения этого типа являются перспективными для использования в синтезе природных биологически активных соединений и современных лекарственных средств, а также являются близкими аналогами противоопухолевых агентов.

Схема 4

2.1.3. Совместный электролиз барбитуровых кислот и активированных олефинов. Получение спиро[пиримидин]циклопропанов

Барбитураты (пиримидин-2,4,6-трионы) – известный класс фармакологически активных соединений, влияющих на центральную нервную систему человека (депрессанты). Они являются действующим началом многих лекарственных препаратов, их основное медицинское применение – успокоительные средства. Они имеют фармакологический потенциал для применения как противораковые агенты, аналептики, лекарства против СПИДа и др.

Установлено, что совместная электрокаталитическая трансформация барбитуровых кислот **13a-c** и бензилиденмалонитрилов **2** приводит к образованию 4,6,8-триоксо-2-арил-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбонитрилов **14-16** (схема 5, табл. 3).

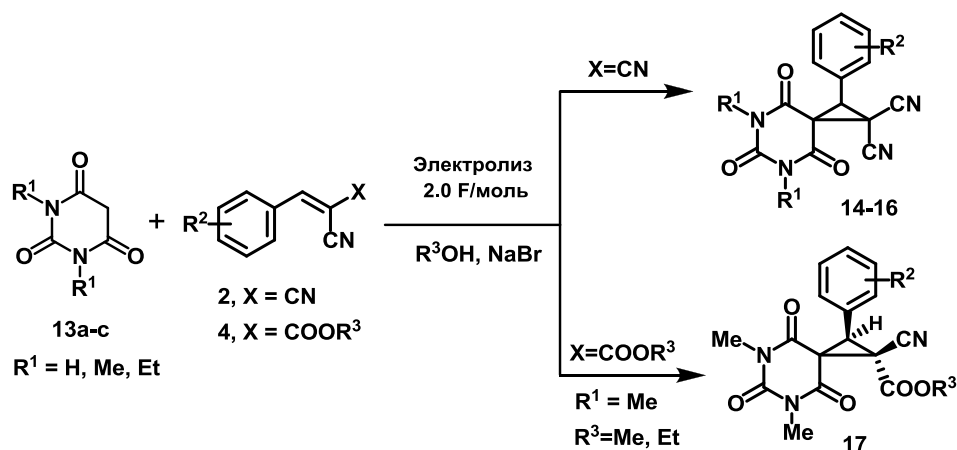


Схема 5

При использовании в данном процессе в качестве активированных олефинов эфиров бензилиденциануксусной кислоты **4** электрокаталитическая трансформация протекает стереоселективно с образованием эфиров (1*R**,2*S**)-2-арил-1-циано-5,7-диметил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1-карбоновых кислот **17** (схема 5, табл. 3) с *транс*-конфигурацией ароматического и алкоксикарбонильного заместителей относительно плоскости циклопропана. Структура **17a** однозначно установлена на основании данных РСА.

Таблица 3. Электрокаталитическая трансформация барбитуровых кислот **13** и активированных олефинов **2** и **4** в diaзаспиро[2.5]октаны **14-17**.^[a]

Барбитуровая кислота	Олефин	R ¹	R ²	X	Циклопропан, выход (%) ^[б]
13a	2a	Me	H	CN	14a , 93
13a	2b	Me	4-Me	CN	14b , 77
13a	2c	Me	2-OMe	CN	14c , 75
13a	2g	Me	2-Cl	CN	14d , 61
13a	2h	Me	4-Cl	CN	14e , 75
13a	2i	Me	4-NO ₂	CN	14f , 74
13a	2m	Me	4- <i>t</i> Bu	CN	14g , 78
13a	2n	Me	4-F	CN	14h , 68
13a	2o	Me	3-Br	CN	14i , 84
13b	2a	Et	H	CN	15a , 65
13b	2h	Et	4-Cl	CN	15b , 61
13c	2a	H	H	CN	16a , 91
13c	2c	H	2-OMe	CN	16b , 55
13c	2g	H	2-Cl	CN	16c , 60
13c	2n	H	4-F	CN	16d , 65
13c	2o	H	3-Br	CN	16e , 68
13a	4a	Me	H	COOMe	17a , 57
13a	4b	Me	H	COOEt	17b , 59
13a	4c	Me	4-Me	COOMe	17c , 45
13a	4l	Me	4- <i>t</i> Bu	COOEt	17d , 47
13a	4m	Me	4-F	COOMe	17e , 71
13a	4f	Me	4-Cl	COOMe	17f , 57
13a	4h	Me	3-Br	COOMe	17g , 67

[a] **13** (5 ммоль), **2** (5 ммоль), NaBr (3 ммоль), MeOH (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), C-анод (5 см²), 2 F/моль, плотность тока 100 мА/см², 10 °С.

[б] Выход выделенного спиро[пиримидин]циклопропана.

Полученная 5,7-дiazаспиро[2.5]октановая система сочетает циклопропановое кольцо, спиросочлененное с пиримидин-2,4,6-трионовым гетероциклом и относится к перспективному классу соединений, обладающих успокаивающим, противосудорожным и противоэпилептическим свойствами, а также являющихся TACE (TNF- α converting enzyme) и MMP (matrix metalloprotease inhibitors) ингибиторами.

2.1.4. Совместный электролиз 3-метилпиразолин-5-онов и активированных олефинов. Синтез спиро[пиразолон]циклопропанов

Производные пиразолин-5-она обладают широким спектром биологической активности и привлекают особое внимание исследователей в области фармакологии и химии медицинских препаратов. В настоящее время производные пиразолонов и спиропиразолонов нашли применения в качестве лекарственных средств, таких как антидепрессанты и противовоспалительные препараты.

Установлено, что совместный электролиз 3-метилпиразолин-5-онов **18a,b** и олефинов **2** и **4** приводит к образованию замещенных 7-оксо-5,6-дiazаспиро[2.4]гепт-1-енов **19, 20** (схема 6, табл. 4).

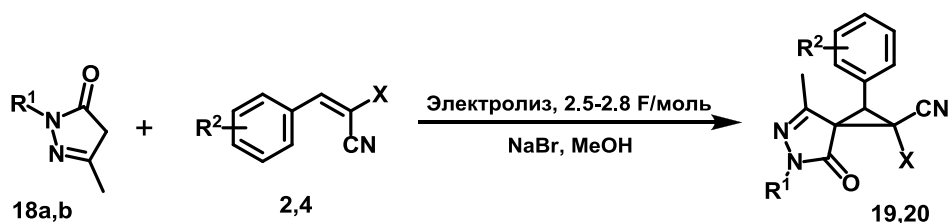


Схема 6

Таблица 4. Электрокаталитическая трансформация 3-метилпиразолин-5-онов **18** и олефинов **2** и **4** в diaзаспиро[2.4]гепт-1-ены **19, 20**.^[a]

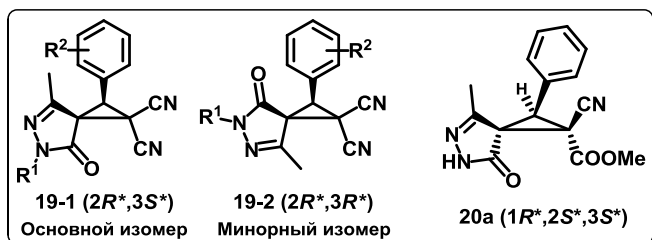
Пиразолин-5-он	Олефин	R ¹	R ²	X	Бицикл, выход, % ^[б]	Соотношение изомеров
18a	2a	Ph	H	CN	19a , 55	5:1
18a	2d	Ph	4-OMe	CN	19b , 58	4:1
18a	2m	Ph	4- <i>t</i> Bu	CN	19c , 49	5:1
18a	2o	Ph	3-Br	CN	19d , 79	3:1
18b	2a	H	H	CN	19e , 49	2:1
18b	2o	H	3-Br	CN	19f , 87	3:2
18b	4a	H	H	COOMe	20a , 65	(1R*,2S*,3S*) изомер

[a] **18** (5 ммоль), **2** или **4** (5 ммоль), NaBr (3 ммоль), MeOH (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), 2.5-2.8 F/моль, плотность тока 100 мА/см², 20 °С.

[б] Выход выделенного спиро[пиразолон]циклопропана.

Данные ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии соединений **19** свидетельствуют, что во всех проведенных экспериментах образуются смеси диастереомеров. Конфигурация

диастереомеров была установлена с помощью двумерной ЯМР спектроскопии NOESY. Основной изомер **19-1** имеет конфигурацию (2*R**,3*S**), минорный **19-2** – (2*R**,3*R**). Структура **19e-1** подтверждена РСА.



Установлено, что при проведении совместного электролиза между 3-метилпиразолин-5-оном **18b** и метиловым эфиром бензилиденциануксусной кислоты **4a** реакция протекает стереоселективно с образованием одного (из четырех возможных) изомера метилового эфира 1-циано-4-метил-7-оксо-2-фенил-5,6-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ен-1-карбоновой кислоты **20a**. Строение эфира **20a** было установлено РСА, он имеет конфигурацию (1*R**,2*S**,3*S**).

2.2. Каскадный химический синтез функционально замещенных циклопропанов из С-Н кислот и активированных олефинов

Синтез функционально замещенных циклопропанов, реализованный с использованием непрямых электрокаталитических трансформаций С-Н кислот и активированных олефинов в присутствии медиаторов, до настоящей работы методами классической органической химии мог быть осуществлен лишь как двухстадийный процесс: 1) галогенирование С-Н кислоты, 2) присоединение аниона галогенированной С-Н кислоты по Михаэлю к активированному олефину с последующей циклизацией в циклопропан (MIRC-процесс).

Нами предложен новый подход в химическом синтезе циклопропанов: непосредственно из С-Н кислот и активированных олефинов, минуя стадию галогенирования С-Н кислоты.

2.2.1. Каскадный синтез замещенных тетрацианоциклопропанов непосредственно из малононитрила и алкилиденмалононитрилов

Нами было установлено, что малононитрил и алкилиденмалононитрилы в спирте под действием основания и в присутствии соединения, содержащего активный галоген, образуют тетрацианоциклопропаны (схема 7, табл. 5). Оптимальные условия реакции следующие: галогенирующий агент – бром, основание – этилат натрия (1.2 эквивалента), растворитель – этанол, время реакции 3 часа.

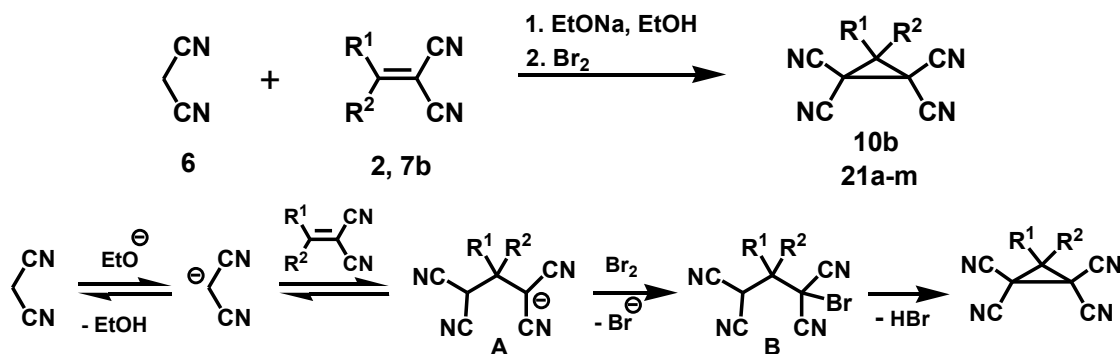


Схема 7

Механизм трансформации малононитрила и алкилиденмалононитрилов в тетрацианоциклопропаны следующий (схема 7): под действием основания малононитрил присоединяется по Михаэлю к олефину с образованием аниона **A**. Бромирование аниона **A** приводит к образованию замещенного 1-бром-1,1,3,3-тетрацианопропана **B**, после циклизации которого образуется тетрацианоциклопропан. Последняя стадия механизма известна и была изучена при циклизации 2-замещенных 1,1,3,3-тетрацианопропанов в тетрацианоциклопропаны под действием брома. Циклизация протекала без использования основания в спиртовой среде. Данный факт указывает на путь получения тетрацианоциклопропанов из алкилиденмалононитрилов и малононитрила вообще без основания.

Таблица 5. Каскадная трансформация малононитрила и алкилиденмалононитрилов **2**, **7b** в циклопропаны **10b**, **21a-m**. [a].

Олефин	R ¹	R ²	Циклопропан	Выход [б], %
2a	Ph	H	21a	93
2b	4-MeC ₆ H ₄	H	21b	84
2c	2-MeOC ₆ H ₄	H	21c	89
2d	4-MeOC ₆ H ₄	H	21d	75
2g	2-ClC ₆ H ₄	H	21e	79
2h	4-ClC ₆ H ₄	H	21f	87
2i	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	21g	71
2l	<i>n</i> -Pr	H	21h	84
2n	4-FC ₆ H ₄	H	21i	81
2o	3-BrC ₆ H ₄	H	21j	68
2p	3-MeOC ₆ H ₄	H	21k	92
2q	3-ClC ₆ H ₄	H	21l	72
2r	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	H	21m	65
7b	-(CH ₂) ₅ -		10b	75

[a] малононитрил (10 ммоль), олефин **2** (10 ммоль), EtOH (20 мл), EtONa (12 ммоль), Br₂ (10 ммоль), 20 °C, время реакции 3 часа. [б] Выход выделенного циклопропана.

Действительно, при обработке спиртового раствора смеси бензилиденмалононитрила **2a** и малононитрила **6** элементарным бромом, был выделен циклопропан **21a** с выходом 15%. При этом наблюдалась полная конверсия малононитрила, а в реакционной смеси присутствовала смесь различных олигомерных соединений. Вероятно, полученный результат являлся следствием высокой реакционной способности элементарного брома. Снижение реакционной способности брома (бром вводился в реакцию в виде бромной воды, 0.2 М раствор) для обеспечения большей селективности его участия в процессе привело к увеличению выхода **21a** (с 15% до 80-96%). При дальнейшей оптимизации условий процесса было установлено, что наибольший выход 2-фенил-1,1,3,3-тетрацианоциклопропана **21a** достигается при проведении реакции в течение часа при температуре 40°C (табл. 6). Механизм процесса представлен на схеме 8.

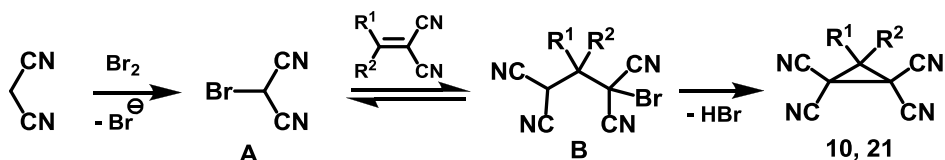


Схема 8

Таблица 6. Синтез тетрацианоциклопропанов из малонитрила и алкилиденмалонитрилов под действием исключительно брома [a].

Олефин	R ¹	R ²	Циклопропан	Выход [б], %
2a	Ph	H	21a	96
2b	4-MeC ₆ H ₄	H	21b	95
2c	2-MeOC ₆ H ₄	H	21c	98
2d	4-MeOC ₆ H ₄	H	21d	95
2h	4-ClC ₆ H ₄	H	21f	96
2i	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	21g	94
2l	<i>n</i> -Pr	H	21h	93
2n	4-FC ₆ H ₄	H	21i	94
2o	3-BrC ₆ H ₄	H	21j	91
2p	3-MeOC ₆ H ₄	H	21k	96
2q	3-ClC ₆ H ₄	H	21l	90
2s	Me	Me	21n	63
2t	Me	Et	21o	60
2u	Et	Et	21p	55
7a	-(CH ₂) ₄ -		10a	93
7b	-(CH ₂) ₅ -		10b	95
7c	-(CH ₂) ₆ -		10c	91

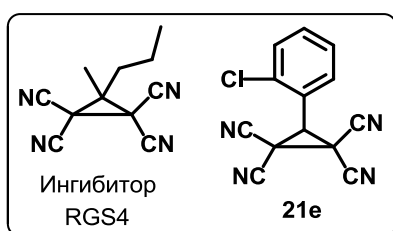
[a] **6** (10 ммоль), алкилиденмалонитрил (10 ммоль), EtOH (20 мл), 0.2M Br₂ в воде (50 мл, 10 ммоль), 40 °C, время 1 час.

[б] Выход выделенного циклопропана.

Разработанный процесс является каскадной (или домино) реакцией сочетающей в себе три последовательных превращения: 1) бромирование малонитрила; 2) присоединение броммалонитрила **A** по Михаэлю к активированному олефину; 3) циклизация замещенных бромпропанов **B** в соответствующие циклопропаны.

В предложенном нами методе эти три реакции происходят как «one-pot» процесс в одном реакторе без промежуточного выделения полупродуктов. Метод прост в исполнении, не требует сложного специального оборудования и позволяет получать различные тетрацианоциклопропаны с выходами 55-98%, одновременно являясь экономичным за счет использования простых и доступных реагентов.

Производные циклопропанкарбоновых кислот успешно используются в медицине и сельском хозяйстве. Наиболее известная область их применения – природные и синтетические пиретроиды в качестве инсектицидных препаратов. Замещенные тетрацианоциклопропаны также обладают биологической активностью. Так 3-метил-3-*n*-пропил-



1,1,2,2-тетрацианоциклопропан является регулятором G-белков – посредников во внутриклеточных сигнальных каскадах (ингибитор RGS4), а 3-(2-хлорфенил)-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан **21e** применяется для лечения туберкулеза.

2.2.2. Каскадный синтез спиро[пиримидин]циклопропанов непосредственно из барбитуровых кислот и бензилиденмалонитрилов

Исследуя синтетический потенциал нового подхода к функционально замещенным циклопропанам – каскадного химического синтеза циклопропанов непосредственно из С-Н кислот и активированных олефинов, мы изучили совместные трансформации барбитуровых кислот **13а-с** и бензилиденмалонитрилов **2** с образованием 2-арил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбонитрилов **14-16** в условиях двух

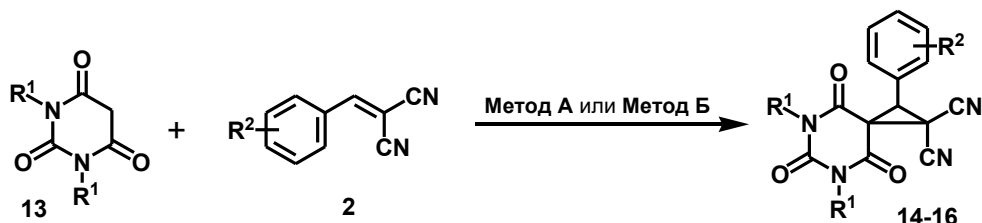


Схема 9

Таблица 7. Синтез спиро[пиримидин]циклопропанов **14-16** непосредственно из барбитуровых кислот **13** и бензилиденмалонитрилов **2**.^[a]

Барбитуровая кислота	Олефин	R ¹	R ²	Циклопропан	Выход (%) ^[б]	
					Метод А	Метод Б
13а	2а	Me	H	14а	95	60 ^[в]
13а	2b	Me	4-Me	14b	93	80 ^[в]
13а	2с	Me	2-OMe	14с	81	
13а	2g	Me	2-Cl	14d	85	
13а	2i	Me	4-NO ₂	14f	95	
13а	2m	Me	4- <i>t</i> Bu	14g	80	
13а	2o	Me	3-Br	14i	87	
13а	2q	Me	3-Cl	14j	83	
13b	2а	Et	H	15а	75	65 ^[в]
13b	2h	Et	4-Cl	15b	81	
13b	2b	Et	4-Me	15с	77	
13с	2а	H	H	16а	55 ^[в]	86
13с	2с	H	2-OMe	16b	57 ^[в]	90
13с	2g	H	2-Cl	16с		89
13с	2o	H	3-Br	16e		84
13с	2b	H	4-Me	16f	60 ^[в]	93
13с	2m	H	4- <i>t</i> Bu	16g		85
13с	2q	H	3-Cl	16h		87

[a] Метод А: **13** (10 ммоль), **2** (10 ммоль), EtOH (20 мл), EtONa (12 ммоль), Br₂ (10 ммоль), 20 °С, время реакции 3 часа. Метод Б: **13** (10 ммоль), **2** (10 ммоль), EtOH (20 мл), 0.2M Br₂ (50 мл, 10 ммоль), 40 °С, время реакции 1 час. [б] Выход выделенного циклопропана. [в] По данным ПМР спектроскопии.

различных методик: 1) в этаноле в присутствии основания под действием элементарного брома (Метод А) и 2) в водном этаноле под действием исключительно бромной воды (Метод Б) (схема 9, табл. 7).

Установлено, что для синтеза спиро[пиримидин]циклопропанов **14, 15** из *N,N'*-дизамещенных барбитуровых кислот **13a,b** и бензилиденмалононитрилов **2** более эффективным является метод А. При использовании метода Б наблюдается заметное снижение выходов **14, 15**. Однако при синтезе **16** из незамещенной барбитуровой кислоты **13c** и олефина **2** наблюдается обратная картина и лучшие выходы спироциклопропана **16** получены по методу Б.

Разработанный метод позволяет получать потенциально фармакологически активные 5,7-диазаспиро[2.5]октановые системы **20-22** «one-pot» процессом (без промежуточного выделения полупродуктов) непосредственно из дешевых и доступных барбитуровых кислот и бензилиденмалононитрилов.

2.3. Электрокаталитические трансформации гетероциклических С-Н кислот

2.3.1. Электрохимическая тримеризация *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот

Электрохимическое окисление *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот **13a,b** в спирте в бездиафрагменной ячейке с использованием графитового анода и железного катода в присутствии иодида натрия приводит к образованию натриевых солей линейного тримера диалкилбарбитуровых кислот **22a,b** (схема 10).

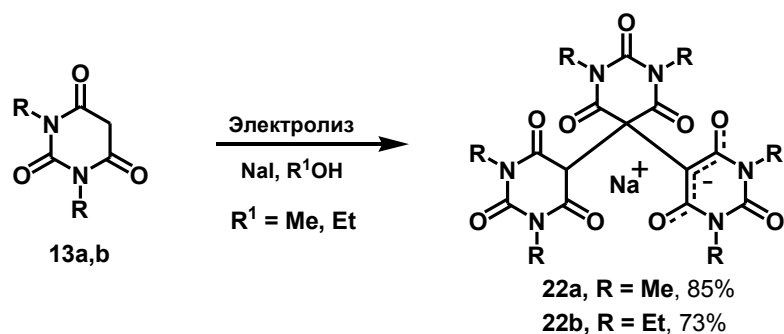


Схема 10

Полная конверсия барбитуровых кислот наблюдалась при пропускании 2 F/моль электричества через раствор 10 ммоль барбитуровой кислоты **13** в 20 мл метанола с использованием иодида натрия в качестве электролита, при постоянной плотности тока 100 мА/см². Натриевые соли **22a,b** выделяли из реакционной смеси простым фильтрованием с выходом 85% и 73% по веществу и 56% и 48% по току соответственно.

Строение солей **22a,b** установлено на основании данных ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, ИК спектров, элементного анализа, а также подтверждено данными РСА.

Предложен механизм электрохимической тримеризации барбитуровых кислот **13** (схема 11). На аноде образуется иод, на катоде метилат-анионы, которые депротонируют

барбитуровую кислоту до аниона **A**. Взаимодействие **A** с иодом приводит к образованию иодбарбитуровой кислоты **B**. Результатом повторного депротонирования и иодирования становится 2,2-диод-*N,N'*-диалкилбарбитуровая кислота **D**. Последующая реакция дииодбарбитуровой кислоты **D** с двумя анионами барбитуровой кислоты **A** приводит к линейному тримеру **23**. Хотя условия электрокаталитической трансформации обеспечивают электронейтральность среды в целом, градиента основности в прикатодной области оказывается достаточно для образования плохо растворимой натриевой соли тримера барбитуровой кислоты **22**.

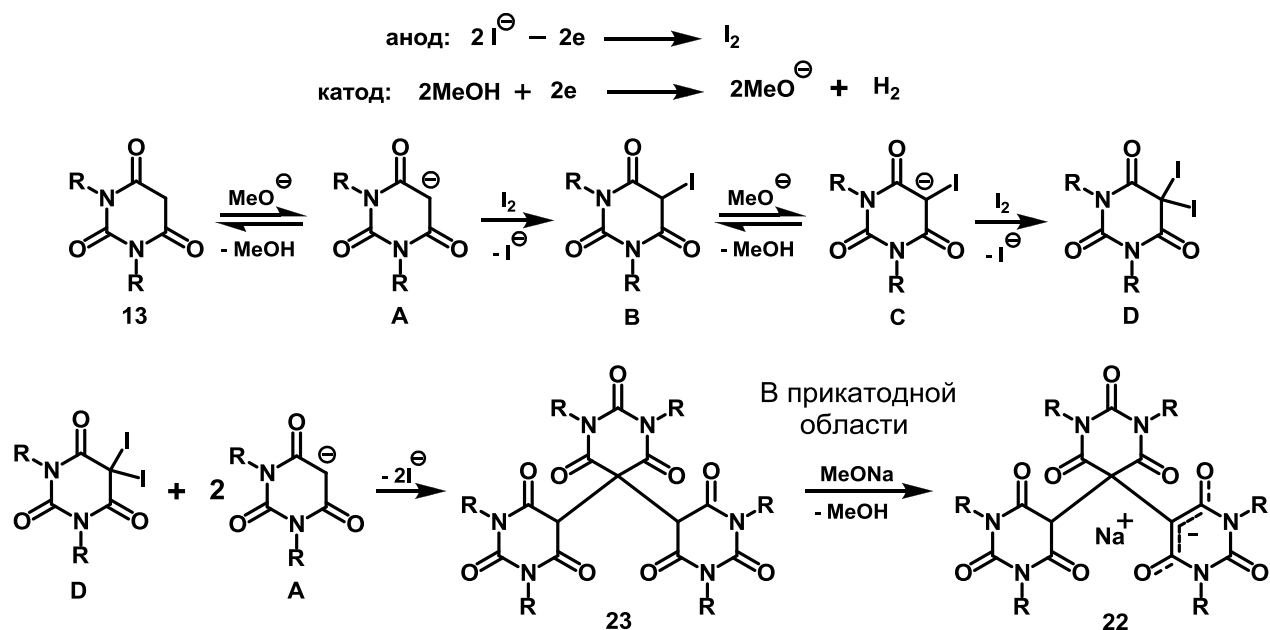


Схема 11

Были изучены химические свойства натриевых солей **22a,b** (схема 12). Подкисление **22a,b** в метаноле приводит к образованию линейных тримеров диалкилбарбитуровых кислот **23a,b** с выходом 95-96%. Подщелачивание раствора натриевой соли **22a** в этаноле приводит к образованию динатриевой соли линейного тримера *N,N'*-диметил-

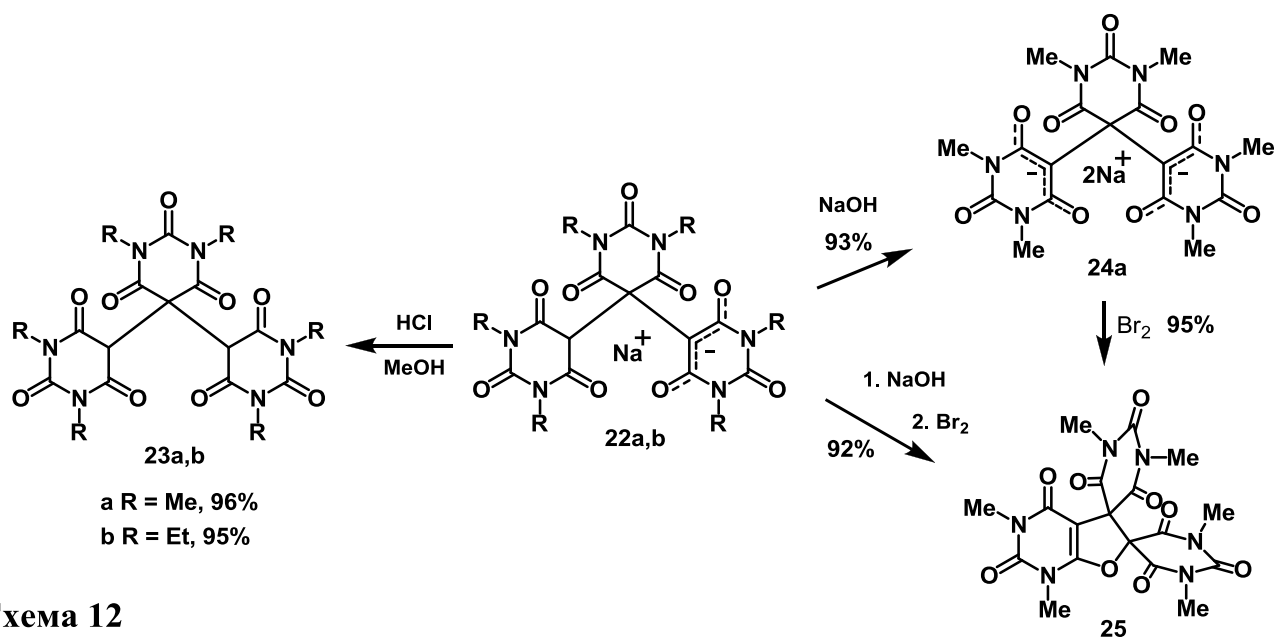


Схема 12

барбитуровой кислоты **24a** с выходом 93%. Обработка **24a** бромом приводит к образованию фуропиримидина **25** с выходом 95%. Фуропиримидин **25** был получен также из натриевой соли **22a** без выделения динатриевой соли с выходом 92%.

При электрохимическом окислении *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **13a** в метаноле в бездиафрагменной ячейке в присутствии иодида лития получается дилитиевая соль линейного тримера барбитуровой кислоты **24b** (схема 13), что, вероятно,

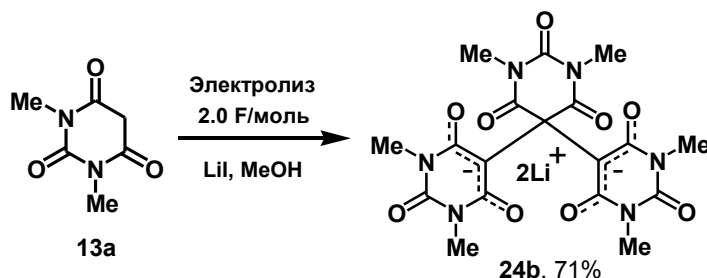


Схема 13

связано с высокой растворимостью монолитиевых солей. Градиента основности в прикатодной области оказывается достаточным для образования плохо растворимой дилитиевой соли тримера барбитуровой кислоты **24b**.

Таким образом, в бездиафрагменной ячейке осуществлена линейная тримеризация *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот **13a,b**. Электрохимический процесс осуществлен в гальваностатическом режиме с использованием галогенидов щелочных металлов в качестве медиаторов. В зависимости от используемого медиатора процесс приводит к натриевым или дилитиевым солям тримера барбитуровых кислот **22a,b** и **24b** с высокими выходами.

Следует отметить, что исследованная реакция не приводит к образованию циклопропанового кольца. Тот факт, что даже в жестких условиях бромирования молекулярным бромом замыкание цикла приводит к образованию замещенного дигидрофурана, указывает на невыгодность циклопропановой структуры, связанную со стерическими затруднениями между карбонильными группами.

2.3.2. Стереоселективная электрокаталитическая циклизация 4,4'-(арилметилден) биспиразолов

В продолжение изучения электрохимических процессов с участием гетероциклических С-Н кислот мы осуществили стереоселективную электрокаталитическую циклизацию 4,4'-(арилметилден)бис(1*H*-пиразол-5-олов) **26a-g** в (5*R**,6*R**)-тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионы **27a-g**, содержащие циклопропановый фрагмент, спиросочлененный с двумя пиразолоновыми кольцами (схема 14, табл. 8).

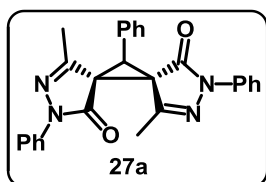


Схема 14

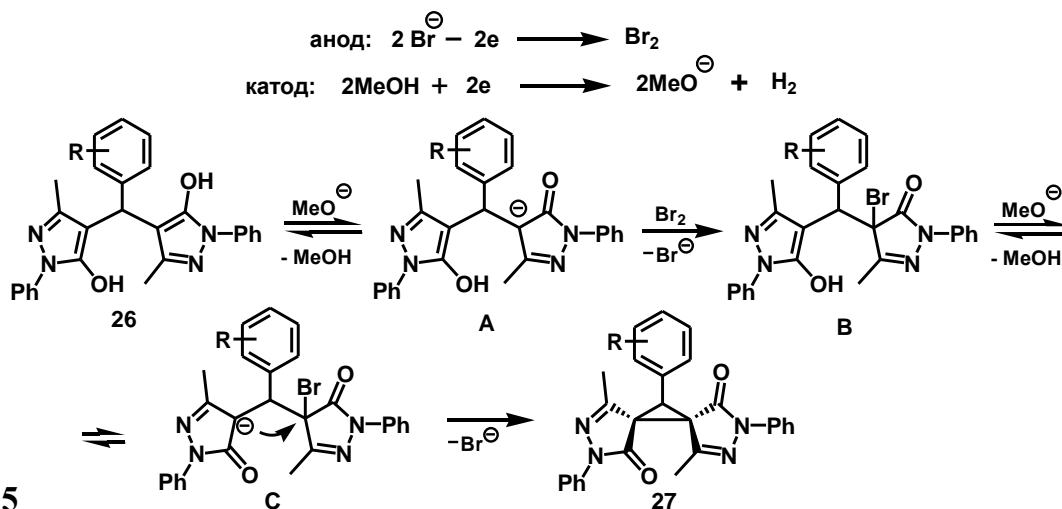
Таблица 8. Стереоселективная электрокаталитическая циклизация метиленбиспиразолов **26**.^[a]

R	Циклопропан	Выход 27 ,% ^[б]
H	27a	95
4-Me	27b	96
4-Et	27c	97
2-OMe	27d	85
2-Cl	27e	87
3-Cl	27f	87
3-Br	27g	91

[a] **26** (5 ммоль), NaBr (3 ммоль), MeOH (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), 2.5 F/моль, плотность тока 100 мА/см², 20 °С. [б] Выход выделенного циклопропана **27**



выраженной фунгицидной активностью против грибов *P. oryzae* и *H. oryzae*, поражающих урожаи риса, а тетразадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дион **27a** является ингибитором AGE (advanced glycation end products) и применяется при лечении шизофрении.



Таким образом, разработан эффективный электрокаталитический синтез фармакологически активных тетразадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионов **27**. Процесс осуществлен в бездиафрагменной ячейке в гальваностатическом режиме с использованием бромида натрия в качестве медиатора.

Электрокаталитический метод синтеза соединений **27** безусловно имеет преимущества перед известными химическими методами: исключено использование молекулярного галогена или галогенированных субстратов; продукт кристаллизуется непосредственно из реакционной смеси и не требует дополнительной очистки; в качестве окисляющего реагента используется универсальный, экологически чистый и дешевый окислитель – электрический ток.

2.3.3. Электрокаталитическая циклизация замещенных 3-пиразолпропионитрилов

В данной части работы приведены результаты электрокаталитической циклизации 3-(5-гидрокси-3-метилпиразол-4-ил)-3-арилпропионитрилов **28**, **29** в нитрилы 2-арил-4-метил-7-оксо-5,6-дiazаспиро[2.4]гепт-4-енкарбоновых кислот **19**, **20** (схема 16, табл. 9).

Процесс был осуществлен в бездиафрагменном электролизере в метаноле в присутствии



Схема 16

галогенидов щелочных металлов в качестве медиаторов. Оптимальные условия электролиза были найдены при изучении циклизации 3-(5-гидрокси-3-метилпиразол-4-ил)-3-фенилпропионитрила **28b** в циклопропан **19e**. Наибольший выход циклопропана **19e** (79%) был достигнут при использовании бромида натрия в качестве медиатора и пропускании 2.2 F/моль электричества.

Во всех экспериментах с участием арилпропионитрилов **28** образуются смеси диастереомеров. Их конфигурация была установлена с помощью двумерной ЯМР спектроскопии NOESY (раздел 2.1.4). Установлено, что основным изомером является (2*R**,3*S**)-диастереомер, в котором арильный заместитель и метильная группа пиразолонового цикла располагаются в *цис*-положении друг к другу относительно плоскости циклопропанового кольца. Минорным изомером является (2*R**,3*R**)-диастереомер.

Таблица 9. Электрокаталитическая циклизация замещенных 3-пиразолпропионитрилов **28**, **29** в спиро[пиразолон]циклопропаны **19**, **20**. [a]

Арилпропионитрил	R ¹	R ²	X	Циклопропан, выход (%) [б]	Соотношение изомеров
28a	Ph	H	CN	19a , 62	4:1
28b	H	H	CN	19e , 62	3:1
28c	H	4-Me	CN	19g , 77	3:1
28d	H	4- <i>t</i> -Bu	CN	19h , 62	3:1
28e	H	4-MeO	CN	19i , 60	3:1
28f	H	4-Cl	CN	19j , 65	3:1
28g	H	3-Br	CN	19f , 91	3:2
28h	H	4-F	CN	19g , 63	3:2
29a	H	H	CO ₂ Me	20a , 61	(1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)
29b	H	4-Cl	CO ₂ Me	20b , 60	(1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)

[a] Арилпропионитрил (5 ммоль), NaBr (3 ммоль), MeOH (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), 2.2 F/моль, плотность тока 100 мА/см², 20 °С.

[б] Выход выделенного циклопропана.

Электрокаталитическая циклизация эфиров 2-циано-3-(5-гидрокси-3-метил-1*H*-пирозол-4-ил)-3-арилпропановых кислот **29** протекает стереоселективно. С выходами 60-61% получены исключительно (1*R**,2*S**,3*S**)-изомеры спиро[пиразолон]циклопропанов **20**.

2.3.4. Электрокаталитическая циклизация имидов Гуареши

Замещенные 2,6-диоксопиперидин-3,5-дикарбонитрилы **30** (имиды Гуареши) представляют практический интерес как антиконвульсанты, седативные и анальгезирующие средства. Они применяются в синтезе фармакологически активных соединений, в том числе в синтезе габапентина – антиконвульсанта, использующегося для лечения эпилепсии, а также нейропатической боли.

Мы осуществили внутримолекулярную электрокаталитическую циклизацию имидов Гуареши **30** в бициклические пирролидоны **31** и **32** (схема 17, табл. 10).

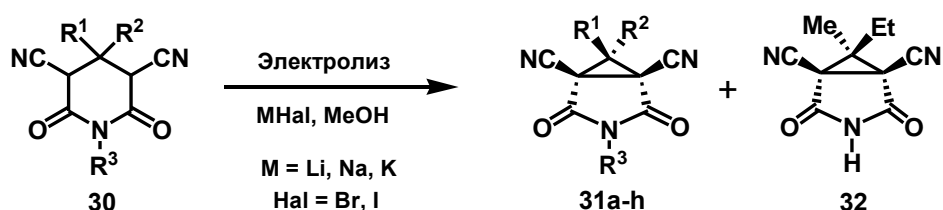


Схема 17

Таблица 10. Электрокаталитическая циклизация имидов Гуареши **30** в 2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрилы **31a-h**, **32**.^[a]

Имид Гуареши	R ¹	R ²	R ³	3-азабицикло[3.1.0]гексан, выход ^[б]
30a	Me	Me	Me	31a , 89
30b	Me	Me	H	31b , 88
30c	Me	Et	H	31c+32 , 90 ^[в]
30d	Et	Et	H	31d , 85
30e	-(CH ₂) ₄ -		H	31e , 91
30f	-(CH ₂) ₅ -		H	31f , 85
30g	Me	Ph	H	31g , 87
30h	-(CH ₂) ₂ CH(<i>t</i> -Bu)(CH ₂) ₂ -		H	31h , 90

[a] **30** (5 ммоль), NaBr (3 ммоль), MeOH (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), 2.2 F/моль, плотность тока 100 мА/см², 20 °С.

[б] Выход выделенного циклопропана; [в] Соотношение **31c/32** = 2:1.

В случае циклизации имида **30g** реакция протекает стереоселективно и образуется только один изомер пирролидона **31g**. В спектрах ¹H и ¹³C ЯМР был зафиксирован набор сигналов, соответствующий индивидуальному диастереомеру. Его конфигурация была установлена двумерной ЯМР спектроскопией NOESY (рис. 1). В спектре NOESY **31g**

зафиксировано взаимодействие имидного протона с *орто*-протоном фенильного заместителя. Данный факт доказывает образование диастереомера с конфигурацией ($1R^*,5S^*,6R^*$), в которой более объемный (по сравнению с метилом) фенильный заместитель располагается в *цис*-положении к пирролидоновому циклу относительно плоскости циклопропанового кольца. Данные NOESY были подтверждены PCA.

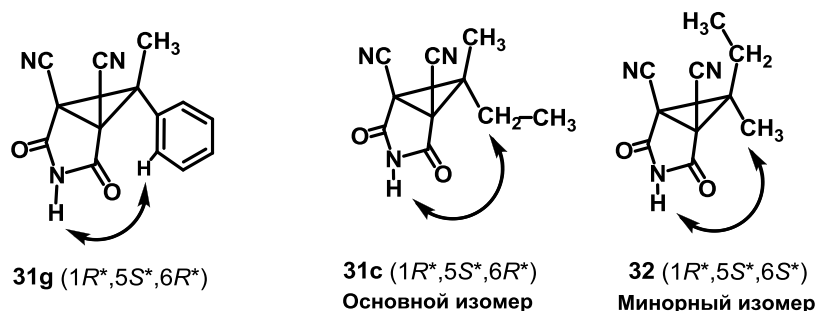


Рисунок 1. NOESY взаимодействия в циклопропанах **31c,g** и **32**.

При электрокаталитической циклизации имида **30c** получена смесь изомеров в соотношении 2:1. В NOESY спектре смеси для основного изомера зафиксированы кросс-пики взаимодействия имидного протона с этильной группой, а для минорного – имидного протона с метильной группой. Таким образом, основным изомером является диастереомер **31c** с ($1R^*,5S^*,6R^*$)-конфигурацией, а минорным диастереомером – **32** с конфигурацией ($1R^*,5S^*,6S^*$) (рис. 1).

Механизм изученного процесса представлен на схеме 18. Образующийся на катоде метилат-анион в растворе депротонирует имид **30** до аниона **A**. Последующее его бромирование, повторное депротонирование бромпроизводного **B** и циклизация приводят к циклопропанам **31, 32**.

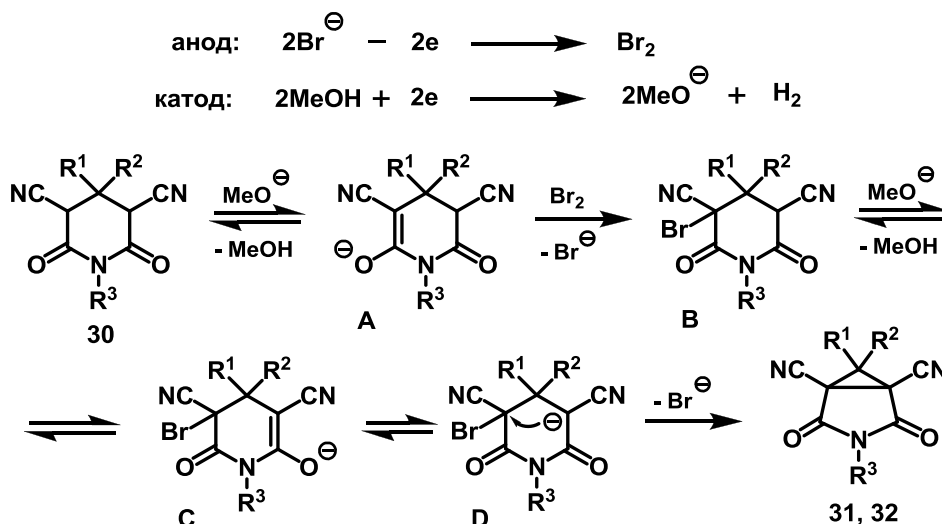


Схема 18

При изучении циклизации имидов Гуареши **30a-h** в замещенные 2,4-диоксо-6-фенил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрилы **31a-h, 32** мы обнаружили неожиданный результат: при циклизации несимметричных имидов **30c** и **30g** образуются преимущественно стерически затрудненные изомеры, в которых более объемный

заместитель и пирролидоновый цикл располагаются в *цис*-положении друг к другу относительно плоскости циклопропанового кольца. Данный факт объясняется тем, что стадия циклизации **D** в трехчленный цикл протекает по S_N2 механизму и стерически незатрудненный анион **D** циклизуется в циклопропан с инверсией (схема 19).

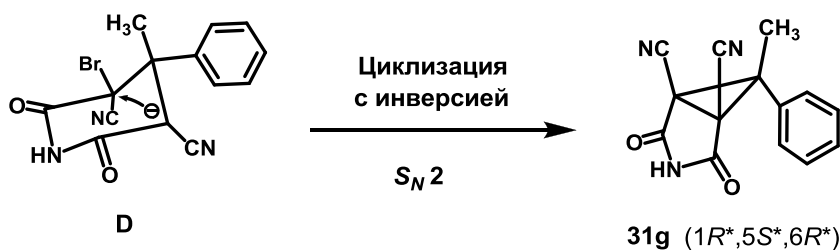


Схема 19

Химическая циклизация имидов Гуареши **30a-h** в замещенные 2,4-диоксо-6-фенил-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрилы **31a-h**, **32** (табл. 11) была также осуществлена в условиях, разработанных нами ранее: **Метод А** – циклизация имидов Гуареши под действием основания и элементарного брома; **Метод Б** – циклизация имидов Гуареши под действием бромной воды без основания.

Таблица 11. Химическая циклизация имидов Гуареши **30a-h** в 2,4-диоксо-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрилы **31a-h**, **32**.^[a]

Имид Гуареши	R ¹	R ²	R ³	Бицикл	Выход (%) ^[б]	
					Метод А	Метод Б
30a	Me	Me	Me	31a	88	86
30b	Me	Me	H	31b	96	92
30c	Me	Et	H	31c+32	95 ^[в]	91 ^[г]
30d	Et	Et	H	31d	94	88
30e		-(CH ₂) ₄ -	H	31e	93	83
30f		-(CH ₂) ₅ -	H	31f	98	92
30g	Me	Ph	H	31g	94	90
30h		-(CH ₂) ₂ CH(<i>t</i> -Bu)(CH ₂) ₂ -	H	31h	92	89

[a] **Метод А:** **30** (10 ммоль), EtOH (20 мл), EtONa (12 ммоль), Br₂ (10 ммоль), 20 °С, время реакции 3 часа.

Метод Б: **30** (10 ммоль), EtOH (20 мл), 0.2M Br₂ в воде (50 мл, 10 ммоль), 40 °С, время реакции 1 час.

[б] Выход выделенного пирролидона. [в] Соотношение **31c/32** = 2.5:1. [г] Соотношение **31c/32** = 3:1.

Выходы 2,4-диоксо-6-фенил-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрилов **31a-h**, **32**, полученных химической циклизацией имидов Гуареши **30a-h**, несколько выше, чем при электрокаталитической циклизации, а в случае применения метода А выходы близки к количественным.

Каскадная циклизация 9-бензил-2,4-диоксо-3,9-дiazаспиро[5.5]гексан-1,5-дикарбонитрила **33**, применяющегося в синтезе различных фармакологически активных соединений, в условиях химической и электрохимической внутримолекулярной

циклизации приводит к различным результатам (схема 20). Электролиз приводит к образованию спиротрицикла **34** с выходом 75%, а обработка имида **33** бромной водой приводит к образованию четвертичной соли **35** с выходом 78%.

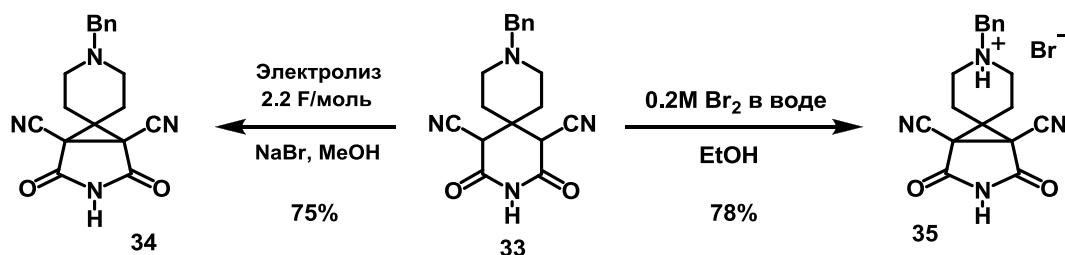


Схема 20

Разработанные электрокаталитический и химические методы внутримолекулярной циклизации имидов Гуареши **30**, **33** позволяют получать с высокими выходами в одну стадию би- и трициклические системы **31**, **32**, **34**, **35**, содержащие пирролидоновый и циклопропановый фрагменты. Ранее циклизация имидов Гуареши могла быть реализована только как двухстадийный процесс: 1) бромирование имида; 2) циклизация образующегося бромпроизводного под действием основания.

2.4. Каскадный электрокаталитический и химический синтез функционально замещенных циклопропанов из C-H кислот и карбонильных соединений

2.4.1. Электрокаталитические и химические трансформации барбитуровых кислот и ароматических альдегидов в фуро[2,3-d]пиримидины

Электролиз *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот **13a,b** и бензальдегидов **36** в присутствии двойной медиаторной системы бромид-ацетат натрия в метаноле при комнатной температуре привел к образованию спироциклических фуро[2,3-*d*]пиримидинов **37**, **38** (схема 21, табл. 12). Слабоосновный ацетат натрия катализирует конденсацию Кневенагеля между барбитуровой кислотой **13** и альдегидом **36**.

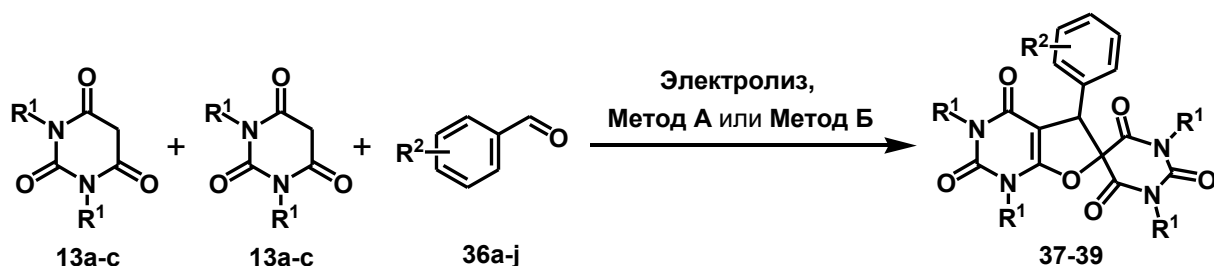


Схема 21

Полученные замещенные фуропиримидины являются близкими структурными аналогами бициклических систем, обладающих широким спектром биологической активности. Так, фуро[2,3-*d*]пиримидины используются в качестве антиметаболитов для ингибирования роста опухолевых клеток, а также в виде основы препаратов для лечения цитомегаловируса (герпеса).

Таблица 12. Электрокаталитический и химический синтез фууро[2,3-*d*]пиримидинов.^[а]

Барбитуровая кислота	Альдегид	R ¹	R ²	Фууро[2,3- <i>d</i>] пиримидин	Выход, % ^[б]		
					Электролиз	Метод А	Метод Б
13a	36a	Me	H	37a	85	88	83
13a	36b	Me	4-Me	37b	75	86	81
13a	36c	Me	4- <i>t</i> Bu	37c	83	85	78
13a	36d	Me	2-OMe	37d	75	77	69
13a	36e	Me	4-OMe	37e	78	82	70
13a	36f	Me	2-Cl	37f	73	85	79
13a	36g	Me	3-Cl	37g	75	88	81
13a	36h	Me	4-Cl	37h	72	82	73
13a	36i	Me	3-Br	37i	77	86	80
13a	36j	Me	4-NO ₂	37j	71	79	75
13b	36a	Et	H	38a	74	75	68
13b	36b	Et	4-Me	38b	70	82	74
13b	36j	Et	4-NO ₂	38c	73	85	79
13c	36a	H	H	39a		50	99
13c	36b	H	4-Me	39b		47	99

[а] Электролиз: **13** (10 ммоль), **36** (5 ммоль), NaBr (2 ммоль), NaOAc (2 ммоль), MeOH (50 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), C-анод (5 см²), 2.4 F/моль, плотность тока 100 мА/см², 20 °С. Метод А: **13** (20 ммоль), **36** (10 ммоль), EtOH (20 мл), EtONa (12 ммоль), Br₂ (10 ммоль), 20 °С, время 3 часа. Метод Б: **13** (20 ммоль), **36** (10 ммоль), EtOH (20 мл), 0.2M Br₂ в воде (50 мл, 10 ммоль), 40 °С, время 1 час.

[б] Выход выделенного фууро[2,3-*d*]пиримидина.

Изученная электрохимическая каскадная реакция не приводит к образованию циклопропанового кольца. Тот факт, что замыкание цикла происходит через кислород и приводит к образованию замещенного дигидрофурана, по-видимому, указывает на невыгодность циклопропановой структуры, связанную со стерическими затруднениями между карбонильными группами.

Также была осуществлена химическая каскадная трансформация барбитуровых кислот **13a-c** и ароматических альдегидов **36a-j** в замещенные фууро[2,3-*d*]пиримидины **37-39** с использованием двух взаимодополняющих методик (табл. 12). Отметим, что при проведении реакции ароматических альдегидов с незамещенной барбитуровой кислотой **13c** выходы фууро[2,3-*d*]пиримидинов оказались значительно выше при использовании Метода Б. Это связано с тем, что процесс Б реализуется в кислых условиях. Так как при наличии в реакционной смеси основания (этилата натрия) образуются нерастворимые в спирте соли **40** (схема 22).

Соли **40** были получены встречным синтезом с практически количественными выходами при взаимодействии барбитуровой кислоты **13c** и бензальдегидов **36** в результате тандемного процесса Кневенагеля-Михаэля. Образование солей **40** также было зафиксировано при электролизе ароматических альдегидов с незамещенной барбитуровой кислотой.

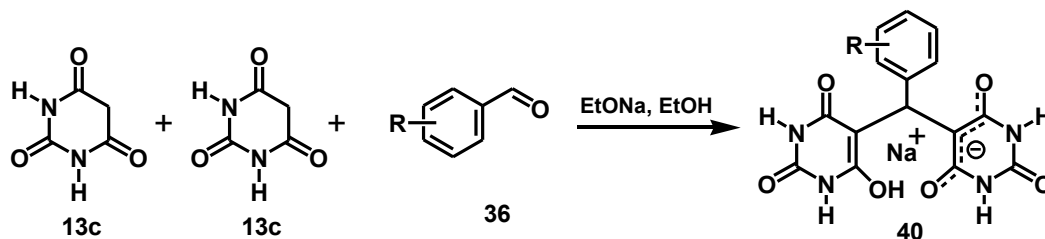
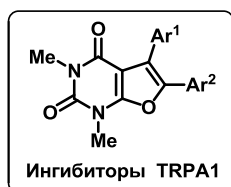


Схема 22



Таким образом, при использовании трех эффективных методик (электрокаталитическая трансформация, а также химические Методы А и Б) получены замещенные спирофуоро[2,3-*d*]пиримидины **37-39**, являющиеся близкими аналогами современных обезболивающих средств, ингибирующих ген, отвечающий за порог болевой чувствительности (ингибиторы TRPA1 – transient receptor potential subfamily A, member 1).

2.4.2. Стереоселективный электрокаталитический синтез тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионов из 3-метилпиразолин-5-она и ароматических альдегидов

Мы установили, что трициклы **27** получаются при совместном электролизе непосредственно

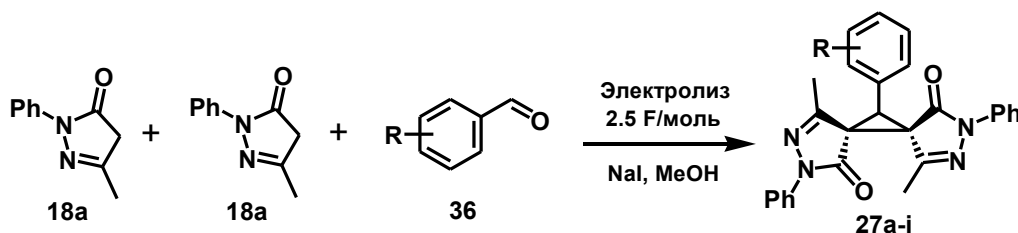


Схема 23

твенно 3-метилпиразолин-5-она **18a** и бензальдегидов в бездиафрагменном электролизере в среде метанола и использовании иодида натрия в качестве медиатора (схема 23, табл. 13).

Разработанный электрокаталитический процесс протекает стереоселективно с образованием замещенных ($5R^*$, $6R^*$)-тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионов **27a-i** с выходом 65-80% по веществу и 52-64% по току и позволяет получать фармакологически активные трициклы **27** непосредственно из пиразолин-5-она и альдегидов.

Таблица 13. Электрокаталитическая трансформация 3-метилпиразолин-5-она **18a** и ароматических альдегидов **36**.^[a]

Альдегид	R	Циклопропан	Выход 27 , % ^[6]
36a	H	27a	75
36b	4-Me	27b	76
36k	4-Et	27c	80
36d	2-OMe	27d	65
36f	2-Cl	27e	75
36g	3-Cl	27f	70
36i	3-Br	27g	76
36c	4- <i>t</i> -Bu	27h	78
36l	4-F	27i	68

[a] **18a** (10 ммоль), **36** (5 ммоль), NaI (3 ммоль), MeOH (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), 2.5 F/моль, плотность тока 100 мА/см², 20 °С. [b] Выход выделенного **27**.

2.4.3. «One-pot» химический каскадный синтез тетрацианоциклопропанов непосредственно из малононитрила и карбонильных соединений

Синтез тетрацианоциклопропанов до настоящей работы методами классической органической химии мог быть осуществлен лишь как двух- или трехстадийный процесс. Нами предложен новый подход в химическом синтезе тетрацианоциклопропанов: непосредственно из малононитрила и карбонильных соединений (схема 24).

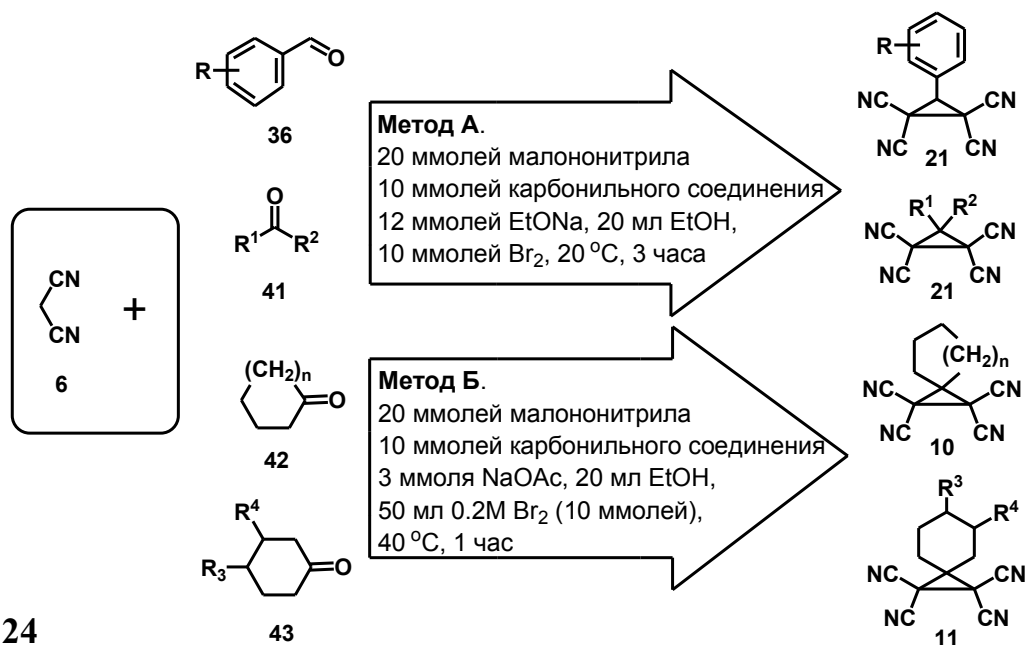


Схема 24

Таблица 14. Синтез 3-арил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропанов **21** из малононитрила и ароматических альдегидов **36**.

Альдегид	R	Циклопропан	Выход (%) [a]	
			Метод А	Метод Б
36a	H	21a	83	95
36b	4-Me	21b	72	91
36d	2-OMe	21c	63	92
36l	3-OMe	21k		91
36e	4-OMe	21d	77	93
36m	4-F	21i	75	90
36f	2-Cl	21e	71	
36g	3-Cl	21l	65	87
36h	4-Cl	21f	82	85
36n	2,4-Cl ₂	21m	63	
36i	3-Br	21j	61	92
36o	3-NO ₂	21q	78	
36j	4-NO ₂	21g	62	88
36p	1-нафталальдегид	21r	76	

[a] Выход выделенного тетрацианоциклопропана.

Для реализации **Метода А** использовалась методика, разработанная ранее для синтеза тетрацианоциклопропанов непосредственно из малононитрила и алкилиденмалонитрилов под действием этилата натрия и элементарного брома. **Метод Б**, разработанный ранее для синтеза тетрацианоциклопропанов из малононитрила и алкилиденмалонитрилов под действием исключительно бромной воды, был оптимизирован добавлением каталитических количеств ацетата натрия, катализирующего конденсацию Кневенагеля между малононитрилом и карбонильным соединением.

Получен широкий спектр замещенных 1,1,2,2-тетрацианоциклопропанов из малононитрила и ароматических или алифатических альдегидов, а также алифатических и циклических кетонов (табл. 14-16).

Таблица 15. Синтез замещенных тетрацианоциклопропанов **27** из малононитрила и алифатических карбонильных соединений **41**.^[a]

Карбонильное соединение	R¹	R²	Циклопропан	Выход (%) ^[a]	
				Метод А	Метод Б
41a	H	Et	21s	65	74
41b	H	<i>n</i> -Pr	21h	73	86 (21) ^[б]
41c	Me	Me	21n	43	55
41d	Me	Et	21o	33	52
41e	Et	Et	21p	15	48 (15) ^[б]

[a] Выход выделенного тетрацианоциклопропана.

[б] В скобках выход циклопропана, полученного без использования NaOAc.

Таблица 16. Синтез бициклических тетрацианоциклопропанов **10**, **11** из малононитрила и циклических кетонов **42**, **43**.

Кетон	Размер цикла	R³	R⁴	Циклопропан	Выход (%) ^[a]	
					Метод А	Метод Б
42a	5	-	-	10a	52	69
42b	6	H	H	10b	75	79
42c	7	-	-	10c	63	67
42d	12	-	-	10d	25	30
43a	6	Me	H	11a	63	74
43b	6	Ph	H	11b	70	72
43c	6	<i>t</i> -Bu	H	11c	76	81
43d	6	H	Me	11d	61	65

[a] Выход выделенного тетрацианоциклопропана.

Добавка ацетата натрия, катализирующая конденсацию Кневенагеля между малононитрилом и карбонильным соединением незначительно увеличивает выход 3-арилтетрацианоциклопропанов **21**, однако является определяющим фактором при синтезе циклопропанов из алифатических альдегидов и кетонов, а также циклических кетонов.

3-Арил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропаны **21** при длительном кипячении в дихлорбензоле димеризуются в 1,4,9*b*-триазафеналены **44** с выходами 19-57% (схема 25).

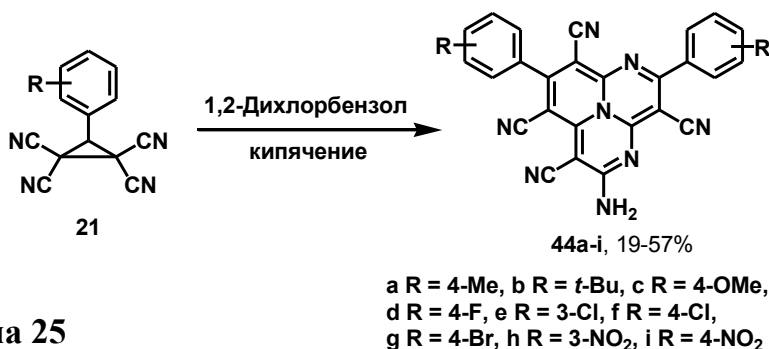


Схема 25

Триазафеналены **44** демонстрируют интенсивную красную фотолюминесценцию и обладают сольватохромизмом. Данные соединения перспективны для использования в качестве флуоресцент-ных

индикаторов для оптохемосенсоров нового поколения, а также в качестве материалов для светоизлучающих диодов. На основе триазафеналена **44a** был сконструирован

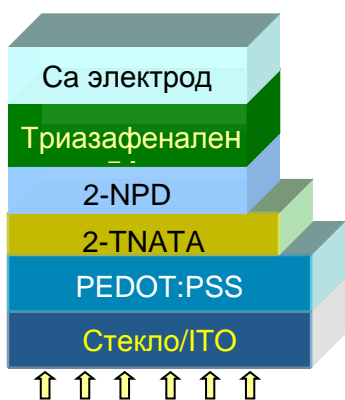


Рис. 2. Тонкослойный ОСИД на основе **44a**.

тонкослойный светоизлучающий диод (рис. 2). Органические светоизлучающие диоды (ОСИД) эффективно излучают свет при пропускании электрического тока и применяются для создания дисплеев нового поколения.

В камере, встроенной внутри аргонового бокса, на подложку с проводящим слоем ИТО и дырочно-инжектирующим слоем PEDOT-PSS при давлении 10^{-6} мБар последовательно напыляли дырочно-транспортные слои 2-TNATA (60 нм) и 2-NPD (15 нм), а также слой электролюминесцентного материала – триазафеналена **44a** (15 нм). Поверх органических слоев напыляли металлический кальциевый катод (150 нм). Изготовленный

ОСИД начинает излучать красный свет при приложенных напряжениях около 3.5 В, а при напряжении 8.0 В его яркость составляет около 1000 кд/м².

2.5. Электрохимические и термические трансформации функционально замещенных циклопропанов

2.5.1. Электрохимическая цепная трансформация бициклических тетрацианоциклопропанов в трициклические пирролины

Мы установили, что бициклические циклопропаны **10**, **11** циклизуются под действием электрохимически генерированных алкоколят-анионов в трициклические пирролины **45-47** (схема 26).

В изученных условиях все бициклические тетрацианоциклопропаны были превращены в соответствующие трициклические пирролины с выходом 60-95% по веществу и 300-475% по току (принимая 1 F/моль за теоретическое количество для данного процесса) при пропускании 0.2 F/моль.

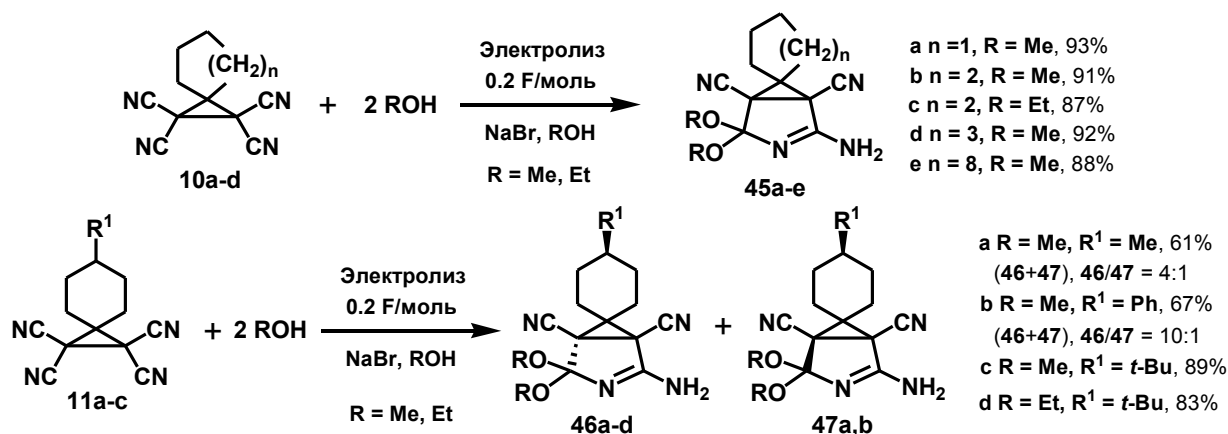


Схема 26

Циклизация циклопропанов **11a-c** с образованием пирролиновых систем преимущественно происходит, когда алкоголь-анион атакует стерически менее затрудненную цианогруппу. В результате такой атаки в основном образуются изомеры **46**, в которых заместитель циклогексанового кольца максимально удален от более объемного (по сравнению с аминогруппой) ацетального фрагмента пирролинового цикла.

В зависимости от объема заместителя R^1 соотношение продуктов **46/47** изменяется. А в случае циклизации циклопропана **11c** с объемным *tert*-бутильным заместителем в циклогексановом кольце процесс протекает стереоселективно с образованием исключительно изомера **46**.

Таким образом, в бездиафрагменной ячейке осуществлена электрохимическая циклизация бициклических тетрацианоциклопропанов в трициклические соединения, содержащие циклопропановый и пирролиновый фрагменты, являющихся структурными аналогами противоопухолевых средств.

2.5.2. Стереоселективная электрохимическая циклизация эфиров 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот в бициклические пирролидоны

Мы обнаружили, что при пропускании 0.2 F/моль через растворы эфиров 3-замещенных 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **3** в бездиафрагменной ячейке в присутствии электролита (NaBr или NaOAc) в среде спирта стереоселективно были получены соответствующие эфиры (1*R**,5*R**,6*R**)-6-замещенных 4,4-диалкокси-5-циано-2-оксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновых кислот **48** (схема 27, табл. 17).

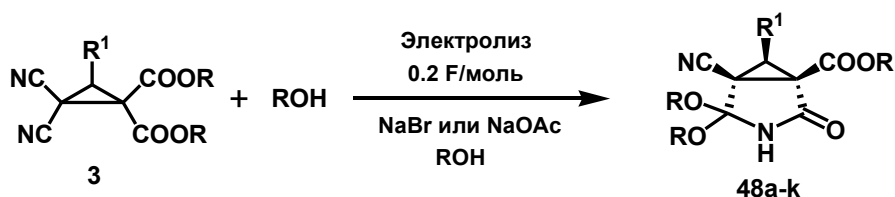


Схема 27

Данная стереоселективная электрокаталитическая трансформация реализована впервые и не имеет аналогов в органической химии.

Таблица 17. Стереоселективная электрокаталитическая циклизация эфиров **3**.^[a]

Циклопропан	R	R ¹	Электролит	Пирролидон	Выход, % ^[б]
3a	Me	Ph	NaBr	48a	92
3a	Me	Ph	NaOAc	48a	91
3b	Et	Ph	NaOAc	48b	82
3c	Me	4-MeC ₆ H ₄	NaBr	48c	83
3e	Me	4-MeOC ₆ H ₄	NaBr	48d	79
3h	Me	2-FC ₆ H ₄	NaBr	48e	84
3i	Me	2-ClC ₆ H ₄	NaBr	48f	95
3j	Me	4-ClC ₆ H ₄	NaBr	48g	81
3k	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	NaBr	48h	78
3l	Me	Me	NaBr	48i	84
3l	Me	Me	NaOAc	48i	87
3m	Me	Et	NaBr	48j	81
3n	Me	<i>n</i> -Pr	NaOAc	48k	79

[a] **3** (5 ммоль), электролит (5 ммоль), спирт (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), 0.2 F/моль, плотность тока 20 мА/см², 20 °С. [б] Выход выделенного бициклический пирролидона.

Стереоселективность процесса обеспечивается тем обстоятельством, что пирролидоновое кольцо образуется из CN и COOMe групп, находящихся в *транс*-положении по отношению к заместителю R¹. Образование только одного из двух возможных изомеров следует из данных ЯМР ¹H и ¹³C-спектроскопии. Строение **48a** и **48j** установлено на основании данных РСА. Бициклы **48** имеют конфигурацию (1*R**,5*R**,6*R**).

Таким образом, в бездиафрагменном электролизере осуществлен процесс, позволяющий при пропускании малых количеств электричества осуществлять цепной процесс электрохимической стереоселективной трансформации эфиров 3-замещенных 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **3** в ранее неизвестные эфиры замещенных (1*R**,5*R**,6*R**)-4,4-диметокси-5-циано-2-оксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновых кислот **48** с выходом 80-95% по веществу и 400-475% по току.

2.5.3. Стереоселективная термическая изомеризация тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионов в (4*Z*)-4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолоны

Изучена термическая изомеризация тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионов **27** при нагревании (схема 28, табл. 18). Изомеризация протекает селективно при нагревании в высококипящих полярных апротонных ДМСО или ДМФА при 100 °С с образованием 4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолонов **49** уже через 5 и 15 минут соответственно.

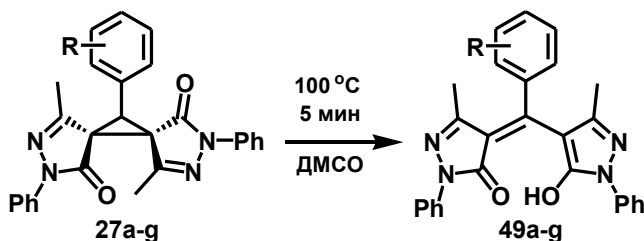


Схема 28

Данные ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии соединений **49a-g** однозначно свидетельствуют, что во всех проведенных экспериментах стереоселективно образуется только один изомер. Структура соединения **49a** подтверждена РСА. Данные РСА свидетельствуют, что 4-[(пиразол-4-ил)метил]пиразолон **49a** в кристалле существует в виде (*Z*)-изомера, стабилизированного внутримолекулярной водородной связью.

Таким образом, разработан эффективный метод синтеза замещенных 4-[(пиразол-4-ил)метил]пиразолонов **49** путем термической изомеризации тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионов **27**, протекающей в ДМСО при нагревании и не требующей никаких дополнительных реагентов или катализаторов. Данная изомеризация протекает стереоселективно с образованием *Z*-изомера 4-[(пиразол-4-ил)метил]пиразолонов **49** с выходами 96-98%. Реакция проста в осуществлении, целевые продукты **49** кристаллизуются непосредственно из реакционной смеси после добавления воды и выделяются обычным фильтрованием.



Полученные [(пиразол)метил]пиразолоны **49** принадлежат к известному классу пиразолоновых красителей.

2.5.4. Стереоселективная термическая перегруппировка спиро[пиримидин]циклопропанов в фуро[2,3-*d*]пиримидины

В продолжении изучения термических трансформаций синтезированных нами функционально замещенных циклопропанов мы установили, что спиро[пиримидин]циклопропаны **14-17** при нагреве в полярном апротонном растворителе (ДМСО, *N*-метилпирролидоне или диметилацетамиде) перегруппировываются в замещенные фуро[2,3-*d*]пиримидины **50, 51** (схема 29, табл. 19).

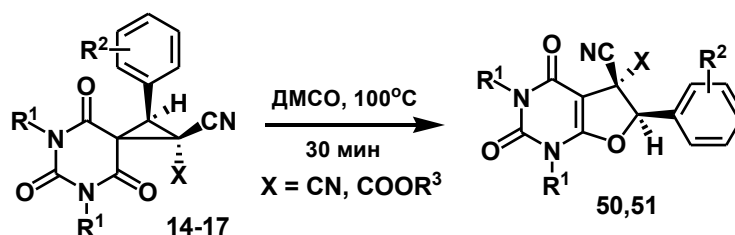


Схема 29

Таблица 18. Термическая изомеризация циклопропанов **27** [a]

R	49, ВЫХОД, % [б]
H	49a , 98
4-Me	49b , 96
4-Et	49c , 96
2-OMe	49d , 98
2-Cl	49e , 96
3-Cl	49f , 98
3-Br	49g , 97

[a] **27** (1 ммоль), ДМСО (0.5 мл), 100 °С, 5 минут; [б] Выход выделенного **49**.

Также было установлено, что данная перегруппировка протекает с высокой селективностью в ионной жидкости – 1-бутил-3-метилимидазолий тетрафторборате ([BMim]BF₄).

Обнаружено, что термическая перегруппировка (1*R**,2*S**)-спиро[пиримидин]циклопропанов **17** в найденных условиях протекает стереоселективно с образованием эфиров замещенных (5*R**,6*R**)-гексагидрофуоро[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновых кислот **51** с выходом 51-75%. Данные ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии соединений **51** однозначно свидетельствуют, что во всех проведенных экспериментах стереоселективно образуется только один из двух возможных изомеров. Структура **51a** была подтверждена РСА.

Данный подход является перспективным методом синтеза новых фармакофорных фуоро[2,3-*d*]пиримидинов – структурных аналогов фуоропиримидинов, обладающих широким спектром биологической активности, в том числе являющихся антиметаболитами и ингибиторами цитомегаловируса (герпеса).

Таблица 19. Термическая перегруппировка спироциклопропанпиримидинов **14-17** в фуоро[2,3-*d*]пиримидины **50, 51**. ^[a]

Циклопропан	R ¹	R ²	X	Фуоропиримидин, выход % ^[б]
14a	Me	H	CN	50a , 66
14b	Me	4-Me	CN	50b , 66
14g	Me	4- <i>t</i> -Bu	CN	50c , 58
14e	Me	4-Cl	CN	50d , 50
14i	Me	3-Br	CN	50e , 62
15a	Et	H	CN	50f , 61
16a	H	H	CN	50g , 52
17a	Me	H	COOMe	51a , 59
17b	Me	H	COOEt	51b , 51
17c	Me	4-Me	COOMe	51c , 70
17d	Me	4- <i>t</i> -Bu	COOEt	51d , 55
17e	Me	4-F	COOMe	51e , 56
17f	Me	4-Cl	COOEt	51f , 75
17g	Me	3-Br	COOMe	51g , 73

[a] Циклопропан (1 ммоль), ДМСО (0.5 мл), 100 °С, 30 минут.

[б] Выход выделенного фуоро[2,3-*d*]пиримидина.

2.6. Электрокаталитический мультикомпонентный синтез функционально замещенных циклопропанов

2.6.1. Электрокаталитическая трансформация малононитрила и циклоалкилиденмалононитрилов в трициклические пирролины

Принимая во внимание тот факт, что как в совместной электрохимической трансформации малононитрила и циклоалкилиденмалононитрилов **7, 8** в тетрацианоциклопропаны **10, 11** (раздел 2.1.2), так и в последующем электрокаталитическом процессе получения пирролинов **45-47** (раздел 2.5.1) в качестве медиатора и электролита используется одна и та же неорганическая соль – бромид натрия, представлялось наиболее оптимальным вариантом провести эти превращения в одну стадию как «домино» процесс.

Однако оказалось, что при проведении каскадного процесса и пропуски 3 F/моль электричества в реакционной смеси по окончании электролиза наряду с пирролинами **45-47** присутствуют небольшие количества промежуточных тетрацианоциклопропанов **10, 11**. Это обстоятельство несколько снижает выход пирролинов и затрудняет их выделение. Введение в реагирующую систему дополнительно 0.1 эквивалента метилата натрия позволило устранить этот недостаток и получить трициклические пирролины **45-47** непосредственно из малононитрила и циклоалкилиденмалононитрилов (схема 30).

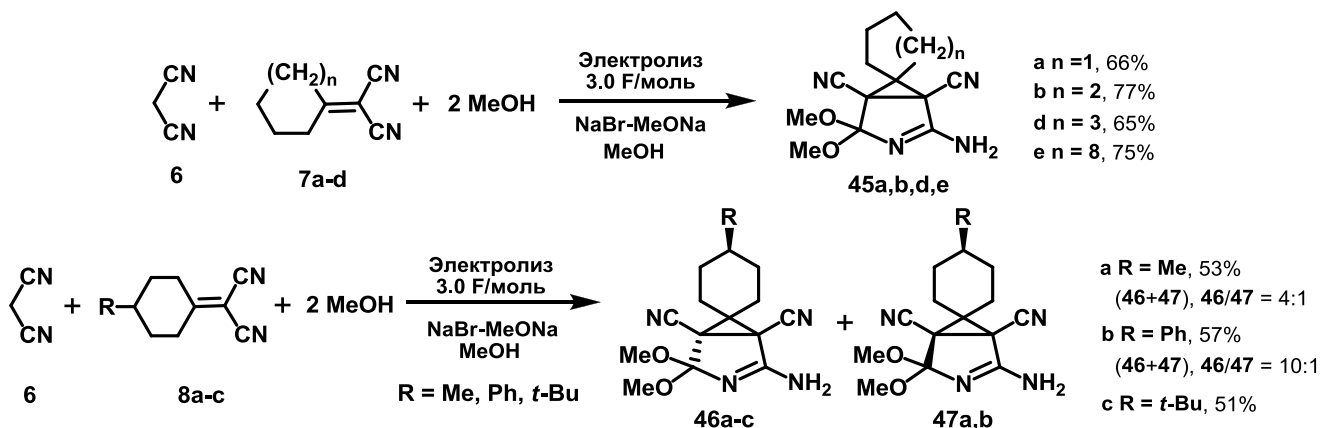


Схема 30

Избыток малононитрила препятствует превращению тетрацианоциклопропанов в соответствующие пирролины за счёт снижения текущей концентрации метокси-анионов. Так, при использовании 50%-го избытка малононитрила по сравнению с эквимольным количеством и проведении электролиза в аналогичных условиях выход **46b** уменьшился с 77 до 45%. Вместе с тем для успешного превращения многих циклоалкилиденмалононитрилов в соответствующие тетрацианоциклопропаны с высоким выходом требуется избыток малононитрила, увеличивающийся по мере увеличения объема заместителей в циклоалкилиденмалононитриле (раздел 2.5.1). Наличие этих двух взаимоисключающих условий приводит к тому, что с высоким выходом трансформация циклоалкилиденмалононитрилов непосредственно в соответствующие бициклические пирролины

реализуется в случае незамещенных циклоалкилиденмалонитрилов **7a-d**. Наличие заместителя в олефинах **8a-c** приводит к снижению выхода пирролинов до 50%.

2.6.2. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малонитрила и алкилиденмалонитрилов в бициклические пирролины

В развитие исследований по электрохимическому мультикомпонентному синтезу производных циклопропана мы осуществили стереоселективную электрокаталитическую трансформацию малонитрила и алкилиденмалонитрилов в замещенные 3-азабикло [3.1.0]гекс-2-ены **52, 53** (схема 31, табл. 20). Данная электрохимическая реакция протекает стереоселективно. Во всех экспериментах был получен только один из двух возможных изомеров бициклических пирролинов **52a-k, 53**, что подтверждено данными ЯМР спектроскопии. Для структуры **52a** было проведено рентгеноструктурное исследование. В **52a** фенильный заместитель и пирролиновый цикл находятся в *транс*-положении друг к другу относительно плоскости циклопропанового кольца.

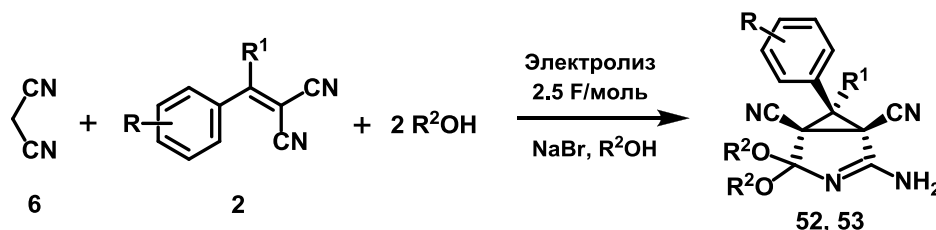


Схема 31

Таблица 20. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малонитрила и алкилиденмалонитрилов **2** в бициклические пирролины **52, 53**. [a]

Олефин	R	R ¹	R ²	Бициклический пирролин	Выход, % [б]
2a	H	H	Me	52a	82
2a	H	H	Et	52b	73
2b	4-Me	H	Me	52c	69
2m	4- <i>t</i> -Bu	H	Me	52d	59
2d	4-OMe	H	Me	52e	65
2g	2-Cl	H	Me	52f	78
2g	2-Cl	H	Et	52g	64
2h	4-Cl	H	Me	52h	67
2o	3-Br	H	Me	52i	61
2p	4-I	H	Me	52j	68
2i	4-NO ₂	H	Me	52k	63
2r	H	Me	Me	53	54

[a] **6** (10 ммоль), **2** (10 ммоль), NaBr (5 ммоль), спирт (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), 2.5 F/моль, плотность тока 100 мА/см², 0 °С. [б] Выход выделенного пирролина.

Известно, что бициклические пирролины, структурные аналоги **52**, **53** легко гидролизуются в бициклические пирролидоны. При гидролизе **53** был получен бициклический пирролидон **54** с выходом 82% (схема 32), имеющий с конфигурацию (1*R**,5*S**,6*S**). Строение данного бицикла было подтверждено РСА. Ранее (раздел 2.3.4.) мы установили, что при циклизации имида гуареши **30g** образуется стерически затрудненный бициклические пирролидон **31g** с конфигурацией (1*R**,5*S**,6*R**).

Таким образом, осуществлен направленный стереоселективный электрокаталитический синтез (1*R**,5*S**,6*S**)-**54** и (1*R**,5*S**,6*R**)-**31g** 6-метил-2,4-диоксо-6-фенил-3-азабицикло [3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрилов (схема 32).

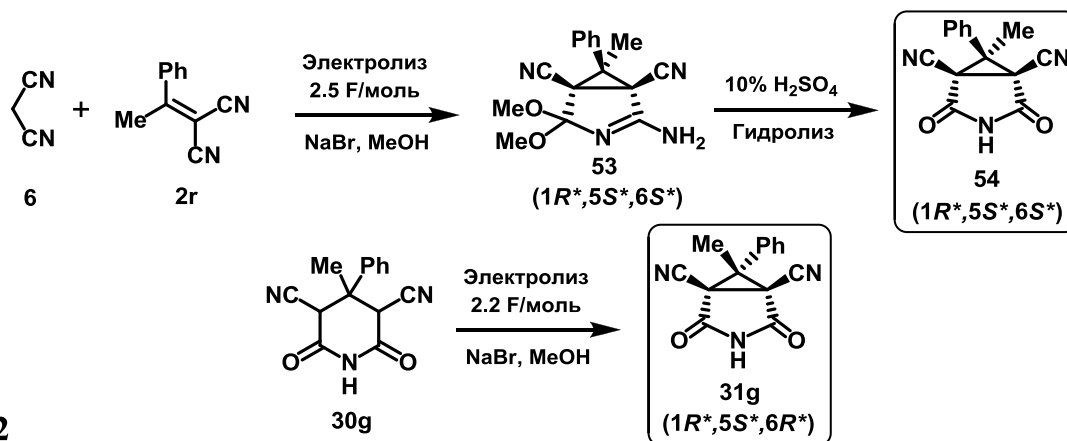


Схема 32

Разработанный электрокаталитический процесс получения пирролиновых систем **52**, **53** является удобным и экономичным методом непосредственной стереоселективной трансформации малонитрила и бензилиденмалонитрилов в бициклические соединения, содержащие циклопропановый и пирролиновый фрагменты. В процессе его реализации используются обычные и доступные реагенты, недорогое оборудование, электролизер без диафрагмы и нейтральные среды. Методики проведения электролиза и выделения продуктов просты и удобны для реализации как в лабораторных условиях, так и на крупномасштабных установках.

2.6.3. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малонового эфира и алкилиденмалонитрилов в бициклические пирролидоны

В данном разделе мы представляем ещё один новый «one-pot» процесс (схема 33), объединяющий 1) совместный электролиз малоновых эфиров и алкилиденмалонитрилов (раздел 2.1.1.) и 2) стереоселективную электрокаталитическую цепную трансформацию образующихся циклопропанов в бициклические пирролидоны (раздел 2.5.2.).

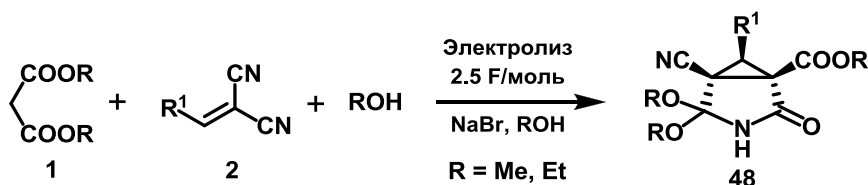


Схема 33

Процесс осуществлен в бездиафрагменном электролизере в среде метанола или этанола при пропускании 2.5 F/моль; в качестве медиаторов использовались галогениды натрия (табл. 21).

Таблица 21. Стереоселективный электрокаталитический «one-pot» синтез бициклических пирролидонов **48**. [a]

Олефин	R	R ¹	Медиатор	Пирролидон, выход (%) [б]
2a	Me	Ph	NaBr	48a , 69
2a	Me	Ph	NaI	48a , 53
2a	Et	Ph	NaBr	48b , 62
2b	Me	4-MeC ₆ H ₄	NaBr	48c , 58
2d	Me	4-MeOC ₆ H ₄	NaBr	48d , 45
2h	Me	4-ClC ₆ H ₄	NaBr	48g , 67
2j	Me	Me	NaBr	48i , 69
2k	Me	Et	NaBr	48j , 73
2l	Me	<i>n</i> -Pr	NaBr	48k , 57

[a] **1** (10 ммоль), **2** (10 ммоль), медиатор (5 ммоль), спирт (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), 2.5 F/моль, плотность тока 100мА/см², 10 °С.

[б] Выход выделенного пирролидона **48**.

Стереоселективность процесса обеспечивается тем обстоятельством, что пирролидиновое кольцо образуется из CN и COOMe групп, находящихся в *транс*-положении по отношению к заместителю R¹. Образование только одного из двух возможных изомеров следует из данных ЯМР ¹H и ¹³C. Строение **48a** и **48j** установлено на основании данных РСА. Пирролидоны **48** имеют конфигурацию (1*R**,5*R**,6*R**).

2.6.4. Электрокаталитический синтез эфиров 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот из трех различных молекул

При изучении электрокаталитической трансформации малонового эфира, малононитрила и ароматических альдегидов в бездиафрагменном электролизере в присутствии двойной медиаторной системы NaBr-NaOAc в метаноле были получены эфиры замещенных 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **3** (схема 34, табл. 22).

Наибольшие выходы **3** были получены при использовании избытка малононитрила (1.2 экв.) при 0 °С и пропускании 2.5 F/моль электричества. В двойной медиаторной системе NaOAc является катализатором конденсации Кневенагеля между альдегидом и малононитрилом. В отсутствие электричества, альдегид и малононитрил под действием NaOAc конденсируются в соответствующий алкилиденмалононитрил за период, меньший половины времени проведения электрохимического процесса (за 30 минут).

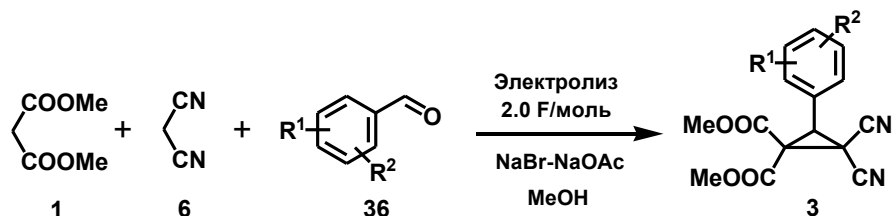


Схема 34

Таблица 22. Электрокаталитический мультикомпонентный синтез эфиров 3-замещенных-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **3**.^[a]

№	Альдегид	R ¹	R ²	Циклопропан	Выход 3 , % ^[б]
1	36a	H	H	3a	54
2	36b	4-Me	H	3c	52
3	36d	2-OMe	H	3e	45
4	36e	4-OMe	H	3f	47
5	36q	2-F	H	3h	46
6	36f	2-Cl	H	3i	48
7	36h	4-Cl	H	3j	58
8	36j	4-NO ₂	H	3k	39
9	36r	3-F	H	3o	48
10	36m	4-F	H	3p	63
11	36g	3-Cl	H	3q	52
12	36i	3-Br	H	3r	52
13	36s	4-Br	H	3s	46
14	36p	3-(1-Нафтил)		3t	54
15	36t	3-OMe	4-OMe	3u	56
16	36u	2-F	6-Cl	3v	52

[a] **1a** (10 ммоль), **6** (12 ммоль), **36** (10 ммоль), NaBr (5 ммоль), NaOAc (5 ммоль), MeOH (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), C-анод (5 см²), 2,5 F/моль, плотность тока 100 мА/см², 0 °С

[б] Выход выделенного циклопропана **3**.

Разработанный процесс является первым примером электрокаталитического мультикомпонентного построения циклопропанового кольца из трех различных молекул.

2.6.5. Электрокаталитический синтез спиро[пиримидин]циклопропанов из трех различных молекул

При изучении совместного электролиза малонитрила, барбитуровых кислот **13a,b** и ароматических альдегидов **36** в бездиафрагменном электролизере было установлено, что данная мультикомпонентная электрокаталитическая трансформация селективно приводит к образованию замещенных спиро[пиримидин]циклопропанов **14,15** (схема 35).

Данный процесс осуществляли следующим образом: раствор ароматического альдегида **36** и малононитрила в метаноле в присутствии двойной медиаторной системы NaBr-NaOAc перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут (за это время происходит конденсация Кневенагеля с образованием бензилиденмалононитрила). Затем реакционную массу охлаждали до 10 °С, прибавляли барбитуровую кислоту и пропускали 2 F/моль электричества с постоянной плотностью тока 100 мА/см² при температуре 10 °С.

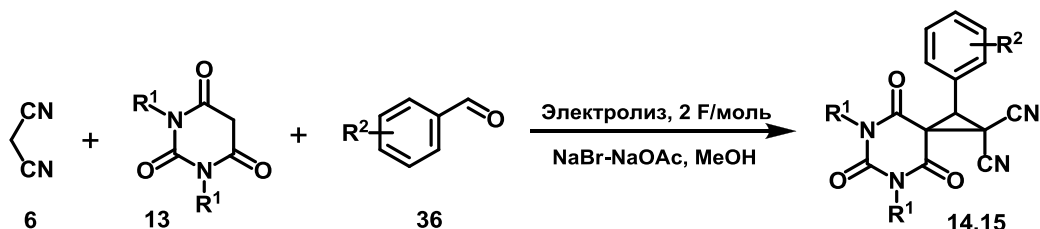


Схема 35

Таблица 23. Электрокаталитический мультикомпонентный синтез 5,7-дiazоспиро[2.5]октанов **14,15**. [a]

Барбитуровая кислота	Альдегид	R ¹	R ²	Циклопропан, выход (%) [б]
13a	36a	Me	H	14a , 63
13a	36b	Me	4-Me	14b , 65
13a	36d	Me	2-OMe	14c , 51
13a	36f	Me	2-Cl	14d , 57
13a	36j	Me	4-NO ₂	14f , 50
13a	36c	Me	4- <i>t</i> -Bu	14g , 63
13a	36i	Me	3-Br	14i , 52
13b	36a	Et	H	15a , 57
13b	36h	Et	4-Cl	15b , 53

[a] **6** (5 ммоль), **13** (5 ммоль), **36** (5 ммоль), NaBr (3 ммоль), NaOAc (3 ммоль), MeOH (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), 2 F/моль, плотность тока 100 мА/см², 10 °С.

[б] Выход выделенного спиро[пиримидин]циклопропана.

Таким образом, предложенная электрокаталитическая трансформация *N,N'*-диалкил-барбитуровых кислот, малононитрила и ароматических альдегидов представляет собой прямой и эффективный метод получения спиро[пиримидин]циклопропанов с выходом 50-65% как по веществу, так и по току. 5,7-Диазоспиро[2.5]октановая система сочетает циклопропановое кольцо, спиросочлененное с пиримидин-2,4,6-трионым гетероциклом и относится к перспективному классу соединений, обладающих успокаивающим, противосудорожным и противоэпилептическим свойствами, а также являющихся TACE (TNF- α converting enzyme) и MMP (matrix metalloprotease inhibitors) ингибиторами.

2.6.6. Стереоселективный электрохимически контролируемый «домино» синтез бициклических пирролинов

Результаты, полученные в разделе 2.6.2 (реализация электрокаталитической каскадной трансформации малононитрила и алкилиденмалононитрилов в бициклические пирролины **52**, **53**), а также в разделах 2.6.4 и 2.6.5 (электрокаталитический мультикомпонентный синтез циклопропанов из трех различных молекул в присутствии медиатор-

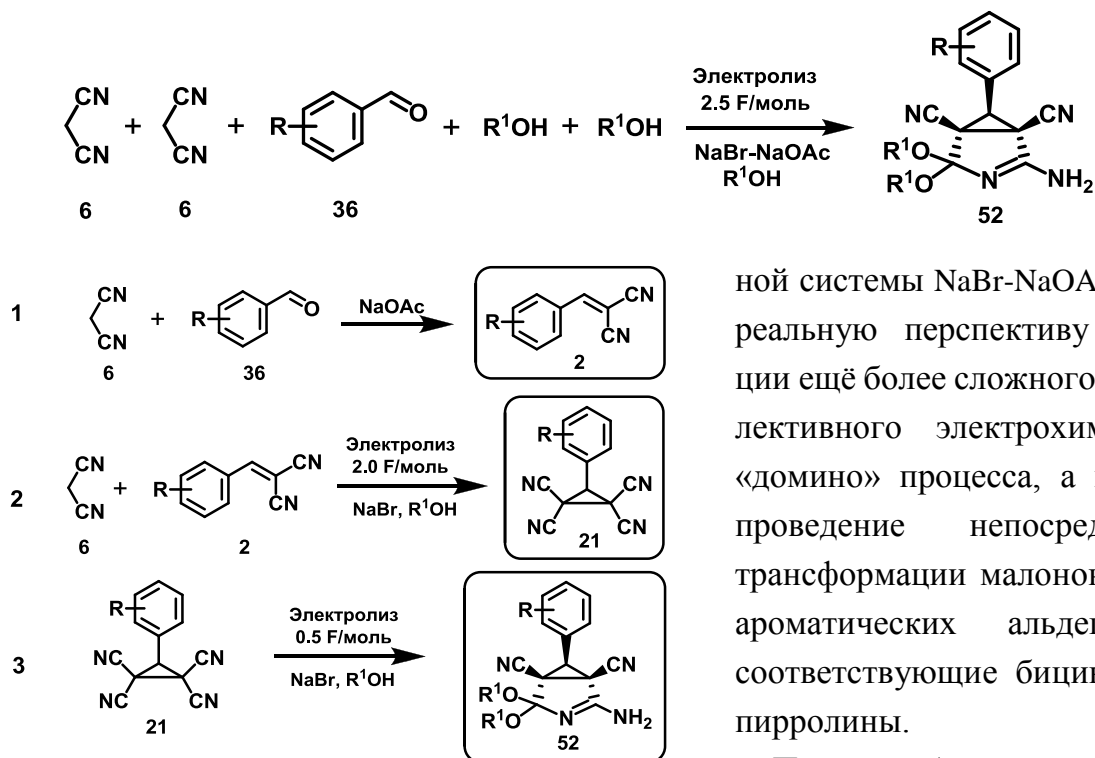


Схема 36

Таблица 24. Стереоселективный «домино» синтез бициклических пирролинов **52**.^[a]

Альдегид	R	R ¹	Пирролин, выход, % ^[б]
36a	H	Me	52a , 67
36a	H	Et	52b , 64
36b	4-Me	Me	52c , 61
36d	4-OMe	Me	52e , 58
36f	2-Cl	Me	52f , 63
36f	2-Cl	Et	52g , 59
36i	3-Br	Me	52i , 57
36v	4-I	Me	52j , 62
36v	4-I	Et	52l , 71

[a] **6** (20 молей), **36** (10 ммолей), NaBr (5 ммолей), NaOAc (5 ммолей), спирт (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), 2.5 F/моль, плотность тока 100мА/см², 10 °С. [б] Выход выделенного пирролина **52**.

ной системы NaBr-NaOAc) открыл реальную перспективу реализации ещё более сложного стереоселективного электрохимического «домино» процесса, а именно – проведение непосредственной трансформации малононитрила и ароматических альдегидов в соответствующие бициклические пирролины.

Процесс был осуществлен в бездиафрагменном электролизере в среде метанола или этанола при пропускании 2.5 F/моль электричества; в качестве медиатора использовалась двойная система NaBr-NaOAc (схема 36, табл. 24).

Отметим, что при пропускании 2.0 F/моль электричества был выделен (фильтрованием осадка) исключительно 3-фенил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан **21a** с выходом 72%. При этом в фильтрате методом ¹H ЯМР спектроскопии было зафиксировано 5% пирролина **52a**. Увеличение количества малононитрила до 2.5 эквивалентов привело к образованию **21a** с выходом 80%.

Разработанный «домино» процесс является электрохимически контролируемым (схема 36). При перемешивании реакционной смеси в электролизере без пропуска электричества в осадок выпадает бензилиденмалононитрил **2** (схема 36, процесс 1). Пропускание через смесь 2 F/моль электричества селективно приводит к образованию тетрацианоциклопропана **21**, который при необходимости может быть выделен фильтрованием в индивидуальном виде (процесс 2). Дальнейшее пропускание электричества (еще 0.5 F/моль) стереоселективно приводит к образованию пирролина **52** (процесс 3).

Разработанная электрокаталитическая «домино» трансформация методами классической органической химии может быть осуществлена только как четырехстадийный процесс.

2.6.7. Стереоселективный электрохимически контролируемый «домино» синтез бициклических пирролидонов

В продолжение изучения электрокаталитического мультикомпонентного синтеза функционально замещенных циклопропанов мы осуществили четырехкомпонентную стереоселективную трансформацию малонового эфира, малононитрила и ароматических альдегидов в метаноле в бициклические пирролидоны **48** (схема 37, табл. 25).

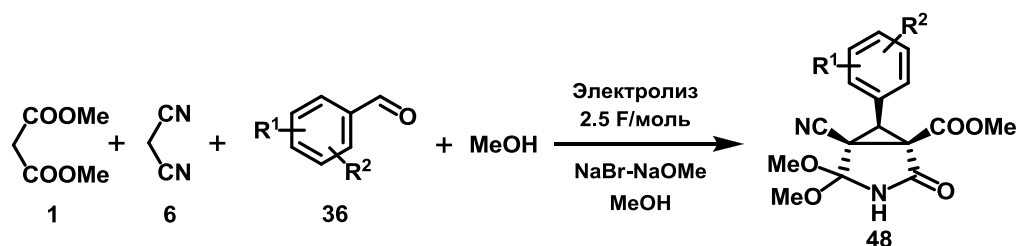


Схема 37

Таблица 25. Стереоселективный электрокаталитический «домино» синтез бициклических пирролидонов **48**.^[a]

Альдегид	R ¹	R ²	Пирролидон	Выход, % ^[б]
36a	H	H	48a	53
36b	4-Me	H	48c	55
36e	4-OMe	H	48d	57
36q	2-F	H	48e	64
36h	4-Cl	H	48g	49
36r	3-F	H	48l	71
36m	4-F	H	48m	56
36i	3-Br	H	48n	50
36n	2-Cl	4-Cl	48o	52

[a] **1a** (10 молей), **6** (10 молей), **36** (10 ммоль), NaBr (5 ммоль), NaOMe (1 ммоль), MeOH (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), C-анод (5 см²), 2.5 F/моль, плотность тока 100мА/см², 10 °С.

[б] Выход выделенного пирролидона **48**.

Двойная медиаторная система NaBr-NaOMe оказалась наиболее эффективной в мультикомпонентном синтезе бициклических пирролидонов **48**.

Разработанный «домино» процесс является электрохимически контролируемым (схема 38).

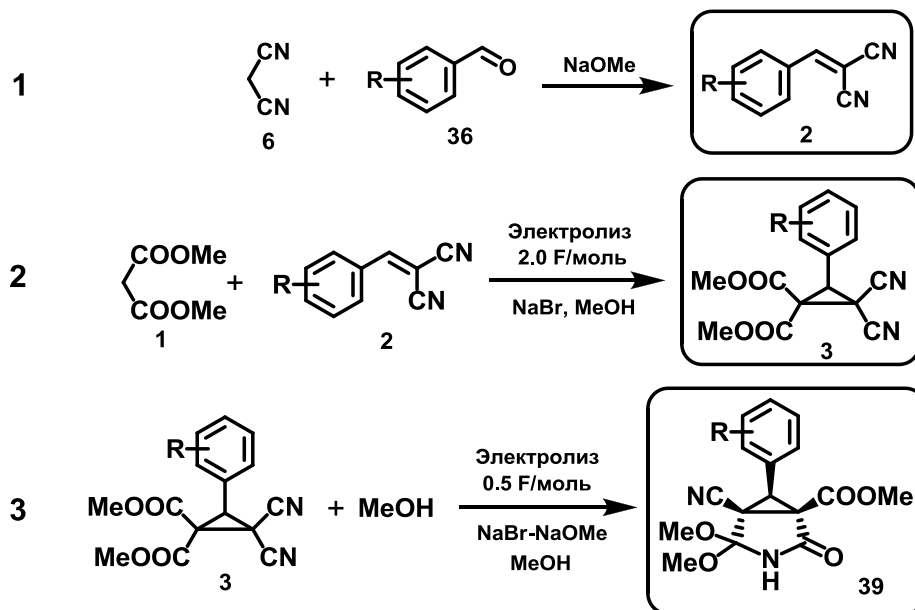


Схема 38

Так при перемешивании реакционной смеси в электролизере без пропуска электричества в осадок выпадает бензилиденмалононитрил **2** (процесс 1). Пропускание через смесь 2 F/моль электричества селективно приводит к образованию эфиров циклопропанкарбоновых кислот **3**, которые при необходимости могут быть выделены фильтрованием в индивидуальном виде (процесс 2). Дальнейшее пропускание электричества (еще 0.5 F/моль) стереоселективно приводит к образованию бициклического пирролидона **48** (процесс 3).

Разработанная электрокаталитическая «домино» трансформация методами классической органической химии может быть осуществлен только как четырехстадийный процесс: 1) галогенирование малониевого эфира, 2) получение замещённых бензилиденмалононитрилов из малононитрила и ароматических альдегидов по реакции Кневенагеля, 3) присоединение по Михаэлю галогеномалониевого эфира под действием основания к бензилиденмалононитрилу с последующей циклизацией в циклопропан, 4) взаимодействие полученного на стадии 3 тетрацианоциклопропана с алколюлят-ионами в спиртах.

Выводы

1. Развито новое направление химии трехчленных карбоциклов – электрокаталитический синтез функционально замещенных циклопропанов, основанный на непрямом электроокислении в бездиафрагменной ячейке C-H кислот, C-H кислот и активированных олефинов, а также C-H кислот и карбонильных соединений.
2. На основании изучения электрокаталитических трансформаций C-H кислот и активированных олефинов разработаны эффективные методы синтеза широкого спектра моно-, би- и трициклических производных циклопропанкарбоновых кислот, а также спироциклических систем, содержащих циклопропановый и пиримидиновый или пиразолоновый фрагменты.
3. Разработан не имеющий мировых аналогов подход к синтезу фармакологически активных и потенциально фармакологически активных производных циклопропана электроокислением гетероциклических C-H кислот: 4,4'-(арилметил)биспиразолов, 3-пиразолпропионитрилов, а также имидов Гуареши. Стереоселективно получены фармакологически активные (5*R**,6*R**)-тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионы, а также ряд циклопропансодержащих аналогов фармакологически активных систем.
4. Впервые изучены электрокаталитические «домино» реакции гетероциклических C-H кислот и ароматических альдегидов. Показано, что взаимодействие 3-метилпиразолин-5-онов и ароматических альдегидов в условиях электролиза приводит к образованию фармакологически активных (5*R**,6*R**)-тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионов, а взаимодействие барбитуровых кислот и ароматических альдегидов – к образованию замещенных фууро[2,3-*d*]пиримидинов.
5. Создана новая методология построения циклопропанового кольца – электрокаталитический мультикомпонентный синтез функционально замещенных циклопропанов. На основе данной методологии селективно получены замещенные 1,5-дициано-3-забицикло[3.1.0]гекс-2-ены, а также эфиры (1*R**,5*R**,6*R**)-5-циано-2-оксо-3-забицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновых кислот.

С использованием данного подхода впервые осуществлен электрокаталитический синтез производных циклопропана из трех различных молекул: альдегида и двух разных C-H кислот; получены эфиры 3-замещенных 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот, а также бициклические системы, содержащие пиримидиновый и циклопропановый фрагменты.

6. Развитые представления по электрокаталитическому синтезу циклопропанов успешно применены в химическом синтезе трехчленных карбоциклов, а также замещенных фууро[2,3-*d*]пиримидинов непосредственно из (а) С-Н кислот и активированных олефинов, (б) С-Н кислот и карбонильных соединений.
- Полученные с использованием данного подхода арилзамещенные тетрацианоциклопропаны обладают известной биологической активностью, а также являются доступными исходными соединениями для получения триазафеналенов, применяемых для конструирования тонкослойных светоизлучающих диодов.
7. На основании изучения электрохимических цепных трансформаций производных циклопропанкарбоновых кислот, установлено, что: (а) бициклические тетрацианоциклопропаны циклизуются в 1,5-дициано-3-азабицикло[3.1.0]гексены; (б) эфиры замещенных-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот стереоселективно циклизуются в эфиры замещенных (1*R**,5*R**,6*R**)-4,4-диметокси-5-циано-2-оксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновых кислот.
8. Обнаружены новые стереоселективные термические трансформации функционально замещенных циклопропанов: (а) изомеризация (5*R**,6*R**)-тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионон в (4*Z*)-4-[(пиразол-4-ил)метил]пиразолон; (б) перегруппировка спиро[пиримидин]циклопропанов в фууро[2,3-*d*]пиримидины.

Основные публикации по теме диссертации

1. П.А. Трошин, Д.К. Сусарова, И.Е. Кузнецов, В.Ф. Разумов, М.Н. Элинсон, А.Н. Верещагин, Н.О. Степанов, Г.И. Никишин / Тетрацианозамещенные 1,4,9b-триазафеналены и способ их получения // *Патент* **2013**, RU 2 498 986.
2. M.N. Elinson, S.K. Feducovich, Z.A. Starikova, O.S. Olessova, A.N. Vereshchagin, G.I. Nikishin / Stereoselective electrochemical transformation of alkyldenecyanoacetates and malonate into (*E*)-3-substituted-2-cyanocyclopropane-1,1,2-tricarboxylates // *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4937-4941.
3. М.Н. Элинсон, С.К. Федукевич, А.Н. Верещагин, А.С. Дорофеев, Д.Е. Дмитриев, Г.И. Никишин / Электрокаталитическая трансформация малононитрила и циклоалкилиденмалонитрилов в спироби- и спиротрициклические соединения, содержащие 1,1,2,2-тетрацианоциклопропановый фрагмент // *Изв. АН, Сер. хим.* **2003**, № 10, 2117-2121.
4. М.Н. Элинсон, С.К. Федукевич, Т.А. Займовская, А.Н. Верещагин, Г.И. Никишин / Электрокаталитическая трансформация малононитрила и циклоалкилиденмалонитрилов в спиротри- и спиротетрациклические соединения, содержащие циклопропановый и пирролиновый фрагменты // *Изв. АН, Сер. хим.* **2003**, № 10, 2122-2127.

5. M.N. Elinson, S.K. Feducovich, Z.A. Starikova, A.N. Vereshchagin, G.I. Nikishin / Stereoselective electrocatalytic transformation of arylidenemalononitriles and malononitrile into (1*R**,5*S**,6*S**)-6-aryl-2-amino-4,4-dialкоxy-1,5-dicyano-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-enes // *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11743-11749.
6. М.Н. Элинсон, С.К. Федукович, Т.А. Займовская, А.Н. Верещагин, Г.И. Никишин / Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малононитрила и ароматических альдегидов в (1*R**,5*S**,6*S**)-6-арил-2-амино-4,4-диалкокси-1,5-дициано-3-азабицикло[3.1.0]-гекс-2-ены // *Изв. АН, Сер. хим.* **2005**, № 3, 663-667.
7. М.Н. Элинсон, С.К. Федукович, Т.А. Займовская, А.Н. Верещагин, С.В. Горбунов, Г.И. Никишин / Электрокаталитическая трансформация малононитрильного эфира и арилиден- или алкилиденмалононитрилов в диалкиловые эфиры 3-замещённых 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот // *Изв. АН, Сер. хим.* **2005**, № 7, 1547-1552.
8. M.N. Elinson, S.K. Feducovich, Z.A. Starikova, A.N. Vereshchagin, S.V. Gorbunov, G.I. Nikishin / Stereoselective electrocatalytic transformation of arylidene- or alkylidene-malononitriles and malonate into (1*R**,5*R**,6*R**)-6-substituted-5-сyano-4,4-dialкоxy-2-охо-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylates // *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6389-6393.
9. М.Н. Элинсон, С.К. Федукович, З.А. Старикова, А.Н. Верещагин, П.А. Беляков, С.В. Горбунов, Г.И. Никишин / Стереоселективная электрокаталитическая циклизация эфиров 3-замещённых 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот в эфиры 6-замещённых-(1*R**,5*R**,6*R**)-4,4-диалкокси-5-циано-2-оксо-3-азабицикло[3.1.0]-гексан-1-карбоновых кислот // *Изв. АН, Сер. хим.* **2006**, № 1, 102-107.
10. M.N. Elinson, S.K. Feducovich, Z.A. Starikova, A.N. Vereshchagin, P.A. Belyakov, G.I. Nikishin / Stereoselective electrocatalytic transformation of malonate and alkylidene-cyanoacetates into (*E*)-3-substituted 2-cyanocyclopropane-1,1,2-tricarboxylates // *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3989-3996.
11. M.N. Elinson, S.K. Feducovich, A.N. Vereshchagin, S.V. Gorbunov, P.A. Belyakov, G.I. Nikishin / Electrocatalytic multicomponent cyclization of an aldehyde, malononitrile and a malonate into 3-substituted-2,2-dicyanocyclopropane-1,1-dicarboxylate – the first one-pot synthesis of a cyclopropane ring from three different molecules // *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9129-9133.
12. M.N. Elinson, S.K. Feducovich, N.O. Stepanov, A.N. Vereshchagin, G.I. Nikishin / A new strategy of the chemical route to the cyclopropane structure: direct transformation of benzylidenemalononitriles and malononitrile into 1,1,2,2-tetracyanocyclopropanes // *Tetrahedron* **2008**, *64*, 708-713.
13. A.N. Vereshchagin, M.N. Elinson, T.A. Zaimovskaya, G.I. Nikishin / Electrocatalytic cascade multicomponent assembling: stereoselective one-pot synthesis of substituted 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylate system from aldehyde, malononitrile, malonate and methanol // *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9766-9770.

14. M.N. Elinson, A.N. Vereshchagin, N.O. Stepanov, A.I. Povaisky, A.Y. Vorontsov, G.I. Nikishin / The new type of the cascade reaction: direct conversion of carbonyl compounds and malononitrile into substituted tetracyanocyclopropanes // *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6057-6062.
15. А.Н. Верещагин, М.Н. Элинсон, С.К. Федукевич, А.С. Дорофеев, Г.И. Никишин / Электрокаталитическая мультикомпонентная циклизация ароматических альдегидов, малононитрила и малонового эфира в эфиры 3-замещенных 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот // *Изв. АН, Сер. хим.* **2009**, № 5, 883-888.
16. A.N. Vereshchagin, M.N. Elinson, N.O. Stepanov, G.I. Nikishin / One-pot cascade assembling of 3-substituted tetracyanocyclopropanes from alkylidenemalononitriles and malononitrile by the only bromine direct action // *Mendeleev Commun.* **2009**, *19*, 324-325.
17. M.N. Elinson, A.N. Vereshchagin, N.O. Stepanov, T.A. Zaimovskaya, V.M. Merkulova, A.Y. Vorontsov, G.I. Nikishin / The first example of cascade assembling of the spirocyclopropane structure: direct transformation of benzylidenemalononitriles and *N,N'*-dialkylbarbituric acids into substituted 2-aryl-4,6,8-trioxo-5,7-diazaspiro[2.5]octane-1,1-dicarbonitriles // *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 428-431.
18. M.N. Elinson, A.N. Vereshchagin, N.O. Stepanov, P.A. Belyakov, G.I. Nikishin / Cascade assembly of *N,N'*-dialkylbarbituric acids and aldehydes: a simple and efficient one-pot approach to the substituted 1,5-dihydro-2*H*,2'*H*-spiro-(furo[2,3-*d*]pyrimidine-6,5'-pyrimidine)-2,2',4,4',6'(1'*H*,3*H*,3'*H*)-pentone framework // *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6598-6601.
19. M.N. Elinson, A.N. Vereshchagin, E.O. Tretyakova, I.S. Bushmarinov, G.I. Nikishin / Stereoselective electrocatalytic cyclization of 4,4'-(arylmethylene)bis(1*H*-pyrazol-5-ols) to (5*R**,6*R**)-11-aryl-4,10-dimethyl-2,8-diphenyl-2,3,8,9-tetraazadispiro[4.0.4.1]undeca-3,9-diene-1,7-diones // *Synthesis* **2011**, 3015-3019.
20. A.N. Vereshchagin, M.N. Elinson, E.O. Tretyakova, T.A. Zaimovskaya, N.O. Stepanov, S.V. Gorbunov, P.A. Belyakov, G.I. Nikishin / Electrocatalytic and chemical assembling of *N,N'*-dialkylbarbituric acids and aldehydes: efficient cascade approach to the spiro-[furo[2,3-*d*]pyrimidine-6,5'-pyrimidine]-2,2',4,4',6'-(1'*H*,3*H*,3'*H*)-pentone framework // *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1198-1206.
21. E.O. Dorofeeva, M.N. Elinson, A.N. Vereshchagin, N.O. Stepanov, I.S. Bushmarinov, P.A. Belyakov, O.O. Sokolova, G.I. Nikishin / Electrocatalysis in MIRC reaction strategy: facile stereoselective approach to medicinally relevant spirocyclopropylbarbiturates from barbituric acids and activated olefins // *RSC Adv.* **2012**, *2*, 4444-4452.
22. A.N. Vereshchagin, M.N. Elinson, E.O. Dorofeeva, I.S. Bushmarinov, S.V. Gorbunov, P.A. Belyakov, A.O. Chizhov, G.I. Nikishin / Electrocatalytic trimerization of *N,N'*-dialkylbarbituric acids: facile and efficient way to 2'*H*-5,5':5',5''-terpyrimidine-2,2',2'',4,4',4'',6,6',6''-(1*H*,1'*H*,1''*H*,3*H*,3'*H*,3''*H*,5*H*,5''*H*)-nononeframework // *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2012**, *363-364*, 69-73.

23. A.N. Vereshchagin, M.N. Elinson, E.O. Dorofeeva, N.O. Stepanov, T.A. Zaimovskaya, G.I. Nikishin / Electrocatalytic and chemical methods in MHIRC reactions: the first example of the multicomponent assembly of medicinally relevant spirocyclopropylbarbiturates from three different molecules // *Tetrahedron* **2013**, 69, 1945-1952.
24. E.O. Dorofeeva, M.N. Elinson, A.N. Vereshchagin, A.G. Nigmatov, I.S. Bushmarinov, G.I. Nikishin / Stereoselective thermal isomerization of bis(spiropyrazolone)cyclopropanes into (4Z)-4-[(pyrazol-4-yl)methylene]pyrazolones // *Synlett* **2013**, 24, 827-830.
25. A.N. Vereshchagin, M.N. Elinson, E.O. Dorofeeva, D.V. Demchuk, I.S. Bushmarinov, A.S. Goloveshkin, G.I. Nikishin / Chemical and electrocatalytic cascade cyclization of Guareschi imides: 'one-pot' simple and efficient way to the 2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexane scaffold // *Tetrahedron* **2013**, 69, 5234-5241.
26. A.N. Vereshchagin, M.N. Elinson, E.O. Dorofeeva, R.F. Nasybullin, I.S. Bushmarinov, A.S. Goloveshkin, M.P. Egorov, "Electrocatalytic cyclization of 3-(5-hydroxy-3-methylpyrazol-4-yl)-3-arylpropionitriles: 'one-pot' simple fast and efficient way to substituted spirocyclopropylpyrazolones", *Electrochim. Acta*, **2015**, 165, 116-121.

Публикации в сборниках тезисов научных конференций

27. А.Н. Верещагин, М.Н. Элинсон, С.К. Федукевич, Г.И. Никишин / Стереоселективная электрохимическая трансформация алкилиденциануксусных эфиров и малонового эфира в эфиры (*E*)-3-замещённых 2-цианоциклопропан-1,1,2-трикарбоновых кислот // Всероссийская конференция «Электрохимия органических соединений – ЭХОС». Астрахань, **2002**. Сб. тез. докл., с.49 // стендовый доклад.
28. A.N. Vereshchagin, M.N. Elinson, S.K. Feducovich, G.I. Nikishin / Electrochemical transformation of activated olefins and CN-acids into functionally substituted cyclopropanes // 205th meeting of The Electrochemical Society. San-Antonio, Texas. **2004**. Abstracts of Papers, p.391 // стендовый доклад.
29. А.Н. Верещагин, М.Н. Элинсон, С.К. Федукевич, Г.И. Никишин / Электрохимическая трансформация CN-кислот и активированных олефинов в производные циклопропанкарбоновых кислот // I Молодёжная конференция ИОХ РАН. Москва, **2005**. Сб. тез. докл., с.23-25 // устный доклад.
30. А.Н. Верещагин, М.Н. Элинсон, С.К. Федукевич, Г.И. Никишин / Электрохимическая трансформация CN-кислот и активированных олефинов в производные циклопропанкарбоновых кислот // VIII Научная школа-конференция по органической химии. Казань, **2005**. Сб. тез. докл., с.370 // стендовый доклад.
31. А.Н. Верещагин / Стереоселективное электрохимическое получение циклов, содержащих пирролиновый или пирролидоновый фрагменты // Международная конференция по химии гетероциклических соединений. Москва, МГУ, **2005**. Сб. тез. докл., с.138 // устный доклад.

32. A.N. Vereshchagin, M.N. Elinson, S.K. Feducovich, G.I. Nikishin / Facile and effective way to functionally substituted cyclopropanes // Sixth Tetrahedron Symposium. Bordeaux, France, **2005**. Abstracts of Papers, p.116 // стендовый доклад.
33. А.Н. Верещагин, М.Н. Элинсон, С.К. Федукевич, Г.И. Никишин / Электrocatalитические каскадные процессы в стереоселективном построении бициклических гетероциклических систем, содержащих циклопропановый фрагмент // II Молодёжная конференция ИОХ РАН. Москва, **2006**. Сб. тез. докл., с.65-68 // устный доклад.
34. А.Н. Верещагин, М.Н. Элинсон, С.К. Федукевич, С.В. Горбунов, Г.И. Никишин / Электrocatalитическая стереоселективная каскадная трансформация ароматических альдегидов и малонитрила // XVI Всероссийское совещание «Электрoхимия органических соединений – ЭХОС». Новочеркасск, **2006**. Сб. тез. докл., с.64-65 // стендовый доклад.
35. А.Н. Верещагин, М.Н. Элинсон, С.К. Федукевич, С.В. Горбунов, Г.И. Никишин / Электrocatalитические стереоселективные каскадные трансформации СН-кислот и активированных олефинов // XVI Всероссийское совещание «Электрoхимия органических соединений – ЭХОС». Новочеркасск, **2006**. Сб. тез. докл., с.65-66 // стендовый доклад.
36. А.Н. Верещагин, М.Н. Элинсон, С.К. Федукевич, Т.А. Займовская, Г.И. Никишин / Электrocatalитическое каскадное построение циклопропанового кольца из трёх различных компонентов // XVI Всероссийское совещание «Электрoхимия органических соединений – ЭХОС». Новочеркасск, **2006**. Сб. тез. докл., с.67 // стендовый доклад.
37. А.Н. Верещагин, М.Н. Элинсон, С.К. Федукевич, Г.И. Никишин / Электrocatalитическое каскадное построение циклопропанового кольца из трёх различных молекул // IX Научная школа-конференция по органической химии. Москва, **2006**. Сб. тез. докл., с.104 // устный доклад.
38. A.N. Vereshchagin, M.N. Elinson, N.O. Stepanov, G.I. Nikishin / Direct coupling of activated olefins with malonitrile as a new synthetic route to the tetracyanocyclopanes // International Conference on Organic Chemistry «Chemistry of Compounds with Multiple Carbon-Carbon Bonds», devoted to the 140th anniversary of Russian Chemical Society. Saint-Petersburg, Russia, **2008**. Abstracts of Papers, p.189 // устный доклад.
39. А.Н. Верещагин, М.Н. Элинсон, Г.И. Никишин / Стереоселективная электrocatalитическая мультикомпонентная циклизация ароматических альдегидов, малонитрила и малонового эфира в бициклические пирролидоны // Всероссийская конференция «Электрoхимия и экология». Новочеркасск, **2008**. Сб. тез. докл., с.67 // стендовый доклад.

40. Н.О. Степанов, М.Н. Элинсон, А.Н. Верещагин, Г.И. Никишин / Новая стратегия каскадного химического синтеза функционально замещенных циклопропанов // III Молодёжная конференция ИОХ РАН. Москва, **2009**. Сб. тез. докл., с. 7-9 // стендовый доклад.
41. Н.О. Степанов, А.Н. Верещагин, М.Н. Элинсон, Г.И. Никишин / Электрокаталитический мультикомпонентный стереоселективный синтез бициклических пирролидонов // 1-ая Международная конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». Кисловодск, **2009**. // стендовый доклад.
42. А.Н. Верещагин, Н.О. Степанов, М.Н. Элинсон, Г.И. Никишин / Новый тип каскадной реакции: замещенные тетрацианоциклопропаны непосредственно из карбонильных соединений и малононитрила // Всероссийская конференция по органической химии (RCOC). Москва, **2009**. Сб. тез. докл., с.130 // устный доклад.
43. Н.О. Степанов, А.Н. Верещагин, М.Н. Элинсон, Г.И. Никишин / Каскадная сборка спироциклопропановой структуры из бензилиденмалононитрила и замещенных барбитуровых кислот // Всероссийская конференция по органической химии (RCOC). Москва, **2009**. Сб. тез. докл., с.395 // стендовый доклад.
44. Н.О. Степанов, А.Н. Верещагин, М.Н. Элинсон, Г.И. Никишин / Каскадная сборка циклопропановой структуры: трансформация бензилиденмалононитрилов и диалкилбарбитуровых кислот в замещенные 2-арил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazоспиро [2.5]октан-1,1-дикарбонитрилы // Всероссийская молодёжная конференция-школа «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии 21 века». Санкт-Петербург, **2010**. Сб. тез. докл., с.140 // стендовый доклад.
45. Н.О. Степанов, А.Н. Верещагин, М.Н. Элинсон, Г.И. Никишин / Каскадная «сборка» ароматических альдегидов и барбитуровых кислот в замещённые спиропиримидины // IV Молодёжная конференция ИОХ РАН. Москва, **2010**. Сб. тез. докл., с.172-173 // стендовый доклад.
46. E.O. Tretyakova, A.N. Vereshchagin, M.N. Elinson, G.I. Nikishin / Indirect electrochemical oxidation of 4,4'-(arylmethylene)bis(1*H*-pyrazol-5-ols) mediated by NaBr–MeOH system: facile and convenient approach to fused spirocyclic bis(1*H*-pyrazol-5-ol)cyclopropane structures // 13th Frühjahrssymposium, Advances in Organic and Inorganic Chemistry. Erlangen, Germany, **2011**. Abstracts of Papers, p.205 // стендовый доклад.
47. Е.О. Третьякова, А.Н. Верещагин, М.Н. Элинсон, Г.И. Никишин / Электрокаталитическая циклизация 4,4'-(арилметилден)бис(1*H*-пиразол-5-олов) в присутствии медиаторной системы NaBr – MeOH в спироциклические бис(2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он)циклопропаны // II Международная научная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений». Железноводск, Россия, **2011**. Сб. тез. докл., с.238 // стендовый доклад.

48. Е.О. Дорофеева, М.Н. Элинсон, А.Н. Верещагин, Г.И. Никишин / Стереоселективная электрокаталитическая трансформация барбитуровых кислот и активированных олефинов в спироциклопропилбарбитураты // V Молодежная конференция ИОХ РАН. Москва, **2012**. Сб. тез. докл., с.11 // стендовый доклад.
49. Е.О. Дорофеева, М.Н. Элинсон, А.Н. Верещагин, Г.И. Никишин / Электрокаталитический эффективный путь к 4,6,8-триоксо-5,7-дiazоспиро[2.5]октанам // VI Всероссийская конференция молодых учёных, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев-2012». Санкт-Петербург, **2012**. Сб. тез. докл., с.230 // стендовый доклад.
50. Е.О. Дорофеева, М.Н. Элинсон, А.Н. Верещагин, Г.И. Никишин / Электрокаталитическая мультикомпонентная циклизация альдегидов, малононитрила и *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты в замещенные спироциклопропилбарбитураты // Вторая Всероссийская научная конференция с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования», посвящённая 95-летию со дня рождения профессора Н.С. Простакова. Москва, **2012**. Сб. тез. докл., с.212 // стендовый доклад.
51. E.O. Dorofeeva, A.N. Vereshchagin, M.N. Elinson, G.I. Nikishin / Electrocatalytic design of medicinally relevant spirocyclic barbiturates // International Conference Catalysis in Organic Synthesis – ICCOS-2012. Moscow, **2012**. Abstracts, p.159 // устный доклад.
52. А.Н. Верещагин, Е.О. Дорофеева, М.Н. Элинсон / Новый подход к синтезу замещённых 3-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-1,5-динитрилов // XVI Молодёжная школа-конференция по органической химии. Пятигорск, **2013**. Сб. тез. докл., с.86 // стендовый доклад.