

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

Диссертация на соискание ученой степени
доктора химических наук

Научный консультант:
Профессор, доктор химических наук
Элинсон Михаил Николаевич

Москва – 2015

Оглавление

Список сокращений	5
Введение	8
Глава 1. Электрохимический синтез циклопропанов (Литературный обзор)	12
1.1. Прямые электрохимические процессы с образованием производных циклопропана	14
<i>1.1.1. Анодное декарбоксилирование циклических карбоновых кислот</i>	15
<i>1.1.2. Анодное окисление циклических олефинов</i>	17
<i>1.1.3. Катодная восстановительная циклизация</i>	20
1.1.3.1. 1,3-дигало- и 1,3-диметансульфопроизводные	20
1.1.3.2. Геминальные дигалогениды	26
1.1.3.3. 1,3-Дикетоны	33
1.1.3.4. Активированные олефины	35
1.1.3.5. С-Н кислоты. Электрохимический вариант реакции Перкина	37
1.2. Непрямые электрохимические процессы с образованием производных циклопропана	39
<i>1.2.1. Процессы с использованием электрогенерированного основания</i>	39
<i>1.2.2. Процессы с участием электрогенерированных комплексов металлов</i>	42
<i>1.2.3. Электрокаталитический синтез циклопропанов с использованием медиаторов – солей галогеноводородных кислот</i>	45
Заключение	50
Глава 2. Электрокаталитический синтез функционально замещенных циклопропанов (Обсуждение результатов)	53
2.1. Каскадный электрокаталитический синтез функционально замещенных циклопропанов из С-Н кислот и активированных олефинов	54
<i>2.1.1. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малоновых эфиров и активированных олефинов в эфиры циклопропанкарбоновых кислот</i>	54
<i>2.1.2. Электрокаталитическая трансформация малонитрила и циклоалкилиденмалонитрилов в спироби- и спиротрициклические системы, содержащие 1,1,2,2-тетрацианоциклопропановый фрагмент</i>	67

2.1.3. <i>Стереоселективная электрокаталитическая трансформация барбитуровых кислот и активированных олефинов в спиро[пиримидин]циклопропаны</i>	75
2.1.4. <i>Электрокаталитическая трансформация 3-метилпиразол-5-онов и активированных олефинов в спиро[пиразолон]циклопропаны</i>	83
2.2. Каскадный химический синтез функционально замещенных циклопропанов из С-Н кислот и активированных олефинов	91
2.2.1. <i>Каскадный синтез замещенных тетрацианоциклопропанов непосредственно из малононитрила и алкилиденмалонитрилов</i>	91
2.2.2. <i>Каскадный синтез спиро[пиримидин]циклопропанов непосредственно из барбитуровых кислот и бензилиденмалонитрилов</i>	99
2.3. Электрокаталитические трансформации гетероциклических С-Н кислот	103
2.3.1. <i>Электрокаталитическая тримеризация N,N'-диалкилбарбитуровых кислот</i>	103
2.3.2. <i>Стереоселективная электрокаталитическая циклизация замещенных 4,4'-(арилметилен)биспиразолов</i>	111
2.3.3. <i>Электрокаталитическая циклизация замещенных 3-пиразолпропионитрилов</i>	115
2.3.4. <i>Электрокаталитическая циклизация имидов Гуареши</i>	119
2.4. Каскадный электрокаталитический и химический синтез функционально замещенных циклопропанов из С-Н кислот и карбонильных соединений	127
2.4.1. <i>Электрокаталитические и химические трансформации барбитуровых кислот и ароматических альдегидов в фууро[2,3-d]пиримидины</i>	127
2.4.2. <i>Стереоселективная электрокаталитическая трансформация 3-метилпиразол-5-онов и ароматических альдегидов в замещенные бис(спиропиразолон)циклопропаны</i>	134
2.4.3. <i>«One-pot» химический каскадный синтез тетрацианоциклопропанов непосредственно из малононитрила и карбонильных соединений</i>	137

2.5. Электрохимические цепные и термические трансформации функционально замещенных циклопропанов	145
<i>2.5.1. Электрохимическая цепная трансформация бициклических тетрацианоциклопропанов в трициклические пирролины</i>	145
<i>2.5.2. Стереоселективная электрохимическая цепная трансформация эфиров 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот в бициклические пирролидоны</i>	148
<i>2.5.3. Стереоселективная термическая изомеризация бис(спиропиразолон)циклопропанов в (4Z)-4-[(пиразол-4-ил)метил]пиразолон</i>	152
<i>2.5.4. Стереоселективная термическая перегруппировка спиро[пиримидин]циклопропанов в фуро[2,3-d]пиримидины</i>	156
2.6. Электрокаталитический мультикомпонентный синтез функционально замещенных циклопропанов	161
<i>2.6.1. Электрокаталитическая трансформация малононитрила и циклоалкилиденмалононитрилов в трициклические пирролины</i>	161
<i>2.6.2. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малононитрила и алкилиденмалононитрилов в бициклические пирролины</i>	164
<i>2.6.3. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малонового эфира и бензилиденмалононитрилов в бициклические пирролидоны</i>	171
<i>2.6.4. Электрокаталитический синтез эфиров 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот из трех различных молекул</i>	174
<i>2.6.5. Электрокаталитический синтез спиро[пиримидин]циклопропанов из трех различных молекул</i>	179
<i>2.6.6. Стереоселективный электрохимически контролируемый «домино» синтез бициклических пирролинов</i>	182
<i>2.6.7. Стереоселективный электрохимически контролируемый «домино» синтез бициклических пирролидонов</i>	187

Глава 3. Экспериментальная часть	192
3.1. Каскадный электрокаталитический синтез функционально замещенных циклопропанов из С-Н кислот и активированных олефинов	194
3.1.1. <i>Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малоновых эфиров и активированных олефинов в эфиры циклопропанкарбоновых кислот</i>	194
3.1.2. <i>Электрокаталитическая трансформация малонитрила и циклоалкилиденмалонитрилов в спироби- и спиротрициклические системы, содержащие 1,1,2,2-тетрацианоциклопропановый фрагмент</i>	204
3.1.3. <i>Стереоселективная электрокаталитическая трансформация барбитуровых кислот и активированных олефинов в спиро[пиримидин]циклопропаны</i>	206
3.1.4. <i>Электрокаталитическая трансформация 3-метилпиразол-5-онов и активированных олефинов в спиро[пиразолон]циклопропаны</i>	215
3.2. Каскадный химический синтез функционально замещенных циклопропанов из С-Н кислот и активированных олефинов	220
3.2.1. <i>Каскадный синтез замещенных тетрацианоциклопропанов непосредственно из малонитрила и алкилиденмалонитрилов</i>	220
3.2.2. <i>Каскадный синтез спиро[пиримидин]циклопропанов непосредственно из барбитуровых кислот и бензилиденмалонитрилов</i>	224
3.3. Электрокаталитические трансформации гетероциклических С-Н кислот	227
3.3.1. <i>Электрокаталитическая тримеризация N,N'-диалкилбарбитуровых кислот</i>	227
3.3.2. <i>Стереоселективная электрокаталитическая циклизация замещенных 4,4'-(арилметилен)биспиразолов</i>	231
3.3.3. <i>Электрокаталитическая циклизация замещенных 3-пиразолпропони- нитрилов</i>	234
3.3.4. <i>Электрокаталитическая циклизация иминов Гуареши</i>	238

3.4.	Каскадный электрокаталитический и химический синтез функционально замещенных циклопропанов из С-Н кислот и карбонильных соединений	242
3.4.1.	<i>Электрокаталитические и химические трансформации барбитуровых кислот и ароматических альдегидов в фууро[2,3-d]пиримидины</i>	242
3.4.2.	<i>Стереоселективная электрокаталитическая трансформация 3-метилпиразол-5-онов и ароматических альдегидов в замещенные бис(спиропиразолон)циклопропаны</i>	250
3.4.3.	<i>«One-pot» химический каскадный синтез тетрацианоциклопропанов непосредственно из малононитрила и карбонильных соединений</i>	252
3.5.	Электрокаталитические цепные и термические трансформации функционально замещенных циклопропанов	254
3.5.1.	<i>Электрокаталитическая цепная трансформация бициклических тетрацианоциклопропанов в трициклические пирролины</i>	254
3.5.2.	<i>Стереоселективная электрокаталитическая цепная трансформация эфиров 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот в бициклические пирролидоны</i>	257
3.5.3.	<i>Стереоселективная термическая изомеризация трициклических бис(спиропиразолон)циклопропанов в (4Z)-4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолонны</i>	261
3.5.4.	<i>Стереоселективная термическая перегруппировка спиро[пиримидин]циклопропанов в фууро[2,3-d]пиримидины</i>	264
3.6.	Электрокаталитический мультикомпонентный синтез функционально замещенных циклопропанов	271
3.6.1.	<i>Электрокаталитическая трансформация малононитрила и циклоалкилиденмалононитрилов в трициклические пирролины</i>	271
3.6.2.	<i>Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малононитрила и алкилиденмалононитрилов в бициклические пирролины</i>	271
3.6.3.	<i>Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малонового эфира и бензилиденмалононитрилов в бициклические пирролидоны</i>	276

<i>3.6.4. Электрокаталитический синтез эфиров 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот из трех различных молекул</i>	277
<i>3.6.5. Электрокаталитический синтез спиро[пиримидин]циклопропанов из трех различных молекул</i>	280
<i>3.6.6. Стереоселективный электрохимически контролируемый «домино» синтез бициклических пирролинов</i>	281
<i>3.6.7. Стереоселективный электрохимически контролируемый «домино» синтез бициклических пирролидонов</i>	282
Выводы	284
Список литературы	286

Список сокращений

Ac	ацетил
[BmIm][BF ₄]	1-бутил-3-метилимидазолий тетрафторборат
Bn	бензил
DMF (ДМФА)	диметилформамид
MIRC	Michael Initiated Ring Closure
Ms	мезил (метансульфонил)
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
SCE	стандартный каломельный электрод
Ts	тозил (<i>para</i> -толуолсульфонил)
ЦОТ	циклооктатетраен

Введение.

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

Развитие органической электрохимии связано с возрастающим научным и практическим значением исследований электрохимических превращений органических соединений. Разработка процессов электрохимической генерации анионов в последние два десятилетия вывела электросинтез в разряд конкурентоспособных методов органической химии. Электрохимическая генерация оснований эффективно используется для промотирования многих синтетически значимых реакций [1-3].

Роль органического электросинтеза, принимая во внимание его преимущества перед химическими синтезами с точки зрения экологии, постоянно возрастает.

Одним из наиболее интенсивно развивающихся в последние годы направлений органического электросинтеза является не прямое электрохимическое окисление или восстановление с использованием медиаторов [2,4]. 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 [5].

Перспективными объектами для электрокаталитических трансформаций с использованием медиаторов являются C-H кислоты – важный класс веществ в органической химии, широко использующийся для построения углеродного скелета молекул. Высокий синтетический потенциал C-H кислот во многом определяется их способностью к депротонированию под действием оснований с образованием соответствующих анионов – одного из наиболее значимых интермедиатов в современном органическом синтезе.

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 [2]. 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 представлено 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 эффективные электрокаталитические и химические методы, не имеющие мировых аналогов, позволяют селективно получать фармакологически активные и потенциально фармакологически активные циклопропаны, а также функционально замещенные циклопропаны прикладного значения.

Развитые представления по электрокаталитическому синтезу циклопропанов успешно применены в химическом каскадном и мультикомпонентном синтезе функционально замещенных циклопропанов.

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 , ^{13}C , 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 доклада 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.

Диссертационная работа состоит из трёх глав:

1. Литературного обзора, в котором проведена систематизация данных по электрохимическим методам получения производных циклопропана по 2014 год включительно;
2. Обсуждения полученных результатов, в котором детально рассмотрены новые электрокаталитические и химические методы получения функционально замещенных циклопропанов с участием С-Н кислот, С-Н кислот и активированных олефинов, а также С-Н кислот и карбонильных соединений.
3. Экспериментальной части.

Глава 1. Электрохимический синтез циклопропанов (Литературный обзор)

Циклопропан и его производные согласно современной классификации алициклических соединений относится к малым циклам. Трехчленный цикл является уникальным фрагментом, который за счет своего значительного напряжения способен к необычным структурным превращениям, что и определило широкое применение циклопропанов в качестве синтонов для направленного органического синтеза [6, 7]. Образование трёхчленного цикла и (или) его раскрытие являются ключевыми стадиями в синтезах разнообразных биологически активных веществ [8-11].

Функционально замещённые циклопропаны обладают широким спектром физиологической активности [12-14]. Они широко распространены в природе и обеспечивают протекание важных биохимических процессов в растительных организмах, бактериях, грибах, насекомых [15]. Разработка методов построения трехчленного цикла является актуальной задачей современной органической химии [15].

Начало химии циклопропанов положено во второй половине XIX века [16], когда циклопропан впервые был получен из 1,3-дибромпропана обработкой цинковой пылью. Недостатком получения циклопропанов 1,3-элиминированием является ограниченная доступность исходных соединений с 1,3-уходящими группами.

Наиболее используемым современным подходом при построении производных циклопропана является [2+1] циклоприсоединение [17]. Недостатком данного подхода является необходимость использования эквивалентных или избыточных количеств дорогостоящих реагентов и катализаторов.

Общим недостатком конденсационных методов получения циклопропанов [18], а также реакций присоединения карбанионов к олефинам по Михаэлю с последующей циклизацией в циклопропаны [19]

также является необходимость использования эквивалентных или избыточных количеств реагентов, зачастую дорогостоящих.

Таким образом, несмотря на существование в арсенале современной органической химии множества подходов для построения циклопропанового кольца, все они имеют ряд ограничений и недостатков.

Наряду с развитием химических методов получения функционально замещенных циклопропанов с конца 60-х годов XX века наметилось появление электрохимических подходов к синтезу циклопропанового кольца [20].

Учитывая тот факт, что электрический ток является самым дешевым и экологически чистым «реагентом», роль органического электросинтеза в будущем должна возрасти в ещё большей степени.

Электрохимические методы построения трехчленного цикла делятся на две группы – прямое и непрямое электрохимическое воздействие на органические молекулы с образованием производных циклопропана.

Настоящий обзор посвящён систематизации и обобщению электрохимических методов получения производных циклопропана.

1.1. Прямые электрохимические процессы с образованием циклопропанов.

В прямых электрохимических процессах происходит перенос электрона с субстрата на анод в процессах окисления и с поверхности катода на субстрат в процессах восстановления (Рис. 1). Таким образом, перевод участвующих в реакции частиц в активное состояние (образование радикалов, катион- или анион-радикалов, анионов или катионов) протекает непосредственно на поверхности электродов.

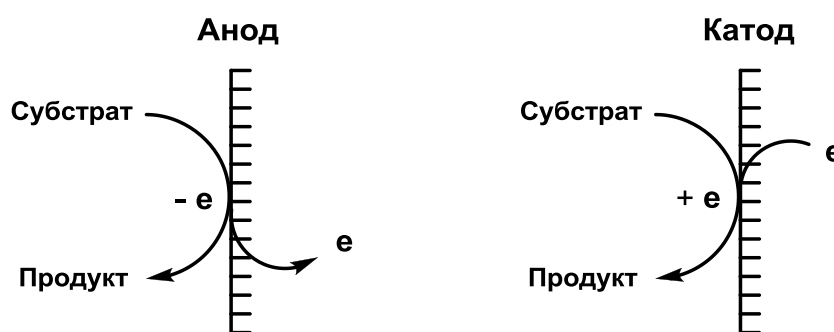


Рисунок 1. Прямое электроокисление и электровосстановление.

Известно проведение прямых электрохимических процессов в трех режимах: потенциостатическом (поддержание постоянного потенциала), гальваностатическом (при постоянном токе), а также при постоянном напряжении.

Общими характеристиками для методов прямого электрохимического воздействия с образованием производных циклопропана являются:

1. данные методы реализуются как правило в электролизерах сложной конструкции с диафрагмой.
2. перед проведением реакции предварительно определяются потенциалы восстановления или окисления исходных реагентов; и электролиз ведётся при контролируемом потенциале, что требует нетривиального технического оснащения.

3. используются апротонные среды высокой чистоты (в противном случае реакция или не протекает или идёт неселективно).
4. процессы протекают при низких плотностях тока ($\ll 100 \text{ мА/см}^2$), что накладывает ограничение с точки зрения времени проведения реакции (от 10 часов до нескольких дней).

1.1.1. Анодное декарбоксилирование циклических карбоновых кислот.

Анодное окисление органических соединений известно со времен работ Кольбе [21]. Вплоть до конца 50-х годов XX века реакция Кольбе использовалась преимущественно для получения продуктов сочетания (Схема 1) [22]:



Схема 1

Этот процесс начинается как разряд иона карбоксилата с последующим декарбоксилированием промежуточного ацилокси-радикала. Образовавшиеся при декарбоксилировании радикалы далее вступают в реакцию сочетания с образованием R-R – димерных продуктов [22]. Однако было замечено, что иногда побочные продукты (спирты ROH, сложные эфиры ROOCR, простые эфиры ROMe, ацетаты ROAc) также присутствуют в реакционной смеси, причем обычно данные процессы сопровождаются частичной или полной перегруппировкой углеродного скелета исходной карбоновой кислоты. Именно в таком процессе при изучении анодного окисления норборненовых кислот в условиях реакции Кольбе в 1960 г и было впервые электрохимически получено производное циклопропана.

Электролиз *экзо*- или *эндо*-5-норборнен-2-карбоновой кислоты в анодном пространстве диафрагменного электролизера на платиновом аноде в метаноле при постоянном напряжении 50 вольт привел к образованию 3-метоксинортрициклена **1** с выходом 56% (Схема 2) [23]:

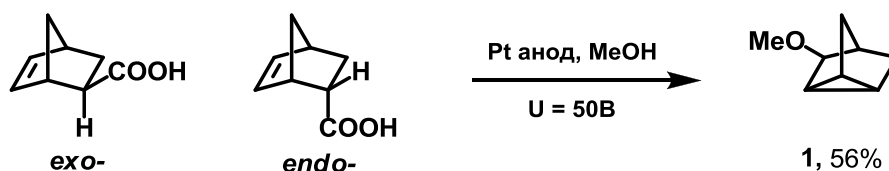


Схема 2

В той же работе изучено анодное окисление циклобутанкарбоновой кислоты в воде. В анодной области электрохимической ячейки одним из продуктов получен циклопропилкарбинол **2** (Схема 3), о выходе не сообщается.

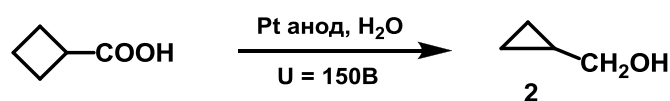


Схема 3

Известен пример анодного 1,3-декарбоксилирования с образованием производного циклопропана. При электролизе *транс,транс,транс*-1,3-дикарбокси-2,4-диметоксикарбонилциклобутана в бездиафрагменной ячейке получен циклопропан **3** (Схема 4) [24]. Процесс проводили на платиновых электродах в гальваностатическом режиме ($I = 0.8$ А) при напряжении 80 вольт в метаноле в присутствии метилата натрия в течение 4-х часов. О выходе не сообщается.

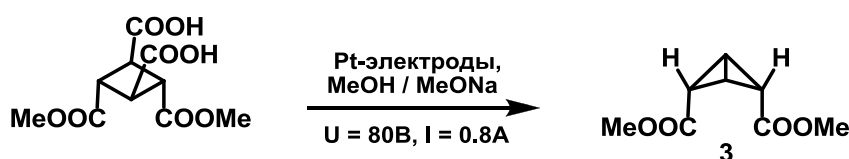


Схема 4

1.1.2. Анодное окисление циклических олефинов.

Известно несколько процессов прямого анодного окисления олефинов, в результате которых получены производные циклопропана. Ограничения этого метода в первую очередь связаны со структурными особенностями исходных соединений. Лишь в редких случаях в ходе этих процессов образуются карбониевые катионы, структурная перегруппировка которых приводит к циклопропанам.

Так, окисление *эндо*-норборненилметанола в метаноле на угольном аноде при постоянном потенциале 1.8 вольт (отн. SCE) и плотности тока 40 мА/см² приводит к образованию 2-оксатетрацикло[4.2.1.0.^{4,8}0^{5,9}]нонана **4** с выходом 22% (Схема 5) [25]:



Схема 5

Предложен следующий механизм процесса (Схема 6). При анодном одноэлектронном окислении *эндо*-норборненилметанола образуется катион-радикал, который при переносе электрона превращается в трициклический карбониевый катион. Последний при отщеплении протона превращается в тетрациклическую систему **4**, содержащую трехчленный цикл.

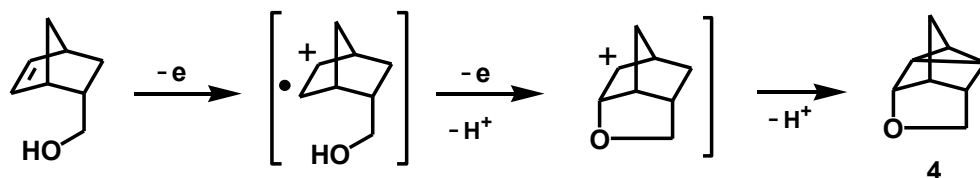


Схема 6

В аналогичных условиях проведено электроокисление норборнадиена **5**, а также бицикло[2.2.2]октадиена-2,5 **8** (Схема 7) [26]. Получены сложные смеси соединений, в том числе содержащие производные циклопропана **6**, **7**, **9-11** с низкими выходами. Все соединения выделены препаративной хроматографией.

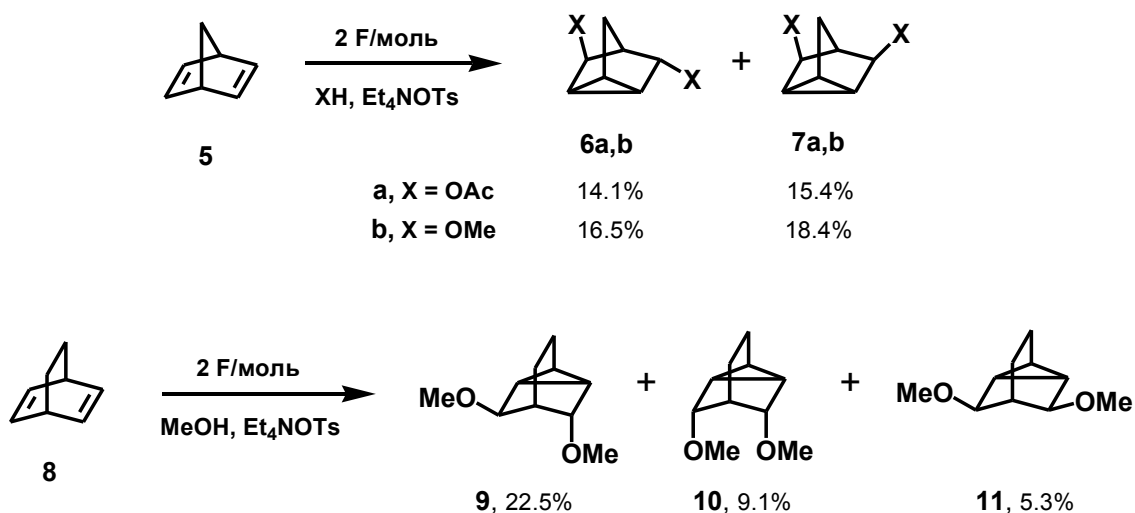


Схема 7

В литературе описан сложный анодный электрохимический процесс этого типа, приводящий к производному циклопропана – электрохимическое окисление циклооктатетраена (ЦОТ) в присутствии аллилтриметилсилана (Схема 8) [27]. Раствор ЦОТ с двадцатикратным избытком аллилтриметилсилана в ацетонитриле подвергся окислению на платиновом аноде в гальваностатическом режиме ($I = 0.1 \text{ A}$) в течение четырех часов. В результате электролиза получена трициклическая система **12** с выходом 45% по веществу и 10% по току.

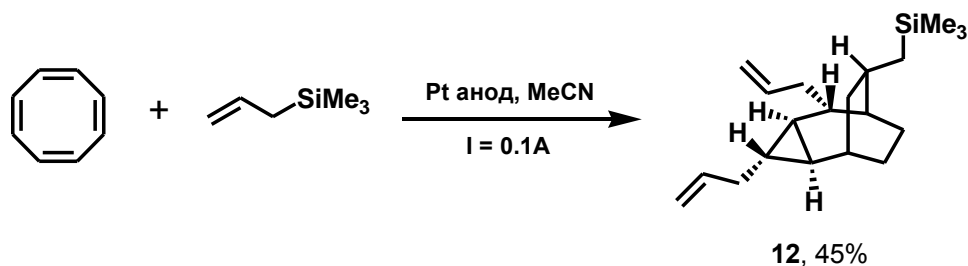


Схема 8

Процесс сопровождается перегруппировкой углеродного скелета исходного олефина, что характерно для методов прямого анодного получения производных циклопропана.

Олефин, как полагают авторы [27], окисляется на аноде с образованием катион-радикала ЦОТ, который присоединяется к аллилтриметилсилану с последующим переносом электрона и образованием карбокатиона **A** (Схема 9). Перегруппировка катиона **A** в циклопропан **B**, нуклеофильная атака аллилтриметилсилана, циклизация с образованием карбокатиона **D** и повторная нуклеофильная атака силана приводят к трициклическому аддукту **12**.

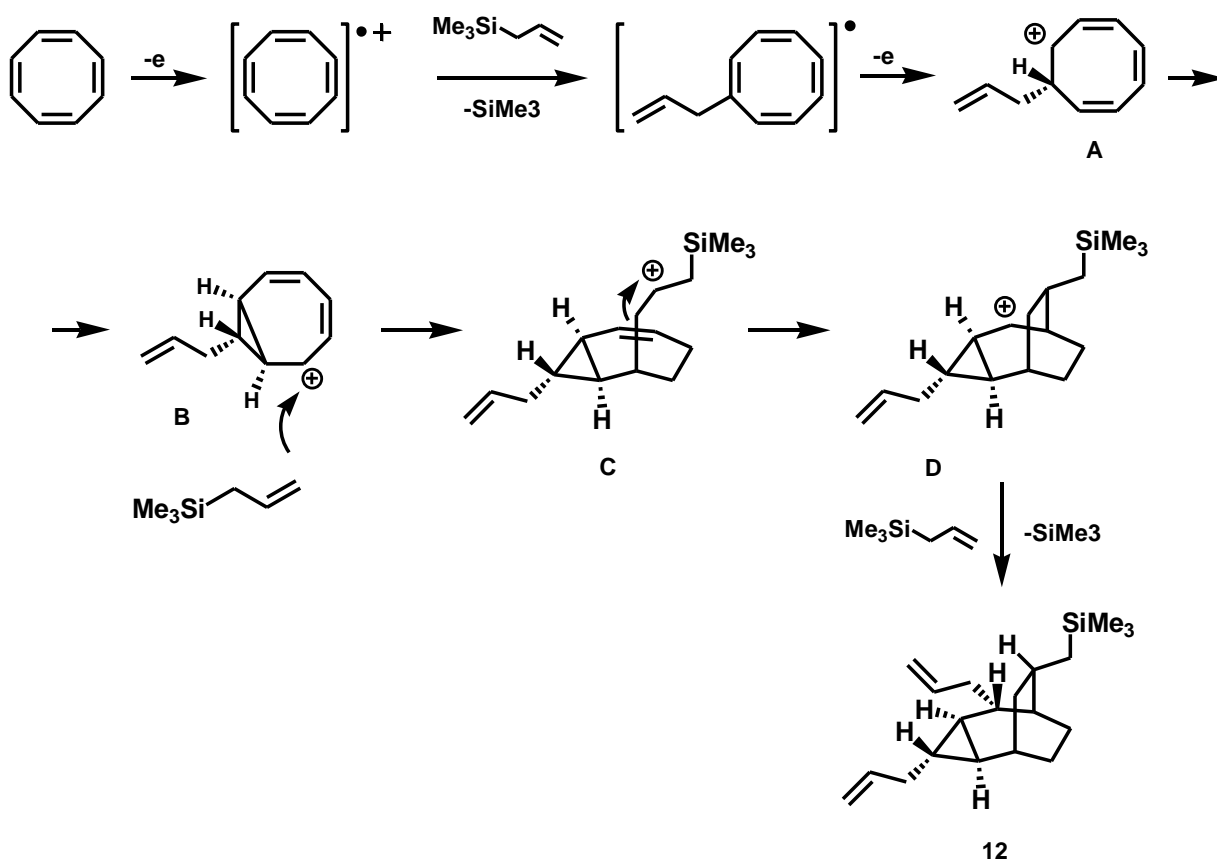


Схема 9

В бездиафрагменном электролизере ЦОТ окисляется неселективно с образованием сложной смеси соединений [27].

1.1.3. Катодная восстановительная циклизация

Методы прямого катодного восстановления с образованием производных циклопропана более распространены по сравнению с анодным окислением. Известно получение циклопропанов прямым электровосстановлением 1,3-дигало- и 1,3-диметансульфопродуктов, геминальных дигалогенидов, 1,3-дикетонов, активированных олефинов, а также совместный электролиз C-H кислот и вицинальных галогенидов.

1.1.3.1. 1,3-дигало- и 1,3-диметансульфопродукты

Электролиз 1,3-дибромпропана на ртутном катоде в среде насыщенного раствора бромида лития в сухом диметилформамиде в диафрагменной ячейке сложной конструкции (Рис. 2) приводит к образованию незамещенного циклопропана с выходом 85% [28]:

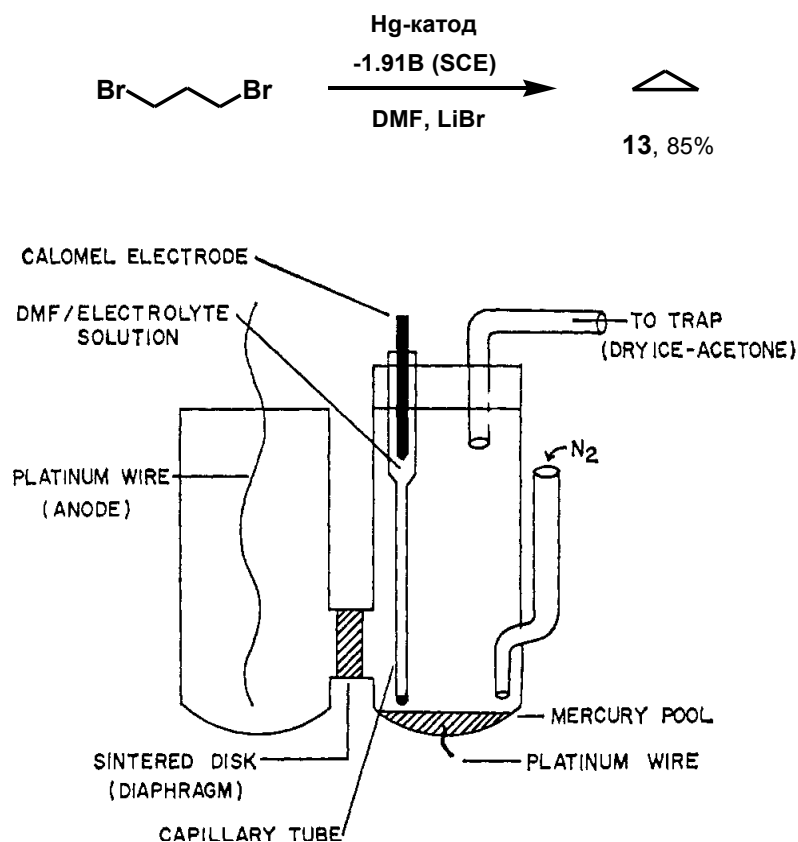


Рисунок 2. Электрохимическая ячейка, в которой циклопропан был получен катодным восстановлением 1,3-дибромпропана.

Обычно механизм восстановления 1,3-дигалопроизводных с образованием трехчленного цикла представляет собой двухстадийный процесс: генерация карбаниона и последующая быстрая циклизация в циклопропан (Схема 10) [29].

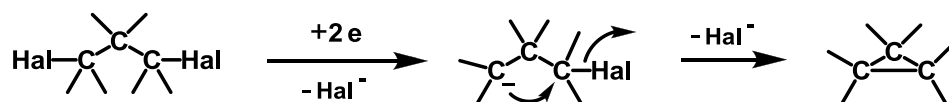
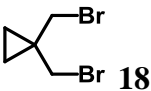

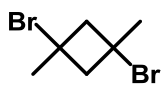

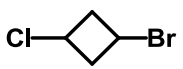

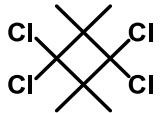
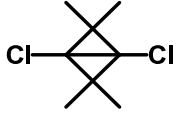
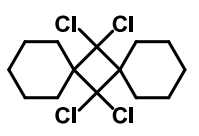
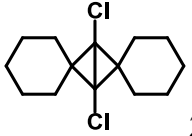
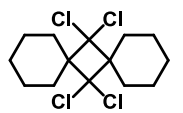
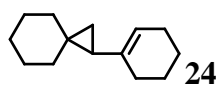
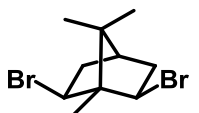

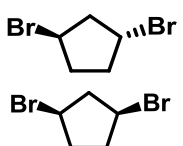

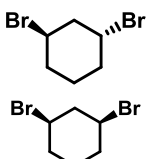



Схема 10

В таблице 1 приведен ряд примеров прямого катодного восстановления 1,3-дигалопроизводных в циклопропаны и условия проведения электрохимических процессов.

Таблица 1. Прямое катодное восстановление органических 1,3-дигалоидов в производные циклопропана.

№	Дигало-производное	Катод	E , В (отн. SCE)	Условия	Циклопропан	Выход (%)	Лит.
1		Hg	-1.91	DMF, LiBr	13	85	[28]
		Pt	-2.65	DMF, Et ₄ NBr	13	91	[30]
2		Hg	-2.4	DMF, <i>n</i> -Bu ₄ NClO ₄	13	- [a]	[28]
3	 <i>dl</i> - или <i>мезо</i> -	Hg	-2.2	DMF или DMSO, Et ₄ NBr	14	41-44	[31]
					15		
4		Hg	-1.78	MeCN, Et ₄ NOTs	16	60	[28,32]
5		Hg	-0.9 – -1.4 [6]	MeCN, Et ₄ NBr	17	70	[32]
6		Hg	-1.8	DMF, <i>n</i> -Bu ₄ NClO ₄	18	47-58	[33]

7		Hg	-2.3	DMF, <i>n</i> -Bu ₄ NClO ₄		19	40	[33]
8		Hg	-2.02	DMF, LiBr		20	55-94	[34]
9		Hg	-2.0	DMF, LiBr		21	60	[34]
10		Hg	-2.0	DMF, LiBr		22	- [a]	[34]
11		Hg	-2.4 [b]	THF, <i>n</i> -Bu ₄ NI		23	72	[35]
12		Hg	-3.0 [b]	THF, <i>n</i> -Bu ₄ NI		24	31	[35]
13		Hg	-2.48	DMF, Me ₄ NBr или 90% EtOH, <i>n</i> -Pr ₄ NClO ₄		25	60	[36]
14		Pt	-1.0	DMF, <i>n</i> -Pr ₄ NBr		26	60-71	[37]
	В различных соотношениях							
15		Pt	-1.0	DMF, <i>n</i> -Pr ₄ NBr		27	64-82	[37]
	В различных соотношениях							

[a] О выходах не сообщается.

[б] Электролиз проводили при постоянном токе 1 А.

[в] Относительно Ag/AgBF₄.

Катодное восстановление 1,3-дигалопроизводных в циклопропаны успешно применено для модификации полимеров (Схема 11) [38]:

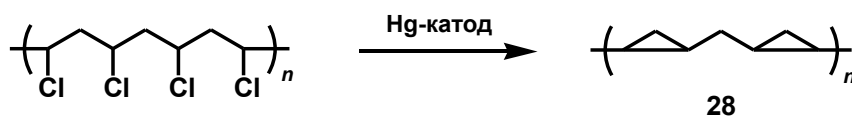


Схема 11

Интересными с точки зрения расширения сферы применимости метода являются α,α' -дигалокетоны. Первые попытки получения циклопропанонных структур электровосстановлением α,α' -дигалокетонов оказались безуспешными [39]. В результате восстановления 2,4-дибром-2,4-диметилпентанона на ртутном катоде в различных условиях получались смеси 2,4-диметилпентанонов [39].

Фрай (Fry) и Скоггинс (Scoggins) с помощью ИК-спектроскопии показали, что 2,2-диметилциклопропанон **29** и тетраметилциклопропанон **30** являются промежуточными интермедиатами при электровосстановлении соответствующих α,α' -дибромкетонов на ртутном катоде в метаноле при 0 °С (Схема 12) [40]. Высокореакционные циклопропаноны быстро реагируют с метанолом и образуют полуацетали **31** и **32**:

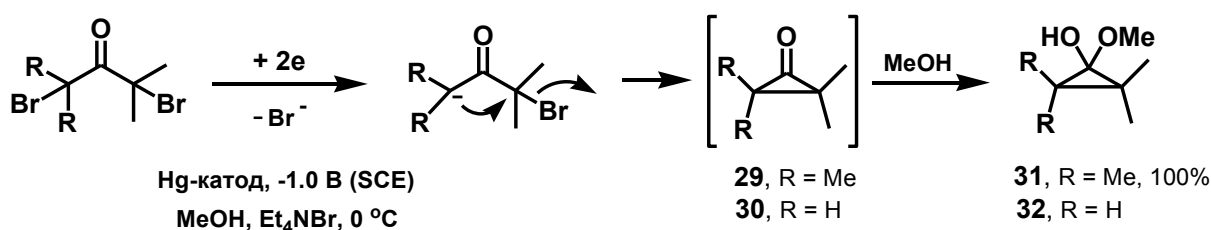


Схема 12

Электролиз при температурах выше 0 °С приводил к заметному снижению выхода полуацеталей [40].

Тилборг (Tilborg) и сотр. осуществили электровосстановление α,α' -дибромкетонов в ацетонитриле при низких температурах в присутствии различных нуклеофилов (Схема 13, Таблица 2) [41]:

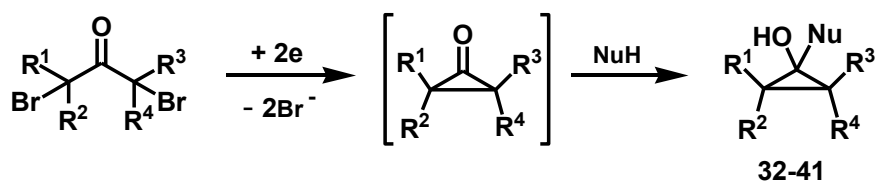


Схема 13

Таблица 2. Электросинтез ацеталей циклопропанонов восстановлением дибромкетонов при -1.0 В (SCE) в MeCN-Et₄NBr на ртутном катоде.

13	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	NuH	T, °C	Циклопропан	Выход по току, %
1					MeOH	-5	33	50-80
2	Me	Me	Ph	Me	Me ₂ NH	-5	34	80
3					MeNH ₂	-20	35	60
4					PhNH ₂	-5	36	80
5	Me	Me	H	H	MeOH	-10	32	50
6					Me ₂ NH	-20	37	30-70
7	Me	H	Me	H	MeOH	-10	38	30-50
8					Me ₂ NH	-20	39	70
9	H	H	H	H	MeOH	-20	40	0
10	R ¹ + R ³ = (CH ₂) ₇ , R ² = R ⁴ = Me				MeOH	-10	41	40

Спироциклические производные циклопропана получены также восстановительной циклизацией дигалозамещенных ацеталей (Схема 14) [41]:

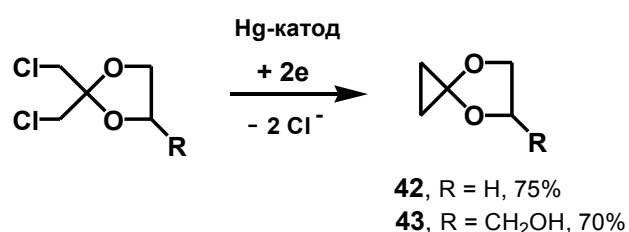
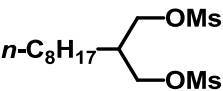
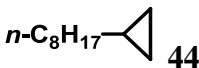
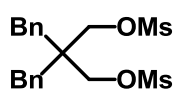
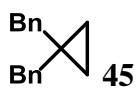
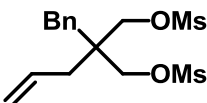
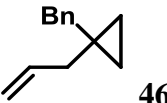
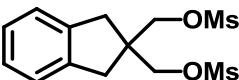
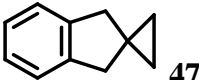
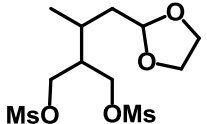
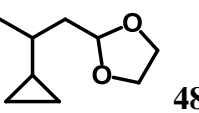
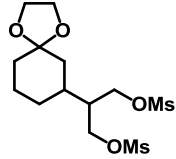
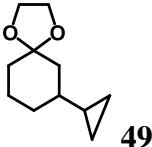
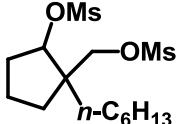
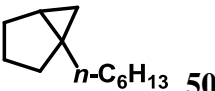
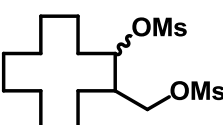
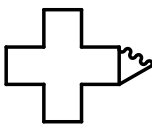


Схема 14

При электровосстановлении 1,3-диметансульфонатов в ДМФА в катодной области диафрагменного электролизера, снабженного свинцовым катодом и платиновым анодом, получены замещённые циклопропаны **44-51** (Таблица 3) [42]. Авторы полагают, что электровосстановление сульфонов является двухэлектронным процессом, и для полной их конверсии требуется

от 5 до 10 F/моль электричества при постоянной силе тока 0.2 А и плотности тока 5.7 мА/см² (время электролиза составляет от 12 до 24 часов).

Таблица 3. Электровосстановление 1,3-диметансульфонатов в замещенные циклопропаны на свинцовом катоде.

№	1,3-диметансульфонат	Электричество (F/моль)	Циклопропан	Выход, % ^[a]
1		6.0	 44	70
2		10.0	 45	71
3		5.0	 46	71
4		5.0	 47	84
5		5.0	 48	78
6		5.0	 49	97
7		4.0	 50	55
8		6.0	 51 (смесь трех изомеров)	52

[a] Выход выделенного циклопропана.

1.1.3.2. Геминальные дигалогениды

В 1972 г. Фрай и Рид (Reed) осуществили прямое восстановление на ртутном катоде 2,2-дизамещенных норборнанов **52a-c** в нортрициклен **53**, содержащий циклопропановое кольцо (Схема 15) [43]. Процесс проводили в диафрагменной ячейке при контролируемом потенциале.

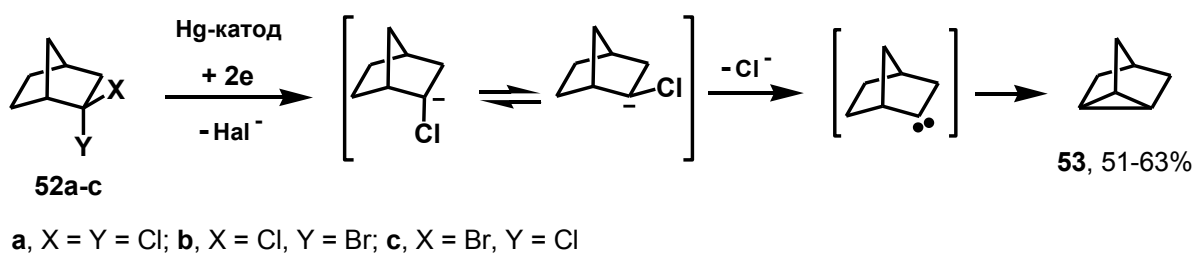


Схема 15

Распространенным и привлекательным по своей простоте является метод циклопропанирования галогенкарбенами [44], генерация которых обычно производится *in situ* алкохолями или гидроксидами щелочных металлов. Наряду с химическими методами с успехом был использован и электрохимический метод генерации карбенов, не требующий использования больших количеств щелочных реагентов.

Электрохимическая генерация карбенов в катодных процессах происходит через промежуточное образование термодинамически нестабильных анионов. Так, восстановление четырёххлористого углерода в ацетонитриле или диметилформамиде в присутствии тетраметилэтилена на ртутном катоде в диафрагменной ячейке сначала приводит к образованию аниона **A**, при фрагментации которого образуется карбен **B** [45]. Дальнейшее его присоединение к олефину приводит к образованию 1,1-дихлор-2,2,3,3-тетраметилциклопропана **54** (Схема 16) [45], о выходах не сообщается.

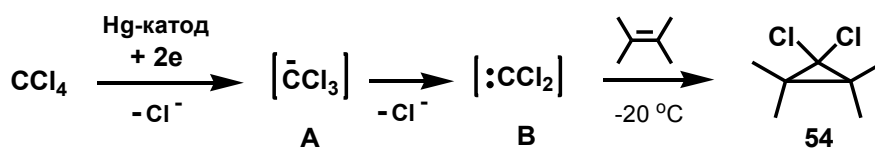
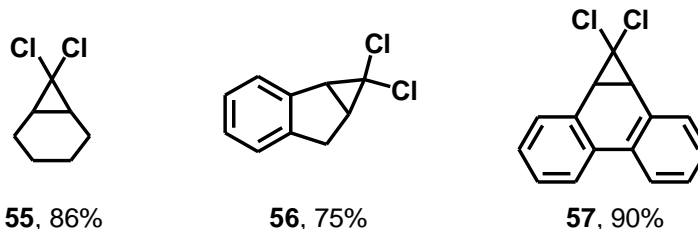


Схема 16

Ряд конденсированных дихлорциклопропанов **55-57** был получен присоединением электрогенерируемого дихлоркарбена к циклическим олефинам в абсолютном хлороформе в присутствии четвертичных аммонийных солей в качестве электролита [46].



Процесс осуществлен в диафрагменном электролизере с использованием свинцового катода и платинового анода в гальваностатическом режиме ($I \sim 0.15-0.2$ А) в течение 3-6 часов. Выход циклопропанов **55-57** по току составил 13-45%.

Известно также циклопропанирование с использованием ряда других электрогенерируемых галогенкарбенов: $:\text{CBr}_2$ [47], $:\text{CBrCl}$ [47], $:\text{CF}_2$ [48].

В 1991 г. осуществлен электролиз *гем*-дигалоидов в присутствии алкенов в бездиафрагменной ячейке, снабженной стальным катодом и растворимым цинковым анодом, в гальваностатическом режиме. Получены соответствующие циклопропаны **58-73** (Схема 17, Таблица 4) [49]:

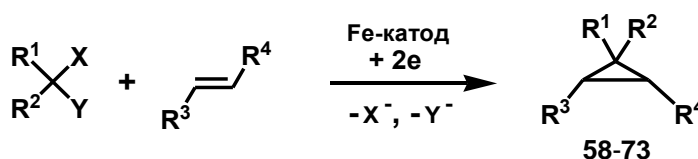
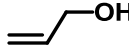
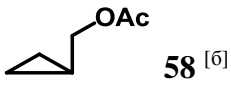
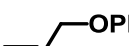
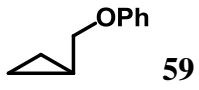
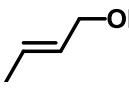
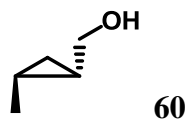

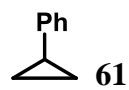
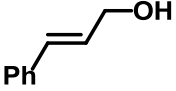
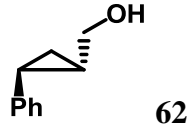

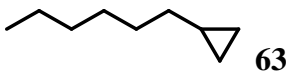
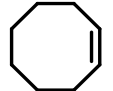
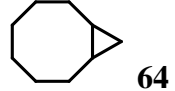
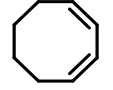
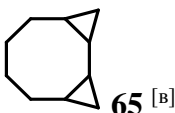

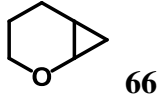
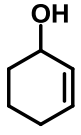
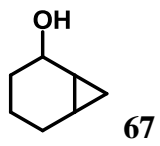
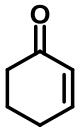
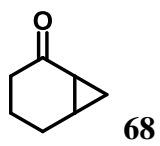
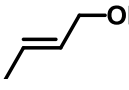
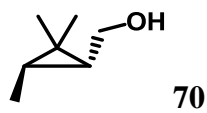


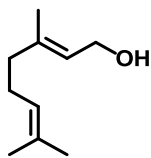
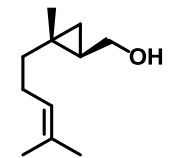
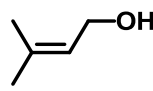
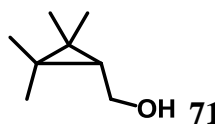

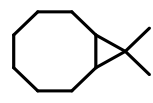

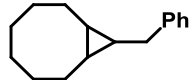
Схема 17

Избыток дигалоида (доходящий до десятикратного) медленно добавлялся к реакционной смеси для достижения полной конверсии алкена (ГЖХ контроль). Недостатком данного прямого катодного восстановления является необходимость использования низкой плотности тока ($j = 10$ мА/см²) и, как следствие, длительность процесса составляет от 3 до 8 часов. Описанный процесс является электрохимическим вариантом реакции Симмонса-Смита.

Авторы утверждают, что циклопропанирование протекает через промежуточное образование цинксодержащей карбеноидной частицы $\text{CH}_2\text{-Zn-Hal}_2$, однако механизм процесса не приводят [49].

Таблица 4. Электрохимический вариант реакции Симмонса-Смита.

№	Алкен	$\text{R}^1\text{R}^2\text{CXY}$ (equiv)	Циклопропан	Выход, % ^[a]
1		CH_2Br_2 (2.5)	 58 ^[6]	42
2		CH_2Br_2 (7.0)	 59	50
3		CH_2Br_2 (3.4)	 60	56
4		CH_2I_2 (4.0)	 61	33
5		CH_2BrCl (4.0)	 62	59
6		CH_2Br_2 (5.0)	 63	66
7		CH_2I_2 (2.5)	 64	75
8		CH_2Br_2 (7.0)	 65 ^[B]	66
9		CH_2Br_2 (4.0)	 66	54
10		CH_2BrCl (2.2)	 67	75
11		CH_2I_2 (4.0)	 68	20
13		Me_2CBr_2 (4.3)	 70	51

12	 Гераниол	CH_2Br_2 (2.6)	 69	70
14		Me_2CBr_2 (3.6)	 71	53
15		Me_2CBr_2 (10.0)	 72	46
16		PhCHBr_2 (7.0)	 73	27

[a] Выход выделенного циклопропана.

[б] Ацетилирование проведено *in situ*.

[в] Продукт моноциклопропанирования образуется в начале реакции, но в индивидуальном виде выделен не был.

Как отмечалось выше (Схема 16), в средах с отсутствием донора протонов фрагментация промежуточного нестабильного трихлорметиланиона **A** приводит к образованию дихлоркарбена **B**, который взаимодействует с электроннодонорными олефинами с образованием производных циклопропана **54-57**. Однако, в присутствии электронодефицитных олефинов (акцепторов Михаэля) карбанион **A** быстро присоединяется по Михаэлю к олефину с образованием C-C связи и последующей циклизацией. Так, аналитическое электровосстановление четыреххлористого углерода на ртутном катоде в присутствии диэтилфумарата приводит к образованию дихлорсодержащего циклопропана **74** с выходом 28% (Схема 18) [50]. Аналогичным образом в присутствии акцепторов Михаэля ведет себя этилтрихлорацетат (Схема 19) [50].

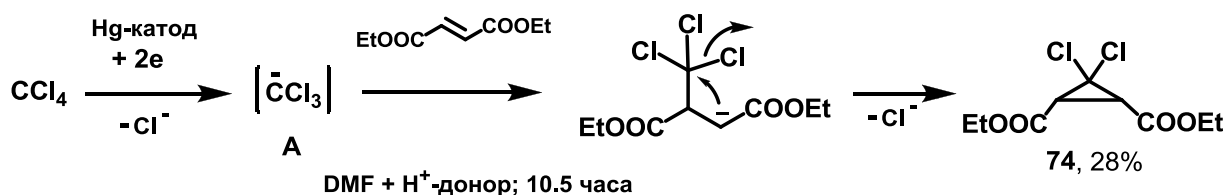


Схема 18

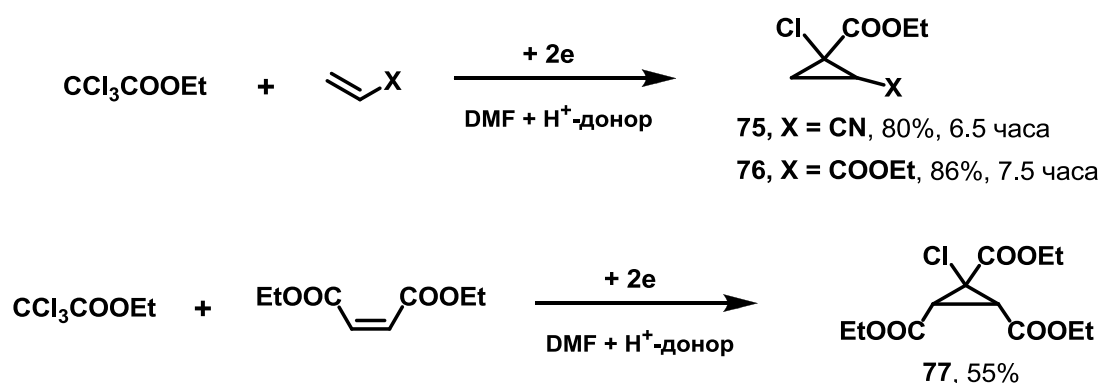


Схема 19

Саразен (Sarrazin) и сотр. осуществили электрохимический MIRC-синтез (Michael Initiated Ring Closure) эфиров циклопропанкарбоновых кислот **78**, **79** присоединением электрогенерированных анионов бром- и хлормалонового эфиров к активированным олефинам (Схема 20) [51, 52]:

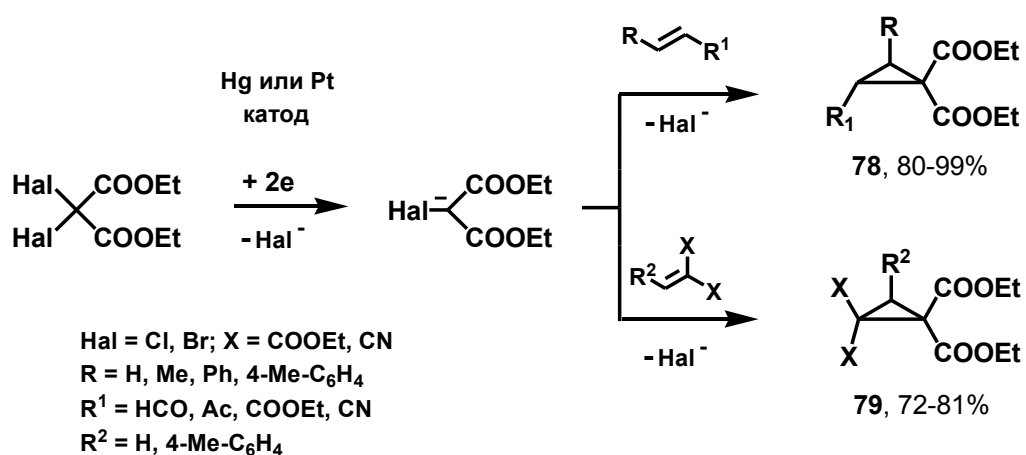


Схема 20

Электролиз проводили на ртутном или платиновом катоде диафрагменного электролизера в атмосфере аргона в течение 8 часов при постоянной силе тока 20 мА и пропускании 2 F/моль электричества. Авторы отмечают увеличение выхода циклопропанов **78**, **79** при электрохимической генерации анионов галогенмалоновых эфиров по сравнению с методами химической активации под действием оснований [51, 52].

Механизм прямого электрохимического сочетания *гем*-полигалогензамещенных производных и активированных олефинов зависит от их потенциалов восстановления (Схема 21) [53, 54]. В случае, когда потенциал восстановления полигалогенпроизводного менее отрицательный, чем у олефина, на катоде происходит электрогенерация аниона **A**, и его дальнейшее химическое присоединение в растворе к олефину и циклизацией аниона **B** в циклопропан **80** (Схема 21, Путь А, MIRC-процесс). Если же потенциал восстановления полигалогенпроизводного более отрицательный, то в катодном процессе участвует олефин с образованием анион-радикала **C**, дальнейшее взаимодействие которого с галогенпроизводным приводит к аниону **B** (Схема 21, Путь Б) [53]:

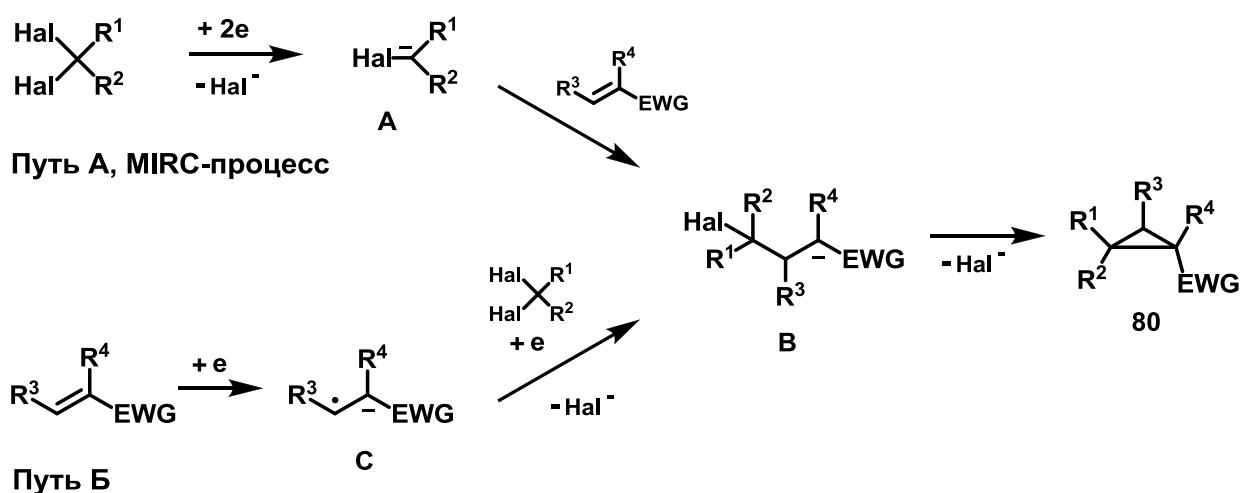


Схема 21

Группой Неделека (Nédélec) опубликована серия работ по прямому электровосстановительному сочетанию широкого спектра *гем*-полигалогенидов и активированных олефинов, протекающих по механизмам, представленным на схеме 21 [53-55]. Процессы реализованы в *N*-метилпирролидоне или диметилформамиде в бездиафрагменной ячейке, снабженной растворимым алюминиевым анодом. В качестве катода использовалась нержавеющая сталь или никель. Фоновым электролитом служили галогениды тетрабутиламмония.

Электролиз проводили в гальваностатическом режиме с низкой плотностью тока ($j = 2.5-20 \text{ mA/cm}^2$). Для полной конверсии олефина требуется избыток галогенпроизводного (обычно 2 эквивалента).

Стереохимия процессов, изображенных на схеме 21, определяется стадией циклизации аниона **B** в циклопропан **80**. Образуется стерически наименее затрудненный циклопропан. Так, электровосстановительное сочетание 2,2-дибромпропана ($E_{\text{Red}} = -2.1 \text{ В отн. SCE}$) с диметилмалеатом ($E_{\text{Red}} = -1.6 \text{ В отн. SCE}$) или диметилфумаратом ($E_{\text{Red}} = -1.45 \text{ В отн. SCE}$) приводит к образованию исключительно диметилового эфира 3,3-диметил-циклопропан-*транс*-1,2-дикарбоновой кислоты **81** (Схема 22) [54]. Процесс реализуется по пути Б (Схема 21).

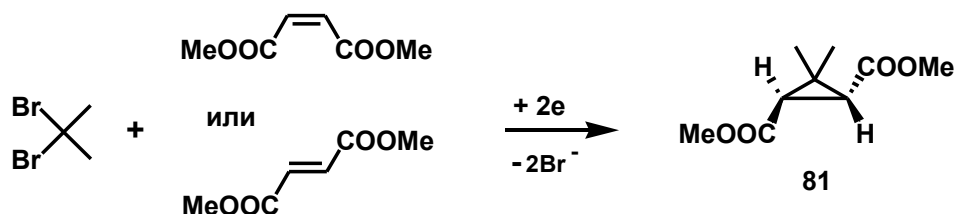


Схема 22

В совместное электровосстановительное сочетание с акцепторами Михаэля вступают также и элементсодержащие *гем*-дигалогениды. Так, гальваностатическое электровосстановление α,α -дихлорфосфоната **82** в диметилформамиде в присутствии пятикратного избытка производных акриловой кислоты в бездиафрагменной ячейке, снабженной графитовым катодом и растворимым магниевым анодом, приводит к образованию циклопропилфосфонатов **83** (Схема 23) [56]:

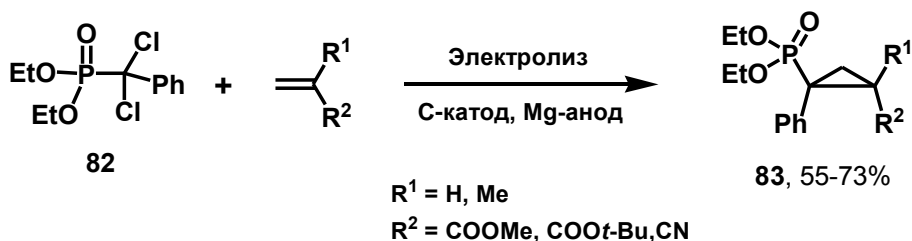
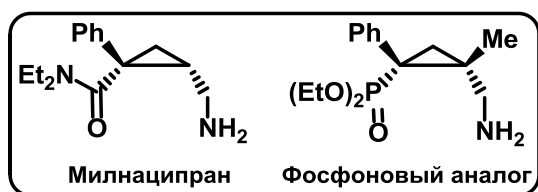


Схема 23

Электрохимический процесс осуществлен при постоянном токе ($I = 100$ мА). Циклопропилфосфонаты **83** выделены колоночной хроматографией с выходами 55-73%. С использованием данного электрохимического процесса был



получен фосфоновый аналог Милнаципрана – клинически эффективного антидепрессанта группы селективных ингибиторов обратного

захвата серотонина и норадреналина [56].

1.1.3.3. 1,3-Дикетоны

В 1967 г. Эванс (Evans) и Вудбери (Woodbury) опубликовали результаты своих исследований катодного электровосстановления 1,3-дифенил-1,3-пропандиона в водном этаноле в широком интервале pH [57]. Их полярографические и кулонометрические результаты свидетельствуют о реализации одно-, двух- и четырехэлектронного восстановления дикетона в зависимости от условий эксперимента. По мнению авторов продуктом двухэлектронного восстановления при $\text{pH} = 7$ является дигидроксициклопропан **84** (Схема 24) [57].

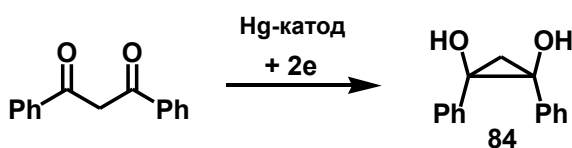


Схема 24

Позднее группа Арманда (Armand) осуществила электровосстановление на ртутном катоде диафрагменной ячейки ряда кетонов общей формулой $\text{PhCOCR}^1\text{R}^2\text{COR}^3$ (Таблица 5) [58]. Двухэлектронное восстановление каждого из кетонов приводило к 1,2-дигидроксициклопропанам. Реакцию проводили при контролируемом потенциале в водном метаноле (1 : 1) при $\text{pH} = 3-4$. Авторами предложен механизм данных процессов (Схема 25) [58]:

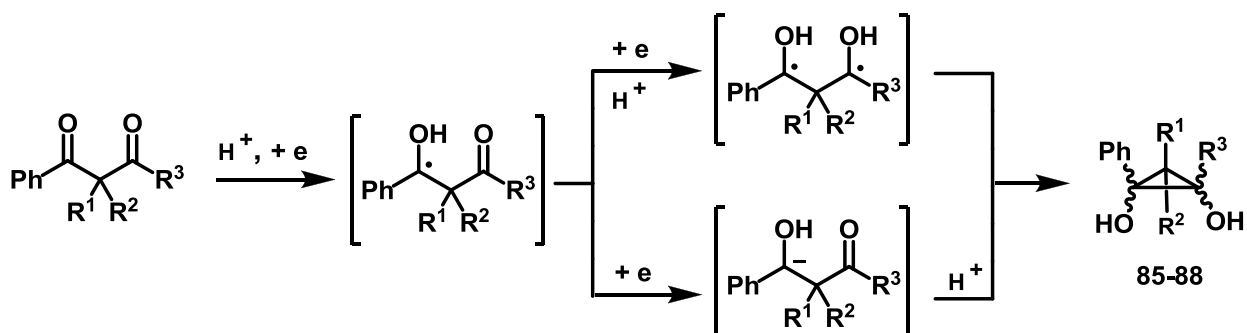


Схема 25

Таблица 5. Электрохимическое восстановление дикетонов $\text{PhCOCR}^1\text{R}^2\text{COR}^3$ на ртутном катоде.

№	R ¹	R ²	R ³	Циклопропан	Выход, %	Комментарии
1	Me	Me	Ph		80	Один изомер
2	H	Me	Ph		80	Один изомер
3	Me	Me	Me		80	Два изомера в соотношении 1:1
4	Me	Bn	Me		не сообщается	Смесь изомеров

Циклические системы, содержащие β -дикетоны электрохимически восстанавливали до бициклических циклопропандиолов или их производных. Так, потенциостатический электролиз дикетона **89** в диафрагменной ячейке на ртутном катоде в тетрагидрофуране и присутствии уксусного ангидрида привел к образованию диацетильного производного циклопропандиола **90** с выходом 33% (Схема 26) [59]:



Схема 26

Циклический трикетон **91** восстанавливается в аналогичных условиях до диацетата **92** (Схема 27) [59]:

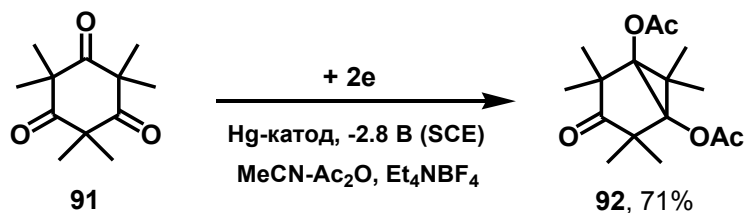


Схема 27

Для сравнения, химическое восстановление трикетона **91** литием (2 экв.) в тетрагидрофуране с последующей обработкой ацетилхлоридом приводит к образованию бициклического циклопропана **92** лишь с выходом 50% [60].

1.1.3.4. Активированные олефины

В 1966 году Байзер (Bazer) установил, что *бис*-активированные олефины вступают в реакцию внутримолекулярного восстановительного сочетания с образованием циклов различной величины [61; 62]. Электрохимические процессы проводили в ячейке, разделенной диафрагмой на ртутном катоде при контролируемом потенциале в водном ацетонитриле. Электрогидроциклизация диэтилового эфира 4,4-диэтилгепта-2,5-диендикарбоновой кислоты приводит к образованию смеси изомеров диэтил 3,3-диэтил-1,2-циклопропандиацетата **93** с практически количественным выходом (Схема 28) [61]. По мнению авторов восстановление протекает по согласованному механизму с образованием симметричного промежуточного анион-радикала [63].

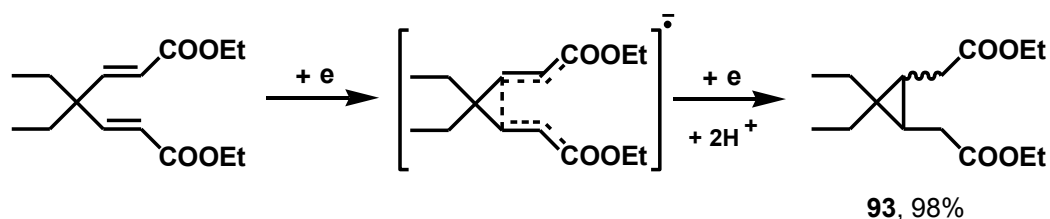


Схема 28

Электролиз β -дикарбониленолфосфатов в катодном пространстве диафрагменного электролизера привел к образованию замещенных бицикло[$n.1.0$]алканов ($n = 3$ или 4) **94** и **95** (Схема 29) [64]:

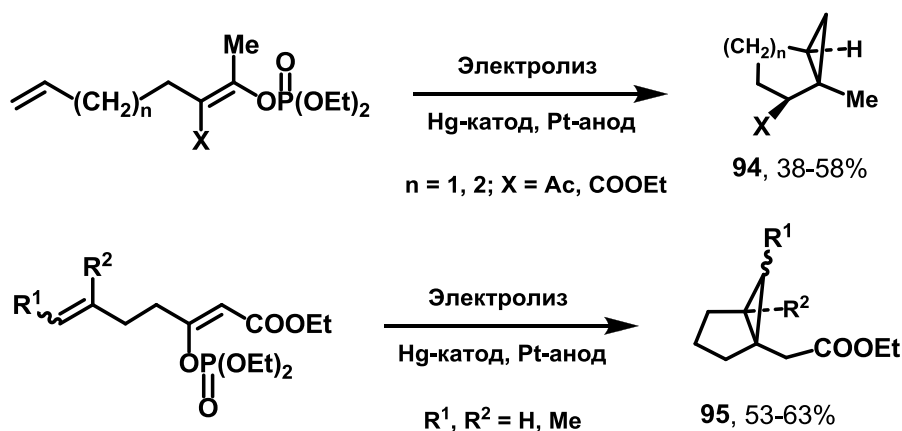


Схема 29

Образование циклопропанового цикла осуществлено при электрохимическом восстановлении метилового эфира абсцизовой кислоты **96** на ртутном катоде диафрагменной ячейки при постоянном потенциале -2.0 В (отн. Ag/AgCl) в смеси вода-ацетонитрил (4:1) в течение 4.5 часов в атмосфере аргона (Схема 30) [65]:

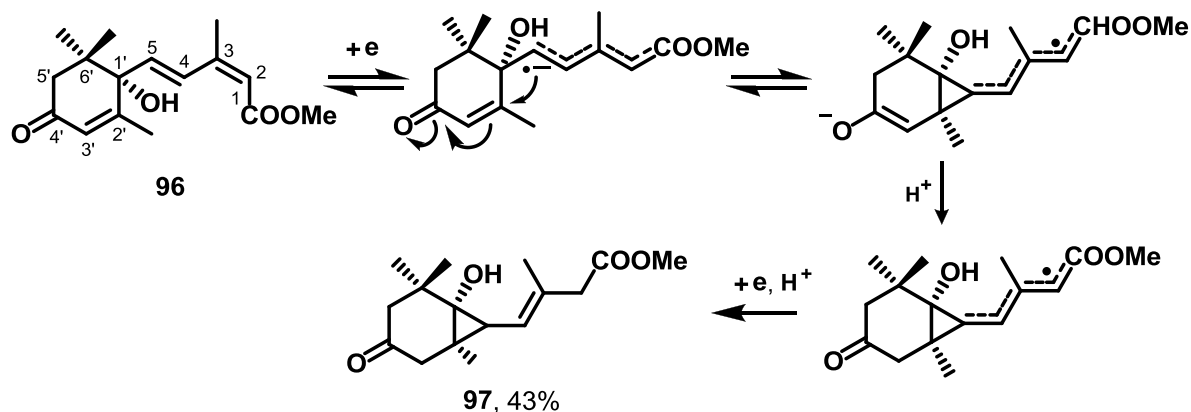


Схема 30

Для получения бицикло[4.1.0]гептана **97** требуется поддержание постоянной кислотности среды ($pH = 7$) в катодной области электролизера [65]. Согласно механизму, предложенному авторами, соединение **97** получается путем последовательного двухэлектронного восстановления метилового эфира **96** присоединением двух протонов. Методом изотопной метки установлено, что два протона присоединяются соответственно к C-2 и C-3' атомам.

1.1.3.5. C-H кислоты. Электрохимический вариант реакции Перкина.

В начале 90-х годов прошлого века группой Петросяна был осуществлен электрохимический вариант реакции Перкина [66,67]. Совместный электролиз соединений с активированной метиленовой группой (C-H кислот) и восьмикратного избытка вицинальных дигалогенидов в катодной области (Pt-фольга) диафрагменной ячейки приводит к образованию замещенных циклопропанов (Схема 31, Таблица 6) [67]. Электролиз проводили в ацетонитриле в гальваностатическом режиме ($I = 80$ мА) при пропускании 2.2 F/моль электричества (фоновый электролит $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$).



Схема 31

Таблица 6. Электрохимический вариант реакции Перкина

№	X	Y	R	Hal	Циклопропан, выход (%) [a]
1	Ac	Ac	H	Br	98, 25
2	CN	CN	H	Br	99, 60
3	Ac	COOEt	H	Cl	100, 75
4	CN	COOEt	H	Br	101, 90
5	CN	COOEt	<i>n</i> -Bu	Br	102, 12
6	COOEt	COOEt	H	Cl	103, 38
7	COOEt	COOEt	<i>n</i> -Bu	Br	104, 8
8	Ph	CN	H	Cl	105, 25

[a] Аналитический выход, установленный газовой хроматографией.

Механизм процесса представлен на схеме 32. Электрогенерируемый на катоде анион C-H кислоты взаимодействует с вицинальным дигалогенидом.

Депротонирование образующегося галогенпроизводного **A** и последующая циклизация аниона **B** приводит к образованию циклопропана [67].

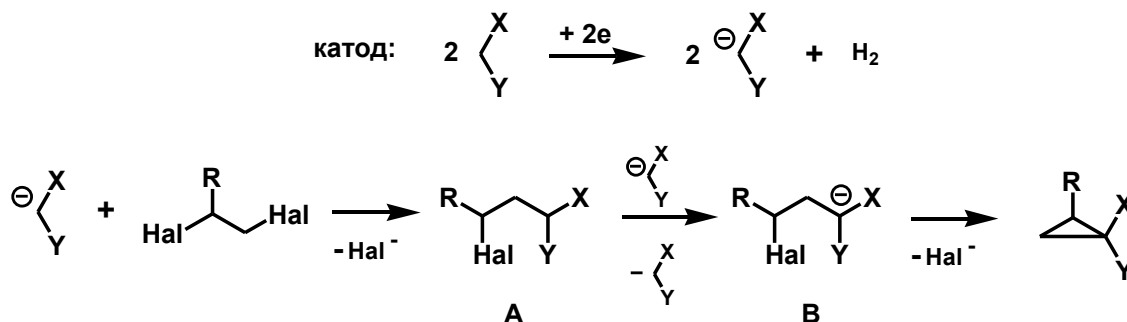


Схема 32

Тетразамещенный циклопропан **106** получен с выходом 40% прямым восстановлением на платиновом катоде тетраметилового эфира 1,1,2,2-этантетракарбоновой кислоты с последующей обработкой образующегося аниона метилендибромидом (Схема 33) [68]:

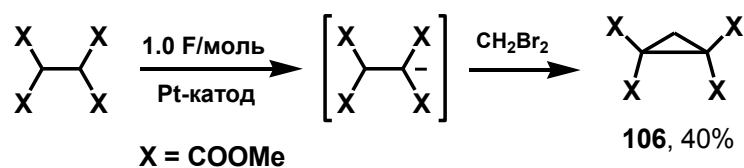


Схема 33

Электролиз проводили в ацетонитриле в диафрагменной ячейке в среде аргона при постоянной плотности тока 2.3 мА/см².

1.2. Непрямые электрохимические процессы с образованием циклопропанов.

Одним из наиболее интенсивно развивающихся в последние годы направлений органического электросинтеза является не прямое электрохимическое окисление или восстановление [2, 4]. Метод включает электрохимическое образование и регенерацию окислительно-восстановительных реагентов (медиаторов), что значительно расширяет область применения и упрощает аппаратную базу использования классического электросинтеза. В этих процессах на электродах происходит окисление или восстановление медиатора, который далее в растворе реагирует с субстратом, являясь таким образом редокс-катализатором – переносчиком электронов. Последующий электрохимический процесс на электроде регенерирует активную форму медиатора. В результате реализуется не прямой электрокаталитический процесс.

Важным достоинством непрямого электрохимического воздействия на субстрат является повышение селективности и скорости процесса за счет последовательного сочетания специально подобранных электрохимических и химических превращений, а также использование бездиафрагменной ячейки и проведение электролиза в гальваностатическом режиме.

1.2.1. Процессы с использованием электрогенерированного основания.

Упомянутый выше электрохимический вариант реакции Перкина (Схема 30) был реализован также и электрокаталитически с использованием электрогенерированного основания (Схема 34) [67]:

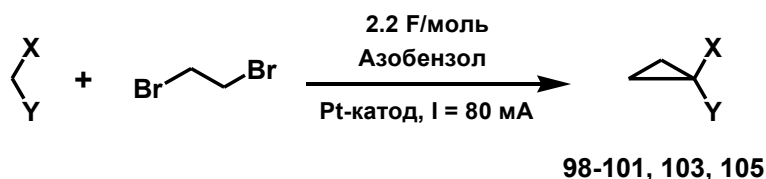


Схема 34

Добавление азобензола в качестве медиатора позволяет повысить выход циклопропанов за счет подавления прямого конкурентного восстановления дибромэтана до алкена. Механизм образования циклопропана в этом случае включает в себя на первой стадии электровосстановление азобензола на платиновом катоде до анион-радикала или дианиона, который депротонирует в растворе С-Н кислоту до аниона С-Н кислоты. Дальнейшие превращения аналогичны изображенным на схеме 32. В таблице 7 приведено сравнение выходов циклопропанов, полученных электрохимическим (прямое восстановление) или электрокаталитическим (непрямое восстановление) синтезом [67].

Таблица 7. Электрохимический и электрокаталитический варианты реакции Перкина

№	X	Y	$E_{1/2}$, В [a]	Циклопропан	Выход, % [б]	
					Прямой процесс	Непрямой процесс
1	Ac	Ac	-1.33	98	25	31
2	CN	CN	-1.96	99	60	64
3	Ac	COOEt	<-2.5	100	12	85
4	CN	COOEt	-2.04	101	12	85
5	COOEt	COOEt	<-2.5	103	12	80

[a] Потенциалы восстановления С-Н кислот (отн. Ag/0.1M Ag⁺). Для азобензола $E_{1/2} = -1.80$ В.

[б] Аналитический выход, установленный газовой хроматографией.

В случаях, когда потенциал восстановления азобензола заметно менее отрицательный, чем потенциал восстановления С-Н кислоты, выходы циклопропанов при непрямом электросинтезе значительно увеличивались.

Электрохимическая циклотримеризация фенацилтиоционата в *транс*-1,2,3-трибензоилциклопропан **107** также осуществлена с использованием электрогенерированного основания (Схема 35) [69]:

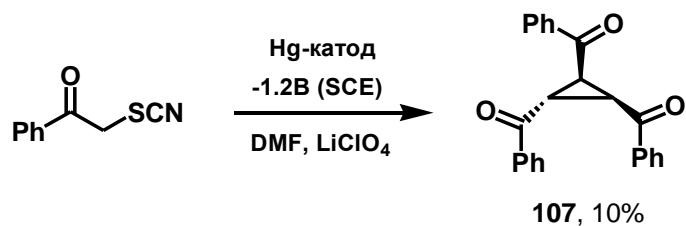


Схема 35

Электролиз проводили в диафрагменной ячейке на ртутном катоде при контролируемом потенциале в среде диметилформамида. Механизм процесса, предложенный авторами, изображен на схеме 36.

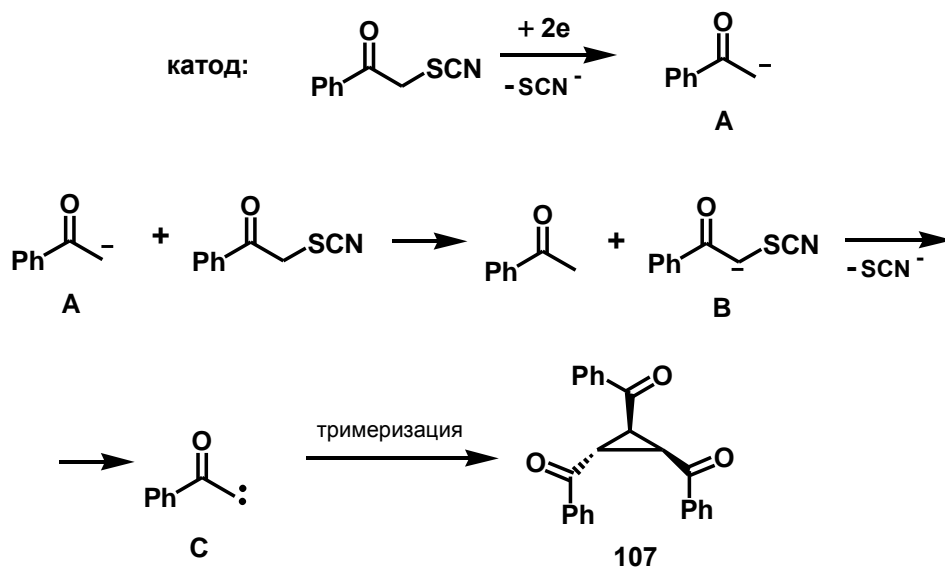


Схема 36

Восстановление фенацилтиоционата на катоде приводит к образованию аниона **A**, который, являясь электрогенерированным основанием, депротонирует молекулу фенацилтиоционата в растворе. Последующее отщепление тиоцианат-аниона от **B** и тримеризация образующегося карбена **C** приводят к циклопропану **107** [69].

1.2.2. Процессы с участием электрогенерированных комплексов металлов.

Группа Неделека осуществила электрокаталитический синтез замещенных циклопропанов с применением электрогенерированных комплексов переходных металлов [55, 70-72].

Так, ряд функционально замещенных циклопропанов получены непрямым электровосстановлением *гем*-дихлор или α,α,α -трихлор-производных в присутствии активированных олефинов в бездиафрагменной ячейке, снабженной никелевым катодом и растворимым железным анодом, в атмосфере аргона в присутствии каталитических количеств бромида меди (I) (Схема 37, Таблица 8):

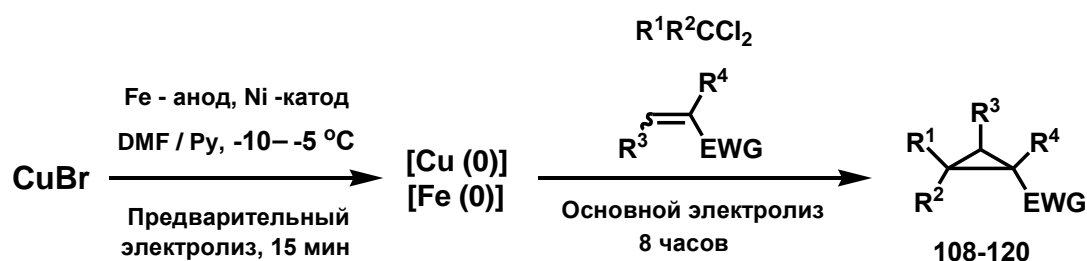
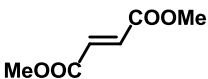
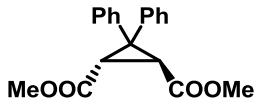
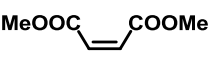
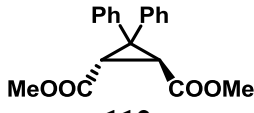
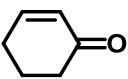
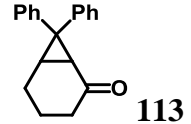
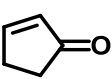
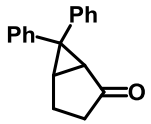

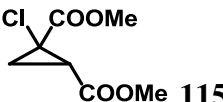
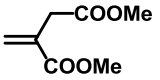
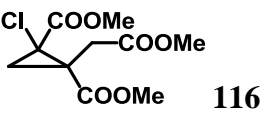
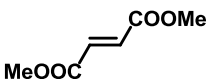
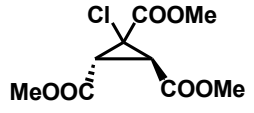
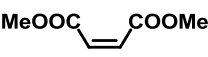
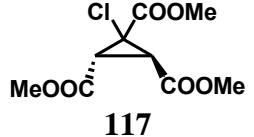

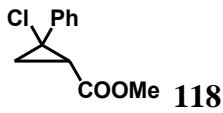
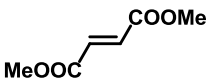
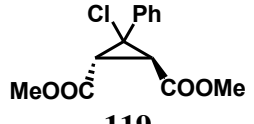
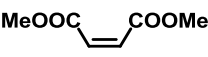
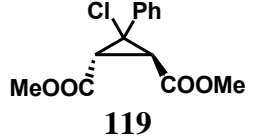

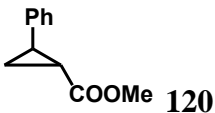


Схема 37

Таблица 8. Медь-катализируемый не прямой электрохимический синтез функционально замещенных циклопропанов.

№	$\text{R}^1\text{R}^2\text{CCl}_2$	Алкен	Циклопропан	Выход, % ^[a]		Лит.
				Непрямой процесс	Прямой процесс	
1	Ph_2CCl_2			40	26	[70]
2	Ph_2CCl_2			76	40	[70]
3	Ph_2CCl_2			70	30	[70]
4	Ph_2CCl_2			67	49	[70]

5	Ph ₂ CCl ₂			45	40	[70]
6	Ph ₂ CCl ₂			30	26	[70]
7	Ph ₂ CCl ₂			76		[71]
8	Ph ₂ CCl ₂			81		[71]
9	Cl ₃ CCOOMe			70 (17:83)	42 (18:82)	[70]
10	Cl ₃ CCOOMe			57 (30:70)	53 (не указано)	[70]
11	Cl ₃ CCOOMe			67		[72]
12	Cl ₃ CCOOMe			40		[72]
13	PhCCl ₃			35 (40:60)	следы	[70]
14	PhCCl ₃			52		[72]
15	PhCCl ₃			46		[72]
16	PhCHCl ₂			54 (7:93)		[70]

[a] Выход выделенного циклопропана. В скобках приведено соотношение *cis*-/*trans*-изомеров.

Авторы полагают [70], что каталитический реагент – комплекс меди (0) с пиридином – образуется при предварительном электролизе бромида меди (I) при температуре $-10 - -5$ °С до введения в электролизер основных реагентов и регенерируется в ходе электрохимического процесса (Схема 38). Прямое электрохимическое восстановление (в отсутствие бромида меди (I)) является менее селективным (Таблица 8) [70].

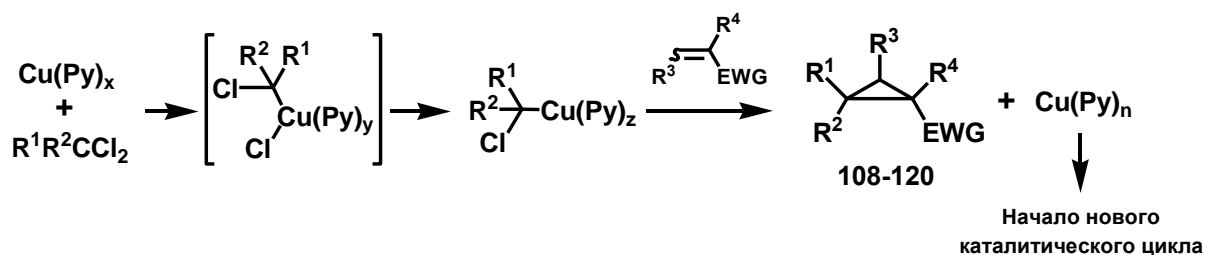


Схема 38

Восстановительное сочетание полигалопроизводных и активированных олефинов в замещенные циклопропаны осуществлено также с использованием бромида никеля (II) [55].

Предложенный метод совместного электролиза олефинов и геминальных или α,α,α -тригалопроизводных является эффективной альтернативой классическим методам синтеза циклопропанов с использованием замещенных diazometанов, diaзонитрилов и др. Реакция протекает в бездиафрагменном электролизере и позволяет использовать коммерческие реагенты и растворители без дополнительной очистки.

Вместе с тем, этот процесс имеет и некоторые недостатки: реакция проводится под аргоном с использованием растворимого анода, что требует соответствующего оборудования и усложняет выделение полученных циклопропанов из-за образования значительных количеств нерастворимых оксидов металлов. Кроме того, электровосстановление осуществляется при низкой плотности тока (7.5 mA/cm^2), и поэтому весь электрохимический процесс продолжается не менее 8 часов.

1.2.3. Электрокаталитический синтез циклопропанов с использованием медиаторов – солей галогеноводородных кислот.

Электрокаталитическое окисление с участием солей галогеноводородных кислот в качестве медиаторов – одно из наиболее интенсивно развивающихся направлений современного электроорганического синтеза [4]. В ряде случаев применение медиаторов этого типа позволяет осуществить целенаправленные селективные электрокаталитические трансформации органических соединений, неактивных при прямом электрохимическом воздействии [2].

Метод включает электрохимическую генерацию галогена на аноде и активацию субстрата за счет перевода его в анионную форму (Схема 39).

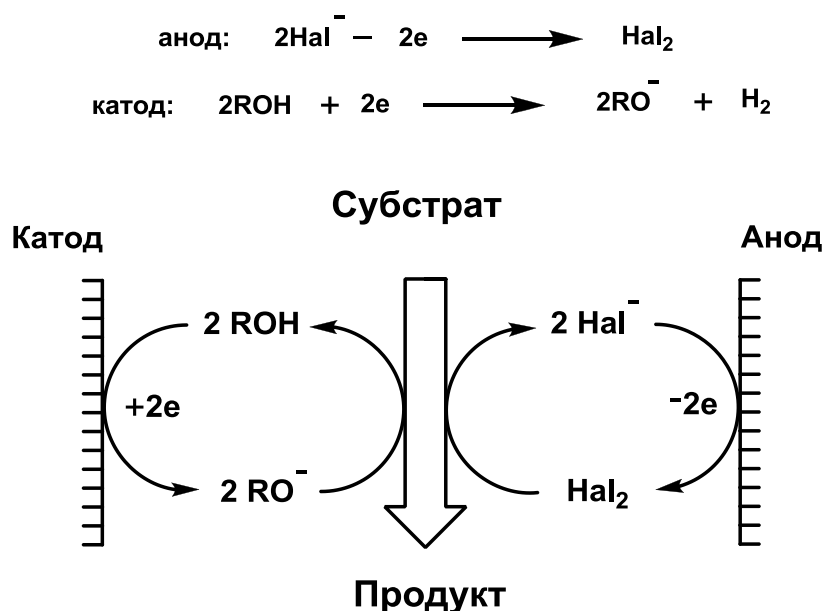


Схема 39

Первой электрохимической реакцией получения производных циклопропана с использованием галогенидов щелочных металлов в качестве медиаторов является циклизация тетраметилового эфира 1,1,3,3-пропан-тетракарбоновой кислоты (Схема 40) [73]:

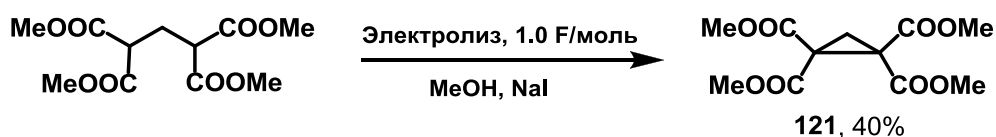


Схема 40

В бездиафрагменном электролизёре в кипящем метаноле и присутствии 0.1 экв. NaI тетраметилвый эфир циклопропантетракарбоновой кислоты **121** был получен с выходом 40% по веществу и 82% по току.

Эта методика была усовершенствована в 1989 г. [74] (выход циклопропана **121** при этом был увеличен с 40 до 98%), а позднее применена для синтеза тетраэфиров 2-замещенных 1,1,3,3-циклопропантетракарбоновых кислот [75].

Циклизация 1,3-диароилпропанов была осуществлена в присутствии медиаторной системы KI-MeONa в метаноле в бездиафрагменной ячейке (платиновый анод, никелевый катод) (Схема 41) [76]. Выход *транс*-1,2-диароилциклопропанов **122** составил 75-90% по веществу и 60-75% по току.

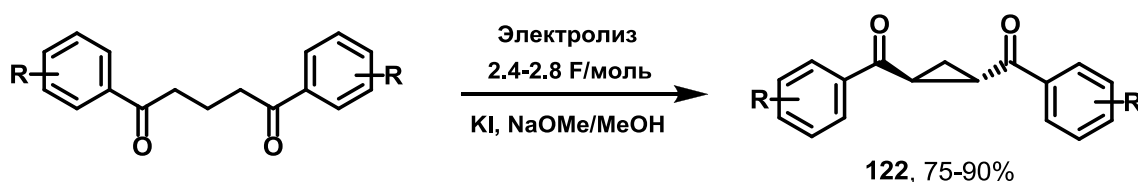


Схема 41

В аналогичных условиях замещенные циклопропаны **123** были получены электроокислительной циклизацией диметилвых эфиров 2-ароилэтилмалоновых кислот (Схема 42) [77]:

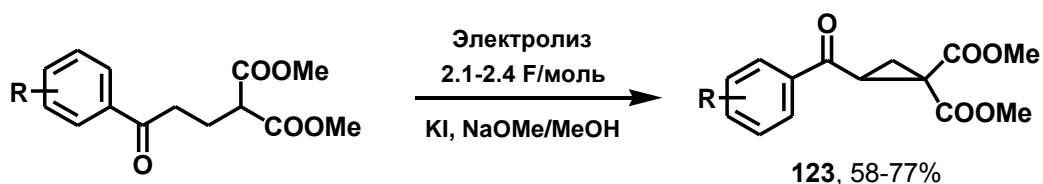


Схема 42

Электрокаталитическая циклотримеризация малонового эфира реализована в среде метанола в бездиафрагменной ячейке с платиновым анодом и железным катодом (Схема 43) [78]. Гексаметиловый эфир циклопропангексакарбоновой кислоты **124** был получен с выходом 70%.

В аналогичных условиях в этаноле происходит циклотримеризация циануксусного эфира, стереоселективно приводящая к *транс*-изомеру триэтилового эфира 1,2,3-трициано-1,2,3-циклопропантрикарбоновой кислоты **125** с выходом 85% (Схема 43) [79]:

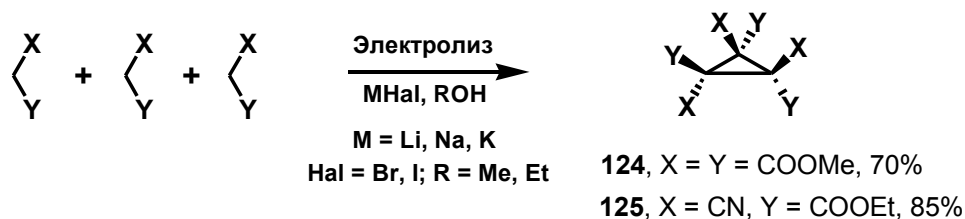


Схема 43

Систематическое исследование каскадных и мультикомпонентных превращений в бездиафрагменном электролизере (Рис. 3) с использованием электрокаталитически генерированных анионов С-Н кислот проводится в последние десятилетия в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского [2, 3, 80]. На основании полученных данных был развит новый подход к

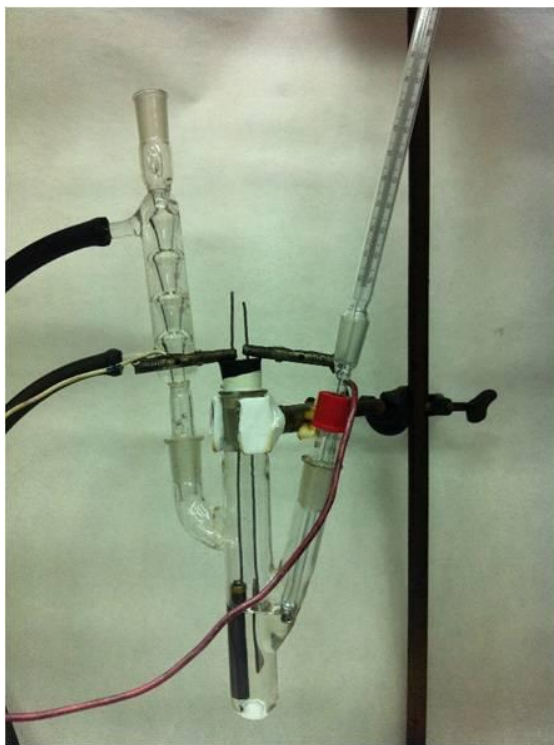


Рисунок 3. Бездиафрагменный электролизер

построению циклопропанового кольца – совместная электрокаталитическая трансформация С-Н кислот и карбонильных соединений или активированных олефинов.

При совместной электрокаталитической трансформации циануксусных эфиров и ароматических альдегидов в бездиафрагменном электролизёре в присутствии бромида натрия получены изомерные эфиры циклопропан-дикарбоновых кислот **126** с суммарным выходом 70-95% (Схема 44) [81].

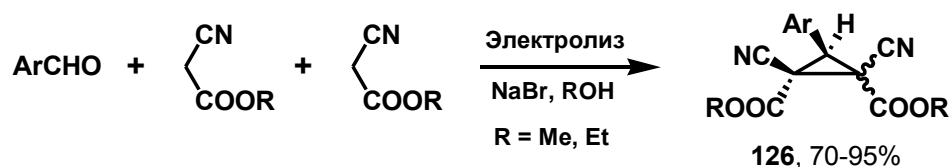


Схема 44

Совместный электролиз малонитрила и карбонильных соединений в тех же условиях является эффективным методом синтеза замещенных тетрацианоциклопропанов **127** (Схема 45, Таблица 9) [82-84].

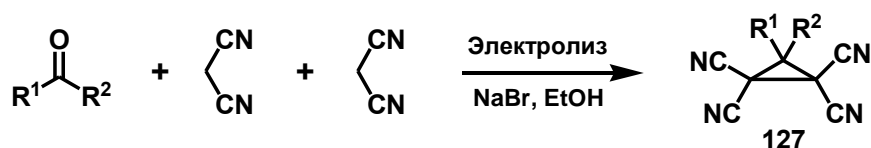


Схема 45

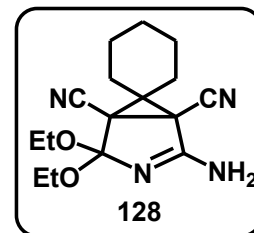
Таблица 9. Электродокаталитический синтез тетрацианоциклопропанов из малонитрила и карбонильных соединений.

№	R ¹	R ²	Выход 127, % [a]	Лит.
1	H	H, <i>n</i> -Alk	60-76	[84]
2	H	Ar	76-96	[83, 84]
3	Me	<i>n</i> -Alk	70-91	[82, 84]
4	Me	Ph	25	[84]
5	-(CH ₂) _n , n=4,6		60, 86	[82, 84]

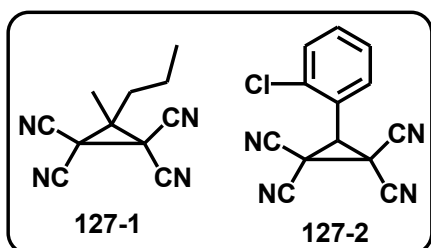
[a] Выход выделенного циклопропана.

Отмечено, что максимальные выходы дизамещённых тетрацианоциклопропанов при электролизе с кетонами достигнуты при 3-х – 4-х-кратных избытках последних по отношению к малонитрилу. Фактически кетоны являются соразтворителями: реакция проводится в смеси 15 мл этанола и 5 мл кетона [84].

Неожиданно оказалось, что в случае использования циклогексанона этот электрохимический процесс не удается остановить на стадии образования тетрацианоциклопропана – при совместном электролизе циклогексанона и малонитрила в этих условиях с выходом 62% образуется 2-амино-6,6-пентаметилен-1,5-дициано-4,4-диэтокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ен **128** [84].



Производные циклопропанкарбоновых кислот успешно используются в медицине и сельском хозяйстве. Наиболее известная область их применения – природные и синтетические пиретроиды в качестве инсектицидных препаратов [12]. Замещенные тетрацианоциклопропаны также обладают



биологической активностью. Так 3-метил-3-*n*-пропил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан **127-1** является регулятором G-белков – посредников во внутриклеточных сигнальных каскадах (ингибитор RGS4) [85], а 3-(2-хлорфенил)-

1,1,2,2-тетрацианоциклопропан **127-2** применяется для лечения туберкулеза [86].

В 1998 г. был предложен новый подход к синтезу функционально замещенных циклопропанов – совместный электролиз C-H кислот и активированных олефинов (Схема 46) [87, 88]. Реализованы электрокаталитические трансформации малоновых и циануксусных эфиров и активированных олефинов в ди- и тетраэфиры замещенных циклопропанкарбоновых кислот **126** и **128** с высокими выходами.

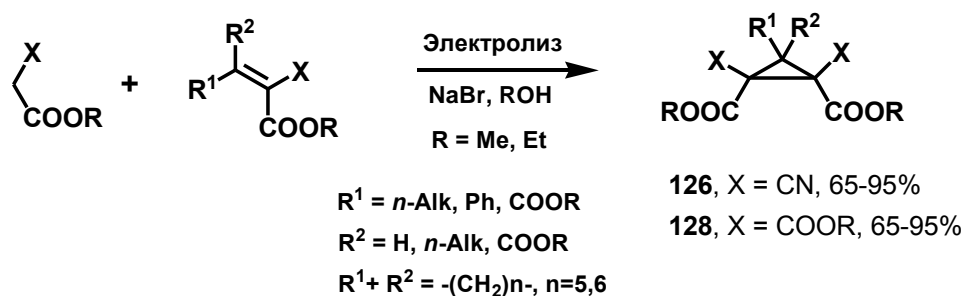


Схема 46

Заключение

В современной органической химии существует разнообразие методов получения циклопропановых структур. Среди них всё большее значение приобретает электрохимический синтез.

Развитие органической электрохимии связано с возрастающим научным и практическим значением исследований электрохимических превращений и создаваемых на их основе методов. Учитывая тот факт, что электрический ток является самым дешёвым и экологически чистым «реагентом», роль органического электросинтеза в будущем должна возрасти в ещё большей степени.

Циклопропановые структуры получают как при прямом, так и при непрямом электрохимическом воздействии на исходные соединения.

Методы прямого электрохимического восстановления и окисления требуют использования диафрагменных электролизеров сложных конструкций, реализации электрохимических процессов при низких плотностях тока, апротонных растворителей высокой чистоты. Кроме того, для осуществления большинства прямых электрохимических трансформаций, электролиз необходимо проводить при контролируемом потенциале, что требует нетривиального технического оснащения, а также предварительного определения потенциалов восстановления или окисления исходных реагентов.

Известны также два подхода к непрямому электрокаталитическому восстановлению с образованием циклопропанов в диафрагменном электролизере:

- использование электрогенерированного основания для получения анионов C-H кислот и проведение последующих химических процессов с их участием;
- совместный электролиз полигалогенпроизводных и олефинов в присутствии солей меди или никеля с использованием электрогенерированных комплексов металлов и методологии растворимого анода.

Однако и эти реакции требуют использования сложного и дорогостоящего оборудования, проводятся в ячейках сложной конструкции при низких плотностях тока и, поэтому характеризуются значительной продолжительностью процесса.

Современным наиболее эффективным электрохимическим подходом к синтезу производных циклопропана является не прямое электроокисление с участием C-H кислот, таких как малоновые и циануксусные эфиры, малонитрил. Данные трансформации осуществляются в бездиафрагменной ячейке в присутствии медиаторов – галогенидов щелочных металлов – под действием генерируемых на электродах галогена и основания. В этих методах используются каталитические количества медиатора и обеспечивается его регенерация. Данные процессы просты в экспериментальном оформлении, не нуждаются в сложном оборудовании и проводятся при высокой плотности тока (100-200 мА/см²) в гальваностатическом режиме и поэтому не требуют контроля потенциала электрода, что позволяет при высокой концентрации исходных соединений реализовать селективное построение циклопропанового кольца.

До настоящей работы в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН были осуществлены некоторые электрокаталитические процессы с участием C-H кислот с образованием замещенных циклопропанов, рассмотренные в данном обзоре.

В настоящей диссертационной работе осуществлено систематическое исследование по этому новому направлению химии трехчленных карбоциклов – электрокаталитическому синтезу функционально замещенных циклопропанов, основанному на не прямом электроокислении в бездиафрагменной ячейке C-H кислот, C-H кислот и активированных олефинов, а также C-H кислот и карбонильных соединений.

Полученные результаты вносят существенный вклад в методологию электроорганической химии, а также в методологию построения циклопропанового кольца. Разработанные эффективные электрокаталитические и химические методы, не имеющие мировых аналогов, позволяют селективно получать фармакологически активные и потенциально фармакологически активные циклопропаны, а также функционально замещенные циклопропаны прикладного значения.

Глава 2. Электрокаталитический синтез функционально замещенных циклопропанов (Обсуждение результатов)

Электрохимические методы построения трёхчленного цикла делятся на две группы – прямое и непрямое электрохимическое воздействие на органические молекулы с образованием производных циклопропана.

Методы прямого электрохимического окисления или восстановления, а также непрямого электровосстановления имеют ряд недостатков, подробно рассмотренных в литературном обзоре.

К началу настоящего исследования было известно несколько эффективных не прямых методов синтеза производных циклопропанкарбоновых кислот электроокислением с участием С-Н кислот в том числе и реализованный в 90-х гг. новый подход – совместный электролиз С-Н кислот (малоновые и циануксусные эфиры, малононитрил) и карбонильных соединений или активированных олефинов в присутствии галогенидов щелочных металлов в качестве медиаторов.

Детальному изучению и развитию этого новейшего и перспективного раздела современной электроорганической химии посвящена данная работа.

В главе обсуждение результатов введена новая нумерация соединений, схем и таблиц.

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

В данном разделе диссертационного исследования детально изучены каскадные электрокаталитические процессы взаимодействия C-Н кислот, таких как малоновый и циануксусный эфиры, малонитрил, барбитуровые кислоты, пиразолин-5-оны и активированных олефинов в функционально замещенные циклопропаны. Данные процессы реализуют новый метод непрямого электрокаталитического синтеза функционально замещенных циклопропанов, впервые осуществленного на примере совместного электролиза малонового эфира и алкилиденмалоновых эфиров в тетраэфиры замещенных 1,1,2,2-циклопропанкарбоновых кислот [87].

2.1.1. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малоновых эфиров и активированных олефинов в эфиры циклопропанкарбоновых кислот [89-91]

Каскадная электрокаталитическая трансформация малоновых эфиров **1** и алкилиденмалонитрилов **2** приводит к образованию эфиров 3-замещенных-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **3** [89] (Схема 1, Таблица 1; Методика 2, с. 194):

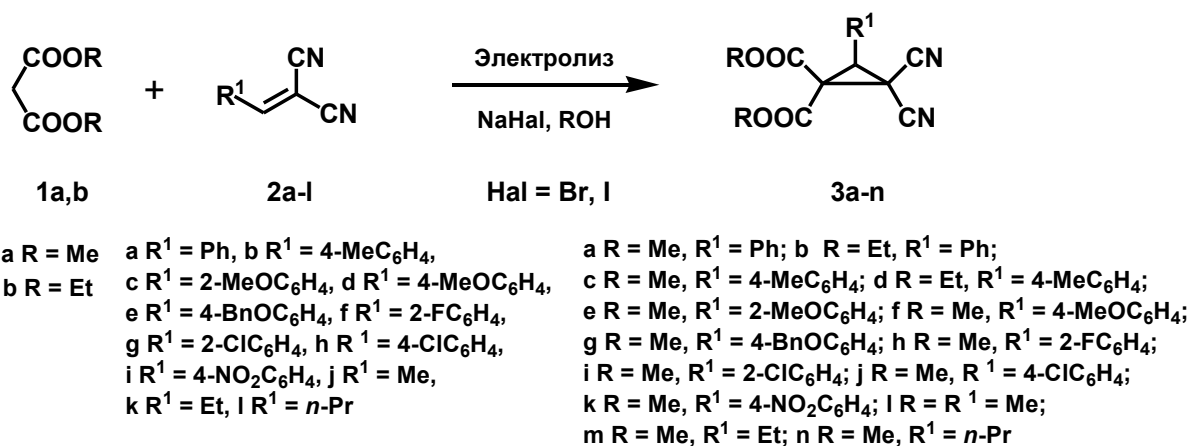


Схема 1

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

№	Эфир 1	Олефин	R	R¹	T, °C	Медиатор	Выход 3 , % ^[б]
1	1a	2a	Me	Ph	20	NaBr	3a , (31) ^[в]
2	1a	2a	Me	Ph	10	NaBr	3a , (48) ^[в]
3	1a	2a	Me	Ph	0	NaBr	3a , 75 (87) ^[в]
4	1b	2a	Et	Ph	0	NaBr	3b , 71
5	1a	2a	Me	Ph	0	NaI	3a , 63
6	1a	2b	Me	4-MeC ₆ H ₄	0	NaBr	3c , 79
7	1b	2b	Et	4-MeC ₆ H ₄	0	NaBr	3d , 88
8	1a	2c	Me	2-MeOC ₆ H ₄	0	NaBr	3e , 86
9	1a	2d	Me	4-MeOC ₆ H ₄	0	NaBr	3f , 84
10	1a	2e	Me	4-BnOC ₆ H ₄	0	NaBr	3g , 79
11	1a	2f	Me	2-FC ₆ H ₄	0	NaBr	3h , 78
12	1a	2g	Me	2-ClC ₆ H ₄	0	NaBr	3i , 72
13	1a	2h	Me	4-ClC ₆ H ₄	0	NaBr	3j , 75
14	1a	2i	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	0	NaBr	3k , 58
15	1a	2j	Me	Me	0	NaBr	3l , 72
16	1a	2j	Me	Me	0	NaI	3l , 61
17	1a	2k	Me	Et	0	NaBr	3m , 74
18	1a	2l	Me	<i>n</i> -Pr	0	NaBr	3n , 76

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

[б] Выход выделенного циклопропана.

[в] В скобках выходы **3a**, определённые по данным ГЖХ и ПМР спектроскопии.

Алкилиденмалонитрилы **2a-l** получены конденсацией Кневенагеля из малонитрилла и соответствующих альдегидов (Методика 1, с. 194).

Электролиз проводили в метаноле или этаноле в присутствии иодида или бромида натрия в качестве медиатора в бездиафрагменной ячейке, снабженной графитовым анодом и железным катодом (площадь электродов 5 см²), при постоянной плотности тока (100 мА/см²) до достижения полной конверсии малоновых эфиров и алкилиденмалонитрилов (ГЖХ контроль). Выход циклопропанов **3a-j**, **3l-n** по веществу составил 71-88%, по току – 75-93%. Нитросодержащий циклопропан **3k** выделен с выходом 58% по веществу и 61% по току, что связано с протеканием побочных электрохимических процессов с участием нитрогруппы.

Оптимальная температура для проведения электролиза составляет 0 °С. Повышение температуры электролиза до +10° С или +20° С (последняя температура оптимальна для проведения электролиза малонового эфира в присутствии алкилиденмалонатов [87]) приводит к существенному снижению выхода соответствующего циклопропана и сопровождается образованием значительных количеств олигомерных соединений. Это обстоятельство затрудняет выделение циклопропанов **3**.

Как и в случае электрокаталитической реакции малонового эфира с алкилиденмалонатами [87], циануксусного эфира с алкилиденциануксусными эфирами [88] оптимальным медиатором для изученного процесса оказался NaBr, а не NaI.

При пропускании меньшего, по сравнению с оптимальным, количества электричества (0,7 F/моль) в реакции эфира **1a** с бензилиденмалонитрилом **2a** в реакционной смеси методом ПМР-спектроскопии было зафиксировано наличие наряду с циклопропаном **3a** (выход 32%) диметилового эфира 2-фенил-3,3-дицианопропан-1,1-дикарбоновой кислоты **4** с выходом 25%. Соединение **4** было получено встречным синтезом присоединением по Михаэлю малонового эфира к бензилиденмалонитрилу в присутствии каталитических количеств метилата натрия с выходом 63% (Схема 2; Методика 3, с. 198):

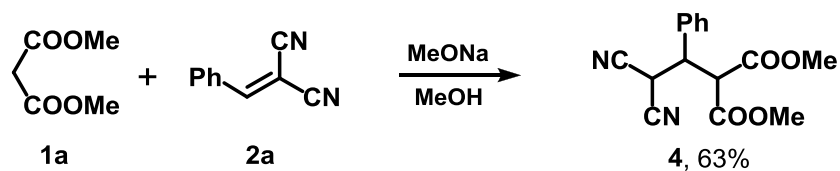


Схема 2

Установлено, что при проведении совместного электролиза между малоновыми эфирами **1** и эфирами алкилиденциануксусных кислот **5** реакция протекает стереоселективно и приводит к образованию триалкиловых эфиров (2*R**,3*R**)-2-циано-3-замещённых циклопропан-1,1,2-трикарбоновых кислот **6** [90, 91] (Схема 3, Таблица 2; Методика 4, с. 199):

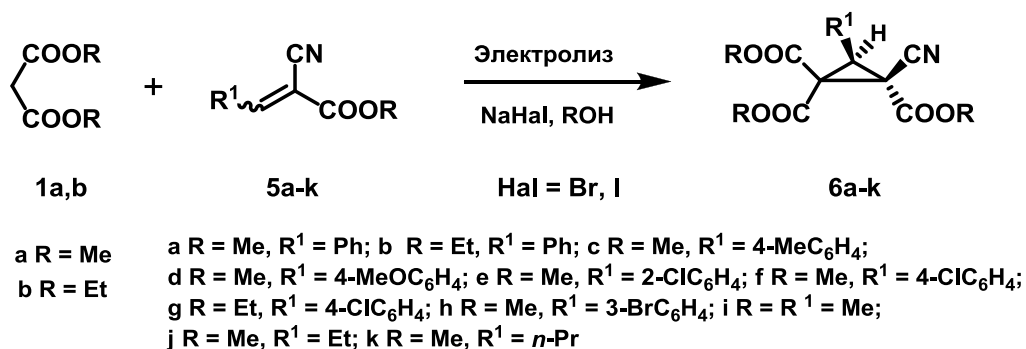


Схема 3

Алкилиденцианоацетаты **5a-k** получены конденсацией Кневенагеля из циануксусных эфиров и соответствующих альдегидов (Методика 1, с. 194).

В оптимальных условиях, как и в случае электролиза малоновых эфиров и алкилиденмалонитрилов (Схема 1), процесс проводили в метаноле, при температуре 0 °С, с использованием NaBr в качестве медиатора. Циклопропаны **6a-k** выделены с выходами 75-93% по веществу и 50-62% по току.

Повышение температуры до +10 °С или +20 °С (Таблица 2, Эксперименты 1 и 2) приводило к уменьшению выхода циклопропана **3a** вследствие реализации побочных процессов и образования олигомерных соединений.

Таблица 2. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малоновых эфиров **1a,b** и алкилиденцианоацетатов **5a-k** в циклопропаны **6a-k**.^[a]

№	Эфир 1	Олефин	R	R ¹	T, °C	Медиатор	Циклопропан; выход, % ^[б]
1	1a	5a	Me	Ph	20	NaBr	6a , (35) ^[в]
2	1a	5a	Me	Ph	10	NaBr	6a , (61) ^[в]
3	1a	5a	Me	Ph	0	NaBr	6a , 81 (92) ^[в]
4	1b	5b	Et	Ph	0	NaBr	6b , 82
5	1a	5a	Me	Ph	0	NaI	6a , 67
6	1a	5c	Me	4-MeC ₆ H ₄	0	NaBr	6c , 83
7	1a	5d	Me	4-MeOC ₆ H ₄	0	NaBr	6d , 87
8	1a	5e	Me	2-ClC ₆ H ₄	0	NaBr	6e , 81
9	1a	5f	Me	4-ClC ₆ H ₄	0	NaBr	6f , 87
10	1b	5g	Et	4-ClC ₆ H ₄	0	NaBr	6g , 83
11	1a	5h	Me	3-BrC ₆ H ₄	0	NaBr	6h , 93
12	1a	5i	Me	Me	0	NaBr	6i , 88
13	1a	5i	Me	Me	0	NaI	6i , 71
14	1a	5j	Me	Et	0	NaBr	6j , 79
15	1a	5k	Me	<i>n</i> -Pr	0	NaBr	6k , 75

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

[б] Выход выделенного циклопропана.

[в] В скобках выходы **6a**, определённые по данным ГЖХ и ПМР спектроскопии.

При пропускании меньшего, чем оптимальные 3 F/моль, количества электричества (0,5 и 1,0 F/моль) в реакции эфира **1a** с бензилиденцианукусным эфиром **5a** в реакционной смеси методом ПМР-спектроскопии наряду с циклопропаном **6a** (выход 16% и 37% соответственно) было

зафиксировано наличие триметилового эфира 2-фенил-3-цианопропан-1,1,3-трикарбоновой кислоты **7** с выходом 57% и 36%.

Эфир **7** был получен встречным синтезом присоединением по Михаэлю эфира **1a** к бензилиденциануксусному эфиру **5a** в присутствии каталитических количеств метилата натрия с выходом 85% (Схема 4; Методика 5, с 202).

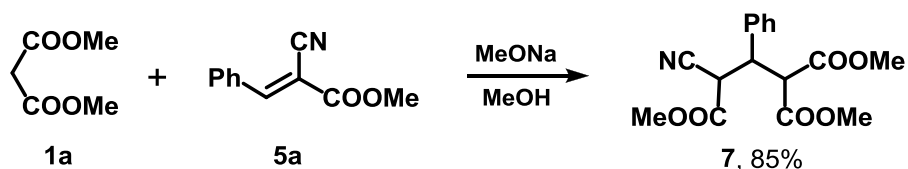


Схема 4

Аддукты Михаэля типа **4** и **7** были зафиксированы ранее и в совместном электролизе малонового эфира и алкилиденмалоновых эфиров [87].

Образование только одного из двух возможных изомеров циклопропанов **6a-к** следует из данных ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии. Строение **6a** и **6i** установлено на основании данных рентгеноструктурного анализа (Рис. 1, 2). Принимая во внимание фактор наименьших стерических препятствий при образовании циклопропанового кольца, следует полагать, что во всех полученных соединениях **6** цианогруппы и заместитель в положении 3 находятся по одну сторону цикла.

На основании полученных данных, а также данных об электрохимической трансформации малонового эфира и алкилиденмалоновых эфиров [87], предложен следующий механизм электрокаталитической трансформации малонового эфира **1** и активированных олефинов **2** и **5** в эфиры 3-замещенных циклопропанкарбоновых кислот **3** и **6**.

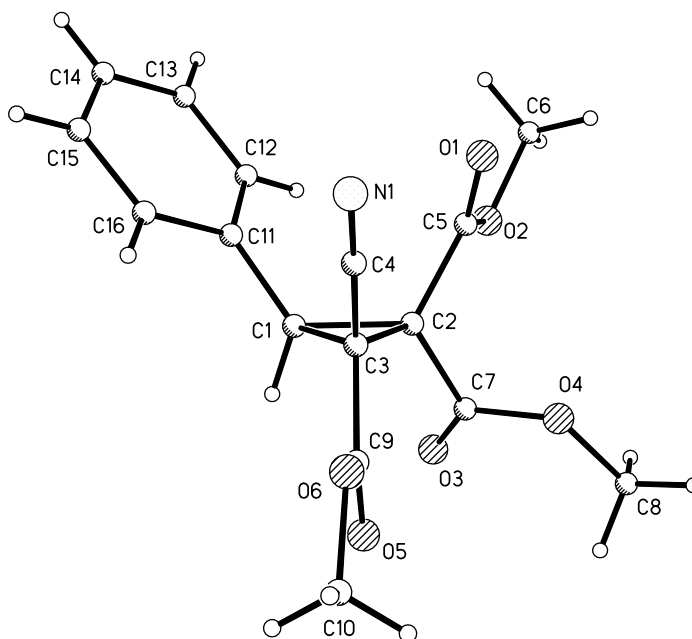


Рисунок 1. Структура триметилового эфира (2*R**,3*R**)-3-фенил-2-цианоциклопропан-1,1,2-трикарбоновой кислоты **6a**.

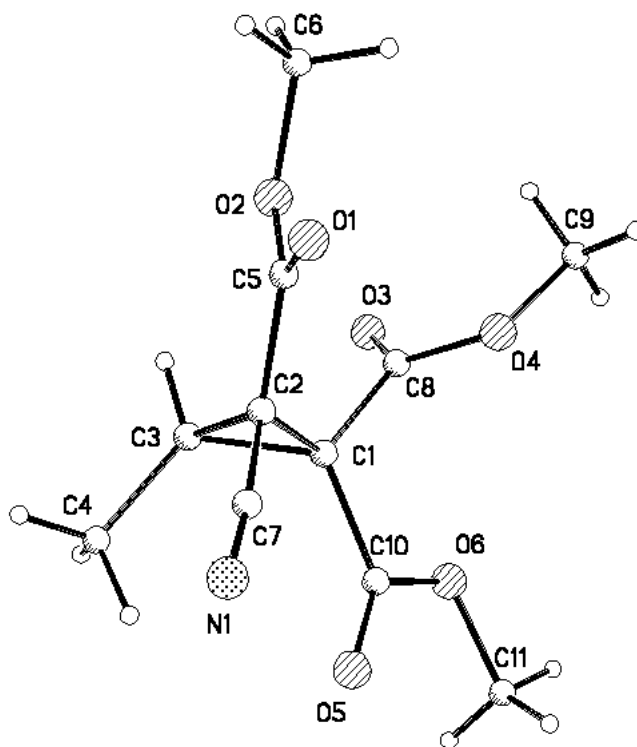


Рисунок 2. Структура триметилового эфира (2*R**,3*R**)-3-метил-2-цианоциклопропан-1,1,2-трикарбоновой кислоты **6i**.

Реакции на электродах являются обычными для используемой медиаторной системы (галогенид анион – молекулярный галоген в спиртах) и включают образование галогена на аноде, что визуально фиксируется при остановке перемешивания, и выделение водорода на катоде с генерацией алкокоголят-анионов [2] (Схема 5):

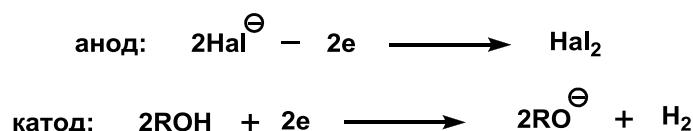


Схема 5

далее в растворе в результате реакции алкокоголят-аниона с малоновым эфиром образуется анион малонового эфира, присоединение которого к олефину приводит к аниону **A**. Последующее галогенирование **A** и депротонирование протекает с образованием аниона **C**. Внутримолекулярная циклизация **C** приводит к образованию циклопропана. Однако в таком случае стереоселективность получения циклопропанов **5** определяется стереоселективным галогенированием аниона **A**. Более вероятным является протекание другого процесса, в результате которого анион **C** по Hal_T^+ (halogen transfer) механизму [92] превращается в анион **D**, термодинамическая циклизация которого приводит к стереоселективному образованию циклопропана (Схема 6):

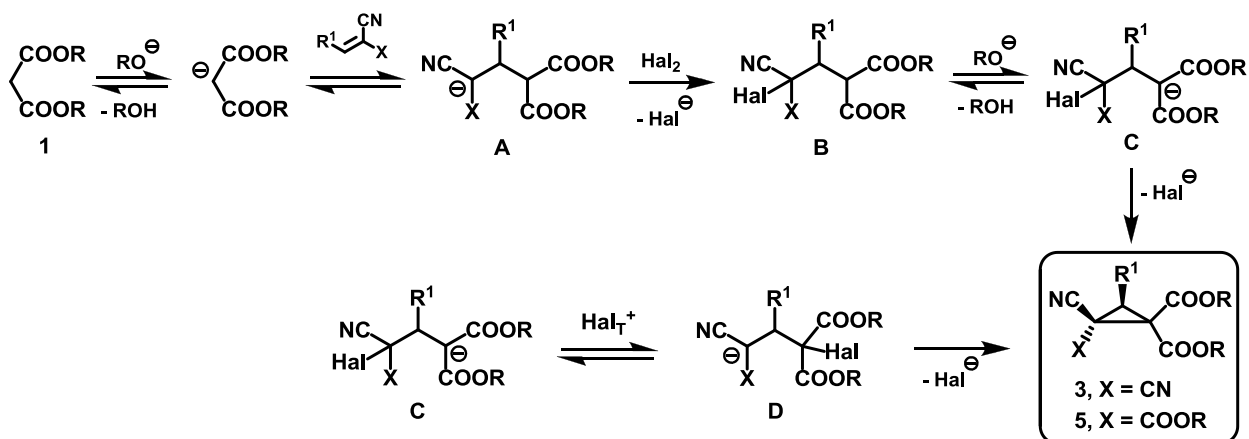
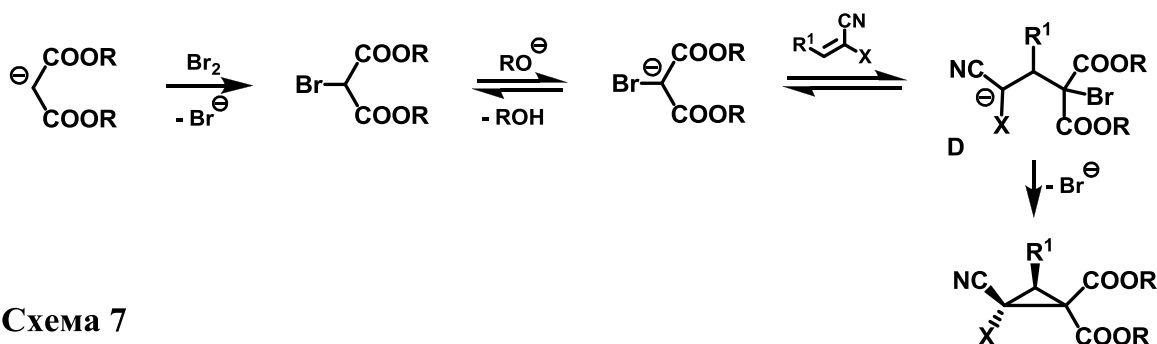


Схема 6

Стереоселективная термодинамически контролируемая циклизация наблюдалась ранее в случае циклотримеризации циануксусных эфиров в триалкиловые эфиры *транс*-1,2,3-трицианоциклопропану-1,2,3-трикарбоновых кислот [79].

В изученных электрокаталитических процессах NaBr является более эффективным медиатором для трансформаций малонового эфира и активированных олефинов по сравнению с NaI. Этот результат, вероятнее всего, обусловлен наличием еще одного пути электрокаталитического процесса (Схема 7). В растворе анион малонового эфира бромится, затем депротонируется метилат-анионом. Анион броммалонового эфира присоединяется к активированному олефину с образованием аниона **D**, который стереоселективно циклизуется в условиях наименьших стерических затруднений.



Образование аниона броммалонового эфира из броммалонового эфира в условиях электролиза в бездиафрагменном электролизёре установлено ранее [93]. Большая эффективность NaBr как медиатора при реализации реакционного пути, приведенного на схеме 7 обусловлена тем фактом, что броммалоновый эфир является более сильной С-Н кислотой по сравнению с иодмалоновым эфиром. В связи с этим стадия снятия протона алколюлят-анионом в случае броммалонового эфира происходит быстрее, чем в случае иодмалонового эфира. Кроме того, возможно, что анион броммалонового эфира быстрее присоединяется к активированному олефину.

Образование диэфиров 3-замещенных 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **3** и триэфиров (2*R**,3*R**)-2-циано-3-замещённых циклопропан-1,1,2-трикарбоновых кислот **6** возможно также и при реализации альтернативной схемы синтеза (Схема 8, Таблица 3; Методика 6, с 203).

Алкилидемалоновые эфиры **10a,b** получены конденсацией Кневенагеля из малонового эфира и соответствующих альдегидов (Методика 1, с. 194).

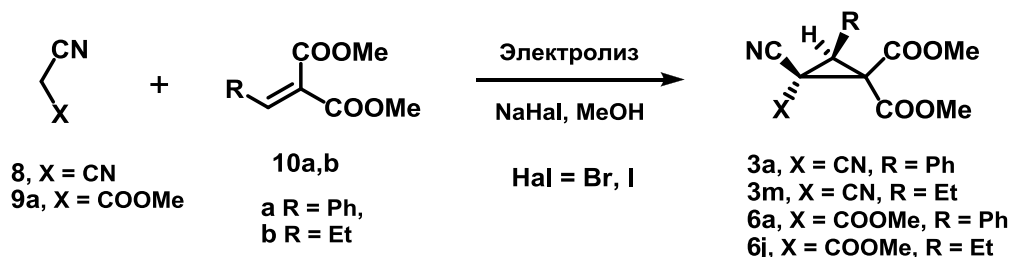


Схема 8

Однако, оказалось, что в этом случае для получения эфиров **3** и **6** существенными выходами, необходимо проводить электролиз при значительно более низкой температуре, не при 0 °С, а при –20 °С (Таблица 3, Эксперименты 5, 11, 15 и 19). Однако даже при температуре –20 °С выход циклических эфиров **3a,m** и **6a-j** на 20-40% ниже, чем в первом варианте (Схемы 1, 3; Таблицы 1 и 2) совместного электролиза малонового эфира и активированных олефинов при температуре 0 °С.

Меньший выход циклических эфиров **3** и **6** при проведении процесса по второму варианту (Схема 8, Таблица 3) вызван, по-видимому, следующими причинами: 1) склонностью малононитрила **8** и циануксусного эфира **9a** к олигомеризации в присутствии оснований [83; 94] в отличие от малонового эфира, стабильного в этих условиях; 2) склонностью аниона **E** распадаться с образованием аниона малонового эфира и активированного олефина (Схема 9); 3) участием алкилиденмалоновых эфиров в конкурирующем процессе электровосстановительной димеризации [95].

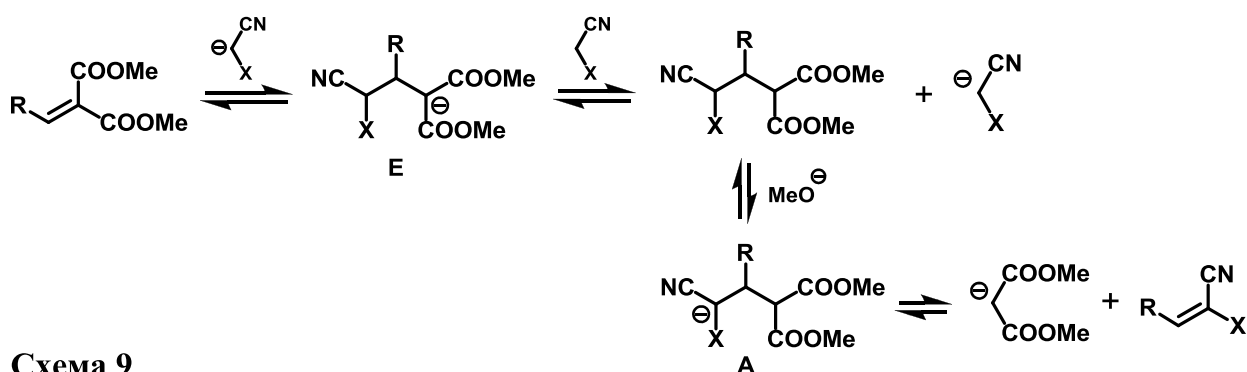


Схема 9

Таблица 3. Электрокаталитическая трансформация C-H кислот и алкилиденмалоновых эфиров **6a,b** в циклопропаны **3** и **6**.^[a]

№	C-H кислота	Олефин	X	R	T, °C	F/моль	Медиатор	Циклопропан, выход (%) ^[б]
1	8	10a	CN	Ph	20	1.9	NaBr	3a , 8
2	8	10a	CN	Ph	10	1.9	NaBr	3a , 13
3	8	10a	CN	Ph	0	1.9	NaBr	3a , 25
4	8	10a	CN	Ph	-10	1.9	NaBr	3a , 33
5	8	10a	CN	Ph	-20	1.9	NaBr	3a , 46
6	8	10a	CN	Ph	-20	1.9	NaI	3a , 35
7	8	10b	CN	Et	20	1.9	NaBr	3m , 23
8	8	10b	CN	Et	10	1.9	NaBr	3m , 30
9	8	10b	CN	Et	0	1.9	NaBr	3m , 42
10	8	10b	CN	Et	-10	1.9	NaBr	3m , 53
11	8	10b	CN	Et	-20	1.9	NaBr	3m , 67
12	8	10b	CN	Et	-20	1.9	NaI	3m , 52
13	9a	10a	COOMe	Ph	0	3.0	NaBr	6a , 26
14	9a	10a	COOMe	Ph	-10	3.0	NaBr	6a , 35
15	9a	10a	COOMe	Ph	-20	3.0	NaBr	6a , 43
16	9a	10a	COOMe	Ph	-20	3.0	NaI	6a , 34
17	9a	10b	COOMe	Et	0	3.0	NaBr	6j , 33
18	9a	10b	COOMe	Et	-10	3.0	NaBr	6j , 45
19	9a	10b	COOMe	Et	-20	3.0	NaBr	6j , 51
20	9a	10b	COOMe	Et	-20	3.0	NaI	6j , 43

[a] C-H кислота (10 ммоль), **10** (10 ммоль), медиатор (5 ммоль), метанол (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), C-анод (5 см²), плотность тока 100 мА/см².

[б] По данным ПМР спектроскопии.

Система превращений, аналогичных приведенным на схеме 9, отмечалась ранее для взаимодействия замещенных бензилиденмалонитрилов с анионом циануксусного эфира [96].

В результате дальнейших превращений аниона малонового эфира и алкилиденмалонового эфира в реакционной смеси в условиях электролиза образуется циклический тетраэфир **11** (Схема 10):

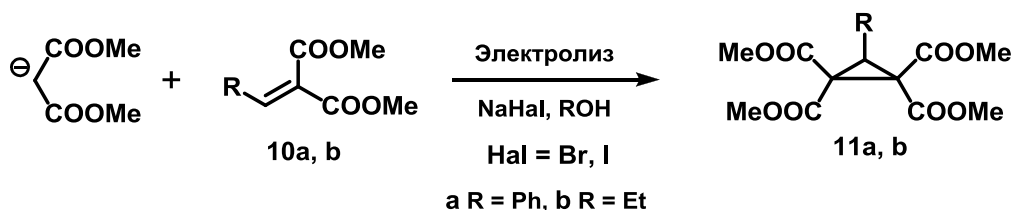
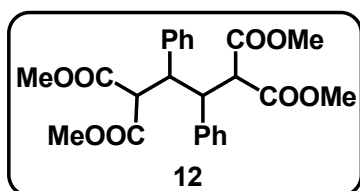


Схема 10

При проведении совместного электролиза между малонитрилом **8** и пропилиденмалоновым эфиром **10b** при температурах 20, 10 и 0 °С (Таблица 3, Эксперименты 7, 8, 9) в реакционной смеси методами ПМР спектроскопии и ГЖХ-анализа наряду с циклическим эфиром **3m**, образующимся с выходами 23, 30, 42% соответственно, зафиксировано образование эфира **11b**, выходы 21, 15, 10% соответственно. А при проведении электрокаталитической трансформации между метилцианоацетатом **9a** и бензилиденмалоновым эфиром **10a** при 0, -10 и -20 °С (Таблица 3, Эксперименты 13, 14 и 15) наряду с циклическим эфиром **6a** (26, 35 и 43% соответственно) методами ПМР спектроскопии и ГЖХ-анализа зафиксировано образование тетраэфира **11a** (23, 17 и 7% соответственно) и



продукта электровосстановительной димеризации бензилиденмалонового эфира – тетраметилового эфира 2,3-дифенилбутан-1,1,4,4-тетракарбоновой кислоты **12** (18, 13 и 6% соответственно).

Соединения **11a,b** получены встречным синтезом согласно известной методике [87], соединение **12** по методике [95].

Таким образом, в бездиафрагменном электролизере в присутствии галогенидов натрия в качестве медиатора осуществлен процесс, позволяющий при совместном электролизе малонового эфира и алкилиденмалонитрилов или алкилиденцианоацетатов получать в одну стадию эфиры циклопропанкарбоновых кислот с выходом 63-93%. Этот процесс методами классической органической химии реализуется в две стадии 1) галогенирование малонового эфира [97]; 2) присоединение галогенмалонового эфира по двойной связи активированного олефина с последующей циклизацией в циклопропан в присутствии основания [19].

Разработанный электрокаталитический процесс является удобным и экономичным. При его реализации используются обычные и доступные реагенты, нейтральные среды, недорогое оборудование и электролизер без диафрагмы. Методики проведения электролиза и выделения продуктов просты и удобны для применения, как в лабораторных условиях, так и на укрупненных установках.

Производные циклопропанкарбоновых кислот успешно используются в медицине и сельском хозяйстве. Наиболее известная область их применения – природные и синтетические пиретроиды в качестве инсектицидных препаратов [12].

2.1.2. Электрокаталитическая трансформация малонитрила и алкилиденмалонитрилов в спироби- и спиротрициклические соединения, содержащие 1,1,2,2-тетрацианоциклопропановый фрагмент [98]

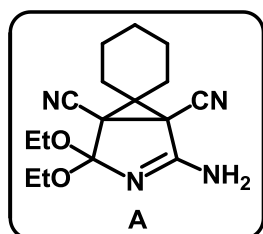
Малонитрил является одним из наиболее известных и широко используемых реагентов для синтеза фармацевтических средств, пестицидов, фунгицидов, сольватохромных красок и органических полупроводников [99]. Уникальная реакционная способность малонитрила привела к его более широкому и разнообразному использованию в синтетической органической химии даже в сравнении с другими известными С-Н кислотами, такими как малоновый и циануксусный эфиры.

Хотя электрохимическое окисление аниона малонового эфира было осуществлено еще в XIX веке [100], работы, посвященные электроокислению, электровосстановлению или каким-либо другим электрохимическим превращениям малонитрила не упоминаются в книгах и обзорах по электроорганической химии [101,102] или обзорах об использовании малонитрила в органической химии [103, 104]. Известно лишь анодное арилирование малонитрила [105].

Распространено в органическом синтезе и использование алкилиденмалонитрилов, имеющих помимо реакционноспособных CN-групп активированную двойную связь [106, 107]. В электрохимии алкилиденмалонитрилов известны катодные реакции гидрирования [108] и циклодимеризация бензилиденмалонитрилов [109], катодное присоединение алкилиденмалонитрилов к акрилонитрилу и метилакрилату [110].

В лаборатории исследования гомолитических реакций ИОХ РАН осуществлены электрохимические трансформации в присутствии галогенидов щелочных металлов в качестве медиаторов альдегидов и малонитрила [83] или циануксусного эфира [81] в функциональнозамещенные циклопропаны, а также кетонов и малонитрила в 3,3-дизамещенные тетрацианоциклопропаны [82, 84].

Последняя реакция является электрохимическим аналогом реакции Видеквиста – взаимодействие броммалононитрила с кетонами в присутствии стехиометрических количеств иодида натрия [111]. В электрохимическом варианте вместо броммалононитрила используется малононитрил и каталитические количества бромида натрия, который полностью регенерируется в ходе процесса. Однако в электрохимическом варианте реакции Видеквиста для получения значительных количеств тетрацианоциклопропанов необходимо использовать 3-х - 4-х - кратный избыток кетона, что является существенным недостатком в тех случаях, когда



кетон является дорогостоящим реагентом. Кроме того, оказалось, что в случае использования циклогексанона этот электрохимический процесс не удается остановить на стадии образования тетрацианоциклопропана – при совместном электролизе циклогексанона и малононитрила

в этих условиях с выходом 62% образуется 2-амино-6,6-пентаметилен-1,5-дициано-4,4-диэтокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ен **A** [84].

При использовании нового подхода к синтезу функционально замещенных циклопропанов – совместного электролиза C-H кислот и активированных олефинов [87, 88] – была реализована электрокаталитическая трансформация малононитрила **8** и циклоалкилиденмалононитрилов **13a-d**, **14a-c**, **15a,b** (получены конденсацией Кневенагеля из циклических кетонов и малононитрила [112]) в тетрацианозамещенные спироби- и спиротрициклические соединения **16a-d**, **17a-c**, **18a,b** [98], содержащие циклопропановый фрагмент [98] (Схема 11, Таблица 5; Методика 7, с. 204). Соединения этого типа являются перспективными для использования в синтезе природных биологически активных соединений [113,114] и современных лекарственных средств [115], а также непосредственно являются потенциальными противоопухолевыми агентами [116].

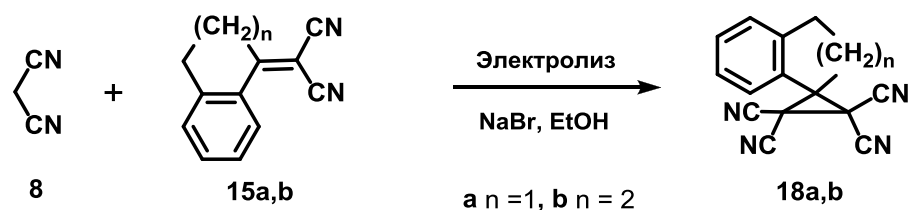
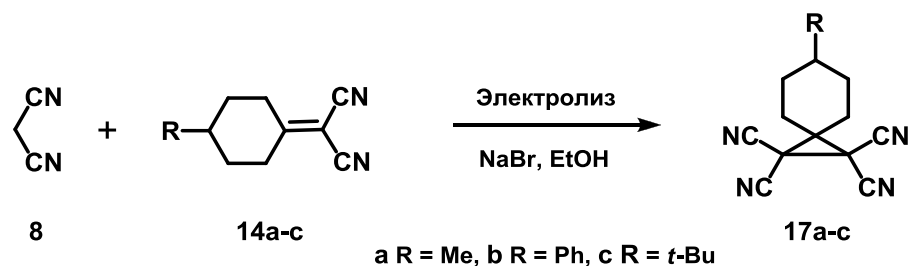
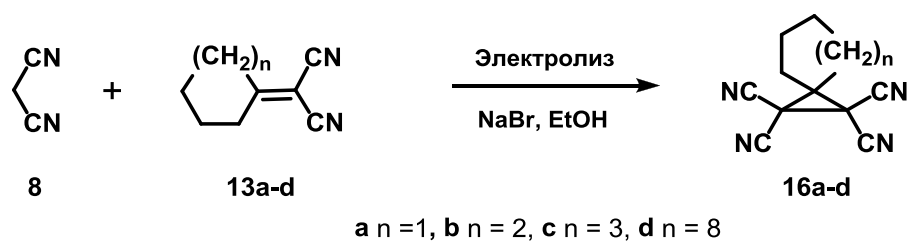


Схема 11

На первом этапе работы разрабатывался метод получения 1,1,2,2-тетрацианоспиро[2.5]октана **16b** из циклогексилиденмалононитрила **13b** и малононитрила **8** (Таблица 4). Необходимо отметить, что в электрокаталитическом варианте реакции Видеквиста при электролизе малононитрила в присутствии избытка циклогексанона был получен исключительно 2-амино-6,6-пентаметилен-1,5-дициано-4,4-диэтокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ен **A** [84], то есть реакцию не удалось остановить на стадии образования тетрацианоциклопропана.

Наибольший выход **16b** достигнут при проведении процесса в бездиафрагменном электролизере, в среде этанола, при 20 °С в присутствии NaBr в качестве медиатора, при полуторакратном избытке малононитрила и пропускании 3 F/моль электричества.

Таблица 4. Совместный электролиз малонитрила **8** и циклогексилиденмалонитрила **13b** в тетрацианоциклопропан **16b**.^[a]

№	T, °C	Количество электричества, F/моль	Медиатор	Спирт	Мольное отношение 13b/8	Выход 16b , (%) ^[б]
1	5	2.0	NaBr	EtOH	1:1	51
2	20	2.0	NaBr	EtOH	1:1	65
3	20	2.5	NaBr	EtOH	1:1	48
4	20	2.2	NaBr	EtOH	2:3	69
5	20	2.5	NaBr	EtOH	2:3	84
6	20	3.0	NaBr	EtOH	2:3	93 (82) ^[в]
7	20	3.0	NaBr	MeOH	2:3	78 (66) ^[в]
8	20	3.0	NaI	EtOH	2:3	83 (70) ^[в]

[a] **8** (10 ммоль), **13b** (10 ммоль), медиатор (5 ммоль), спирт (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), C-анод (5 см²), плотность тока 100 мА/см².

[б] По данным ПМР-спектроскопии.

[в] В скобках приведен выход выделенного циклопропана **16b**.

Как следует из данных таблицы 4, понижение температуры до 5 °C (Эксперимент 1) приводит к снижению выхода **16b**. При использовании эквимольного соотношения **13b** / малонитрил и пропускании 2.5 F/моль электричества (теоретическое количество – 2 F/моль) приводит к снижению выхода тетрацианоциклопропана (Эксперимент 3), при этом наряду с **16b** получен бициклический пирролин **A**, (выход 17%). При анализе реакционной смеси экспериментов 2 и 3 ПМР спектроскопией и ГЖХ хроматографией установлено, что при полной конверсии малонитрила, конверсия циклогексилиденмалонитрила **13b**, составляет только 60-65%. Поэтому последующие эксперименты (№ 4-8) проводили при полуторакратном избытке малонитрила. В оптимальных условиях тетрацианоциклопропан **16b** был получен с выходом 93% при полной конверсии **13b** и 95%-ной конверсии малонитрила.

В условиях, оптимальных для получения тетрацианоциклопропана **16b** из малонитрила **8** и **13b** (Таблица 4, Эксперимент 6), был осуществлен совместный электролиз циклоалкилиденмалонитрилов **13a,c,d**, **14a-c**, **15a,b** и малонитрила [98] (Таблица 5; Методика 7, с. 204).

Таблица 5. Совместный электролиз малонитрила и циклоалкилиден-малонитрилов в тетрацианоциклопропаны **16-18**.^[a]

№	Олефин	n	R	Количество электричества, F/моль	Циклопропан, выход, (%) ^[б]
1	13a	1	-	3	16a , 65
2	13b	2	-	3	16b , 82
3	13c	3	-	3	16c , 87
4	13d	8	-	3	16d , 69
5	14a	-	Me	3	17a , 63
6	14b	-	Ph	3	17b , 61
7	14c	-	<i>t</i> -Bu	3	17c , 88
8	15a ^[в]	1	-	4	18a , 57
9	15b ^[в]	2	-	4	18b , 51

[a] **8** (15 ммоль), циклоалкилиденмалонитрил (10 ммоль), NaBr (5 ммоль), EtOH (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), C-анод (5 см²), плотность тока 100 мА/см², 20 °С.

[б] Выход выделенного циклопропана.

[в] 20 ммоль малонитрила.

Из данных таблицы 5 следует, что условия электролиза, оптимальные для **13b**, также приемлемы для циклоалкилиденмалонитрилов с различным размером цикла **13a**, **13c** и **13d** (выход по веществу 65-87%, выход по току 43-58%), а также для замещенных циклогексилиденмалонитрилов **14a-c** (выход по веществу 61-88%, выход по току 41-59%).

В случае имеющих сочлененное бензольное кольцо соединений **15a,b** для получения значительного выхода циклопропанов **18a,b** необходимо увеличивать избыток малонитрила до двукратного и количество пропущенного электричества до 4F/моль (выход по току **18a** и **18b** снижается до 28.5% и 25.5% соответственно).

На основании полученных данных (с учетом данных по механизму электрохимического варианта реакции Видеквиста [84]) предложен механизм электрокаталитической трансформации малонитрила и циклоалкилиденмалонитрилов в спироби- и спиротрициклические соединения, содержащие 1,1,2,2-тетрацианоциклопропановый фрагмент.

Реакции на электродах, происходящие в ходе электролиза раствора NaBr в этаноле, представляют собой образование брома на аноде и выделение водорода на катоде с генерацией этилат-анионов (Схема 12). В растворе при взаимодействии этилат-иона с малонитрилом образуется анион малонитрила, бромирование которого приводит к броммалонитрилу (Схема 12). Дальнейшие процессы, происходящие в растворе, рассмотрены на примере совместного электролиза малонитрила и циклогексилиденмалонитрила **13b**. Генерируемый под действием этилат-иона анион броммалонитрила присоединяется по двойной связи циклогексилиденмалонитрила **13b** с образованием циклопропана **16b**:

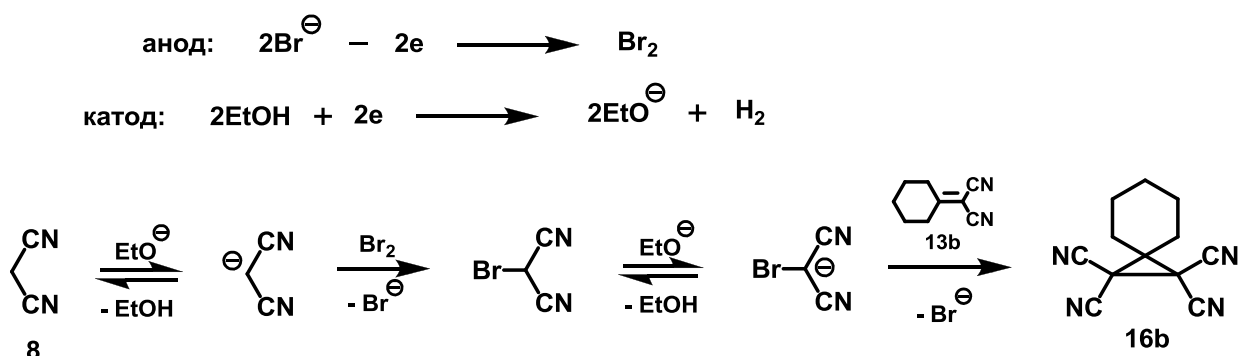


Схема 12

Образование циклопропана **16b** возможно также при протекании альтернативного механизма – присоединение по Михаэлю аниона малононитрила к олефину **13b** с образованием аниона **A**, последующее его бромирование и циклизация (Схема 13).

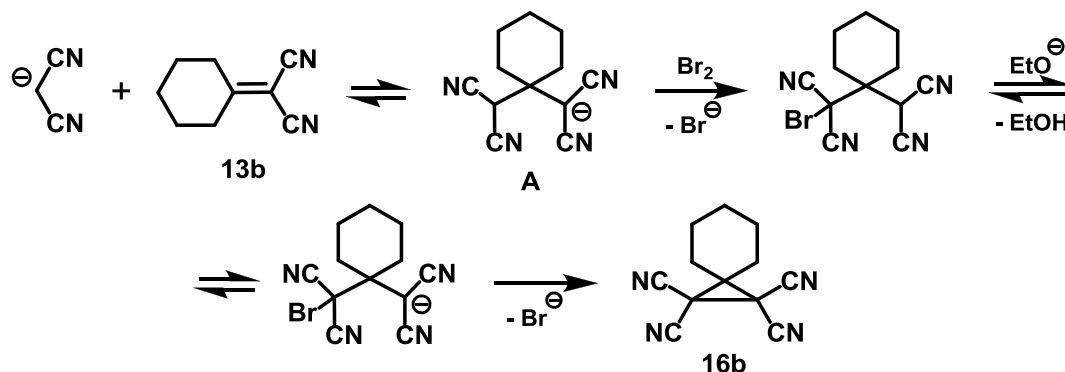
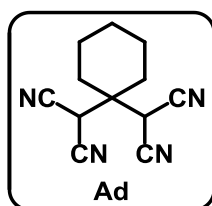


Схема 13

Реализация подобного реакционного пути (Схема 13) установлена при проведении совместного электролиза малонового эфира и алкилиденмалоновых эфиров [87], а также малонового эфира и активированных олефинов, исследованного в настоящей диссертационной работе (Раздел 2.1.1). При этом в реакционных смесях при пропускании недостаточного для завершения процесса количества электричества были обнаружены соответствующие аддукты реакции Михаэля.



При проведении совместного электролиза малононитрила и непредельного нитрила **13b** в условиях эксперимента 6, (Таблица 4) при пропускании 0.5, 1.0 и 2.0 F/моль электричества соответствующий аддукт реакции Михаэля **Ad** 2-[1-(1-циано-2-нитрилоэтил)-циклогексил]-малононитрил в продуктах электролиза не обнаружен. В реакционной смеси были идентифицированы только исходные соединения и циклопропан **16b** с выходом 21, 35 и 68%, соответственно. Эти результаты позволяют предположить, что вариант протекания процесса по схеме 13 является маловероятным.

Следует особо отметить, что избыток малононитрила в реакционной смеси позволяет предотвратить последующее электрокаталитическое превращение циклопропана **13b** в трициклический пирролин **A** за счет снижения текущей концентрации этилат-ионов.

Таким образом, в бездиафрагменном электролизере в присутствии медиатора бромида натрия осуществлен процесс совместного электролиза малонитрила и циклических алкилиденмалонитрилов, позволяющий в одну стадию и с высокими выходами получать спироби- и спиротрициклические соединения, содержащие 1,1,2,2-тетрацианоциклопропановый фрагмент. Методами классической органической химии этот процесс может быть реализован только как двухстадийный: 1) бромирование малонитрила [117]; 2) присоединение броммалонитрила по двойной связи циклического алкилиденмалонитрила с последующей циклизацией (MIRC процесс – Michael Initiated Ring Closure) [18].

Разработанный электрохимический метод непосредственной трансформации малонитрила и циклических алкилиденмалонитрилов в спироби- и спиротрициклические соединения, содержащие 1,1,2,2-тетрацианоциклопропановый фрагмент, является удобным и экономичным. Его преимуществами являются – использование обычных и доступных реагентов, недорогого оборудования, электролизера без диафрагмы и нейтральных сред. Методики проведения электролиза и выделения продуктов просты и удобны для реализации, как в лабораторных условиях, так и на укрупненных установках.

Единственным электрохимическим аналогом реализованного процесса является электрохимическая трансформация кетонов и малонитрила в замещенные тетрацианоциклопропаны [84]. Однако при этом используется значительный избыток кетона, что является существенным недостатком, особенно в тех случаях, когда кетон является дорогостоящим реагентом. Кроме того, в некоторых случаях при проведении электролиза в избытке кетона процесс не удается остановить на стадии образования тетрацианоциклопропана. Так в электрокаталитическом варианте реакции Видеквиста циклопропан **16b** не был получен, а при проведении совместного электролиза малонитрила **8** и циклогексилиденмалонитрила **13b** циклопропан **16b** был получен с выходом более 90%.

Полученные би- и спиротрициклические тетрацианоциклопропаны **16-18** являются близкими аналогами противоопухолевых средств [116].

2.1.3. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация барбитуровых кислот и активированных олефинов в спиро[пиримидин]циклопропаны [118]

Как следует из литературного обзора, наиболее перспективными методами непрямого электрохимического синтеза циклопропанов являются электрокаталитические трансформации С-Н кислот, таких как малонитрил, ацетоуксусный, циануксусный и малоновый эфиры и их электрокаталитические превращения в присутствии активированных олефинов и карбонильных соединений [2]. Данные процессы протекают в бездиафрагменном электролизере, в гальваностатическом режиме, с использованием каталитических количеств галогенидов щелочных металлов (медиаторов). Перспективными объектами для реализации подобных процессов являются гетероциклические С-Н кислоты, такие как барбитуровые кислоты и 3-метилпиразол-5-оны.

Барбитураты (пиримидин-2,4,6-трионы) – известный класс биологически и фармакологически активных соединений, влияющих на центральную нервную систему человека (депрессанты). Они являются действующим началом многих лекарственных препаратов (амитал, флоринал, секонал, фенобарбитал, пентобарбитал и др.), их основное медицинское применение – успокоительные средства [119; 120]. Они имеют фармакологический потенциал для применения как противораковые агенты, аналептики, лекарства против СПИДА и др. [121-123].

Использование барбитуровых кислот в электроорганическом синтезе известно – в основном это электрохимически иницируемые цепные, в том числе мультикомпонентные, реакции [3, 124, 125]. Другие работы единичны и не носят систематического характера [126-128].

В настоящем исследовании установлено, что совместная электрокаталитическая трансформация барбитуровых кислот **19a-c** и бензилиденмалонитрилов **2a-c, g-I, m-o** приводит к образованию 4,6,8-триоксо-2-арил-5,7-диазаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбонитрилов **20a-p** [118] (Схема 14, Таблица 7; Методика 8, с. 206).

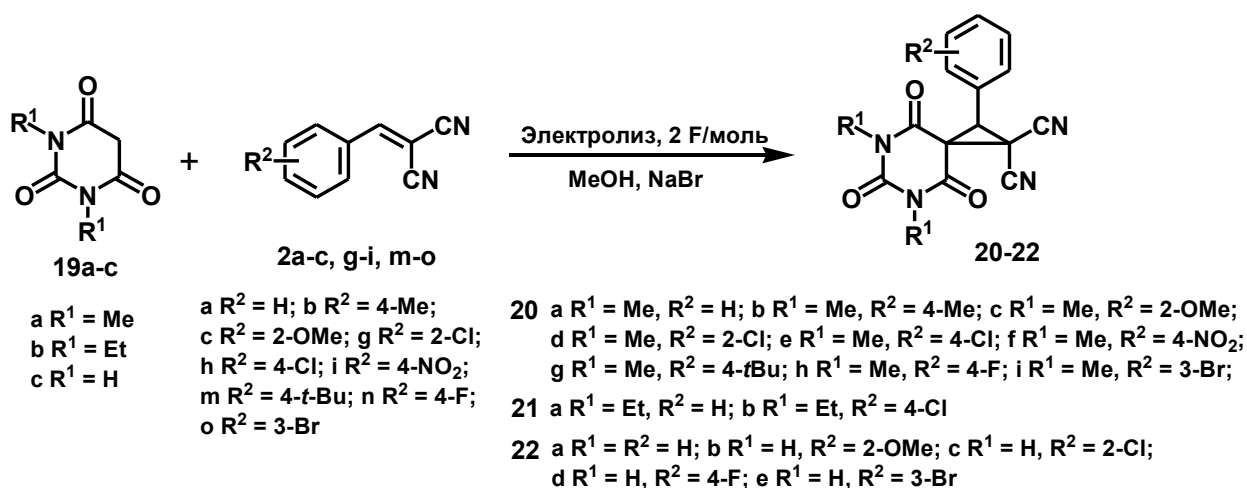


Схема 14

Оптимальные условия процесса отрабатывались на совместном электролизе *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **19a** с бензилиденмалононитрилом **2a** в метаноле в бездиафрагменной ячейке в присутствии NaBr или NaI в качестве медиатора (Таблица 6).

Таблица 6. Электрокаталитическая трансформация *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **19a** и бензилиденмалононитрила **2a** в спироциклопропилбарбитурат **20a**.^[a]

№	Медиатор	Плотность тока, мА/см ²	Температура, °С	Выход 20a , % ^[б]
1	NaBr	50	30	43
2	NaBr	100	30	65
3	NaBr	200	30	54
4	NaBr	100	20	73
5	NaBr	100	10	93
6	NaBr	100	0	55
7	NaI	100	10	57

[a] **19a** (5 ммоль), **2a** (5 ммоль), медиатор (3 ммоль), MeOH (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), 2.0 F/моль.

[б] Выход выделенного **20a**.

Как следует из данных Таблицы 6, оптимальные условия данного процесса следующие: полная конверсия **19a** и **2a** (ГЖХ и ПМР контроль) достигается при пропускании 2 F/моль электричества, плотность тока 100 мА/см², NaBr в качестве медиатора, температура 10 °С, растворитель метанол (Эксперимент 5). Снижение температуры до 0 °С (Эксперимент 6) приводит к понижению растворимости *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты и, как следствие, ее неполной конверсии, в то время как при 20 °С и 30 °С (Эксперименты 1-4) электролиз протекает менее селективно с образованием побочных продуктов тримеризации барбитуровых кислот. В оптимальных условиях спиро[пиримидин]циклопропан – 5,7-диметил-4,6,8-триоксо-2-фенил-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбонитрил **20a** получен с выходом 93% как по веществу, так и по току.

В найденных оптимальных условиях осуществлена электрокаталитическая трансформация барбитуровых кислот **19a-c** и замещенных бензилиденмалонитрилов **2 a-c, g-i, m-o** в 5,7-дiazаспиро[2.5]октан-4,6,8-трионы **20a-i, 21a,b, 22a-e**. Разработанный электрокаталитический процесс протекает в мягких условиях с бензилиденмалонитрилами, имеющими как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в фенильном кольце, приводя к соответствующим замещенным циклопропанам **20-22** с выходом 55-93% как по веществу, так и по току (Таблица 7). Циклопропаны **20-22** кристаллизуются непосредственно из реакционной смеси и не требуют дополнительной очистки.

Бензилиденмалонитрилы **2** были получены конденсацией Кневенагеля из малонитрила и соответствующих альдегидов (Методика 1, с. 194).

Таблица 7. Электрокаталитическая трансформация барбитуровых кислот **19** и бензилиденмалонитрилов **2** в спироциклопропилбарбитураты **20-22**.^[a]

№	Барбитуровая кислота	Олефин	R ¹	R ²	Циклопропан, выход (%) ^[б]
1	19a	2a	Me	H	20a , 93
2	19a	2b	Me	4-Me	20b , 77
3	19a	2c	Me	2-OMe	20c , 75
4	19a	2g	Me	2-Cl	20d , 61
5	19a	2h	Me	4-Cl	20e , 75
6	19a	2i	Me	4-NO ₂	20f , 74
7	19a	2m	Me	4- <i>t</i> Bu	20g , 78
8	19a	2n	Me	4-F	20h , 68
9	19a	2o	Me	3-Br	20i , 84
10	19b	2a	Et	H	21a , 65
11	19b	2h	Et	4-Cl	21b , 61
12	19c	2a	H	H	22a , 91
13	19c	2c	H	2-OMe	22b , 55
14	19c	2g	H	2-Cl	22c , 60
15	19c	2n	H	4-F	22d , 65
16	19c	2o	H	3-Br	22e , 68

[a] **19** (5 ммоль), **2** (5 ммоль), NaBr (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 спироциклопропилбарбитурата.

Установлено, что при использовании в данном процессе в качестве активированных олефинов эфиров бензилиденциануксусной кислоты **5** электрокаталитическая трансформация протекает стереоселективно с образованием эфиров 2-арил(1*R**,2*S**)-1-циано-5,7-диметил-4,6,8-триоксо-5,7-

диазаспиро[2.5]октан-1-карбоновых кислот **23** [118] (Схема 15, Таблица 9; Методика 8, с. 206):

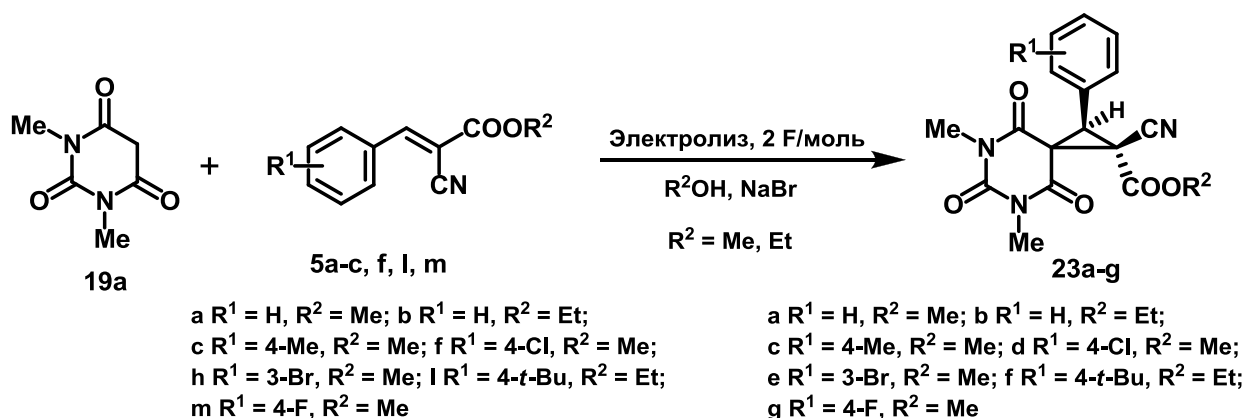


Схема 15

Оптимальные условия проведения процесса были найдены при изучении совместного электролиза *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **19a** и бензилиденмethylцианацетата **5a** (Таблица 8, Эксперимент 3): плотность тока 100 мА/см², 2 F/моль электричества, 0 °С, NaBr в качестве медиатора и метанол в качестве растворителя. Выход спироциклопропилбарбитурата **23a** в данных условиях составил 57% как по веществу, так и по току.

Таблица 8. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация барбитуровой кислоты **19a** и бензилиденцианацетата **5a** в спироциклопропилбарбитурат **23a**.^[a]

№	Медиатор	Температура, °С	Кол-во электричества, F/моль	Выход 23a , % ^[б]
1	NaBr	20	2	40
2	NaBr	10	2	42
3	NaBr	0	2	57
4	NaBr	-10	2	37
5	NaBr	0	2.5	48
6	NaI	0	2	50

[a] **19a** (5 ммоль), **5a** (5 ммоль), медиатор (3 ммоль), MeOH (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), плотность тока 100 мА/см².

[б] Выход выделенного спироциклопропилбарбитурата **23a**.

В найденных оптимальных условиях осуществлена стереоселективная электрокаталитическая трансформация *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **19a** и метиловых эфиров бензилиденциануксусных кислот **5 a-c, f, h, l, m**, имеющих как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в ароматическом кольце, в 5,7-дiazаспиро[2.5]октан-4,6,8-трионы **23a-g** с выходами 45-71% по веществу и по току (Схема 15, Таблица 9; Методика 8, с. 206).

Таблица 9. Электрокаталитическая трансформация *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **19a** и бензилиденалкилцианацетатов **5** в спироциклопропилбарбитураты **23a-g**.^[a]

№	Олефин	R ¹	R ²	Циклопропан, выход, % ^[б]
1	5a	H	Me	23a , 57
2	5b	H	Et	23b , 59
3	5c	4-Me	Me	23c , 45
4	5l	4- <i>t</i> Bu	Et	23d , 47
5	5m	4-F	Me	23e , 71
6	5f	4-Cl	Me	23f , 57
7	5h	3-Br	Me	23g , 67

[a] **19a** (5 ммоль), **5** (5 ммоль), NaBr (3 ммоль), спирт (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 спироциклопропилбарбитурата **23**.

Разработанный электрокаталитический процесс протекает стереоселективно с образованием эфиров 2-арил-(1*R**,2*S**)-1-циано-5,7-диметил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1-карбоновых кислот **23a-g** с *транс*-конфигурацией ароматического и алкоксикарбонильного заместителей относительно плоскости циклопропана. Данные ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии соединений **23a-g** свидетельствуют, что во всех проведенных экспериментах стереоселективно образуется только один из двух возможных изомеров. Структура 4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октана **23a** однозначно установлена на основании данных рентгеноструктурного анализа (Рис. 3).

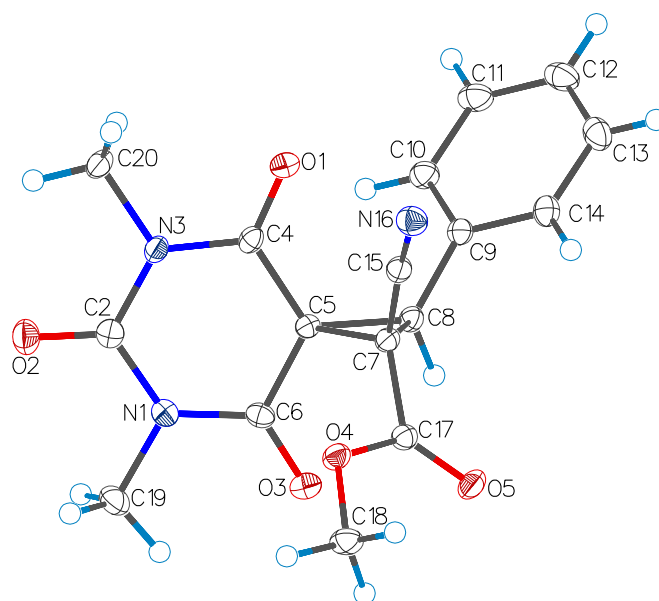


Рисунок 3. Строение метилового эфира (1*R**,2*S**)-1-циано-5,7-диметил-4,6,8-триоксо-2-фенил-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты **23a**.

Предложен следующий механизм электрокаталитической трансформации барбитуровых кислот **19** и активированных олефинов **2** и **5**. (Схема 16). На электродах происходит образование галогена и метилат-анионов. В растворе

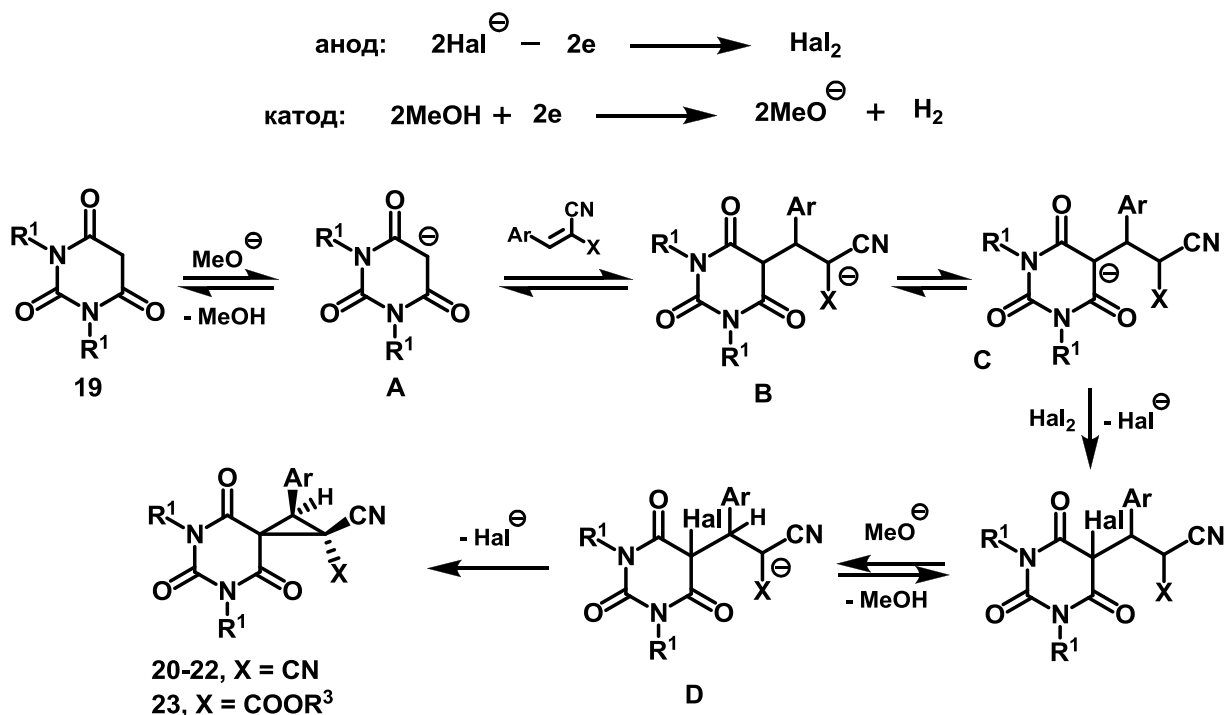


Схема 16

при действии метилат-аниона на барбитуровую кислоту **19** образуется анион барбитуровой кислоты **A**, который далее присоединяется по Михаэлю к активированному олефину. Полученный анион **B** превращается в более стабильный анион **C**, бромирование которого, депротонирование и циклизация приводят к спироциклопропилбарбитурату **20-22** или **23**. В конце цепи химических превращений в растворе происходит регенерация галогенид-анионов и метанола (Схема 16).

Большая стабильность аниона **C** по сравнению с анионом **B** установлена группой Майра (Maug) [129].

В случае использования в качестве активированного олефина эфиров бензилиденцианауксусных кислот **5**, происходит образование исключительно (*1R*,2S**)-спироциклопропилбарбитуратов **23a-g**. Этот факт связан со стереоселективной циклизацией промежуточного аниона **D**, протекающей в условиях наименьших стерических затруднений.

Таким образом, предложенный электрокаталитический процесс протекает в мягких условиях с бензилиденмалонитрилами и бензилиденцианацетатами, имеющими как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в фенильном кольце. Для проведения реакции используются доступные реактивы и бездиафрагменная ячейка, реакция проста в осуществлении, продукты выделяются простым фильтрованием.

Полученная 5,7-дiazаспиро[2.5]октановая система сочетает циклопропановое кольцо, спиросочлененное с пиримидин-2,4,6-трионом 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 [130, 131].

2.1.4. Электрокаталитическая трансформация 3-метилпиразол-5-онов и активированных олефинов в спиро[пиразолон]циклопропаны

В продолжение изучения процессов электрокаталитической трансформации гетероциклических С-Н кислот и активированных олефинов, настоящая часть диссертационной работы посвящена детальному исследованию совместного электролиза пиразол-5-онов и активированных олефинов (Схема 17).

Производные пиразол-5-она обладают широким спектром биологической активности и привлекают особое внимание исследователей в области фармакологии и химии медицинских препаратов [132]. Так, производные 3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-она представляют собой новый класс обезболивающих антипиринов и являются нестероидными противовоспалительными препаратами, обладающими одновременно анальгетическими и жаропонижающими свойствами [133, 134]. В настоящее время производные пиразолонов и спиросочлененных пиразолонов нашли применение в качестве лекарственных средств, таких как антидепрессанты и противовоспалительные препараты [135].

Установлено, что совместный электролиз 1-фенил-3-метилпиразол-5-она **24a** и бензилиденмалонитрила **2a** в бездиафрагменном электролизере в метаноле с использованием медиатора NaBr при плотности тока 100 мА/см² приводит к образованию спиро[пиразолон]циклопропана **25a** с выходом 38% при пропускании 2 F/моль электричества (Схема 17, Таблица 10, Эксперимент 1).

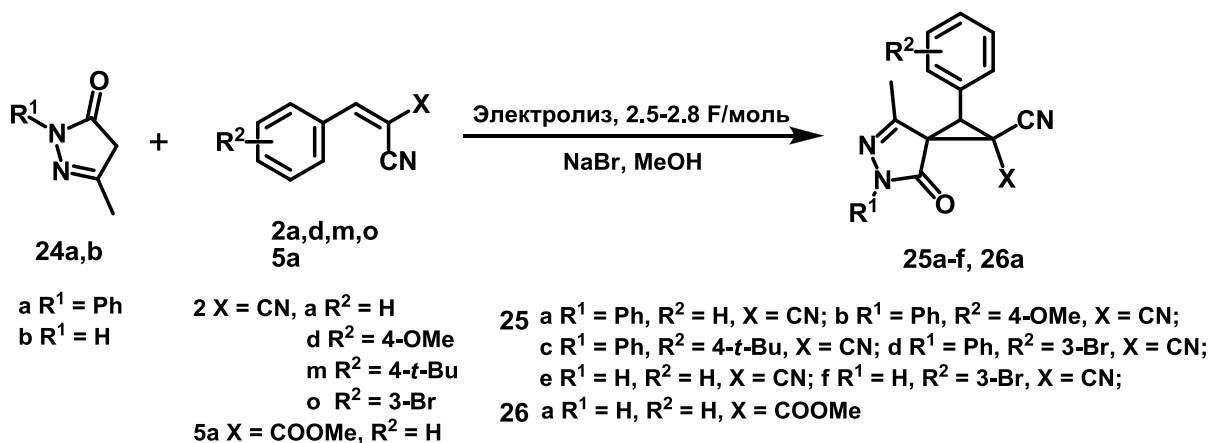


Схема 17

Однако, согласно данным ^1H ЯМР и ГЖХ, полная конверсия исходных **24a** и **2a** была достигнута в аналогичных условиях только при пропускании 2.5 F/моль электричества. Выход циклопропана **25a** в данном случае составил 45% по веществу и 36% по току (Таблица 10, Эксперимент 2).

Наибольший выход спиро[пиразолон]циклопропана **25a** был достигнут при совместном электролизе 1-фенил-3-метилпиразол-5-она **24a** и бензилиденмалонитрила **2a** в метаноле с использованием медиатора NaBr при пропускании 2.5 F/моль электричества (плотность тока 100 мА/см², температура 20 °С), и составил 55% по веществу и 44% по току (Таблица 10, Эксперимент 3).

Таблица 10. Электрокаталитическая трансформация 1-фенил-3-метилпиразол-5-она **24a** и бензилиденмалонитрила **2a** в спиро[пиразолон]циклопропан **25a**.^{[a]f}

№	Медиатор	Спирт	Количество электричества, F/моль	Температура, °С	Выход 25a , % ^[б]
1	NaBr	MeOH	2	10	38 (38)
2	NaBr	MeOH	2.5	10	45 (36)
3	NaBr	MeOH	2.5	20	55 (44)
4	NaBr	MeOH	2.5	30	44 (35)
5	NaBr	EtOH	2.5	20	32 (25)
6	NaI	MeOH	2.5	20	53 (42)

[a] **24a** (5 ммоль), **2a** (5 ммоль), медиатор (3 ммоль), спирт (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²).

[б] Выход выделенного циклопропана **25a**, в скобках приведен выход по току.

В найденных оптимальных условиях осуществлена электрокаталитическая трансформация 3-метилпиразол-5-онов **24a,b** и активированных олефинов **2** и **5** в циклопропаны **25a-f** с выходами 49-87% по веществу и 40-63% по току (Схема 17, Таблица 11; Методика 9, с. 215).

Таблица 11. Электрокаталитическая трансформация 3-метилпиразол-5-онов **24** и активированных олефинов **2** и **5** в спиро[пиразолон]циклопропаны **25**, **26**.^[a]

№	С-Н кислота	Олефин	R ¹	R ²	X	Выход 25 , 26 % ^[б]	Соотношение изомеров
1	24a	2a	Ph	H	CN	25a , 55	5:1
2	24a	2d	Ph	4-OMe	CN	25b , 58	4:1
3	24a	2m	Ph	4- <i>t</i> Bu	CN	25c , 49	5:1
4	24a	2o	Ph	3-Br	CN	25d , 79	3:1
5	24b	2a	H	H	CN	25e , 49	2:1
6	24b	2o	H	3-Br	CN	25f , 87 ^[в]	3:2
7	24b	5a	H	H	COOMe	26a , 65 ^[в]	(1 <i>S</i> *,2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *) изомер

[a] **24** (5 ммоль), **2** или **5** (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.

[в] Количество пропущенного электричества 2.8 F/моль

Данные ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии соединений **25** свидетельствуют, что во всех проведенных экспериментах образуются смеси диастереомеров. Конфигурация диастереомеров была установлена с помощью двумерной ЯМР спектроскопии NOESY (Рис. 4, 5).

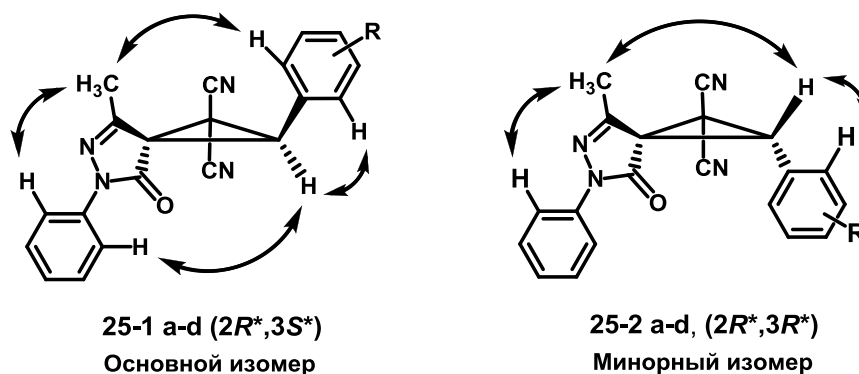


Рисунок 4. NOESY взаимодействия в циклопропанах **25a-d**.

В спектрах NOESY основных ($2R^*,3S^*$)-изомеров **25-1 a-d** зафиксированы взаимодействия протонов метильной группы пиразолонового цикла с *орто*-протонами как фенильного заместителя пиразолонового кольца, так и ароматического заместителя циклопропанового кольца (Рис. 4). В NOESY минорных ($2R^*,3R^*$)-изомеров **25-2 a-d** наблюдаются взаимодействия метильной группы пиразолонового цикла с протоном циклопропана, а также с *орто*-протонами фенильного заместителя пиразолонового кольца (Рис. 4).

В NOESY спектрах циклопропанов **25e,f** наблюдаются похожие взаимодействия и основными ($2R^*,3S^*$)-изомерами **25-1 e,f** являются соединения, в которых ароматический заместитель циклопропана и метильная группа пиразолонового цикла находятся в *цис*-положении относительно плоскости циклопропанового кольца (Рис. 5).

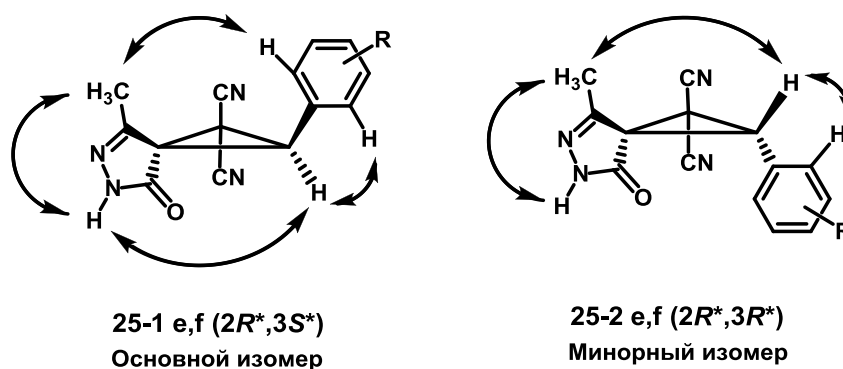


Рисунок 5. NOESY взаимодействия в циклопропанах **25e,f**.

Структура ($2R^*,3S^*$)-4-метил-7-оксо-2-фенил-5,6-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ен-1,1-дикарбонитрила **25e-1** также подтверждена рентгеноструктурным анализом (Рис. 6).

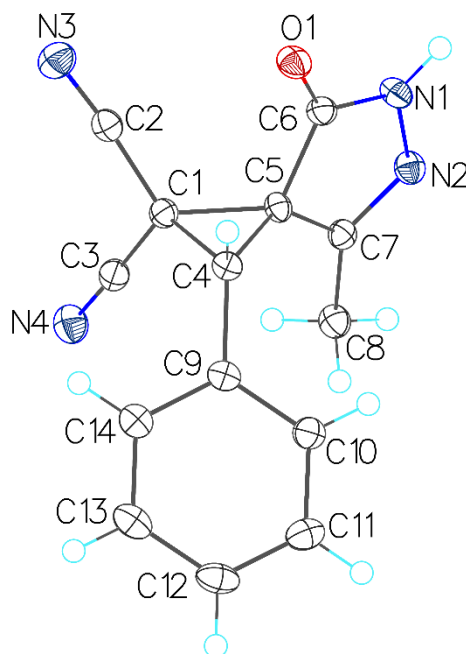


Рисунок 6. Строение $(2R^*,3S^*)$ -4-метил-7-оксо-2-фенил-5,6-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ен-1,1-дикарбонитрила **25e-1**.

Установлено, что при проведении совместного электролиза между 3-метилпиразол-5-она **24b** и метилбензилиденцианоацетатом **5a** реакция протекает стереоселективно и приводит к образованию одного изомера метилового эфира 1-циано-4-метил-7-оксо-2-фенил-5,6-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ен-1-карбоновой кислоты **26a**. Теоретически для циклопропана **26a** возможно образование четырех диастереомеров (Рис. 7).

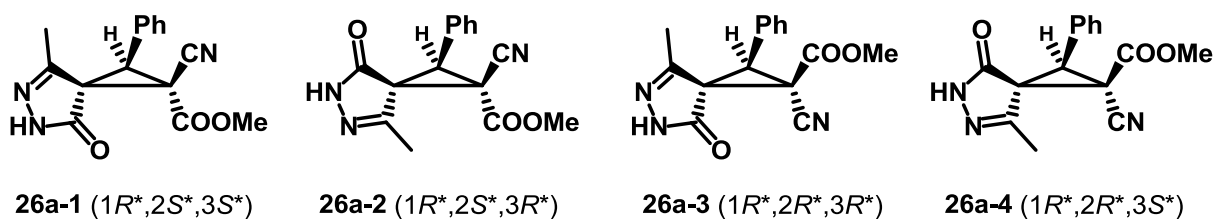


Рисунок 7. Изомеры циклопропана **26a**.

С помощью двумерной спектроскопии NOESY нельзя однозначно установить структуру **26a**. Кроме взаимодействий, указанных на Рис. 8 других взаимодействий обнаружено не было. Из полученных данных следует, что

циклопропан **26a** представляет собой изомер, в котором метильная группа пиразолонового цикла и фенильный заместитель находятся в *цис*-положении друг к другу относительно плоскости циклопропанового кольца. Однако пространственное расположение CN и COOMe групп относительно плоскости трехчленного цикла не очевидно (Рис. 8).

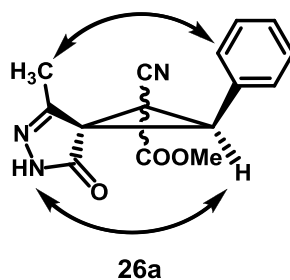


Рисунок 8. NOESY корреляция для соединения **26a**.

Строение циклопропана **26a** было установлено рентгеноструктурным анализом (Рис. 9). Показано, что спироциклопропилпиразолон **26a** имеет *транс*-конфигурацию арильного и метоксикарбонильного заместителей относительно плоскости циклопропана, что соответствует ($1R^*,2S^*,3S^*$)-изомеру.

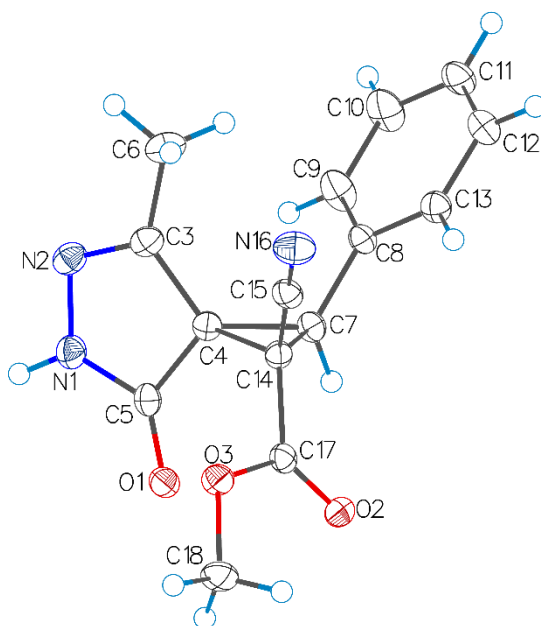


Рисунок 9. Строение метилового эфира ($1R^*,2S^*,3S^*$)-1-циано-4-метил-7-оксо-2-фенил-5,6-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ен-1-карбоновой кислоты **26a**.

Предложен механизм совместного электролиза 3-метилпиразол-5-онов **24** и активированных олефинов **2** и **5** в циклопропаны **25** (Схема 18). На электродах проходят процессы обычные для метанольного раствора бромида натрия, приводящие к образованию брома на аноде и метилат-анионов на катоде. В растворе пиразолон **24** депротонируется электрогенерированным метилат-анионом, приводя к аниону **A**, который далее присоединяется по Михаэлю к активированному олефину с образованием аниона **B**, находящегося в равновесии с анионом **C**. Галогенирование аниона **C**, последующее депротонирование и циклизация приводит к циклопропанам **25** или **26**. В результате химических превращений в растворе происходит регенерация бромид-анионов и метанола.

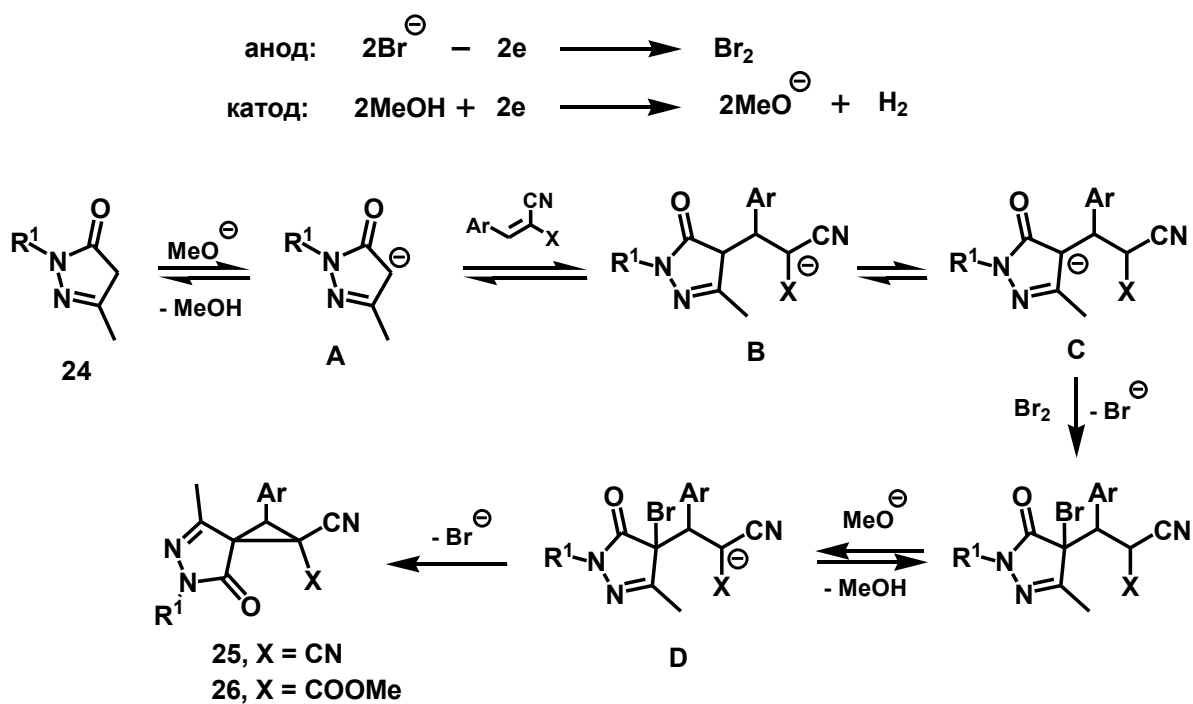


Схема 18

Реализованный электрокаталитический процесс позволяет получать ранее неизвестные циклопропаны **25, 26**, в которых трехчленный цикл спиросочленен с пиразолиновым фрагментом, из активированных олефинов и 3-метилпиразол-5-онов с выходом 49-87% по веществу и 40-63% по току. Данные циклопропаны – близкие аналоги фармакологически активных соединений, применяющихся для лечения шизофрении [136].

Таким образом, в разделе 2.1 развито новое направление электроорганической химии – электрокаталитический синтез функционально замещенных циклопропанов совместными трансформациями C-H кислот и активированных олефинов с использованием галогенидов щелочных металлов в качестве медиаторов.

Разработанные методики высокоэффективны, просты в исполнении и являются экологически безопасными.

Получен ряд новых типов потенциально фармакологически активных соединений, содержащих циклопропановый фрагмент.

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

Синтез функционально замещенных циклопропанов, реализованный с использованием не прямых электрокаталитических трансформаций C-Н кислот и активированных олефинов в присутствии медиаторов (раздел 2.1), до настоящей работы методами классической органической химии мог быть осуществлен лишь как двухстадийный процесс:

1. галогенирование C-Н кислоты [117],
2. присоединение аниона галогенированной C-Н кислоты по Михаэлю к активированному олефину с последующей циклизацией в циклопропан (MIRC-процесс) [18].

Нами предложен новый подход в химическом синтезе циклопропанов: непосредственно из C-Н кислот и активированных олефинов.

2.2.1. Каскадный синтез замещенных тетрацианоциклопропанов непосредственно из малононитрила и алкилиденмалононитрилов [137, 138]

Нами было установлено, что бензилиденмалононитрил **2a** и малононитрил в щелочной среде в присутствии соединения, содержащего активный галоген, образуют тетрацианоциклопропан **27a** (Схема 19) [137]:

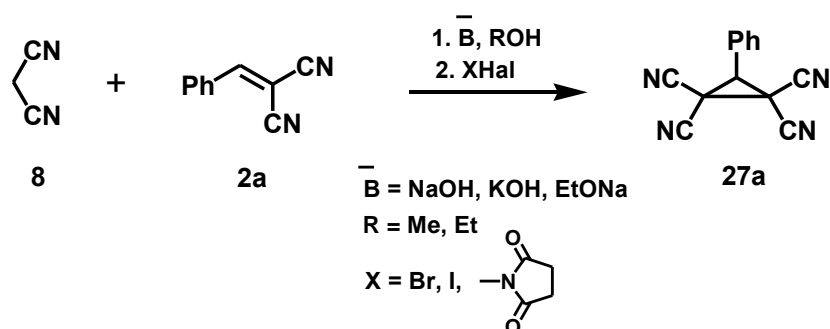


Схема 19

Для определения оптимальных условий реакции были изучены влияние на выход **26a** природы галогенирующего агента, основания и его количества, растворителя и времени проведения процесса (Таблица 12).

Таблица 12. Химическое взаимодействие бензилиденмалонитрила и малонитрила с образованием тетрацианоциклопропана **27a**.^[a]

№	XHal	Основание	Эквивалент основания	R ³ OH	Время, ч	Выход 27a , % ^[б]
1	I ₂	KOH	1	MeOH	3	25
2	I ₂	KOH	1	EtOH	3	38
3	I ₂	KOH	1	EtOH абс.	3	40
4	I ₂	EtONa	1	EtOH	3	50
5	NBS	KOH	1	MeOH	3	21
6	NBS	NaOH	1	EtOH	3	35
7	NBS	KOH	1	EtOH	3	48
8	NBS	EtONa	1	EtOH	3	63
9	Br ₂	KOH	1	MeOH	3	44
10	Br ₂	KOH	1	EtOH	3	67
11	Br ₂	EtONa	1	EtOH	3	78
12	Br ₂	EtONa	1	EtOH	1	48
13	Br ₂	EtONa	1	EtOH	1.5	57
14	Br ₂	EtONa	1	EtOH	4	78.5
15	Br ₂	EtONa	1	EtOH	6	40
16	Br ₂	EtONa	0.5	EtOH	3	63
17	Br ₂	EtONa	1.2	EtOH	3	93
18	Br ₂	EtONa	1.5	EtOH	3	65

[a] **8** (10 ммоль), **2a** (10 ммоль), спирт (20 мл), галогенирующий агент (10 ммоль).

[б] Выход выделенного циклопропана.

Наиболее эффективным галогенирующим агентом, как самый активный из использованных, оказался бром (Эксперимент 11). Наибольший выход был достигнут при использовании в качестве основания – этилата натрия и растворителя – этанола.

Оптимальное время проведения реакции – 3 часа. При меньшем времени наблюдается низкая конверсия бензилиденмалонитрила (Эксперименты 12 и 13), а при более продолжительном (Эксперимент 14) – продукт реакции начинает частично разлагаться. Оптимальное количество этилата натрия составило 1.2 эквивалента (Эксперимент 17). Дальнейшее увеличение количества основания приводит к понижению выхода продукта, что связано с олигомеризацией малонитрила [103, 139] или бензилиденмалонитрила [107, 140]

В найденных оптимальных условиях (галогенирующий агент – бром, основание – этилат натрия (1.2 эквивалента), растворитель – этанол, время реакции 3 часа) была осуществлена трансформация алкилиденмалонитрилов **2**, **13b** и малонитрила в тетрацианоциклопропаны **27a-m**, **16b** [137] (Схема 20, Таблица 13; Методика 10, с. 220).

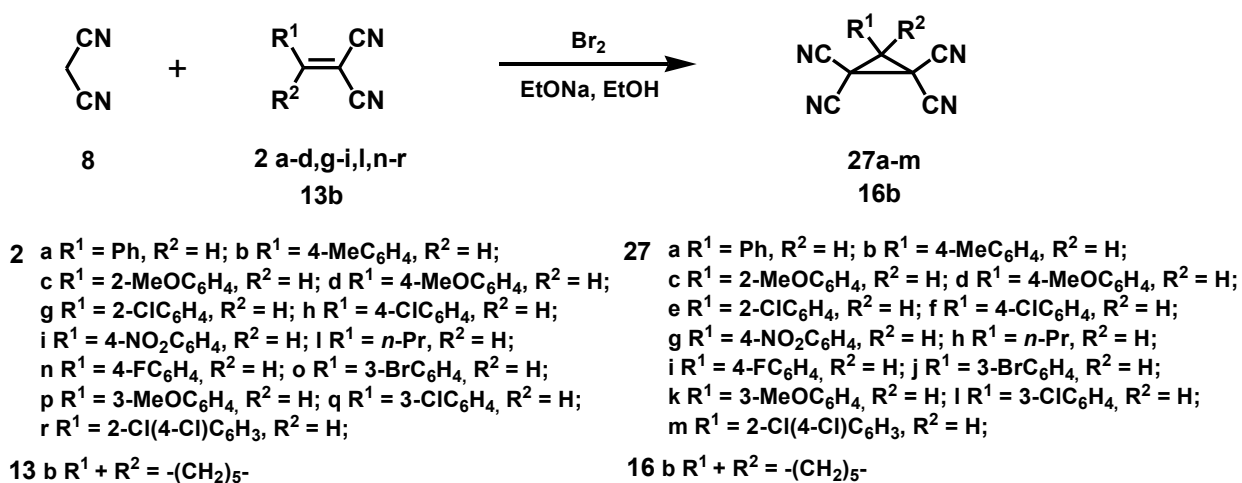


Схема 20

Таблица 13. Каскадная трансформация малонитрила и алкилиден-малонитрилов **2**, **13b** и в циклопропаны **27a-m**, **16b** ^[a].

№	Олефин	R ¹	R ²	Циклопропан	Выход ^[б] , %
1	2a	Ph	H	27a	93
2	2b	4-MeC ₆ H ₄	H	27b	84
3	2c	2-MeOC ₆ H ₄	H	27c	89
4	2d	4-MeOC ₆ H ₄ ^[в]	H	27d	75
5	2g	2-ClC ₆ H ₄	H	27e	79
6	2h	4-ClC ₆ H ₄	H	27f	87
7	2i	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	27g	71
8	2l	<i>n</i> -Pr	H	27h	84
9	2n	4-FC ₆ H ₄	H	27i	81
10	2o	3-BrC ₆ H ₄	H	27j	68
11	2p	3-MeOC ₆ H ₄	H	27k	92
12	2q	3-ClC ₆ H ₄	H	27l	72
13	2r	2-Cl(4-Cl)C ₆ H ₃ ^[в]	H	27m	65
14	13b	-(CH ₂) ₅ -		16b	75

[a] **8** (10 ммоль), олефин (10 ммоль), EtOH (20 мл), EtONa (12 ммоль), Br₂ (10 ммоль), 20 °С, время реакции 3 часа.

[б] Выход выделенного циклопропана.

[в] 30мл EtOH.

Реакции **2d** и **2r** с малонитрилом проводили в полуторакратном объеме растворителя в связи с их ограниченной растворимостью в этаноле.

На основании полученных результатов, а также на основании литературных данных [18,141] предложен следующий механизм трансформации алкилиденмалонитрилов и малонитрила в замещенные тетрацианоциклопропаны (Схема 21): под действием основания малонитрил присоединяется по Михаэлю к олефину с образованием аниона **A**, что согласуется с литературными данными [18]. Бромирование аниона **A**

приводит к образованию замещенного 1-бром-1,1,3,3-тетрациано-пропана **B**, после циклизации которого (с отщеплением бромоводорода) образуется тетрацианоциклопропан.

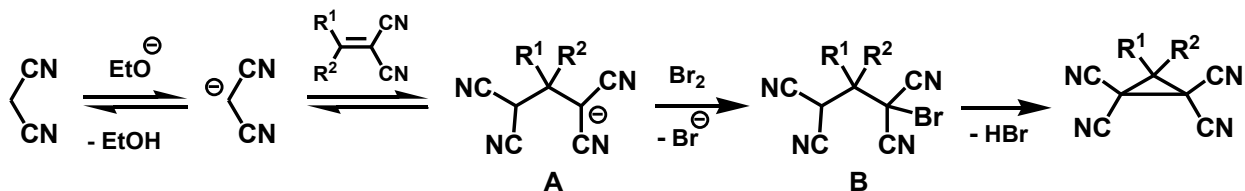


Схема 21

Последняя стадия механизма известна [142] и была изучена при циклизации 2-замещенных 1,1,3,3-тетрацианопропанов в тетрацианоциклопропаны под действием брома. Циклизация протекает без использования основания в спиртовой среде. Данный факт указывает на путь получения тетрацианоциклопропанов из алкилиденмалононитрилов и малононитрила вообще без основания.

Действительно, при обработке спиртового раствора смеси бензилиденмалононитрила **2a** и малононитрила **8** элементарным бромом, был выделен циклопропан **27a** с выходом 15% [138] (Таблица 13, Эксперимент 1). Отметим, что при этом наблюдается полная конверсия малононитрила, а в реакционной смеси присутствует смесь различных олигомерных соединений. Вероятно, полученный результат является следствием высокой реакционной способности элементарного брома. Снижение реакционной способности брома для обеспечения большей селективности его участия в процессе привело к значительному увеличению выхода **27a** (Таблица 14, Эксперименты 2-5). Бром вводился в реакцию в виде бромной воды (0,2М раствор). При дальнейшей оптимизации условий процесса было установлено, что наибольший выход 2-фенил-1,1,3,3-тетрацианоциклопропана **27a** достигается при проведении реакции в течение часа при температуре 40 °С. (Таблица 14, Эксперимент 4).

Таблица 14. Взаимодействие малонитрила и бензилиден-малонитрила **2a** под действием исключительно брома с образованием тетрацианоциклопропана **27a** ^[a].

№	Растворитель	Бром	T, °C	Время, ч	Выход 27a ^[б] , %
1	EtOH	Элементарный	20	3	15
2	EtOH/H ₂ O	0,2M (H ₂ O)	20	3	83
3	EtOH/H ₂ O	0,2M (H ₂ O)	20	1	79
4	EtOH/H ₂ O	0,2M (H ₂ O)	40	1	96
5	EtOH/H ₂ O	0,2M (H ₂ O)	60	1	95

[a] **8** (10 ммолей), **2a** (10 ммолей), EtOH (20 мл), 0.2M Br₂ в воде (50 мл, 10 ммолей), время реакции 1 час.

[б] Выход выделенного циклопропана.

В оптимальных условиях был осуществлён синтез замещённых 1,1,2,2-тетрацианоциклопропанов из малонитрила и алкилиденмалонитрилов под действием исключительно брома [138] (Схема 22, Таблица 15; Методика 11, с. 222).

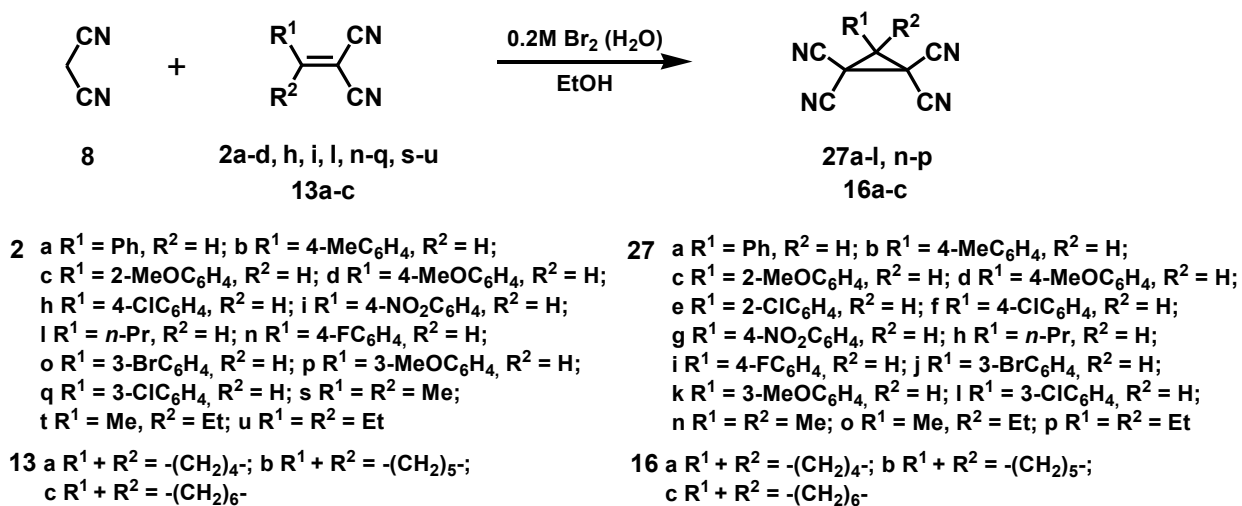


Схема 22

Таблица 15. Каскадная трансформация малононитрила и алкилиден-малононитрилов в тетрацианоциклопропаны под действием исключительно бром ^[a].

№	Олефин	R ¹	R ²	Циклопропан	Выход ^[б] , %
1	2a	Ph	H	27a	96
2	2b	4-MeC ₆ H ₄	H	27b	95
3	2c	2-MeOC ₆ H ₄	H	27c	98
4	2d	4-MeOC ₆ H ₄ ^[б]	H	27d	95
5	2h	4-ClC ₆ H ₄	H	27f	96
6	2i	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	27g	94
7	2l	<i>n</i> -Pr	H	27h	93
8	2n	4-FC ₆ H ₄	H	27i	94
9	2o	3-BrC ₆ H ₄	H	27j	91
10	2p	3-MeOC ₆ H ₄	H	27k	96
11	2q	3-ClC ₆ H ₄	H	27l	90
12	2s	Me	Me	27n	63
13	2t	Me	Et	27o	60
14	2u	Et	Et	27p	55
15	13a	-(CH ₂) ₄ -		16a	93
16	13b	-(CH ₂) ₅ -		16b	95
17	13c	-(CH ₂) ₆ -		16c	91

[a] **8** (10 ммоль), алкилиденмалононитрил (10 ммоль), EtOH (20 мл), 0.2M Br₂ в воде (50 мл, 10 ммоль), 40 °С, время реакции 1 час.

[б] Выход выделенного циклопропана.

На основании литературных данных [18, 141], а также с учетом данных по механизму взаимодействия бензилиденмалононитрила и малононитрила под действием брома в присутствии основания [137] нами предложен следующий механизм реакции (Схема 23). На первой стадии образуется броммалононитрил **A**, который присоединяется по Михаэлю к

активированному олефину с образованием 2-замещенного 1-бром-1,1,3,3-тетрацианопропана **В**. Последующая циклизация **В**, протекающая с отщеплением бромоводорода, приводит к образованию замещенного 1,1,2,2-тетрацианоциклопропана.

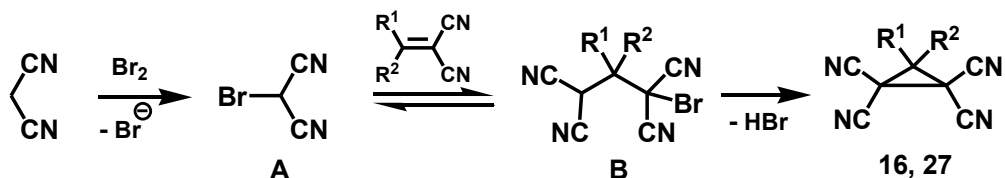
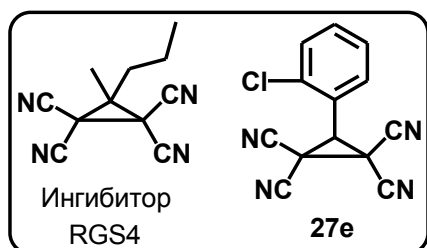


Схема 23

Разработанный процесс является каскадной (или домино) реакцией сочетающей в себе три последовательных превращения: 1) бромирование малонитрила; 2) присоединение броммалонитрила **А** по Михаэлю к активированному олефину; 3) циклизация замещенных бромпропанов **В** в соответствующие циклопропаны. В предложенном нами методе эти три реакции происходят как “one-pot” процесс в одном реакторе без промежуточного выделения продуктов. Метод прост в исполнении, не требует сложного специального оборудования и позволяет получать различные тетрацианоциклопропаны с высокими 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 [12]. Замещенные тетрацианоциклопропаны также обладают биологической активностью. Так 3-метил-3-*n*-пропил-1,1,2,2-тетрациано-



циклопропан является регулятором G-белков – посредников во внутриклеточных сигнальных каскадах (ингибитор RGS4) [85], а 3-(2-хлорфенил)-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан **27e** применяется для лечения туберкулеза [86].

2.2.2. Каскадный синтез спиро[пиримидин]циклопропанов непосредственно из барбитуровых кислот и бензилиденмалонитрилов [143, 144]

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 **19a-c** и бензилиденмалонитрилов **2** с образованием 2-арил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2,5]октан-1,1-дикарбонитрилов **20-22** в условиях двух различных методик: 1) в этаноле в присутствии основания под действием элементарного брома (Метод А) [143, 144] и 2) в водном этаноле под действием исключительно бромной воды (Метод Б) [144]. (Схема 24, Таблица 15; Методики 12, 13, с 224):

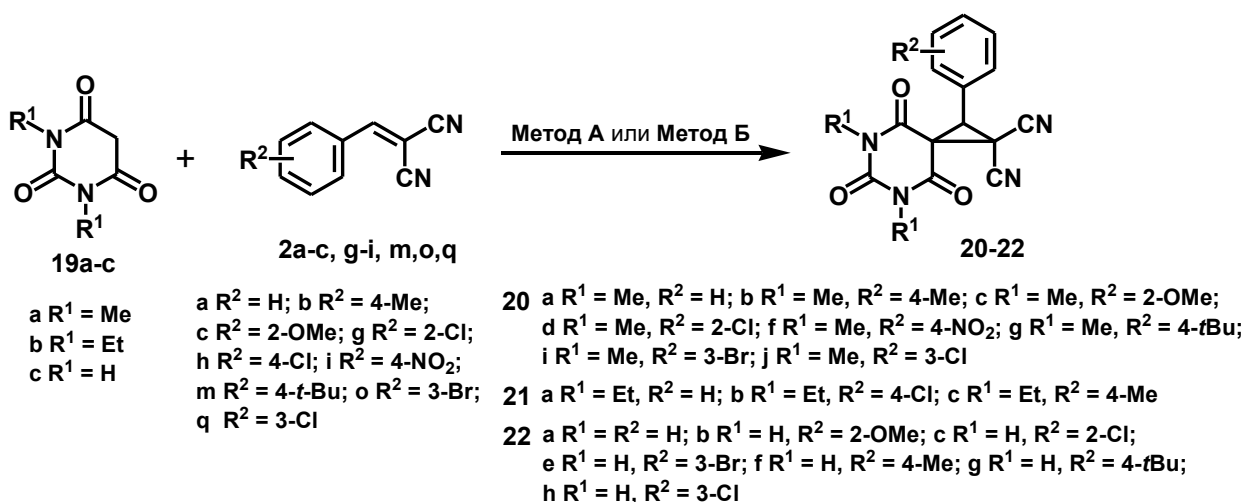


Схема 24

Установлено, что для синтеза спироциклопропанов **20, 21** из *N*-замещенных барбитуровых кислот **19a,b** и бензилиденмалонитрилов **2** более эффективным является метод А (с использованием основания и элементарного брома). При использовании метода Б (бромная вода, водный этанол) наблюдается заметное снижение выходов **20, 21** (Таблица 16, Эксперименты 1, 2, 9). Однако при синтезе **22** из незамещенной барбитуровой кислоты **19c** и олефина **2** наблюдается обратная картина и лучшие выходы циклопропана **22** получены по методу Б (Таблица 16, Эксперименты 12-18).

Таблица 16. Синтез спироциклопропилбарбитуратов **20-22** непосредственно из барбитуровых кислот **19** и бензилиденмалононитрилов **2**.^[a]

№	Барбитуровая кислота	Олефин	R ¹	R ²	Циклопропан	Выход (%) ^[б]	
						Метод А	Метод Б
1	19a	2a	Me	H	20a	95	60 ^[в]
2	19a	2b	Me	4-Me	20b	93	80 ^[в]
3	19a	2c	Me	2-OMe	20c	81	
4	19a	2g	Me	2-Cl	20d	85	
5	19a	2i	Me	4-NO ₂	20f	95	
6	19a	2m	Me	4- <i>t</i> Bu	20g	80	
7	19a	2o	Me	3-Br	20i	87	
8	19a	2q	Me	3-Cl	20j	83	
9	19b	2a	Et	H	21a	75	65 ^[в]
10	19b	2h	Et	4-Cl	21b	81	
11	19b	2b	Et	4-Me	21c	77	
12	19c	2a	H	H	22a	55 ^[в]	86
13	19c	2c	H	2-OMe	22b	57 ^[в]	90
14	19c	2g	H	2-Cl	22c		89
15	19c	2o	H	3-Br	22e		84
16	19c	2b	H	4-Me	22f	60 ^[в]	93
17	19c	2m	H	4- <i>t</i> Bu	22g		85
18	19c	2q	H	3-Cl	22h		87

[a] **Метод А:** **19** (10 ммоль), **2** (10 ммоль), EtOH (20 мл), EtONa (12 ммоль), Br₂ (10 ммоль), 20 °С, время реакции 3 часа.

Метод Б: **19** (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.

Таким образом, при использовании двух взаимодополняющих методик (Методы А и Б) получены 2-арил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2,5]октан-1,1-дикарбонитрилы **20-22** с выходами 75-95%.

На основании данных по механизму электрокаталитического синтеза спиро[пиримидин]циклопропанов из барбитуровых кислот и активированных олефинов (раздел 2.1.3), а также механизмам взаимодействия малонитрила и бензилиденмалонитрилов под действием брома в присутствии основания [137] и под действием бромной воды [138] нами предложен следующий механизм реакции (Схема 25):

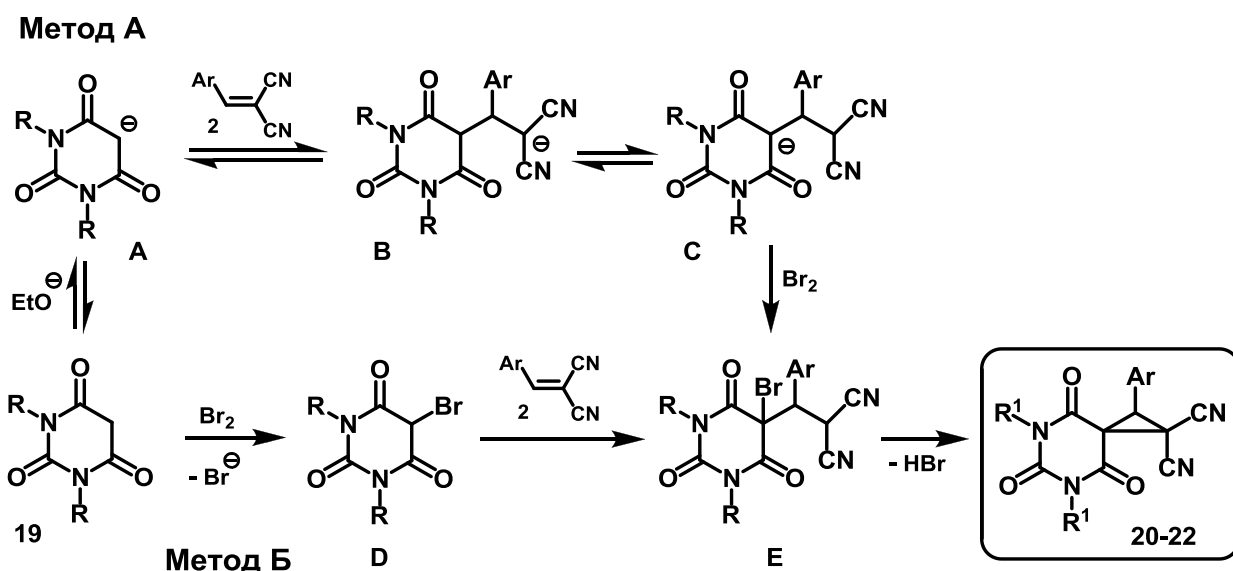


Схема 25

На первой стадии образуется анион барбитуровой кислоты **A** (Метод А) или бромбарбитуровая кислота **D** (Метод Б). Дальнейшее присоединение по Михаэлю к олефину и бромирование (Метод А) приводят к образованию бромпропана **E**, который циклизуется в спироциклопропан **20-22** с отщеплением бромоводорода.

Разработанный метод позволяет получать потенциально фармакологически активные 5,7-дiazаспиро[2,5]октановые системы **20-22** «one-pot» процессом (без промежуточного выделения полупродуктов) непосредственно из дешевых и доступных барбитуровых кислот и бензилиденмалонитрилов.

В разделе 2.2 представлено новое направление химии трехчленных карбоциклов – каскадный синтез функционально замещенных циклопропанов непосредственно из C-H кислот и активированных олефинов.

Все изученные реакции данного раздела протекают как «one-pot» процессы, результатом которых является получение с высокими выходами нескольких классов потенциально фармакологически активных функционально замещенных циклопропанов.

Разработанные методики не имеют аналогов в мире.

2.3. Электрокаталитические трансформации гетероциклических С-Н кислот.

Использование гетероциклических С-Н кислот в электроорганическом синтезе известно – в основном это электрохимически инициируемые цепные, в том числе мультикомпонентные, реакции [3, 124, 125]. Другие работы единичны и не носят систематического характера [126-128].

2.3.1. Электрохимическая тримеризация *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот [145]

Ранее в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского была осуществлена электрокаталитическая циклотримеризация малонового [78] и циануксусного [79] эфиров в бездиафрагменной ячейке с использованием платинового анода и железного катода с образованием эфиров циклопропанкарбоновых кислот. В настоящем исследовании изучены электрохимические трансформации с участием барбитуровых кислот.

Установлено, что электрохимическое окисление *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот **19a,b** в спирте в бездиафрагменной ячейке с использованием угольного анода и железного катода в присутствии галогенидов натрия приводит к образованию натриевых солей линейного тримера диалкилбарбитуровых кислот **28a,b** [145] (Схема 26, Таблица 17; Методика 14, с. 227):

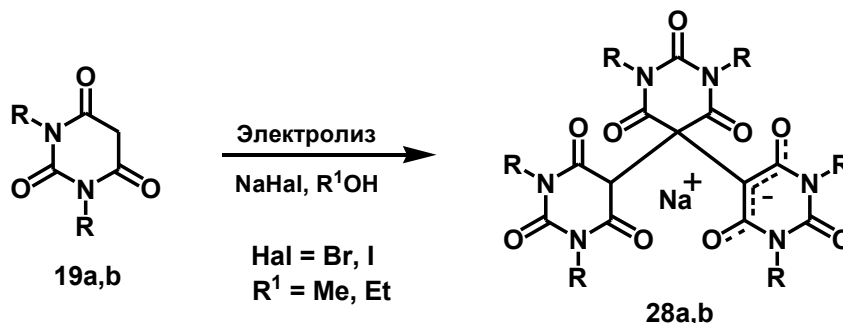


Схема 26

Полная конверсия барбитуровых кислот наблюдалась при пропускании 2 F/моль электричества через раствор 10 ммоль *N,N'*-диметил- или *N,N'*-диэтилбарбитуровой кислоты **19a,b** в 20 мл метанола с использованием иодида натрия в качестве электролита, при постоянной плотности тока 100 мА/см². Натриевые соли **28a,b** выделяли из реакционной смеси простым фильтрованием с выходом 85% и 73% по веществу и 56% и 48% по току соответственно (Таблица 17, Эксперименты 8 и 13).

Таблица 17. Электрохимическая тримеризация *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот **19a,b**.^[a]

№	Барбитуровая кислота	Растворитель	Медиатор	Количество электричества, F/моль	Выход 28 , % ^[b]
1	19a	MeOH	NaBr	0.6	28a , 18 (40)
2	19a	MeOH	NaBr	1.3	28a , 40 (41)
3	19a	MeOH	NaBr	2.0	28a , 55 (36)
4	19a	MeOH	NaBr	2.5	28a , 47 (25)
5	19a	EtOH	NaBr	2.0	28a , 43 (28)
6	19a	MeOH	NaI	0.6	28a , 33 (90)
7	19a	MeOH	NaI	1.3	28a , 62 (63)
8	19a	MeOH	NaI	2.0	28a , 85 (56)
9	19a	MeOH	NaI ^[c]	2.0	28a , 89 (59)
10	19a	MeOH	NaI	2.5	28a , 76 (50)
11	19a	EtOH	NaI	2.0	28a , 74 (49)
12	19b	MeOH	NaBr	2.0	28b , 48(32)
13	19b	MeOH	NaI	2.0	28b , 73(48)

[a] **19** (10 ммоль), NaI (5 ммоль), спирт (20 мл), 20 °С, бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), плотность тока 100 мА/см².

[b] Выход выделенного тримера **28**, в скобках приведен выход по току.

[c] 10 ммоль NaI.

Иодид натрия оказался более эффективным медиатором по сравнению с бромидом натрия, что объясняется тем, что в ходе электрохимического процесса выделяющийся на аноде иод является более мягким и, вследствие этого, более селективным окислителем по сравнению с бромом, что увеличивает селективность процесса тримеризации. Стоит отметить, что выход натриевой соли *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **28a** незначительно повышается при использовании 10 ммоль NaI (Таблица 17, Эксперимент 9).

Изменение температуры проведения электролиза в диапазоне от 0 °С до 40 °С не оказывает влияние на ход процесса и выход продуктов **28**.

Строение солей **28a,b** установлено на основании данных ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, ИК спектров, элементного анализа, а также подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (Рис. 10, 11).

В кристаллах тримеры **28a,b** представляют собой координационные полимеры связанные атомами Na. Натриевая соль тримера *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **28a** представляет собой centrosymmetric димер, образующий бесконечные цепочки в кристалле. Натрий координируется с четырьмя O-атомами барбитуровой кислоты, а также двумя молекулами метанола. Таким образом, структурная формула **28a** – $[\text{Na}_2(\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_9)_2(\text{CH}_3\text{OH})_4]_n$ (Рис. 2).

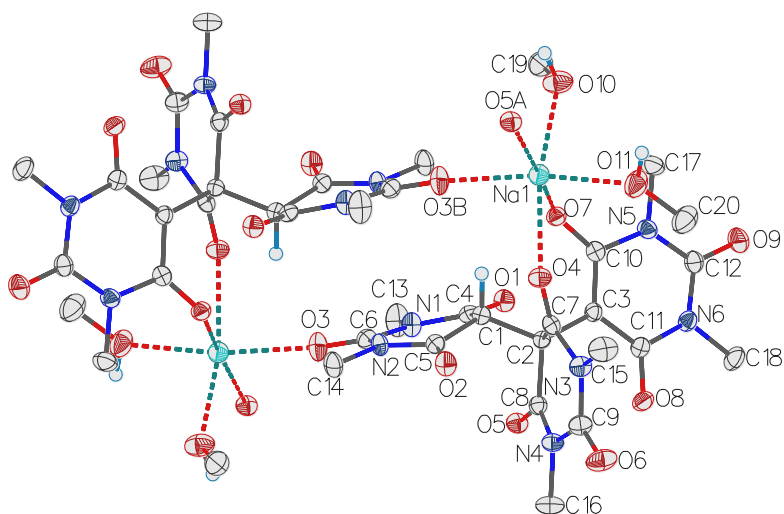


Рисунок 10. Строение тримера *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **28a** – $[\text{Na}_2(\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_9)_2(\text{CH}_3\text{OH})_4]_n$.

В случае натриевой соли тримера *N,N'*-диэтилбарбитуровой кислоты **28b**, натрий координируется с тремя атомами кислорода барбитуровой кислоты и тремя молекулами метанола, четвертая молекула метанола связана водородной связью O10-H10...O13. Таким образом, структурная формула **28b** – $[\text{Na}(\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_{10})(\text{CH}_3\text{OH})_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}]_n$ (Рис. 11).

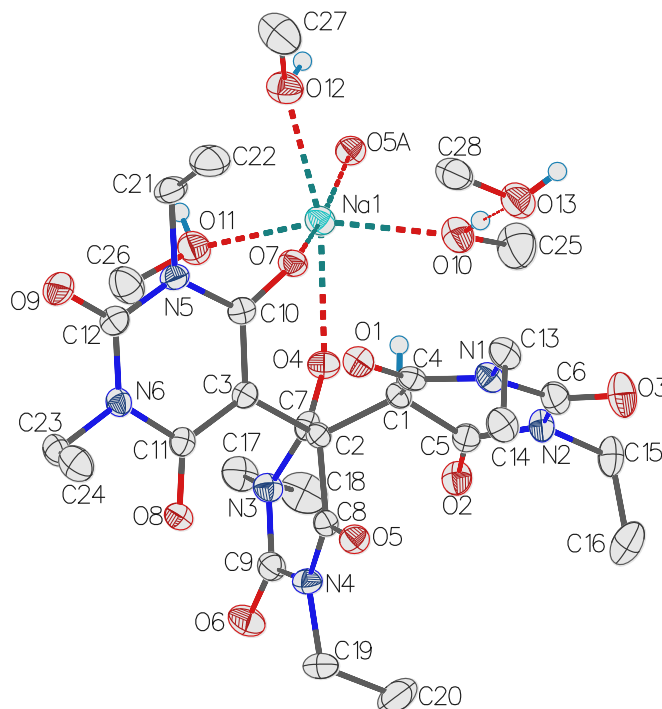


Рисунок 11. Строение тримера *N,N'*-диэтилбарбитуровой кислоты **28b** – $[\text{Na}(\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_{10})(\text{CH}_3\text{OH})_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}]_n$.

На основании полученных данных и с учетом литературных данных по тримеризации малонового эфира [78] предложен механизм электрокаталитической тримеризации барбитуровых кислот **19a,b** в натриевые соли тримеров *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот **28a,b** (Схема 27). 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-дииод-*N,N'*-диалкил-барбитуровая кислота **D**. Последующая реакция дииодбарбитуровой кислоты **D** с двумя анионами барбитуровой кислоты **A** приводит к линейному тримеру **29**. Хотя условия электрокаталитической трансформации обеспечивают электронейтральность

среды в целом, градиента основности в прикатодной области оказывается достаточным для образования плохо растворимой натриевой соли тримера барбитуровой кислоты **28**.

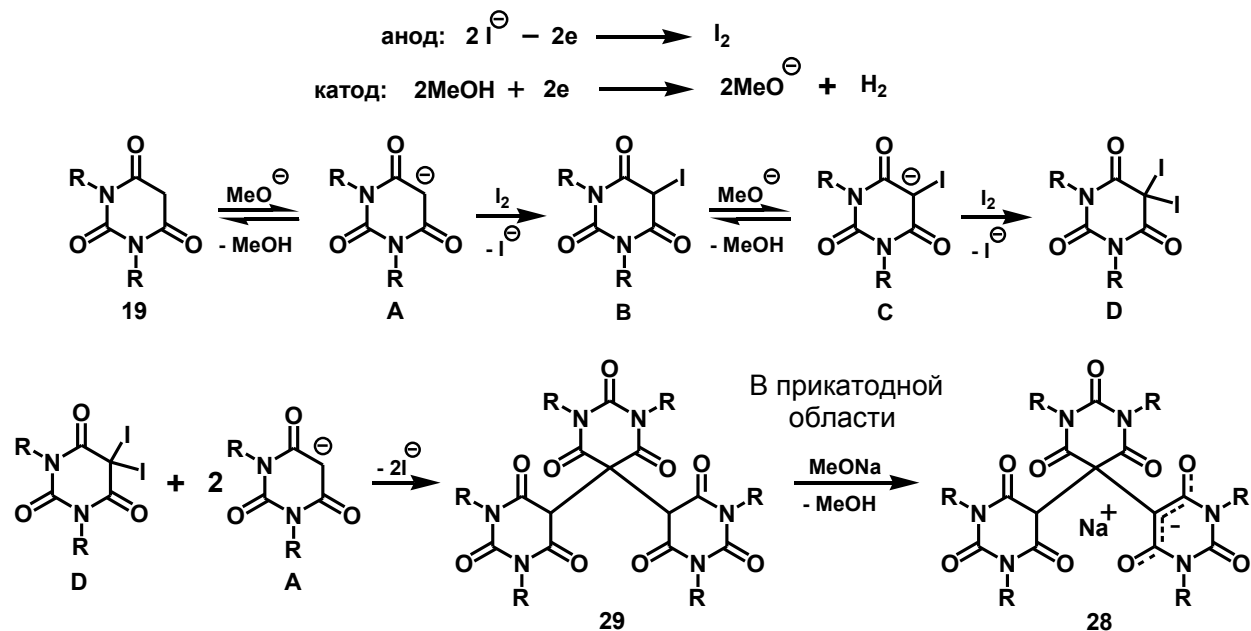


Схема 27

В ходе работы были изучены химические свойства натриевых солей тримера барбитуровой кислоты **28a,b** (Схемы 28, 29).

Подкисление натриевых солей **28a,b** в метаноле приводит к образованию линейных тримеров диалкилбарбитуровых кислот **29a,b** с выходом 95-96% (Схема 28; Методика 15, с. 228).

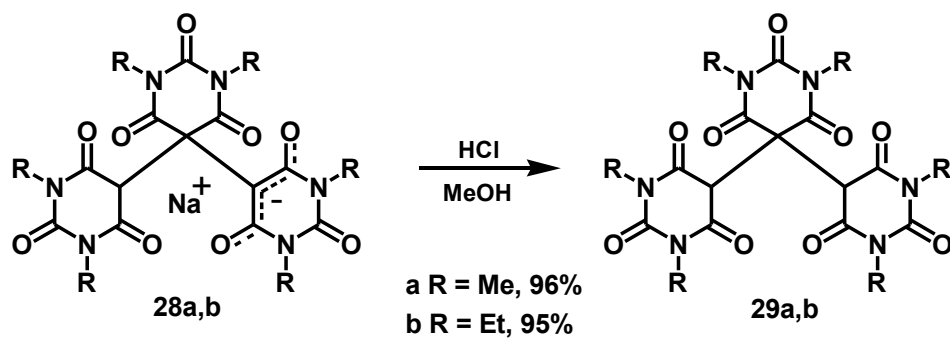


Схема 28

Подщелачивание раствора натриевой соли **28a** в этаноле гидроксидом натрия приводит к образованию динатриевой соли линейного тримера *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **30a** с выходом 93% (Схема 29; Методика 16, с. 229). Обработка динатриевой соли бромом приводит к образованию спирофуropyримидина **31** с выходом 95%. Фуropyримидин **31** был получен также из натриевой соли **28a** без выделения динатриевой соли с выходом 92% (Методика 17, с. 230).

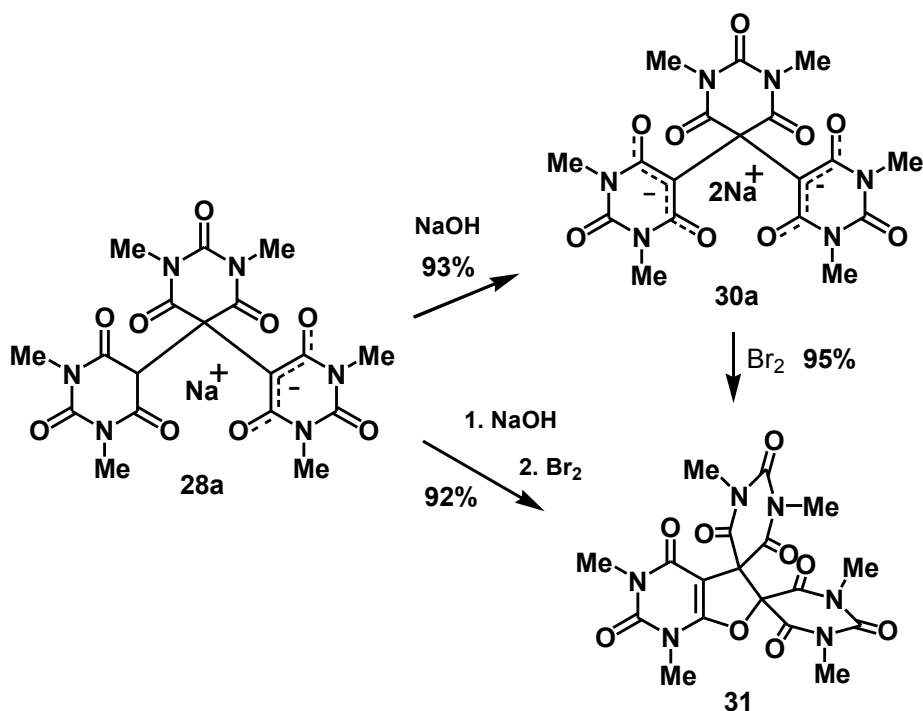


Схема 29

При электрохимическом окислении *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **19a** в метаноле в бездиафрагменной ячейке в присутствии иодида лития получается дилитиевая соль линейного тримера барбитуровой кислоты **30b** (Схема 30, Таблица 18; Методика 14, с. 227), что вероятно связано с высокой

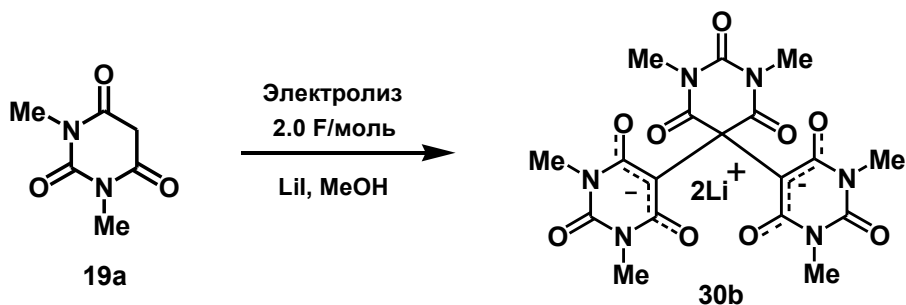


Схема 30

растворимостью монокристаллических солей. Градиента основности в прикатодной области оказывается достаточным для образования плохо растворимой дилитиевой соли тримера барбитуровой кислоты **30b**.

Таблица 18. Электрохимическая тримеризация *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **19a** в присутствии LiI в качестве медиатора.^[a]

№	Растворитель	Медиатор, количество	Количество электричества, F/моль	Выход 30b , % ^[b]
1	MeOH	LiI 0.5 eq	2.0	40 (27)
2	MeOH	LiI 1.0 eq	2.0	62 (41)
3	MeOH	LiI 1.5 eq	2.0	71 (47)
4	MeOH	LiI 2.0 eq	2.0	70 (46)
5	MeOH	LiI 1.5 eq	2.5	64 (34)

[a] **19a** (10 ммоль), LiI (5-20 ммоль), MeOH (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), C-анод (5 см²), плотность тока 100 мА/см², 20 °С.

[b] Выход выделенной дилитиевой соли тримера **30b**, в скобках приведен выход по току.

Наибольший выход (71% по веществу и 47% по току) дилитиевой соли **30b** был получен при проведении электрохимической линейной тримеризации *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **19a** в присутствии 1.5 эквивалента иодида лития в метаноле при 20 °С и пропускании 2.0 F/моль электричества (Таблица 18, Эксперимент 3).

Таким образом, в бездиафрагменной ячейке осуществлена линейная тримеризация *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот **19a,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 **28a,b** и **30b** с высокими выходами.

Полученные соли тримеров *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот **28a,b** и **30a,b**, а также тримеры *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот **29a,b** представляют собой структурные аналоги фармакологически активных барбитуратов [146].

Следует отметить, что исследованная реакция не приводит к образованию циклопропанового кольца (в отличие от электрокаталитической тримеризации нециклических малонового [78] и циануксусного [79] эфиров). 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 замещенных 4,4'-(арилметилен)биспиразолов [147]

В продолжение изучения электрохимических процессов с участием гетероциклических С-Н кислот мы осуществили стереоселективную электрокаталитическую циклизацию 4,4'-(арилметилен)бис(1*H*-пиразол-5-олов) **32a-g** в (5*R**,6*R**)-тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионы **33a-g**, содержащие циклопропановый цикл спиросочлененный с двумя пиразолоновыми кольцами [147] (Схема 31, Таблица 19; Методика 18, с. 231):

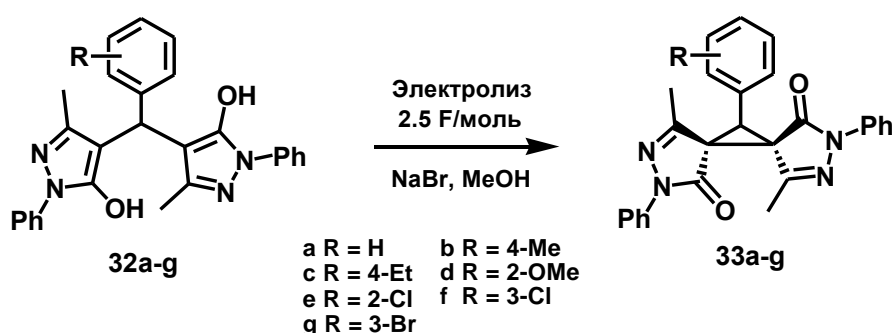


Схема 31

Замещенные 4,4'-(арилметилен)бис(1*H*-пиразол-5-олы) **32** являются доступными исходными соединениями и были ранее получены в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского с выходами 85-95% электрокаталитической цепной трансформацией 3-метил-1-фенилпиразол-5-она **24a** и ароматических альдегидов [148].

Условия электролиза близкие к оптимальным были найдены в первом же эксперименте. Так, выход спироциклопропана **33a** составил 95% по веществу и 76% по току при электролизе 4,4'-(арилметилен)бис(1*H*-пиразол-5-ола) **32a** в бездиафрагменной ячейке с использованием бромида натрия в качестве медиатора в метаноле при пропускании 2.5 F/моль электричества в течение 40 минут с постоянной плотностью тока $j = 100 \text{ мА/см}^2$ (сила тока, $I = 500 \text{ мА}$, площадь электродов 5 см^2) (Таблица 19, Эксперимент 1).

Таблица 19. Стереоселективная электрокаталитическая циклизация замещенных метиленбиспиразолов **32a-g**.^[a]

№	R	Медиатор	Циклопропан	Выход 33 , % ^[б]
1	H	NaBr	33a	95 (76)
2	H	NaI	33a	89 (71)
3	4-Me	NaBr	33b	96 (77)
4	4-Et	NaBr	33c	97 (78)
5	2-OMe	NaBr	33d	85 (68)
6	2-Cl	NaBr	33e	87 (70)
7	3-Cl	NaBr	33f	87 (70)
8	3-Br	NaBr	33g	91 (73)

[a] **32** (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 **33**, в скобках указан выход по току.

Электролиз в присутствии иодида натрия приводит к снижению выхода циклопропана **33a** до 89% по веществу и 71% по току (Таблица 19, Эксперимент 2). Уменьшение выхода связано с тем, что иод, образующийся при электролизе на аноде, является менее эффективным окислителем по сравнению с бромом, что приводит к снижению скорости процесса окисления **32a** в растворе.

В найденных оптимальных условиях был осуществлен электролиз замещенных 4,4'-(арилметилен)бис(1*H*-пиразол-5-олов) **32a-g** в метаноле в бездиафрагменной ячейке с образованием замещенных тетраазадиспиро [4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионом **33a-g** с выходом 85-97% по веществу и 68-78% по току (Таблица 19).

Данные ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии соединений **33a-g** однозначно свидетельствуют, что во всех проведенных экспериментах стереоселективно образуется только один из двух возможных изомеров. Структура кристаллов **33a** подтверждена рентгеноструктурным анализом (Рис. 12).

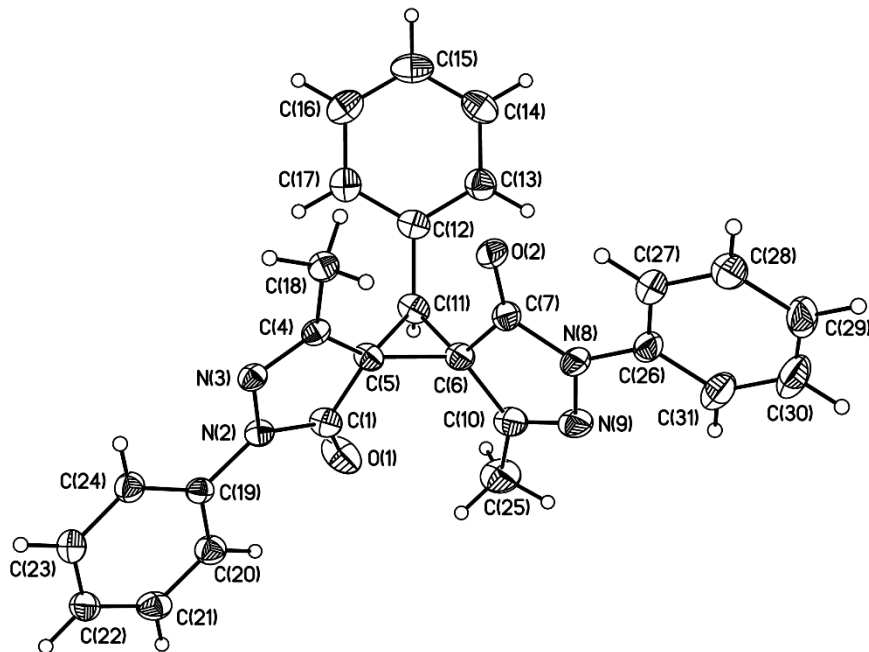


Рисунок 12. Строение $(5R^*,6R^*)$ -тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-диона **33a**.

На основании полученных результатов и с учетом литературных данных по электрохимической циклизации эфиров 1,1,3,3-пропантетракарбоновых кислот [74; 75] предложен следующий механизм стереоселективной электрокаталитической циклизации 4,4'-(арилметил)бис(5-метил-2,4-дигидро-1*H*-пиразол-5-олов) **32a-g** в $(5R^*,6R^*)$ -тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионы **33a-g** (Схема 32).

На аноде образуется бром, на катоде метилат-анионы, которые депротонируют 4,4'-(арилметил)бис(пиразол-5-ол) **32** до аниона **A**, который подвергается бромированию и повторному депротонированию с образованием аниона **C**. Пространственные затруднения между двумя метильными группами пиразолоновых колец являются главной причиной стереоселективной циклизации аниона **C**, протекающей с образованием $(5R^*,6R^*)$ -тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-диона **33** (Схема 32).

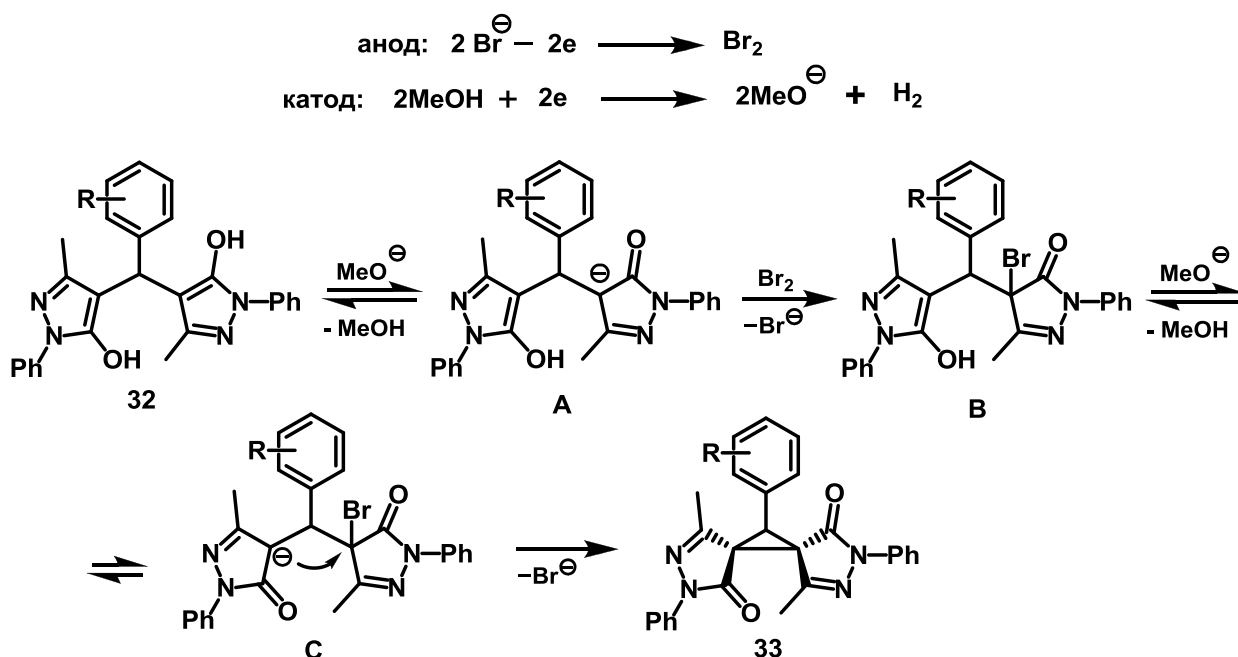
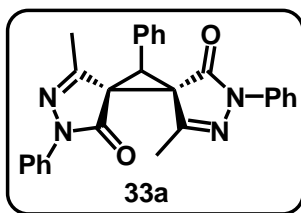


Схема 32

Полученные тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионы **33a-g** представляют собой структурные аналоги производных пиразолонa, широко применяющихся в качестве современных лекарственных средств [149, 150]. Кроме того, данные соединения обладают выраженной фунгицидной активностью против грибов *P. oryzae* и *H. oryzae*, поражающих урожаи риса [151], а тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дион **33a** является ингибитором AGE (Advanced Glycation End products) и применяется при лечении шизофрении [136].



Таким образом, разработан эффективный электрокаталитический синтез фармакологически активных тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионов **33**. Процесс осуществлен в бездиафрагменной ячейке в гальваностатическом режиме с использованием бромида натрия в качестве медиатора.

Электрокаталитический метод синтеза соединений **33** безусловно имеет преимущества перед известными химическими методами [136, 152, 153]: 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 [154]

В данном разделе диссертационной работы приведены данные по исследованию электрокаталитической циклизации 3-(5-гидрокси-3-метилпиразол-4-ил)-3-арилпропионитрилов **34**, **35** в нитрилы 2-арил-4-метил-7-оксо-5,6-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ендикарбоновых кислот **25**, **26** [154] (Схема 33):

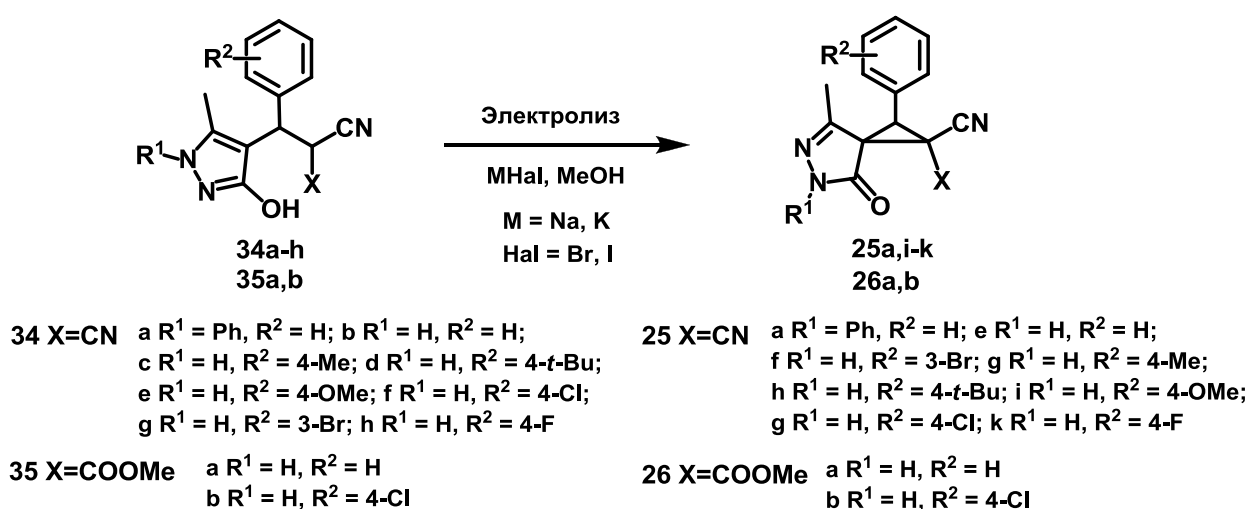


Схема 33

3-(5-гидрокси-3-метилпиразол-4-ил)-3-арилпропионитрилы **34**, **35** являются доступными исходными соединениями и были ранее получены в ИОХ РАН им. Н. Д. Зелинского с выходами 78-99% электрохимически инициируемой цепной трансформацией пиразолонов, цианозамещенных С-Н кислот и ароматических альдегидов [155].

Процесс был осуществлен в бездиафрагменном электролизере в метаноле в присутствии галогенидов щелочных металлов в качестве медиаторов. Оптимальные условия электролиза были найдены при изучении циклизации 3-(5-гидрокси-3-метилпиразол-4-ил)-3-фенилпропионитрила **34b** в циклопропан **25e** (Таблица 19). Наибольший выход циклопропана **25e** (79%) был достигнут при использовании бромида натрия в качестве медиатора и пропускании 2.2 F/моль электричества (в течении 35 мин) (Таблица 20, Эксперимент 3).

Таблица 20. Электрокаталитическая циклизация 3-(5-гидрокси-3-метилпиразол-4-ил)-3-фенилпропионитрила **34b** в спироциклопропилпиразолон **25e**.^[a]

№	Медиатор	Количество электричества, F/моль	Время электролиза, мин	Выход 25e (%) ^[б]
1	NaBr	2.0	32	70
2	KBr	2.0	32	66
3	NaBr	2.2	35	79
4	NaBr	2.5	40	77
5	NaI	2.2	35	72
6	KI	2.2	35	65

[a] **34b** (5 ммоль), медиатор (3 ммоль), MeOH (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), C-анод (5 см²), плотность тока 100 мА/см², 20 °С.

[б] Выход выделенного циклопропана **25e**.

В найденных оптимальных условиях была осуществлена электрокаталитической циклизации 3-(5-гидрокси-3-метилпиразол-4-ил)-3-арилпропионитрилов **34, 35** в нитрилы 2-арил-4-метил-7-оксо-5,6-дiazаспиро [2.4]гепт-4-ендикарбоновых кислот **25, 26** [154] (Таблица 21; Методика 19, с. 234).

Таблица 21. Электрокаталитическая циклизация замещенных 3-пиразолпропионитрилов **34**, **35** в спиро[пиразолон]циклопропаны **25**, **26**.^[a]

№	Арилпропионитрил	R ¹	R ²	X	Циклопропан, выход (%) ^[б]	Соотношение изомеров
1	34a	Ph	H	CN	25a , 62	4:1
2	34b	H	H	CN	25e , 62	3:1
3	34c	H	4-Me	CN	25g , 77	3:1
4	34d	H	4- <i>t</i> -Bu	CN	25h , 62	3:1
5	34e	H	4-MeO	CN	25i , 60	3:1
6	34f	H	4-Cl	CN	25j , 65	3:1
7	34g	H	3-Br	CN	25f , 91	3:2
8	34h	H	4-F	CN	25g , 63	3:2
9	35a	H	H	CO ₂ Me	26a , 61	(1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)
10	35b	H	4-Cl	CO ₂ Me	26b , 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.

Во всех экспериментах с участием арилпропионитрилов **34** образуются смеси диастереомеров. Их конфигурация была установлена с помощью двумерной ЯМР спектроскопии NOESY (подробно описано в разделе 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.

Электрокаталитическая циклизация метил 2-циано-3-(5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-3-арилпропаноатов **35** протекает стереоселективно. С выходами 60-61% получены исключительно (1*R**,2*S**,3*S**)-изомеры спироциклопропилпиразолонов **26**.

Механизм данной циклизации представлен на схеме 34 и включает в себя образование брома на аноде и генерацию метокси-анионов на катоде. Депротонирование арилпропионитрила **34** или **35**, дальнейшее бромирование образующегося аниона **A**, повторное депротонирование и циклизация аниона **C** приводит к образованию спироциклопропанов **25** и **26**.

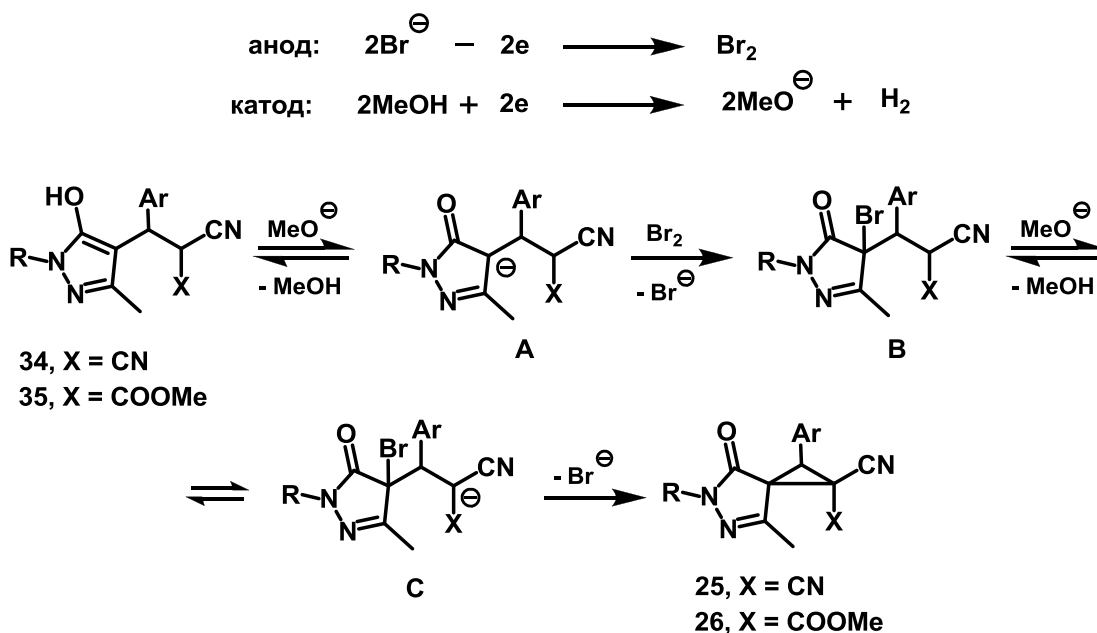


Схема 34

Таким образом электрокаталитическая внутримолекулярная циклизация в бездиафрагменном электролизере арилпропионитрилов **34**, **35** приводит к образованию ранее неизвестных циклопропанов **25**, **26** с выходами 60-91% по веществу и 55-83% по току.

Разработанный метод позволяет простым и удобным способом эффективно получать потенциально фармакологически активные циклопропаны.

2.3.4. Электрокаталитическая циклизация имидав Гуареши [156]

Замещенные 2,6-диоксопиперидин-3,5-дикарбонитрилы **36** (имидав Гуареши) представляют практический интерес как антиконвульсанты, седативные и анальгезирующие средства [157]. Они применяются в синтезе фармакологически активных соединений [158], в том числе в синтезе габапентина – антиконвульсанта, использующегося для лечения эпилепсии, а также нейропатической боли [159].

Имидав Гуареши являются C-N кислотами. В данной части работы мы приводим результаты электрокаталитической внутримолекулярной циклизации (в том числе стереоселективной) замещенных-2,6-диоксопиперидин-3,5-дикарбонитрилов **36** в бициклические пирролидоны **37** и **38** (Схема 35). Исходные имидавы **36** были получены по известной методике [160].

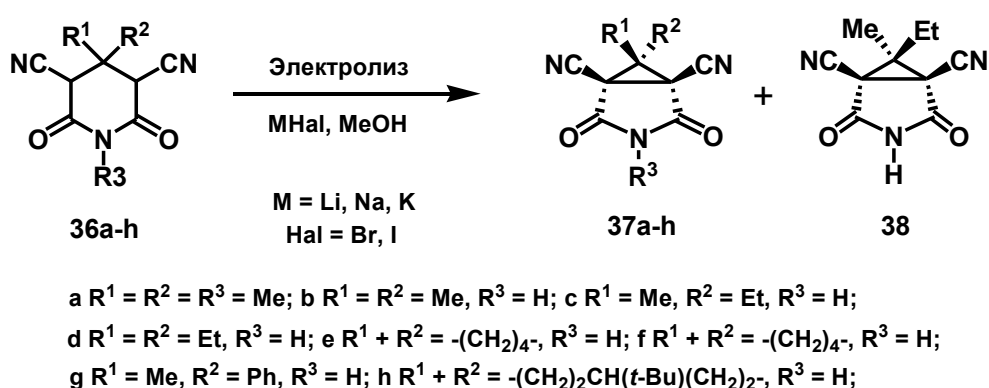


Схема 35

При изучении электрокаталитической внутримолекулярной циклизации 1,4,4-триметил-2,6-диоксопиперидин-3,5-дикарбонитрила **36a** в 3,6,6-триметил-2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрил **37a** были установлены оптимальные условия процесса (Таблица 22). Наибольший выход циклопропана **37a** (89%) был достигнут при использовании бромида натрия в качестве медиатора и пропускании 2.2 F/моль электричества (Таблица 22, Эксперимент 4). Увеличение пропускаемого количества электричества до 2.5 F/моль (Эксперимент 5) практически не влияют на выход **37a**.

Таблица 22. Электрокаталитическая циклизация имида **36a** в бициклический пирролидон **37a**.^[a]

№	Медиатор	Количество электричества, F/моль	Время электролиза, мин	Выход 37a (%) ^[б]
1	LiBr	2.0	32	75
2	NaBr	2.0	32	82
3	KBr	2.0	32	78
4	NaBr	2.2	35	89
5	NaBr	2.5	40	87
6	NaI	2.2	35	83

[a] **36a** (5 ммоль), медиатора (3 ммоль), MeOH (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), плотность тока 100 мА/см², 20 °С.

[б] Выход выделенного циклопропана **37a**.

В найденных оптимальных условиях была осуществлена электрокаталитическая циклизация замещенных-2,6-диоксопиперидин-3,5-дикарбонитрилов **36** в замещенные 2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрилы **37** и **38** с выходами 85-91% по веществу и 77-83% по току [156] (Таблица 23; Методика 20, с. 238).

В случае циклизации имида **36g** реакция протекает стереоселективно и образуется только один изомер пирролидона **37g**. В спектрах ¹H и ¹³C ЯМР был зафиксирован набор сигналов, соответствующий индивидуальному диастереомеру. Его конфигурация была установлена двумерной ЯМР спектроскопией NOESY (Рис. 13). В спектре NOESY **37g** 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.

Таблица 23. Электрокаталитическая циклизация имидов Гуареши **36a-h** в 2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрилы **37a-h, 38.** ^[a]

№	Имид Гуареши	R ¹	R ²	R ³	3-азабицикло[3.1.0]гексан, выход ^[б]
1	36a	Me	Me	Me	37a , 89
2	36b	Me	Me	H	37b , 88
3	36c	Me	Et	H	37c+38 , 90 ^[в]
4	36d	Et	Et	H	37d , 85
5	36e	-(CH ₂) ₄ -		H	37e , 91
6	36f	-(CH ₂) ₅ -		H	37f , 85
7	36g	Me	Ph	H	37g , 87
8	36h	-(CH ₂) ₂ CH(<i>t</i> -Bu)(CH ₂) ₂ -		H	37h , 90

[a] **36** (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 **37c/38** = 2:1.

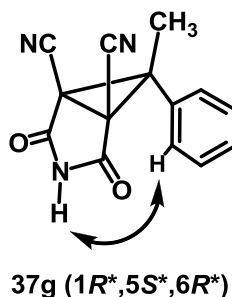


Рисунок 13. NOESY взаимодействия в циклопропане **37g**.

Рентгеноструктурный анализ кристаллов **37g** подтверждает данные NOESY (Рис. 14).

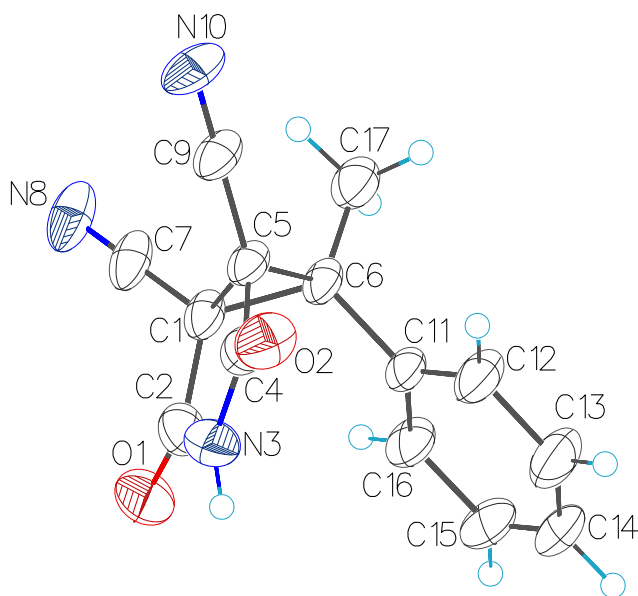


Рисунок 14. Строение $(1R^*,5S^*,6R^*)$ -6-Метил-2,4-диоксо-6-фенил-3-азабицикло[3.1.0] гексан-1,5-дикарбонитрила **37g**.

При электрокаталитической циклизации имида **36c** 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 **37c** с $(1R^*,5S^*,6R^*)$ конфигурацией, а минорным диастереомером – **38** с конфигурацией $(1R^*,5S^*,6S^*)$ (Рис. 15).

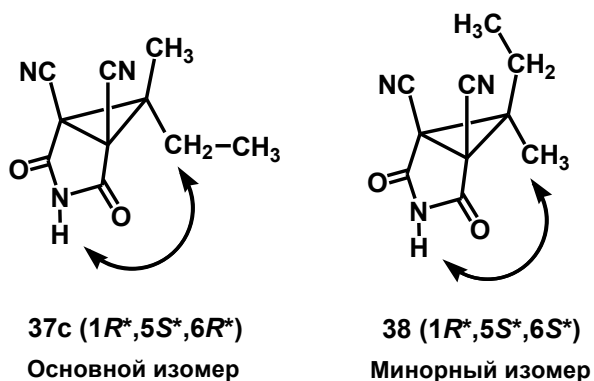


Рисунок 15. NOESY взаимодействия в циклопропанах **37c** и **38**.

Механизм изученного процесса представлен на схеме 36. Образующийся на катоде метокси-анион в растворе депротонирует имид **36** до аниона **A**. Последующее его бромирование, повторное депротонирование бромпроизводного **B** и циклизация приводят к циклопропанам **37**, **38**.

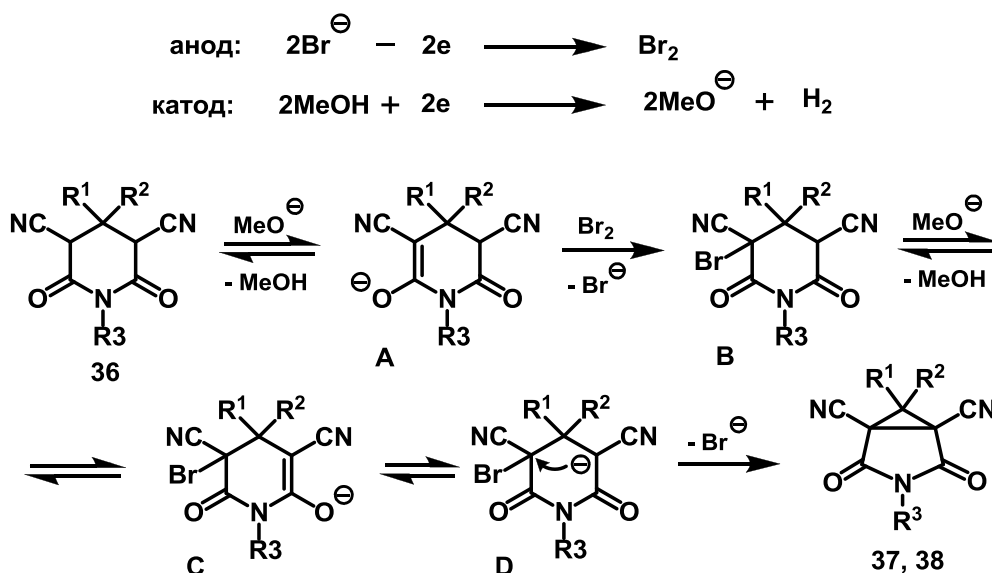


Схема 36

При изучении циклизации имидов Гуареши **36a-h** в замещенные 2,4-диоксо-6-фенил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрилы **37a-h**, **38** мы обнаружили неожиданный результат: при циклизации несимметричных имидов **36c** и **36g** 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 $\text{S}_{\text{N}}2$ механизму и стерически незатрудненный анион **D** циклизуется в циклопропан с инверсией (Схема 37).



Схема 37

Химическая циклизация имидов Гуареши **36a-h** в замещенные 2,4-диоксо-6-фенил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрилы **37a-h, 38** (Таблица 24; Методики 21, 22, с. 238) была также осуществлена в условиях, разработанных нами ранее: **Метод А** – циклизация имидов Гуареши под действием основания и элементарного брома [137]; **Метод Б** – циклизация имидов Гуареши под действием исключительно бромной воды без основания [138].

Таблица 24. Химическая циклизация имидов Гуареши **36a-h** в 2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрилы **37a-h, 38**.^[a]

№	Имид Гуареши	R ¹	R ²	R ³	Бицикл	Выход (%) ^[б]	
						Метод А	Метод Б
1	36a	Me	Me	Me	37a	88	86
2	36b	Me	Me	H	37b	96	92
3	36c	Me	Et	H	37c+38	95 ^[в]	91 ^[г]
4	36d	Et	Et	H	37d	94	88
5	36e	-(CH ₂) ₄ -		H	37e	93	83
6	36f	-(CH ₂) ₅ -		H	37f	98	92
7	36g	Me	Ph	H	37g	94	90
8	36h	-(CH ₂) ₂ CH(<i>t</i> -Bu)(CH ₂) ₂ -		H	37h	92	89

[a] **Метод А:** **36** (10 ммоль), EtOH (20 мл), EtONa (12 ммоль), Br₂ (10 ммоль), 20 °С, время реакции 3 часа.

Метод Б: **36** (10 ммоль), EtOH (20 мл), 0.2M Br₂ в воде (50 мл, 10 ммоль), 40 °С, время реакции 1 час.

[б] Выход выделенного бициклического пирролидона.

[в] Соотношение **37c/38** = 2.5:1.

[г] Соотношение **37c/38** = 3:1.

Выходы 2,4-диоксо-6-фенил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрилов **37a-h, 38**, полученных химической циклизацией имидов Гуареши **36a-h**, несколько выше, чем при электрокаталитической циклизации

(Таблица 23), 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 **39**, применяющегося в синтезе различных фармакологически активных соединений [159, 161], в условиях химической и электрохимической внутримолекулярной циклизации приводит к различным результатам (Схема 38). Электролиз приводит к образованию спиротрицикла **40** с выходом 75%, а обработка имида **39** бромной водой приводит к образованию четвертичной соли **41** с выходом 78%.

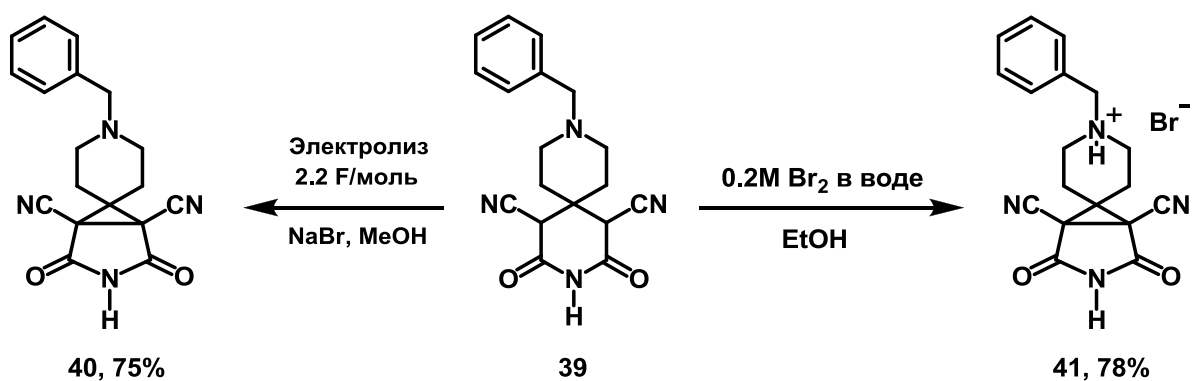


Схема 38

В электрохимической реакции в бездиафрагменном электролизере при использовании медиаторной системы галогенид анион/галоген в метаноле среда в целом остается нейтральной. При использовании же бромной воды в результате бромирования имида **39** образуется бромоводородная кислота, что приводит к четвертичной соли **41**.

Разработанные электрокаталитический и химические методы внутримолекулярной циклизации имидов Гуареши **36**, **39** позволяют получать с высокими выходами в одну стадию би- и трициклические системы **37**, **38**, **40**, **41**, содержащие пирролидоновый и циклопропановый фрагменты. Ранее циклизация имидов Гуареши могла быть реализована только как

двухстадийный процесс [162]: 1) бромирование имида; 2) циклизация образующегося бромпроизводного под действием основания.

В разделе 2.3 представлено новое направление электроорганической химии – электрокаталитический синтез функционально замещенных циклопропанов из гетероциклических C-N кислот.

Разработаны эффективные методики «one-pot» синтеза нескольких классов фармакологически активных и потенциально фармакологически активных функционально замещенных циклопропанов и бициклических систем, содержащих циклопропановое кольцо.

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

Ранее в лаборатории исследований гомолитических реакций ИОХ РАН был осуществлен каскадный электрокаталитический синтез тетрацианоциклопропанов из малонитрила и альдегидов или кетонов в бездиафрагменном электролизере в спиртах в присутствии галогенидов натрия в качестве медиаторов [84].

В данном разделе представлены результаты исследований каскадных электрокаталитических трансформаций гетероциклических C-H кислот и ароматических альдегидов, а также каскадных химических превращений C-H кислот и карбонильных соединений.

2.4.1. Электрокаталитические и химические трансформации барбитуровых кислот и ароматических альдегидов в фууро[2,3-d]пиримидины [163, 164]

Электролиз метанольного раствора *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **19a** и бензальдегида **42a** в присутствии медиатора (NaBr) при комнатной температуре привел к образованию фууро[2,3-d]пиримидина **43a** с выходом 45% как по веществу, так и по току [163] (Таблица 25, Эксперимент 1).

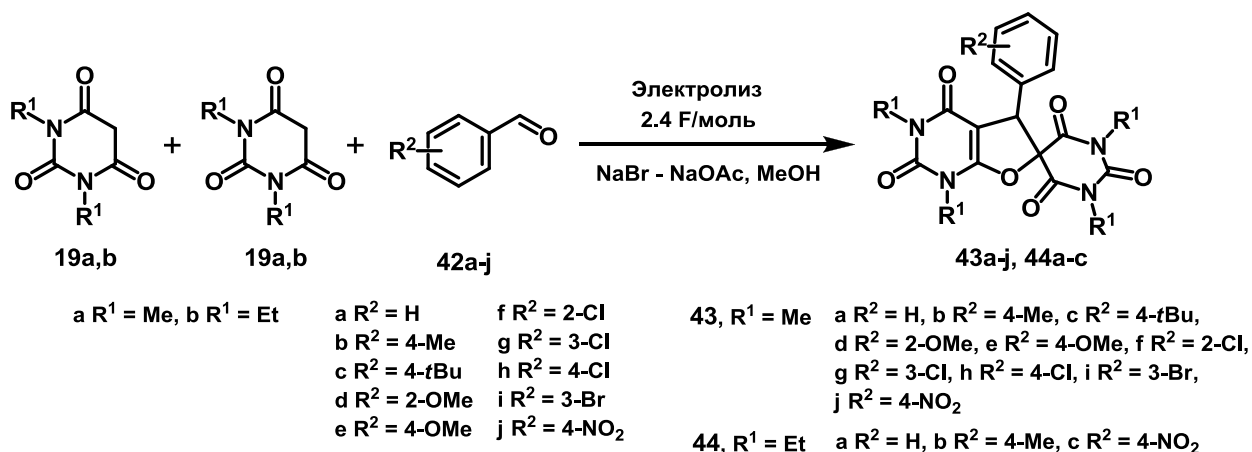


Схема 39

Введение слабоосновного ацетата натрия в реакционную массу приводит к повышению выхода спирофуру[2,3-*d*]пиримидина **43а** до 73% (Таблица 25, Эксперимент 2). Это связано с тем, что NaOAc катализирует конденсацию Кневенагеля между *N,N'*-диметилбарбитуровой кислотой **19а** и бензальдегидом с образованием промежуточного 5-бензилиденпиримидин-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-триона **45** (Схема 40).

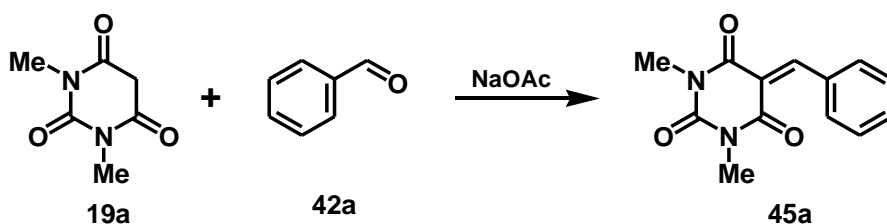


Схема 40

Таблица 25. Электрокаталитическая трансформация барбитуровой кислоты **19а** и бензальдегида **42а**. ^[a]

№	Медиатор	Количество электричества, F/моль	Время электролиза, мин	Выход 43а , % ^[б]
1	NaBr	2	32	45 (45)
2	NaBr–NaOAc	2	32	73 (73)
3	NaBr–NaOAc	2.4	40	85 (71)
4	NaBr–NaOAc	3.0	48	82 (55)
5	NaI–NaOAc	2.4	40	74 (62)

[a] **19а** (10 ммоль), **42а** (5 ммоль), NaBr (2 ммоль), NaOAc (2 ммоль), MeOH (50 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), плотность тока 100 мА/см², 20 °С.

[б] Выход выделенного фурупиримидина **43а**, в скобках приведен выход по току.

Наибольший выход **43а** (85% по веществу и 71% по току) был достигнут при электролизе барбитуровой кислоты **19а** и бензальдегида **42а** в метаноле при 20 °С, использовании медиаторной системы NaBr–NaOAc и пропускании 2.4 F/моль электричества (Эксперимент 3). Дальнейшее пропускание

электричества через реакционную массу приводит к незначительному снижению выхода по веществу до 82% и существенному снижению выхода по току до 55% (Эксперимент 4). Медиаторная система NaI-NaOAc является менее эффективной по сравнению с системой NaBr-NaOAc (Эксперимент 5).

В найденных оптимальных условиях осуществлена трансформация барбитуровых кислот **19a,b** и ароматических альдегидов **42a-j** в замещенные спирофуоро[2,3-*d*]пиримидины **43a-j**, **44a-c** с выходами 75-85% по веществу и 60-70% по току [163] (Схема 39, Таблица 26; Методика 23, с. 242).

Таблица 26. Электрокаталитическая трансформация барбитуровых кислот **19a,b** и ароматических альдегидов **42a-j** в фуоро[2,3-*d*]пиримидины **43a-j**, **44a-c**. [a]

№	Барбитуровая кислота	Альдегид	R ¹	R ²	Фуоро[2,3- <i>d</i>] пиримидин, выход, % [б]
1	19a	42a	Me	H	43a , 85 (71)
2	19a	42b	Me	4-Me	43b , 75 (63)
3	19a	42c	Me	4- <i>t</i> Bu	43c , 83 (69)
4	19a	42d	Me	2-OMe	43d , 75 (63)
5	19a	42e	Me	4-OMe	43e , 78 (65)
6	19a	42f	Me	2-Cl	43f , 73 (61)
7	19a	42g	Me	3-Cl	43g , 75 (63)
8	19a	42h	Me	4-Cl	43h , 72 (60)
9	19a	42i	Me	3-Br	43i , 77 (64)
10	19a	42j	Me	4-NO ₂	43j , 71 (60)
11	19b	42a	Et	H	44k , 74 (62)
12	19b	42b	Et	4-Me	44l , 70 (58)
13	19b	42j	Et	4-NO ₂	44m , 73 (61)

[a] **19** (10 ммоль), **42** (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.

[б] Выход выделенного фуоропиримидина, в скобках приведен выход по току.

Полученные замещенные спиросочлененные фуropyримидины являются производными гетероатомных бициклических систем, обладающих широким спектром биологической активности [165, 166]. Так, фуро[2,3-*d*]пиримидины используются в качестве антиметаболитов для ингибирования роста опухолевых клеток [165], а также в виде основы препаратов для лечения цитомегаловируса [166].

На основании полученных данных предложен следующий механизм электрокаталитической трансформации барбитуровых кислот и ароматических альдегидов (Схемы 40, 41).

На первой стадии в растворе происходит катализируемая ацетатом натрия реакция Кневенагеля между барбитуровой кислотой и ароматическим альдегидом согласно схеме 40.

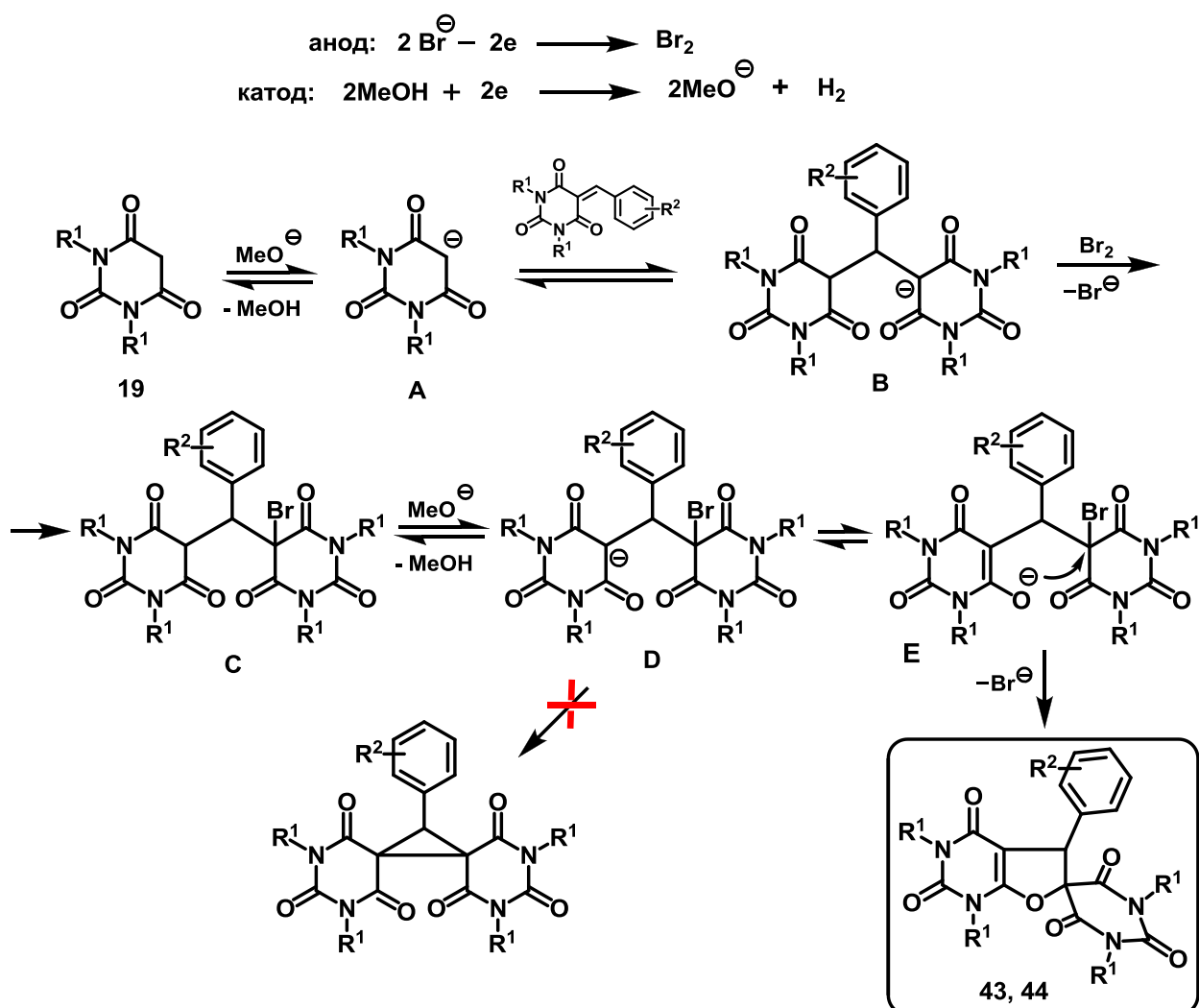


Схема 41

Реакции на электродах являются обычными для используемой медиаторной системы и включают образование брома на аноде и выделение водорода на катоде с генерацией метилат анионов. Депротонирование барбитуровой кислоты метилат анионом в растворе приводит к аниону барбитуровой кислоты **A**, который присоединяется по Михаэлю к олефину **45** с образованием аниона **B**, бромирование которого, последующее депротонирование и циклизация аниона **E** приводят к спирофуоропиримидинам **43, 44** (Схема 41).

Изученная электрохимическая каскадная реакция не приводит к образованию циклопропанового кольца (при циклизации аниона **D**), в отличие от совместного электролиза нециклического малононитрила и карбонильных соединений, приводящего к тетрацианоциклопропанам [84]. 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 **19a-c** и ароматических альдегидов **42a-j** в замещенные фуоро[2,3-*d*]пиримидины **43, 44, 46** с использованием двух взаимодополняющих методик (Таблица 27; Методики 24, 25, с. 248) [163, 164].

Для реализации **Методов А и Б** в каскадной реакции барбитуровых кислот **19** и ароматических альдегидов **42** в спирофуоро[2,3-*d*]пиримидины **43, 44, 46** использовались методики, разработанные ранее для синтеза тетрацианоциклопропанов [137] и спиро[пиримидин]циклопропанов [143] непосредственно из С-Н кислот и активированных олефинов под действием этилата натрия и элементарного брома, либо под действием бромной воды [138].

Отметим, что при проведении реакции ароматических альдегидов с незамещенной барбитуровой кислотой выходы спирофуоро[2,3-*d*]пиримидинов оказались значительно выше при использовании Метода Б (Эксперименты 14-16). Это связано с тем, что процесс Б реализуется в кислых условиях,

тогда как при наличии в реакционной смеси основания (этилата натрия) образуются нерастворимые в спирте соли **47** (Схема 42).

Таблица 27. Синтез фууро[2,3-*d*]пиримидинов **43**, **44**, **46** непосредственно из барбитуровых кислот **19** и ароматических альдегидов **42**.^[a]

№	R ¹	R ²	Спирофууро[2,3- <i>d</i>] пиримидин	Выход (%) ^[б]	
				Метод А	Метод Б
1	Me	H	43a	88	83
2	Me	4-Me	43b	86	81
3	Me	4- <i>t</i> Bu	43c	85	78
4	Me	2-OMe	43d	77	69
5	Me	4-OMe	43e	82	70
6	Me	2-Cl	43f	85	79
7	Me	3-Cl	43g	88	81
8	Me	4-Cl	43h	82	73
9	Me	3-Br	43i	86	80
10	Me	4-NO ₂	43j	79	75
11	Et	H	44a	75	68
12	Et	4-Me	44b	82	74
13	Et	4-NO ₂	44c	85	79
14	H	H	46a	50	99
15	H	4-Me	46b	47	99
16	H	4-Cl	46c	55	93

[a] **Метод А:** **19** (20 ммоль), **42** (10 ммоль), EtOH (20 мл), EtONa (12 ммоль), Br₂ (10 ммоль), 20 °С, время реакции 3 часа.

Метод Б: **19** (20 ммоль), **42** (10 ммоль), EtOH (20 мл), 0.2M Br₂ в воде (50 мл, 10 ммоль), 40 °С, время реакции 1 час.

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

Соль **47** была получена встречным синтезом с выходом 99% при взаимодействии незамещенной барбитуровой кислоты и бензальдегида в результате тандемного процесса Кневенагеля-Михаэля (Схема 42; Методика 26, с. 249).

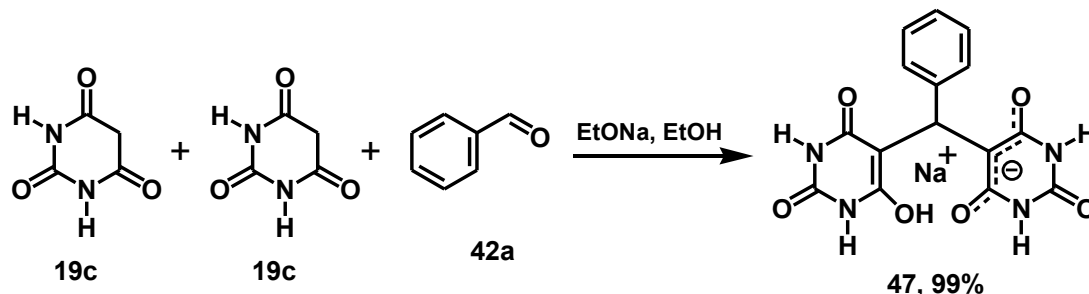
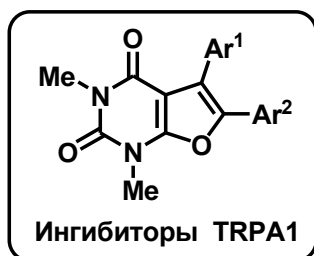


Схема 42

Образование солей **47** также было зафиксировано при электролизе ароматических альдегидов с незамещенной барбитуровой кислотой.

Таким образом, при использовании трех эффективных методик (электрокаталитическая трансформация, а также химические Методы А и Б)



получены замещенные спирановые фууро[2,3-*d*]пиримидины **43**, **44**, **46**, являющиеся близкими аналогами современных обезболивающих средств, ингибирующих ген, отвечающий за порог болевой чувствительности (ингибиторы TRPA1 – Transient Receptor Potential subfamily A, member 1) [167, 168].

2.4.2. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация 3-метилпиразол-5-онов и ароматических альдегидов в замещенные бис(спиропиразолон)циклопропаны [169]

Замещенные (5*R**,6*R**)-тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионы **33** были получены электрокаталитической циклизацией замещенных метиленбиспиразолов **32** (Раздел 2.3.2), которые в свою очередь получают цепной электрокаталитической реакцией 3-метил-пиразолон-5-онов и ароматических альдегидов [148].

В данном разделе мы представляем результаты электрокаталитического «one-pot» синтеза бис(спиропиразолон)циклопропанов **33** непосредственно из 3-метилпиразолин-5-она **24** и ароматических альдегидов **42**. (Схема 43).

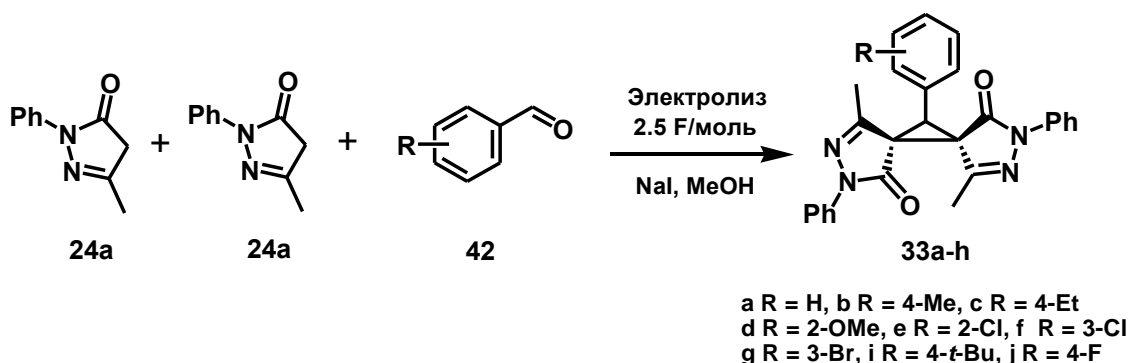


Схема 43

Поиск оптимальных условий проводили при изучении совместного электролиза 3-метилпиразол-5-она **24a** и бензальдегида **42a** в бездиафрагменном электролизере, снабженном Fe-катодом и С-анодом (Таблица 28). Установлено, что наибольший выход **33a** (75% по веществу и 60% по току) был достигнут при использовании иодида натрия в качестве медиатора и пропускании 2.5 F/моль электричества с постоянной плотностью тока 100 мА/см² (Таблица 12, Эксперимент 4).

В найденных оптимальных условиях осуществлен совместный электролиз пиразолон-5-она **24a** и ароматических альдегидов **42** в (5*R**,6*R**)-тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионы **33** [169] (Таблица 29; Методика 27, с. 250).

Таблица 28. Электрокаталитическая трансформация 3-метилпиразол-5-она **24a** и бензальдегида **42a** в бис(спиропиразолон)циклопропан **33a** ^[a]

№	Спирт	Медиатор	Количество электричества, F/моль	Время электролиза, мин	Выход 33a , % ^[б]
1	MeOH	NaBr	2.0	32	56 (56)
2	MeOH	NaBr	2.5	40	68 (54)
3	MeOH	NaBr	3.0	48	60 (40)
4	MeOH	NaI	2.5	40	75 (60)
5	MeOH	NaI	3.0	48	63 (42)
6	EtOH	NaI	2.5	40	65 (52)

[a] **24a** (10 ммоль), **42a** (5 ммоль), медиатор (3 ммоль), спирт (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), C-анод (5 см²), плотность тока 100 мА/см², 20 °С.

[б] Выход выделенного **33a**, в скобках приведен выход по току.

Таблица 29. Электрокаталитическая трансформация метилпиразол-5-она **24a** и ароматических альдегидов **42** в (5*R**,6*R**)-тетраазадиспиро [4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионы **33a-i**. ^[a]

№	Альдегид	R	Циклопропан	Выход 33 , % ^[б]
1	42a	H	33a	75 (60)
2	42b	4-Me	33b	76 (61)
3	42k	4-Et	33c	80 (64)
4	42d	2-OMe	33d	65 (52)
5	42f	2-Cl	33e	75 (58)
6	42g	3-Cl	33f	70 (56)
7	42i	3-Br	33g	76 (61)
8	42c	4- <i>t</i> -Bu	33h	78 (62)
9	42l	4-F	33i	68 (54)

[a] **24** (10 ммоль), **42** (5 ммоль), NaI (3 ммоль), MeOH (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), C-анод (5 см²), 2.5 F/моль, плотность тока 100 мА/см², 20 °С.

[б] Выход выделенного **33**, в скобках приведен выход по току.

Разработанный электрокаталитический процесс протекает стереоселективно с образованием замещенных (5*R**,6*R**)-тетраазадиспиро [4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионов **33a-i** с выходом 65-80% по веществу и 52-64% по току.

Механизм процесса представлен на схеме 44. Метилат анионы, генерируемые на катоде, депротонируют в растворе пиразолон **24a** до аниона **A**, а также катализируют конденсацию Кневенагеля между пиразолоном **24a** и ароматическим альдегидом **42**. К продукту конденсации Кневенагеля **B** присоединяется **A** с образованием аниона **C**. Дальнейшие превращения аниона **C** в растворе (рассмотрены в Разделе 2.3.2, Схема 32) приводят к стереоселективному образованию бис(спиропиразолон)циклопропанов **33**.

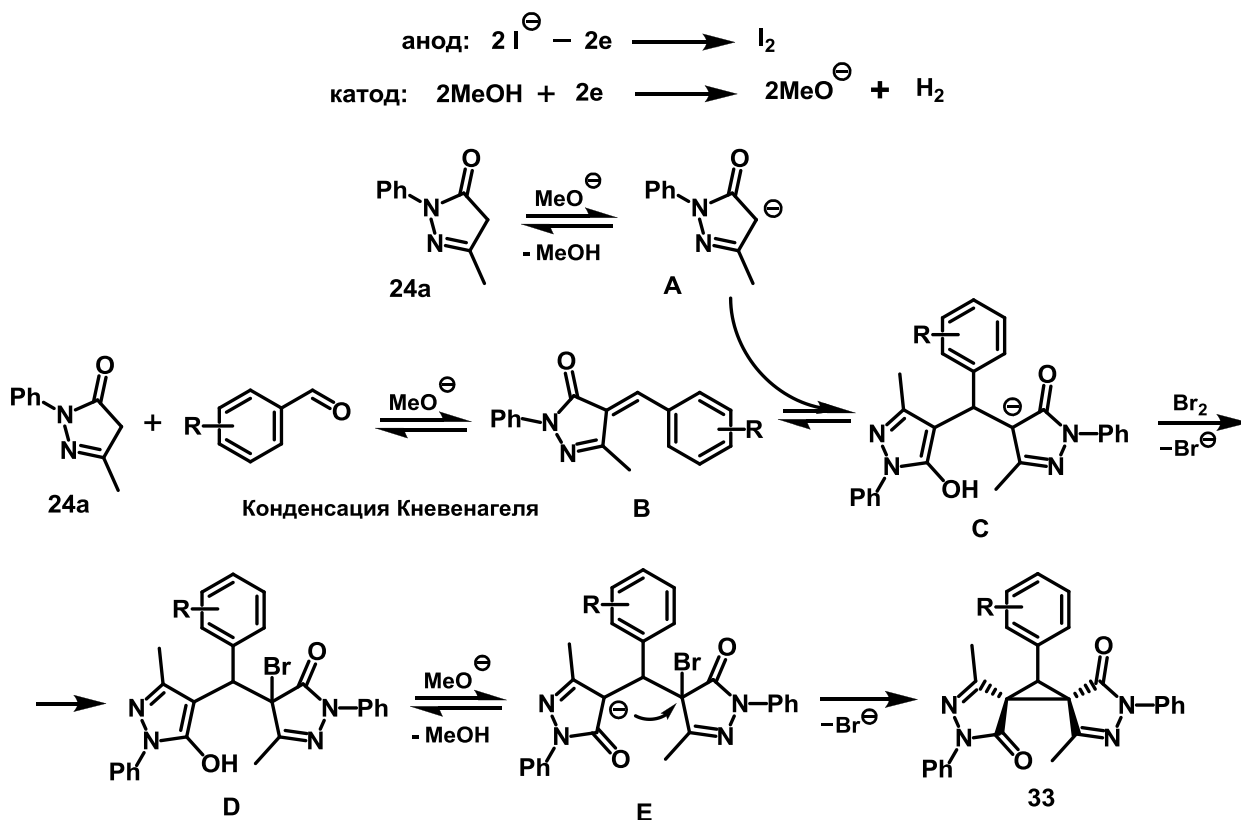


Схема 44

Пространственные затруднения между двумя метильными группами пиразолоновых колец являются главной причиной стереоселективной циклизации аниона **E**, протекающей с образованием (5*R**,6*R**)-тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-диона **33**.

Разработанный электрокаталитический процесс является эффективным методом «one-pot» синтеза фармакологически активных (5*R**,6*R**)-тетраазадиспира [4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионов **33** [159].

2.4.3. «One-pot» химический каскадный синтез тетрацианоциклопропанов непосредственно из малононитрила и карбонильных соединений [170; 171]

Синтез тетрацианоциклопропанов, осуществленный электрокаталитически в присутствии медиаторов как «one-pot» процесс из малононитрила и карбонильных соединений (электрокаталитический вариант реакции Видеквиста) [84], до настоящей работы методами классической органической химии мог быть осуществлен лишь как двух- или трехстадийный процесс:

- I.** 1. галогенирование малононитрила [117],
 2. конденсация галогенмалононитрила и карбонильного соединения в присутствии основания в циклопропан [111];
- II.** 1. галогенирование малононитрила [117],
 2. конденсация Кневенагеля между малононитрилом и карбонильным соединением в алкилиденмалононитрил [112],
 3. присоединение аниона галогенмалононитрила по Михаэлю к алкилиденмалононитрилу с последующей циклизацией в циклопропан (MIRC-процесс) [18].

Нами предложен новый подход в химическом синтезе тетрацианоциклопропанов: непосредственно из малононитрила и карбонильных соединений.

Для реализации **Метода А** (Схема 45) использовалась методика, разработанная ранее для синтеза тетрацианоциклопропанов непосредственно из малононитрила и алкилиденмалононитрилов под действием этилата натрия и элементарного брома [137]. **Метод Б**, разработанный ранее для синтеза тетрацианоциклопропанов из малононитрила и алкилиденмалононитрилов

под действием исключительно бромной воды [138], был оптимизирован добавлением каталитических количеств ацетата натрия, катализирующего конденсацию Кневенагеля между малонитрилом и карбонильным соединением (Схема 45).

Получен широкий спектр замещенных 1,1,2,2-тетрацианоциклопропанов из малонитрила и ароматических альдегидов, алифатических альдегидов или кетонов, циклических кетонов с различным размером цикла, замещенных циклогексанонов [170, 171] (Схема 45, Таблицы 30-33; Методики 28,29, с. 252).

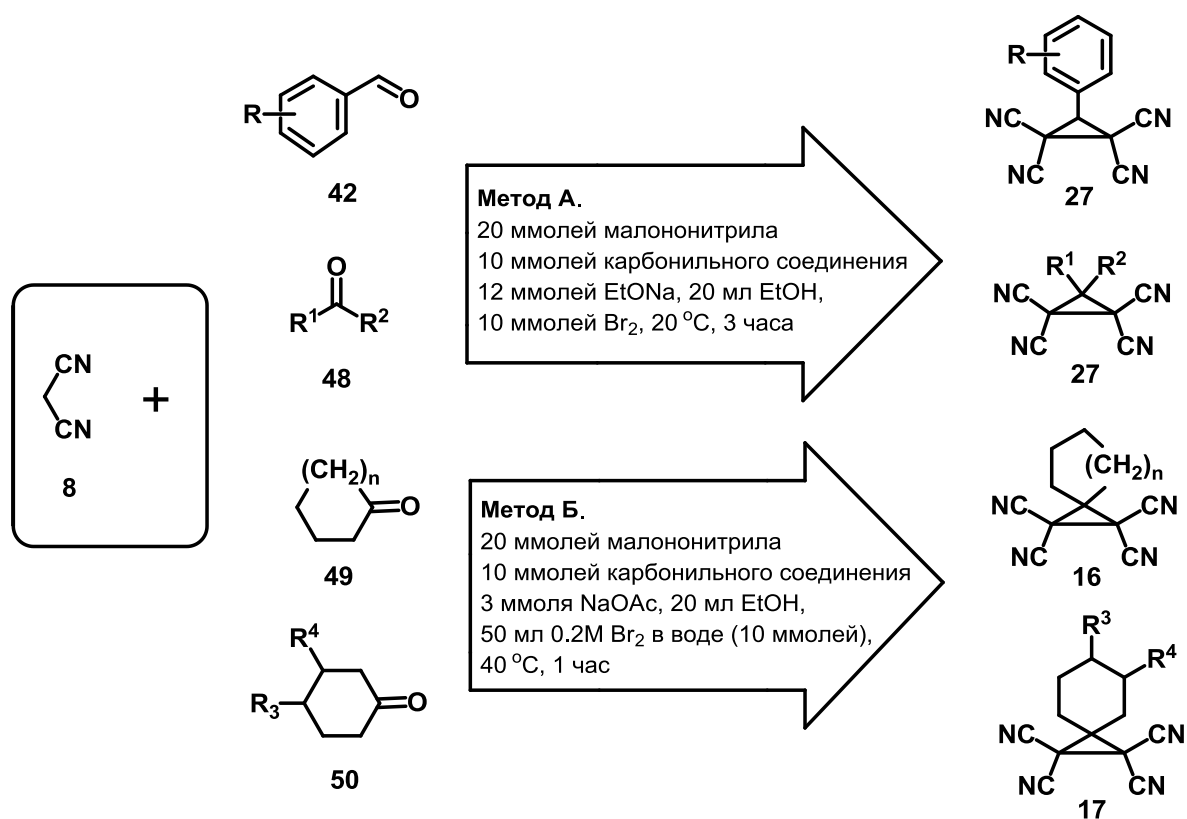


Схема 45

На основании полученных результатов (Таблицы 30-33) установлено, что более эффективным является синтез тетрацианоциклопропанов Методом Б (действием бромной воды на спиртовую смесь малонитрила и карбонильного соединения). Меньшая эффективность Метода А связана со склонностью малонитрила к олигомеризации в присутствии оснований [83; 94].

Методом Б были получены 3-арил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропаны с выходами 85-95% (Таблица 30), 3-алкил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропаны с

выходами 74-86% (Таблица 31), 3,3-диалкил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропаны с выходами 48-55% (Таблица 31), спиротрициклические тетрацианоциклопропаны с выходами 30-79% (Таблица 32), а также замещенные спиротрициклические тетрацианоциклопропаны с выходами 30-79% (Таблица 33).

Таблица 30. Синтез 3-арил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропанов **27** из малононитрила **8** и ароматических альдегидов **42**.^[a]

№	Альдегид	R	Циклопропан	Выход (%) ^[б]	
				Метод А	Метод Б
1	42a	H	27a	83	95 (90) ^[в]
2	42b	4-Me	27b	72	91
3	42d	2-OMe	27c	63	92
4	42l	3-OMe	27k		91
5	42e	4-OMe ^[г]	27d	77	93
6	42m	4-F	27i	75	90
7	42f	2-Cl	27e	71	
8	42g	3-Cl	27l	65	87
9	42h	4-Cl	27f	82	85
10	42n	2,4-diCl ^[г]	27m	63	
11	42i	3-Br	27j	61	92
12	42o	3-NO ₂	27q	78	
13	42j	4-NO ₂	27g	62	88
14	42p	1-нафтил	27r	76	

[a] **Метод А:** **8** (20 ммоль), **42** (10 ммоль), EtOH (20 мл), EtONa (12 ммоль), Br₂ (10 ммоль), 20 °С, время реакции 3 часа.

Метод Б: **8** (20 ммоль), **42** (10 ммоль), NaOAc (3 ммоль), EtOH (20 мл), 0.2M Br₂ в воде (50 мл, 10 ммоль), 40 °С, время реакции 1 час.

[б] Выход выделенного тетрацианоциклопропана.

[в] В скобках выход **27a**, полученного без использования NaOAc.

[г] 40мл EtOH (Метод А).

Таблица 31. Синтез замещенных тетрацианоциклопропанов **27** из малононитрила **8** и алифатических карбонильных соединений **48**.^[a]

№	Альдегид или кетон	R ¹	R ²	Циклопропан	Выход (%) ^[б]	
					Метод А	Метод Б
1	48a	H	Et	27s	65	74
2	48b	H	<i>n</i> -Pr	27h	73	86 (21) ^[в]
3	48c	Me	Me	27n	43	55
4	48d	Me	Et	27o	33	52
5	48e	Et	Et	27p	15	48 (15) ^[в]

[a] **Метод А:** **8** (20 ммоль), **48** (10 ммоль), EtOH (20 мл), EtONa (12 ммоль), Br₂ (10 ммоль), 20 °С, время реакции 3 часа.

Метод Б: **8** (20 ммоль), **48** (10 ммоль), NaOAc (3 ммоль), EtOH (20 мл), 0.2M Br₂ в воде (50 мл, 10 ммоль), 40 °С, время реакции 1 час.

[б] Выход выделенного тетрацианоциклопропана.

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

Таблица 32. Синтез бициклических тетрацианоциклопропанов **16** из малононитрила **8** и циклических кетонов **49**.^[a]

№	Кетон	Размер цикла	Циклопропан	Выход (%) ^[б]	
				Метод А	Метод Б
1	49a	5	16a	52	69
2	49b	6	16b	75	79 (43)
3	49c	7	16c	63	67
4	49d	12	16d	25	30

[a] **Метод А:** **8** (20 ммоль), **49** (10 ммоль), EtOH (20 мл), EtONa (12 ммоль), Br₂ (10 ммоль), 20 °С, время реакции 3 часа.

Метод Б: **8** (20 ммоль), **49** (10 ммоль), NaOAc (3 ммоль), EtOH (20 мл), 0.2M Br₂ в воде (50 мл, 10 ммоль), 40 °С, время реакции 1 час.

[б] Выход выделенного тетрацианоциклопропана.

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

Таблица 33. Синтез трициклических тетрацианоциклопропанов **17** из малононитрила **8** и замещенных циклогексанонов **50**.^[a]

№	Кетон	R ³	R ⁴	Циклопропан	Выход (%) ^[б]	
					Метод А	Метод Б
1	50a	Me	H	17a	63	74
2	50b	Ph	H	17b	70	72
3	50c	<i>t</i> -Bu	H	17c	76	81
5	50e	H	Me	17d	61	65

[a] **Метод А:** **8** (20 ммоль), **50** (10 ммоль), EtOH (20 мл), EtONa (12 ммоль), Br₂ (10 ммоль), 20 °С, время реакции 3 часа.

Метод Б: **8** (20 ммоль), **50** (10 ммоль), NaOAc (3 ммоль), EtOH (20 мл), 0.2M Br₂ в воде (50 мл, 10 ммоль), 40 °С, время реакции 1 час.

[б] Выход выделенного тетрацианоциклопропана.

Добавка ацетата натрия, катализирующая конденсацию Кневенагеля между малононитрилом и карбонильным соединением (Схема 46), незначительно увеличивает выход 3-арилтетрацианоциклопропанов (Таблица 30, Эксперимент 1), однако является определяющим фактором при синтезе циклопропанов из алифатических альдегидов и кетонов (Таблица 31, Эксперименты 2,5), а также циклических кетонов (Таблица 32, Эксперимент 2).

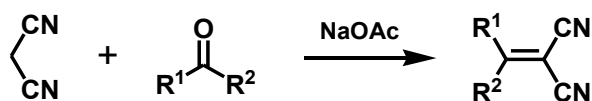


Схема 46

Механизм химического «one-pot» синтеза тетрацианоциклопропанов из малононитрила и карбонильных соединений с использованием Методов А, Б включает в себя конденсацию Кневенагеля с образованием алкилиденмалононитрила (Схема 46). Дальнейшее взаимодействие малононитрила и алкилиденмалононитрила обсуждалось в Разделе 2.2.1 и представлено на схеме 47.

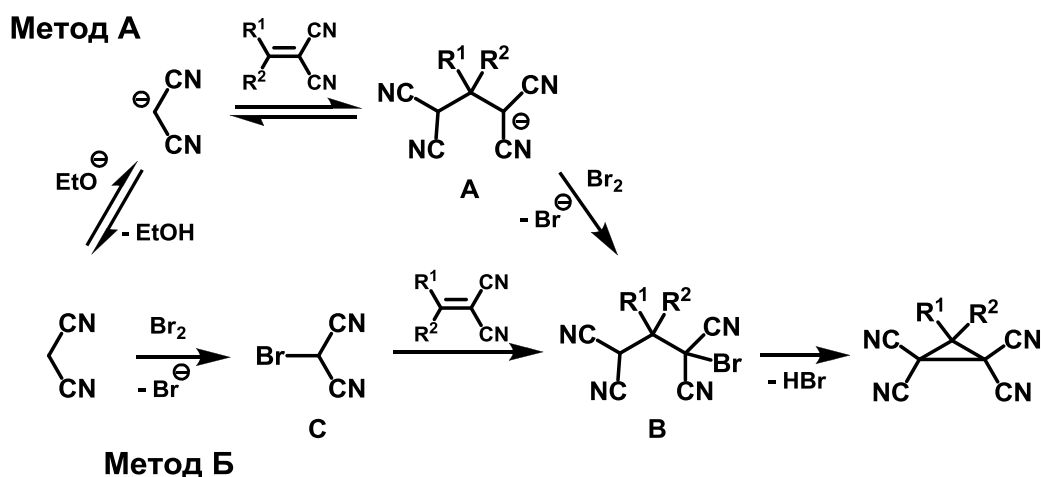


Схема 47

Замещенные тетрацианоциклопропаны 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) [85], а 3-(2-хлорфенил)-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан **27e** применяется для лечения туберкулеза [86].

3-Арил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропаны **27**, синтезированные нами, применяются для создания органических светодиодов [172]. Группой П. А. Трошина была осуществлена термическая димеризация 3-арил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропанов **27** в 1,4,9b-триазафеналены **51** с выходами 19-57% (Схема 48). Процесс осуществляли в дихлорбензоле при кипячении в течение 30-40 часов.

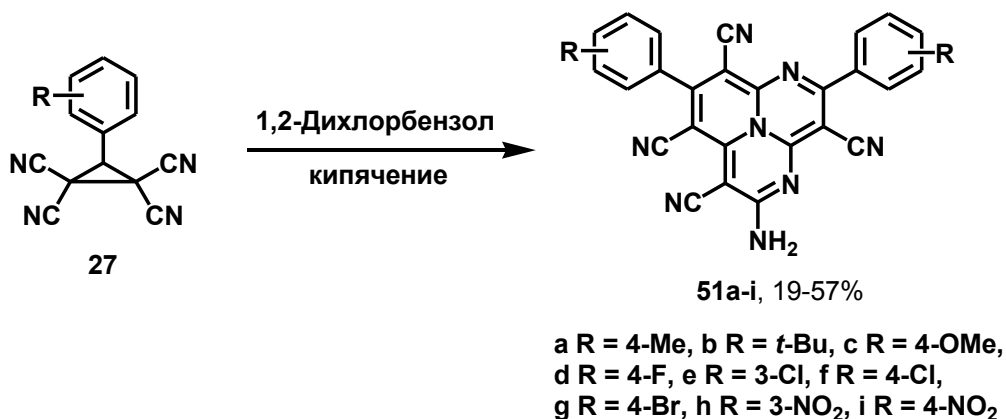


Схема 48

Триазафеналены **51** демонстрируют интенсивную красную фотолюминесценцию и обладают сольватохромизмом (сильное изменение люминесценции в зависимости от растворителя) [172]. Данные соединения перспективны для использования в качестве флуоресцентных индикаторов для оптохемосенсоров нового поколения, а также в качестве материалов для светоизлучающих диодов.

На основе триазафеналена **51a** был сконструирован тонкослойный светоизлучающий диод, изображенный на Рис. 16. Органические светоизлучающие диоды (ОСИД) эффективно излучают свет при пропускании электрического тока и применяются для создания дисплеев нового поколения.

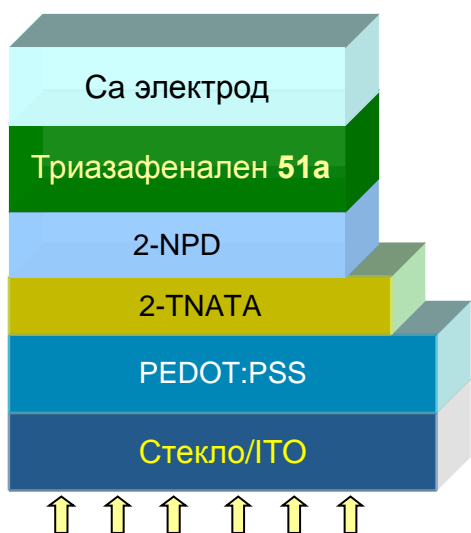


Рисунок 16. Тонкослойный ОСИД на основе **51a**.

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 [172].

Данное изобретение запатентовано нами совместно с Институтом проблем химической физики РАН, патент RU 2 498 986 С2 (2013).

В камере, встроенной внутри аргонового бокса, на подложку с проводящим слоем ITO 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 **51a** (15 нм). Поверх органических слоев напыляли металлический кальциевый катод (150 нм) [172].

В разделе 2.4 представлено новое направление электроорганической химии – изучение электрокаталитических каскадных процессов гетероциклических C-N кислот в присутствии ароматических альдегидов в бездиафрагменной ячейке. С высокими выходами получены замещенные спирофуоро[2,3-*d*]пиримидины, являющиеся близкими аналогами современных обезболивающих средств, а также синтезированы фармакологически активные (*5R**,*6R**)-тетраазадиспиро[4.0.4.1] ундека-3,9-диен-1,7-дионы [159].

Разработана не имеющая мировых аналогов новая стратегия химического «one-pot» синтеза спирофуоро[2,3-*d*]пиримидинов и тетрацианоциклопропанов непосредственно из C-N кислот и карбонильных соединений.

Полученные арилзамещенные тетрацианоциклопропаны обладают известной биологической активностью, а также являются доступными исходными соединениями для триазафеналенов, применяемых для конструирования тонкослойных светоизлучающих диодов [172].

2.5. Электрохимические цепные и термические трансформации функционально замещенных циклопропанов.

2.5.1. Электрохимическая цепная трансформация бициклических тетрацианоциклопропанов в трициклические пирролины [173]

Известно, что замещённые 1,1,2,2-тетрацианоциклопропаны легко претерпевают цепную электрохимическую трансформацию с образованием циклопропансодержащих пирролиновых систем [84]. Процесс инициируется электрогенерированным алкокси-анионом и протекает в бездиафрагменном электролизере. Пропускают малые количества электричества (меньшие, чем 1 F/моль). Аналогичные процессы были реализованы с использованием стехиометрических [174] или каталитических [175] количеств алколюатов в спиртах.

В данной части работы мы представляем результаты исследования электрохимической трансформации бициклических циклопропанов **16a-d**, **17a-c** в трициклические пирролины **52a-e**, **53a-d**, **54a,b** [173] (Схема 49, Таблица 34; Методика 30, с. 254).

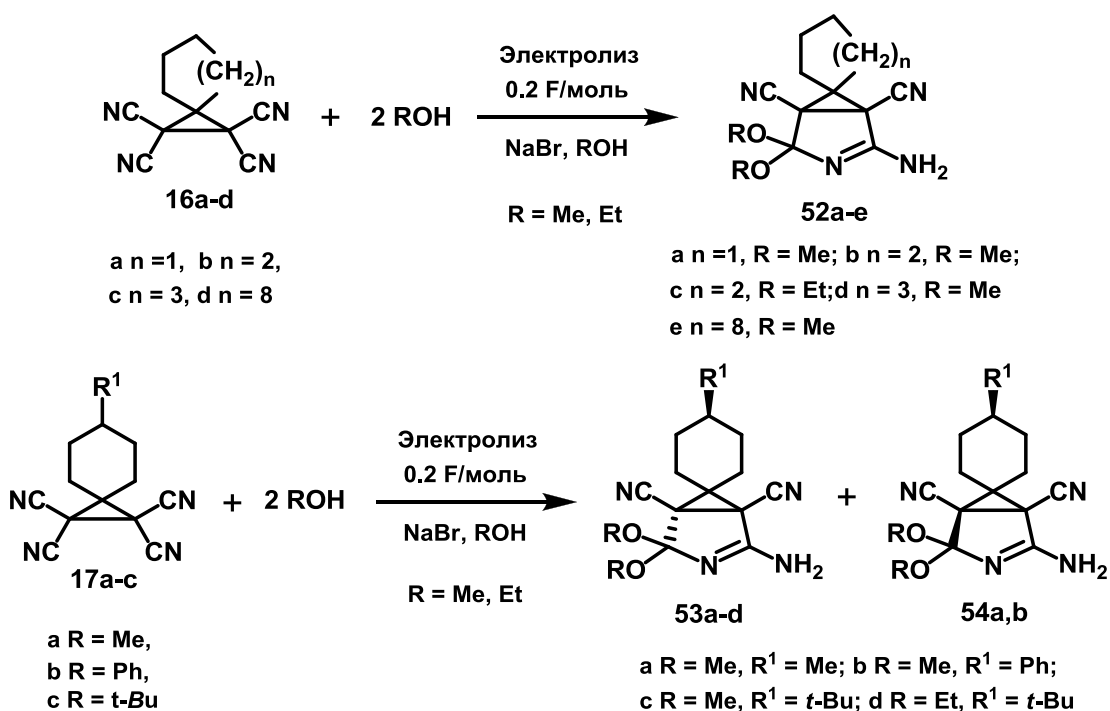


Схема 49

В качестве электролита во всех случаях использовался бромид натрия, а количество пропущенного электричества во всех экспериментах составляло 0.2 F/моль. Близкие результаты были получены при использовании в качестве электролита NaOAc и LiNO₃.

Таблица 34. Электрохимическая трансформация бициклических тетрацианоциклопропанов в трициклические пирролины.^[a]

Циклопропан	n	R	R¹	Пирролин	Выход (%) ^[б]
16a	1	Me	-	52a	93
16b	2	Me	-	52b	91
16b	2	Et	-	52c	87
16c	3	Me	-	52d	92
16d	8	Me	-	52e	88
17a	-	Me	Me	53a + 54a ^[в]	61
17b	-	Me	Ph	53b + 54b ^[г]	67
17c	-	Me	<i>t</i> -Bu	53c	89
17c	-	Et	<i>t</i> -Bu	53d	83

[a] Тетрацианоциклопропан (5 ммоль), NaBr (5 ммоль), спирт (20 мл), бездиафрагменный электролизер, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), 0.2 F/моль, плотность тока 20 мА/см², 20 °С.

[б] На выделенный пирролин.

[в] Соотношение **53a/54a** = 4:1.

[г] Соотношение **53b/54b** = 10:1.

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.

В тетрацианоциклопропанах **17a-c** заместитель **R¹** преимущественно располагается в экваториальном положении. Циклизация с образованием

пирролиновых систем преимущественно происходит, когда алкоголят анион атакует стерически менее затрудненную цианогруппу (Схема 50). В результате такой атаки преимущественно образуются изомеры **53**, в которых заместитель циклогексанового кольца максимально удален от объемного (по сравнению с амино группой) ацетального фрагмента пирролинового цикла.

В зависимости от объема заместителя R^1 соотношение продуктов **53/54** изменяется (Таблица 34). А в случае циклизации циклопропана **17с** с объемным заместителем в циклогексановом кольце процесс протекает стереоселективно с образованием исключительно изомера **53** (Схема 50).

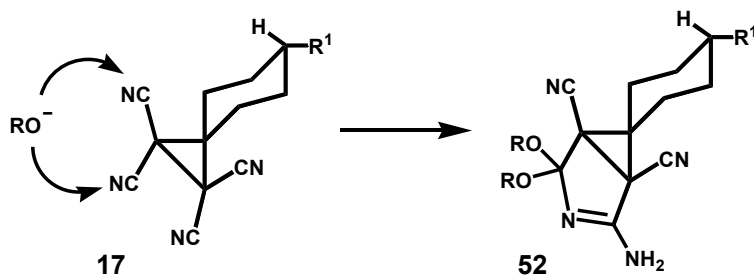


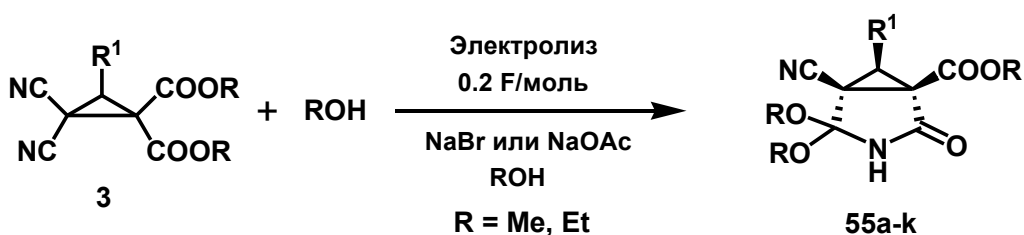
Схема 50

Таким образом, в бездиафрагменной ячейке осуществлена цепная электрохимическая трансформация спиробикачлических тетрацианоциклопропанов в спиротрициклические соединения, содержащие циклопропановый и пирролиновый фрагменты, являющихся близкими аналогами противоопухолевых средств [116].

2.5.2. Стереоселективная электрохимическая цепная трансформация эфиров 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот в бициклические пирролидоны [176]

В разделе 2.5.1. было показано, что бициклические тетрацианоциклопропаны **16, 17** легко претерпевают цепную электрохимическую трансформацию в трициклические пирролиновые системы **52-54**, содержащие циклопропановый фрагмент.

При пропускании 0.2 F/моль электричества 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 **55** [176] (Схема 51, Таблица 35; Методика 31, с. 257).



a R = Me, R¹ = Ph; b R = Et, R¹ = Ph;
 c R = Me, R¹ = 4-MeC₆H₄; d R = Me, R¹ = 4-MeOC₆H₄;
 e R = Me, R¹ = 2-FC₆H₄; f R = Me, R¹ = 2-ClC₆H₄;
 g R = Me, R¹ = 4-ClC₆H₄; h R = Me, R¹ = 4-NO₂C₆H₄;
 i R = R¹ = Me; j R = Me, R¹ = Et; k R = Me, R¹ = *n*-Pr

Схема 51

Данная стереоселективная электрохимическая цепная циклизация осуществлена впервые и не имеет аналогов в органической химии. 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 **55** ранее не были известны.

Электролиз эфиров **3** в метаноле или этаноле в присутствии NaBr или NaOAc проводили в режиме постоянного тока в бездиафрагменном

электролизёре, снабжённом графитовым анодом и железным катодом при +20° С. В этих условиях при пропускании 0.2 F/моль электричества наблюдалась полная коверсия циклопропанов **3**. В изученных условиях бициклические пирролидоны **55** были получены с выходами 80-95% по веществу и 400-475% по току (при 1 F/моль теоретическом).

Таблица 35. Стереоселективная электрохимическая трансформация эфиров 3-замещенных 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **3** в бициклические пирролидоны **55**.^[a]

№	Циклопропан	R	R ¹	Электролит	Пирролидон	Выход, % ^[б]
1	3a	Me	Ph	NaBr	55a	92
2	3a	Me	Ph	NaOAc	55a	91
3	3b	Et	Ph	NaOAc	55b	82
4	3c	Me	4-MeC ₆ H ₄	NaBr	55c	83
5	3e	Me	4-MeOC ₆ H ₄	NaBr	55d	79
6	3h	Me	2-FC ₆ H ₄	NaBr	55e	84
7	3i	Me	2-ClC ₆ H ₄	NaBr	55f	95
8	3j	Me	4-ClC ₆ H ₄	NaBr	55g	81
9	3k	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	NaBr	55h	78
10	3l	Me	Me	NaBr	55i	84
11	3l	Me	Me	NaOAc	55i	87
12	3m	Me	Et	NaBr	55j	81
13	3n	Me	<i>n</i> -Pr	NaOAc	55k	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 бициклического пирролидона.

Стереоселективность процесса обеспечивается тем обстоятельством, что пирролидоновое кольцо образуется из CN и COOMe групп, находящихся в *транс* положении по отношению к арильному или алкильному заместителю циклопропанового кольца. Образование только одного из двух возможных изомеров следует из данных ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии. Строение **55a** и **55j** установлено на основании данных рентгеноструктурного анализа (Рис. 17, 18). Принимая во внимание фактор наименьших стерических препятствий при образовании пирролидонового кольца, следует полагать, что все полученные бициклические пирролидоны **55** имеют строение с *транс*-расположением пирролидонового кольца и заместителя R^1 по отношению к плоскости циклопропанового кольца.

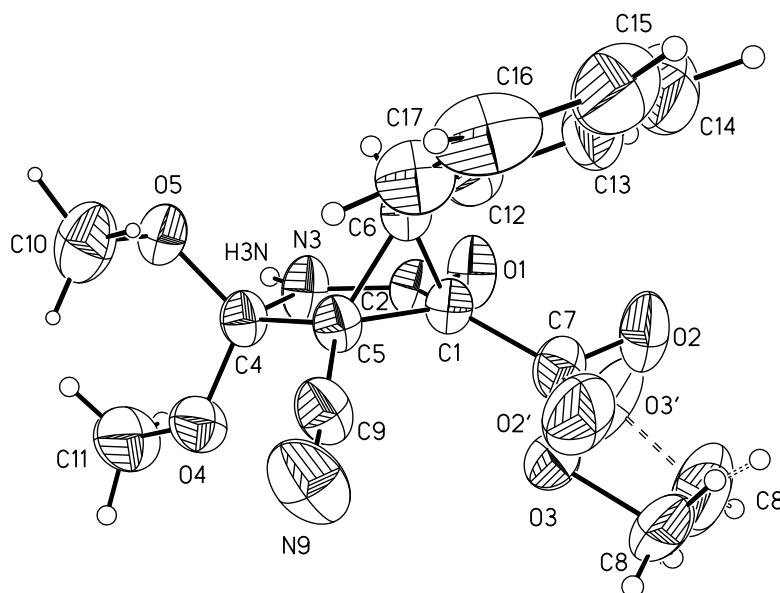


Рисунок 17. Строение метилового эфира $(1R^*,5R^*,6R^*)$ -6-фенил-4,4-диалкокси-5-циано-2-оксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты **55a**.

Теоретически для реализации исследованного электрохимического превращения, достаточно генерировать один алкокси-анион, который регенерируется в ходе процесса (Схема 52).

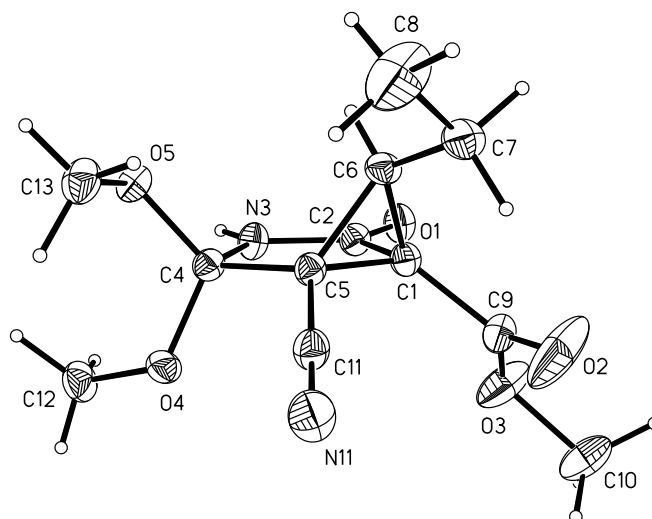


Рисунок 18. Строение метилового эфира ($1R^*$, $5R^*$, $6R^*$)-6-этил 4,4-диалкокси-5-циано-2-оксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты **55j**.

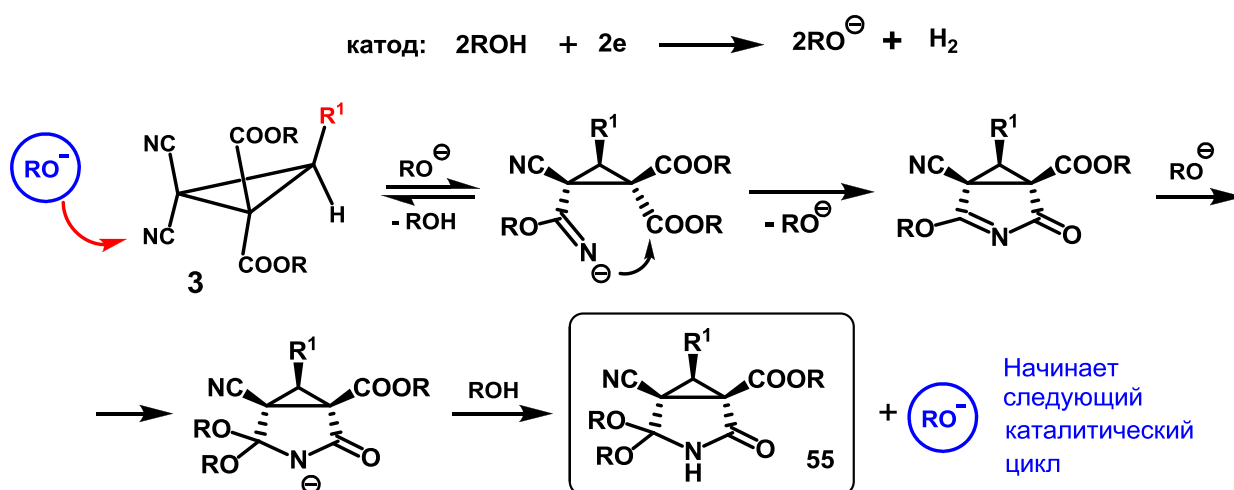


Схема 52

Таким образом, в бездиафрагменном электролизере осуществлен процесс, позволяющий при пропускании малого количества электричества (заметно меньше 1 F/моль) осуществлять цепной процесс электрохимической стереоселективной трансформации эфиров 3-замещенных 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **3** в ранее неизвестные эфиры 6-замещенных ($1R^*$, $5R^*$, $6R^*$)-4,4-диметокси-5-циано-2-оксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновых кислот **5** с выходами 80-95% по веществу и 400-475% по току (при 1 F/моль теоретическом).

2.5.3. Стереоселективная термическая изомеризация трициклических бис(спиропиразолон)циклопропанов в (4Z)-4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолонны [177]

Трехчленный цикл является уникальным фрагментом, который за счет своего значительного напряжения способен к необычным структурным превращениям [178].

Изучена термическая изомеризация тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-диона **33a** в различных растворителях при нагревании [177] (Схема 52, Таблица 36).

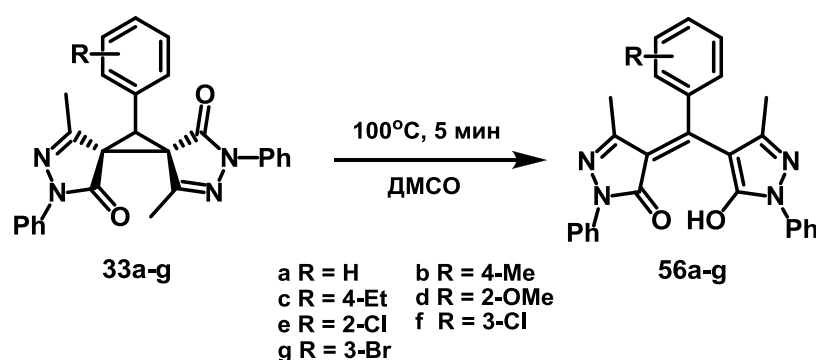


Схема 52

Таблица 36. Термическая изомеризация бис(спиропиразолон)циклопропана **33a**.^[a]

№	Растворитель	Температура, °C	Время, мин	Конверсия 33a , % ^[б]
1	Вода	100	120	0
2	Этанол	79	120	25
3	<i>n</i> -Пропанол	97	120	55
4	Хлороформ	61	120	0
5	Толуол	100	120	25
6	Ацетон	56	120	10
7	ДМФА ^[в]	100	15	100
8	ДМСО ^[в]	100	5	100

[a] **33a** (1 ммоль), растворитель (10 мл), нагревание.

[б] Конверсия **33a** в **56a** по данным ¹H ЯМР.

[в] 0.5 мл растворителя.

Кипячение циклопропана **33a** в воде в течение двух часов не приводит к изомеризации исходного циклопропана **33a** (Таблица 36, Эксперимент 1), в то время как при нагревании в этаноле или пропаноле конверсия соединения **33a** в (4*Z*)-4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолон **56a** составила 25% и 50%, соответственно (Таблица 36, Эксперименты 2, 3). Использование апротонных растворителей, таких как хлороформ, ацетон, толуол, также не приводит к высокой конверсии исходного тетразадиспира [4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-диона **33a** (Таблица 36, Эксперименты 4-6).

Термическая изомеризация циклопропана **33a** протекает селективно при нагревании в высококипящих полярных апротонных растворителях ДМСО или ДМФА при 100 °С с образованием 4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолона **56a** уже через 5 и 15 минут соответственно. Использование ДМСО и ДМФА позволяет снизить объем растворителя в 20 раз (Таблица 36, Эксперименты 7, 8).

В найденных оптимальных условиях (ДМСО, 100 °С, 5 мин) была осуществлена термическая стереоселективная изомеризация циклопропанов **33a-g** в сопряженные 4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолонны **56a-g** с выходами 96-98% [177] (Схема 52, Таблица 37; Методика 32, с. 261).

Таблица 37. Термическая стереоселективная изомеризация бис(спиро-пиразолон)циклопропанов **33** в 4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолонны **56** ^[a]

№	R	4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолон	Выход 56 , % ^[б]
1	H	56a	98
2	4-Me	56b	96
3	4-Et	56c	96
4	2-OMe	56d	98
5	2-Cl	56e	96
6	3-Cl	56f	98
4	3-Br	56g	97

[a] **33** (1 ммоль), ДМСО (0.5 мл), 100 °С, 5 минут.

[б] Выход выделенного 4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолона **56**.

Отметим, что продукты **56** выделяли простым фильтрованием после разбавления реакционной массы водой.

Данные ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии соединений **56a-g** однозначно свидетельствуют, что во всех проведенных экспериментах стереоселективно образуется только один изомер. Структура соединения **56a** подтверждена рентгеноструктурным анализом (Рис. 19). Данные РСА свидетельствуют, что 4-[(пиразол-4-ил)метилден]пиразолон **56a** в кристалле существует в виде (*Z*)-изомера, стабилизированного внутримолекулярной водородной связью. Длины связей C5-C6 и C6-C7 равны 1.4414(3) и 1.3951(3) Å, соответственно, что указывает на сильную делокализацию электронной плотности между sp^2 атомами в 4-[(пиразол-4-ил)метилден]пиразолоне **56a**.

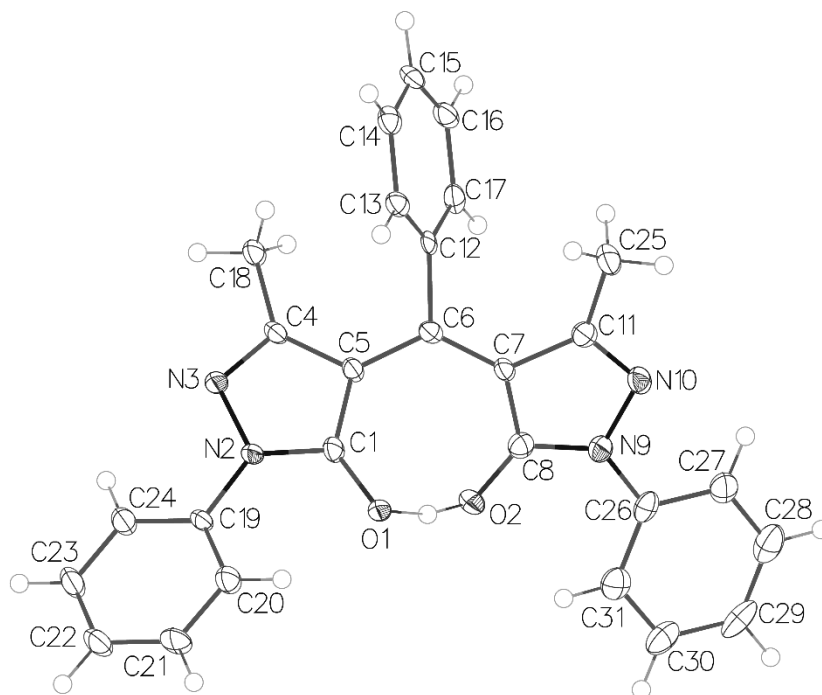


Рисунок. 19. Строение 4-[(пиразол-4-ил)метилден]пиразолона **56a**.

Согласно расчетным данным, полученным в программе PRIRODA сканированием изменения энергии при изменении торсионного угла C1-C5-C6-C7 (36 точек, с шагом 10°) РВЕ/L1 [179; 180], ротационный барьер из (*E*) в (*Z*)-изомер составляет 11 ккал/моль. Вместе с этим, разница в энергии между (*Z*) и (*E*) изомерами **56a** достигает 12 ккал/моль, что приводит к однозначному

предпочтению (*Z*)-конфигурации. Принимая во внимание полученные результаты, следует полагать, что все выделенные 4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолоны **56** имеют (*Z*) конфигурацию.

Таким образом, разработан эффективный метод синтеза замещенных 4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолонов **56** путем термической изомеризации тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионов **33**, протекающей в диметилсульфоксиде при нагревании и не требующей никаких дополнительных реагентов или катализаторов. Данная изомеризация протекает стереоселективно с образованием *Z*-изомера 4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолонов **56** с выходами 96-98%. Реакция проста в осуществлении, целевые продукты **56** кристаллизуются непосредственно из реакционной смеси после добавления воды и выделяются обычным фильтрованием. В литературе известно только одно краткое упоминание об образовании замещенного 4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолона **56a** при кипячении тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-диона **33a** в этаноле или смеси диоксан-вода в течение 24 часов. При этом выход соединения **56a** и его детальные характеристики не приведены [153].



Полученные 4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолоны принадлежат к известному классу пиразолоновых красителей. Недавно гомологи соединений **56** были запатентованы в качестве красителей для кератиновых волокон, например, волос или шерсти [181].

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 в данном разделе диссертационной работы представлены результаты исследования термической перегруппировки 4,6,8-триоксо-2-арил-5,7-дiazаспиро[2.5]октанов.

Установлено, что спиро[пиримидин]циклопропан **20a** при нагревании в течение 30 минут при 100 °С в высококипящем апротонном полярном растворителе (ДМСО, *N*-метилпирролидон или диметилацетамид) перегруппировывался в замещенный тетрагидрофуро[2,3-*d*]пиримидин **57a** с выходом 78-84% (Схема 53, Таблица 38, Эксперименты 7-9).

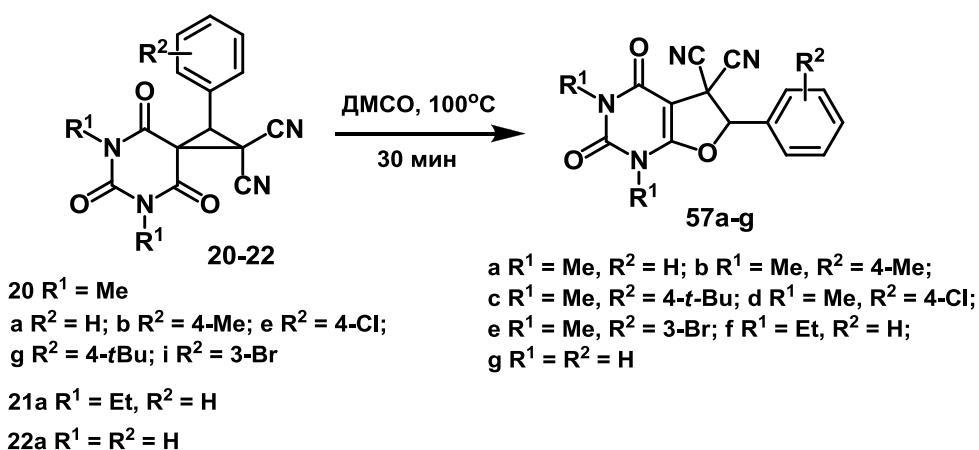


Схема 53

Использование в качестве растворителя воды, пропанола, этилацетата, ацетонитрила, толуола или диметилформамида не приводит к высокой конверсии исходного спироциклопропилбарбитурата **57a** (Таблица 38, Эксперименты 1-6).

Также было установлено, что данная перегруппировка протекает с высокой селективностью в ионной жидкости – 1-бутил-3-метилимидазолий тетрафторборате ([*B*Mim]⁺BF₄⁻) – с выходом 86% (Таблица 38, Эксперимент 10; Методика 34, с. 265). После проведения реакции и выделения целевого замещенного фуро[2,3-*d*]пиримидина **57a**, ионная жидкость была

регенерирована. Однако, оптимальной средой для перегруппировки был выбран ДМСО в связи с его большей доступностью и высоким выходом целевого фууро[2,3-*d*]пиримидина.

Таблица 38. Термическая перегруппировка спиро[пиримидин]циклопропана **20a** в 5,6-дигидрофууро[2,3-*d*]пиримидин **57a** ^[a]

№	Растворитель	Температура, °С	Время, мин	Выход 21a , % ^[б]
1	Пропанол	97	30	5
2	Этилацетат	77	30	0
3	Ацетонитрил	82	30	12
4	Вода	80	30	0
5	Толуол	111	30	0
6	ДМФА ^[с]	100	30	30
7	<i>N</i> -метилпирролидон ^[в]	100	30	78
8	Диметилацетамид ^[в]	100	30	82
9	ДМСО ^[в]	100	30	84
10	[Bmim]BF ₄ ^[г]	100	30	86
11	ДМСО	100	15	50
13	ДМСО	100	60	65
14	ДМСО	50	30	0
15	ДМСО	150	30	78

[a] **20a** (1 ммоль), растворитель (10 мл), нагрев

[б] Конверсия **20a** в **57a** по данным ¹H ЯМР

[в] 0.5 мл растворителя

[г] 1 ммоль ионной жидкости

Было изучено влияние температуры и времени проведения реакции на выход дигидрофууро[2,3-*d*]пиримидина **57a** (Таблица 38, Эксперименты 11-15) и установлено, что оптимальными условиями являются нагревание 1 ммолья

циклопропана **20a** при 100 °С в течение 30 минут в 0.5 мл диметилсульфоксида (Эксперимент 9). Увеличение температуры или времени проведения процесса приводит к осмолению реакционной массы и снижению выхода фууро[2,3-*d*]пиримидина **57a** (Эксперименты 13, 15).

В найденных оптимальных условиях осуществлена термическая перегруппировка замещенных 4,6,8-триоксо-2-арил-5,7-дiazаспиро[2.5]октанов **20-22** в замещенные фууро[2,3-*d*]пиримидины **57** с выходами 50-66% (Схема 53, Таблица 39; Методика 33, с. 264).

Таблица 39. Термическая перегруппировка 4,6,8-триоксо-2-арил-5,7-дiazаспиро[2.5]октанов **20-22** в 5,6-дигидрофууро[2,3-*d*]пиримидины **57** ^[a]

№	Спироциклопропил-барбитурат	R ¹	R ²	Фуоропиримидин 57 , выход % ^[б]
1	20a	Me	H	57a , 66
2	20b	Me	4-Me	57b , 66
3	20g	Me	4- <i>t</i> Bu	57c , 58
4	20e	Me	4-Cl	57d , 50
5	20i	Me	3-Br	57e , 62
6	21a	Et	H	57f , 61
7	22a	H	H	57g , 52

[a] 4,6,8-триоксо-2-арил-5,7-дiazаспиро[2.5]октан (1 ммоль), ДМСО (0.5 мл), 100 °С, 30 минут.

[б] Выход выделенного 5,6-дигидрофууро[2,3-*d*]пиримидина **57**

Установлено, что термическая перегруппировка (1*R**,2*S**)-спироциклопропилбарбитуратов **23** в найденных условиях протекает стереоселективно с образованием эфиров замещенных (5*R**,6*R**)-гексагидрофууро[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновых кислот **58** с выходом 51-75% (Схема 54, Таблица 40).

Данные ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии соединений **58** однозначно свидетельствуют, что во всех проведенных экспериментах стереоселективно

образуется только один из двух возможных изомеров. Структура **58a** была подтверждена рентгеноструктурным анализом (Рис. 20).

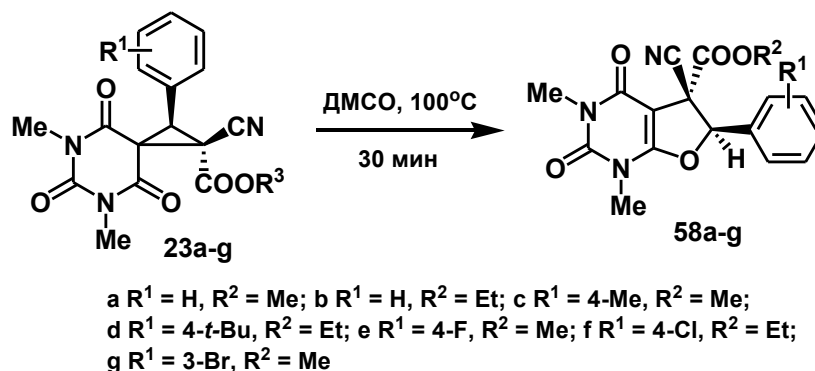


Схема 54

Таблица 40. Стереоселективная термическая перегруппировка спироциклопропилбарбитуратов **23** в фууро[2,3-*d*]пиримидины **58**.^[a]

№	Спироциклопропил-барбитурат	R ¹	R ²	Фуоропиримидин, выход, % ^[б]
1	23a	H	Me	58a , 59
2	23b	H	Et	58b , 51
3	23c	4-Me	Me	58c , 70
4	23d	4- <i>t</i> Bu	Et	58d , 55
5	23e	4-F	Me	58e , 56
6	23f	4-Cl	Et	58f , 75
7	23g	3-Br	Me	58g , 73

[a] **23** (1 ммоль), ДМСО (0.5 мл), 100 °С, 30 минут

[б] Выход выделенного 5,6-дигидрофууро[2,3-*d*]пиримидина **58**

Таким образом, осуществлена термическая перегруппировка спироциклопропилбарбитуратов **20-23** в замещенные фуоропиримидины с выходом 50-75%. Стоит отметить, что эфиры диазаспиро[2.5]октан-1-карбоновых кислот **23** при нагревании в ДМСО при 100 °С в течение 30 мин

стереоселективно перегруппировываются в эфиры замещенных (*5R**,*6R**)-5-циано-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофуро[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновых кислот **58**.

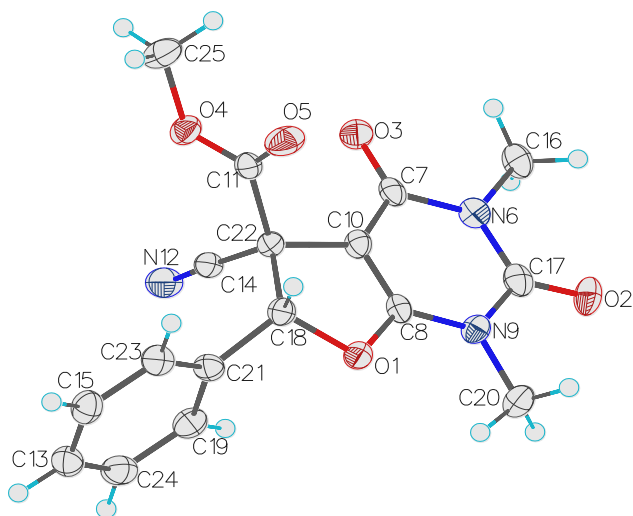


Рисунок 20. Строение замещенного фуропиримидина **58a**.

Данный подход является перспективным методом синтеза новых фармакофорных фуро[2,3-*d*]пиримидинов – структурных аналогов фуропиримидинов, обладающих широким спектром биологической активности, в том числе являющихся антиметаболитами и ингибиторами цитомегаловируса (герпеса) [182, 183]. Отмечаем, что в литературе нет примеров перегруппировок спироциклопропилбарбитуратов, а также их использования для синтеза фуропиримидинов.

В разделе 2.5 изучены ранее неизвестные электрокаталитические и термические трансформации функционально замещенных циклопропанов.

Разработаны эффективные методы синтеза новых классов потенциально фармакологически активных соединений, являющихся близкими аналогами противоопухолевых средств, а также средств против герпеса. К тому же полученные 4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолоны принадлежат к известному классу пиразолоновых красителей.

2.6. Электрокаталитический мультикомпонентный синтез функционально замещенных циклопропанов

В данном разделе диссертационного исследования впервые предложен и детально изучен ряд мультикомпонентных электрокаталитических процессов, осуществленных в бездиафрагменной ячейке, в результате которых получены функционально замещенные циклопропаны:

1. Совместный электролиз С-Н кислот и активированных олефинов в би- и трициклические системы, содержащие циклопропановый фрагмент;
2. Первый электрохимический синтез циклопропанов из трех различных молекул: ароматического альдегида и двух разных С-Н кислот;
3. Электрохимически контролируемый «домино» синтез функционально замещенных циклопропанов.

2.6.1. Электрокаталитическая трансформация малонитрила и циклоалкилиденмалонитрилов в трициклические пирролины [173]

Принимая во внимание тот факт, что как в совместной электрохимической трансформации малонитрила **8** и циклоалкилиденмалонитрилов **13, 14** в тетрацианоциклопропаны **16, 17** (Раздел 2.1.2), так и в последующем цепном электрокаталитическом процессе получения пирролинов **52-54** (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 по принципу «домино» как каскадный процесс.

Однако оказалось, что при проведении каскадного процесса и пропускании 3 F/моль электричества на моль исходного циклоалкилиденмалонитрила **16, 17** в реакционной смеси по окончании электролиза наряду с пирролинами **52-54** иногда присутствуют небольшие количества промежуточных тетрацианоциклопропанов **16, 17**. Это обстоятельство несколько снижает выход пирролинов и затрудняет их выделение.

Введение в реагирующую систему дополнительно 0.1 эквивалента алкоголята натрия позволило устранить этот недостаток. В этом случае ни в одном эксперименте при использовании эквимольных соотношений

циклоалкилиденмалононитрила **13**, **14** и малононитрила после проведения электролиза в реакционной смеси промежуточные тетрацианоциклопропаны **16**, **17** обнаружены не были.

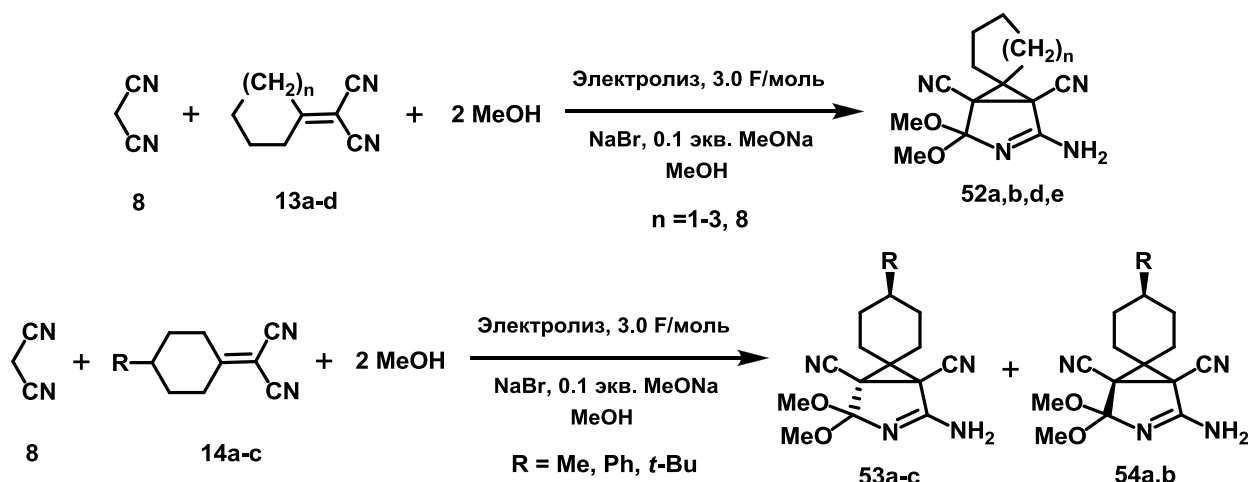


Схема 55

Таблица 41. Электрокаталитическая трансформация малононитрила **8** и циклоалкилиденмалононитрилов **13**, **14** в трициклические пирролины **52-54**.^[а]

№	Олефин	n	R	Пирролин	Выход, (%) ^[б]
1	13a	1	-	52a	66
2	13b	2	-	52b	77
3	13b	2	-	52b	45 ^[в]
4	13c	3	-	52d	65
5	13d	8	-	52e	67
6	14a	-	Me	53a + 54a	53
7	14b	-	Ph	53b + 54b	57
8	14c	-	<i>t</i> -Bu	53c	51

[а] **8** (10 ммоль), олефин (10 ммоль), NaBr (5 ммоль), MeONa (1 ммоль), MeOH (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), 3 F/моль, плотность тока 100 мА/см², 20 °С.

[б] Выход выделенного пирролина.

[в] 15 ммоль малононитрила. В реакционной смеси методом ПМР спектроскопии идентифицирован тетрацианоциклопропан **16b**, выход 19%.

В Таблице 41 представлены данные по непосредственной трансформации малонитрила и циклоалкилиденмалонитрилов **13a-d**, **14a-c** в трициклические пирролины **52-54** [173] (Схема 55; Методика 35, с. 271).

Из данных таблицы 41 следует, что циклоалкилиденмалонитрилы по способности превращаться в условиях электролиза в присутствии малонитрила в соответствующие трициклические пирролины следует разделить на две группы: 1) незамещенные циклоалкилиденмалонитрилы **13a-d** – образуют пирролины **52a,b,d,e** с выходами 65-77% по веществу и 43-51% по току; 2) замещенные циклогексилиденмалонитрилы **14a-c** – превращаются в пирролины **53a-c**, **54a,b** с выходами 51-57% по веществу и 34-38% по току.

Избыток малонитрила препятствует превращению тетрацианоциклопропанов в соответствующие пирролины за счёт снижения текущей концентрации метокси-анионов. Так, при использовании 50%-го избытка малонитрила по сравнению с эквимолярным количеством и проведении электролиза в аналогичных условиях выход **52b** уменьшился с 77 до 45% (Таблица 41, Эксперимент 3).

Вместе с тем для успешного превращения многих циклоалкилиденмалонитрилов в соответствующие тетрацианоциклопропаны с высоким выходом требуется избыток малонитрила, увеличивающийся по мере увеличения объема заместителей в циклоалкилиденмалонитриле (Раздел 2.5.1). Наличие этих двух взаимоисключающих условий приводит к тому, что с высоким выходом трансформация циклоалкилиденмалонитрилов непосредственно в соответствующие бициклические пирролины реализуется в случае незамещенных циклоалкилиденмалонитрилов **13a-d**. Наличие заместителя в **14a-c** приводит к снижению выходов пирролинов до 50%.

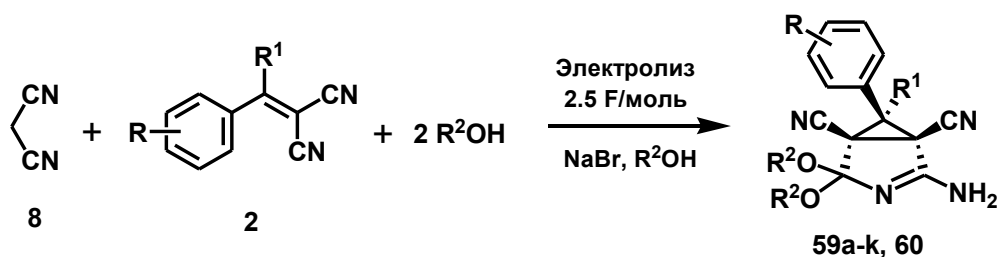
Таким образом, в бездиафрагменном электролизере в присутствии бромида натрия и метилата натрия осуществлен протекающий по принципу «домино» каскадный процесс, позволяющий при совместном электролизе малонитрила и циклических алкилиденмалонитрилов получать в одну

стадию спиросочлененные 3-азабицикло[3.1.0]гексаны – соединения, содержащие циклопропановый и пирролиновый фрагменты, и являющихся близкими аналогами противоопухолевых средств [116]. Этот процесс методами классической органической химии может быть осуществлен только как трехстадийный процесс: 1) бромирование малонитрила [117], 2) присоединение бром-малонитрила по двойной связи циклического алкилиденмалонитрила с последующей циклизацией [18], 3) взаимодействие полученного на стадии 2 тетрацианоциклопропана с алкохолят анионами в спирте [84].

2.6.2. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малонитрила и алкилиденмалонитрилов в бициклические пирролины [184]

В разделах 2.1.2. и 2.5.1. диссертационной работы изложены результаты систематического исследования электрохимического взаимодействия малонитрила и циклоалкилиденмалонитрилов в бициклические тетрацианоциклопропаны, а также их электрокаталитическая трансформация в трициклические пирролиновые системы, содержащие циклопропановый фрагмент. В развитие данного исследования в бездиафрагменном электролизере в присутствии медиаторов осуществлен протекающий по принципу «домино» каскадный процесс, позволяющий при совместном электролизе малонитрила и циклических алкилиденмалонитрилов получать в одну стадию спиротрициклические соединения, содержащие циклопропановый и пирролиновый фрагменты (раздел 2.6.1.).

При проведении совместного электролиза малонитрила **8** и бензилиденмалонитрила **2a** в спиртах было установлено, что данный электрокаталитический процесс протекает стереоселективно и приводит к образованию бициклических пирролиновых систем **59**, содержащих циклопропановый фрагмент (Схема 56, Таблица 42).



59 $\text{R}^1 = \text{H}$ **a** $\text{R} = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}$; **b** $\text{R} = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Et}$; **c** $\text{R} = 4\text{-Me}, \text{R}^2 = \text{Me}$;
d $\text{R} = 4\text{-t-Bu}, \text{R}^2 = \text{Me}$; **e** $\text{R} = 4\text{-OMe}, \text{R}^2 = \text{Me}$; **f** $\text{R} = 2\text{-Cl}, \text{R}^2 = \text{Me}$;
g $\text{R} = 2\text{-Cl}, \text{R}^2 = \text{Et}$; **h** $\text{R} = 4\text{-Cl}, \text{R}^2 = \text{Me}$; **i** $\text{R} = 3\text{-Br}, \text{R}^2 = \text{Me}$;
j $\text{R} = 4\text{-I}, \text{R}^2 = \text{Me}$; **k** $\text{R} = 4\text{-NO}_2, \text{R}^2 = \text{Me}$
60 $\text{R} = \text{H}, \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$

Схема 56

Таблица 42. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малонитрила **8** и бензилиденмалонитрила **2a** ($\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$).^[a]

№	R^2	Медиатор	Количество электричества, F/моль	Т, °C	Продукт	Выход, % ^[б]
1	Me	NaBr	2.5	20	59a	38
2	Me	NaBr	2.5	10	59a	56
3	Me	NaBr	2.5	0	59a	82
4	Me	NaBr	2.5	-10	59a	64
5	Me	NaBr	2.0	0	27a + 59a	85 ^[в]
6	Me	NaBr	3.0	0	59a	77
7	Me	NaI	2.5	0	59a	69
8	Et	NaBr	2.5	0	59b	73
9	Et	NaI	2.5	0	59b	57

[a] **8** (10 ммоль), **2a** (10 ммоль), медиатор (5 ммоль), спирт (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), C-анод (5 см²), плотность тока 100 мА/см².

[б] Выход выделенного продукта.

[в] Выделена смесь тетрацианоциклопропана **27a** и бициклического пирролина **59a** в соотношении **27a/59a** = 5:1. Приведен суммарный выход.

Как следует из данных Таблицы 42, понижение температуры от +20 °С до 0 °С приводит к увеличению выхода пирролина **59a** (Эксперименты 1-3). Дальнейшее понижение температуры до -10 °С приводит к снижению выхода (Эксперимент 4). Конверсия исходного **2a** в последнем случае составляет 80-90% (определено с помощью ГЖХ и ПМР спектроскопии).

При пропускании 2.0 F/моль электричества (Эксперимент 5) была выделена смесь 3-фенил-1,1,2,3-тетрацианоциклопропана **27a** и бициклического пирролина **59a** в соотношении **27a/59a** = 5:1.

Таблица 43. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малонитрила **8** и алкилиденмалонитрилов **2** в бициклические пирролины **59, 60**. [a]

№	Олефин	R	R ¹	R ²	Бициклический пирролин	Выход, % [б]
1	2a	H	H	Me	59a	82
2	2a	H	H	Et	59b	73
3	2b	4-Me	H	Me	59c	69
4	2m	4- <i>t</i> -Bu	H	Me	59d	59
5	2d	4-OMe	H	Me	59e	65
6	2g	2-Cl	H	Me	59f	78
7	2g	2-Cl	H	Et	59g	64
8	2h	4-Cl	H	Me	59h	67
9	2o	3-Br	H	Me	59i	61
10	2p	4-I	H	Me	59j	68
11	2i	4-NO ₂	H	Me	59k	63
12	2r	H	Me	Me	60	54

[a] **8** (10 ммоль), **2** (10 ммоль), NaBr (5 ммоль), спирт (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), C-анод (5 см²), 2.5 F/мль, плотность тока 100 мА/см², 0 °С.

[б] Выход выделенного пирролина.

Бромид натрия является более эффективным медиатором, чем иодид натрия. Выходы бициклических пирролинов **59a,b** при использовании NaBr выше, чем с NaI (Эксперименты 7, 9).

В найденных оптимальных условиях (Таблица 42, Эксперимент 3) в бездиафрагменной ячейке была осуществлена мультикомпонентная стереоселективная электрокаталитическая трансформация малонитрила **8** и алкилиденмалонитрилов **2** в бициклические пирролины **59a-k, 60** [184] (Схема 56, Таблица 43; Методика 36, с. 271).

Данная электрохимическая реакция протекает стереоселективно. Во всех экспериментах был получен только один из двух возможных изомеров бициклических пирролинов **59a-k, 60**, что подтверждено данными ЯМР спектроскопии. Для структуры **59a** было проведено рентгеноструктурное исследование (Рис. 21). В **59a** фенильный заместитель и пирролиновый цикл находятся в *транс*-положении друг к другу относительно плоскости циклопропанового кольца. Принимая во внимание фактор наименьших стерических препятствий при образовании пирролинового цикла, следует полагать, что все полученные соединения **59, 60** имеют строение аналогичное **59a**.

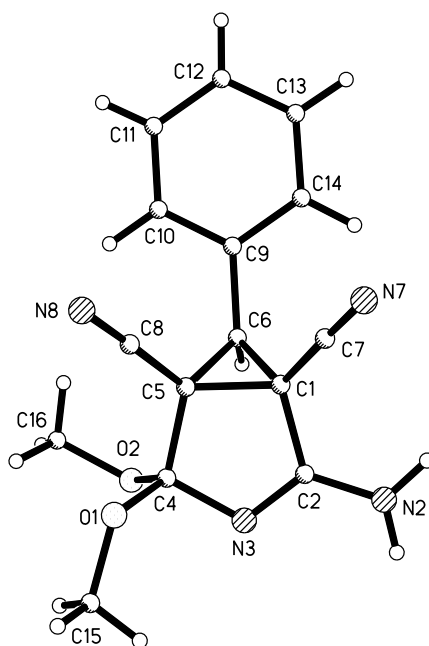


Рисунок 21. Строение $(1R^*,5S^*,6S^*)$ -2-Амино-4,4-диметокси-6-фенил-1,5-дициано-3-азабикло[3.1.0]гекс-2-ен **59a**.

На основании полученных данных (с учетом данных по механизму цепной электрокаталитической циклизации тетрацианоциклопропанов в пирролины [84; 185]) предложен механизм электрокаталитической трансформации малононитрила **8** и бензилиденмалононитрилов **2** в бициклические пирролины **59, 60**. (Схема 57). Механизм электрокаталитического образования тетрацианоциклопропана подробно рассмотрен в Разделе 2.1.2., Схема 12). Образование бициклических пирролинов **59, 60** является результатом цепного электрокаталитического процесса, который включает в себя инициируемое алкокси-анионами R^2O^- присоединение двух молекул спирта R^2OH к образуемому промежуточному тетрацианоциклопропану с регенерацией алкоколят-анионов.

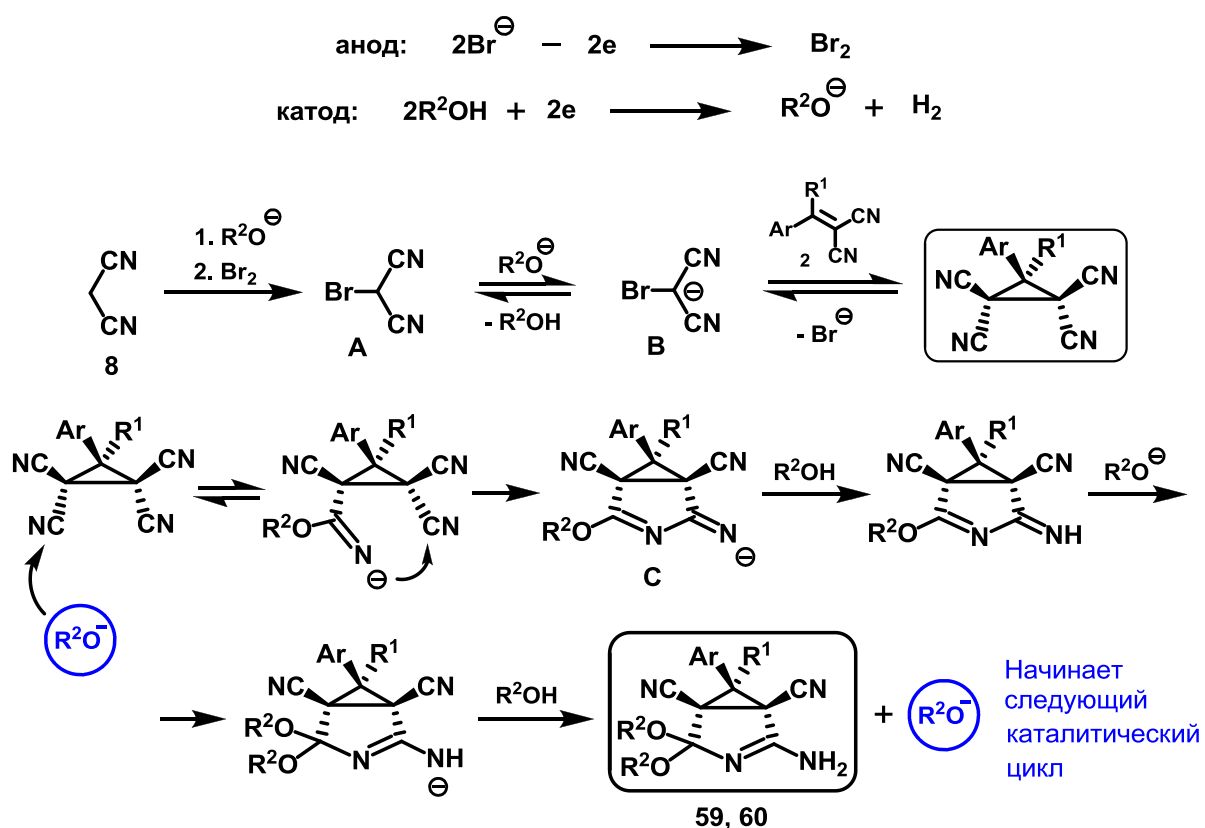


Схема 57

Стереоселективность процесса определяется тем фактом, что циклизация в пирролиновую систему с $(1R^*, 5S^*, 6S^*)$ конфигурацией происходит после атаки алкоколят-анионом одной из CN групп, находящихся в *транс*-

положении к более объемному арильному заместителю относительно плоскости циклопропанового кольца. В случае атаки *цис*- CN групп циклизация в пирролин не происходит, так как ароматический заместитель создаёт стерические затруднения для её реализации.

Бромид натрия является более эффективным медиатором, чем иодид натрия. Большая эффективность NaBr как медиатора при реализации данного электрокаталитического процесса обусловлена тем, что бромомалонитрил является более сильной C-H кислотой по сравнению с иодомалоновым эфиром. В связи с этим стадия снятия протона алкоголятом ионом в случае броммалонитрила **A** происходит быстрее, чем в случае иодмалонитрила.

Таким образом, в бездиафрагменной ячейке в присутствии медиатора осуществлен протекающий по принципу «домино» мультикомпонентный процесс, позволяющий при совместном электролизе малонитрила и алкилиденмалонитрилов стереоселективно получать в одну стадию ($1R^*,5S^*,6S^*$) бициклические пирролины, содержащие циклопропановый и пирролиновый фрагменты. Этот процесс методами классической органической химии может быть осуществлен только как трехстадийный: 1) галогенирование малонитрила [117]; 2) присоединение галогеномалонитрила к алкилиденмалонитрилу с последующей циклизацией [18]; 3) взаимодействие полученного на стадии 2 тетрацианоциклопропана с алкогольатами в спиртах [185].

Известно, что бициклические пирролины, структурные аналоги **59**, **60** легко гидролизуются в бициклические пирролидоны [186]. При гидролизе **60** получен бициклические пирролидон **61** с выходом 82% (Схема 58, Методика 37, с. 275) с конфигурацией ($1R^*,5S^*,6S^*$). Строение данного бицикла было подтверждено рентгеноструктурным анализом (Рис. 22). Ранее мы установили (Раздел 2.3.4.), что при циклизации имида гуареши **36g** образуется стерически затрудненный бициклические пирролидон **37g** с конфигурацией ($1R^*,5S^*,6R^*$).

Таким образом, осуществлен направленный стереоселективный электрокаталитический синтез $(1R^*,5S^*,6S^*)$ -**61** и $(1R^*,5S^*,6R^*)$ -**37g** 6-метил-2,4-диоксо-6-фенил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрилов (Схема 58).

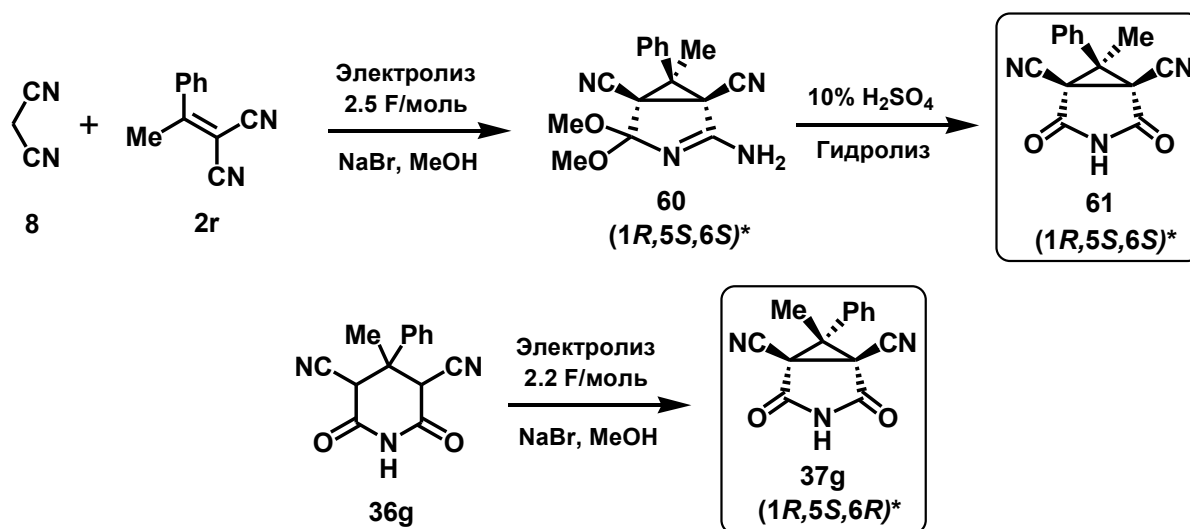


Схема 58

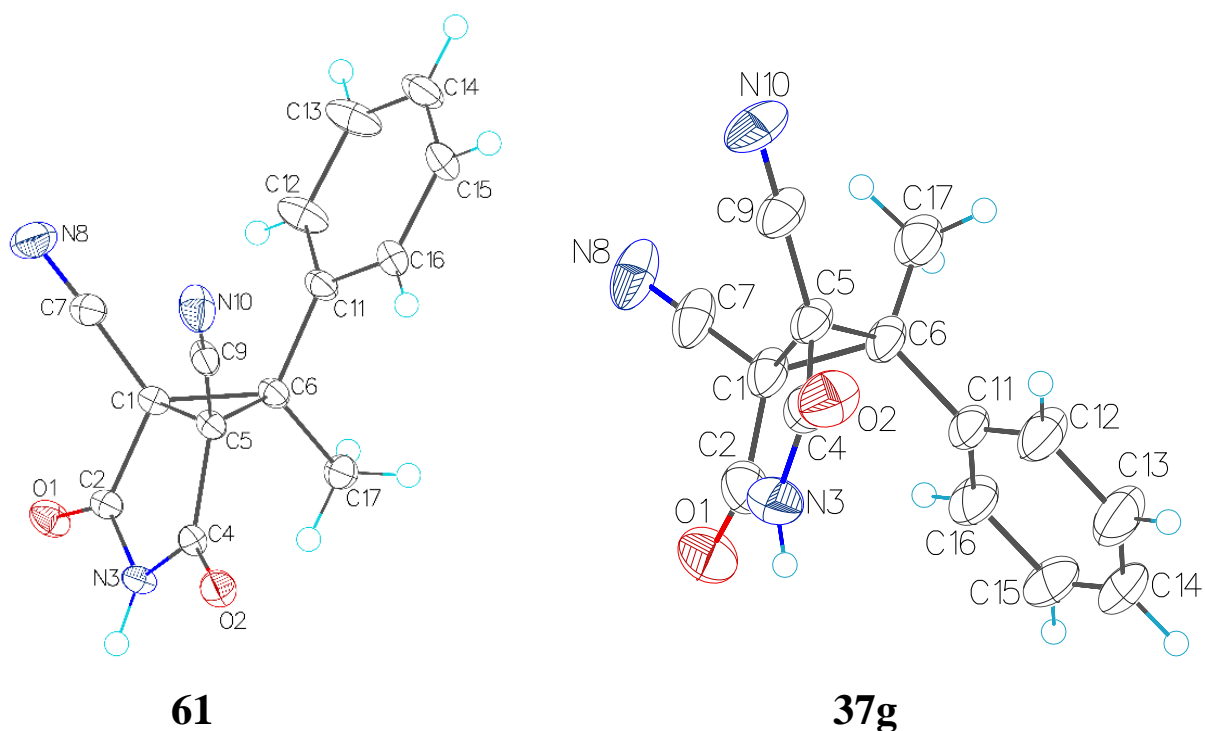


Рисунок 21. Строение $(1R^*,5S^*,6S^*)$ -**61** и $(1R^*,5S^*,6R^*)$ -**37g** 6-метил-2,4-диоксо-6-фенил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрилов.

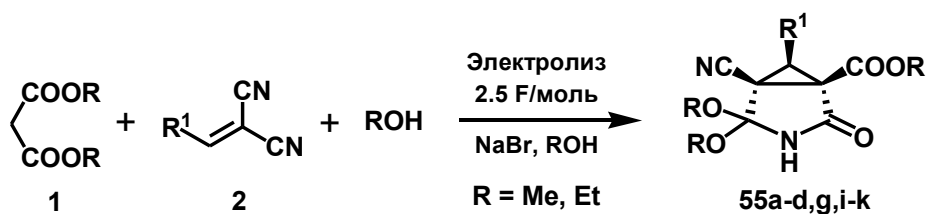
Разработанный электрокаталитический процесс получения пирролиновых систем **59, 60** является удобным и экономичным методом непосредственной стереоселективной трансформации малонитрила и бензилиденмалонитрилов в бициклические соединения, содержащие циклопропановый и пирролиновый фрагменты. В процессе 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 укрупненных установках.

Соединения типа **37, 59-61** являются перспективными в синтезе природных биологически активных соединений [113, 114] и современных лекарственных средств [187], а также непосредственно являются аналогами противоопухолевых агентов [116].

2.6.3. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малонового эфира и алкилиденмалонитрилов в бициклические пирролидоны [188]

В разделах 2.6.1. и 2.6.2. диссертационной работы представлены «one-pot» процессы, объединяющие 1) совместный электролиз малонитрила и алкилиденмалонитрилов и 2) цепную электрокаталитическую трансформацию образующихся промежуточных тетрацианоциклопропанов в пирролиновые системы, содержащие циклопропановый фрагмент.

В данном разделе мы представляем ещё один новый «one-pot» процесс, 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.). Процесс осуществлен в бездиафрагменном электролизере в среде метанола или этанола при пропускании 2.5 F/моль; в качестве медиаторов использовались галогениды натрия [188] (Схема 59, Таблица 44; Методика 38, с. 276).



a R = Me, R¹ = Ph; b R = Et, R¹ = Ph;
 c R = Me, R¹ = 4-MeC₆H₄; d R = Me, R¹ = 4-MeOC₆H₄;
 g R = Me, R¹ = 4-ClC₆H₄; i R = R¹ = Me; j R = Me, R¹ = Et;
 k R = Me, R¹ = *n*-Pr

Схема 59

Таблица 44. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малоновых эфиров **1** и алкилиденмалонитрилов **2** непосредственно в бициклические пирролидоны **55**.^[a]

№	Олефин	R	R ¹	Медиатор	Пирролидон, выход (%) ^[б]
1	2a	Me	Ph	NaBr	55a , 69
2	2a	Me	Ph	NaI	55a , 53
3	2a	Et	Ph	NaBr	55b , 62
4	2b	Me	4-MeC ₆ H ₄	NaBr	55c , 58
5	2d	Me	4-MeOC ₆ H ₄	NaBr	55d , 45
6	2h	Me	4-ClC ₆ H ₄	NaBr	55g , 67
7	2j	Me	Me	NaBr	55i , 69
8	2k	Me	Et	NaBr	55j , 73
9	2l	Me	<i>n</i> -Pr	NaBr	55k , 57

[a] **1** (10 ммоль), **2** (10 ммоль), медиатор (5 ммоль), спирт (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 **55**.

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.

Строение **55a** и **55j** установлено на основании данных рентгеноструктурного анализа (Раздел 2.5.2., Рис. 17, 18). Пирролидоны **55** имеют конфигурацию ($1R^*,5R^*,6R^*$).

Механизм данной каскадной трансформации подробно рассмотрен в Разделах 2.1.1. и 2.5.2.

Таким образом, в бездиафрагменном электролизере в присутствии медиатора осуществлен мультикомпонентный процесс, позволяющий при совместном электролизе малонового эфира и алкилиденмалонитрилов получать в одну экспериментальную стадию эфиры ($1R^*,5R^*,6R^*$)-6-замещенных-4,4-диалкокси-5-циано-2-оксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновых кислот с выходами 45-73% по веществу и 36-58% по току. Этот процесс методами классической органической химии может быть осуществлен только в три стадии: 1) галогенирование малонового эфира [189], 2) присоединение галогенмалонового эфира по двойной связи алкилиденмалонитрила с последующей циклизацией в присутствии основания [52], 3) взаимодействие полученного на стадии 2 циклопропана с алкокси анионами в спиртах [84].

Данная стереоселективная электрокаталитическая трансформация реализована впервые и не имеет аналогов в органической химии. В ней реализован подход к бициклическим системам, содержащим пирролидоновый и циклопропановый фрагменты.

2.6.4. Электрокаталитический синтез эфиров 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот из трех разных молекул [190, 191]

В разделах 2.4.1. и 2.4.3. данной работы представлены «one-pot» процессы, в результате которых реализованы электрокаталитические и химические трансформации C-H кислот и карбонильных соединений в фуоро[2,3-*d*]пиримидины и тетрацианоциклопропаны соответственно. В данных процессах использовали добавки ацетата натрия, катализирующего конденсацию Кневенагеля.

При изучении электрокаталитической трансформации малонового эфира **1a**, малононитрила **8** и ароматических альдегидов **42** в бездиафрагменном электролизёре в присутствии двойной медиаторной системы NaBr-NaOAc в метаноле были получены эфиры 3-замещенных-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **3** [190, 191] (Схема 60, Таблицы 45, 46; Методика 39, с. 277).

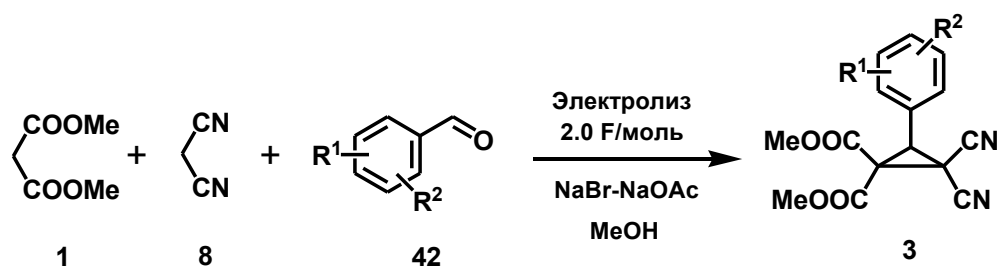


Схема 60

Для оценки синтетического потенциала предлагаемой методики и для оптимизации условий реакции первоначально была изучена электрокаталитическая реакция бензальдегида **42a**, малононитрила **8** и малонового эфира **1a** в диметилловый эфир 3-фенил-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты **3a** (Таблица 45).

Как следует из полученных данных, предлагаемый электрокаталитический процесс осуществляется в одну стадию при электролизе бензальдегида, малононитрила и малонового эфира в присутствии NaBr в качестве медиатора при пропускании 2.0 F/моль; при этом во всех случаях наблюдалась высокая конверсия бензальдегида и малононитрила. Оптимальная температура

процесса – 0 °С. Ее повышение до 10 °С (Эксперимент 2) приводит к снижению выхода циклопропана, вероятнее всего за счет протекания различных побочных олигомеризационных процессов, характерных для малононитрила и его производных в присутствии оснований [99]. Понижение температуры до -10 °С (Эксперимент 3) также приводит к уменьшению выхода, при этом в реакционной смеси методом ЯМР-спектроскопии обнаружен бензилиденмалонитрил **2a** (выход 17%, продукт конденсации бензальдегида и малонитрила).

При пропускании 2.5 F/моль (Эксперимент 4) наряду с образованием циклопропана **3a** в реакции методом ЯМР-спектроскопии зафиксировано образование 10% метилового эфира 6-фенил-4,4-диметокси-5-циано-2-оксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты **55a** (бициклический пирролидон). Использование избытка малонитрила (Эксперимент 5) позволяет избежать протекания данной побочной реакции за счёт снижения текущей концентрации метилат-анионов.

Таблица 45. Электрокаталитический мультикомпонентный синтез циклопропана **3a** совместным электролизом малонитрилового эфира **1a**, малонитрила **8** и бензальдегида **42a**. ^[a]

№	Медиатор	Количество электричества, F/моль	T, °C	8 , equiv.	Выход 3a , % ^[б]
1	NaBr	2.0	0	1.0	52 (40)
2	NaBr	2.0	10	1.0	35
3	NaBr	2.0	-10	1.0	18
4	NaBr	2.5	0	1.0	32
5	NaBr	2.5	0	1.2	55 (42)
6	NaBr-NaOAc	2.5	0	1.2	67 (54)
7	NaI-NaOAc	2.5	0	1.2	48

[a] **1a** (10 ммоль), **8** (10-15 молей), **42a** (10 ммоль), NaHal (5 ммоль), NaOAc (0 или 5 ммоль), MeOH (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), C-анод (5 см²), плотность тока 100мА/см².

[б] По данным спектроскопии ¹H ЯМР. В скобках приведены выходы выделенного циклопропана **3a**.

Выход выделенного циклопропана **3a** в процессе электрокаталитической трансформации бензальдегида, малононитрила и малонового эфира удалось повысить с 42% до 54% при использовании медиаторной системы NaBr-NaOAc (Эксперимент б). 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 (30 минут). Ранее NaOAc использовался как катализатор в конденсации Перкина [192].

В найденных оптимальных условиях был осуществлен электрокаталитический мультикомпонентный синтез диметилловых эфиров 3-замещенных-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **3** (Таблица 46; Методика 39, с. 277).

Таким образом, в ходе настоящего исследования разработан прямой мультикомпонентный метод получения эфиров 3-замещенных 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот. Совместный электролиз ароматических альдегидов, малононитрила и малонового эфира в метаноле в бездиафрагменной ячейке в присутствии двойной медиаторной системы NaBr-NaOAc приводит к образованию эфиров 3-замещенных 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **3** с выходом 40-60% по веществу и 32-48% по току.

Данный процесс методами классической органической химии может быть осуществлен как трёхстадийный синтез (Схема 61): 1) галогенирование малонового эфира [189], 2) получение замещённого бензилиденмалононитрила конденсацией Кневенагеля между малононитрилом и ароматическим альдегидом [112], 3) присоединение галогенмалонового эфира по двойной связи бензилиденмалононитрила с последующей циклизацией в присутствии основания [19].

Таблица 46. Электродокаталитическая трансформация альдегидов **42**, малонитрила **8** и малонового эфира **1** в эфиры 3-замещенных-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **3**. [a]

№	Альдегид	R ¹	R ²	Циклопропан	Выход 3 , % [б]
1	42a	H	H	3a	54
2	42b	4-Me	H	3c	52
3	42d	2-OMe	H	3e	45
4	42e	4-OMe	H	3f	47
5	42q	2-F	H	3h	46
6	42f	2-Cl	H	3i	48
7	42h	4-Cl	H	3j	58
8	42j	4-NO ₂	H	3k	39
9	42r	3-F	H	3o	48
10	42m	4-F	H	3p	63
11	42g	3-Cl	H	3q	52
12	42i	3-Br	H	3r	52
13	42s	4-Br	H	3s	46
14	42p	3-(1-Нафтил)		3t	54
15	42t	3-OMe	4-OMe	3u	56
16	42u	2-F	6-Cl	3v	52

[a] **1a** (10 ммоль), **8** (12 ммоль), **42** (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 100мА/см², 0 °С

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

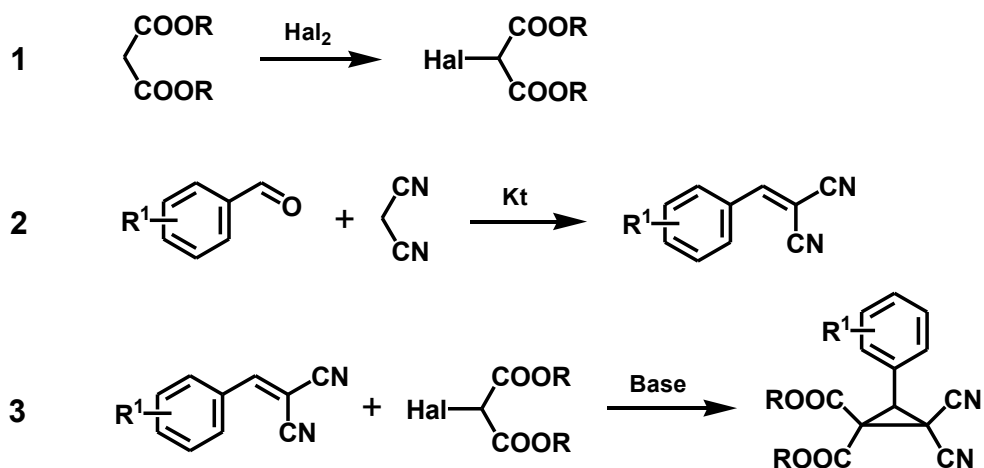


Схема 61

Разработанный электрокаталитический процесс является удобным и экономичным методом получения эфиров 3-замещенных 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот. При его реализации используются обычные и доступные реагенты, недорогое оборудование и электролизер без диафрагмы. Методики проведения электролиза и выделения продуктов просты и удобны для применения как в лабораторных условиях, так и на укрупненных установках.

Насколько нам известно, разработанный процесс является первым примером электрокаталитического мультикомпонентного построения циклопропанового кольца из трех различных молекул.

2.6.5. Электрокаталитический синтез спиро[пиримидин]циклопропанов из трех разных молекул [144]

В разделах 2.4.1 и 2.4.2 данной работы представлены каскадные трансформации ароматических альдегидов и двух эквивалентов гетероциклической С-Н кислоты, в результате которых в одну стадию получены циклические системы, содержащие циклопропановый или дигидрофурановый фрагмент. А в разделе 2.6.1 представлен электрокаталитический мультикомпонентный синтез циклопропанов из ароматического альдегида и двух различных С-Н кислот. В данном разделе представлены результаты исследования мультикомпонентной электрокаталитической «one-pot» трансформации ароматических альдегидов, малонитрила и барбитуровых кислот.

Нами установлено, что совместный электролиз малонитрила **8**, барбитуровых кислот **19a,b** и ароматических альдегидов **42** в бездиафрагменном электролизере приводит к образованию замещенных спиро[пиримидин]циклопропанов **20, 21** (Схема 62). Предложенную электрокаталитическую трансформацию проводили в условиях, оптимальных для получения циклопропанов **20, 21** из барбитуровых кислот и активированных олефинов (Раздел 2.1.3). Так, раствор ароматического альдегида **42** и малонитрила **8** в метаноле в присутствии медиаторной системы NaBr-NaOAc перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. 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.

Разработанный электрокаталитический процесс реализуется в мягких условиях с ароматическими альдегидами, имеющими как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в фенильном кольце и приводит к образованию замещенных 5,7-дiazаспиро[2.5]октан-4,6,8-трионов **20,21** с выходом 50-65% как по веществу, так и по току [144] (Схема 62, Таблица 47; Методика 40, с. 280).

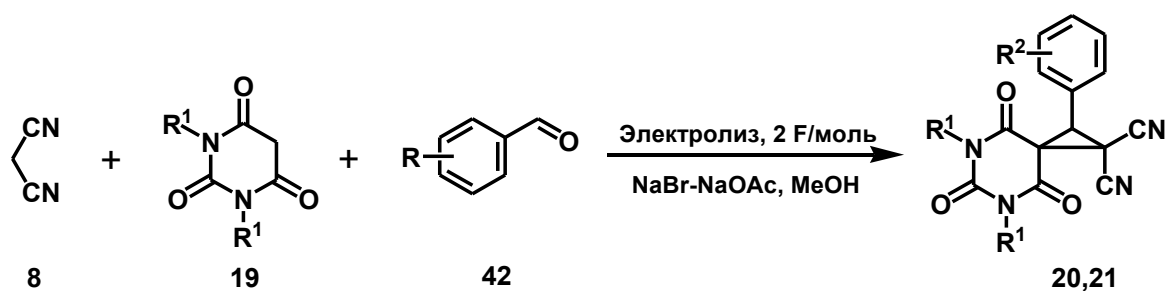


Схема 62

Таблица 47. Электrocatalитическая трансформация малононитрила **8**, барбитуровых кислот **19** и ароматических альдегидов **42** в спиро[пиримидин]циклопропаны **20,21**. ^[a]

№	Барбитуровая кислота	Альдегид	R ¹	R ²	Пиримидин-циклопропан, выход (%) ^[б]
1	19a	42a	Me	H	20a , 63
2	19a	42b	Me	4-Me	20b , 65
3	19a	42d	Me	2-OMe	20c , 51
4	19a	42f	Me	2-Cl	20d , 57
5	19a	42j	Me	4-NO ₂	20f , 50
6	19a	42c	Me	4- <i>t</i> -Bu	20g , 63
7	19a	42i	Me	3-Br	20i , 52
8	19b	42a	Et	H	21a , 57
9	19b	42h	Et	4-Cl	21b , 53

[a] **8** (5 ммоль), **19** (5 ммоль), **42** (5 ммоль), NaBr (3 ммоль), NaOAc (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 пиримидинциклопропана.

Механизм изученного процесса включает в себя химическое образование бензилиденмалононитрила из ароматического альдегида и малононитрила под действием слабоосновного NaOAc. Дальнейшие электрохимические

превращения, приводящие к замещенным 5,7-дiazоспиро[2.5]октанам **20, 21** подробно рассмотрены в разделе 2.1.3 (Схема 16, с. 81).

Таким образом, предложенная электрокаталитическая трансформация *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот, малонитрила и ароматических альдегидов представляет собой прямой и эффективный метод получения спироциклопропилбарбитуратов с выходами 50-65% как по веществу, так и по току.

5,7-Дiazоспиро[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 и MMP ингибиторами [130, 131].

Использование электрокаталитической стратегии в мультикомпонентном синтезе спироциклопропилбарбитуратов является перспективным, так как позволяет объединить «one-pot» методологию классической органической химии с преимуществами электрохимических процессов.

Разработанный процесс является первым примером мультикомпонентного «one-pot» синтеза спиро[пиримидин]циклопропанов.

2.6.6. Стереоселективный электрохимически контролируемый синтез бициклических пирролинов [193]

Результаты, полученные в разделе 2.6.2 (реализация электрокаталитической каскадной трансформации малонитрила и алкилиденмалонитрилов в бициклические пирролины **59,60**), а также в разделах 2.6.4 и 2.6.5 (электрокаталитический мультикомпонентный синтез циклопропанов из трех различных молекул в присутствии медиаторной системы NaBr-NaOAc) открыл реальную перспективу реализации ещё более сложного стереоселективного электрохимического «домино» процесса, а именно – проведение непосредственной трансформации малонитрила и ароматических альдегидов в соответствующие бициклические пирролины.

Процесс был осуществлен в бездиафрагменном электролизере в среде спирта – метанола или этанола; в качестве медиатора использовался NaBr или двойная медиаторная система NaBr-NaOAc [193] (Схема 63, Таблицы 48,49; Методика 41, с. 281).

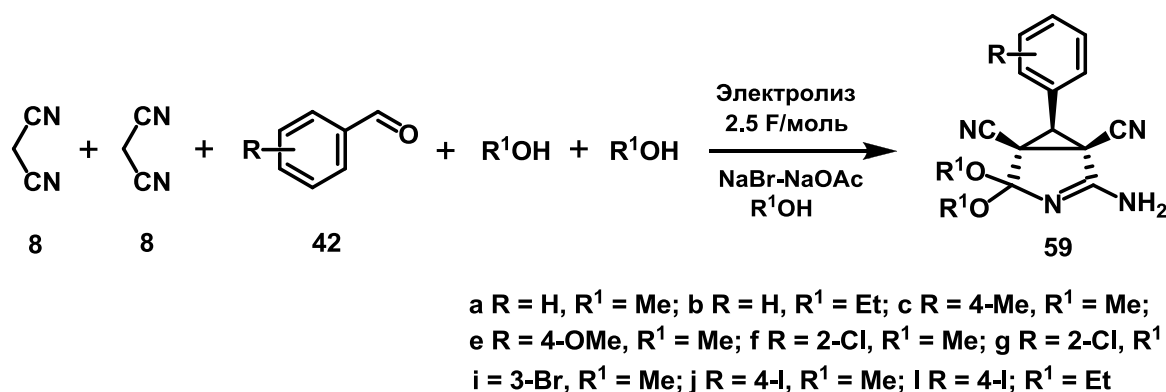


Схема 63

При проведении данной псевдопятикомпонентной реакции при 0 °С (оптимальная температура при получении пирролинов **59** из малонитрила и бензилиденмалонитрилов, Раздел 2.6.2) с использованием NaBr в качестве медиатора выход пирролина **59a** составил лишь 38% (Таблица 48, Эксперимент 1). Повышение температуры до 10 °С приводит к увеличению выхода **59a** до 51% (Эксперимент 2). Дальнейшее повышение температуры до 20 °С приводит к снижению выхода до 33% (Эксперимент 3). Избыток малонитрила замедляет превращение тетрацианоциклопропана **27a** в

пирролин **59a**, так как его присутствие в реакционной смеси снижает текущую концентрацию алкокоголят-анионов (Эксперимент 4).

Таблица 48. Совместный электролиз малонитрила **8** и бензальдегида **42a**.^[a]

№	Медиатор	Количество электричества, F/моль	T, °C	8 , equiv.	Продукт, выход (%) ^[б]
1	NaBr	2.5	0	2.0	59a , 38
2	NaBr	2.5	10	2.0	59a , 51
3	NaBr	2.5	20	2.0	59a , 33
4	NaBr	2.5	10	2.5	59a , 35 ^[в]
5	NaBr-NaOAc	2.5	10	2.0	59a , 67
6	NaBr-NaOAc	2.0	10	2.0	27a , 72 ^[г]
7	NaBr-NaOAc	2.0	10	2.5	27a , 80
8	NaI-NaOAc	2.5	10	2.0	59a , 57

[a] **8** (20-25 молей), **42a** (10 ммолей), NaBr (5 ммолей), NaOAc (5 ммолей), MeOH (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), плотность тока 100мА/см².

[б] Выход выделенного пирролина **59a**.

[в] В реакционной смеси методон ¹H ЯМР зафиксировано 14% 3-фенил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропана **27a**.

[г] В реакционной смеси методон ¹H ЯМР зафиксировано 5% пирролина **59a**.

Выход пирролина **59a** в процессе стереоселективной электрокаталитической трансформации малонитрила **8** и бензальдегида **42a** удалось повысить до 67% при использовании двойной медиаторной системы NaBr-NaOAc (Эксперимент 5). В использованной медиаторной системе NaOAc выступает как катализатор реакции Кневенагеля малонитрила и ароматического альдегида. Без пропуска электрического тока за время меньше половины времени электрохимического процесса (40 мин.) из малонитрила и ароматического альдегида в присутствии NaOAc количественно образуется соответствующий бензилиденмалонитрил. В

отсутствие NaOAc в аналогичных условиях реакция Кневенагеля малонитрила и ароматического альдегида не происходит.

Отметим, что при пропускании 2.0 F/моль электричества был выделен (фильтрованием осадка) исключительно 3-фенил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан **27a** с выходом 72% (Эксперимент б). При этом в фильтрате методом ¹H ЯМР спектроскопии было зафиксировано 5% пирролина **59a**. Увеличение количества малонитрила до 2.5 эквивалентов привело к образованию **27a** с выходом 80%.

В найденных оптимальных условиях был осуществлен стереоселективный электрокаталитический мультикомпонентный «домино» синтез бициклических пирролинов **59** непосредственно из малонитрила и ароматических альдегидов (Таблица 49; Методика 41, с. 281).

Таблица 49. Стереоселективная электрокаталитическая «домино» трансформация малонитрила **8** и ароматических альдегидов **42** в бициклические пирролины **59**.^[a]

№	Альдегид	R	R ¹	Бициклический пирролин	Выход, % ^[б]
1	42a	H	Me	59a	67
2	42a	H	Et	59b	64
3	42b	4-Me	Me	59c	61
4	42d	4-OMe	Me	59e	58
5	42f	2-Cl	Me	59f	63
6	42f	2-Cl	Et	59g	59
7	42i	3-Br	Me	59i	57
8	42v	4-I	Me	59j	62
9	42v	4-I	Et	59l	71

[a] **8** (20 молей), **42** (10 ммолей), NaBr (5 ммолей), NaOAc (5 ммолей), спирт (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 пирролина **59**.

Механизм изученного процесса включает в себя химическое образование бензилиденмалононитрила из ароматического альдегида и малононитрила под действием слабоосновного NaOAc. Дальнейшие электрохимические превращения, стереоселективно приводящие к образованию пирролинов **59** подробно изучены в разделах 2.1.2 (Схема 12, с. 72) и 2.6.2. (Схема 57, с. 168).

Стереоселективность процесса обеспечивается тем обстоятельством, что пирролиновое кольцо образуется из CN групп, находящихся в *транс*-положении по отношению к арильному заместителю. Образование только одного из двух возможных изомеров следует из данных ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии. Строение **59a** установлено ранее (Раздел 2.6.2, Рис. 21) на основании данных рентгеноструктурного анализа. Пирролины **59** имеют конфигурацию ($1R^*,5S^*,6S^*$).

Разработанный «домино» процесс является электрохимически контролируемым (Схема 64).

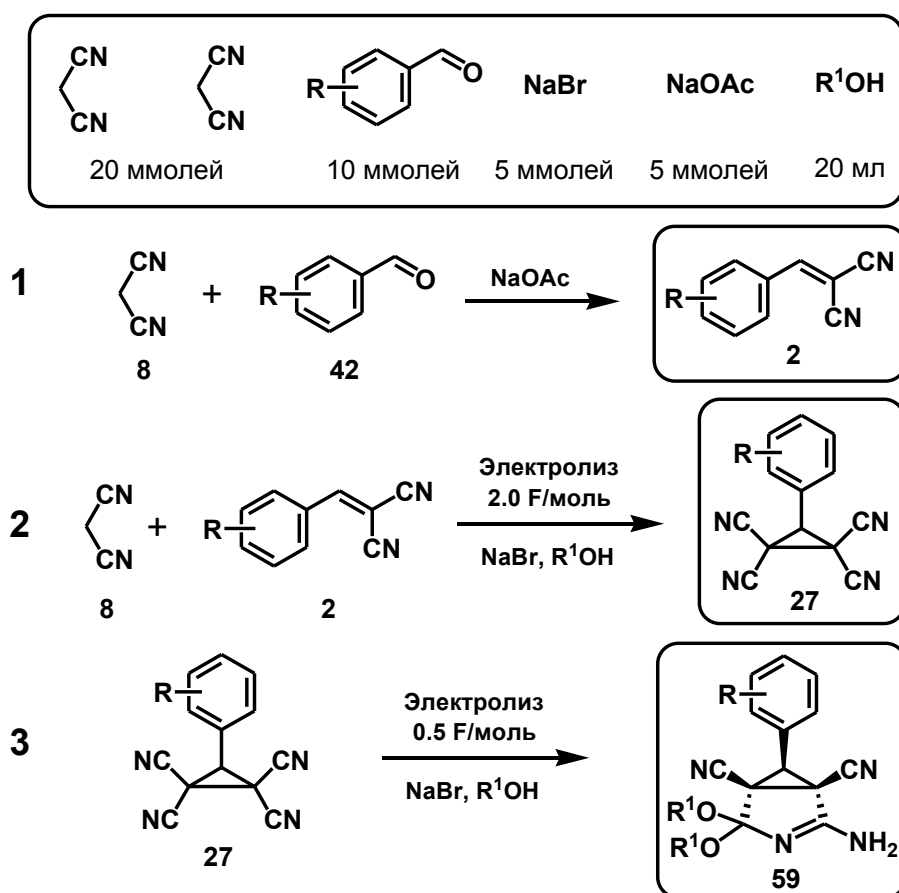


Схема 64

Так при перемешивании реакционной смеси в электролизере без пропуска электричества в осадок выпадает бензилиденмалонитрил **2** (Схема 64, процесс 1). Пропускание через смесь 2 F/моль электричества селективно приводит к образованию тетрацианоциклопропана **27**, который при необходимости выделяется в индивидуальном виде (процесс 2). Дальнейшее пропускание электричества (еще 0.5 F/моль) стереоселективно приводит к образованию бициклического пирролина **59** (процесс 3).

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

- 1) галогенирование малонитрила,
- 2) получение замещённых бензилиденмалонитрилов из малонитрила и ароматических альдегидов по реакции Кневенагеля,
- 3) присоединение по Михаэлю галогеномалонитрила под действием основания к бензилиденмалонитрилу с последующей циклизацией в циклопропан,
- 4) взаимодействие полученного на стадии 3 тетрацианоциклопропана с алкоголят ионами в спиртах.

Соединения типа **59** являются перспективными в синтезе природных биологически активных соединений [113, 114] и современных лекарственных средств [187], а также непосредственно являются аналогами противоопухолевых агентов [116].

2.6.7. Стереоселективный электрохимически контролируемый «домино» синтез бициклических пирролидонов [194]

В продолжение изучения электрокаталитического мультикомпонентного синтеза функционально замещенных циклопропанов мы осуществили четырехкомпонентную стереоселективную электрокаталитическую трансформацию малонового эфира, малононитрила и ароматических альдегидов в метаноле в бициклические пирролидоны **55** [194] (Схема 65, Таблицы 50, 51; Методика 42, с. 282).

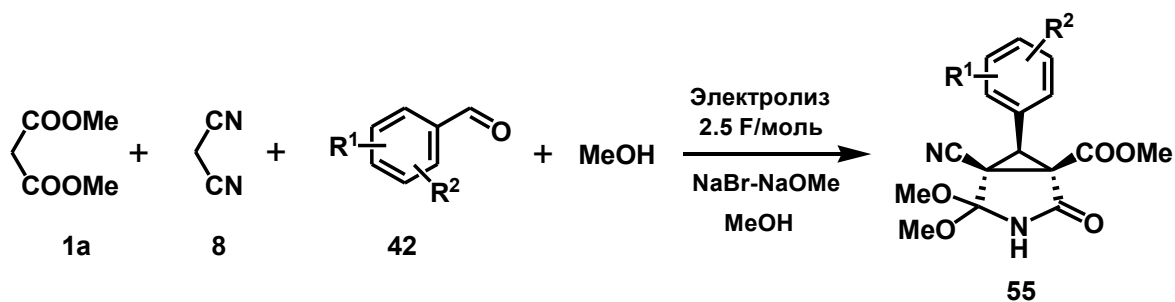


Схема 65

Двойная медиаторная система $NaBr-NaOAc$ является наиболее эффективной в мультикомпонентном синтезе бициклических пирролинов **59** непосредственно из ароматических альдегидов и малононитрила в спиртах (Раздел 2.6.6), а также в мультикомпонентном синтезе циклопропанов из трех различных молекул (Разделы 2.6.4 и 2.6.5).

В результате электролиза смеси малонового эфира **1a**, малононитрила **8** и бензальдегида **42a** в метаноле в присутствии $NaBr-NaOAc$ при $0\text{ }^{\circ}C$ и пропускании 2.5 F/моль методом $1H$ ЯМР спектроскопии в реакционной смеси было зафиксировано образование 44% бициклического пирролидона **55a** (Таблица 50, Эксперимент 1). Повышение температуры до $10\text{ }^{\circ}C$ (Эксперимент 2) приводит к снижению выхода **55a**, вероятнее всего за счет протекания различных побочных олигомеризационных процессов характерных для малононитрила и его производных в присутствии оснований [99]. Понижение температуры до $-10\text{ }^{\circ}C$ (Эксперимент 3) также приводит к уменьшению выхода, так как не достигается полная конверсия исходных соединений. Увеличение количества пропускаемого электричества

незначительно увеличивает выход **55a** и снижает выход по току (Эксперимент 4). Использование двойной медиаторной системы NaBr-NaOMe привело к заметному увеличению выхода бициклического пирролина как по веществу, так и по току (Эксперименты 5, 6). Отметим, что при пропускании 2.0 F/моль электричества при 0 °С и использовании медиаторной системы NaBr-NaOMe в реакционной массе методом ¹H ЯМР спектроскопии зафиксировано образование 7% пирролидона **55a** и 64% диметилового эфира 3-фенил-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты **3a**, который был выделен фильтрованием с выходом 42%.

Таблица 50. Совместный электролиз малонового эфира **1a**, малононитрила **8** и бензальдегида **42a** в метаноле в бициклический пирролидон **55a**. ^[a]

№	Медиатор	Количество электричества, F/моль	T, °C	Выход 55a (%) ^[б]	Выход по току (%)
1	NaBr-NaOAc ^[в]	2.5	0	44	35
2	NaBr-NaOAc ^[в]	2.5	10	37	30
3	NaBr-NaOAc ^[в]	2.5	-10	25	20
4	NaBr-NaOAc ^[в]	3.0	0	48 (32)	32
5	NaBr-NaOMe ^[г]	2.5	0	69 (44)	55
6	NaBr-NaOMe ^[г]	2.0	0	7 ^[д]	
7	NaBr-NaOMe ^[г]	2.5	10	71 (53)	57

[a] **1a** (10 ммоль), **8** (10 ммоль), **42a** (10 ммоль), NaBr (5 ммоль), NaOAc (0 или 3 ммоль), MeOH (20 мл), бездиафрагменная ячейка, Fe-катод (5 см²), C-анод (5 см²), плотность тока 100мА/см².

[б] По данным спектроскопии ¹H ЯМР. В скобках приведены выходы выделенного пирролидона **55a**.

[в] 3 ммоль NaOAc

[г] 1 ммоль NaOMe

[д] Фильтрованием осадка выделен диметиловый эфир 3-фенил-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты **3a** с выходом 42%.

В найденных оптимальных условиях в бездиафрагменном электролизере в метаноле был осуществлен стереоселективный электрокаталитический «домино» синтез метиловых эфиров (1*R**,5*R**,6*R**)-4,4-диметокси-Зарил-5-циано-2-оксо-3-азабицикло-[3.1.0]гексан-1-карбоновых кислот **55** непосредственно из ароматических альдегидов **42**, малонового эфира **1a** и малононитрила **8** [194] (Таблица 51; Методика 42, с. 188).

Таблица 51. Стереоселективная электрокаталитическая «домино» трансформация малонового эфира **1a**, малононитрила **8** и ароматических альдегидов **42** в бициклические пирролидоны **55**.^[a]

№	Альдегид	R	R ¹	Бициклический пирролидон	Выход, % [б]
1	42a	H	H	55a	53
2	42b	4-Me	H	55c	55
3	42e	4-OMe	H	55d	57
4	42q	2-F	H	55e	64
5	42h	4-Cl	H	55g	49
6	42r	3-F	H	55l	71
7	42m	4-F	H	55m	56
8	42i	3-Br	H	55n	50
9	42n	2-Cl	4-Cl	55o	52

[a] **1a** (10 молей), **8** (10 молей), **42** (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 бициклического пирролидона **55**.

Механизм изученного процесса включает в себя химическое образование бензилиденмалононитрила из ароматического альдегида и малононитрила под действием метилата натрия. Дальнейшие электрохимические превращения, стереоселективно приводящие к образованию пирролидонов **55** подробно изучены в разделах 2.1.1 (Схемы 5, 6 с. 61) и 2.5.2. (Схема 52, с. 151).

Стереоселективность процесса обеспечивается тем обстоятельством, что пирролидоновое кольцо образуется из CN и COOMe групп, находящихся в *транс*-положении по отношению к арильному заместителю циклопропанового кольца. Образование только одного из двух возможных изомеров следует из данных ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии. Строение **55a** установлено на основании данных рентгеноструктурного анализа (Рис. 17). Принимая во внимание фактор наименьших стерических препятствий при образовании пирролидонового кольца, следует полагать, что все полученные бициклические пирролидоны **55** имеют строение с *транс* расположением пирролидонового кольца и заместителя R^1 по отношению к плоскости циклопропанового кольца.

Разработанный «домино» процесс является электрохимически контролируемым (Схема 66).

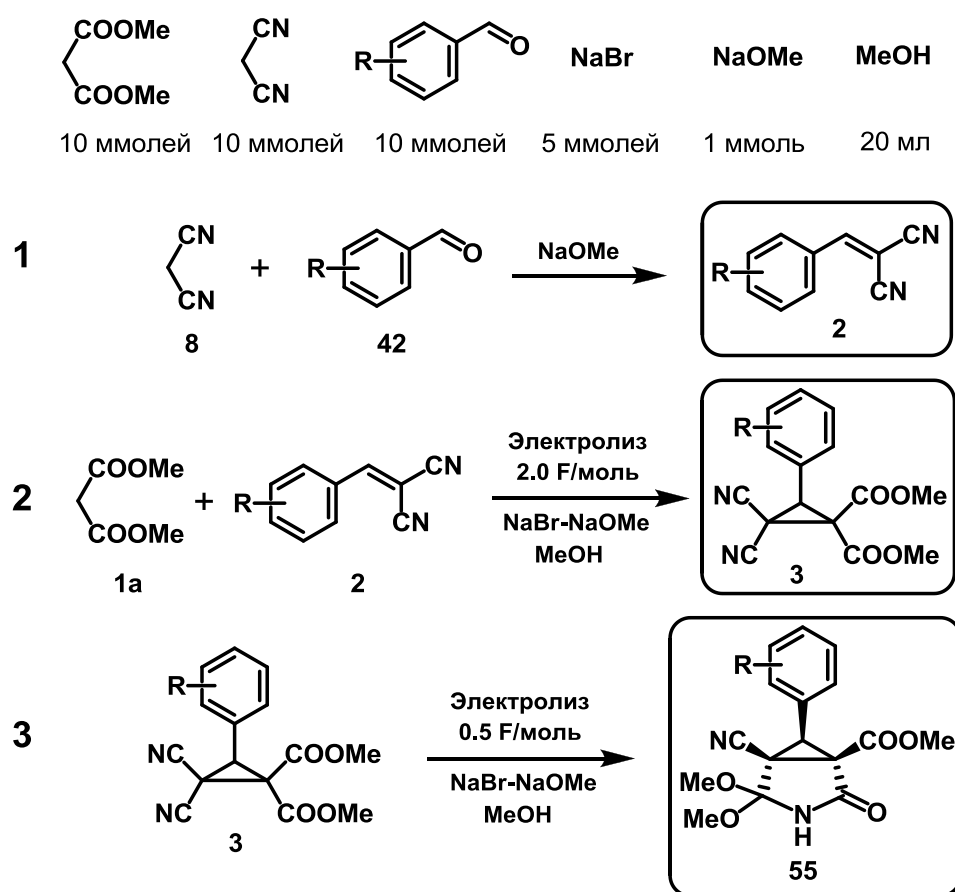


Схема 66

Так при перемешивании реакционной смеси в электролизере без пропуска электричества в осадок выпадает бензилиденмалонитрил **2** (Схема 64, процесс 1). Пропускание через смесь 2 F/моль электричества селективно приводит к образованию эфирам циклопропанкарбоновых кислот **3**, который при необходимости выделяется в индивидуальном виде (процесс 2). Дальнейшее пропускание электричества (еще 0.5 F/моль) стереоселективно приводит к образованию бициклического пирролидона **55** (процесс 3).

Разработанная электрокаталитическая «домино» трансформация методами классической органической химии может быть осуществлен только как четырехстадийный процесс: 1) галогенирование малонового эфира, 2) получение замещённых бензилиденмалонитрилов из малонитрила и ароматических альдегидов по реакции Кневенагеля, 3) присоединение по Михаэлю галогеномалонового эфира под действием основания к бензилиденмалонитрилу с последующей циклизацией в циклопропан, 4) взаимодействие полученного на стадии 3 циклопропана с алколят-ионами в спиртах.

В разделе 2.6 представлено новое направление как электроорганической химии, так и химии циклопропанов – электрокаталитический мультикомпонентный синтез функционально замещённых циклопропанов.

Разработаны эффективные методы направленного стереоселективного каскадного синтеза би- и трициклических систем, содержащих циклопропановый фрагмент.

Осуществлен первый электрокаталитический мультикомпонентный синтез циклопропанового кольца из трех различных молекул (альдегида и двух различных C-H кислот).

Разработан первый мультикомпонентный синтез потенциально фармакологически активных спиробициклических соединений, содержащих циклопропановый и пиримидиновый фрагменты.

Реализованы стереоселективные электрохимически контролируемые «домино» процессы с образованием бициклических пирролинов и пирролидонов – близких аналогов противоопухолевых агентов.

Глава 3. Экспериментальная часть.

Температуры плавления измеряли на приборе Gallenkamp фирмы Sanyo.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборах “Bruker WM-250” и “Bruker AM-300” с рабочими частотами 250 и 300 МГц соответственно в растворах дейтерохлороформа, дейтеродиметилсульфоксида, дейтероацетона или дейтероацетонитрила. Химические сдвиги в спектрах ЯМР приведены в миллионных долях (шкала δ) относительно тетраметилсилана. Константы спин-спинового взаимодействия J приводятся в герцах (Гц).

ИК-спектры регистрировали на спектрофотометрах “Specord” M-82 или Bruker FT-IR. Использовали прессовка с KBr. Максимумы частот поглощения приведены в см^{-1} (шкала ν_{max}).

Масс-спектры электронного удара (70 эВ) регистрировали на Finnigan MAT INCOS 50 спектрометре с прямым вводом образца.

Масс-спектрометрию с ионизацией электрораспылением (электроспрей) осуществляли на спектрометре Finnigan MAT LCQ. Измерения выполнены на положительных или отрицательных ионах. Диапазон сканирования масс - m/z 70-2000. Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в метаноле, скорость потока – 10 мкл/мин. Газ-распылитель – азот, температура интерфейса – 220 °С. В описании спектров приведены относительные интенсивности сигналов (шкала m/z) в процентах.

Спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI)

Элементный анализ выполнен в лаборатории микроанализа ИОХ РАН.

Рентгеноструктурный анализ осуществлен в Лаборатории рентгеноструктурных исследований ФГБУН Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук. Рентгенодифракционные исследования всех соединений проводили на CCD

дифрактометрах Bruker *APEX II* CCD и Bruker *SMART1000* CCD при 100 К и 120 К, соответственно (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены МНК в анизотропном полноматричном приближении по F^2_{hkl} . Положение атомов водорода, связанных с атомами углерода, уточнялось в модели наездника, атомы водорода, связанные с гетероатомами, уточнялись изотропно. Все расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS [195].

ГЖХ-анализ проводили на хроматографе “ЛХМ-80” с пламенно-ионизационным детектором, газ-носитель – азот, скорость – 30 мл/мин., колонка (стекло) 2500x3мм с 5% SE-Superphase на инертоне Super (0,16-0,20 мм).

Электрохимическая ячейка. Электрохимические реакции проводили в



бездиафрагменной ячейке, снабженной С-анодом (графитовый стержень) и Fe-катодом (стальная пластина, рабочая площадь электродов 5 см²), при перемешивании (магнитная мешалка) и внешнем охлаждении.

Химические реактивы.

Малононитрил,

малоновый и циануксусный эфиры, барбитуровые кислоты, 3-метилпиразол-5-оны, ароматические и алифатические альдегиды, алициклические и алифатические кетоны – препараты фирм “Sigma-Aldrich” и “Acros Organics”.

Хлорид, бромид, иодид, ацетат, сульфат, гидроксид и перхлорат натрия, ацетат аммония; уксусная, соляная и серная кислоты – реактивы марки “ч” или “чда”.

3.1. Каскадный электрокаталитический синтез функционально замещенных циклопропанов из C-H кислот и активированных олефинов

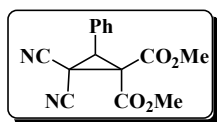
3.1.1. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малоновых эфиров и активированных олефинов в эфиры циклопропанкарбоновых кислот [89-91]

Активированные олефины **2**, **5**, **10** получали конденсацией C-H кислот с соответствующими альдегидами по реакции Кневенагеля (Методика 1 для ароматических альдегидов, методика [196] для алифатических альдегидов).

Методика 1. Конденсация C-H кислот и ароматических альдегидов. Получение активированных олефинов. Ароматический альдегид (0.1 моль), C-H кислоту (0.1 моль) и ацетат натрия (0.007 моль, 0.5 г) перемешивали в метаноле (100 мл) при комнатной температуре в течение трех часов. Выпавший осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали до объема 30 мл и охлаждали до -10 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, объединяли с осадком, сушили, выделяя чистый активированный олефин.

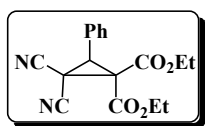
*Методика 2 [89]. Совместный электролиз малоновых эфиров **1a,b** и алкилиденмалонитрилов **2a-1** в эфиры 3-замещенных 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **3a-n**.* Раствор малонового эфира **1** (10 ммоль), алкилиденмалонитрила **2** (10 ммоль), медиатора (5 ммоль NaBr) в спирте (20 мл) подвергали электролизу при температуре, указанной в таблице 1, и постоянной плотности тока 100 мА/см², пропуская 1.9 F/моль. В конце электролиза раствор охлаждали до температуры -10 °С, выпавший циклопропан **3** отфильтровывали и промывали холодным спиртом. Дополнительное количество продукта выделяли по следующей процедуре. Реакционную смесь упаривали, экстрагировали хлороформом, промывали водой, высушивали над Na₂SO₄. Хлороформ отгоняли, полученный остаток перекристаллизовывали из смеси ацетон-гексан, выделяя циклопропан **3**.

Диметиловый эфир 3-фенил-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновой



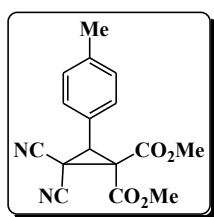
кислоты (3a) [89], выход 75%, т. пл. 126-128 °С. Найдено (%): С, 63.19; Н, 4.31; N, 9.67. $C_{15}H_{12}N_2O_4$. Вычислено (%): С, 63.38; Н, 4.25; N, 9.85. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 3.75 (с, 3H, CH_3O), 3.92 (с, 3H, CH_3O), 4.41 (с, 1H, CH), 7.35-7.50 (м, 5H, Ph). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 16.5, 40.2, 46.4, 54.0, 54.9, 109.5, 111.7, 127.1, 128.6 (2C), 129.2 (2C), 129.7, 161.4, 163.4. ИК: 2256, 1760, 1744.

Диэтиловый эфир 3-фенил-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновой



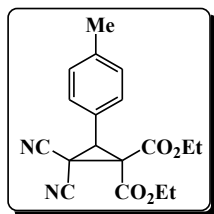
кислоты (3b) [89], выход 71%, т. пл. 73-74 °С. Найдено (%): С, 65.47; Н, 5.08; N, 9.07. $C_{17}H_{16}N_2O_4$. Вычислено (%): С, 65.38; Н, 5.16; N, 8.97. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 1.18 (т, 3H, CH_3 , $J = 7.3$), 1.37 (т, 3H, CH_3 , $J = 7.3$), 3.97 (с, 1H, CH), 4.23 (м, 2H, OCH_2), 4.42 (кв, 2H, OCH_2 , $J = 7.3$), 7.30-7.45 (м, 5H, Ph). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): 13.4, 13.8, 16.2, 39.9, 46.2, 63.4, 64.3, 109.6, 111.8, 127.2, 128.6 (2C), 128.9 (2C), 129.5, 160.9, 162.9. ИК: 2248, 1756, 1744.

Диметиловый эфир 3-(4-метилфенил)-2,2-дицианоциклопропан-1,1-ди-

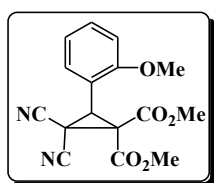


карбоновой кислоты (3c) [89], выход 79%, т. пл. 137-139 °С. Найдено (%): С, 64.31; Н, 4.65; N, 9.15. $C_{16}H_{14}N_2O_4$. Вычислено (%): С, 64.42; Н, 4.73; N, 9.39. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 2.39 (с 3H, CH_3), 3.79 (с, 3H, CH_3O), 3.96 (с, 1H, CH), 3.98 (с, 3H, CH_3O), 7.18-7.30 (м, 4H, Ar). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 16.4, 21.1, 40.1, 46.3, 53.9, 54.8, 109.6, 111.8, 123.9, 128.4 (2C), 129.7 (2C), 139.8, 161.2, 163.4. ИК: 2256, 1764, 1748.

Диэтиловый эфир 3-(4-метилфенил)-2,2-дицианоциклопропан-1,1-



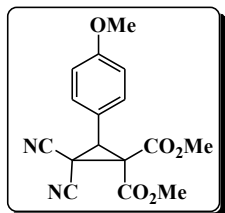
дикарбоновой кислоты (3d) [89], выход 88%, т. пл. 77-79 °С (лит. [19] т. пл. 77 °С). 1H ЯМР ($CDCl_3$): 1.23 (т, 3H, CH_3 , $J = 7.3$), 1.35 (т, 3H, CH_3 , $J = 7.3$), 2.37 (с, 3H, CH_3), 3.72 (с, 1H, CH), 4.25 (кв, 2H, CH_2O , $J = 7.3$), 4.38 (кв, 2H, CH_2O , $J = 7.3$), 7.20-7.32 (м, 4H, Ar).



Диметиловый эфир 3-(2-метоксифенил)-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (3e) [89], выход 86%, т. пл. 114-115 °С. Найдено (%): С, 60.96; Н, 4.45; N, 9.66. $C_{16}H_{14}N_2O_5$. Вычислено (%): С, 61.14; Н, 4.49; N, 8.91. 1H ЯМР

(CDCl₃): 3.81 (с, 3H, CH₃O), 3.85 (с, 1H, CH), 3.93 (с, 3H, CH₃O), 3.97 (с, 3H, CH₃O), 6.95 (м, 2H, Ar), 7.21 (д, 1H, Ar, *J* = 7.9), 7.39 (т, 1H, Ar, *J* = 8.0). ¹³C ЯМР (CDCl₃): 17.2, 37.0, 46.4, 53.9, 54.7, 55.7, 110.0, 111.6, 112.4, 115.8, 120.7, 128.6, 131.2, 158.2, 162.0, 163.7. ИК: 2256, 1762, 1748.

Диметиловый эфир 3-(4-метоксифенил)-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (3f) [89], выход 84%, т. пл. 108-109 °С.

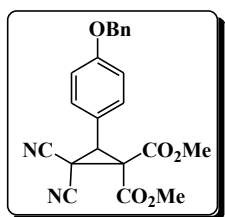


Найдено (%): C, 61.02; H, 4.55; N, 9.79. C₁₆H₁₄N₂O₅.

Вычислено (%): C, 61.14; H, 4.49; N, 8.91. ¹H ЯМР (CDCl₃): 3.78 (с, 3H, CH₃O), 3.79 (с, 3H, CH₃O), 3.93 (с, 1H, CH), 3.94

(с, 3H, CH₃O), 6.91 (д, 2H, Ar, *J* = 8.0), 7.27 (д, 2H, Ar, *J* = 8.0). ¹³C ЯМР (CDCl₃): 16.6, 40.1, 46.5, 53.8, 54.7, 55.2, 109.7, 111.8, 114.5, 118.8 (2C), 129.9 (2C), 160.5, 161.5, 163.4. ИК: 2252, 1756, 1744.

Диметиловый эфир 3-(4-бензилоксифенил)-2,2-дицианоциклопропан-1,1-

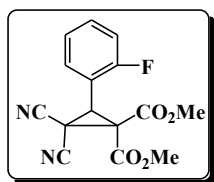


дикарбоновой кислоты (3g) [89], выход 79%, т. пл. 147-148 °С. Найдено (%): C, 67.72; H, 4.53; N, 7.05. C₂₂H₁₈N₂O₅.

Вычислено (%): C, 67.69; H, 4.65; N, 7.18. ¹H ЯМР (CDCl₃): 3.79 (с, 3H, CH₃O), 3.94 (с, 1H, CH), 3.99 (с, 3H, CH₃O), 5.08

(с, CH₂O), 7.01 (д, 2H, Ar, *J* = 7.9), 7.28 (д, 2H, Ar, *J* = 7.9), 7.45 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР (CDCl₃): 16.6, 40.0, 46.3, 54.0, 54.9, 70.0, 109.7, 111.8, 115.4, 118.9, 127.0, 127.5, 128.1 (2C), 128.6 (2C), 130.0 (2C), 136.2 (2C), 159.6, 161.5, 163.5. ИК: 2250, 1762, 1746.

Диметиловый эфир 3-(2-фторфенил)-2,2-дицианоциклопропан-1,1-

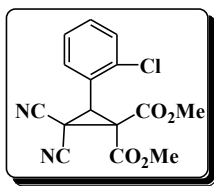


дикарбоновой кислоты (3h) [89], выход 78%, т. пл. >350 °С. Найдено (%): C, 59.45; H, 3.51, F, 6.13; N, 9.08. C₁₅H₁₁FN₂O₄.

Вычислено (%): C, 59.61; H, 3.67; F, 6.29; N, 9.27. ¹H ЯМР (CDCl₃): 3.83 (с, 3H, CH₃O), 3.96 (с, 1H, CH), 4.00 (с, 3H, CH₃O), 7.17 (м, 2H, Ar), 7.41 (м, 2H, Ar).

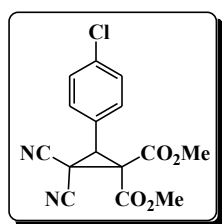
¹³C ЯМР (CDCl₃): 16.3 (д, C, ⁴*J*_{CF} = 0.9), 35.1 (д, CH, ³*J*_{CF} = 3.3), 45.5, 54.0, 54.8, 109.2, 111.5, 115.0 (д, ²*J*_{CF} = 14.7), 116.0 (д, ²*J*_{CF} = 21.9), 124.6 (д, ³*J*_{CF} = 4.0), 129.0 (д, ⁴*J*_{CF} = 2.1), 131.7 (д, ³*J*_{CF} = 9.0), 160.1 (д, CF, ¹*J*_{CF} = 240), 163.1, 163.8. ИК: 2256, 1760, 1744.

Диметиловый эфир 3-(2-хлорфенил)-2,2-дицианоциклопропан-1,1-



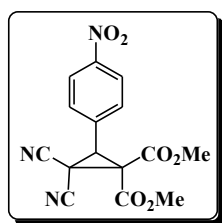
дикарбоновой кислоты (3i) [89], выход 72%, т. пл. 116-117 °С. Найдено (%): С, 56.37; Н, 3.45, Cl, 10.98; N, 8.57. $C_{15}H_{11}ClN_2O_4$. Вычислено (%): С, 56.53; Н, 3.48; Cl, 11,12; N, 8.79. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 3.81 (с, 3H, CH_3O), 3.96 (с, 1H, CH), 3.99 (с, 3H, CH_3O), 7.25-7.55 (м, 4H, Ar). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 17.1, 39.1, 46.2, 54.1, 54.8, 109.3, 111.6, 125.8, 127.2, 129.1, 130.2, 130.9, 135.6, 161.5, 163.2. ИК: 2256, 1760, 1744.

Диметиловый эфир 3-(4-хлорфенил)-2,2-дицианоциклопропан-1,1-



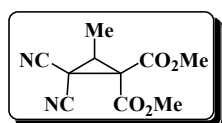
боновой кислоты (3j) [89], выход 75%, т. пл. 108-110 °С. Найдено (%): С, 56.29; Н, 3.58; Cl, 11.25; N, 8.63. $C_{15}H_{11}ClN_2O_4$. Вычислено (%): С, 56.53; Н, 3.48; Cl, 11,12; N, 8.79. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 3.79 (с, 3H, CH_3O), 3.92 (с, 1H, CH), 3.98 (с, 3H, CH_3O), 7.25-7.45 (м, 4H, Ar). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 16.5, 39.5, 46.3, 54.1, 55.0, 109.4, 111.5, 125.6, 129.5 (2C), 129.7 (2C), 139.8, 161.2, 163.3. ИК: 2252, 1756, 1744.

Диметиловый эфир 3-(4-нитрофенил)-2,2-дицианоциклопропан-1,1-



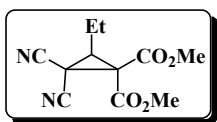
дикарбоновой кислоты (3k) [89], выход 58%, т. пл. 140-142 °С. Найдено (%): С, 54.57; Н, 3.28; N, 12.65. $C_{15}H_{11}N_3O_6$. Вычислено (%): С, 54.72; Н, 3.37; N, 12.76. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 3.85 (с, 3H, CH_3O), 4.02 (с, 3H, CH_3O), 4.05 (с, 1H, CH), 7.62 (д, 2H, $J = 7.6$), 8.31 (д, 2H, $J = 7.6$). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 16.4, 39.2, 46.2, 54.4, 55.2, 109.1, 111.2, 124.3, 130.1 (2C), 134.0 (2C), 134.1, 161.1, 163.1. ИК: 2260, 1764, 1748.

Диметиловый эфир 3-метил-2,2-дицианоциклопропан-1,1-



кислоты (3l) [89], выход 72%, т. пл. 88-89 °С. Найдено (%): С, 53.93; Н, 4.58, N, 12.43. $C_{10}H_{10}N_2O_4$. Вычислено (%): С, 54.05; Н, 4.54; N, 12.61. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 1.49 (д, 3H, CH_3 , $J = 7.3$), 2.79 (кв, 1H, CH, $J = 7.3$), 3.92 (с, 6H, CH_3O). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 10.8, 16.3, 32.8, 45.7, 54.0, 54.6, 110.0, 111.3, 161.6, 163.6. ИК: 2256, 1760, 1748.

Диметиловый эфир 2,2-дициано-3-этилциклопропан-1,1-дикарбоновой

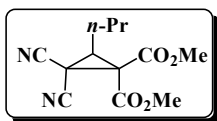


кислоты (3m) [89], выход 74%, т. пл. 43-45 °С. Найдено (%):

С, 55.75; Н, 4.98, N, 12.01. $C_{11}H_{12}N_2O_4$. Вычислено (%): С,

55.93; Н, 5.12; N, 11.86. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 1.21 (т, 3H, CH_3 , $J = 7.3$), 1.64 (м, 1H, CH), 1.76-1.90 (м, 1H, CH), 2.65 (т, 1H, CH, $J = 7.3$), 3.91 (с, 6H, CH_3O). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 11.9, 15.5, 19.9, 39.0, 45.7, 54.0, 54.6, 110.0, 111.4, 161.7, 163.6. ИК: 2256, 1756, 1748.

Диметиловый эфир 3-пропил-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоно-



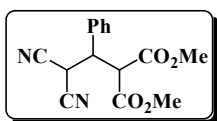
вой кислоты (3n) [89], выход 88%, т. пл. 62-64 °С. Найдено

(%): С, 57.43; Н, 5.58, N, 11.13. $C_{12}H_{14}N_2O_4$. Вычислено (%): С,

57.59; Н, 5.64; N, 11.19. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 1.03 (т, 3H, CH_3 , $J = 7.3$), 1.60-1.76 (м, 4H, CH_2), 2.68 (т, 1H, CH, $J = 7.3$), 3.91 (с, 6H, CH_3O). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 13.5, 15.7, 20.9, 27.9, 37.6, 45.5, 54.0, 54.6, 110.1, 111.4, 161.7, 163.6. ИК: 2252, 1764, 1740.

Методика 3 [89]. Присоединение малонового эфира **1a** к бензилиденмалононитрилу **2a**. Получение диметилового эфира 2-фенил-3,3-дицианопропан-1,1-дикарбоновой кислоты **4**. Раствор метилата натрия (1 ммоль натрия, 0.023 г, растворили в 5 мл метанола) приливали к раствору диметилового эфира малоновой кислоты **1a** (10 ммоль, 1.32 г) и бензилиденмалононитрила **2a** (10 ммоль, 1.54 г) в метаноле (15 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение часа. Выпавший осадок отфильтровывали. Добавочное количество эфира **4** из раствора получали упариванием и последующей кристаллизацией полученного остатка из метанола. Выход 63%.

Диметиловый эфир 2-фенил-3,3-дицианопропан-1,1-дикарбоновой



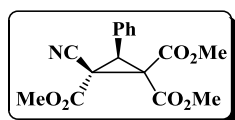
кислоты (4) [89], т. пл. 86-87 °С. Найдено (%): С, 62.78; Н,

4.79, N, 9.63. $C_{15}H_{14}N_2O_4$. Вычислено (%): С, 62.93; Н, 4.93; N,

9.79. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 3.50 (с, 3H, CH_3O), 3.86 (с, 3H, CH_3O), 3.95 (дд, 1H, CH, $J_1 = 11.8$, $J_2 = 7.0$), 4.14 (д, 1H, CH, $J = 11.8$), 4.90 (д, 1H, CH, $J = 7.0$), 7.42 (м, 5H, Ph). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 27.5, 44.6, 52.9, 53.1, 53.4, 111.3, 111.3, 128.3, 129.1 (2C), 129.5 (2C), 133.5, 166.2, 167.6. ИК: 2260, 1752, 1728.

Методика 4 [91]. *Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малоновых эфиров 1a,b и алкилиденциануксусных эфиров 5a-k в триметилловые эфиры 3-замещенных (2R,3R)*-2-циано-1,1,2-трикарбоновых кислот 6a-k.* Раствор малонового эфира **1** (10 ммоль), алкилиденциануксусного эфира **5** (10 ммоль) и NaBr (5 ммоль), в спирте (20 мл) подвергали электролизу при 0 °С, при постоянной плотности тока 100 мА/см², пропуская 3 F/моль. По окончании электролиза реакционную смесь охлаждали до -10°С. Выпавший циклопропан **6** отфильтровывали и промывали холодным спиртом. Дополнительное количество циклопропана выделяли по следующей процедуре. Реакционную смесь упаривали, экстрагировали хлороформом, промывали водой, сушили над сульфатом натрия. Хлороформ отгоняли, полученный остаток перекристаллизовывали из смеси ацетон-гексан или эфир-гексан. После упаривания реакционной смеси циклопропаны **6b,g** были выделены колоночной хроматографией (элюент хлороформ-гексан 1:1), циклопропаны **6j,k** были выделены вакуумной перегонкой.

Триметилловый эфир (2R*,3R*)-2-циано-3-фенилциклопропан-1,1,2-



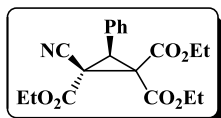
трикарбоновой кислоты (6a) [90; 91], выход 88%, т. пл. 140-142 °С. Найдено (%): С, 60.39; Н, 4.61; N, 4.25. C₁₆H₁₅NO₆.

Вычислено (%): С, 60.57; Н, 4.76; N, 4.41. ¹Н ЯМР (CD₃CN):

3.70 (с, 3Н, CH₃O), 3.79 (с, 3Н, CH₃O), 3.88 (с, 3Н, CH₃O), 3.96 (с, 1Н, CH), 7.32-7.44 (м, 5 Н, Ph). ¹³С ЯМР (CDCl₃): 30.6, 39.6, 47.7, 53.5, 53.7, 54.5, 112.4, 128.5, 128.7 (2С), 128.8 (2С), 129.3, 162.7, 164.3, 164.9. ИК: 2252, 1772, 1756.

Кристаллы **6a** C₁₆H₁₅NO₆, M=317.29, ромбические (при 293 К), пространственная группа P2₁2₁2₁, a = 9.715(5) Å, b = 10.693(5) Å, c = 15.013(8) Å, V = 1559.9(14) Å³, 1629 отражений получены на дифрактометре Siemens P3/PC (Mo-Kα-излучение, графитовый монохроматор, θ_{макс} = 25°), D_{выч.} = 1.351 г/см³ для Z = 4. Факторы недовольности: R₁ = 0.058, wR₂ = 0.2348. Расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS 5 [197]. Кристаллографические данные для соединения **6a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC-284947) www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html.

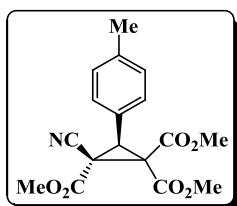
Триэтиловый эфир (2*R,3*R**)-2-циано-3-фенилциклопропан-1,1,2-трикарбоновой кислоты (6b)** [91], выход 85%, т. кип. 176-178 °С



(0.05 Торр). Найдено (%): С, 63.32; Н, 5.93; N, 3.81. $C_{19}H_{21}NO_6$. Вычислено (%): С, 63.50; Н, 5.89; N, 3.90. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 1.12

(т, CH_3 , $J = 7.3$), 1.29 (т, CH_3 , $J = 7.3$), 1.38 (т, CH_3 , $J = 7.3$), 3.93 (с, 1H, CH), 4.12 (кв, 2H, CH_2O , $J = 7.3$), 4.26-4.38 (м, 4H, CH_2O), 7.28-7.44 (м, 5H, Ph). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 13.4, 13.6, 13.8, 30.6, 39.0, 47.7, 62.7, 62.8, 64.0, 112.6, 128.5, 128.5, 128.6 (2C), 128.9 (2C), 129.6, 162.3, 163.7, 164.2. ИК: 2256, 1752, 1748.

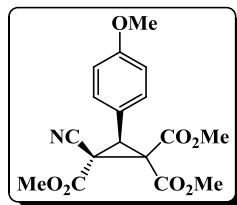
Триметилловый эфир (2*R,3*R**)-2-циано-3-(4-метилфенил)циклопропан-1,1,2-трикарбоновой кислоты (6c)** [91], выход 83%, т. пл. 72-74 °С.



Найдено (%): С, 61.44; Н, 4.98; N, 4.14. $C_{17}H_{17}NO_6$. Вычислено (%): С, 61.63; Н, 5.17; N, 4.23. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 2.34 (с, 3H, CH_3), 3.72 (с, 3H, CH_3O), 3.83 (с, 3H, CH_3O), 3.89

(с, 1H, CH), 3.91 (с, 1H, CH), 7.18 (д, 2H, $J = 8.2$), 7.25 (д, 2H, $J = 8.2$). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 21.0, 30.5, 39.4, 47.6, 53.4, 53.6, 54.4, 112.4, 127.0, 128.2 (2C), 129.4 (2C), 138.5, 162.6, 164.2, 164.8. ИК: 2252, 1756, 1748.

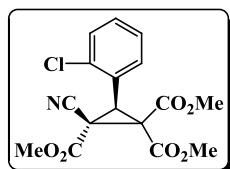
Триметилловый эфир (2*R,3*R**)-2-циано-3-(4-метокси-фенил)циклопропан-1,1,2-трикарбоновой кислоты (6d)** [91], выход 87%, т. пл. 110-112 °С.



Найдено (%): С, 58.61; Н, 4.84, N, 3.92. $C_{17}H_{17}NO_7$. Вычислено (%): С, 58.79; Н, 4.93; N, 4.03. 1H ЯМР

($CDCl_3$): 3.72 (с, 3H, CH_3O), 3.80 (с, 3H, CH_3O), 3.82 (с, 3H, CH_3O), 3.87 (с, 1H, CH), 3.91 (с, 3H, CH_3O), 6.88 (д, 2H, Ar, $J = 8.2$), 7.29 (д, 2H, Ar, $J = 8.2$). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 30.7, 39.3, 47.8, 53.5, 53.7, 54.5, 55.2, 112.5, 114.2, 124.2 (2C), 129.7 (2C), 159.7, 162.7, 164.3, 164.9. ИК: 2252, 1756, 1752.

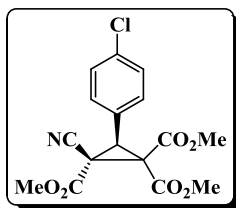
Триметилловый эфир (2*R,3*R**)-2-циано-3-(2-хлорфенил)-циклопропан-1,1,2-трикарбоновой кислоты (6e)** [91], выход 81%, т. пл. 97-99 °С.



Найдено (%): С, 54.43; Н, 3.95; Cl, 9.87; N, 3.84. $C_{16}H_{14}ClNO_6$. Вычислено (%): С, 54.64; Н, 4.01; Cl, 10.08; N,

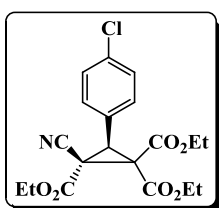
3.98. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 3.78 (с, 3H, CH_3O), 3.83 (с, 3H, CH_3O), 3.88 (с, 1H, CH), 3.94 (с, 3H, CH_3O), 7.37-7.47 (м, 4H, Ar). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 31.4, 38.6, 47.4, 53.7, 53.7, 54.7, 112.2, 127.0, 127.5, 128.5, 129.9, 130.1, 135.0, 162.9, 164.2, 164.8. ИК: 2256, 1760, 1748.

Триметиловый эфир (2*R,3*R**)-2-циано-3-(4-хлорфенил)-циклопропан-**



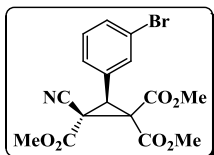
1,1,2-трикарбоновой кислоты (6f) [91], выход 87%, т. пл. 73-75 °С. Найдено (%): С, 54.71; Н, 4.09; Cl, 10.15; N, 3.75. C₁₆H₁₄ClNO₆. Вычислено (%): С, 54.64; Н, 4.01; Cl, 10.08; N, 3.98. ¹Н ЯМР (CDCl₃): 3.76 (с, 3Н, CH₃O), 3.84 (с, 3Н, CH₃O), 3.87 (с, 1Н, СН), 3.93 (с, 3Н, CH₃O), 7.27-7.37 (м, 4Н, Ar). ¹³С ЯМР (CDCl₃): 30.5, 38.6, 47.5, 53.5, 53.6, 54.6, 112.1, 127.7, 129.0 (2С), 129.8 (2С), 134.8, 162.4, 164.0, 164.5. ИК: 2256, 1756, 1744.

Триметиловый эфир (2*R,3*R**)-2-циано-3-(4-хлорфенил)-циклопропан-1,1,2-**



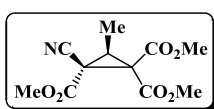
трикарбоновой кислоты (6g) [91], выход 87%, т. пл. 72-74 °С. Найдено (%): С, 57.74; Н, 5.15; Cl, 8.91; N, 3.43. C₁₉H₂₀ClNO₆. Вычислено (%): С, 57.95; Н, 5.12; Cl, 9.00; N, 3.56. ¹Н ЯМР (CDCl₃): 1.08 (т, CH₃, J = 7.3), 1.24 (т, CH₃, J = 7.3), 1.35 (т, CH₃, J = 7.3), 3.91 (с, 1Н, СН), 4.22-4.40 (м, 6Н, CH₂O), 7.27-7.37 (м, 4Н, Ar). ¹³С ЯМР (CDCl₃): 13.5, 13.5, 13.8, 33.1, 38.2, 46.7, 62.8, 62.9, 64.1, 112.4, 128.9, 129.4, 129.9 (2С), 133.8 (2С), 163.4, 166.1, 167.5. ИК: 2252, 1752, 1736.

Триметиловый эфир (2*R,3*R**)-2-циано-3-(3-бромфенил)-циклопропан-**



1,1,2-трикарбоновой кислоты (6h) [91], выход 98%, т. пл. 89-91 °С. Найдено (%): С, 48.35; Н, 3.47; Br, 19.93; N, 3.29. C₁₆H₁₄BrNO₆. Вычислено (%): С, 48.51; Н, 3.56; Br, 20.17; N, 3.54. ¹Н ЯМР (CDCl₃): 3.73 (с, 3Н, CH₃O), 3.80 (с, 3Н, CH₃O), 3.87 (с, 1Н, СН), 3.89 (с, 3Н, CH₃O), 7.22-7.32 (м, 2Н, Ar), 7.40-7.50 (м, 2Н, Ar). ¹³С ЯМР (CDCl₃): 30.4, 38.4, 47.3, 53.6, 53.7, 54.6, 111.9, 122.4, 128.1, 130.3, 131.5, 131.5, 131.7, 162.4, 163.8, 164.4. ИК: 2268, 1756, 1746.

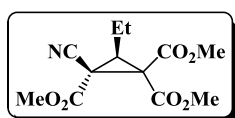
Триметиловый эфир (2*R,3*R**)-2-циано-3-метилциклопропан**



1,1,2-трикарбоновой кислоты (6i) [90; 91], выход 88%, т. пл. 87-89 °С. Найдено (%): С, 51.55; Н, 4.98; N, 5.38. C₁₁H₁₃NO₆. Вычислено (%): С, 51.77; Н, 5.13; N, 5.49. ¹Н ЯМР (CDCl₃): 1.45 (д, 3Н, CH₃, J = 7.1), 2.67 (кв, 1Н, СН, J = 7.1), 3.70 (с, 3Н, CH₃O), 3.79 (с, 6Н, CH₃O). ¹³С ЯМР (CDCl₃): 9.6, 31.0, 31.8, 47.0, 53.6, 53.8, 54.4, 112.6, 163.2, 164.4, 164.9. ИК: 2256, 1756, 1744.

Кристаллы **3i** C₁₁H₁₃NO₆, M = 255.22, моноклинные (при 293 K), пространственная группа P2₁/n, a = 8.972(3) Å, b = 15.159(7) Å, c = 9.732(4) Å, β = 106.89(3)°, V = 1266.5(9) Å³, 2483 отражений получены на дифрактометре CAD4 Enraf-Nonius (Mo-Kα-излучение, графитовый монохроматор, θ_{макс} = 25°), D_{выч.} = 1.339 г/см³ для Z = 4. Факторы недостоверности: R₁ = 0.039, wR₂ = 0.1278. Расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS 5 [197]. Кристаллографические данные для соединения **6i** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC-284948) www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html.

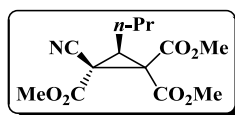
Триметиловый эфир (2R*,3R*)-2-циано-3-этилциклопропан-1,1,2-трикарбонной кислоты (6j) [91], выход 79%, т. кип. 131-143 °C (0.10 торр). Найдено (%): C, 53.35; H, 5.48; N, 5.31. C₁₂H₁₅NO₆.



Вычислено (%): C, 53.53; H, 5.62; N, 5.20. ¹H ЯМР (CDCl₃):

1.03 (т, 3H, CH₃, J = 7.3), 1.76 (м, 2H, CH₂), 2.61 (т, 1H, CH, J = 7.3), 3.72 (с, 3H, CH₃O), 3.81 (с, 6H, CH₃O). ¹³C ЯМР (CDCl₃): 12.2, 18.0, 30.4, 38.2, 46.8, 53.5, 53.7, 54.3, 112.5, 163.3, 164.4, 164.8. ИК: 2252, 1755, 1748.

Триметиловый эфир (2R*,3R*)-2-циано-3-пропилциклопропан-1,1,2-трикарбонной кислоты (6k) [91], выход 77%, т. кип. 140-142 °C (0.08 Торр). Найдено (%): C, 54.93; H, 6.11; N, 4.71.



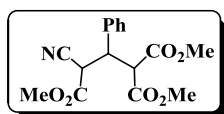
C₁₃H₁₇NO₆. Вычислено (%): C, 55.12; H, 6.05; N, 4.94.

¹H ЯМР (CDCl₃): 0.98 (т, 3H, CH₃, J = 7.3), 1.52 (м, 2H, CH₂), 1.78 (м, 2H, CH₂), 2.62 (т, 1H, CH, J = 7.4), 3.73 (с, 3H, CH₃O), 3.82 (с, 6H, CH₃O). ¹³C ЯМР (CDCl₃): 13.3, 21.2, 26.2, 30.4, 36.7, 46.6, 53.4, 53.5, 54.2, 112.6, 163.3, 164.4, 164.9. ИК: 2252, 1748, 1742.

Методика 5 [91]. Присоединение диметилмалонового эфира к бензилиден-метилциануксусному эфиру. Получение триметилового эфира 2-фенил-3-цианопропан-1,1,3-трикарбонной кислоты **7**. Раствор метилата натрия (1 ммоль натрия, 23 мг, растворяли в 5 мл метанола) приливали к раствору диметилового эфира малоновой кислоты **1a** (10 ммоль, 1.32 г) и метилового эфира бензилиденциануксусной кислоты **5a** (10 ммоль, 1.97 г) в метаноле (15 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали 30 мин при

комнатной температуре. Образовавшийся осадок затем отфильтровали. Метанол упаривали, остаток экстрагировали хлороформом и высушивали над сульфатом натрия. После упаривания хлороформа сухой остаток объединяли с отфильтрованным осадком и перекристаллизовывали из метанола. Триметилловый эфир 2-фенил-3-цианопропан-1,1,3-трикарбоновой кислоты **7** был выделен как смесь двух диастереомеров (по данным ЯМР ^1H соотношение 10:1), выход 85%.

Триметилловый эфир 2-фенил-3-цианопропан-1,1,3-трикарбоновой



кислоты (7), т. пл. 87-89 °С. Найдено (%):С, 60.25; Н, 5.26; N, 4.28. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_6$. Вычислено (%):С, 60.18; Н, 5.37; N, 4.39.

Основной диастереомер: ^1H ЯМР (CDCl_3): 3.52 (с, 3H, OCH_3), 3.77 (с, 3H, CH_3O), 3.82 (с, 3H, CH_3O), 4.16 (дд, 1H, CH, $J_1 = 5.4$, $J_2 = 11.2$), 4.25 (д, 1H, CH, $J = 5.4$), 4.38 (д, 1H, CH, $J = 11.2$), 7.30-7.50 (м, 5H, Ph). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): 41.9, 44.8, 52.7, 53.1, 53.5, 54.2, 115.1, 128.0 (2C), 128.8, 128.9 (2C), 136.2, 165.2, 167.1, 168.0. Минорный диастереомер ^1H ЯМР (CDCl_3): 3.47 (с, 3H, CH_3O), 3.63 (с, 3H, CH_3O), 3.86 (с, 3H, CH_3O), 4.14 (дд, 1H, CH, $J_1 = 5.5$, $J_2 = 11.2$), 4.18 (д, 1H, CH, $J = 11.2$), 4.54 (д, 1H, CH, $J = 5.5$), 7.30-7.40 (м, 5H, Ph). ^{13}C NMR (CDCl_3): 41.9, 44.0, 53.1, 53.3, 53.3, 53.8, 114.9, 128.5 (2C), 128.7, 128.7 (2C), 134.7, 164.9, 166.9, 168.0. ИК: 2260, 1732.

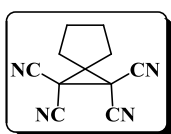
Методика 6 [158]. Совместный электролиз C-H кислот и алкилиденмалоновых эфиров. Раствор малонитрила **8** или циануксусного эфира **9** (10 ммоль), алкилиденмалонового эфира **10** (10 ммоль) и медиатора (5 ммоль NaBr или NaI, Таблица 3, с. 64) в метаноле (20 мл) подвергали электролизу при температуре, указанной в таблице 3, при постоянной плотности тока 100 mA/cm^2 , пропуская 1.9 или 3 F/моль (таблица 3). Выпавший циклопропан отфильтровывали и промывали холодным спиртом. Реакционную смесь упаривали, экстрагировали хлороформом, промывали водой и сушили над сульфатом натрия. Хлороформ отгоняли. Смесь анализировали с помощью ГЖХ анализа и ЯМР спектроскопии.

Аналитические характеристики циклопропанов **3a**, **3m**, **6a** и **6j**, полученных по данной методике, аналогичны приведенным выше (полученных по Методике 4).

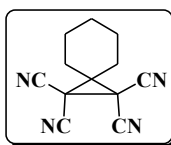
3.1.2. Электрокаталитическая трансформация малонитрила и циклоалкилиденмалонитрилов в спироби- и спиротрициклические соединения, содержащие 1,1,2,2-тетрацианоциклопропановый фрагмент [98]

Циклоалкилиденмалонитрилы **13-15** получены конденсацией Кневенагеля из соответствующих циклических кетонов и малонитрила по известной методике [112].

Методика 7 [98]. Совместный электролиз малонитрила **8** и циклоалкилиденмалонитрилов **13-15** в спироциклические соединения **16-18**, содержащие 1,1,2,2-тетрацианоциклопропановый фрагмент. Раствор малонитрила **8** (10-20 ммоль, таблица 4, с. 70 и таблица 5, с. 71), циклоалкилиденмалонитрила **13-15** (10 ммоль) и медиатора (5 ммоль, 0.5 г) в спирте (20 мл) подвергали электролизу при температуре, указанной в таблицах 4 и 5, при постоянной плотности тока 100 мА/см², пропуская 2-4 F/моль (таблицы 4, 5). Выпавший циклопропан **16-18** отфильтровывали и промывали холодным этанолом. Реакционную смесь упаривали, экстрагировали хлороформом и сушили над сульфатом натрия. Хлороформ отгоняли, полученный остаток перекристаллизовывали из смеси ацетон-гексан, выделяя таким образом из реакционной смеси дополнительное количество тетрацианоциклопропана **16-18**.

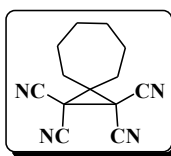


1,1,2,2-Тетрацианоспиро[2.4]гептан (16a) [98], выход 65%, т. пл. 250-251 °С, (лит. [84] т. пл. 250-251 °С). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 1.84-2.00 (м, 4H), 2.02-2.14 (м, 4H). ИК: 2260 (CN).



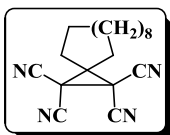
1,1,2,2-Тетрацианоспиро[2.5]октан (16b) [98], выход 82%, т. пл. 178-180 °С, (лит. [18] т. пл. 177-179 °С). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 1.44-1.58 (м, 2H), 1.60-1.74 (м, 4H), 1.82-2.00 (м, 4H). ИК:

2260 (CN).



1,1,2,2-Тетрацианоспиро[2.6]нонан (16c) [98], выход 87%, т. пл. 169-170 °С, (лит. [18] т. пл. 170-171 °С). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 1.54-1.66 (м, 4H), 1.74-1.88 (м, 4H), 1.96-2.08 (м, 4H).

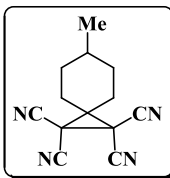
ИК: 2260 (CN).



1,1,2,2-Тетрацианоспиро[2.10]тетрадекан (16d) [98], выход 69%, т. пл. 200-202 °С, (лит. [18] т. пл. 197-200 °С). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 1.30-1.48 (м, 14H), 1.58-1.72 (м, 4H), 1.80-2.04 (м, 4H).

ИК: 2260 (CN).

1,1,2,2-Тетрациано-6-метилспиро[2.5]октан (17a) [98], выход 63%, т. пл.



166-167 °С. Найдено (%): С, 69.81; Н, 5.63; N, 24.75. C₁₃H₁₂N₄.

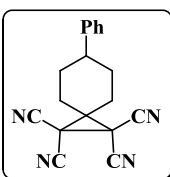
Вычислено (%): С, 69.62; Н, 5.39; N, 24.98. ¹Н ЯМР (DMSO-d₆):

0.98 (д, 3H, CH₃, *J* = 7.4), 1.18-1.30 (м, 2H), 1.50-1.70 (м, 3H),

1.80-1.94 (м, 2H), 2.16-2.30 (м, 2H). ¹³С ЯМР (DMSO-d₆): 20.7, 25.6, 27.8 (2С),

28.7 (2С), 29.9, 30.8, 45.5, 109.5 (2С), 109.6 (2С). ИК: 2264 (CN).

1,1,2,2-Тетрациано-6-фенилспиро[2.5]октан (17b) [98], выход 61%, т. пл.



171-173 °С. Найдено (%): С, 75.72; Н, 5.03; N, 19.41. C₁₈H₁₄N₄.

Вычислено (%): С, 75.51; Н, 4.93; N, 19.57. ¹Н ЯМР (CDCl₃):

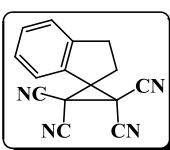
1.76-1.90 (м, 2H), 2.08-2.20 (м, 2H), 2.32-2.50 (м, 4H), 2.78-2.92

(м, 1H), 7.28-7.44 (5H, Ph). ¹³С ЯМР (DMSO-d₆): 24.2, 25.9,

27.3(2С), 28.1, 29.5, 32.1, 45.7, 109.7 (2С), 109.9 (2С), 128.0 (2С), 128.8, 128.9

(2С), 136.2. ИК: 2264 (CN).

1,1,2,2-Тетрациано-4,5-бензоспиро[2.4]гептан (18a) [98], выход 57%, т. пл.



198-200 °С. Найдено (%): С, 73.94; Н, 3.43; N, 22.83. C₁₅H₈N₄.

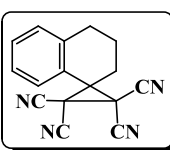
Вычислено (%): С, 73.76; Н, 3.30; N, 22.94. ¹Н ЯМР (DMSO-d₆):

2.65 (т, 2H, *J* = 7.6), 3.20 (т, 2H, *J* = 7.7), 7.35-7.60 (м, 4H, Ar). ¹³С

ЯМР (DMSO-d₆): 27.5, 29.1, 31.9 (2С), 52.1, 109.4 (2С), 110.0 (2С), 122.8,

125.4, 125.6, 130.7, 131.6, 148.2. ИК: 2228 (CN).

1,1,2,2-Тетрациано-4,5-бензоспиро[2.5]октан (18b) [98], выход 51%, т. пл.



173-175 °С, (лит. [18] т. пл. 167-170 °С). ¹Н ЯМР (CDCl₃): 2.08-

2.20 (м, 2H), 2.34-2.47 (м, 2H), 2.97-3.08 (м, 2H), 7.20-7.60 (м,

3H, Ar), 7.80-7.88 (м, 1H, Ar). ¹³С ЯМР (DMSO-d₆): 18.7, 27.6

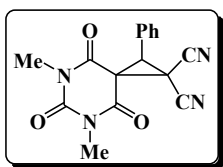
(2С), 28.5, 30.2, 45.5, 109.9 (2С), 110.0 (2С), 124.8, 125.9, 126.9, 129.5, 129.9,

141.1. ИК: 2252 (CN), 2216 (CN).

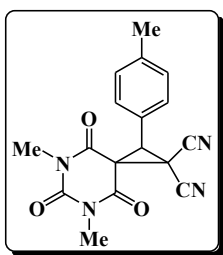
3.1.3. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация барбитуровых кислот и активированных олефинов в спиро[пиримидин]циклопропаны [118]

Методика 8 [118]. Совместный электролиз барбитуровых кислот **19** и активированных олефинов **2** или **5**. Раствор барбитуровой кислоты **19** (5 ммоль), бензилиденмалонитрила **2** или бензилиденцианацетата **5** (5 ммоль) и бромида натрия (3 ммоль, 0.31 г) в 20 мл спирта подвергали электролизу в бездиафрагменном электролизере при 10 °С и постоянной плотности тока 100 мА/см², пропуская 2 F/моль. По окончании электролиза реакционную массу концентрировали до 4 мл для полной кристаллизации спироциклопропилбарбитурата **20-23**. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ледяным спиртом (2 × 2 мл) и высушивали. Spiroциклопропилбарбитураты **20-22**, выделенные фильтрованием, не требуют дополнительной очистки. Spiroциклопропилбарбитураты **23a-g** очищали перекристаллизацией из этилацетата.

5,7-Диметил-4,6,8-триоксо-2-фенил-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбонитрил (20a) [118; 143], выход 93%, т. пл. 259-260 °С. Найдено (%): С, 62.21; Н, 4.05; N, 18.03. C₁₆H₁₂N₄O₃. Вычислено (%): С, 62.33; Н, 3.92; N, 18.17. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): 3.12 (с, 3H, CH₃), 3.27 (с, 3H, CH₃), 4.36 (с, 1H, CH), 7.32-7.40 (м, 3H, Ar), 7.44-7.50 (м, 2H, Ar). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 23.5, 28.6, 29.0, 41.3, 43.9, 112.4, 128.1, 128.2 (2C), 128.6 (2C), 129.2, 150.9, 160.5, 162.9. MS (70 эВ): *m/z* 308 (23) [M⁺], 281 (16), 251 (45), 194 (88), 166 (100), 139 (66). ИК: 2252, 1704, 1456, 1444, 1424, 1392, 1300, 752.

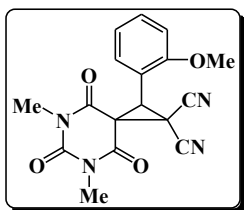


5,7-Диметил-2-(4-метилфенил)-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбонитрил (20b) [118], выход 77%, т. пл. 203-204 °С. Найдено (%): С, 63.28; Н, 4.43; N, 17.23. C₁₇H₁₄N₄O₃. Вычислено (%): С, 63.35; Н, 4.38; N, 17.38. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): 2.30 (с, 3H, CH₃), 3.12 (с, 3H, CH₃), 3.26 (с, 3H, CH₃), 4.29 (с, 1H, CH), 7.17 (д, *J* = 7.9, 2H, Ar), 7.33 (д, *J* = 7.9, 2H, Ar). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 20.7, 23.4, 28.5, 29.0, 41.3, 43.9, 110.8, 112.4, 125.5, 128.7



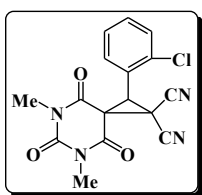
(2 C), 129.0 (2 C), 137.6, 150.8, 160.4, 162.9. MS (70 эВ): m/z 322 (16) [M^+], 295 (23), 265 (18), 208 (74), 180 (100), 165 (52), 153 (35), 140 (25), 115 (31), 91 (28). ИК: 2252, 1692, 1688, 1684, 1444, 1384, 1300, 752.

2-(2-Метоксифенил)-5,7-диметил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-



1,1-дикарбонитрил (20c) [118; 143], выход 75%, т. пл 229-230 °С. Найдено (%): С, 60.23; Н, 4.31; N, 16.48. $C_{17}H_{14}N_4O_4$. Вычислено (%): С, 60.35; Н, 4.17; N, 16.56. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 3.14 (с, 3H, CH_3), 3.30 (с, 3H, CH_3), 3.72 (с, 3H, CH_3), 4.00 (с, 1H, CH), 6.96-7.08 (м, 2H, Ar), 7.34-7.39 (м, 2H, Ar). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 23.6, 28.5, 29.1, 40.8, 41.0, 55.6, 110.9, 111.0, 112.4, 116.1, 120.3, 130.1, 130.3, 150.7, 156.8, 160.5, 163.1. MS (70 эВ): m/z 338 (26) [M^+], 307 (70), 273 (34), 243 (16), 224 (56), 181 (100). ИК: 2252, 1704, 1684, 1460, 1444, 1424, 1388, 768.

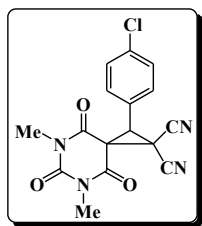
2-(2-Хлорфенил)-5,7-диметил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-



дикарбонитрил (20d) [118], выход 61%, т. пл. 255-256 °С. Найдено (%): С, 55.99; Н, 3.31; Cl, 10.28; N, 16.28. $C_{16}H_{11}ClN_4O_3$. Вычислено (%): С, 56.07; Н, 3.23; Cl, 10.34; N, 16.35. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 3.15 (с, 3H, CH_3), 3.38 (с, 3H, CH_3),

4.32 (с, 1H, CH), 7.36-7.45 (м, 2H, Ar), 7.52-7.58 (с, 2H, Ar). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 24.4, 28.6, 29.1, 41.2, 42.4, 110.4, 111.9, 126.3, 126.9, 129.2, 130.3, 131.5, 133.4, 150.5, 160.4, 162.5. MS (70 эВ): m/z 344 (1) [M^++2], 342 (3) [M^+], 307 (100), 250 (9), 228 (15), 193 (24), 165 (40), 138 (10), 75 (14), 56 (23). ИК: 2252, 1700, 1680, 1456, 1424, 1384, 1300, 756.

2-(4-Хлорфенил)-5,7-диметил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-

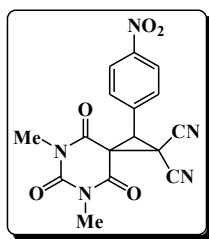


дикарбонитрил (20e) [118], выход 75%; т. пл. 206-208 °С. Найдено (%): С, 55.98; Н, 3.29; Cl, 10.29; N, 16.30. $C_{16}H_{11}ClN_4O_3$. Вычислено (%): С, 56.07; Н, 3.23; Cl, 10.34; N, 16.35. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 3.14 (с, 3H, CH_3), 3.26 (с, 3H, CH_3),

4.35 (с, 1H, CH), 7.44 (д, $J = 8.80$, 2H, Ar), 7.51 (д, $J = 8.80$, 2H, Ar). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 23.6, 28.5, 28.9, 41.2, 42.8, 110.6, 112.1, 127.7, 128.1 (2 C), 131.1 (2 C), 133.0, 150.8, 160.5, 162.7. MS (70 эВ): m/z 343 (3) [M^++1], 342 (35) [M^+],

316 (17), 280 (38), 278 (88), 229 (65), 203 (26), 201 (24), 166 (100), 136 (41). ИК: 3436, 2252, 1684, 1458, 1426, 1386, 1300, 1091, 1015, 753.

5,7-Диметил-2-(4-нитрофенил)-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-



1,1-дикарбонитрил (20f) [118], выход 74%, т. пл. 219-221 °С.

Найдено (%): С, 54.23; Н, 3.22; N, 19.78. $C_{16}H_{11}N_5O_5$.

Вычислено (%): С, 54.39; Н, 3.14; N, 19.82. 1H ЯМР (DMSO-

d_6): 3.12 (с, 3H, CH_3), 3.30 (с, 3H, CH_3), 4.55 (с, 1H, CH), 7.82

(д, $J = 8.4$, 2H, Ar), 8.24 (д, $J = 8.4$, 2H, Ar); ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 23.7, 28.5,

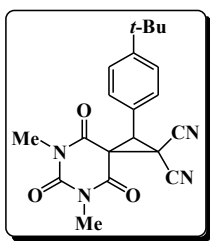
29.0, 41.4, 42.3, 110.5, 111.9, 123.0 (2 C), 130.8 (2 C), 136.4, 147.2, 150.8, 160.6,

162.5. MS (70 эВ): m/z 353 (26) [M^+], 326 (8), 296 (16), 239 (100), 211 (32), 194

(22), 165 (72), 138 (34), 117 (29), 75 (29); ИК: 2256, 1700, 1680, 1520, 1460,

1424, 1388, 1348, 756.

2-(4-Третбутилфенил)-5,7-диметил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-



1,1-дикарбонитрил (20g): [118], выход 78%, т. пл. 218-219 °С.

Найдено (%): С, 65.83; Н, 5.67; N, 15.28. $C_{20}H_{20}N_4O_3$.

Вычислено (%): С, 65.92; Н, 5.53; N, 15.38. 1H ЯМР (DMSO-

d_6): 1.28 (с, 9H, CH_3), 3.12 (с, 3H, CH_3), 3.26 (с, 3H, CH_3), 4.28

(с, 1H, CH), 7.17 (д, $J = 7.8$, 2H, Ar), 7.40 (д, $J = 7.8$, 2H, Ar). ^{13}C ЯМР (DMSO-

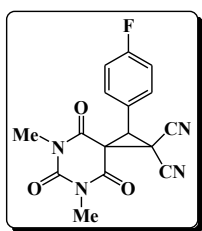
d_6): 23.5, 28.7, 29.2, 31.1 (3 C), 34.4, 41.3, 43.9, 111.0, 112.5, 125.1 (2 C), 125.5,

128.9 (2 C), 150.8, 150.9, 160.6, 163.0. MS (70 эВ): m/z 364 (18) [M^+], 350 (15),

349 (70), 299 (14) 292 (37), 235 (12), 207 (21), 194 (10), 140 (12), 57 (100).

ИК: 2252, 1708, 1692, 1684, 1444, 1396, 1384, 752.

2-(4-Фторфенил)-5,7-диметил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-



дикарбонитрил (20h) [118], выход 61%, т. пл. 221-222 °С.

Найдено (%): С, 58.81; Н, 3.46; F, 5.73; N, 17.03. $C_{16}H_{11}FN_4O_3$.

Вычислено (%): С, 58.90; Н, 3.40; F, 5.82; N, 17.17. 1H ЯМР

(DMSO- d_6): 3.12 (с, 3H, CH_3), 3.27 (с, 3H, CH_3), 4.32 (с, 1H, CH),

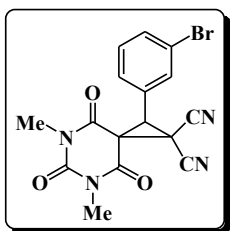
7.21 (м, 2H, Ar), 7.53 (дд, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 5.6$, 2H, Ar). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 23.7,

28.5, 29.0, 41.3, 43.0, 110.7, 112.2, 115.0 (д, $^2J_{CF} = 21.7$, 2C), 124.8 (д, $^4J_{CF} = 2.8$),

131.5 (д, $^3J_{CF} = 8.3$, 2C), 150.8, 160.5, 161.9 (д, $^1J_{CF} = 245.3$), 162.8. MS (70 эВ):

m/z 327 (11) [M^{+1}], 326 (24) [M^{+}], 301 (8), 300 (11), 263 (24), 262 (48), 212 (100), 184 (98), 101 (42), 83 (32). ИК: 3436, 3029, 2254, 1750, 1685, 1518, 1457, 1382, 1295, 753.

2-(3-Бромфенил)-5,7-диметил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-



дикарбонитрил (20i) [118; 143], выход 84%, т. пл. 220-222

°С. Найдено (%) С, 49.47; Н, 3.01; Br, 20.59; N, 14.29.

$C_{16}H_{11}BrN_4O_3$. Вычислено (%) С, 49.63; Н, 2.86; Br, 20.64; N,

14.47. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 3.12 (с, 3H, CH_3), 3.28 (с, 3H,

CH_3), 4.39 (с, 1H, CH), 7.35 (т, $J = 7.9$, 1H, Ar), 7.50-7.57 (м, 2H, Ar), 7.77-7.79

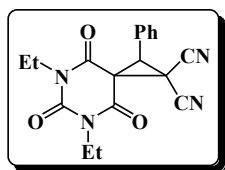
(м, 1H, Ar). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 23.6, 28.6, 29.0, 41.2, 42.4, 110.6, 112.1,

121.2, 128.3, 130.2, 131.1, 131.4, 132.1, 150.9, 160.6, 162.7. MS (70 эВ): m/z 388

(11) [$^{81}Br, M^{+}$], 386 (11) [$^{79}Br, M^{+}$], 361 (8), 359 (8), 331 (8), 329 (8), 307 (28), 274

(21), 272 (20), 193 (100). ИК: 2252, 1708, 1680, 1460, 1424, 1388, 1300, 752.

5,7-Диэтил-4,6,8-триоксо-2-фенил-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбо-



нитрил (21a) [118, 143], выход 65%, т. пл. 186-187 °С.

Найдено (%) С, 64.20; Н, 4.88; N, 16.52. $C_{18}H_{16}N_4O_3$.

Вычислено (%) С, 64.28; Н, 4.79; N, 16.66. 1H ЯМР (DMSO-

d_6): 1.18 (т, $J = 7.0$, 3H, CH_3), 1.33 (т, $J = 7.0$, 3H, CH_3), 3.90-4.00 (м, 2H, CH_2),

4.10 (кв, $J = 7.0$, 2H, CH_2), 4.29 (с, 1H, CH), 7.22-7.32 (м, 2H, Ar), 7.36-7.46 (м,

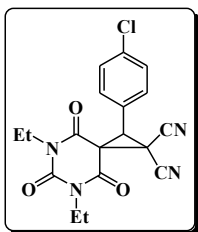
3H, Ar). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 12.5, 12.6, 23.5, 37.6, 38.7, 41.4, 43.8, 110.9,

112.4, 128.1, 128.2 (2C), 128.7 (2C), 129.1, 149.9, 160.1, 162.5. MS (70 эВ): m/z

237 (6, $M^{+} - O=C-N(Et)-C=O$), 194 (96), 166 (100), 139 (58), 70 (78), 56 (62). ИК:

2252, 1704, 1684, 1456, 1444, 1408, 1380, 1316.

2-(4-Хлорфенил)-5,7-диэтил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-



дикарбонитрил (21b) [118], выход 61%, т. пл. 209-210 °С.

Найдено (%): С, 58.19; Н, 4.16; Cl, 9.51; N, 15.20. $C_{18}H_{15}ClN_4O_3$.

Вычислено (%): С, 58.31; Н, 4.08; Cl, 9.56; N, 15.11. 1H ЯМР

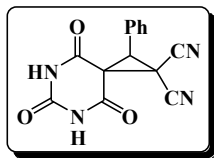
(DMSO- d_6): 1.19 (т, $J = 7.1$, 3H, CH_3), 1.32 (т, $J = 7.1$, 3H, CH_3),

3.96 (кв, $J = 7.0$, 2H, CH_2), 4.05-4.15 (м, 2H, CH_2), 4.25 (с, 1H, CH), 7.25 (д, $J = 7.3$,

2H, Ar), 7.41 (д, $J = 7.3$, 2H, Ar). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 12.5, 12.6, 23.7, 37.0,

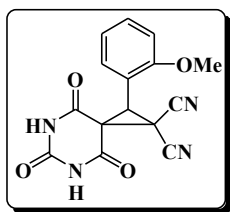
37.5, 41.4, 42.7, 110.7, 112.2, 127.9 (2C), 128.1 (2C), 131.3, 133.1, 149.9, 160.2, 162.4. MS (70 эВ): m/z 370 (2) [M^+], 335 (5), 306 (3), 228 (15), 200 (20), 165 (87), 138 (14), 70 (100), 56 (89). ИК: 2252, 1704, 1684, 1448, 1416, 1352, 1316, 760.

4,6,8-Триоксо-2-фенил-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбонитрил (22a)



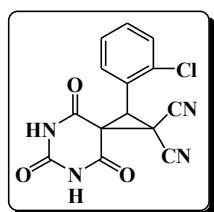
[118], выход 91%, т. пл. 274-276 °С. Найдено (%): С, 59.92; Н, 3.01; N, 19.91. $C_{14}H_8N_4O_3$. Вычислено (%): С, 60.00; Н, 2.88; N, 19.99. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 4.23 (с, 1H, CH), 7.34-7.46 (м, 5H, Ph), 11.66 (с, 1H, NH), 11.88 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 22.5, 40.6, 43.1, 111.0, 112.5, 128.2 (2 C), 128.3, 128.7, 129.4 (2 C), 150.2, 161.8, 164.3. MS (70 эВ): m/z 381 (7) [M^+], 280 (19) [M^+], 254 (11), 217 (98), 215 (66), 195 (52), 173 (40), 167 (78), 165 (26), 155 (100). ИК: 3264, 2264, 1764, 1736, 1708, 1400, 1364, 1284, 1200, 768.

2-(2-Метоксифенил)-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбо-



нитрил (22b) [118], выход 55%, т. пл. 269 °С. Найдено (%): С, 57.98; Н, 3.32; N, 18.02. $C_{15}H_{10}N_4O_4$. Вычислено (%): С, 53.43; Н, 2.24; Cl, 11.27; N, 17.80. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 3.72 (с, 3H, CH_3), 3.86 (с, 1H, CH), 6.95-7.05 (м, 2H, Ar), 7.33-7.40 (м, 2H, Ar), 11.83 (ушир. с, 2H, NH). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 22.3, 40.1, 40.4, 55.6, 110.9, 112.5 (2C), 116.4, 120.3, 130.0, 130.1, 150.1, 156.9, 161.8, 164.6. MS (70 эВ): m/z 311 (12) [M^{+1}], 310 (50) [M^+], 245 (48), 224 (100), 215 (63), 181 (86), 172 (50), 119 (54), 91 (74), 77 (90). ИК: 3365, 3095, 2249, 1729, 1706, 1600, 1418, 1292, 1018, 755.

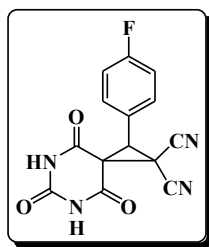
2-(2-Хлорфенил)-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбонитрил



(22c) [118], выход 60%, т. пл. 266-267 °С. Найдено (%): С, 53.34; Н, 2.32; Cl, 11.20; N, 17.84. $C_{14}H_7ClN_4O_3$. Вычислено (%): С, 53.43; Н, 2.24; Cl, 11.27; N, 17.80. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 4.17 (с, 1H, CH), 7.36-7.44 (м, 2H, Ar), 7.50-7.62 (м, 2H, Ar), 11.84 (с, 1H, NH), 12.08 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 23.2, 40.7, 41.7, 110.7, 112.2, 126.8, 127.1, 129.3, 130.5, 131.5, 133.6, 150.1, 161.9, 164.1. MS (70 эВ): m/z 316 (3) [M^{+2}], 314 (7) [M^+], 279 (30), 254 (4), 215 (100), 203 (14), 193

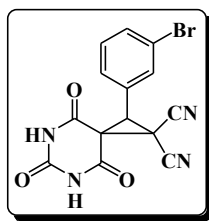
(21), 172 (53), 66 (28), 43 (55). ИК: 3253, 3130, 2254, 1768, 1737, 1712, 1428, 1400, 1363, 763.

2-(4-Фторфенил)-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбо-



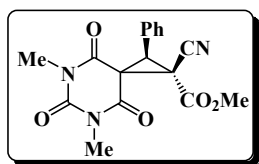
нитрил (22d) [118], выход 65%, т. пл. 264 °С. Найдено (%): С, 56.30; Н, 2.42; F, 6.33; N, 18.73. $C_{14}H_7FN_4O_3$. Вычислено (%): С, 56.38; Н, 2.37; F, 6.37; N, 18.79. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 4.17 (с, 1H, CH), 7.16-7.22 (м, 2H, Ar), 7.50-7.54 (м, 2H, Ar), 11.72 (ушир. с, 2H, NH). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 22.8, 40.7, 42.2, 110.9, 112.4, 115.0 (д, $^2J_{CF} = 21.8$, 2C); 125.0 (д, $^4J_{CF} = 2.9$), 131.7 (д, $^3J_{CF} = 8.3$, 2C), 150.3, 161.9, 162.0 (д, $^1J_{CF} = 245$), 164.2. MS (70 эВ): m/z 298 (7) [M^+], 271 (24), 233 (42), 212 (16), 184 (33), 172 (100), 145 (37), 123 (39), 66 (32), 43 (40). ИК: 3272, 3007, 2858, 2254, 1720, 1513, 1421, 1354, 861, 785.

2-(3-Бромфенил)-5,7-диметил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-



дикарбонитрил (22e) [118], выход 68%, т. пл. 252 °С. Найдено (%): С, 46.78; Н, 2.07; Br, 22.20; N, 15.57. $C_{14}H_7BrN_4O_3$. Вычислено (%): С, 46.82; Н, 1.96; Br, 22.25; N, 15.60. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 4.24 (с, 1H, CH), 7.33 (т, $J = 7.8$, 1H, Ar), 7.51-7.54 (м, 2H, Ar), 7.80 (с, 1H, Ar), 12.70 (шир. с, 2H, NH). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 22.7, 40.6, 41.6, 110.8, 112.3, 121.2, 128.5, 130.3, 131.2, 131.4, 132.3, 150.3, 162.0, 164.1. MS (70 эВ): m/z 360 (4) [$M^+ + 2$], 358 (4) [M^+], 295 (23), 293 (23), 234 (60), 232 (60), 153 (100), 126 (30), 101 (25), 43 (70). ИК: 3338, 3298, 3017, 2822, 2253, 1721, 1596, 1412, 1333, 755.

Метилвый эфир (1R*,2S*)-1-циано-5,7-диметил-4,6,8-триоксо-2-фенил-

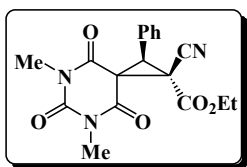


5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (23a) [118], выход 57%, т. пл. 204 °С. Найдено (%): С, 59.75; Н, 4.50; N, 12.25. $C_{17}H_{15}N_3O_5$. Вычислено (%): С, 59.82; Н, 4.43; N, 12.31. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 1.25 (т, $J = 7.0$, 3H, CH_3), 3.09 (с, 3H, CH_3), 3.20 (с, 3H, CH_3), 3.83 (с, 3H, CH_3), 4.04 (с, 1H, CH), 7.30-7.45 (м, 5H, Ph). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 28.5, 28.9, 36.4, 41.1, 42.7, 54.3, 112.5, 128.2, 128.3 (2C), 128.9 (2C), 129.4, 150.6, 160.8, 162.2, 164.3. MS (70 эВ): m/z 342 (1) [$M^+ + 1$],

341 (12) [M⁺], 283 (60), 282 (100), 244 (9), 197 (24), 168 (35), 156 (21), 140 (63), 57 (48). ИК: 3016, 2960, 2244, 1752, 1692, 1676, 1428, 1300, 1096, 752.

Кристаллы **23a** C₁₇H₁₅N₃O₅, M = 341.32, ромбические (при 100 K), пространственная группа P2₁2₁2₁, a = 9.4235(11) Å, b = 10.3957(12) Å, c = 15.9888(18) Å, α = β = γ = 90°, V = 1566.3(3) Å³, 20970 отражений получены на дифрактометре Bruker APEX II CCD (MoKα-излучение, графитовый монохроматор, ω-сканирование), Z = 4. Факторы недостоверности: R₁ = 0.037, wR₂ = 0.132. Расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS [195]. Кристаллографические данные для соединения **23a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC-855338) www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html.

Этиловый эфир (1R*,2S*)-1-циано-5,7-диметил-4,6,8-триоксо-2-фенил-5,7-



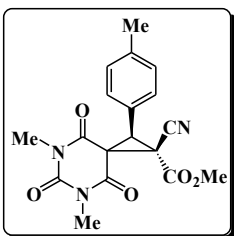
дiazаспиро [2.5]октан-1-карбоновой кислоты (23b) [118],

выход 57%, т. пл. 187 °С. Найдено (%): С, 60.74; Н, 4.90; N,

11.90. C₁₈H₁₇N₃O₅. Вычислено (%): С, 60.84; Н, 4.83; N,

11.83. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): 1.25 (т, J = 7.0, 3H, CH₃), 3.09 (с, 3H, CH₃), 3.20 (с, 3H, CH₃), 4.04 (с, 1H, CH), 4.29 (кв, J = 7.0, 2H, CH₂), 7.38-7.52 (м, 5H, Ph). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 13.6, 28.5, 28.9, 36.7, 41.0, 42.4, 63.5, 112.6, 128.3 (2C), 128.7 (2C), 128.9, 129.4, 150.7, 160.8, 161.6, 164.1. MS (70 эВ): m/z 356 (2) [M⁺+1], 355 (11) [M⁺], 328 (2), 283 (72), 282 (100), 244 (9), 168 (69), 141 (59), 140 (99), 128 (18). ИК: 3272, 3007, 2858, 2254, 1720, 1513, 1421, 1354, 861, 785.

Метилловый эфир (1R*,2S*)-2-(4-метилфенил)-1-циано-5,7-диметил-4,6,8-



триоксо-2-фенил-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (23c) [118], выход 45%, т. пл. 189 °С. Найдено (%):

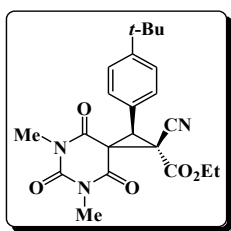
С, 60.70; Н, 4.93; N, 11.74. C₁₈H₁₇N₃O₅. Вычислено (%): С,

60.84; Н, 4.82; N, 11.83. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): 2.30 (с, 3H,

CH₃), 3.09 (с, 3H, CH₃), 3.19 (с, 3H, CH₃), 3.83 (с, 3H, CH₃), 3.98 (с, 1H, CH), 7.18 (д, J = 7.9, 2H, Ar), 7.28 (д, J = 7.9, 2H, Ar). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 20.7, 28.5, 28.9, 36.4, 41.2, 42.8, 54.3, 112.6, 126.3, 128.8 (2C), 128.9 (2C), 137.6, 150.7, 160.8, 162.3, 164.3. MS (70 эВ): m/z 356 (3) [M⁺+1], 355 (14) [M⁺], 297

(54), 296 (84), 182 (77), 154 (92), 127 (49), 92 (62), 91 (100), 55 (32). ИК: 3023, 2963, 2245, 1754, 1687, 1450, 1374, 1228, 1088, 751.

Этиловый эфир (1*R,2*S**)-2-(4-третбутилфенил)-1-циано-5,7-диметил-4,6,8-**

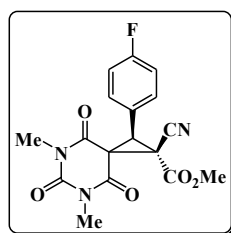


триоксо-2-фенил-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1-карбоновой

кислоты (23d) [118], выход 47%, т. пл. 264 °С. Найдено (%):

С, 64.31; Н, 5.98; N, 10.35. C₂₂H₂₅N₃O₅. Вычислено (%): С, 64.22; Н, 6.12; N, 10.21. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): 1.20-1.29 (м, 12H, CH₃), 3.11 (с, 3H, CH₃), 3.20 (с, 3H, CH₃), 3.98 (с, 1H, CH), 4.28 (кв, *J* = 6.8, 2H, CH₂), 7.32 (д, *J* = 8.3, 2H, Ar), 7.40 (д, *J* = 8.3, 2H, Ar). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 13.6, 28.6, 28.9, 31.1 (3 C), 34.4, 36.9, 41.0, 42.4, 63.5, 112.8, 125.2 (2C), 126.4, 128.7 (2C), 150.6, 150.7, 160.9, 161.6, 164.2. MS (70 эВ): *m/z* 412 (3) [M⁺+1], 411 (19) [M⁺], 339 (9), 338 (100), 300 (11), 285 (21), 242 (26), 181 (10), 84 (21), 55 (58). ИК: 2964, 2904, 2224, 1752, 1688, 1456, 1376, 1264, 1092, 756.

Метилловый эфир (1*R,2*S**)-2-(4-фторфенил)-1-циано-5,7-диметил-4,6,8-**

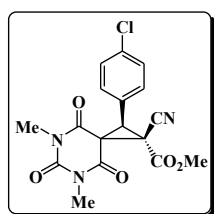


триоксо-2-фенил-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1-карбоновой

кислоты (23e) [118], выход 71%, т. пл. 217 °С. Найдено (%):

С, 56.70; Н, 4.05; F, 5.20; N, 11.60. C₁₇H₁₄FN₃O₅. Вычислено (%): С, 56.83; Н, 3.93; F, 5.29; N, 11.69. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): 3.09 (с, 3H, CH₃), 3.19 (с, 3H, CH₃), 3.83 (с, 3H, CH₃), 4.02 (с, 1H, CH), 7.20-7.26 (м, 2H, Ar), 7.45-7.49 (м, 2H, Ar). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 28.5, 28.9, 36.6, 41.1, 41.8, 54.4, 112.4, 115.2 (д, ²*J*_{CF} = 21.7, 2C), 125.6 (д, ⁴*J*_{CF} = 2.8), 131.1 (д, ³*J*_{CF} = 8.4, 2C), 150.7, 160.8, 161.9 (д, ¹*J*_{CF} = 245), 162.1 164.2. MS (70 эВ): *m/z* 360 (6) [M⁺+1], 359 (15) [M⁺], 301 (32), 300 (100), 215 (8), 187 (15), 186 (26), 158 (72), 95 (26), 69 (23). ИК: 3008, 2968, 2248, 1756, 1680, 1516, 1428, 1216, 1096, 752.

Метилловый эфир (1*R,2*S**)-2-(4-хлорфенил)-1-циано-5,7-диметил-4,6,8-**



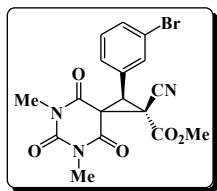
триоксо-2-фенил-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1-карбоновой

кислоты (23f) [118], выход 57%, т. пл. 195 °С. Найдено (%): С,

54.40; Н, 3.70; Cl, 9.37; N, 11.26. C₁₇H₁₄ClN₃O₅. Вычислено (%): С, 54.34; Н, 3.76; Cl, 9.43; N, 11.18. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): 3.09 (с, 3H, CH₃), 3.19 (с, 3H, CH₃), 3.83 (с, 3H, CH₃), 4.04 (с, 1H, CH), 7.35-7.55 (м, 4H, Ar).

^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): 22.5, 22.8, 36.5, 41.1, 41.7, 54.4, 112.4, 128.4 (2C), 128.5, 130.9 (2C), 133.1, 150.7, 160.8, 162.0, 164.1. MS (70 эВ): m/z 377 (4) [M^{+2}], 375 (11) [M^+], 318 (54), 316 (100), 231 (8), 204 (19), 202 (27), 174 (43), 135 (21), 75 (22). ИК: 3008, 2960, 2244, 1756, 1684, 1428, 1232, 1088, 1020, 752.

Метилловый эфир (1*R,2*S**)-2-(3-бромфенил)-1-циано-5,7-диметил-4,6,8-**



триоксо-2-фенил-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1-карбоновой

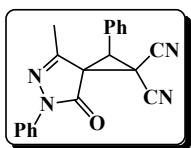
кислоты (23g) [118], выход 67%, т. пл. 218 °С. Найдено (%): С, 48.48; Н, 3.42; Вr, 19.15; N, 9.93. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_5$. Вычислено (%): С, 48.59; Н, 3.36; Вr, 19.02; N, 10.00. ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$):

3.11 (с, 3H, CH_3), 3.20 (с, 3H, CH_3), 3.83 (с, 3H, CH_3), 4.07 (с, 1H, CH), 7.36 (т, $J = 7.6$, 1H, Ar), 7.45 (д, $J = 7.6$, 1H, Ar), 7.56 (д, $J = 7.6$, 1H, Ar), 7.68 (с, 1H, Ar). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): 28.5, 28.9, 36.4, 41.0, 41.2, 54.4, 112.3, 121.4, 127.9, 130.4, 131.1, 131.8, 132.1, 150.7, 160.9, 161.9, 164.0. MS (70 эВ): m/z 421 (19) [M^{+2}], 419 (21) [M^+], 362 (100), 361 (28), 360 (98), 324 (5), 322 (7), 220 (27), 167 (26), 71 (30). ИК: 3008, 2960, 2244, 1756, 1684, 1432, 1288, 1140, 1088, 780, 752.

3.1.4. Электрокаталитическая трансформация 3-метилпиразол-5-онов и активированных олефинов в спиро[пиразолон]циклопропаны

Методика 9. Совместный электролиз 3-метилпиразолин-5-онов **24a,b** и активированных олефинов **2** или **5a**: Раствор 3-метилпиразолин-5-она **24** (5 ммоль), бензилиденмалонитрила **2** или бензилиденметилцианацетата **5a** (5 ммоль) и бромида натрия (3 ммоль, 0.31 г) в 20 мл метанола подвергали электролизу в бездиафрагменном электролизере при 20 °С и постоянной плотности тока 100 мА/см². Количество пропущенного электричества указано в Таблице 11. По окончании электролиза реакционную массу концентрировали до 4 мл для полной кристаллизации спироциклопропана **25**, выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным метанолом (2×2 мл) и высушивали.

4-Метил-7-оксо-2,6-дифенил-5,6-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ен-1,1-дикарбо-



нитрил (**25a**), выделен в виде смеси диастереомеров в соотно-

шении 5:1, выход 55%, т. пл. 187-189 °С. Найдено (%): С, 73.56;

Н, 4.39; N, 17.11. C₂₀H₁₄N₄O. Вычислено (%): С, 73.61; Н, 4.32;

N, 17.17. MS (70 эВ): *m/z* 383 ([M⁺+1], 10), 382 ([M⁺], 100), 368

(3), 318 (2), 207 (6), 185 (9). (**2R*,3S***) **25a-1** основной

диастереомер выделен перекристаллизацией из смеси ацетон-

гексан (1:2 по объему), т. пл. 189 °С. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): 1.71 (с, 3H, CH₃),

4.20 (с, 1H, CH), 7.38-7.52 (м, 8H, Ar), 7.95 (д, *J* = 7.9, 2H, Ar). ¹³C ЯМР

(DMSO-*d*₆): 16.3, 19.9, 42.7, 44.7, 110.8, 111.3, 118.2 (2C), 125.3, 127.7, 128.8

(2C), 129.0 (2C), 129.4, 129.9 (2C), 137.7, 151.8, 165.0. (**2R*,3R***) **25a-2**

минорный диастереомер ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): 2.35 (с, 3H, CH₃), 4.94 (с, 1H,

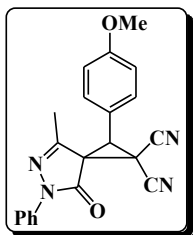
CH), 7.19-7.35 (м, 8H, Ar), 7.85 (д, *J* = 8.0, 2H, Ar). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 14.0,

20.8, 40.7, 44.5, 109.2, 113.0, 118.3 (2C), 125.2, 127.3, 128.4 (2C), 128.7, 128.9

(2C), 129.6 (2C), 137.0, 153.8, 163.1. ИК: 3004, 2932, 2249, 1719, 1596, 1501,

1449, 1371, 1328, 1119.

2-(4-Метоксифенил)-4-метил-7-оксо-6-фенил-5,6-дiazаспиро[2.4]гепт-4-



ен-1,1-дикарбонитрил (25b), выделен в виде смеси

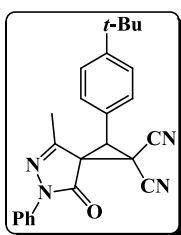
диастереомеров в соотношении 4:1, выход 58%, т. пл. 171-172

°С. Найдено (%): С, 70.77; Н, 4.53; N, 15.72. C₂₁H₁₆N₄O₂.

Вычислено (%): С, 70.77; Н, 4.53; N, 15.72. ¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆):

(**2R***,**3S***) **25b-1** основной диастереомер 1.73 (с, 3H, CH₃), 3.78 (с, 3H, CH₃), 4.07 (с, 1H, CH), 7.03 (д, *J* = 8.1, 2H, Ar), 7.35-7.55 (м, 5H, Ph), 7.91 (д, *J* = 8.1, 2H, Ar); (**2R***,**3R***) **25a-2** минорный диастереомер 2.32 (с, 3H, CH₃), 3.80 (с, 3H, CH₃), 4.83 (с, 1H, CH), 6.96 (д, *J* = 8.1, 2H, Ar), 7.25-7.40 (м, 5H, Ph), 7.82 (д, *J* = 8.1, 2H, Ar). ¹³С ЯМР (DMSO-*d*₆): (**2R***,**3S***) **25b-1** 16.6, 20.4, 40.8, 44.9, 55.4, 111.2, 111.7, 114.1 (2C), 118.5 (2C), 119.3, 125.5, 129.3 (2C), 131.6 (2C), 138.1, 152.2, 159.7, 165.4. (**2R***,**3R***) **25a-2** 14.3, 21.3, 42.8, 45.1, 55.5, 109.7, 113.4, 114.5 (2C), 118.6 (2C), 119.6, 125.6, 129.2 (2C), 131.3 (2C), 138.0, 154.2, 160.1, 163.5. MS (70 эВ): *m/z* 357 ([M⁺+1], 18), 356 ([M⁺], 100), 331 (3), 292 (10), 91 (20), 77 (41). ИК: 2984, 2254, 1715, 1595, 1518, 1493, 1326, 1257, 1181, 1025, 762.

2-(4-Третбутилфенил)-4-метил-7-оксо-6-фенил-5,6-дiazаспиро[2.4]гепт-4-



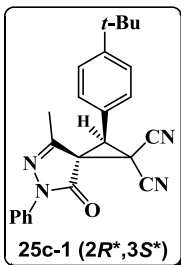
ен-1,1-дикарбонитрил (25c), получен в виде смеси диастерео-

меров в соотношении 5:1, выход 49%, т. пл. 189-190 °С;

Найдено (%): С, 75.30; Н, 5.94; N, 14.72. C₂₄H₂₂N₄O. Вычислено

(%): С, 75.37; Н, 5.80; N, 14.65. MS (70 эВ): *m/z* 383 ([M⁺+1], 10),

382 ([M⁺], 100), 368 (3), 318 (2), 207 (6), 185 (9). (**2R***,**3S***) **25c-1**



основной диастереомер выделен перекристаллизацией из смеси

ацетон-гексан (1:2 по объему), т. пл. 191 °С. ¹Н ЯМР (DMSO-

*d*₆): 1.29 (с, 9H, CH₃), 1.72 (с, 3H, CH₃), 4.15 (с, 1H, CH), 7.35-

7.55 (м, 5H, Ph), 7.85 (д, *J* = 8.0, 2H, Ar), 7.95 (д, *J* = 7.9, 2H, Ar).

¹³С ЯМР (DMSO-*d*₆): 16.6, 20.2, 31.3 (3C), 34.8, 40.9, 44.8, 111.2, 111.7, 118.6,

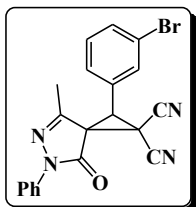
120.2, 125.0, 125.9 (2C), 129.3 (2C), 129.8 (2C), 138.1 (2C), 151.5, 152.4, 165.4.

(**2R***,**3R***) **25a-2** минорный диастереомер: ¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆): 1.31 (с, 9H,

CH₃), 2.34 (с, 3H, CH₃), 4.87 (с, 1H, CH), 7.20-7.38 (м, 5H, Ph), 7.73 (д, *J* = 8.0,

2H, Ar), 7.82 (д, $J = 7.9$, 2H, Ar). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 14.3, 21.1, 31.4 (3C), 34.7, 42.8, 45.0, 109.7, 113.4, 118.4, 120.4, 124.6, 125.5 (2C), 129.2 (2C), 129.7 (2C), 138.0 (2C), 152.2, 154.2, 163.5. ИК: 2964, 2869, 2251, 1719, 1597, 1502, 1374, 1328, 756.

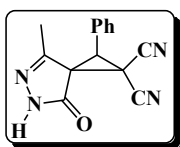
2-(3-Бромфенил)-4-метил-7-оксо-6-фенил-5,6-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ен-1,1-



дикарбонитрил (25d), выделен в виде смеси диастереомеров в соотношении 3:1, выход 79%, т. пл. 198-200 °С. Найдено (%): С, 59.14; Н, 3.33; Br, 19.64; N, 13.91. $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}$. Вычислено (%): С, 59.28; Н, 3.23; Br, 19.72; N, 13.83. ^1H ЯМР (DMSO- d_6):

(2R*,3S*) 25d-1 основной диастереомер 1.74 (с, 3H, CH_3), 4.18 (с, 1H, CH), 7.39-7.62 (м, 6H, Ar, один протон от 2R*,3R*), 7.83-7.93 (м, 3H, Ar), 8.03 (с, 1H, Ar); **(2R*,3R*) 25d-2** минорный диастереомер 2.33 (с, 3H, CH_3), 4.94 (с, 1H, CH), 7.20-7.42 (м, 5H, Ph, Ar), 7.68 (д, $J = 7.2$, 2H, Ar), 7.96 (с, 1H, Ar). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): **(2R*,3S*) 25d-1** 16.6, 20.3, 41.8, 44.8, 110.9, 111.6, 118.5 (2C), 122.1, 125.6, 129.2 (2C), 129.4, 130.7, 131.9, 132.6, 133.1, 151.5, 163.4, 165.2. **(2R*,3R*) 25d-2** 14.4, 21.2, 41.9, 44.9, 109.5, 113.1, 118.4 (2C), 121.6, 125.3, 129.3 (2C), 129.5, 131.2, 132.2, 132.8, 134.3, 154.0, 163.9, 165.9. MS (70 эВ): m/z 406 ($[\text{M}^{+2}]$, 99), 404 ($[\text{M}^+]$, 100), 342 (50), 340 (61), 186 (21), 185 (34), 165 (23), 153 (29), 119 (24), 91 (61), 77 (81). ИК: 3059, 3015, 2249, 1726, 1595, 1499, 1372, 1330, 1325, 757.

4-Метил-7-оксо-2-фенил-5,6-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ен-1,1-дикарбонитрил

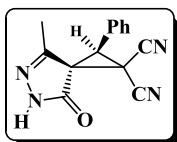


(25e), выделен в виде смеси диастериомеров в соотношении 2:1, выход 49%, т. пл. 190-191 °С. Найдено (%): С, 67.08; Н, 4.13; N, 22.30. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено (%): С, 67.19; Н, 4.03; N, 22.39. ^1H

ЯМР (DMSO- d_6): **(2R*,3S*) 25e-1** основной диастереомер 1.55 (с, 3H, CH_3), 3.98 (с, 1H, CH), 7.43-7.49 (м, 5H, Ph), 11.96 (с, 1H, NH). **(2R*,3R*) 25e-2** минорный диастереомер 2.15 (с, 3H, CH_3), 4.75 (с, 1H, CH), 7.35-7.38 (м, 5H, Ph), 11.74 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): **(2R*,3S*) 25e-1** 16.3, 18.6, 42.0, 42.7, 110.9, 111.4, 127.7, 129.0 (2C), 129.4, 129.7 (2C), 150.2, 168.6; **(2R*,3R*) 25d-2** 14.1, 19.4, 42.7, 42.8, 109.3, 113.1, 127.5, 128.4 (2C), 128.7, 129.6 (2C),

152.2, 166.7. MS (70 эВ): m/z 250 ($[M^+]$, 22), 195 (2), 185 (9), 166 (12), 148 (8), 144 (10), 119 (17), 109 (21), 92 (57), 91 (100). ИК: 3427, 3244, 2976, 2243, 1724, 1579, 1498, 1449, 1388, 1263.

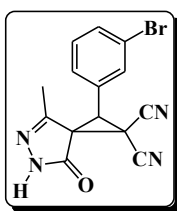
(2*R,3*S**)-4-Метил-7-оксо-2-фенил-5,6-дiazоспиро[2.4]гепт-4-ен-1,1-**



дикарбонитрил (25e-1), выделен перекристаллизацией из смеси ацетон-гексан (1:2 по объему), т. пл. 192 °С. Кристаллы **25e-1**

$C_{14}H_{10}N_4O$, $M = 250.26$ моноклинные, пространственная группа $P21/c$, $a=12.7451(14)$ Å; $b=6.6408(8)$ Å; $c=14.4262(16)$ Å, $\beta=105.672(2)^\circ$, $V=1175.6(2)\text{Å}^3$, $Z=4$ ($Z'=1$), $d_{\text{calc}}=1.414$ г·см⁻³, $\mu(\text{MoK}\alpha)=0.095$ см⁻¹, $F(000)=520$. Интенсивности 11783 отражений измерены при температуре 120К на дифрактометре Bruker APEX II ($\lambda(\text{MoK}\alpha)=0.71073$ Å, ω -сканирование, $2\theta < 61^\circ$) и 3585 независимых отражения ($R_{\text{int}}=0.0721$) использованы в дальнейшем уточнении. Окончательное значение факторов недостоверности для кристаллов **25e-1**: $R1 = 0.0559$ (рассчитано по F_{hkl} для 2203 отражений с $I > 2\sigma(I)$), $wR2 = 0.1237$ (рассчитано по F_{hkl}^2 для всех 3585 отражений), число уточняемых параметров 176, $\text{GOF}=1.003$. Расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS [195].

2-(3-Бромфенил)-4-метил-7-оксо-5,6-дiazоспиро[2.4]гепт-4-ен-1,1-

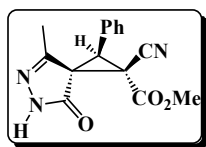


дикарбонитрил (25f), выделен в виде смеси диастереомеров в соотношении 3:2, выход 87%, т. пл. 213-214 °С. Найдено (%): С,

50.97; Н, 2.87; Br, 24.20; N, 16.94. $C_{14}H_9BrN_4O$. Вычислено (%): С, 51.09; Н, 2.76; Br, 24.28; N, 17.02. ¹H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): **(2*R**,3*S**) 25f-1** основной диастереомер 1.57 (с, 3H, CH_3), 3.97 (с, 1H, CH), 7.39-7.44 (м, 1H, Ar), 7.52 (д, $J = 7.7$, 1H, Ar), 7.66 (д, $J = 7.7$, 1H, Ar), 7.87 (с, 1H, Ar), 11.96 (с, 1H, NH); **(2*R**,3*R**) 25e-2** минорный диастереомер 2.13 (с, 3H, CH_3), 4.74 (с, 1H, CH), 7.32-7.38 (м, 2H, Ar), 7.49-7.51 (м, 1H, Ar), 7.58 (д, $J = 7.5$, 1H, Ar), 11.77 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): **(2*R**,3*S**) 25f-1** 16.2, 18.7, 40.8, 42.6, 110.6, 111.3, 121.8, 129.0, 130.4, 130.8, 132.2, 132.6, 149.7, 168.4; **(2*R**,3*R**) 25e-2** 13.9, 19.6, 40.9, 42.5, 109.1, 112.9, 121.2, 128.9, 130.2,

130.5, 131.5, 132.4, 152.0, 166.8. MS (70 эВ): m/z 330 ($[M^{+2}]$, 82), 298 ($[M^+]$, 83), 265 (41), 249 (26), 206 (27), 180 (63), 128 (67), 109 (54), 92 (86), 66 (100). ИК: 3383, 3226, 2998, 2246, 1733, 1710, 1566, 1378, 1254, 1078.

Метил-(1*R,2*S**,3*S**)-1-циано-4-метил-7-оксо-2-фенил-5,6-дiazоспиро[2.4]**



гепт-4-ен-1-карбоксилат (26а), выход 65%, т. пл. 171 °С.

Найдено (%): С, 63.55; Н, 4.67; N, 14.80. $C_{15}H_{13}N_3O_3$.

Вычислено (%): С, 63.60; Н, 4.63; N, 14.83. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$):

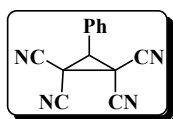
1.51 (с, 3H, CH_3), 3.81 (с, 3H, OCH_3), 3.93 (с, 1H, CH), 7.42-7.46 (м, 5H, Ph), 11.87 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР ($DMSO-d_6$): 16.2, 33.1, 40.1, 43.2, 54.3, 113.5, 128.8, 129.0 (2C), 129.1, 129.4 (2C), 151.3, 161.0, 169.8. MS (70 эВ): m/z 283 ($[M^+]$, 8), 252 (11), 251 (51), 239 (17), 140 (46), 105 (52), 92 (65), 91 (100), 77 (25), 67 (46). ИК: 3366, 2997, 2248, 1740, 1700, 1428, 1340, 1251, 1155, 1086.

Кристаллы **26а-1** $C_{15}H_{13}N_3O_3$, $M = 283.28$, моноклинные (при 100 К), пространственная группа $P2_1/n$, $a = 13.747(3) \text{ \AA}$, $b = 7.3222(18) \text{ \AA}$, $c = 15.116(4) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 116.756(5)$, $V = 1358.6(6) \text{ \AA}^3$, 16121 отражений получены на дифрактометре Bruker APEX II CCD (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование), $Z = 4$. Факторы недоверности: $R_1 = 0.087$, $wR_2 = 0.164$. Расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS [195].

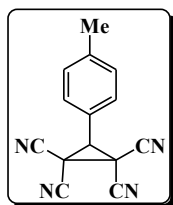
3.2. Каскадный химический синтез функционально замещенных циклопропанов из С-Н кислот и активированных олефинов

3.2.1. Каскадный химический синтез замещенных 1,1,2,2-тетрацианоциклопропанов непосредственно из малононитрила и алкилиденмалононитрилов [137; 138]

Методика 10 [137]. Синтез замещенных 1,1,2,2-тетрацианоциклопропанов из малононитрила и алкилиденмалононитрилов под действием этилата натрия и элементарного брома. К 10 мл спиртового раствора малононитрила **8** (0.66 г, 10 ммоль) и алкилиденмалононитрила **2** или **13b** (10 ммоль) в 50 мл стакане при перемешивании добавляли в течение минуты раствор этилата натрия (12 ммоль) в 10 мл этанола. Затем вливали бром (0.51 мл, 10 ммоль) без охлаждения. Раствор перемешивали в течение трех часов при комнатной температуре. По окончании реакции выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили, выделяя циклопропаны **27a-m** или **16b**.

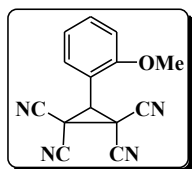


3-Фенил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан (27a) [137], выход 95%, т. пл. 229-230 °С (лит. [198] т. пл. 227-230 °С). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 5.10 (с, 1Н, СН), 7.48-7.80 (м, 5Н, Ph).

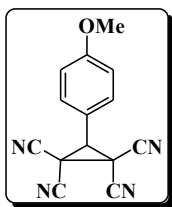


3-(4-Метилфенил)-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан (27b) [137], выход 84%, т. пл. 226-227 °С (лит. [198] т. пл. 227-230 °С). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 2.31 (с, 3Н, СН₃), 5.20 (с, 1Н, СН), 7.28 (д, 2Н, *J* = 8.0, Ar), 7.65 (д, 2Н, *J* = 8.0, Ar).

3-(2-Метоксифенил)-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан (27c) [137], выход



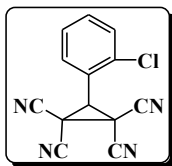
89%, т. пл. 240-241 °С. Найдено (%): С 67.62, Н 3.12, N 22.38. С₁₄Н₈Н₄О. Вычислено (%) С 67.74, Н 3.25, N 22.57. ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 3.89 (с, 3Н, ОСН₃), 5.04 (с, 1Н, СН), 7.05 (т, 1Н, *J* = 7.5, Ar), 7.19 (д, 1Н, *J* = 8.3, Ar), 7.48 (т, 1Н, *J* = 7.9, Ar), 7.76 (д, 1Н, *J* = 7.5, Ar). ¹³С ЯМР (DMSO-d₆) 23.6 (2С), 38.9, 110.1 (2С), 111.4 (2С), 112.1, 115.2, 121.1, 130.5, 131.2, 132.2, 157.9. MS (70 эВ): *m/z* 248 ([M⁺], 100), 233 (58), 221 (57), 206 (36), 194 (17), 178 (26), 156 (28), 114 (57), 91 (67), 77 (43). ИК: 2262, 1604, 1436, 1253, 764.



3-(4-Метоксифенил)-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан (27d)

[137], ВЫХОД 75%, т. пл. 208-210 °С (лит. [115] т. пл. 209-210 °С).

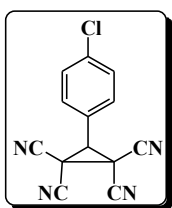
¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 3.77 (с, 3Н, OCH₃), 5.12 (с, 1Н, СН), 7.02 (д, 2Н, *J* = 8.9, Ar), 7.71 (д, 2Н, *J* = 8.9, Ar).



3-(2-Хлорфенил)-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан (27e) [137],

ВЫХОД 79%, т. пл. 245-247 °С (лит. [198] т. пл. 246-248 °С).

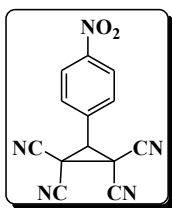
¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 5.47 (с, 1Н, СН), 7.50-7.65 (м, 2Н, Ar), 7.72 (д, 1Н, *J* = 7.8, Ar), 8.06 (д, 1Н, *J* = 7.5, Ar).



3-(4-Хлорфенил)-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан (27f) [137],

ВЫХОД 87%, т. пл. 250-251 °С (лит. [198] т. пл. 248-250 °С).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 5.28 (с, 1Н, СН), 7.59 (д, 2Н, *J* = 8.5, Ar), 7.88 (д, 2Н, *J* = 8.5, Ar).

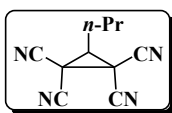


3-(4-Нитрофенил)-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан (27g) [137],

ВЫХОД 71%, т. пл. 232-234 °С (лит. [198] т. пл. 232-235 °С).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) 5.52 (с, 1Н, СН), 8.20 (д, 2Н, d, *J* = 8.8, Ar), 8.35 (д, 2Н, *J* = 8.8, Ar).

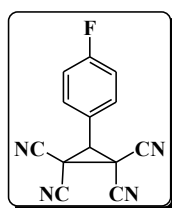
3-*n*-Пропил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан (27h) [137], ВЫХОД 73%, т. пл.



136-138 °С (лит. [84] т. пл. 136-138 °С). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 0.96

(т, *J* = 7.3, 3Н, СН₃), 1.51-1.65 (м, 2Н, СН₂), 1.69-1.77 (м, 2Н, СН₂) 3.87 (т, *J* = 7.3, 1Н, СН).

3-(4-Фторфенил)-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан (27i) [137], ВЫХОД 81%, т.



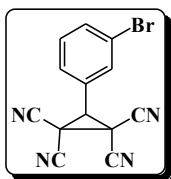
пл. 216-217 °С. Найдено (%): С 65.89, Н 2.28, F 7.86, N 23.41.

C₁₃H₅FN₄. Вычислено (%): С 66.10, Н 2.13, F 8.04, N 23.72.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 5.23 (с, 1Н, СН), 7.34 (т, 2Н, *J* = 8.5, Ar),

7.89 (дд, 2Н, *J*₁ = 8.5, *J*₂ = 5.4, Ar). ¹³С ЯМР (DMSO-d₆): 23.8, 41.5, 109.9, 111.4, 116.5 (д, ²*J*_{CF} = 21.8, 2С), 123.7 (д, ⁴*J*_{CF} = 3.0), 132.6 (д, ³*J*_{CF} = 8.6, 2С), 163.3 (д, ¹*J*_{CF} = 246). ¹⁹F ЯМР (DMSO-d₆) -111.5 – -111.6 (с). MS (70 эВ): *m/z* 236 ([M⁺], 24), 209 (66), 182 (16), 172 (34), 159 (19), 145 (46), 121 (49), 108 (100). ИК: 2264, 1604, 1512, 1220, 848.

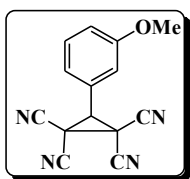
3-(3-Бромфенил)-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан (27j) [137], выход 68%, т.



пл. 186-187 °С. Найдено (%): С 52.39, Н 1.86, Вr 26.72, N 18.70.

$C_{13}H_5BrN_4$. Вычислено (%): С 52.55, Н 1.70, Вr 26.89, N 18.86.

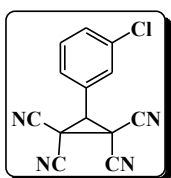
1H ЯМР (DMSO- d_6): 5.31 (с, 1H, CH), 7.44 (т, 1H, $J = 8.5$, Ar), 7.68 (д, 1H, $J = 8.5$, Ar), 7.87 (д, 1H, $J = 8.5$, Ar), 8.22 (с, 1H, Ar). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 23.4, 40.6, 109.5 (2C), 110.9 (2C), 121.9, 128.8, 129.5, 131.1, 132.6, 132.9. MS (70 эВ): m/z 298 (M^+ , 12), 296 (M^+ , 11), 234 (6), 232 (6), 217 (99), 190 (100), 153 (56), 126 (87), 100 (39), 89 (60). ИК: 2268, 1568, 1484, 780, 692.



3-(3-Метоксифенил)-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан (27k)

[137], выход 92%, т. пл. 227-229 °С (лит. [84] т. пл. 227-230 °С).

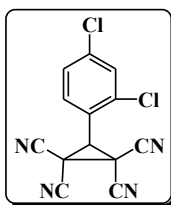
1H ЯМР (DMSO- d_6): 3.76 (с, 3H, OCH_3), 5.28 (с, 1H, CH), 7.15-7.45 (м, 4H, Ar).



3-(3-Хлорфенил)-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан (27l) [137],

выход 72%, т. пл. 187-189 °С (лит. [198] т. пл. 183-185 °С).

1H ЯМР (DMSO- d_6): 5.37 (с, 1H, CH), 7.50-7.60 (м, 2H, Ar), 7.82 (д, 1H, $J = 3.7$, Ar), 8.09 (с, 1H, Ar).



3-(2,4-Дихлорфенил)-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан (27m)

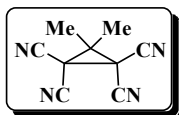
[137], выход 65%, т. пл. 226-228 °С (лит. [198] т. пл. 225-228 °С).

1H ЯМР (DMSO- d_6): 5.48 (с, 1H, CH), 7.66 (дд, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.0$, Ar), 7.93 (д, 1H, $J = 2.0$, Ar), 8.10 (д, 1H, $J = 8.5$, Ar).

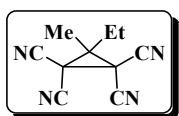
Аналитические характеристики 1,1,2,2-тетрацианоспиро[2.5]октана **17b**, полученного по Методике 10, аналогичны приведенным выше (Раздел 3.1.2).

Методика 11 [138]. Синтез замещенных 1,1,2,2-тетрацианоциклопропанов из малонитрила и алкилиденмалонитрилов под действием исключительно брома. К 20 мл спиртового раствора малонитрила **8** (0.66 г, 10 ммоль) и олефина (10 ммоль) в 100 мл двугорлой колбе при перемешивании по каплям добавляли 50 мл 0.2 М водного раствора брома (10 ммоль) в течение трех минут. Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение часа. По окончании реакции выпавший осадок отфильтровывали и сушили, выделяя чистый циклопропан.

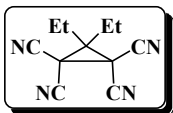
Аналитические характеристики циклопропанов **27a-d,f-l**, полученных по данной Методике, аналогичны характеристикам соединений, полученных по Методике 10. Аналитические характеристики тетрацианоспиробициклов **16a-c**, аналогичны приведенным выше (Раздел 3.1.2).



3,3-Диметил-1,1,2,2- тетрацианоциклопропан (27n) [138],
выход 63%, т. пл. 208-210 °С (лит. [18] т. пл. 209.5-210 °С).
¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 1.58 (с, 6H, CH₃).



3-Этил-3-метил-1,1,2,2- тетрацианоциклопропан (27o) [138],
выход 60%, т. пл. 207-208 °С (лит. [84] т. пл. 208-209 °С).
¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 1.33 (т, *J* = 7.4, 3H, CH₃), 1.75 (с, 3H, CH₃), 2.16 (кв, *J* = 7.4, 2H, CH₂).



3,3-Диэтил-1,1,2,2- тетрацианоциклопропан (27p) [138], выход
55%, т. пл. 165-166 °С (лит. [199] т. пл 167-168 °С).¹Н ЯМР
(DMSO-d₆): 1.29 (т, *J* = 7.4, 6H, CH₃), 2.05 (кв, *J* = 7.4, 4H, CH₂).

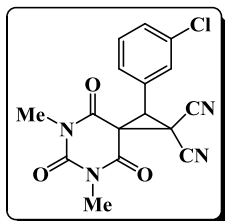
3.2.2. Каскадный химический синтез 2-арил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбонитрилов непосредственно из барбитуровых кислот и алкилиденмалононитрилов [143, 144]

Методика 12 [143, 144]. Синтез спироциклопропилбарбитуратов **20-22** непосредственно из барбитуровых кислот **19** и бензилиденмалононитрилов **2** под действием основания и брома. К 10 мл спиртового раствора бензилиденмалононитрила **2** (10 ммоль) и барбитуровой кислоты **19** (10 ммоль) в 50 мл стакане при перемешивании в течение минуты добавляли раствор этилата натрия (0,82 г., 12 ммоль) в 10 мл этанола. Затем вливали бром (0,51 мл, 10 ммоль) без охлаждения. Раствор перемешивали в течение трех часов. По окончании реакции выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили, выделяя чистый циклопропан.

Методика 13 [144]. Синтез спироциклопропилбарбитуратов **20-22** непосредственно из барбитуровых кислот **19** и бензилиденмалононитрилов **2** под действием исключительно брома. К 20 мл спиртового раствора бензилиденмалононитрила **2** (10 ммоль) и барбитуровой кислоты **19** (10 ммоль) в 100 мл трехгорлой колбе в течение трех минут прикапывали 50 мл 0.2 М раствора брома в воде (10 ммоль). Раствор перемешивали в течение часа при 40°C. По окончании реакции выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили, выделяя чистый циклопропан.

Аналитические характеристики 2-арил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбонитрилов **20a-d,f,g,i**, **21a,b** и **22a-c,e** полученных по методикам 11, 12, аналогичны приведенным выше (Раздел 3.1.3).

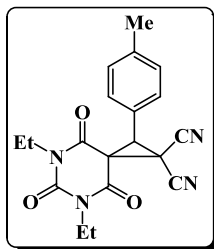
2-(3-Хлорфенил)-5,7-диметил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-



дикарбонитрил (**20j**) [144], выход 83%; т. пл. 201-203 °С. Найдено (%) С, 55.93; Н, 3.27; Cl, 10.22; N, 16.24. $C_{16}H_{11}ClN_4O_3$. Вычислено (%) С, 56.07; Н, 3.23; Cl, 10.34; N, 16.35. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 3.13 (с, 3H, CH_3), 3.27 (с, 3H, CH_3), 4.38 (с, 1H, CH), 7.41 (д, 2H, $J = 6.0$, Ar), 7.44-7.52 (м, 1H, Ar), 7.64 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 23.6, 28.6, 29.0, 41.3, 42.6, 110.6, 112.1, 127.9, 128.2, 129.2,

130.0, 131.0, 132.7, 150.9, 160.5, 162.7. MS (70 эВ): m/z 344 [$^{37}\text{C}1$, M^+ , 1], 342 [$^{35}\text{C}1$, M^+ , 4], 307 (10), 230 (8), 228 (27), 202 (10), 200 (32), 165 (100), 138 (23). ИК: 2248, 1704, 1684, 1460, 1424, 1392, 1300, 752.

2-(4-Метилфенил)-5,7-диэтил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-



дикарбонитрил (21c) [144], выход 77%; т. пл. 196-198 °С.

Найдено (%) С, 65.01; Н, 5.02; N, 15.83. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено

(%) С, 65.13; Н, 5.18; N, 15.99. ^1H ЯМР (CDCl_3): 1.18 (т, $J = 7.2$, 3H, CH_3), 1.32 (т, $J = 7.2$, 3H, CH_3), 2.36 (с, 3H, CH_3), 3.88-4.02

(м, 2H, CH_2), 4.09 (кв, $J = 7.2$, 2H, CH_2), 4.24 (с, 1H, CH), 7.17

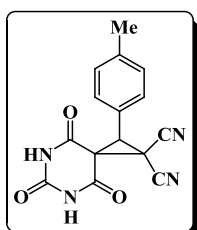
(д, 2H, $J = 7.5$, Ar), 7.23 (д, 2H, $J = 7.5$, Ar). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 12.5, 12.6, 20.7,

23.4, 36.9, 37.5, 41.4, 43.8, 110.7, 112.2, 126.7, 128.7 (2C), 129.1 (2C), 137.6,

149.9, 160.1, 162.5. MS (70 эВ): m/z 279 (3, M^+ - $\text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{Et}$), 251 (10), 208 (78),

180 (100), 165 (58), 70 (92). ИК: 2252, 1696, 1684, 1444, 1416, 1352, 1316, 756.

2-(4-Метилфенил)-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбо-



нитрил (22f) [144], выход 93%, т. пл. 140-142 °С. Найдено (%)

С, 60.98; Н, 3.76; N, 18.97. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено (%) С, 61.22;

Н, 3.40; N, 19.05. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): 2.29 (с, 3H, CH_3), 4.16 (с,

1H, CH), 7.15 (д, 2H, $J = 7.9$, Ar), 7.32 (д, 2H, $J = 7.9$, Ar), 11.66

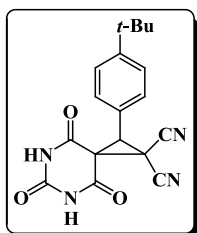
(с, 1H, NH), 11.88 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 20.9, 22.5, 40.7, 43.2,

111.1, 112.6, 125.6 (2C), 128.9, 129.3 (2C), 137.8, 150.3, 161.9, 164.4. MS, m/z

(%): 294 (100, M^+), 277 (13), 249 (9), 208 (8), 181 (11), 165 (37), 139 (17), 104

(18), 91 (40), 57 (20). ИК: 1768, 1725, 1711, 1520, 1411, 1400, 1371, 768.

2-(4-трет-бутилфенил)-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-



дикарбонитрил (22g) [144], выход 85%, т. пл. 286-288 °С.

Найдено (%)С 61.13, Н 3.52, N 18.89. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено

(%) С 61.22, Н 3.43, N 19.04. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): 1.28 (с, 9H,

CH_3), 4.17 (с, 1H, CH), 7.26 (д, $J = 7.8$, 2H, Ar), 7.33 (д, $J = 7.8$,

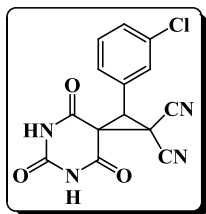
2H, Ar), 11.66 (с, 1H, NH), 11.89 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6): 22.3, 31.1

(3C), 34.3, 40.6, 43.0, 111.0, 112.5, 125.0 (2C), 125.7, 129.0 (2C), 150.1, 150.6,

161.8, 164.3. MS, m/z (%): 336 (31, M^+), 321 (79), 272 (37), 257 (100), 215 (19),

195 (76), 128 (38), 91 (64), 66 (63), 57 (80). ИК: 3264, 2256, 1736, 1704, 1684, 1404, 1368.

2-(4-Хлорфенил)-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбо-



нитрил (22h) [144], выход 87%, т. пл. 274-275 °С. Найдено (%)

С 53.37, Н 2.28, Cl 11.19, N 17.69. $C_{14}H_7ClN_4O_3$. Вычислено С

53.43, Н 2.24, Cl 11.27, N 17.80. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 4.25 (с, 1H,

CH), 7.36-7.55 (м, 3H, Ar), 7.68 (шир. с, 1H, Ar), 11.71 (с, 1H,

NH), 11.89 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 22.7, 40.6, 41.7, 110.8, 112.3,

128.1, 128.3, 129.5, 130.0, 131.2, 132.7, 150.3, 162.0, 164.1. MS, m/z (%): 316 (8,

M^+ , Cl^{37}), 314 (25, M^+ , Cl^{35}), 280 (8), 273 (8), 271 (8), 250 (20), 200 (30), 165

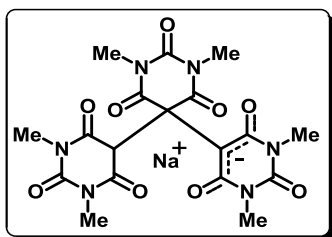
(100), 138 (27), 89 (17), 75 (26). ИК: 3264, 2256, 1736, 1704, 1684, 1404, 1368.

3.3. Электрокаталитические трансформации гетероциклических С-Н кислот.

3.3.1. Электрохимическая тримеризация *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот [145].

Методика 14 [145]. Электрохимическая тримеризация *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот **19** в линейные тримеры **28** и **30b**. Раствор *N,N'*-диалкилбарбитуровой кислоты **19** (10 ммоль) и медиатора (тип и количество медиатора указано в Таблицах 16 и 17) в метаноле (20 мл) подвергали электролизу при температуре 20 °С, при постоянной плотности тока $j = 100 \text{ мА/см}^2$ ($I = 500 \text{ мА}$, площадь электродов 5 см^2). По окончании электролиза (2 F/моль) реакционную смесь охлаждали до -10 °С . Выпавшую соль отфильтровывали, промывали холодным спиртом и высушивали.

Натриевая соль 1,3,1',3',1'',3''-гексаметил-[5,5';5',5'']терпиримидин-



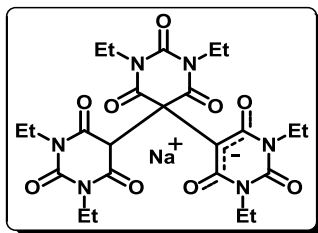
2,4,6,2',4',6',2'',4'',6''-нонон (**28a**) [145], выход 89 %

(1.44 г); т. пл. 307-309 °С. Найдено (%): С, 41.17; Н, 4.56; N, 15.81; Na, 4.67. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_9\text{Na} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Вычислено (%): С, 41.39; Н, 4.44; N, 16.09; Na, 4.40.

^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): 3.01 (с, 12H, CH_3), 3.03 (с, 6H, CH_3), 6.42 (шир. с, 1H, CH). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$): 27.7 (4C), 28.8 (2C), 57.4, 65.7 (шир. с, $\Delta\nu_{1/2} = 47$, 2C), 151.8, 152.0 (2C), 163.8 (4C), 169.3 (2C). MS (электроспрей): m/z 509 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (100%), m/z 995 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (80%), m/z 485 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ (75%), m/z 949 [$2\text{M}-\text{Na}$] $^-$ (100%); MS^2 : m/z 509 \rightarrow 452 [$\text{M}+\text{Na}-\text{CONMe}$] $^+$ (100%), m/z 485 \rightarrow 371 [$\text{M}-\text{H}-2\text{CONMe}$] $^-$ (100%). ИК: 2860, 1690, 1580, 1440, 1370.

Кристаллы **28a**. $\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{N}_{12}\text{Na}_2\text{O}_{22}$, $M = 1100.93$, триклинные (при 120 K), пространственная группа $P-1$, $a = 8.385(3) \text{ \AA}$, $b = 11.397(4) \text{ \AA}$, $c = 12.812(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 87.16(3)$, $\beta = 88.29(3)$, $\gamma = 79.87(4)$, $V = 1203.5(7) \text{ \AA}^3$, 13692 отражений получены на дифрактометре Bruker SMART 1000 CCD. $Z = 1$. Факторы недостоверности: $R_1 = 0.059$, $wR_2 = 1.02$. Расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS [195]. Кристаллографические данные для соединения **27a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC-851619) www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html.

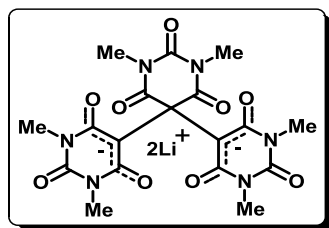
Натриевая соль 1,3,1',3',1'',3''-гексаэтил-[5,5';5',5'']терпиримидин-



2,4,6,2',4',6',2'',4'',6''-нонон (28b) [145], выход 75 % (1.42 г); т. пл. 246-248 °С. Найдено (%): С, 48.69; Н, 6.73; N, 12.43; Na 3.27. $C_{24}H_{31}N_6O_9Na \times 3MeOH$. Вычислено (%) С, 48.64; Н, 6.50; N, 12.61; Na 3.45. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 0.99 (м, 18H, CH_3), 3.70 (м, 12H, CH_2), 6.42 (с, 1H, CH). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 12.5 (4C), 13.4 (2C), 35.4 (4C), 36.2 (2C), 57.7, 65.9 (шир. с., $\Delta\nu_{1/2} = 44$, 2C), 150.9, 151.0 (2C), 163.4 (4C), 168.8 (2C). MS (электроспрей): m/z 593 $[M+Na]^+$ (60%), m/z 1163 $[2M+Na]^+$ (100%), m/z 569 $[M-H]^-$ (100%), m/z 1117 $[2M-Na]^-$ (60%); MS²: m/z 593 \rightarrow 522 $[M+Na-CONEt]^+$ (100%), m/z 569 \rightarrow 427 $[M-H-2CONEt]^-$ (100%). ИК: 3000, 1670, 1590, 1460, 1420.

Кристаллы **28b**. $C_{27}H_{43}N_6NaO_{12} \cdot x CH_3OH$, $M = 698.71$, моноклинные (при 120 К), пространственная группа $P2_1/n$, $a = 8.5853(6)$ Å, $b = 23.0165(15)$ Å, $c = 18.0631(12)$ Å, $\alpha = 90$, $\beta = 97.976(2)$, $\gamma = 90$, $V = 3534.8(4)$ Å³, 41037 отражений получены на дифрактометре Bruker SMART 1000 CCD. $Z = 4$. Факторы недостоверности: $R_1 = 0.056$, $wR_2 = 1.01$. Расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS [195]. Кристаллографические данные для соединения **27b** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC-851620) www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html.

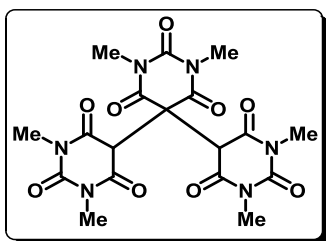
Дилитиевая соль 1,3,1',3',1'',3''-гексаметил-[5,5';5',5'']терпиримидин-



2,4,6,2',4',6',2'',4'',6''-нонон (30b) [145], выход 71 % (1.13 г); т. пл. > 360 °С. Найдено (%): С, 39.53; Н, 4.73; N, 15.44; Li, 2.29. $C_{18}H_{18}N_6O_9Li_2 \times 4H_2O$. Вычислено (%) С, 39.43; Н, 4.78; N, 15.33; Li, 2.53. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 2.95 (с, 12H, CH_3), 3.02 (с, 6H, CH_3). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 27.1 (4C), 28.4 (2C), 54.0, 84.7 (2C), 152.6, 152.9 (2C), 162.0 (4C), 174.2 (2C); MS (электроспрей): m/z 471 $[M+2H-Li]^+$ (100%), m/z 469 $[M-Li]^-$ (90%), m/z 933 $[2M+2H-3Li]^-$ (100%); MS²: m/z 469 \rightarrow 355 $[M-Li-2CONMe]^-$ (100%); MS³: m/z 355 \rightarrow 298 $[M-Li-3CONMe]^-$ (100%). ИК: 2960, 1660, 1600, 1430, 1390.

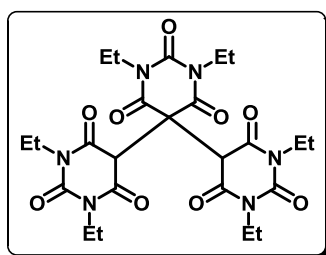
Методика 15 [145]. Синтез линейных тримеров *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот **29a,b**. К раствору натриевой соли тримера *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот **27** (5 ммоль) в 20 мл воды прибавляли соляную кислоту (36%, 2 мл). Раствор перемешивали 1 час, после чего осадок отфильтровывали, промывали холодной водой и высушивали.

1,3,1',3',1'',3''-Гексаметил-[5,5';5',5'']терпиримидин-2,4,6,2',4',6',2'',4'',6''-



нонон (29a) [145], выход 96 % (2.32 г), т. пл. 229-231 °С; (лит. [128] т. пл. 224-226 °С). ¹H ЯМР (CDCl₃): 3.27 (с, 18H, CH₃), 5.66 (с, 2H, CH). ¹³C ЯМР (CDCl₃): 29.1 (4C), 29.2 (2C), 51.7, 56.5 (2C), 150.2, 150.3 (2C), 165.1 (шир. с, Δν_{1/2} = 52.3, 4C), 167.6 (2C). MS (70 эВ): *m/z* 464 (10, [M⁺]), 309 (50), 281 (30), 195 (25), 138 (35), 58 (85), 53 (75), 42 (100).

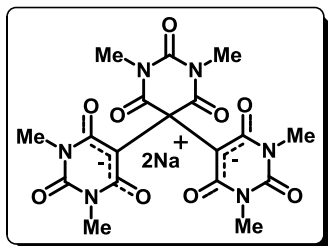
1,3,1',3',1'',3''-Гексаэтил-[5,5';5',5'']терпиримидин-2,4,6,2',4',6',2'',4'',6''-



нонон (29b): выход 95 % (2.60 г); т. пл. 154-155 °С. Найдено (%): С, 52.42; Н, 5.93; N, 15.14. C₂₄H₃₂N₆O₉. Вычислено (%) С, 52.55; Н, 5.88; N, 15.32. ¹H ЯМР (CDCl₃): 1.00-1.35 (м, 18H, CH₃), 3.75-4.05 (с, 12H, CH₂), 5.71 (с, 2H, CH). ¹³C ЯМР (CDCl₃): 12.4 (4C), 12.9 (2C), 38.0 (4C), 38.1 (2C), 51.8, 56.5 (2C), 149.5, 150.1 (2C), 164.5 (шир. с, Δν_{1/2} = 51, 4C), 167.4 (2C). MS (70 эВ): *m/z* 549 (6, [M⁺+1]), 548 (46, [M⁺]), 406 (6), 366 (100), 365 (88), 295 (40), 250 (24), 70 (55). ИК: 3422, 2984, 1680, 1674, 1443, 1408, 1312.

Методика 16 [145]. Синтез динатриевой соли тримера *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **30a**. К суспензии мононатриевой соли **28a** (2.43 г, 5 ммоль) в 20 мл этанола прибавляли NaOH (0.4 г, 10 ммоль). Реакционную массу перемешивали три часа при комнатной температуре, затем кристаллы соединения **30a** отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали.

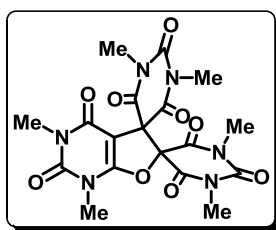
Динатриевая соль 1,3,1',3',1'',3''-гексаметил-[5,5';5',5'']терпиримидин-



2,4,6,2',4',6',2'',4'',6''-нонон (30a) [145], выход 93 % (2.36 г), т. пл. > 360 °С. Найдено (%): С, 38.23; Н, 4.21; N, 14.83; Na, 8.30. C₁₈H₁₈N₆O₉Na₂ x 3H₂O. Вычислено (%): С, 38.44; Н, 4.30; N, 14.94; Na, 8.18. ¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆): 2.95 (с, 12H, CH₃), 3.00 (с, 6H, CH₃). ¹³С ЯМР (DMSO-*d*₆): 27.1 (4C), 28.3 (2C), 54.3, 85.0 (2C), 152.6, 153.3 (2C), 161.7 (2C), 173.5 (4C). MS (электроспрей): *m/z* 485 [M-Na]⁻ (50%), *m/z* 949 [2M+2H-3Na]⁻ (100%); MS²: *m/z* 485→371 [M-Na-2CONMe]⁻ (100%); MS³: *m/z* 371→343 [M-Na-2CONMe-CO]⁻ (100%). ИК: 2960, 1670, 1630, 1580, 1420.

Методика 17 [145]. Циклизация натриевой соли тримера *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **28a** в диазоспиро[пиримидин-5,5'-фуоро[2,3-*d*]пиримидин-6',5''-пиримидин]октон **31**. Раствор натриевой соли тримера *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **28a** (2.43 г, 5 ммоль) и NaOH (0.2 г, 5 ммоль) в 20 мл метанола перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Затем, по каплям добавляли бром (0.4 г, 5 ммоль). Реакционную массу перемешивали еще три часа, выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным метанолом, высушивали.

1,1',1'',3,3',3''-Гексаметил-2*H*,2''*H*- диазоспиро[пиримидин-5,5'-фуоро[2,3-*d*]пиримидин-6',5''-пиримидин]-2,2',2'',4,4',4'',6,6''

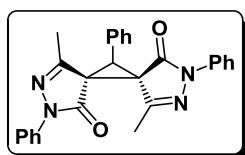


(1*H*,1'*H*,1''*H*, 3*H*,3'*H*,3''*H*)-октон (31) [145], выход 92 % (2.13 г), т. пл. 374–376 °С (лит. [200] т. пл. 370–373 °С). ¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆): 3.03 (с, 6H, CH₃), 3.10 (с, 6H, CH₃), 3.16 (с, 3H; CH₃), 3.43 (с, 3H; CH₃).

3.3.2. Стереоселективная электрокаталитическая циклизация замещенных 4,4'-(арилметилен)биспиразолов [147]

Методика 18 [147]. Электрокаталитическая циклизация 4,4'-(арилметилен)бис(1*H*-пиразол-5-олов) **32a-g**. Раствор 4,4'-(арилметилен) бис(1*H*-пиразол-5-ола) **32** (5 ммоль) и NaBr (0.31 г, 3 ммоль) в 20 мл метанола подвергали электролизу при 20 °С и постоянной плотности тока 100 мА/см², пропуская 2.5 F/моль электричества. По окончании электролиза реакционную массу концентрировали до 1/5 исходного объема (~ 4 мл), выпавший осадок тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-диона **33** отфильтровывали, промывали холодным метанолом (2 × 2 мл) и высушивали.

(5*R**,6*R**)-4,10-Диметил-2,8,11-трифенил-2,3,8,9-тетраазаспиро[4.0.4.1] ун-

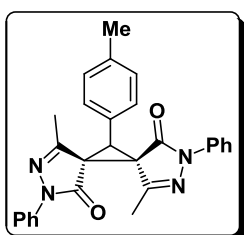


дека-3,9-диен-1,7-дион (**33a**) [147], выход 95% (2.06 г), т. пл.

168-169 °С (лит. [152] 166 °С). ¹H ЯМР (CDCl₃): 2.10 (с, 3H, CH₃), 2.45 (с, 3H, CH₃), 4.45 (с, 1H, CH), 7.18-7.26 (м, 4H, Ph), 7.37-7.47 (м, 7H, Ph), 7.90 (д, *J* = 8.1, 2H, Ph), 7.95 (д, *J* = 8.1, 2H, Ph). ¹³C

ЯМР (DMSO-*d*₆): 18.2, 20.1, 42.9, 50.1, 51.1, 118.8 (4C), 125.3, 125.4, 127.8, 128.4 (2C), 128.6, 128.7 (2C), 128.8 (2C), 129.7 (2C), 137.6, 137.7, 155.1, 155.8, 165.4, 167.5. ИК: 3428, 3064, 1715, 1596, 1499, 1366, 1292, 1130, 760, 692.

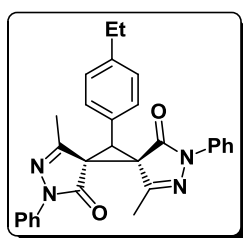
Кристаллы **33a**. C₂₇H₂₂N₄O₂, *M* = 434.49, моноклинные (при 100 К), пространственная группа *P*2₁/*c*, *a* = 15.6162(10) Å, *b* = 11.6992(8) Å, *c* = 11.9116(8) Å, α = 90, β = 96.121(1), γ = 90, *V* = 2163.8(2) Å³, 13352 отражений получены на дифрактометре Bruker APEX II CCD. *Z* = 4. Факторы недостоверности: *R*₁ = 0.046, *wR*₂ = 0.95. Расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS [195]. Кристаллографические данные для соединения **33a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC-823140) www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html.



(5*R**,6*R**)-11-(4-Метилфенил)-4,10-диметил-2,8-дифенил-2,3,8,9-тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дион (**33b**) [147], выход 96% (2.14 г); т. пл. 146-147 °С. Найдено (%): С, 75.22; Н, 5.34; N, 12.41. C₂₈H₂₄N₄O₂; Вычислено (%):

C, 74.98; H, 5.39; N, 12.49. ^1H ЯМР (CDCl_3): 2.10 (с, 3H, CH_3), 2.37 (с, 3H, CH_3), 2.53 (с, 3H, CH_3), 4.41 (с, 1H, CH), 7.07-7.46 (м, 10H, Ph), 7.89 (д, $J = 8.6$, 2H, Ph), 7.93 (д, $J = 8.6$, 2H, Ph). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): 18.2, 20.2, 21.2, 42.9, 50.2, 51.2, 118.8 (4 C), 124.8, 125.2, 125.4, 128.7 (2C), 128.8 (2C), 129.2 (2C), 129.6 (2C), 137.7, 137.8, 138.4, 155.2, 155.9, 165.4, 167.6. MS (70 эВ): m/z 448 (27, $[\text{M}^+]$), 276 (53), 185 (80), 174 (67), 143 (58), 115 (51), 105 (52), 91 (100), 77 (50), 64 (66). ИК: 3407, 2922, 1710, 1596, 1499, 1364, 1321, 1288, 755, 689.

(5R*,6R*)-11-(4-Этилфенил)-4,10-диметил-2,8-дифенил-2,3,8,9-тетрааза-



диспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дион (33c) [147],

выход 97% (2.24 г), т. пл. 136-137 °С. Найдено (%): C, 75.34;

H, 5.59; N, 12.22. $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено (%): C, 75.30; H,

5.67; N, 12.11. ^1H ЯМР (CDCl_3): 1.26 (т, $J = 7.5$, 3H, CH_3), 2.11

(с, 3H, CH_3), 2.54 (с, 3H, CH_3), 2.68 (кв, $J = 7.5$, 2H, CH_2) 4.42 (с, 1H, CH), 7.12

(д, $J = 7.8$, 2H, Ph), 7.20-7.47 (м, 8H, Ph), 7.90 (д, $J = 8.4$, 2H, Ph), 7.94 (д, $J =$

8.4, 2H, Ph). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): 15.1, 18.2, 20.1, 28.4, 42.9, 50.2, 51.3, 118.8 (4

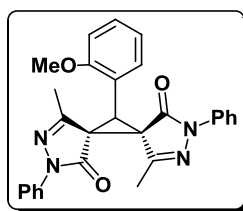
C), 125.0, 125.2, 125.3, 127.9 (2C), 128.7 (2C), 128.8 (2C), 129.7 (2C), 137.7,

137.8, 144.7, 155.2, 155.8, 165.5, 167.6. MS (70 эВ): m/z 462 (12, $[\text{M}^+]$), 290 (66),

186 (77), 185 (72), 174 (92), 157 (100), 142 (97), 141 (97), 128 (83), 115 (76), 92

(76). ИК: 3403, 2963, 1709, 1596, 1499, 1365, 1275, 1130, 754, 689.

(5R*,6R*)-11-(2-Метоксифенил)-4,10-диметил-2,8-дифенил-2,3,8,9-тетра-



азадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дион (33d) [147],

выход 85% (1.94 г); т. пл. 145-146 °С. Найдено (%): C, 72.31;

H, 5.29; N, 11.87. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено (%): C, 72.40; H,

5.21; N, 12.06. ^1H ЯМР (CDCl_3): 2.11 (с, 3H, CH_3), 2.53 (с,

3H, CH_3), 2.62 (с, 3H, CH_3), 4.11 (с, 1H, CH), 6.89 (д, $J = 8.0$, 1H, Ph), 6.98 (т, $J =$

7.2, 1H, Ph), 7.12-7.47 (м, 8H, Ph), 7.88 (д, $J = 7.8$, 2H, Ph), 7.95 (д, $J = 7.8$,

2H, Ph). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): 18.2, 20.0, 39.3, 50.4, 50.8, 55.3, 110.5, 116.4, 118.7

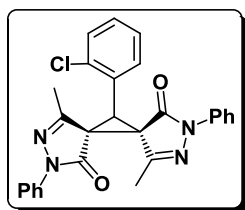
(2C), 118.9 (2C), 120.2, 125.0, 125.3, 128.7 (2C), 128.8 (2C), 130.0, 131.0, 137.8,

138.0, 155.6, 156.1, 157.6, 165.8, 167.8. MS (70 эВ): m/z 464 (8, $[\text{M}^+]$), 434 (11),

292 (61), 262 (39), 261 (79), 185 (29), 174 (34), 101 (99), 91 (81), 77 (100).

ИК: 3409, 2934, 1711, 1597, 1498, 1367, 1367, 1251, 758, 691.

(5R*,6R*)-11-(2-Хлорфенил)-4,10-диметил-2,8-дифенил-2,3,8,9-



тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дион (33e)

[147], выход 87% (2.03 г); т. пл. 168-170 °С. Найдено (%): С,

69.28; Н, 4.62; Cl, 7.63; N, 11.82. $C_{27}H_{21}ClN_4O_2$. Вычислено

(%): С, 69.15; Н, 4.51; Cl, 7.56; N, 11.95. 1H ЯМР ($CDCl_3$):

2.15 (с, 3H, CH_3), 2.54 (с, 3H, CH_3), 4.24 (с, 1H, CH), 7.18-7.47 (м, 10H, Ph),

7.85 (д, $J = 8.1$, 2H, Ph), 7.94 (д, $J = 8.1$, 2H, Ph). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 18.1, 20.1,

41.6, 50.3, 50.7, 118.9 (2C), 119.1 (2C), 125.4, 125.5, 126.5 (2C), 128.8 (2C),

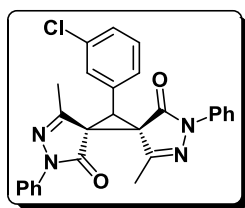
128.9 (2C), 129.7, 130.0, 131.7, 135.1, 137.7, 137.8, 154.8, 155.6, 165.4, 167.3.

MS (70 эВ): m/z 470 (6, $[M^{+}+2]$), 468 (8, $[M^{+}]$), 433 (11), 298 (25), 296 (44), 262

(67), 261 (100), 174 (67), 101 (36), 77 (48). ИК: 3415, 3064, 1715, 1596, 1499,

1367, 1292, 1130, 755, 690.

(5R*,6R*)-11-(3-Хлорфенил)-4,10-диметил-2,8-дифенил-2,3,8,9-



тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дион (33f):

выход 87% (2.04 г), т. пл. 158-159 °С. Найдено (%): С, 69.08;

Н, 4.58; Cl, 7.46; N, 12.03. $C_{27}H_{21}ClN_4O_2$. Вычислено (%): С,

69.15; Н, 4.51; Cl, 7.56 N, 11.95. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 2.13 (с, 3H,

CH_3), 2.52 (с 3H, CH_3), 4.38 (с, 1H, CH), 7.10 (д, $J = 6.9$, 1H, Ph), 7.21-7.47 (м,

9H, Ph), 7.89 (д, $J = 7.8$, 2H, Ph), 7.94 (д, $J = 7.8$, 2H, Ph). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$):

18.2, 20.1, 42.0, 49.8, 50.8, 118.8 (4C), 125.4, 125.5, 128.0, 128.8 (4C), 128.9,

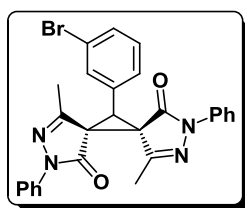
129.7, 129.8, 130.0, 134.3, 137.6, 137.7, 154.5, 155.5, 165.1, 167.2; MS (70 эВ):

m/z 470 (14, $[M^{+}+2]$), 468 (23, $[M^{+}]$), 298 (48), 297 (63), 296 (100), 186 (44), 185

(84), 174 (76), 105 (58), 91 (87), 77 (53). ИК: 3410, 2930, 1706, 1596, 1500,

1362, 1280, 1129, 758, 691.

(5R*,6R*)-11-(3-Бромфенил)-4,10-диметил-2,8-дифенил-2,3,8,9-



тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дион (33g)

[147], выход 91% (2.34 г), т. пл. 154-155 °С. Найдено (%): С,

63.34; Н, 4.20; Br, 15.69; N, 10.85. $C_{27}H_{21}BrN_4O_2$. Вычислено

(%): С, 63.17; Н, 4.12; Br, 15.56; N, 10.91. 1H ЯМР ($CDCl_3$):

2.13 (с, 3H, CH_3), 2.51 (с, 3H, CH_3), 4.38 (с, 1H, CH), 7.13-7.53 (м, 10H, Ph),

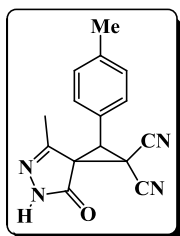
7.87 (д, $J = 7.9$, 2H, Ph), 7.93 (д, $J = 7.9$, 2H, Ph). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): 18.2, 20.2, 41.9, 49.8, 50.8, 118.8 (4 C), 122.4, 125.4, 125.6, 128.5 (2C), 128.8 (2C), 128.9, 130.0, 130.3, 131.8, 132.7, 137.6, 137.7, 154.5, 155.5, 165.1, 167.3. MS (70 эВ): m/z 514 (10, $[\text{M}^{+2}]$), 512 (9, $[\text{M}^+]$), 342 (92), 340 (92), 185 (62), 128 (99), 101 (72), 91 (68), 77 (100), 51 (61). ИК: 3410, 2989, 1706, 1596, 1499, 1362, 1280, 1129, 758, 691.

3.3.3. Электрокаталитическая циклизация замещенных 3-пиразолпропионитрилов [154]

Методика 19. Электрокаталитическая циклизация арилпропионитрилов **34**, **35** в спироциклопропилпиразолонны **25**, **26**. Раствор 3-(5-гидрокси-3-метилпиразол-4-ил)-3-арилпропионитрила **34** или **35** (5 ммоль) и NaBr (0.31 г, 3 ммоль) в 20 мл метанола подвергали электролизу в бездиафрагменной ячейке при 20 °С и постоянной плотности тока 100 мА/см², пропуская 2.2 F/моль электричества. По окончании электролиза реакционную массу концентрировали до 1/3 исходного объема (6-7 мл) и охлаждали до -10 °С. Выпавший осадок 2-арил-4-метил-7-оксо-5,6-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ен-карбонитрила **25** или **26** отфильтровывали и высушивали.

Аналитические характеристики **25a,e,f** и **26a**, полученные по методике 19 аналогичны приведенным выше (Раздел 3.1.4).

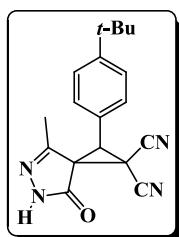
4-Метил-2-(4-метилфенил)-7-оксо-5,6-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ен-1,1-дикарбо-



нитрил (**25g**) [154], выделен в виде смеси диастереомеров в соотношении 3:1, выход 77%, т. пл. 208-209 °С. Найдено (%): С 68.11, Н 4.52, N 21.11. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено (%): С 68.17, Н 4.58, N 21.20. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): (**2R***,**3S***) **25g-1** основной диастереомер 1.57 (с, 3H, CH_3), 2.32 (с, 3H, CH_3), 3.90 (с, 1H, CH), 7.23 (l, $J = 7.9$, 2H, Ar), 7.35 (д, $J = 7.9$, 2H, Ar), 11.95 (с, 1H, NH); (**2R***,**3R***) **25g-2** минорный диастереомер 2.13 (с, 3H, CH_3), 2.30 (с, 3H, CH_3), 4.70 (с, 1H, CH), 7.19 (д, $J = 7.9$, 2H, Ar), 7.28 (д, $J = 7.9$, 2H, Ar), 11.73 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР

(DMSO- d_6): (**2R***,**3S***) **25g-1** 16.3, 18.6, 20.8, 41.9, 42.8, 110.9, 111.4, 124.7, 129.5 (2C), 129.6 (2C), 139.0, 150.3, 168.6; (**2R***,**3R***) **25g-2** 14.0, 19.5, 20.9, 42.7, 42.9, 109.3, 113.2, 124.4, 129.0 (2C), 129.5 (2C), 138.2, 152.1, 166.9. MS (70 эВ): m/z 264 ($[M]^+$, 74), 236 (5), 200 (20), 180 (32), 165 (21), 140 (14), 128 (19), 109 (38), 91 (100), 57 (81). ИК: 3357, 2980, 2259, 1745, 1581, 1514, 1378, 1339, 1253, 1185.

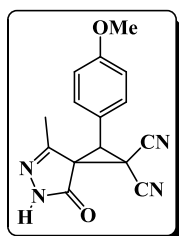
2-(4-*tert*-Бутилфенил)-4-метил-7-оксо-5,6-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ен-1,1-



дикарбонитрил (25h) [154], выделен в виде смеси диастереомеров в соотношении 3:1, выход 62%, т. пл. 200-201 °С. Найдено (%): С 70.44, Н 5.88, N 18.21; $C_{18}H_{18}N_4O$. Вычислено (%): С 70.57, Н 5.92, N 18.29. 1H ЯМР (DMSO- d_6):

(**2R***,**3S***) **25h-1** основной диастереомер 1.28 (с, 9H, *t*-Bu), 1.55 (с, 3H, CH_3), 3.92 (с, 1H, CH), 7.38 (д, $J = 8.2$, 2H, Ar), 7.47 (д, $J = 8.2$, 2H, Ar), 11.95 (с, 1H, NH); (**2R***,**3R***) **25h-2** минорный диастереомер 1.28 (с, 9H, *t*-Bu), 2.14 (с, 3H, CH_3), 4.67 (с, 1H, CH), 7.26 (д, $J = 8.2$, 2H, Ar), 7.41 (д, $J = 8.2$, 2H, Ar), 11.73 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): (**2R***,**3S***) **25h-1** 16.3, 18.5, 30.9 (3C), 34.4, 41.7, 56.0, 110.9, 111.5, 125.6 (2C), 129.3, 129.4 (2C), 150.3, 152.0, 168.6; (**2R***,**3R***) **25h-2** 13.9, 18.6, 30.9 (3C), 34.3, 42.6, 42.7, 109.4, 113.2, 124.6, 124.8 (2C), 125.2 (2C), 151.1, 152.1, 166.9. MS (70 эВ): m/z 306 ($[M]^+$, 100), 291 (82), 263 (14), 242 (25), 227 (61), 207 (36), 185 (31), 152 (18), 118 (22). ИК: 3459, 3104, 2966, 2254, 1717, 1589, 1391, 1308, 1268, 1203.

2-(4-Метоксифенил)-4-метил-7-оксо-5,6-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ен-1,1-дикар-

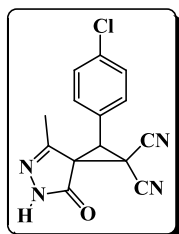


бонитрил (25i) [154], выделен в виде смеси диастереомеров в соотношении 3:1, выход 60%, т. пл. 183-184 °С. Найдено (%): С 64.32, Н 4.25, N 19.85; $C_{15}H_{12}N_4O_2$. Вычислено (%): С 64.28, Н 4.32, N 19.99. 1H ЯМР (DMSO- d_6): (**2R***,**3S***) **25i-1** основной диа-

стереомер 1.58 (с, 3H, CH_3), 3.78 (с, 3H, OCH_3), 3.85 (с, 1H, CH), 7.01 (д, $J = 8.4$, 2H, Ar), 7.40 (д, $J = 8.4$, 2H, Ar), 11.94 (с, 1H, NH); (**2R***,**3R***) **25i-2** минорный диастереомер 2.13 (с, 3H, CH_3), 3.78 (с, 3H, OCH_3), 4.64 (с, 1H, CH), 6.92 (д, $J = 8.4$, 2H, Ar), 7.27 (д, $J = 8.4$, 2H, Ar), 11.73 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): (**2R***,**3S***) **25i-1** 16.3, 18.8, 41.7, 42.9, 55.3, 110.9, 111.5, 114.3 (2C), 119.3, 131.1

(2C), 150.3, 159.9, 168.6; (**2R***,**3R***) **25i-2** 14.0, 19.7, 42.7, 43.0, 55.2, 109.4, 113.2, 113.8 (2C), 119.2, 131.0 (2C), 150.3, 159.5, 166.9. MS (70 эВ): m/z 280 ($[M]^+$, 17), 237 (7), 216 (7), 215 (10), 153 (16), 92 (52), 91 (100), 84 (29), 57 (59), 55 (54). ИК: 3203, 2843, 2255, 1724, 1704, 1612, 1516, 1389, 1252, 1027.

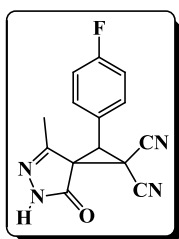
4-Метил-2-(4-хлорфенил)-7-оксо-5,6-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ен-1,1-



дикарбонитрил (**25j**) [154], выделен в виде смеси диастереомеров в соотношении 3:1, выход 60%, т. пл. 184-185 °С. Найдено (%): С 58.95, Н 3.25, Cl 12.30, N 19.75; $C_{14}H_9ClN_4O$. Вычислено (%): С 59.06, Н 3.19, Cl 12.45, N 19.68. 1H ЯМР

(DMSO- d_6): (**2R***,**3S***) **25j-1** основной диастереомер 1.57 (с, 3H, CH_3), 3.95 (с, 1H, CH), 7.51-7.58 (м, 4H, Ar), 11.96 (с, 1H, NH); (**2R***,**3R***) **25j-2** минорный диастереомер 2.13 (с, 3H, CH_3), 4.75 (с, 1H, CH), 7.38-7.47 (м, 4H, Ar), 11.76 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): (**2R***,**3S***) **25j-1** 16.3, 18.8, 41.1, 42.6, 110.8, 111.4, 127.0, 128.9 (2C), 131.9 (2C), 134.2, 149.9, 168.5; (**2R***,**3R***) **25j-2** 13.9, 19.7, 40.8, 42.5, 109.2, 113.0, 126.7, 128.4 (2C), 131.7 (2C), 133.5, 152.1, 166.9. MS (70 эВ): m/z 286 ($[M]^+$, 44), 284 ($[M]^+$, 100), 249 (7), 240 (15), 221 (54), 200 (30), 190 (27), 180 (65), 165 (99), 127 (45), 109 (76). ИК: 3349, 2986, 2261, 2245, 1744, 1729, 1493, 1381, 1299, 1092.

4-Метил-2-(4-фторфенил)-7-оксо-5,6-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ен-1,1-дикарбо-

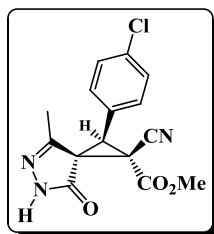


нитрил (**25k**) [154], выделен в виде смеси диастереомеров в соотношении 3:2, выход 63%, т. пл. 184-186 °С. Найдено (%): С 62.55, Н 3.46, F 7.15, N 20.77; $C_{14}H_9FN_4O$. Вычислено (%): С 62.68, Н 3.38, F 7.08, N 20.89. 1H ЯМР (DMSO- d_6): (**2R***,**3S***)

25k-1 основной диастереомер 1.57 (с, 3H, CH_3), 3.92 (с, 1H, CH), 7.30 (т, $J = 8.7$, 2H, Ar), 7.57 (дд, $J_1 = 5.6$, $J_2 = 2.6$, 2H, Ar), 11.95 (с, 1H, NH); (**2R***,**3R***) **25k-2** минорный диастереомер 2.14 (с, 3H, CH_3), 4.71 (с, 1H, CH), 7.21 (т, $J = 8.9$, 2H, Ar), 7.42 (дд, $J_1 = 5.6$, $J_2 = 2.7$, 2H, Ar), 11.76 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): (**2R***,**3S***) **25k-1** 16.3, 18.9, 41.2, 42.7, 110.8, 111.4, 115.9 (d, $J = 21.9$, 2C), 124.1 (d, $J = 3.1$), 132.2 (d, $J = 8.7$, 2C), 150.0, 162.4 (d, $J = 246.8$), 168.5; (**2R***,**3R***) **25k-2** 13.9, 19.7, 41.4, 42.6, 109.2, 113.1, 115.3 (d, $J = 21.8$,

2C), 123.8, 132.0 (d, $J = 8.7$, 2C), 152.1, 162.2 (d, $J = 246.8$), 166.9. MS (70 эВ): m/z 268 ($[M]^+$, 8), 199 (5), 184 (11), 173 (3), 157 (7), 121 (7), 108 (10), 92 (63), 91 (100), 67 (20). ИК: 3182, 3080, 2872, 2249, 1723, 1605, 1513, 1391, 1223, 1162.

Метил-(1*R,2*S**,3*S**)-4-метил-2-(4-хлорфенил)-1-циано-7-оксо-5,6-**



дiazоспиро[2.4] гепт-4-ен-1-карбоксилат (26b) [154], выход 60%, т. пл. 148-149 °С. Найдено (%): С 56.59, Н 3.85, Cl 11.08, N 13.29; $C_{15}H_{12}ClN_3O_3$. Вычислено (%): С 56.70, Н 3.81, Cl 11.16, N 13.23. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 1.90 (с, 3H, CH_3), 3.88 (с, 3H, OCH_3), 4.44 (с, 1H, CH), 7.34 (д, $J = 8.4$, 2H, Ar), 7.44 (д, $J = 8.4$, 2H, Ar), 11.70 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 15.0, 35.0, 37.0, 43.5, 54.6, 111.6, 127.9, 128.2 (2C), 131.6 (2C), 132.9, 152.6, 162.6, 167.3. MS (70 эВ): m/z 317 ($[M]^+$, 47), 319 ($[M]^+$, 14), 285 (90), 272 (61), 232 (37), 223 (59), 174 (60), 165 (41), 139 (100), 128 (49), 109 (33). ИК: 3381, 2969, 2255, 1738, 1722, 1495, 1431, 1274, 1246, 1166.

3.3.4. Электрокаталитическая циклизация имидов Гуареши [156]

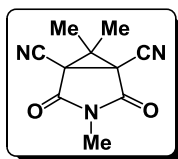
Имиды Гуареши **36**, **39** получали по известной методике [160].

Методика 20 [156]. Электрокаталитическая циклизация имидов Гуареши **36a-h**, **39** в 2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрилы **37a-h**, **38**, **40**. Раствор имида Гуареши (5 ммоль) и NaBr (0.31 г, 3 ммоль) в 20 мл метанола подвергали электролизу в бездиафрагменной ячейке при 20 °С и постоянной плотности тока 100 мА/см², пропуская 2.2 F/моль электричества. По окончании электролиза осадок чистого циклопропана отфильтровывали и высушивали. Фильтрат концентрировали до 1/3 от объема (6-7 мл) и охлаждали до -10 °С в течении 12 часов. Выпавший осадок дополнительного количества продукта отфильтровывали и высушивали.

Методика 21 [156]. Циклизация имидов Гуареши **36a-h** в 2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрилы **37a-h**, **38** под действием основания и брома. К 10 мл спиртового раствора имида Гуареши (5 ммоль) в 50 мл стакане при перемешивании в течение минуты добавляли раствор этилата натрия (0,41 г., 6 ммоль) в 10 мл этанола. Затем вливали бром (0.26 мл, 5 ммоль) без охлаждения. Раствор перемешивали в течение трех часов. По окончании реакции выпавший осадок циклопропана отфильтровывали, промывали водой и сушили, выделяя чистый продукт.

Методика 22 [156]. Циклизация имидов Гуареши **36a-h**, **39** в 2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрилы **37a-h**, **38**, **40** под действием исключительно брома. К 10 мл спиртового раствора имида Гуареши (5 ммоль) в 50 мл трехгорлой колбе в течение трех минут прикапывали 25 мл 0,2 М раствора брома в воде (5 ммоль). Раствор перемешивали в течение часа при 40°С. По окончании реакции выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили, выделяя чистый циклопропан.

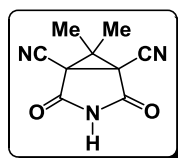
3,6,6-Триметил-2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрил



(37a) [156], т. пл. 236-238 °С (лит. [201] т. пл. 235-236 °С).

¹Н ЯМР (CDCl₃): 1.41 (с, 3Н, CH₃), 1.77 (с, 3Н, CH₃), 3.06 (с, 3Н, CH₃). ¹³С ЯМР (CDCl₃): 16.6, 22.4, 25.7, 37.0, 45.8, 109.6, 163.5.

6,6-Диметил-2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрил

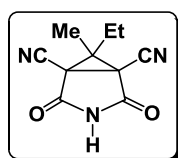


(37b) [156], т. пл. 241-242 °С (лит. [111] т. пл. 242 °С). ¹Н ЯМР

(DMSO-d₆): 1.44 (с, 3Н, CH₃), 1.59 (с, 3Н, CH₃), 3.06 (с, 3Н, CH₃), 12.12 (с, 1Н, NH). ¹³С ЯМР (DMSO-d₆): 15.9 (2С), 21.9, 45.0 (2С),

111.9 (2С), 165.6 (2С).

6-Метил-6-этил-2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрил



(37c+38) [156], выделен в виде смеси диастереомеров, т. пл. 225-

230 °С (лит. [202] 220-225 °С). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆):

(1*R**,5*S**,6*S**) 37b основной диастереомер 0.96 (т, *J* = 7.3, 3Н,

CH₃), 1.59 (с, 3Н, CH₃), 1.71 (кв, *J* = 7.3, 2Н, CH₂), 12.29 (с, 1Н, NH);

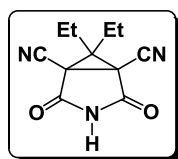
(1*R**,5*S**,6*R**) 38 минорный диастереомер 1.11 (т, *J* = 7.3, 3Н, CH₃), 1.40 (с,

3Н, CH₃), (с, 3Н, CH₃), 12.29 (с, 1Н, NH). ¹³С ЯМР (DMSO-d₆):

(1*R**,5*S**,6*S**) 37b 10.2, 19.3, 23.2, 39.3, 49.6 (2С), 112.0 (2С), 165.6 (2С);

(1*R**,5*S**,6*R**) 38 9.3, 12.7, 29.2, 38.7, 48.7 (2С), 111.9 (2С), 165.6 (2С).

6,6-Диэтил-2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрил

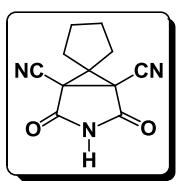


(37d) [156], т. пл. 203-204 °С (лит. [203] т. пл. 202-204 °С).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 0.93 (т, *J* = 7.2, 3Н, CH₃), 1.11 (т, *J* = 7.3, 3Н, CH₃), 1.70 (кв, *J* = 7.2, 2Н, CH₂), 1.83 (кв, *J* = 7.3, 2Н, CH₂), 12.15

(с, 1Н, NH). ¹³С ЯМР (DMSO-d₆): 9.1, 9.9, 18.6, 25.7, 39.0, 53.4 (2С), 111.8 (2С), 165.5 (2С).

2,4-диоксо-3-азаспиро[бицикло[3.1.0]гексан-6,1'-циклопентан]-1,5-

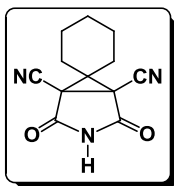


дикарбонитрил (37e) [156], т. пл. 194-196 °С (лит. [203] т. пл.

195-196 °С). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 1.68-1.88 (м, 6Н, CH₂), 1.90-2.12

(м, 2Н, CH₂), 11.89 (с, 1Н, NH).

2,4-диоксо-3-азаспиро[бицикло[3.1.0]гексан-6,1'-циклогексан]-1,5-

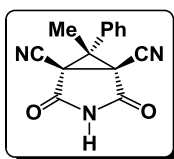


дихарбонитрил (**37f**) [156], т. пл. 202-203 °С (лит. [204] 203 °С).

¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆): 1.38-1.58 (м, 4Н, CH₂), 1.60-1.80 (м, 4Н, CH₂), 1.82-1.94 (м, 2Н, CH₂), 12.32 (с, 1Н, NH). ¹³С ЯМР (DMSO-*d*₆): 24.0, 24.2, 24.8, 26.0, 32.0, 38.5, 50.8 (2С), 111.7 (2С), 165.3

(2С).

(1*R**,5*S**,6*S**)-6-Метил-2,4-диоксо-6-фенил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-



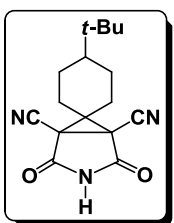
дихарбонитрил (**37g**) [156], т. пл. 249-250 °С (лит. [162] 250 °С).

¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆): 1.84 (с, 3Н, CH₃), 7.28-7.36 (м, 2Н, Ph), 7.37-7.445 (м, 3Н, Ph), 11.74 (с, 1Н, NH). ¹³С ЯМР (DMSO-*d*₆): 24.0,

52.2, 111.8, 127.5, 129.3, 129.4, 134.2, 165.4.

Кристаллы **37g**. C₁₄H₉N₃O₂, M = 283.29, тригональные (при 100 К), пространственная группа R-3 (№ 148), *a* = 26.6739(19) Å, *c* = 10.6951(8) Å, V = 6590.0(8) Å³, 23112 отражений получены на дифрактометре Bruker SMART 1000 CCD. Z = 18. Факторы недоуверности: R₁ = 0.0625, wR₂ = 0.1877. Расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS [195]. Кристаллографические данные для соединения **37g** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC-922338) www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html.

4'-трет-Бутил-2,4-диоксо-3-азаспиро[бицикло[3.1.0]гексан-6,1'-



циклогексан]-1,5-дихарбонитрил (**37h**) [156], т. пл. 263-265 °С.

Найдено (%): С 67.27, Н 6.80, N 14.69. С₁₆Н₁₉Н₃О₂. Вычислено (%): С 67.35, Н 6.71, N 14.73. ¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆): 0.76-0.94 (м,

1Н, CH), 0.84 (с, 9Н, CH₃), 1.12-1.28 (м, 2Н, CH₂), 1.54-1.66 (м,

2Н, CH₂), 1.84-2.08 (м, 3Н, CH₂), 2.14-2.30 (м, 1Н, CH₂), 12.30 (с, 1Н, NH).

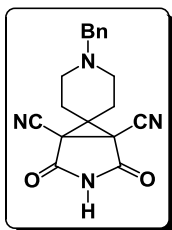
¹³С ЯМР (DMSO-*d*₆): 25.2 (3С), 26.1, 26.4, 27.4, 32.2, 32.4, 37.8, 39.2, 46.1, 51.1,

111.7, 112.0, 165.3, 165.5. MS (70 эВ): *m/z* 285 (18, M⁺), 270 (43), 242 (11), 227

(10), 202 (14), 150 (33), 137 (40), 121 (90), 105 (60), 81 (100). ИК: 2252, 1760,

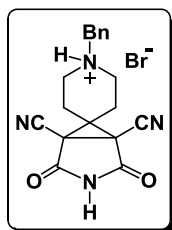
1704, 1680, 1456, 1384, 756.

1'-Бензил-2,4-диоксоспиро[3-азабицикло[3.1.0]гексан-6,4'-пиперидин]-



1,5-дикарбонитрил (40) [156], выход 75% (1.20 г), т. пл. 248-250 °С. Найдено (%): С 67.42, Н 5.08, N 17.44. $C_{18}H_{16}N_4O_2$. Вычислено (%): С 67.49, Н 5.03, N 17.49. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): 1.80-1.90 (м, 2H, CH_2), 1.90-2.04 (м, 2H, CH_2), 2.42-2.56 (м, 2H, NCH_2), 2.62-2.74 (м, 2H, NCH_2), 3.63 (с, 2H, CH_2), 7.24-7.40 (м, 5H, Ph), 12.30 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР ($DMSO-d_6$): 25.8, 31.1, 38.2, 48.5, 50.6, 51.2, 61.0, 111.8, 127.6, 128.4, 129.3, 136.5, 166.1. MS (70 эВ): m/z 320 (8, M^+), 296 (2), 273 (3), 268 (5), 245 (7), 172 (11), 92 (10), 91 (100), 78 (19), 77 (69). ИК: 2248, 1752, 1698, 1676, 1448, 1376, 756.

1'-Бензил-2,4-диоксоспиро[3-азабицикло[3.1.0]гексан-6,4'-пиперидин]-



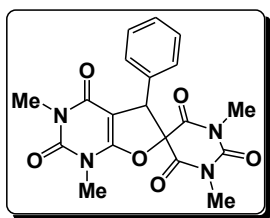
1,5-дикарбонитрил гидробромид (41) [156], выход 78% (1.56 г), т. пл. 265-270 °С. Найдено (%): С 63.72, Н 4.33, N 13.92. $C_{18}H_{17}BrN_4O_2$. Вычислено (%): С 53.88, Н 4.27, N 13.96. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): 1.76-2.20 (м, 4H, CH_2), 3.02-3.70 (м, 4H, N^+CH_2), 4.44 (с, 2H, CH_2), 7.42-7.58 (м, 5H, Ph), 10.10 (с, 1H, N^+H), 12.40 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР ($DMSO-d_6$): 22.9, 28.2, 37.5, 38.1, 45.9, 48.6, 49.1, 58.3, 111.2, 128.9, 129.5, 129.7, 131.5, 164.2. MS (70 эВ): m/z 320 (19, $M^+ - [HBr]$), 285 (2), 255 (2), 250 (2), 231 (4), 198 (3), 92 (17), 91 (100), 81 (26), 79 (34). ИК: 2440, 2248, 1752, 1704, 1680, 1456, 1384.

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

3.4.1. Электрокаталитические и химические трансформации барбитуровых кислот и ароматических альдегидов в фууро[2,3-d]пиримидины [163; 164]

Методика 23 [163]. *Общая методика проведения совместного электролиза барбитуровых кислот 19a,b и ароматических альдегидов 42a-j.* Раствор барбитуровой кислоты **19** (10 ммоль), ароматического альдегида **42** (5 ммоль), ацетата натрия (0.16 г, 2 ммоль) и бромида натрия (0.20 г, 2 ммоль) в 50 мл метанола перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную массу подвергали электролизу в бездиафрагменном электролизере при 20 °С и постоянной плотности тока $j = 100 \text{ мА/см}^2$ ($I = 500 \text{ мА}$), количество пропущенного электричества составляло 2.4 F/моль (на ароматический альдегид). По окончании электролиза спирофууро[2,3-d]пиримидин **43**, **44** или **46** отфильтровывали, промывали холодным метанолом (2×2 мл), высушивали. Метанольный фильтра концентрировали до 1/5 исходного объема (~10 мл) и охлаждали до -10 °С для полной кристаллизации спирофууро[2,3-d]пиримидина. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным метанолом, перекристаллизовывали из смеси ацетон-гексан и объединяли с основным осадком.

1,1',3,3'-Тетраметил-5-фенил-1,5-дигидро-2H,2'H-спиро[фууро[2,3-d]



пиримидин-6,5'-пиримидин]-2,2',4,4',6'(1'H,3H,3'H)-

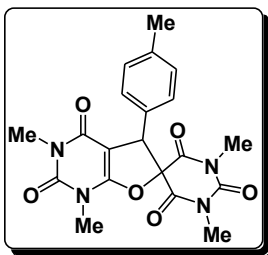
пентон (**43a**) [163], выход 85% (1,69 г), т. пл. 256-258 °С.

Найдено (%): С 57.16, Н 4.61, N 13.92. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6$.

Вычислено (%) С 57.28, Н 4.55, N 14.06. ^1H ЯМР (CDCl_3):

2.40 (с, 3H; CH_3), 3.12 (с, 3H; CH_3), 3.22 (с, 3H; CH_3), 3.40 (с, 3H; CH_3), 5.11 (с, 1H; CH), 7.11-7.18 (м, 2H, Ph), 7.25-7.35 (м, 3H, Ph). ^{13}C ЯМР (CDCl_3) 28.0, 28.2, 29.3, 29.8, 59.0, 85.3, 90.1, 128.1, 128.7, 129.3, 132.6, 149.4, 151.0, 158.5, 162.5, 162.8, 165.3. MS (70 эВ): m/z 398 (71) [M^+], 370 (10), 340 (7), 311 (44), 283 (16), 243 (100), 197 (36), 186 (20), 142 (57), 102 (52). ИК: 1720, 1700, 1688, 1676, 1620, 1520, 1480, 1432, 1396, 1036.

1,1',3,3'-Тетраметил-5-(4-метилфенил-1,5-дигидро-2*H*,2'*H*-спиро[фуоро[2,3-



***d*]пириимидин-6,5'-пириимидин]-2,2',4,4',6'(1'*H*,3*H*,3'*H*)-**

пентон (43b) [163], выход 75% (1,55 г), т. пл. 219-221 °С.

Найдено (%): С, 58.02; Н, 5.01; N, 13.43. C₂₀H₂₀N₄O₆.

Вычислено (%): С, 58.25; Н, 4.89; N, 13.59. ¹Н ЯМР (CDCl₃): 2.31 (с, 3Н; CH₃), 2.58 (с, 3Н; CH₃), 3.29 (с, 3Н;

CH₃), 3.42 (с, 3Н; CH₃), 3.52 (с, 3Н; CH₃), 4.88 (с, 1Н; CH), 6.93 (д, *J* = 8.1, 2Н;

CH, Ar), 7.12 (д, *J* = 8.1, 2Н; CH, Ar). ¹³С ЯМР (CDCl₃): 20.9, 27.9, 28.2, 29.3,

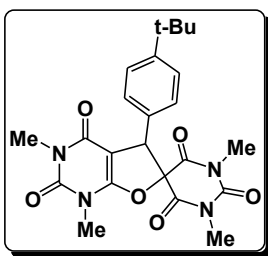
29.8, 58.8, 85.5, 90.2, 127.9, 129.4, 129.5, 139.2, 149.5, 151.1, 158.5, 162.4,

162.9, 165.4; MS (70 эВ): *m/z* 412 (56) [M⁺], 384 (9), 325 (26), 297 (17), 270 (14),

257 (100), 211 (36), 200 (18), 156 (53), 115 (42). ИК: 1724, 1712, 1688, 1676,

1660, 1520, 1440, 1420, 1380, 1036.

5-(4-*трет*-Бутилфенил)-1,1',3,3'-тетраметил-1,5-дигидро-2*H*,2'*H*-спиро



[фуоро[2,3-*d*]пириимидин-6,5'-пириимидин]-

2,2',4,4',6'(1'*H*,3*H*,3'*H*)-пентон (43с) [163], выход 83%

(1.88 г), т. пл. 228-230 °С. Найдено (%): С 60.62, Н 5.93, N

12.25. C₂₃H₂₈N₄O₆. Вычислено (%) С 60.78, Н 5.77, N

12.33. ¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆) □ 1.25 (с, 9Н; CH₃), 2.33 (с, 3Н;

CH₃), 3.12 (с, 3Н; CH₃), 3.22 (с, 3Н; CH₃), 3.40 (с, 3Н; CH₃), 5.06 (с, 1Н; CH),

7.05 (д, *J* = 8.3, 2Н; CH, Ar), 7.29 (д, *J* = 8.3, 2Н; CH, Ar). ¹³С ЯМР (CDCl₃)

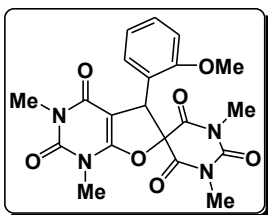
27.2, 27.7, 29.0, 29.7, 31.0, 34.3, 56.0, 85.2, 90.3, 124.7, 128.3, 131.4, 150.0,

150.8, 151.0, 158.1, 162.3, 163.2, 165.5. MS (70 эВ): *m/z* 454 (3) [M⁺], 397 (1),

351 (6), 299 (7), 285 (2), 237 (5), 168 (4), 128 (8), 115 (20), 58 (100). ИК: 1716,

1700, 1688, 1680, 1652, 1516, 1440, 1288, 1040.

5-(2-Метоксифенил)-1,1',3,3'-тетраметил-1,5-дигидро-2*H*,2'*H*-спиро[фуоро



[2,3-*d*]пириимидин-6,5'-пириимидин]-2,2',4,4',6'(1'*H*,3*H*,3'*H*)-

пентон (43d) [163], выход 75% (1.60 г). т. пл. 258-260 °С.

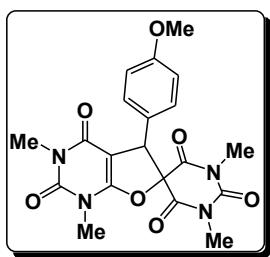
Найдено (%): С, 55.94; Н, 4.83; N, 12.91. C₂₀H₂₀N₄O₇.

Вычислено (%): С, 56.07; Н, 4.71; N, 13.08. ¹Н ЯМР

(DMSO-*d*₆): 2.48 (с, 3Н; CH₃), 3.13 (с, 3Н; CH₃), 3.26 (с, 3Н; CH₃), 3.39 (с, 3Н;

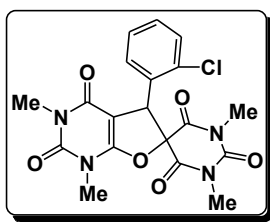
CH₃), 3.69 (с, 3H; OCH₃), 5.17 (с, 1H; CH), 6.80-6.90 (м, 1H, CH, Ar), 6.92-7.04 (м, 2H, CH, Ar), 7.23-7.33 (м, 1H, CH, Ar). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 27.6, 27.7, 28.6, 29.6, 49.9, 55.7, 84.4, 88.94, 109.8, 120.2, 121.5, 129.8, 129.9, 150.3, 150.8, 156.3, 158.1, 162.3, 163.2, 166.0. MS (70 эВ): *m/z* 428 (15) [M⁺], 397 (91), 340 (8), 283 (100), 243 (39), 186 (30), 172 (29), 157 (41), 131 (57), 58 (64). ИК: 1722, 1704, 1688, 1676, 1664, 1512, 1492, 1444, 1380, 1032.

5-(4-Метоксифенил)-1,1',3,3'-тетраметил-1,5-дигидро-2*H*,2'*H*-спиро[фуоро [2,3-*d*]пиримидин-6,5'-пиримидин]-



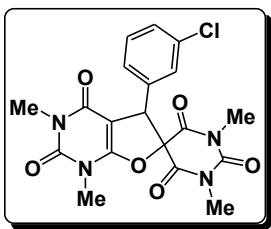
2,2',4,4',6'(1*H*,3*H*,3'*H*)-пентон (43e) [163], выход 78% (1.67 г), т. пл. 206-208 °С; Найдено (%): С, 56.01; Н, 4.79; N, 12.87. C₂₀H₂₀N₄O₇. Вычислено (%): С, 56.07; Н, 4.71; N, 13.08. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): 2.46 (с, 3H; CH₃), 3.12 (с, 3H; CH₃), 3.21 (с, 3H; CH₃), 3.40 (с, 3H; CH₃), 3.73 (с, 3H; OCH₃), 5.05 (с, 1H; CH), 6.83 (д, *J* = 8.4, 2H; CH, Ar), 7.07 (д, *J* = 8.4, 2H; CH, Ar). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 27.7, 27.8, 28.9, 29.7, 55.2, 55.6, 85.6, 90.2, 113.4, 126.3, 129.9, 150.1, 150.8, 158.1, 159.4, 162.2, 163.2, 165.6. MS (70 эВ): *m/z* 428 (27) [M⁺], 341 (23), 305 (26), 273 (65), 227 (41), 172 (73), 157 (72), 135 (72), 132 (73), 58 (100). ИК: 1716, 1706, 1692, 1676, 1656, 1516, 1440, 1424, 1372, 1032.

5-(2-Хлорфенил)-1,1',3,3'-тетраметил-1,5-дигидро-2*H*,2'*H*-спиро[фуоро[2,3-*d*]пиримидин-6,5'-пиримидин]-2,2',4,4',6'(1*H*,3*H*,3'*H*)-



пентон (43f) [163], выход 73% (1.58 г), т. пл. 264-266 °С. Найдено (%): С 52.68, Н 4.09, Cl 8.13, N 12.83. C₁₉H₁₇ClN₄O₆. Вычислено (%): С 52.73, Н 3.96, Cl 8.19, N 12.94. ¹H ЯМР (CDCl₃) 2.69 (с, 3H; CH₃), 3.30 (с, 3H; CH₃), 3.38 (с, 3H; CH₃), 3.50 (с, 3H; CH₃), 5.56 (с, 1H; CH), 7.10-7.18 (м, 1H, CH, Ar), 7.21-7.31 (м, 2H, CH, Ar), 7.33-7.41 (м, 1H, CH, Ar). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆) 27.7, 27.8, 28.7, 29.7, 52.6, 85.2, 88.9, 127.3, 129.0, 130.4, 131.4, 131.5, 132.9, 150.1, 150.9, 158.0, 162.6, 162.9, 165.5. MS (70 эВ): *m/z* 397 (17) [M⁺ - Cl], 340 (5), 283 (59), 226 (11), 176 (30), 136 (45), 113 (24), 75 (26), 66 (39), 58 (100). ИК: 1712, 1696, 1688, 1676, 1516, 1440, 1384, 1300, 1188, 1036.

5-(3-Хлорфенил)-1,1',3,3'-тетраметил-1,5-дигидро-2*H*,2'*H*-спиро[фууро[2,3-



d]пиримидин-6,5'-пиримидин]-2,2',4,4',6'(1'*H*,3*H*,3'*H*)-пентон (43g) [163], выход 75% (1.62 г), т. пл. 222-224 °С.

Найдено (%): С, 52.64; Н, 4.06; Cl, 8.11; N, 12.81.

C₁₉H₁₇ClN₄O₆. Вычислено (%): С, 52.73; Н, 3.96; Cl, 8.19;

N, 12.94. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): 2.69 (с, 3H; CH₃), 3.30 (с, 3H; CH₃), 3.38 (с, 3H;

CH₃), 3.50 (с, 3H; CH₃), 5.56 (с, 1H; CH), 7.10-7.18 (м, 1H, CH, Ar), 7.21-7.31

(м, 2H, CH, Ar), 7.33-7.41 (м, 1H, CH, Ar). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 28.2, 28.5,

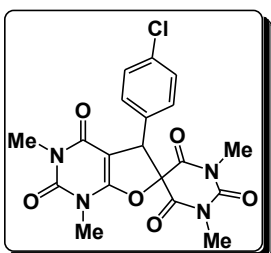
29.5, 29.9, 58.3, 85.1, 89.9, 126.5, 128.4, 129.6, 130.0, 134.9, 135.1, 149.4, 151.0,

158.5, 162.6, 162.8, 165.2. MS (70 эВ): *m/z* 434 (0.5) [M⁺+2], 432 (1) [M⁺], 345

(3), 277 (4), 176 (11), 136 (14), 113 (6), 75 (17), 66 (24), 58 (100), 56 (74).

ИК: 1716, 1696, 1684, 1672, 1648, 1520, 1436, 1420, 1368, 1032.

5-(4-Хлорфенил)-1,1',3,3'-тетраметил-1,5-дигидро-2*H*,2'*H*-спиро[фууро[2,3-



d]пиримидин-6,5'-пиримидин]-2,2',4,4',6'(1'*H*,3*H*,3'*H*)-

пентон (43h) [163], выход 72% (1.55 г), т. пл. 257-259 °С.

Найдено (%): С, 52.63; Н, 3.88; Cl, 8.01; N, 12.81.

C₁₉H₁₇ClN₄O₆. Вычислено (%): С, 52.73; Н, 3.96; Cl, 8.19;

N, 12.94. ¹H ЯМР (CDCl₃): 2.64 (с, 3H; CH₃), 3.28 (с, 3H;

CH₃), 3.40 (с, 3H; CH₃), 3.50 (с, 3H; CH₃), 4.87 (с, 1H; CH), 7.00 (д, *J* = 8.5, 2H;

CH, Ar), 7.30 (д, *J* = 8.5, 2H; CH, Ar). ¹³C ЯМР (CDCl₃): 28.2, 28.5, 29.5, 30.0,

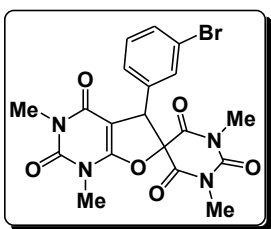
58.4, 85.3, 89.9, 129.2, 129.7, 131.5, 135.6, 149.5, 151.2, 158.6, 162.8, 162.9,

165.3. MS (70 эВ): *m/z* 434 (0.5) [M⁺+2], 432 (1) [M⁺], 345 (4), 277 (5), 176 (13),

136 (21), 113 (9), 75 (19), 66 (32), 58 (100), 56 (80). ИК: 1716, 1700, 1676, 1656,

1516, 1440, 1428, 1396, 1376, 1032.

5-(3-Бромфенил)-1,1',3,3'-тетраметил-1,5-дигидро-2*H*,2'*H*-спиро[фууро[2,3-



d]пиримидин-6,5'-пиримидин]-2,2',4,4',6'(1'*H*,3*H*,3'*H*)-

пентон (43i) [163], выход 77% (1.83 г), т. пл. 236-238 °С;

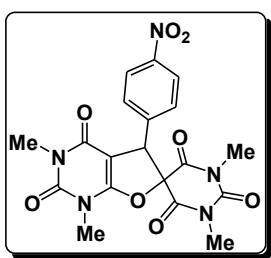
Найдено (%): С, 47.72; Н, 3.63; Br, 16.65; N, 11.58.

C₁₉H₁₇BrN₄O₆. Вычислено (%): С, 47.81; Н, 3.59; Br, 16.74;

N, 11.74. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): 2.49 (с, 3H; CH₃), 3.12 (с, 3H; CH₃), 3.20 (с, 3H;

CH₃), 3.39 (с, 3H; CH₃), 5.15 (с, 1H; CH), 7.12-7.30 (м, 2H, CH, Ar), 7.38-7.54 (м, 2H, CH, Ar); ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 28.1, 28.2, 29.5, 30.2, 55.3, 85.5, 90.3, 121.9, 128.4, 130.5, 131.8, 131.8, 137.9, 150.4, 151.3, 158.6, 163.0, 163.4, 165.7; MS (70 эВ): *m/z* 478 (0.5) [M⁺+2], 476 (0.5) [M⁺], 391 (0.5), 389 (0.5), 323 (3), 321 (3), 277 (4), 222 (19), 220 (20), 182 (20), 180 (20), 127 (24), 101 (31), 66 (49), 58 (100); ИК: ν_{\max} 1720, 1696, 1684, 1672, 1652, 1516, 1432, 1420, 1364, 1032.

5-(4-Нитрофенил)-1,1',3,3'-тетраметил-1,5-дигидро-2*H*,2'*H*-спиро[фуоро [2,3-*d*]пиримидин-6,5'-пиримидин]-2,2',4,4',6'(1'*H*,3*H*,3'*H*)-



пентон (43j) [163], выход 71% (1.57 г), т. пл. 221-223 °С;

Найдено (%): С, 51.31; Н, 3.98; N, 15.62. C₁₉H₁₇N₅O₈.

Вычислено (%): С, 51.47; Н, 3.86; N, 15.80. ¹H ЯМР

(DMSO-*d*₆): 2.47 (с, 3H; CH₃), 3.12 (с, 3H; CH₃), 3.22 (с, 3H;

CH₃), 3.41 (с, 3H; CH₃), 5.36 (с, 1H; CH), 7.52 (д, *J* = 8.8, 2H; CH, Ar), 8.16 (д, *J*

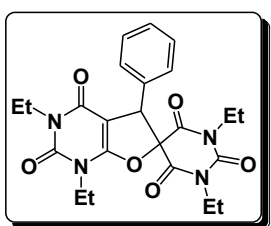
= 8.8, 2H; CH, Ar). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆): 27.8, 27.9, 29.1, 29.8, 54.5, 85.3, 89.6,

123.0, 130.3, 142.4, 147.6, 149.9, 150.9, 158.2, 162.7, 162.9, 165.1. MS (70 эВ):

m/z 443 (3) [M⁺], 356 (6), 288 (5), 187 (12), 141 (19), 113 (9), 75 (20), 66 (33), 58

(100), 56 (80). ИК: 1720, 1706, 1696, 1672, 1520, 1440, 1392, 1380, 1348, 1044.

1,1',3,3'-Тетраэтил-5-фенил-1,5-дигидро-2*H*,2'*H*-спиро[фуоро[2,3-*d*]пирими-



дин-6,5'-пиримидин]-2,2',4,4',6'(1'*H*,3*H*,3'*H*)-пентон

(44a) [163], выход 74% (1.68 г), т. пл. 173-175 °С; Найдено

(%): С, 60.62; Н, 5.83; N, 12.15. C₂₃H₂₆N₄O₆. Вычислено (%):

С, 60.78; Н, 5.77; N, 12.33. ¹H ЯМР (CDCl₃): 0.68 (т, *J* = 7.1,

3H; CH₃), 1.20 (т, *J* = 7.1, 3H; CH₃), 1.35 (т, *J* = 7.3, 3H; CH₃), 1.44 (т, *J* = 7.1,

3H; CH₃), 2.98-3.16 (м, 1H), 3.24-3.44 (м, 1H), 3.88-4.20 (м, 6H), 4.88 (с, 1H;

CH), 7.02-7.16 (м, 2H, Ph), 7.26-7.36 (м, 3H, Ph); ¹³C ЯМР (CDCl₃): 12.2, 12.9,

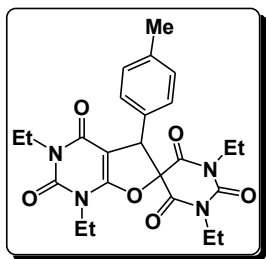
13.1, 13.6, 36.5, 37.7, 38.0, 38.9, 58.9, 85.8, 89.5, 128.4, 128.8, 129.2, 132.8,

148.7, 150.2, 158.2, 162.3, 162.6, 165.3; MS (70 эВ): *m/z* 454 (14) [M⁺], 339 (40),

284 (31), 271 (100), 197 (44), 156 (50), 128 (67), 102 (77), 70 (70), 44 (76); ИК:

ν_{\max} 1720, 1704, 1688, 1676, 1624, 1520, 1480, 1436, 1396, 1036.

1,1',3,3'-Тетраэтил-5-(4-метилфенил)-1,5-дигидро-2*H*,2'*H*-спиро[фуоро[2,3-*d*]пиримидин-6,5'-пиримидин]-2,2',4,4',6'(1'*H*,3*H*,3'*H*)-



пентон (44b) [163], выход 70% (1.62 г), т. пл. 160-162 °С.

Найдено (%): С 59.02, Н 5.68, N 12.74. C₂₄H₂₈N₄O₆.

Вычислено (%) С 59.11, Н 5.60, N 12.80. ¹Н ЯМР (CDCl₃):

0.69 (т, *J* = 7.3, 3H; CH₃), 1.20 (т, *J* = 7.1, 3H; CH₃), 1.35 (т, *J*

= 7.1, 3H; CH₃), 1.44 (т, *J* = 7.1, 3H; CH₃), 2.31 (с, 3H, CH₃), 3.02-3.18 (м, 1H),

3.28-3.44 (м, 1H), 3.88-4.20 (м, 6H), 4.85 (с, 1H; CH), 6.97 (д, *J* = 8.1, 2H; CH,

Ar), 7.12 (д, *J* = 8.1, 2H; CH, Ar). ¹³С ЯМР (CDCl₃) 12.0, 12.8, 13.0, 13.5, 20.9,

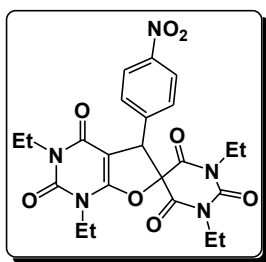
36.4, 37.5, 37.9, 38.7, 58.6, 85.9, 89.5, 128.2, 129.3, 129.6, 139.0, 148.7, 150.2,

158.1, 162.1, 162.6, 165.3. MS (70 эВ): *m/z* 468 (19) [M⁺], 353 (23), 298 (23), 285

(99), 211 (62), 170 (60), 142 (77), 115 (98), 70 (84), 44 (100). ИК: 1712, 1688,

1676, 1656, 1504, 1440, 1408, 1380, 1312, 1228.

1,1',3,3'-Тетраэтил-5-(4-нитрофенил)-1,5-дигидро-2*H*,2'*H*-спиро[фуоро[2,3-*d*]пиримидин-6,5'-пиримидин]-2,2',4,4',6'(1'*H*,3*H*,3'*H*)-



пентон (44c) [163], выход 73% (1.82 г), т. пл. 221-223 °С.

Найдено (%): С, 55.21; Н, 5.16; N, 13.84. C₂₃H₂₅N₅O₈.

Вычислено (%): С, 55.31; Н, 5.05; N, 14.02. ¹Н ЯМР

(DMSO-*d*₆): 0.54 (т, *J* = 7.2, 3H; CH₃), 1.07 (т, *J* = 7.0, 3H;

CH₃), 1.19 (т, *J* = 7.0, 3H; CH₃), 1.33 (т, *J* = 7.0, 3H; CH₃), 2.85-3.03 (м, 1H),

3.16-3.34 (м, 1H), 3.68-4.08 (м, 6H), 5.25 (с, 1H; CH), 7.47 (д, *J* = 8.6, 2H; CH,

Ar), 8.17 (д, *J* = 8.6, 2H; CH, Ar). ¹³С ЯМР (DMSO-*d*₆): 11.8, 12.6, 12.8, 13.4,

35.8, 36.8, 37.8, 386, 54.9, 85.7, 89.1, 123.2, 130.5, 142.0, 147.6, 149.1, 149.9,

157.7, 162.4, 162.5, 165.1. MS (70 эВ): *m/z* 499 (95) [M⁺], 471 (11), 384 (85), 329

(63), 316 (100), 285 (58), 258 (46), 230 (98), 201 (36), 127 (16). ИК: 1710, 1696,

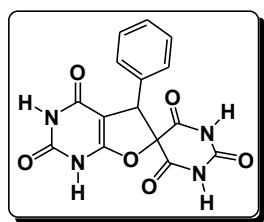
1680, 1660, 1504, 1440, 1408, 1348, 1176, 1064.

Методика 24 [163]. Синтез фууро[2,3-*d*]пиримидинов **43, 44, 46** непосредственно из барбитуровых кислот **19** и ароматических альдегидов **42** под действием основания и брома. К 10 мл спиртового раствора барбитуровой кислоты **19** (20 ммоль) и ароматического альдегида **42** (10 ммоль) в 50 мл стакане при перемешивании в течение минуты добавляли раствор этилата натрия (0,82 г., 12 ммоль) в 10 мл этанола. Затем вливали бром (0,51 мл, 10 ммоль) без охлаждения. Раствор перемешивали в течение трех часов. По окончании реакции выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили, выделяя чистый спирофууро[2,3-*d*]пиримидин.

Методика 25 [163]. Синтез фууро[2,3-*d*]пиримидинов **43, 44, 46** непосредственно из барбитуровых кислот **19** и ароматических альдегидов **42** под действием исключительно брома. К 20 мл спиртового раствора барбитуровой кислоты **19** (20 ммоль) и ароматического альдегида **42** (10 ммоль) в 100 мл трехгорлой колбе в течение трех минут прикапывали 50 мл 0.2 М раствора брома в воде (10 ммоль). Раствор перемешивали в течение часа при 40°C. По окончании реакции выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили, выделяя чистый спирофууро[2,3-*d*]пиримидин.

Аналитические характеристики спирофууро[2,3-*d*]пиримидинов **43а-j, 44а-с**, полученных по методикам 24, 25, аналогичны приведенным выше.

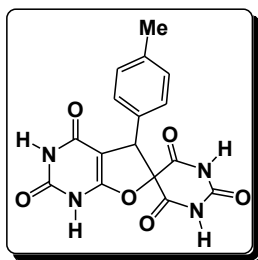
5-Фенил-1,5-дигидро-2*H*,2'*H*-спиро[фууро[2,3-*d*]пиримидин-6,5'-



пиримидин]-2,2',4,4',6'(1*H*,3*H*,3'*H*)-пентон (46а),

выход 99%, т. пл. 266-268 °С. Найдено (%): С 52.54, Н 3.07, N 16.21. С₁₅Н₁₀Н₄О₆. Вычислено (%) С 52.64, Н 2.94, N 16.37. ¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆) 4.77 (с, 1H; CH), 7.08-7.18 (м, 2H, Ph), 7.25-7.35 (м, 3H, Ph), 10.84 (с, 1H, NH), 11.06 (с, 1H, NH), 11.62 (с, 1H, NH), 12.66 (с, 1H, NH). ¹³С ЯМР (CDCl₃) 55.7, 85.7, 89.3, 128.2, 128.5, 128.9, 134.7, 149.4, 150.8, 159.9, 163.9, 164.4, 167.0. MS (70 эВ): *m/z* 342 (1) [M⁺], 298 (1), 215 (14), 172 (14), 128 (12), 102 (19), 76 (13), 63 (13), 51 (24), 43 (100). ИК: 3456, 3420, 3376, 1712, 1660, 1568, 1408, 1376, 1252, 1108.

5-(4-Метилфенил)-1,5-дигидро-2*H*,2'*H*-спиро[фуоро[2,3-*d*]пиримидин-6,5'-



пиримидин]-2,2',4,4',6'(1'*H*,3*H*,3'*H*)-пентон (46b), выход

99%, т. пл. 237-239 °С. Найдено (%): С 53.78, Н 3.46, N

15.62. C₁₆H₁₂N₄O₆. Вычислено (%) С 53.94, Н 3.39, N 15.73.

¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆) 2.27 (с, 3Н, CH₃), 4.72 (с, 1Н; CH), 7.01

(д, *J* = 8.1, 2Н; CH, Ar), 7.09 (д, *J* = 8.1, 2Н; CH, Ar); 10.82

(с, 1Н, NH), 11.06 (с, 1Н, NH), 11.60 (с, 1Н, NH), 12.64 (с, 1Н, NH). ¹³С ЯМР

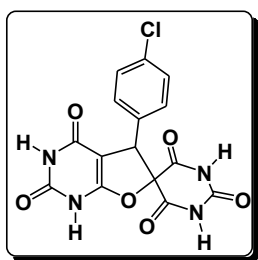
(CDCl₃) 21.0, 55.9, 86.2, 89.7, 129.1, 129.1, 131.9, 138.1, 149.7, 151.1, 160.3,

164.2, 164.7, 167.4. MS (70 эВ): *m/z* 356 (1) [M⁺], 215 (77), 186 (64), 172 (54),

143 (29), 115 (96), 89 (45), 63 (49), 43 (99), 42 (100). ИК: 3452, 3428, 3376,

1732, 1668, 1652, 1544, 1400, 1376, 1272.

5-(4-Хлорфенил)-1,5-дигидро-2*H*,2'*H*-спиро[фуоро[2,3-*d*]пиримидин-6,5'-



пиримидин]-2,2',4,4',6'(1'*H*,3*H*,3'*H*)-пентон (46с),

выход 97%, т. пл. 257-259°С. Найдено (%): С 47.58, Н 2.56,

Cl 9.52, N 14.76. C₁₅H₉ClN₄O₆. Вычислено (%) С 47.82, Н

2.41, Cl 9.41, N 14.87. ¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆) 4.85 (с, 1Н; CH),

7.19 (д, *J* = 8.2, 2Н; CH, Ar), 7.36 (д, *J* = 8.2, 2Н; CH, Ar);

10.86 (с, 1Н, NH), 11.11 (с, 1Н, NH), 11.62 (с, 1Н, NH), 12.69 (с, 1Н, NH). ¹³С

ЯМР (CDCl₃) 56.4, 85.9, 89.4, 128.5, 131.0, 133.6, 134.1, 149.6, 151.1, 160.2,

164.1, 164.8, 167.0. MS (70 эВ): *m/z* 374 (1) [M⁺, Cl³⁵], 304 (4), 249 (49), 215

(24), 206 (35), 163 (41), 136 (71), 101 (39), 75 (50), 45 (100). ИК: 3452, 3428,

3388, 1724, 1716, 1652, 1544, 1400, 1376, 1268.

Методика 26. Тандемная реакция Кневенагеля-Михаэля барбитуровой

кислоты и бензальдегида. К 10 мл спиртового раствора барбитуровой

кислоты **19с** (2.56 г, 20 ммоль) и бензальдегида **42а** (1.06 г, 10 ммоль) в 50

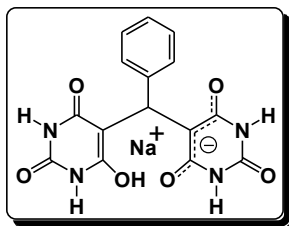
мл стакане в течение минуты прикапывали раствор этилата натрия (0,68 г, 10

ммоль) в 10 мл этанола. Сразу выпадал белый осадок. Суспензию

перемешивали в течение 30 мин при 20°С, осадок отфильтровывали,

промывали этанолом, выделяя чистый продукт **47**.

5,5'-(Фенилметилен)бис(6-гидроксиимидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона



натриевая соль (**47**), выход 99% (3.62 г), т. пл. > 350 °С.

Найдено (%): С 49.06, Н 3.26, N 15.24, Na 6.18.

$C_{16}H_{12}N_4O_6$. Вычислено (%) С 49.19, Н 3.03, N 15.30, Na

6.28. 1H ЯМР (DMSO- d_6) 5.92 (с, 1H, CH), 6.96-7.04 (м,

2H, CH, Ph), 7.10-7.20 (м, 3H, CH, Ph), 9.98 (шир. с, 4H, NH), 17.26 (шир. с,

1H, OH). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6) 30.5, 91.0 (2C), 124.3 (2C), 127.0, 127.3 (2C),

139.9, 145.0 (2C), 150.7 (4C).

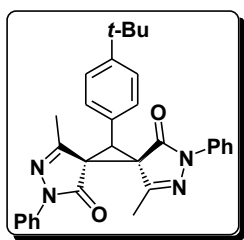
3.4.2. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация 3-метилпиразол-5-онов и ароматических альдегидов в замещенные бис(спиропиразолон)циклопропаны [169]

Методика 27 [169]. Общая методика проведения совместного электролиза 3-метилпиразол-5-она **24a** и ароматических альдегидов **42**.

Раствор 3-метилпиразол-5-она **24a** (10 ммоль), ароматического альдегида **42** (5 ммоль) и иодида натрия (0.45 г, 3 ммоль) в 20 мл метанола подвергали электролизу в бездиафрагменном электролизере при 20 °С и постоянной плотности тока 100 мА/см² (I = 500 мА), количество пропущенного электричества составляло 2.5 F/моль (по ароматическому альдегиду). По окончании электролиза реакционную массу концентрировали до 1/5 исходного объема (~ 4 мл) для полной кристаллизации (5*R**,6*R**)-тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-диона **33**. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным метанолом (2×2 мл) и высушивали.

Аналитические характеристики (5*R**,6*R**)-тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-диона **33a-g**, полученных по методике 27 аналогичны приведенным выше (Раздел 3.2.2).

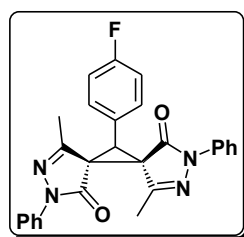
(5*R,6*R**)-11-(4-*tert*-Бутилфенил)-4,10-диметил-2,8-дифенил-2,3,8,9-**



тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дион (33h)

[169], выход 78% (1.91 г), т. пл. 164-166 °С. HRMS (ESI): 513.2249 [M+Na]⁺, вычислено для C₃₁H₃₀N₄NaO₂: 513.2261. ¹H ЯМР (CDCl₃): 1.32 (с, 9H, *t*-Bu), 2.08 (с, 3H, CH₃), 2.53 (с, 3H, CH₃), 4.39 (с, 1H, CH), 7.17-7.25 (м, 4H, Ar), 7.37-7.46 (м, 6H, Ar), 7.87-7.94 (м, 4H, Ar). ¹³C ЯМР (CDCl₃): 18.4, 20.3, 31.4 (3C), 34.8, 42.9, 50.4, 51.6, 119.1 (2C), 119.2 (2C), 124.9, 125.4, 125.5, 125.6 (2C), 128.9 (2C), 129.0 (2C), 129.6, 137.8, 137.9, 151.9, 155.5, 156.1, 165.7, 167.9. MS (70 эВ): *m/z* 490 (M⁺, 21), 357 (10), 318 (46), 261 (14), 232 (5), 185 (27), 155 (20), 128 (24), 91 (47), 77 (100). ИК: 2963, 2866, 1707, 1499, 1394, 1363, 1275, 1129, 754, 687.

(5*R,6*R**)-11-(4-Фторфенил)-4,10-диметил-2,8-дифенил-2,3,8,9-тетрааза-**



диспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дион (33i) [169],

выход 68% (1.54 г); т. пл. 147-149 °С. HRMS (ESI): 475.1531 [M+Na]⁺, вычислено для calcd for C₂₇H₂₁FN₄NaO₂: 475.1541. ¹H ЯМР (CDCl₃): 2.11 (с, 3H, CH₃), 2.54 (с, 3H, CH₃), 4.40 (с, 1H, CH), 7.06-7.12 (м, 2H, Ar), 7.19-7.28 (м, 4H, Ar), 7.40-7.48 (м, 4H, Ar), 7.88-7.95 (м, 4H, Ar). ¹³C ЯМР (CDCl₃): 18.3, 20.2, 42.1, 50.1, 51.2, 115.7 (d, ²J_{C-F} = 21.9 Hz, 2C), 118.9 (4C), 123.8 (d, ⁴J_{C-F} = 3.3 Hz, 1C), 125.4, 125.5, 128.8 (2C), 128.9 (2C), 131.6 (d, ³J_{C-F} = 8.3 Hz, 2C), 137.7, 137.8, 154.8, 155.8, 162.7 (d, ¹J_{C-F} = 249 Hz, 1C), 165.4, 167.5. MS (70 эВ): *m/z* 452 (M⁺, 6), 319 (6), 280 (12), 223 (3), 185 (23), 146 (20), 128 (17), 91 (33), 77 (100), 51 (25). ИК: 2985, 1721, 1711, 1597, 1513, 1500, 1367, 1293, 1130, 759.

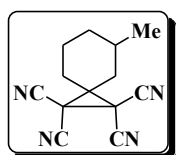
3.4.3 «One-pot» химический каскадный синтез тетрацианоциклопропанов непосредственно из малононитрила и карбонильных соединений [170; 171]

Методика 28 [170]. *Общая методика синтеза тетрацианоциклопропанов непосредственно из малононитрила и карбонильных соединений под действием основания и брома.* К 10 мл спиртового раствора малононитрила (20 ммоль) и карбонильного соединения (10 ммоль) в 50 мл стакане при перемешивании в течение минуты добавляли раствор этилата натрия (0,82 г., 12 ммоль) в 10 мл этанола. Затем вливали бром (0,51 мл, 10 ммоль) без охлаждения. Раствор перемешивали в течение трех часов. По окончании реакции выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили, выделяя чистый тетрацианоциклопропан.

Методика 29 [171]. *Общая методика синтеза тетрацианоциклопропанов непосредственно из малононитрила и карбонильных соединений под действием исключительно брома.* К 20 мл спиртового раствора малононитрила (20 ммоль), карбонильного соединения (10 ммоль) и NaOAc (3 ммоль) в 100 мл трехгорлой колбе в течение трех минут прикапывали 50 мл 0.2 М раствора брома в воде (10 ммоль). Раствор перемешивали в течение часа при 40°C. По окончании реакции выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили, выделяя чистый тетрацианоциклопропан.

Аналитические характеристики тетрацианоциклопропанов **16a-d**, **17a-c**, **27a-p**, полученных по Методикам 28, 29, аналогичны приведенным в Разделах 3.1.2, 3.2.1.

1,1,2,2-Тетрациано-5-метилспиро[2.5]октан (17d) [170], выход 61%, т. пл.



165-166 °С. Найдено (%) С 69.41, Н 5.53, N 24.87. C₁₃H₁₂N₄.

Вычислено (%) С 69.62, Н 5.39, N 24.98. ¹H ЯМР (DMSO-d₆):

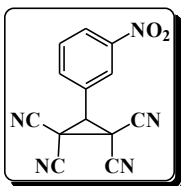
1.10 (д, J = 5.6, 3H, CH₃), 1.48-1.62 (м, 1H, CH), 1.70-1.86 (м, 4H,

CH₂), 1.78-1.90 (м, 2H, CH₂), 2.12-2.28 (м, 2H, CH₂). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆): 21.6,

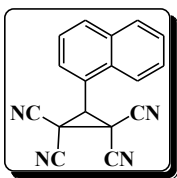
23.6, 24.5, 25.9, 29.6, 31.4, 32.6, 37.4, 46.1, 107.5, 107.9. MS (70 эВ): m/z 224 (2)

[M]⁺, 209 (3), 196 (4), 96 (52), 95 (54), 81 (93), 67 (79), 55 (77), 41 (95), 39

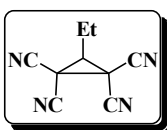
(100). ИК: 2956, 2932, 2904, 2856, 2264, 2256, 1452, 1376, 1284, 1132.



3-(3-Нитрофенил)-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан (27q) [170],
выход 78%, т. пл. 244-245 °С (лит. [198] т. пл. 246-247 °С). ¹Н
ЯМР (DMSO-d₆): 5.46 (с, 1Н, СН), 7.82 (т, *J* = 8.0, 1Н, Ar), 8.28-
8.41 (м, 2Н, Ar), 9.01 (с, 1Н, Ar).



3-(1-Нафтил)-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан (27r) [170],
выход 76%, т. пл. 257-259 °С (лит. [198] т. пл. 249-252 °С). ¹Н
ЯМР (DMSO-d₆): 5.85 (с, 1Н, СН), 7.59-7.72 (м, 2Н, Ar), 7.77-
7.92 (м, 2Н, Ar), 8.06-8.16 (м, 3Н, Ar).



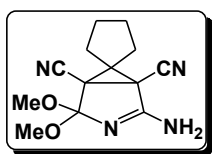
3-Этил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан (27s) [170], выход
(65%), т. пл. 194-196 °С (лит. [199] т. пл. 197 °С). ¹Н ЯМР
(DMSO-d₆): 1.14 (т, *J* = 7.4, 3Н, CH₃), 1.70-1.82 (м, 2Н, CH₂), 3.81
(т, *J* = 7.4, 3Н, СН).

3.5. Электрокаталитические цепные и термические трансформации функционально замещенных циклопропанов.

3.5.1. Электрокаталитическая цепная трансформация бициклических тетрацианоциклопропанов в трициклические пирролины [173]

Методика 30 [173]. Электрокаталитическая цепная трансформация бициклических тетрацианоциклопропанов в трициклические пирролины. Раствор тетрацианоциклопропана **16**, **17** (5 ммоль) и NaBr (5 ммоль, 0.5 г) в спирте (20 мл) подвергали электролизу при 20 °С и постоянной плотности тока 20 мА/см², пропуская 0.2 F/моль. Выпавший пирролин **52-54** отфильтровывали и промывали холодным спиртом. Реакционную смесь упаривали, экстрагировали ацетоном. Ацетон отгоняли, полученный остаток перекристаллизовывали из смеси ацетон-гексан и таким образом выделяли из реакционной смеси дополнительное количество пирролина **52-54**.

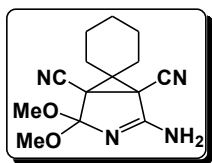
2-Амино-6,6-тетраметилен-4,4-диметокси-1,5-дициано-3-азабицикло



[3.1.0]гекс-2-ен (52a) [173], выход 93%, т. пл. 214-216 °С (разл.). Найдено (%): С, 60.15; Н, 6.07; N, 21.37. C₁₃H₁₆N₄O₂.

Вычислено (%): С, 59.99; Н, 6.20; N, 21.52. ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 1.43-1.58 (м, 1Н), 1.60-1.76 (м, 5Н), 2.96-2.08 (м, 2Н), 3.26 (с, 3Н, CH₃O), 3.28 (с, 3Н, CH₃O), 7.32 (с, 2Н, NH₂). ¹³С ЯМР (DMSO-d₆): 24.8, 25.3, 27.2, 32.4, 39.2, 40.2, 49.0, 48.9, 51.5, 113.2, 114.6, 117.5, 158.1. ИК: 3428, 2244, 1680.

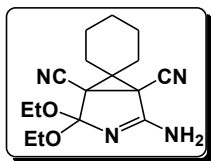
2-Амино-6,6-пентаметилен-4,4-диметокси-1,5-дициано-3-забицикло[3.1.0]



гекс-2-ен (52b) [173], выход 91%, т. пл. 172-174 °С (разл.). Найдено (%): С, 61.14; Н, 6.75; N, 20.27. C₁₄H₁₈N₄O₂.

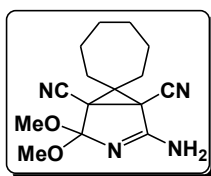
Вычислено (%): С, 61.30; Н, 6.61; N, 20.42. ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 1.43-1.55 (м, 2Н), 1.60-1.70 (м, 7Н), 1.93-2.03 (м, 1Н), 3.28 (с, 3Н, CH₃O), 3.30 (с, 3Н, CH₃O), 7.38 (с, 2Н, NH₂). ¹³С ЯМР (DMSO-d₆): 24.0, 24.4, 24.7, 25.5, 31.8, 39.3, 41.0, 45.0, 48.8, 51.4, 113.4, 114.4, 116.7, 156.8. ИК: 3390, 2256, 1692.

2-Амино-6,6-пентаметилен-1,5-дициано-4,4-диэтокси-3-азабицикло[3.1.0]



гекс-2-ен (**52c**) [98], выход 87%, т. пл. 155-156 °С (разл.), (лит. [84] т. пл. 155-157 °С (разл.)). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 1.11 (т, 3Н, $J = 7$), 1.14 (т, 3Н, $J = 7$), 1.63-1.83 (м, 10Н), 3.50-3.60 (м, 4Н, CH₂O), 7.40 (с, 2Н, NH₂).

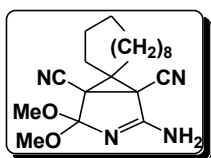
2-Амино-6,6-гексаметилен-4,4-диметокси-1,5-дициано-3-азабицикло



[3.1.0]гекс-2-ен (**52d**) [173], выход 92%, т. пл. 128-130 °С. Найдено (%): С, 61.54; Н, 6.85, N, 19.37. C₁₅H₂₀N₄O₂. Вычислено (%): С, 62.48; Н, 6.99; N, 19.43. ¹Н ЯМР (CDCl₃): 1.58-1.68 (м, 6Н), 1.80-1.90 (м, 4Н), 2.00-2.10 (м, 2Н), 3.38 (с, 3Н, CH₃O), 3.41 (с, 3Н, CH₃O), 5.95 (с, 2Н, NH₂).

¹³С ЯМР (CDCl₃): 24.2, 26.8, 27.9, 28.6, 35.2, 40.4, 41.9, 47.9, 49.2, 51.9, 112.7, 113.9, 116.6, 157.8. ИК: 3428, 2248, 1684.

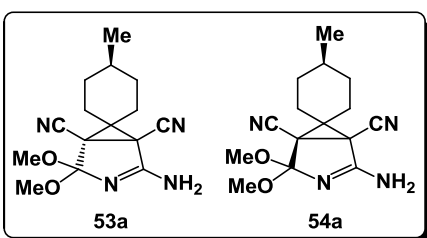
2-Амино-4,4-диметокси-6,6-ундекаметилен-1,5-дициано-3-азабицикло



[3.1.0]гекс-2-ен (**52e**) [173], выход 88%, т. пл. 130-132 °С (разл.). Найдено (%): С, 66.87; Н, 8.35; N, 15.37. C₂₀H₃₀N₄O₂. Вычислено (%): С, 67.01; Н, 8.44; N, 15.63. ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 1.50-1.72 (м, 21Н), 2.00-2.12 (м, 1Н), 3.29 (с, 3Н, CH₃O), 3.31 (с, 3Н, CH₃O), 7.54 (с, 2Н, NH₂).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆): 24.2, 19.4, 20.3, 21.2, 21.5, 21.8, 25.6, 25.7, 29.0, 39.8, 41.1, 46.6, 48.8, 51.3, 112.5, 115.1, 116.8, 157.0. ИК: 3444, 2244, 1676.

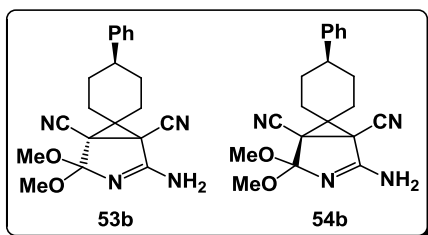
2-Амино-6,6-[(3-метил)пентаметилен]-4,4-диметокси-1,5-дициано-3-азаби-



цикло[3.1.0]гекс-2-ен (**53a+54a**) [173], выделен в виде смеси двух изомеров **53a/54a** = 4:1, выход 51%, т. пл. 153-154 °С (разл.). Найдено (%): С, 62.24; Н, 6.85; N, 19.21. C₁₅H₂₀N₄O₂. Вычислено (%): С, 62.48; Н, 6.99; N, 19.43. ¹Н ЯМР (CDCl₃):

0.92-1.04 (м, 4Н), 1.22-1.32 (м, 1Н), 1.56-1.66 (м, 2Н), 1.80-1.90 (м, 4Н), 2.05-2.215 (м, 1Н), 3.34 (с, 3Н, CH₃O), 3.35 (с, 3Н, CH₃O), 3.49 (с, 3Н, CH₃O), 3.50 (с, 3Н, CH₃O), 5.95 (с, 4Н, NH₂). ¹³С ЯМР (DMSO-d₆): **53a** 21.6, 25.3, 31.3, 32.0, 31.8, 32.7, 39.1, 40.1, 45.1, 48.8, 51.2, 113.5, 114.3, 116.9, 156.9; **54a** 21.2, 24.2, 30.1, 32.0, 31.8, 32.7, 39.0, 39.7, 44.1, 48.8, 51.6, 113.3, 114.6, 116.9, 156.9. ИК: 3428, 2244, 1684.

2-Амино-6,6-[(3-фенил)пентаметилен]-4,4-диметокси-1,5-дициано-3-



азабицикло[3.1.0] (**53b+54b**) [173], выделен в

виде смеси двух изомеров **53b/54b** = 10:1), выход

57%, т. пл. 198-200 °С (разл.). Найдено (%): С,

68.29; Н, 6.25, N, 15.71. $C_{20}H_{22}N_4O_2$. Вычислено

(%): С, 68.55; Н, 6.33; N, 15.99. 1H ЯМР (DMSO- d_6): **53b** 1.46-1.54 (м, 1H),

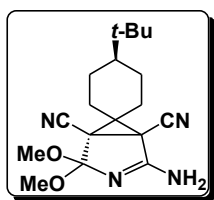
1.56-1.64 (м, 1H), 1.72-1.84 (м, 3 H), 1.90-2.00 (м, 1H), 2.05-2.13 (м, 1H), 2.20-

2.40 (м, 1H), 3.27 (с, 6H, CH_3O), 7.15-7.35 (5H, Ph), 7.45 (с, 2H, NH_2); **54b** 3.45

(с, CH_3O). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 25.0, 31.1, 31.3, 31.4, 32.0, 41.5, 43.6, 48.9,

51.5, 112.7, 114.5, 116.7, 125.9, 126.3, 128.2, 145.2, 156.7. ИК: 3428, 2244, 1684.

2-Амино-6,6-[(3-*tert*-бутил)пентаметилен]-4,4-диметокси-1,5-дициано-3-



азабицикло[3.1.0] (**53c**) [173], выход 89%, т. пл. 210-212 °С

(разл.). Найдено (%): С, 65.39; Н, 7.81, N, 16.73. $C_{18}H_{26}N_4O_2$.

Вычислено (%): С, 65.43; Н, 7.93; N, 16.96. 1H ЯМР (DMSO- d_6):

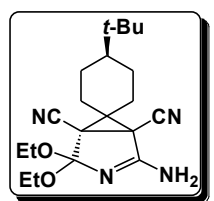
0.87 (с, 9H, *t*-Bu), 1.10-1.20 (м, 3H), 1.55-1.65 (м, 2H), 1.74-1.82

(м, 2H), 1.86-1.96 (м, 1H), 2.08-2.18 (м, 1H), 3.22 (с, 3H, CH_3O), 3.23 (с, 3H,

CH_3O), 7.55 (с, 2H, NH_2). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 25.2, 25.3, 25.3, 27.4, 27.6, 32.3,

32.6, 40.0, 44.5, 46.1, 49.1, 51.9, 113.3, 115.1, 116.8, 157.0. ИК: 3428, 2244, 1680.

2-Амино-6,6-[(3-*tert*-бутил)пентаметилен]-1,5-дициано-4,4-диэтокси-3-



азабицикло[3.1.0] (**53d**) [173], выход 83%, т. пл. 170-172°С.

Найдено (%): С, 66.85; Н, 8.31; N, 15.41. $C_{20}H_{30}N_4O_2$. Вычислено

(%): С, 67.01; Н, 8.44; N, 15.63. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 0.87 (с, 9H,

t-Bu), 1.08-1.22 (м, 9H), 1.55-1.60 (м, 2H), 1.70-1.80 (м, 2H),

1.84-1.92 (м, 1H), 2.06-2.14 (м, 1H), 3.54-3.70 (м, 4H, CH_2O), 7.45 (с, 2H, NH_2).

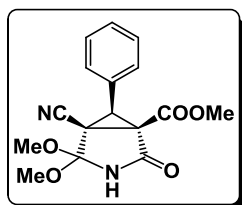
^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 15.0, 15.4, 25.1, 25.8, 26.1, 27.5, 27.6, 31.9, 32.2, 40.1,

45.2, 46.8, 57.0, 59.4, 114.0, 114.5, 116.2, 156.6. ИК: 3440, 2248, 1676.

3.5.2. Стереоселективная электрокаталитическая цепная трансформация эфиров 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот в бициклические пирролидоны [176]

Методика 31 [176]. Электрокаталитическая цепная циклизация эфиров замещённых 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот. Раствор циклопропана **3** (5 ммоль) и электролита (NaBr или NaOAc, 5 ммоль) в 20 мл спирта подвергали электролизу при постоянной плотности тока 20 мА/см², пропуская при 20 °С 0.2 F/моль электричества. В конце электролиза раствор охлаждали до температуры –10 °С, выпавший пирролидон **55** отфильтровывали и промывали холодным спиртом. Дополнительное количество продукта выделяли по следующей процедуре. Реакционную смесь упаривали, экстрагировали хлороформом, промывали водой, высушивали над Na₂SO₄. Хлороформ отгоняли, полученный остаток перекристаллизовывали из смеси ацетон-гексан, выделяя пирролидон **55**.

Метилловый эфир (1R*,5R*,6R*)-4,4-диметокси-6-фенил-5-циано-2-оксо-3-азабицикло-[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты (55a)

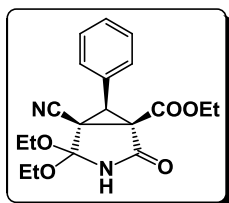


55a

[188], выход 69%, т. пл. 110-112 °С. Найдено (%): С, 60.58; Н, 5.15; N, 8.65. С₁₆Н₁₆Н₂О₅. Вычислено (%): С, 60.75; Н, 5.10; N, 8.86. ¹Н ЯМР (CDCl₃): 3.29 (с, 1Н, СН), 3.46 (с, 3Н, CH₃O), 3.58 (с, 3Н, CH₃O), 3.65 (с, 3Н, CH₃O), 7.35 (с, 1Н, NH), 7.34-7.48 (м, 5Н, Ph). ¹³С ЯМР (CDCl₃): 31.7, 39.9, 43.5, 50.2, 51.7, 53.0, 106.6, 112.8, 128.4 (2С), 128.5, 128.8 (2С), 129.2, 162.1, 167.2. ИК: 2256, 1760, 1708.

Кристаллы **55a**: С₁₆Н₁₆Н₂О₅, М = 316.31, пространственная группа C₂/с, *a* = 18.691(9) Å, *b* = 15.080(6) Å, *c* = 13.292(7) Å, β = 121.390(3)°, V = 3198.2(2) Å³, D_{выч} = 1.314 г/см³ для Z = 8. Кристаллографические данные для соединения **55a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC-262938) www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html.

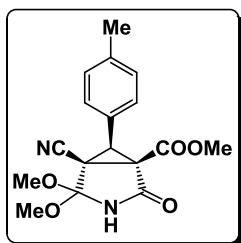
Этиловый эфир (1*R,5*R**,6*R**)-4,4-диэтоксифенил-5-циано-2-оксо-3-**



азабцикло-[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты (55b)

[176], выход 62%, т. пл. 77-79 °С. Найдено (%): С, 63.45; Н, 6.07; N, 7.63. C₁₉H₂₂N₂O₅. Вычислено (%): С, 63.68; Н, 6.19; N, 7.82. ¹Н ЯМР (CDCl₃): 1.22 (т, *J* = 7.3, 3H, CH₃), 1.25 (т, *J* = 7.3, 3H, CH₃), 1.28 (т, *J* = 7.3, 3H, CH₃), 3.31 (с, 1H, CH), 3.75 (кв, *J* = 7.3, 2H, CH₂O), 3.88 (кв, *J* = 7.3, 2H, CH₂O), 4.25 (кв, *J* = 7.3, 2H, CH₂O), 7.32 (с, 1H, NH), 7.30-7.50 (м, 5H, Ph). ¹³С ЯМР (CDCl₃): 14.7, 15.0, 15.1, 32.5, 40.0, 43.5, 59.0, 60.1, 62.5, 106.0, 113.0, 128.3 (2С), 128.6, 128.8 (2С), 129.3, 162.3, 167.4. ИК: 2252, 1758, 1714.

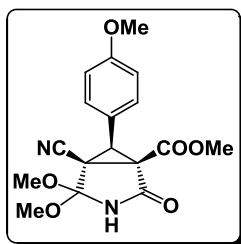
Метилловый эфир (1*R,5*R**,6*R**)-4,4-диметокси-6-(4-метил-фенил)-5-**



циано-2-оксо-3-азабцикло-[3.1.0]гексан-1-карбоновой

кислоты (55с) [188], выход 58%, т. пл. 127-129 °С. Найдено (%): С, 61.57; Н, 5.45; N, 8.35. C₁₇H₁₈N₂O₅. Вычислено (%): С, 61.81; Н, 5.49; N, 8.48. ¹Н ЯМР (CDCl₃): 2.34 (с, 3H, CH₃), 3.25 (с, 1H, CH), 3.47 (с, 3H, CH₃O), 3.58 (с, 3H, CH₃O), 3.71 (с, 3H, CH₃O), 7.20 (д, *J* = 8.4, 2H, Ar), 7.38 (д, *J* = 8.4, 2H, Ar), 7.64 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃): 21.2, 31.8, 39.8, 44.0, 50.3, 51.8, 53.2, 106.8, 113.0, 126.3, 128.5 (2С), 129.6 (2С), 139.0, 161.8, 167.1. ИК: 2252, 1760, 1728.

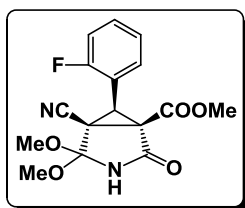
Метилловый эфир (1*R,5*R**,6*R**)-4,4-диметокси-6-(4-метоксифенил)-5-**



циано-2-оксо-3-азабцикло-[3.1.0]гексан-1-карбоновой

кислоты (55d) [176], выход 45%, т. пл. 146-147 °С. Найдено (%): С, 59.05; Н, 5.31; N, 7.86. C₁₇H₁₈N₂O₆. Вычислено (%): С, 58.96; Н, 5.24; N, 8.09. ¹Н ЯМР (CDCl₃): 3.20 (с, 1H, CH), 3.43 (с, 3H, CH₃O), 3.55 (с, 3H, CH₃O), 3.71 (с, 3H, CH₃O), 3.80 (с, 3H, CH₃O), 6.88 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 7.31 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 7.77 (с, 1H, NH). ¹³С ЯМР (CDCl₃): 31.4, 39.2, 43.8, 49.9, 51.5, 52.9, 55.0, 106.5, 112.9, 114.0, 121.0 (2С), 129.6 (2С), 159.6, 161.7, 166.6. ИК: 2252, 1760, 1744.

Метилловый эфир (1*R,5*R**,6*R**)-4,4-диметокси-6-(2-фторфенил)-5-циано-**



2-оксо-3-азабицикло-[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты

(55e) [176], выход 84%, т. пл. 160-162 °С. Найдено (%): С,

57.28; Н, 4.31; F, 5.49; N, 11.54. C₁₆H₁₅FN₂O₅. Вычислено

(%): С, 57.49; Н, 4.42; F, 5.68; N, 8.38. ¹Н ЯМР (DMSO-d₆):

3.32 (с, 1Н, СН), 3.33 (с, 3Н, СН₃О), 3.48 (с, 3Н, СН₃О), 3.68 (с, 3Н, СН₃О),

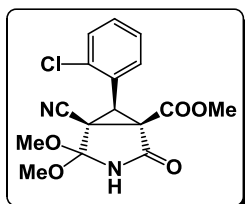
7.25-7.45 (м, 4Н, Аг) 9.80 (с, 1Н, NH). ¹³С ЯМР (CDCl₃): 31.5, 33.9, 42.2, 49.9,

51.3, 53.0, 106.7, 113.2, 115.6 (д, ²J_{CF} = 21), 117.5 (д, ²J_{CF} = 14), 124.6 (д, ³J_{CF} =

3), 129.8 (д, ⁴J_{CF} = 2), 131.7 (д, ³J_{CF} = 9), 160.8 (д, ¹J_{CF} = 157), 162.1, 164.9. ИК:

2252, 1744, 1724.

Метилловый эфир (1*R,5*R**,6*R**)-4,4-диметокси-6-(2-хлорфенил)-5-циано-**



2-оксо-3-азабицикло-[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты

(55f) [176], выход 81%, т. пл. 138-140 °С. Найдено (%): С,

54.57; Н, 4.26; Cl, 9.87; N, 7.83. C₁₆H₁₅ClN₂O₅. Вычислено

(%): С, 54.79; Н, 4.31; Cl, 10.11; N, 7.99. ¹Н ЯМР (CDCl₃):

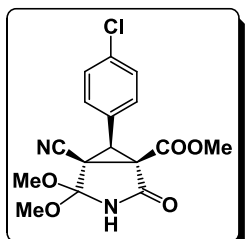
3.26 (с, 1Н, СН), 3.48 (с, 3Н, ОСН₃), 3.61 (с, 3Н, ОСН₃), 3.71 (с, 3Н, ОСН₃),

6.92 (с, 1Н, NH), 7.28-7.42 (м, 2Н, Аг), 7.42-7.54 (м, 1Н, Аг), 7.65-7.80 (м, 1Н,

Аг). ¹³С ЯМР (CDCl₃): 32.6, 38.4, 42.7, 50.0, 51.8, 53.1, 106.46, 112.6, 127.1,

127.8, 129.0, 129.8, 130.0, 135.4, 162.1, 166.6. ИК: 2252, 1740, 1728.

Метилловый эфир (1*R,5*R**,6*R**)-4,4-диметокси-6-(4-хлор-фенил)-5-циано-**



2-оксо-3-азабицикло-[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты

(55g) [176], выход 67%, т. пл. 130-132 °С. Найдено (%): С,

54.65; Н, 4.35; Cl, 9.92; N, 7.78. C₁₆H₁₅ClN₂O₅. Вычислено

(%): С, 54.79; Н, 4.31; Cl, 10.11; N, 7.99. ¹Н ЯМР (CDCl₃):

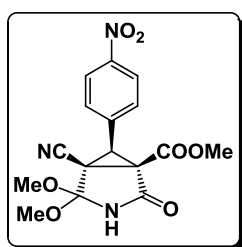
3.23 (с, 1Н, СН), 3.46 (с, 3Н, СН₃О), 3.58 (с, 3Н, СН₃О), 3.72

(с, 3Н, СН₃О), 7.18 (с, 1Н, NH), 7.30-7.48 (м, 4Н, Аг). ¹³С ЯМР (CDCl₃): 31.7,

38.9, 43.5, 50.2, 51.8, 53.3, 106.4, 112.5, 127.2 (2С), 129.7, 130.0 (2С), 135.2,

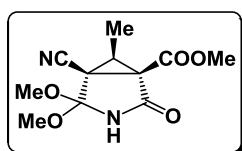
161.3, 166.2. ИК: 2252, 1744, 1728.

Метилловый эфир (1*R,5*R**,6*R**)-4,4-диметокси-6-(4-нитро-фенил)-5-**



циано-2-оксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты (55h) [176], выход 78%, т. пл. 178-179 °С. Найдено (%): С, 53.03; Н, 4.21; N, 11.54. С₁₆Н₁₅Н₃О₇. Вычислено (%): С, 53.19; Н, 4.18; N, 11.63. ¹Н ЯМР (СDСl₃): 3.31 (с, 1Н, СН), 3.50 (с, 3Н, СН₃О), 3.60 (с, 3Н, СН₃О), 3.78 (с, 3Н, СН₃О), 6.39 (с, 1Н, NH), 7.65 (д, *J* = 9.0, 2Н, Ar), 8.28 (д, *J* = 9.0, 2Н, Ar). ¹³С ЯМР (СDСl₃): 31.3, 37.4, 44.2, 50.1, 51.4, 53.4, 106.8, 113.0, 123.6, 130.1 (2С), 137.7 (2С), 147.4, 162.1, 164.8. ИК: 2248, 1756, 1728.

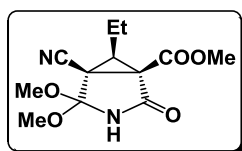
Метилловый эфир (1*R,5*R**,6*R**)-4,4-диметокси-6-метил-5-циано-2-оксо-3-**



азабицикло-[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты (55i)

[188], выход 69%, т. пл. 150-151 °С. Найдено (%): С, 51.73; Н, 5.61, N, 10.87. С₁₁Н₁₄Н₂О₅. Вычислено (%): С, 51.97; Н, 5.55; N, 11.02. ¹Н ЯМР (СDСl₃): 1.58 (д, *J* = 7.3, 3Н, СН₃), 2.15 (кв, *J* = 7.3, 1Н, СН), 3.42 (с, 3Н, СН₃О), 3.48 (с, 3Н, СН₃О), 3.90 (с, 3Н, СН₃О), 6.35 (с, 1Н, NH). ¹³С ЯМР (СDСl₃): 10.5, 32.0, 32.4, 42.9, 49.9, 51.7, 53.3, 106.4, 112.9, 162.5, 167.3. ИК: 2248, 1744, 1724.

Метилловый эфир (1*R,5*R**,6*R**)-4,4-диметокси-5-циано-6-этил-2-оксо-3-**

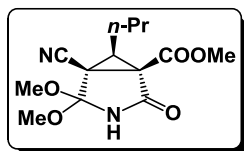


азабицикло-[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты (55j)

[188], выход 73%, т. пл. 144-146 °С. Найдено (%): С, 53.54; Н, 5.95; N, 10.27. С₁₂Н₁₆Н₂О₅. Вычислено (%): С, 53.73; Н, 6.01; N, 10.44. ¹Н ЯМР (СDСl₃): 1.16 (т, *J* = 7.3, 3Н, СН₃), 1.70-1.90 (м, 2Н, СН₂), 1.90-2.05 (м, 1Н, СН), 3.40 (с, 3Н, СН₃О), 3.47 (с, 3Н, СН₃О), 3.85 (с, 3Н, СН₃О), 7.63 (с, 1Н, NH). ¹³С ЯМР (СDСl₃): 12.4), 19.2, 31.6, 38.6, 43.0, 49.9, 51.5, 53.3, 106.4, 112.9, 162.6, 167.5. ИК: 2248, 1748, 1720.

Кристаллы **55j**: С₁₂Н₁₆Н₂О₅, М = 268.27, пространственная группа *P*2₁/*c*, *a* = 7.7817(7) Å, *b* = 10.5320(9) Å, *c* = 16.6245(14) Å, β = 101.490(2)°, *V* = 1335.2(2) Å³, D_{выч} = 1.335 г/см³ для *Z* = 4. Кристаллографические данные для соединения **55j** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC-262939) www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html.

Метилый эфир (1*R,5*R**,6*R**)-4,4-диметокси-6-пропил-5-циано-2-оксо-**



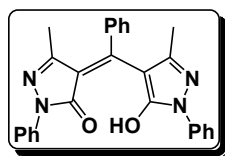
3-азабicyclo-[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты (55k)

[176], выход 57%, т. пл. 138-140 °С. Найдено (%): С, 55.39; Н, 6.25; N, 9.85. $C_{13}H_{18}N_2O_5$. Вычислено (%): С, 55.31; Н, 6.43; N, 9.92. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 0.97 (т, $J = 7.3$, 3H, CH_3), 1.62-1.76 (м, 4H, CH_2), 2.00-2.12 (м, 1H, CH), 3.36 (с, 3H, CH_3O), 3.44 (с, 3H, CH_3O), 3.83 (с, 3H, CH_3O), 7.85 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 13.6, 21.5, 27.4, 31.7, 37.0, 42.8, 49.9, 51.5, 53.2, 106.4, 113.0, 162.6, 167.5. ИК: 2248, 1756, 1736.

3.5.3. Стереоселективная термическая изомеризация трициклических бис(спиропиразолон)циклопропанов в (4*Z*)-4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолонны [177]

Методика 32 [177]. Термическая изомеризация тетразадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионон **33** в (4*Z*)-4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолонны **56**. Суспензию тетразадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионона **33** (1 ммоль) в 0.5 мл диметилсульфоксида быстро нагревали до температуры 100 °С и перемешивали при данной температуре в течение 5 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и прибавляли 10 мл холодной воды. Образовавшийся оранжевый осадок отфильтровывали, промывали холодной водой (2 × 5 мл), высушивали в эксикаторе, выделяя чистый **56**.

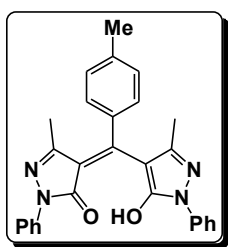
(4*Z*)-4-[(5-Гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)(фенил)метилен]-



5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (56a) [177],

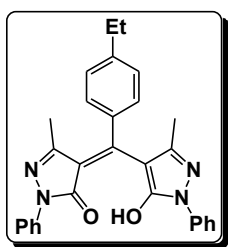
выход 98% (0.425 г), т. пл. 246-247 °С (лит [153] 240-241.5 °С). Найдено (%): С, 74.58; Н, 5.24; N, 12.81. $C_{27}H_{22}N_4O_2$. Вычислено (%): С, 74.64; Н, 5.10; N, 12.89. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 1.44 (с, 6H, CH_3), 7.25-7.63 (м, 11H, Ph), 7.98 (д, $J = 7.6$, 4H, Ph). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 16.2 (2C), 113.0, 121.2 (4C), 126.5 (2C), 128.6 (2C), 128.9 (4C), 130.5 (2C), 130.6, 137.7 (2C), 139.9, 151.6 (2C), 158.3 (2C), 161.4 (2C). MS (70 эВ): m/z 435 (3) [$M^+ + 1$], 434 (15) [M^+], 417 (6), 227 (11), 226 (100), 106 (24). ИК: 3437, 3064, 1604, 1499, 1488, 1377, 1319, 1011, 757.

Кристаллы **56a**. $C_{27}H_{22}N_4O_2$, $M = 434.49$, моноклинные (при 100 K), пространственная группа $P2_1/c$, $a = 17.189(4) \text{ \AA}$, $b = 13.459(3) \text{ \AA}$, $c = 9.432(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90$, $\beta = 90.637(6)^\circ$, $\gamma = 90$, $V = 2182.0(9) \text{ \AA}^3$, 12678 отражений получены на дифрактометре Bruker APEX II CCD. $Z = 4$. Факторы недостоверности: $R_1 = 0.064$, $wR_2 = 0.96$. Расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS [195]. Кристаллографические данные для соединения **56a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC-921007) www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html.



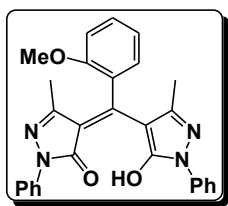
(4Z)-4-[(5-Гидрокси-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)-4-метилфенил]метил-5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (56b) [177], выход 96% (0.430 г), т. пл. 221-222 °С. Найдено (%): С, 74.90; Н, 5.45; N, 12.41. $C_{28}H_{24}N_4O_2$. Вычислено (%): С, 74.98; Н, 5.39; N, 12.49. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 1.47 (с, 6H, CH_3), 2.50 (с, 3H, CH_3), 7.23-7.34 (м, 5H, Ph), 7.46 (т, $J = 7.8$, 5H, Ph), 7.97 (д, $J = 7.8$, 4H, Ph). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 16.2 (2C), 21.4, 113.0, 121.1 (4C), 126.4 (2C), 128.8 (4C), 129.3 (2C), 130.5 (2C), 136.9, 137.7 (2C), 141.1, 151.7 (2C), 158.6 (2C), 161.3 (2C). MS (70 эВ): m/z 449 (14) [M^{++1}], 448 (26) [M^+], 432 (35), 431 (50), 357 (10), 118 (29), 91 (39), 77 (100). ИК: 3034, 1600, 1489, 1375, 1317, 1214, 1014, 810, 757, 689.

(4Z)-4-[(4-Этилфенил)(5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)



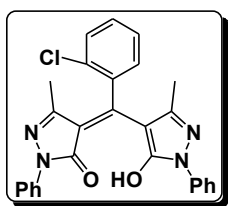
метил-5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (56c) [177], выход 96% (0.444 г), т. пл. 182-183 °С. Найдено (%): С, 75.20; Н, 5.73; N, 12.03. $C_{29}H_{26}N_4O_2$; Вычислено (%): С, 75.30; Н, 5.67; N, 12.11. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 1.30 (т, $J = 7.7$, 3H, CH_3), 1.46 (с, 6H, CH_3), 2.79 (к, $J = 7.7$, 2H, CH_2), 7.20-7.48 (м, 10H, Ph), 7.97 (д, $J = 8.3$, 4H, Ph). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 16.2 (2C), 28.7, 113.0, 121.1 (4C), 126.4 (2C), 128.0 (2C), 128.7 (4C), 130.6 (2C), 137.2, 137.7 (2C), 147.6, 151.7 (2C), 158.7 (2C), 161.2 (2C). MS (70 эВ): m/z 462 (100) [M^+], 445 (9), 433 (5), 91 (14), 77 (8), 44 (28), 43 (38). ИК: 3045, 2966, 1599, 1496, 1376, 1317, 1216, 1014, 825, 754.

(4Z)-4-[(5-Гидрокси-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)(2-метоксифенил)



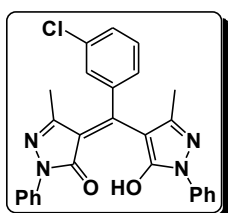
метилен]-5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (56d) [177], выход 98% (0.455 г), т. пл. 210-212 °С. Найдено (%): С, 72.32; Н, 5.32; N, 11.93. $C_{28}H_{24}N_4O_2$. Вычислено (%): С, 72.40; Н, 5.21; N, 12.06. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 1.53 (с, 6H, CH_3), 3.78 (с, 3H, CH_3), 7.02 (д, $J = 8.3$, 1H, Ph), 7.09-7.32 (м, 5H, Ph), 7.46 (т, $J = 7.8$, 4H, Ph), 8.00 (д, $J = 7.8$, 4H, Ph). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 15.8 (2C), 55.6, 110.9, 112.8, 120.9, 121.1 (4C), 126.3 (2C), 128.3, 128.8 (4C), 131.5, 132.0, 137.7 (2C), 151.5 (2C), 155.0, 157.1 (2C), 161.3 (2C); MS (70 эВ): m/z 465 (28) [M^++1], 464 (69) [M^+], 447 (100), 433 (52), 357 (10), 167 (17), 91 (12), 77 (35), 43 (62). ИК: 3451, 2928, 1598, 1487, 1378, 1319, 1017, 886, 754, 654.

(4Z)-4-[(2-Хлорфенил)(5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)



метилен]-5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (56e) [177], выход 96% (0.449 г), т. пл. 151-152 °С. Найдено (%): С, 69.02; Н, 4.63; Cl, 7.42; N, 12.08. $C_{27}H_{21}ClN_4O_2$. Вычислено (%): С, 69.15; Н, 4.51; Cl, 7.56; N, 11.95. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 1.50 (с, 6H, CH_3), 7.25-7.63 (м, 10H, Ph), 7.97 (д, $J = 7.6$, 4H, Ph). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 15.7 (2C), 112.5, 121.1 (4C), 126.5 (2C), 127.1, 128.8 (4C), 129.9, 131.5, 131.7, 133.8, 137.6 (2C), 138.1, 150.9 (2C), 153.7 (2C), 161.5 (2C). MS (70 эВ): m/z 470 (9) [M^++2], 469 (37) [M^++1], 468 (100) [M^+], 453 (68), 451 (21), 434 (50), 433 (76), 118 (39), 91 (23), 77 (44). ИК: 3441, 3064, 1600, 1518, 1495, 1378, 1317, 1012, 757.

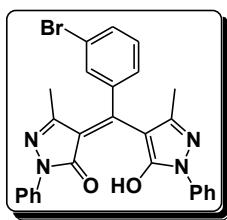
(4Z)-4-[(3-Хлорфенил)(5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)



метилен]-5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (56f) [177], выход 98% (0.459 г), т. пл. 148-150 °С. Найдено (%): С, 69.09; Н, 4.59; Cl, 7.61; N, 11.84. $C_{27}H_{21}ClN_4O_2$. Вычислено (%): С, 69.15; Н, 4.51; Cl, 7.56; N, 11.95. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 1.50 (с, 6H, CH_3), 7.25-7.50 (м, 10H, Ph), 7.97 (д, $J = 7.8$, 4H, Ph). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 16.4 (2C), 112.8, 121.1 (4C), 126.5 (2C), 128.6, 128.8 (4C), 129.9, 130.3, 130.6, 134.8, 137.5 (2C), 141.4, 151.1 (2C), 155.8 (2C), 161.3 (2C). MS (70 эВ): m/z 470 (9) [M^++2], 469 (21) [M^++1], 468 (42) [M^+], 453 (10), 451

(10), 433 (4), 296 (20), 118 (20), 91 (37), 77 (100). ИК: 3443, 3063, 1598, 1516, 1496, 1378, 1316, 1215, 1013, 756.

(4Z)-4-[(3-Бромфенил)(5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)-



метилен]-5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (56g) [177], выход 97% (0.496 г), т. пл. 135-136 °С. Найдено (%): С, 63.10; Н, 4.21; Br, 15.49; N, 10.98. $C_{27}H_{21}BrN_4O_2$. Вычислено (%): С, 63.17; Н, 4.12; Br, 15.56; N, 10.91. 1H ЯМР

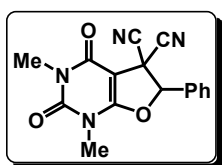
($CDCl_3$): 1.50 (с, 6H, CH_3), 7.25-7.49 (м, 9H, Ph), 7.56 (с, 1H, Ph), 7.96 (д, $J = 8.1$, 4H, Ph). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 16.5 (2C), 112.8, 121.1 (4C), 122.7, 126.6 (2C), 128.8 (4C), 129.1, 130.1, 133.2, 133.5, 137.5 (2C), 141.6, 151.1 (2C), 155.7 (2C), 161.3 (2C). MS (70 эВ): m/z 514 (78) [M^{+2}], 512 (78) [M^{+}], 497 (27), 495 (26), 340 (28), 185 (40), 128 (35), 118 (21), 91 (45), 77 (100). ИК: 3436, 3062, 1680, 1597, 1516, 1378, 1316, 1215, 1013, 757, 690.

3.5.4. Стереоселективная термическая перегруппировка спиро[пиримидин]циклопропанов в фууро[2,3-d]пиримидины

Методика 33. Термическая перегруппировка 2-арил-4,6,8-триоксо-5,7-диазаспиро[2.5]октанов **20-23** в фууро[2,3-d]пиримидины **57, 58** в ДМСО. Суспензию спиро-циклопропилбарбитурата **20-23** (1 ммоль) в 0.5 мл диметилсульфоксида быстро нагревали до температуры 100 °С и перемешивали при данной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и прибавляли 10 мл холодной воды. Осадок отфильтровывали, промывали холодной водой (2 × 5 мл), высушивали и перекристаллизовывали из смеси этилацетат-гексан, выделяя чистый фууро[2,3-d]пиримидин.

Методика 34. Термическая перегруппировка спиро[пиримидин]иклопропана **20a** в фууро[2,3-*d*]пиримидин **57a** в ионной жидкости. Суспензию спироциклопропилбарбитурата **20a** (1 ммоль) в [BMim]BF₄ (1 ммоль, 0.27 г) быстро нагревали до температуры 100 °С и перемешивали при данной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и прибавляли 10 мл холодной воды. Осадок отфильтровывали, промывали холодной водой (2 × 7 мл), высушивали в эксикаторе. Ионная жидкость была регенерирована путем удаления воды при пониженном давлении и была повторно использована для осуществления данной перегруппировки пять раз без заметного снижения выхода фууро[2,3-*d*]пиримидина.

1,3-Диметил-2,4-диоксо-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидрофууро[2,3-*d*]пиримидин-



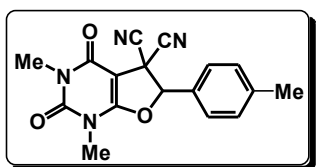
5,5(6*H*)-дикарбонитрил (57a**), выход 66% (0.205 г), т. пл. 272-**

273 °С. Найдено (%): С, 62.23; Н, 4.01; N, 18.11. С₁₆Н₁₂Н₄О₃.

Вычислено (%): С, 62.33; Н, 3.92; N, 18.17. ¹Н ЯМР (DMSO-

***d*₆): 3.21 (с, 3Н, СН₃), 3.30 (с, 3Н, СН₃), 6.96 (с, 1Н, СН), 7.57-7.65 (м, 5Н, Ph); ¹³С ЯМР (DMSO-*d*₆): 27.7, 29.9, 42.9, 81.0, 90.3, 110.9, 112.9, 126.7 (2С), 129.1 (2С), 130.9, 132.0, 150.4, 157.3, 163.8. MS (70 эВ): *m/z* 309 (6, [M⁺+1]), 308 (49, [M⁺]), 281 (12), 251 (42), 223 (14), 195 (35), 194 (70), 166 (73), 117 (87), 91 (100), 56 (45). ИК: 3430, 2975, 2257, 1726, 1670, 1536, 1206, 947, 763, 711.**

1,3-Диметил-6-(4-метилфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрофууро[2,3-*d*]



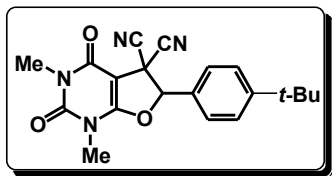
пиримидин-5,5(6*H*)-дикарбонитрил (57b**), выход 66%**

(0.213 г), т. пл. 247-248 °С. Найдено (%): С, 63.27; Н,

4.46; N, 17.42. С₁₇Н₁₄Н₄О₃. Вычислено (%): С, 63.35; Н,

4.38; N, 17.38. ¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆): 2.37 (с, 3Н, СН₃), 3.21 (с, 3Н, СН₃), 3.29 (с, 3Н, СН₃), 6.90 (с, 1Н, СН), 7.36 (д, *J* = 7.4, 2Н, Ar), 7.54 (д, *J* = 7.4, 2Н, Ar). ¹³С ЯМР (DMSO-*d*₆): 20.9, 27.7, 29.9, 42.9, 81.0, 90.5, 111.0, 113.0, 126.7 (2С), 129.0, 129.6 (2С), 140.7, 150.4, 157.3, 163.8. MS (70 эВ): *m/z* 322 (72, [M⁺]), 295 (32), 265 (26), 238 (17), 208 (100), 180 (75), 117 (55), 91 (45), 73 (37), 57 (28). ИК: 3433, 2956, 2260, 2246, 1725, 1668, 1533, 1438, 1199, 979, 950, 764.

6-(4-*tert*-Бутилфенил)-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрофуру

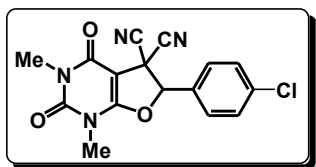


[2,3-*d*]пиримидин-5,5(6*H*)-дикарбонитрил (57с),

выход 58% (0.212 г); т. пл. 209-210 °С. Найдено (%): С, 65.86; Н, 5.61; N, 15.47. C₂₀H₂₀N₄O₃. Вычислено (%): С,

65.92; Н, 5.53; N, 15.38. ¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆): 1.31 (с, 9H, CH₃), 3.21 (с, 3H, CH₃), 3.29 (с, 3H, CH₃), 6.89 (с, 1H, CH), 7.55-7.65 (м, 4H, Ar). ¹³С ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): 27.7, 29.8, 30.9 (3 С), 42.8, 81.1, 90.5, 111.0, 112.9, 125.8 (2С), 126.7 (2С), 128.8, 132.0, 150.4, 157.3, 163.8. MS (70 эВ): *m/z* 365 (5, [M⁺+1]), 364 (88, [M⁺]), 350 (32), 349 (100), 322 (13), 298 (14), 292 (54), 251 (8), 250 (9), 117 (21). ИК: 2968, 2261, 1726, 1663, 1537, 1527, 1254, 1196, 993, 765.

6-(4-Хлорфенил)-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрофуру[2,3-*d*]

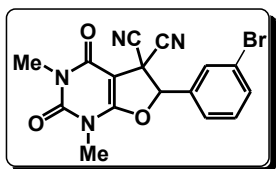


пиримидин-5,5(6*H*)-дикарбонитрил (57d), выход 50%

(0.172 г), т. пл. 289 °С. Найдено (%): С, 55.09; Н, 3.31; Cl, 10.40; N, 16.29. C₁₆H₁₁ClN₄O₃. Вычислено (%): С, 56.07; Н, 3.23; Cl, 10.34; N, 16.35. ¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆):

3.21 (с, 3H, CH₃), 3.29 (с, 3H, CH₃), 7.00 (с, 1H, CH), 7.63 (д, *J* = 8.4, 2H, Ar), 7.71 (д, *J* = 8.4, 2H, Ar). ¹³С ЯМР (DMSO-*d*₆): 27.7, 30.0, 42.8, 80.9, 89.5, 110.9, 112.8, 128.8 (2С), 129.1 (2С), 131.1, 135.6, 150.4, 157.2, 163.8; MS (70 эВ): *m/z* 344 (12, [M⁺+2]), 343 (15, [M⁺+1]), 342 (34, [M⁺]), 317 (19), 315 (47), 285 (15), 228 (46), 200 (50), 165 (78), 117 (100), 91 (72), 56 (37). ИК: 3431, 2960, 2260, 2245, 1720, 1657, 1538, 1203, 1092, 990, 765.

6-(3-Бромфенил)-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрофуру[2,3-*d*]



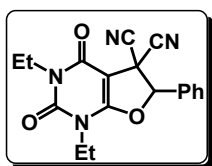
пиримидин-5,5(6*H*)-дикарбонитрил (57е), выход 62%

(0.239 г), т. пл. 248-249 °С. Найдено (%): С, 49.65; Н, 2.80; Br, 20.60; N, 14.51. C₁₆H₁₁BrN₄O₃. Вычислено (%): С, 49.63; Н, 2.86; Br, 20.67; N, 14.47. ¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆):

3.21 (с, 3H, CH₃), 3.29 (с, 3H, CH₃), 6.97 (с, 1H, CH), 7.52 (т, *J* = 7.6, 1H, Ar), 7.68 (д, *J* = 7.6, 1H, Ar), 7.77 (д, *J* = 7.6, 1H, Ar), 7.98 (с, 1H, Ar). ¹³С ЯМР (DMSO-*d*₆): 27.7, 29.9, 42.9, 80.8, 89.1, 110.9, 112.7, 122.2, 126.0, 129.6, 131.2, 133.8, 134.5, 150.4, 157.2, 163.8; MS (70 эВ): *m/z* 388 (6, [M⁺+2]), 386 (6, [M⁺]),

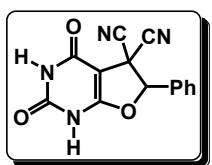
331 (30), 329 (13), 307 (65), 274 (21), 272 (27), 165 (40), 145 (43), 117 (100), 91 (72), 56 (32). ИК: 3426, 3069, 2260, 1726, 1660, 1537, 1434, 1200, 950, 763.

1,3-Диэтил-2,4-диоксо-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидрофуоро[2,3-*d*]пиримидин-



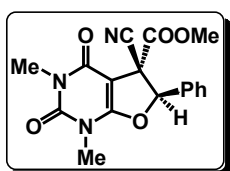
5,5(6*H*)-дикарбонитрил (57f), выход 61% (0.205 г), т. пл. 188-189 °С. Найдено (%): С, 64.21; Н, 4.83; N, 16.59. C₁₈H₁₆N₄O₃. Вычислено (%): С, 64.28; Н, 4.79; N, 16.66. ¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆): 1.15 (т, *J* = 7.0, 3H, CH₃), 1.24 (т, *J* = 7.0 3H, CH₃), 3.82-3.90 (м, 4H, CH₂), 6.93 (с, 1H, CH), 7.57-7.65 (м, 5H, Ph). ¹³С ЯМР (DMSO-*d*₆): 12.8, 13.2, 36.1 (2С), 42.8, 81.3, 90.5, 111.0, 112.9, 126.7 (2С), 129.1 (2С), 130.9, 131.9, 150.0, 156.9, 163.5. MS (70 эВ): *m/z* 337 (11, [M⁺+1]), 336 (51, [M⁺]), 309 (5), 265 (21), 236 (13), 194 (100), 166 (35), 98 (40), 73 (73), 57 (84). ИК: 3429, 2987, 2259, 1716, 1669, 1521, 1453, 1237, 965, 769.

2,4-Диоксо-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидрофуоро[2,3-*d*]пиримидин-5,5(6*H*)-



дикарбонитрил (57g), выход 52% (0.146 г), т. пл. 295 °С. Найдено (%): С, 59.94; Н, 2.96; N, 19.94. C₁₄H₈N₄O₃. Вычислено (%): С, 60.00; Н, 2.88; N, 19.99. ¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆): 6.87 (с, 1H, CH), 7.52-7.65 (м, 5H, Ph), 11.31 (с, 1H, NH), 13.00 (с, 1H, NH). ¹³С ЯМР (DMSO-*d*₆): 41.8, 81.2, 90.4, 111.2, 113.1, 126.6 (2С), 129.1 (2С), 130.8, 132.1, 150.3, 158.9, 165.6; MS (70 эВ): *m/z* 281 (5, [M⁺+1]), 280 (62, [M⁺]), 253 (46), 238 (8), 237 (10), 210 (26), 194 (60), 166 (61), 105 (81), 77 (100). ИК: 3448, 3222, 3058, 2257, 1735, 1649, 1568, 1399, 1278, 948, 750.

Метилвый эфир (5*R,6*R**)-5-циано-1,3-диметил-2,4-диоксо-6-фенил-1,2,3,**

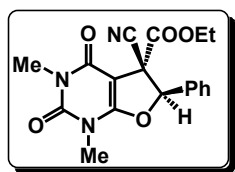


4,5,6-гексагидрофуоро[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты (58a): выход 59% (0.202 г), т. пл. 218 °С. Найдено (%): С, 59.76; Н, 4.50; N, 12.29. C₁₇H₁₅N₃O₅. Вычислено (%): С, 59.82; Н, 4.43; N, 12.31. ¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆): 3.18 (с, 3H, CH₃), 3.30 (с, 3H, CH₃), 3.89 (с, 3H, CH₃), 6.56 (с, 1H, CH), 7.40-7.55 (м, 5H, Ph). ¹³С ЯМР (DMSO-*d*₆): 27.6, 29.8, 54.7, 56.2, 84.7, 90.7, 114.0, 126.6 (2С), 128.7 (2С), 130.1, 133.6, 150.6, 157.5, 163.3, 166.1; MS (70 эВ): *m/z* 342 (3, [M⁺+1]), 341 (9, [M⁺]), 283 (35), 282

(100), 225 (17), 197 (19), 169 (32), 168 (45), 140 (66), 91 (50), 77 (46), 57 (68).
ИК: 3435, 2953, 2246, 1717, 1665, 1530, 1434, 1256, 1203, 728.

Кристаллы **58a**. $C_{17}H_{15}N_3O_5$, $M = 341.32$, ромбические (при 100 K), пространственная группа $Fdd2$, $a = 26.589(4) \text{ \AA}$, $b = 32.239(5) \text{ \AA}$, $c = 7.3315(12) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90$, $V = 6284.5(17) \text{ \AA}^3$, 12678 отражений получены на дифрактометре Bruker APEX II CCD. $Z = 16$. Факторы недостоверности: $R_1 = 0.072$, $wR_2 = 1.07$. Расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS [195].

Этиловый эфир (5R*,6R*)-5-циано-1,3-диметил-2,4-диоксо-6-фенил-



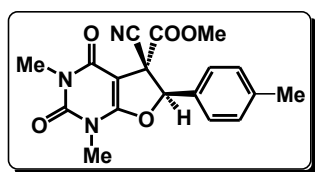
1,2,3,4,5,6-гексагидрофуро[2,3-d]пиримидин-5-карбоновой

кислоты (58b), выход 51% (0.182 г), т. пл. 121 °С. Найдено

(%): С, 60.78; Н, 4.90; N, 11.76. $C_{18}H_{17}N_3O_5$. Вычислено (%):

С, 60.84; Н, 4.82; N, 11.83. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 1.28 (т, $J = 7.0$, 3H, CH_3), 3.18 (с, 3H, CH_3), 3.31 (с, 3H, CH_3), 4.36 (дк, $J_1 = 7.0$, $J_2 = 1.8$, 2H, CH_2), 6.53 (с, 1H, CH), 7.49-7.54 (м, 5H, Ph). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 13.8, 27.6, 29.8, 56.3, 63.9, 84.9, 90.8, 114.1, 126.6 (2C), 128.7 (2C), 130.1, 133.5, 150.6, 157.5, 163.2, 165.5; MS (70 эВ): m/z 356 (4, $[M^+ + 1]$), 355 (26, $[M^+]$), 283 (98), 297 (63), 282 (100), 225 (25), 197 (15), 169 (27), 168 (86), 140 (52), 91 (37). ИК: 2988, 2243, 1746, 1716, 1670, 1527, 1246, 1202, 918, 725.

Метилловый эфир (5R*,6R*)-5-циано-1,3-диметил-6-(4-метилфенил)-2,4-



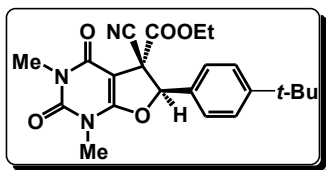
диоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидро[2,3-d]пиримидин-5-

карбоновой кислоты (58c), выход 70% (0.249 г), т. пл.

183-184 °С. Найдено (%): С, 60.74; Н, 4.94; N, 11.72.

$C_{18}H_{17}N_3O_5$. Вычислено (%): С, 60.84; Н, 4.82; N, 11.83. 1H ЯМР (DMSO- d_6): 2.36 (с, 3H, CH_3), 3.17 (с, 3H, CH_3), 3.31 (с, 3H, CH_3), 3.87 (с, 3H, CH_3), 6.50 (с, 1H, CH), 7.30 (д, $J = 8.0$, 2H, Ar), 7.43 (д, $J = 8.0$, 2H, Ar). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6): 20.9, 27.6, 29.8, 54.7, 56.3, 84.7, 90.8, 114.1, 126.6 (2C), 129.2 (2C), 130.7, 139.8, 150.6, 157.5, 163.3, 166.1. MS (70 эВ): m/z 355 (12, $[M^+]$), 296 (100), 211 (10), 138 (11), 182 (22), 154 (8), 91 (21)/ ИК: 2964, 2246, 1752, 1714, 1665, 1524, 1255, 1202, 937, 766.

Этиловый эфир (5*R,6*R**)-6-(4-*tert*-бутилфенил)-5-циано-1,3-диметил-2,4-**

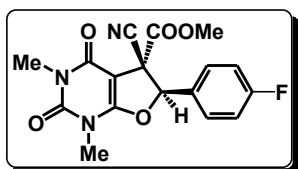


диоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофуру[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоксилат (58d), ВЫХОД 55% (0.227 г), т. пл. 164 °С.

Найдено (%): С, 64.15; Н, 6.20; N, 10.19. C₂₂H₂₅N₃O₅.

Вычислено (%): С, 64.22; Н, 6.12; N, 10.21. ¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆): 1.25-1.35 (м, 12Н, CH₃), 3.18 (с, 3Н, CH₃), 3.30 (с, 3Н, CH₃), 4.34 (к, *J* = 7., 2Н, CH₂), 6.46 (с, 1Н, CH), 7.45 (д, *J* = 8.4, 2Н, Ar), 7.52 (д, *J* = 8.4, 2Н, Ar). ¹³С ЯМР (DMSO-*d*₆): 13.8, 27.6, 29.8, 30.9 (3 С), 34.5, 56.2, 63.8, 85.0, 91.0, 114.2, 125.4 (2С), 126.7 (2С), 130.4, 150.6, 152.8, 157.5, 163.2, 165.5. MS (70 эВ): *m/z* 412 (5, [M⁺+1]), 411 (34, [M⁺]), 396 (6), 366 (6), 338 (100), 300 (16), 283 (9), 279 (10), 209 (14), 138 (6), 135 (21). ИК: 3413, 2962, 2248, 1739, 1711, 1668, 1520, 1249, 1202, 934, 769.

Метилловый эфир (5*R,6*R**)-6-(4-фторфенил)-5-циано-1,3-диметил-2,4-**

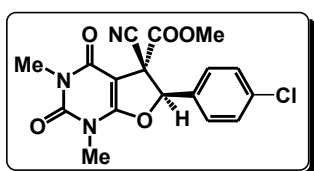


диоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофуру[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты (58e), ВЫХОД 56% (0.202 г), т. пл.

227 °С. Найдено (%): С, 56.73; Н, 4.03; F, 5.19; N, 11.74.

C₁₇H₁₄FN₃O₅. Вычислено (%): С, 56.83; Н, 3.93; F, 5.29; N, 11.69. ¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆): 3.17 (с, 3Н, CH₃), 3.31 (с, 3Н, CH₃), 3.88 (с, 3Н, CH₃), 6.59 (с, 1Н, CH), 7.35 (т, *J* = 8.79, 2Н, Ar), 7.60-7.70 (м, 2Н, Ar). ¹³С ЯМР (DMSO-*d*₆): 27.6, 29.8, 54.7, 56.3, 84.5, 89.9, 114.1, 115.7 (д, ²*J* = 21.9, 2С), 129.3 (д, ³*J* = 8.7, 2С), 130.1, 150.6, 157.5, 163.0 (д, ¹*J* = 247.4), 163.3, 166.0. MS (70 эВ): *m/z* 359 (6, [M⁺]), 301 (18), 300 (100), 187 (8), 186 (21), 156 (47), 123 (12), 95 (10), 91 (19). ИК: 3414, 2963, 2243, 1754, 1718, 1664, 1525, 1435, 1255, 929, 764.

Этиловый эфир (5*R,6*R**)-6-(4-хлорфенил)-5-циано-1,3-диметил-2,4-**



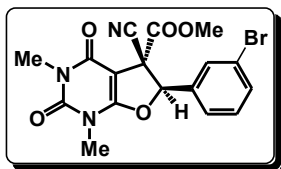
диоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофуру[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоновой кислоты (58f), ВЫХОД 75% (0.293 г), т. пл.

154 °С. Найдено (%): С, 55.00; Н, 4.22; Cl, 9.01; N, 10.85.

C₁₈H₁₆ClN₃O₅. Вычислено (%): С, 55.46; Н, 4.14; Cl, 9.10; N, 10.78. ¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆): 1.28 (т, *J* = 7,3 3Н, CH₃), 3.17 (с, 3Н, CH₃), 3.31 (с, 3Н, CH₃), 4.33 (кв, *J* = 7,3 2Н, CH₂), 6.57 (с, 1Н, CH), 7.55-7.70 (м, 4Н, Ar). ¹³С ЯМР (DMSO-*d*₆): 13.8, 27.6, 29.8, 56.3, 63.9, 84.6, 89.9, 114.0, 128.7 (2С), 128.8

(2C), 132.7, 134.9, 150.6, 157.4, 163.2, 165.3. MS (70 эВ): m/z 389 (4, [M⁺]), 318 (37), 317 (24), 316 (100), 204 (7), 176 (8), 174 (10), 91 (9). ИК: 3435, 2988, 2244, 1748, 1722, 1672, 1523, 1254, 1198, 1018, 762.

Метилвый эфир (5*R,6*R**)-6-(3-бромфенил)-5-циано-1,3-диметил-2,4-**



диоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидрофуру[2,3-*d*]пиримидин-5-

карбоновой кислоты (58g), выход 73% (0.306 г), т. пл.

184-185 °С. Найдено (%): С, 48.48; Н, 3.42; Вr, 19.95; N,

9.91. С₁₇Н₁₄ВrN₃О₅. Вычислено (%): С, 48.59; Н, 3.36; Вr, 19.02; N, 10.00.

¹Н ЯМР (DMSO-*d*₆): 3.17 (с, 3Н, CH₃), 3.31 (с, 3Н, CH₃), 3.88 (с, 3Н, CH₃), 6.58 (с,

1Н, CH), 7.47 (т, *J* = 7.9, 1Н, Ar), 7.57 (д, *J* = 7.9, 1Н, Ar), 7.71 (д, *J* = 7.9, 1Н, Ar),

7.86 (с, 1Н, Ar). ¹³С ЯМР (DMSO-*d*₆): 27.7, 29.9, 54.7, 56.2, 84.5, 89.4, 114.0,

121.9, 125.9, 129.5, 130.9, 133.1, 136.3, 150.6, 157.5, 163.3, 165.9. MS (70 эВ): m/z

420 (5, [M⁺]), 418 (4, [M⁺]), 362 (90), 360 (100), 248 (13), 246 (14), 167 (29), 139

(17), 91 (13). ИК: 3434, 2957, 2244, 1755, 1721, 1709, 1678, 1658, 1528, 1264,

1199, 766.

3.6. Электрокаталитический мультикомпонентный синтез функционально замещенных циклопропанов

3.6.1. Электрокаталитическая трансформация малононитрила и циклоалкилиденмалононитрилов в трициклические пирролины [173]

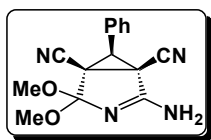
Методика 35 [173]. Совместный электролиз малононитрила и циклоалкилиденмалононитрилов. Образование трициклических пирролинов. Раствор малононитрила **8** (10 ммоль, 0.66 г), циклоалкилиденмалононитрила **13, 14** (10 ммоль), алкоголята натрия (1 ммоль натрия растворяли в соответствующем спирте) и NaBr (5 ммоль, 0.5 г) в спирте (20 мл) подвергали электролизу при 20 °С и постоянной плотности тока 100 мА/см², пропуская 3 F/моль электричества. Выпавший пирролин **52-54** отфильтровывали и промывали холодным спиртом. Реакционную смесь упаривали, экстрагировали ацетоном. Ацетон отгоняли, полученный, остаток перекристаллизовывали из смеси ацетон-гексан и таким образом выделяли из реакционной смеси дополнительное количество пирролина.

Аналитические характеристики пирролинов **52-54**, полученных по данной методике, аналогичны приведенным выше (Раздел 3.5.1.).

3.6.2. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малононитрила и алкилиденмалононитрилов в бициклические пирролины [184]

Методика 36 [184]. Совместный электролиз малононитрила **8** и алкилиденмалононитрилов **2**. Раствор малононитрила **8** (10 ммоль), алкилиденмалононитрила **2** (10 ммоль) и NaBr (5 ммоль) в спирте (20 мл) подвергали электролизу при 0 °С и плотности тока 100 мА/см², пропуская 2.5 F/моль. Выпавший по окончании электролиза бициклический пирролин **59, 60** отфильтровывали. Дополнительное количество продукта выделяли по следующей процедуре. Реакционную смесь упаривали, экстрагировали этилацетатом, промывали водой, высушивали над Na₂SO₄. Этилацетат отгоняли, полученный остаток перекристаллизовывали из смеси ацетон-гексан, выделяя пирролин.

(1R*,5S*,6S*)-2-Амино-4,4-диметокси-6-фенил-1,5-дициано-3-азабицикло



[3.1.0]гекс-2-ен (59a) [184], выход 82%, т. пл. >350 °С.

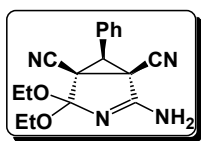
Найдено (%): С, 63.51; Н, 4.92; N, 19.59. C₁₅H₁₄N₄O₂.

Вычислено (%): С, 63.82; Н, 5.00; N, 19.85. ¹Н ЯМР (DMSO-d₆):

3.35 (с, 3Н, CH₃O), 3.38 (с, 3Н, CH₃O), 3.45 (с, 1Н, СН), 7.43-7.63 (м, 7Н, Ph и NH₂). ¹³С ЯМР (DMSO-d₆): 35.5, 37.6, 41.6, 49.6, 51.3, 112.3, 113.6, 118.8, 128.7 (2С), 128.9, 129.2 (2С), 129.7, 159.4. ИК: 3440, 2248, 1680.

Кристаллы **59a**, C₁₅H₁₄N₄O₂, M = 282.30, пространственная группа *P2₁/c*, *a* = 14.599(1) Å, *b* = 7.2553(5) Å, *c* = 13.318(1) Å, β = 92.306(2)°, V = 1409.6(2) Å³, D_{выч} = 1.330 г/см³ для Z=4. Кристаллографические данные для соединения **59a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC-236712) www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html.

(1R*,5S*,6S*)-2-Амино-6-фенил-1,5-дициано-4,4-диэтокси-3-азабицикло



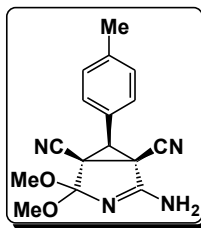
[3.1.0]гекс-2-ен (59b) [184], выход 73%, т. пл. 246-248 °С.

Найдено (%): С, 65.64; Н, 5.73; N, 18.27. C₁₇H₁₈N₄O₂.

Вычислено (%): С, 65.79; Н, 5.85; N, 18.05. ¹Н ЯМР (CDCl₃):

1.15 (т, *J* = 7.3, 3Н, CH₃), 1.17 (т, *J* = 7.3, 3Н, CH₃), 3.47 (с, 1Н, СН), 3.71 (кв, *J* = 7.3, 2Н, CH₂O), 3.83 (кв, *J* = 7.3, 2Н, CH₂O), 7.40-7.55 (м, 7Н, Ph и NH₂). ¹³С ЯМР (DMSO-d₆): 15.0, 15.2, 35.4, 38.2, 41.4, 57.7, 59.3, 112.3, 113.5, 118.1, 128.8 (2С), 128.8, 129.1 (2С), 129.7, 159.0. ИК: 3436, 2248, 1664.

(1R*,5S*,6S*)-2-Амино-6-(4-метилфенил)-4,4-диметокси-1,5-дициано-3-аза-



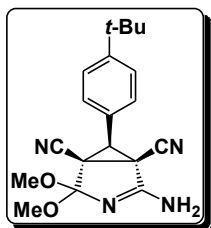
бицикло[3.1.0]гекс-2-ен (59c) [184], выход 69%, т. пл. >350 °С.

Найдено (%): С, 64.61; Н, 5.32; N, 18.69. C₁₆H₁₆N₄O₂.

Вычислено (%): С, 64.85; Н, 5.44; N, 18.91. ¹Н ЯМР (DMSO-d₆):

2.32 (с, 3Н, CH₃), 3.33 (с, 1Н, СН), 3.35 (с, 3Н, CH₃O), 3.37 (с, 3Н, CH₃O), 7.30 (д, *J* = 8.0, 2Н, Ar), 7.45 (д, *J* = 8.0, 2Н, Ar), 7.51 (с, 2Н, NH₂). ¹³С ЯМР (DMSO-d₆): 20.7, 35.4, 37.6, 40.0, 49.5, 51.2, 112.3, 113.6, 118.6, 126.6, 128.69 (2С), 129.36 (2С), 138.7, 159.3. ИК: 3404, 2252, 1688.

(1R*,5S*,6S*)-2-Амино-4,4-диметокси-6-(4-трет-бутил-фенил)-1,5-дициано-



но-3-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ен (59d) [184], выход 59%, т. пл.

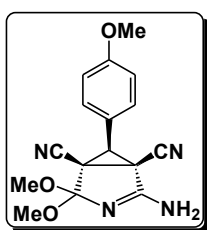
>350 °С. Найдено (%): С, 67.21; Н, 6.42; N, 16.39. С₁₉Н₂₂Н₄О₂.

Вычислено (%): С, 67.44; Н, 6.55; N, 16.56. ¹Н ЯМР (DMSO-d₆):

1.32 (с, 9H, CH₃) 3.33 (с, 1H, CH), 3.35 (с, 3H, CH₃O), 3.36 (с, 3H, CH₃O), 7.50 (д, J = 8.0, 2H, Ar), 7.52 (д, J = 8.0, 2H, Ar), 7.59 (с, 2H, NH₂).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆): 31.4, 34.9, 35.9, 38.0, 41.8, 50.0, 51.6, 112.8, 114.1, 119.2, 126.1 (2C), 127.1, 129.0 (2C), 152.2, 159.7. ИК: 3424, 2192, 1664.

(1R*,5S*,6S*)-2-Амино-4,4-диметокси-6-(4-метоксифенил)-1,5-дициано-3-



азабицикло[3.1.0]гекс-2-ен (59e) [184], выход 65%, т. пл.

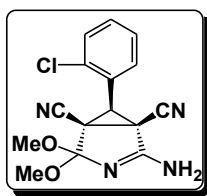
>350 °С. Найдено (%): С, 61.46; Н, 5.08; N, 17.79. С₁₆Н₁₆Н₄О₃.

Вычислено (%): С, 61.53; Н, 5.16; N, 17.94. ¹Н ЯМР (DMSO-d₆):

3.31 (с, 1H, CH), 3.35 (с, 3H, CH₃O), 3.38 (с, 3H, CH₃O), 3.81 (с, 3H, CH₃O), 7.05 (д, J = 8.0, 2H, Ar), 7.47 (д, J = 8.0, 2H, Ar),

7.49 (с, 2H, NH₂). ¹³С ЯМР (DMSO-d₆): 35.6, 37.7, 41.3, 49.6, 51.2, 55.3, 112.4, 113.7, 118.7, 124.3, 125.4 (2C), 130.2 (2C), 159.3, 159.7. ИК: 3424, 2248, 1684.

(1R*,5S*,6S*)-2-Амино-4,4-диметокси-6-(2-хлорфенил)-1,5-дициано-3-



азабицикло[3.1.0]гекс-2-ен (59f) [184], выход 78%, т. пл.

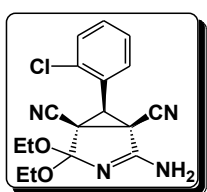
>350 °С. Найдено (%): С, 56.57; Н, 4.09; Cl, 11.27; N, 17.48.

С₁₅Н₁₃ClN₄О₂. Вычислено (%): С, 56.88; Н, 4.14; Cl, 11.19; N,

17.69. ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 3.33 (с, 1H, CH), 3.37 (с, 3H, CH₃O), 3.45 (с, 3H, CH₃O), 7.53-7.70 (м, 6H, Ar и NH₂).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆): 35.7, 37.6, 40.0, 49.7, 51.6, 112.1, 113.6, 118.7, 127.5, 127.7, 130.0, 130.1, 131.1, 134.8, 159.1. ИК: 3388, 2256, 1688.

(1R*,5S*,6S*)-2-Амино-6-(2-хлорфенил)-1,5-дициано-4,4-диэтокси-3-



азабицикло[3.1.0]гекс-2-ен (59g) [184][183], выход 64%,

т. пл. >350 °С. Найдено (%): С, 59.47; Н, 5.09; Cl, 10.43; N,

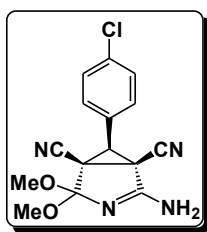
16.08. С₁₇Н₁₇ClN₄О₂. Вычислено (%): С, 59.22; Н, 4.97; Cl, 10.28;

N, 16.25. ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 1.26 (т, J = 7.3, 3H, CH₃), 1.31 (т, J = 7.3, 3H, CH₃), 3.22 (с, 1H, CH), 3.72 (кв, J = 7.3, 2H, CH₂O), 3.88 (кв, J = 7.3, 2H, CH₂O), 7.42-7.60 (м, 6H, Ar и NH₂).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆): 15.4,

15.6, 36.1, 38.6, 40.1, 58.3, 60.1, 112.6, 114.0, 118.5, 128.0, 130.4, 130.5, 131.6, 135.1, 159.1. ИК: 3400, 2248, 1660.

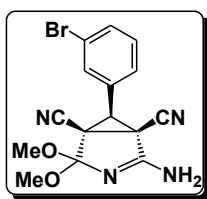
(1*R,5*S**,6*S**)-Амино-4,4-диметокси-6-(4-хлорфенил)-1,5-дициано-3-**



азабицикло[3.1.0]гекс-2-ен (59h) [184], выход 67%, т. пл. >350 °С. Найдено (%): С, 56.65; Н, 4.08; Cl, 11.07; N, 17.47. C₁₅H₁₃ClN₄O₂. Вычислено (%): С, 56.88; Н, 4.14; Cl, 11.19; N, 17.69. ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 3.35 (с, 3H, CH₃O), 3.38 (с, 3H, CH₃O), 3.49 (с, 1H, CH), 7.50 (с, 2H, NH₂) 7.55-7.65 (м, 4H, Ar).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆): 35.4, 37.5, 40.6, 49.6, 51.2, 112.1, 113.4, 118.6, 128.7, 128.9, 130.8 (2C), 134.0 (2C), 159.0. ИК: 3440, 2248, 1680.

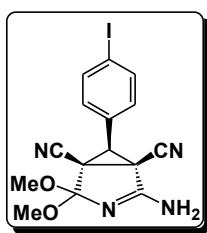
(1*R,5*S**,6*S**)-2-Амино-6-(3-бромфенил)-4,4-диметокси-1,5-дициано-3-аза-**



бицикло[3.1.0]гекс-2-ен (59i) [184], выход 61%, т. пл. 261-263 °С. Найдено (%): С, 49.67; Н, 3.51; Br, 21.93; N, 15.37. C₁₅H₁₃BrN₄O₂. Вычислено (%): С, 49.88; Н, 3.63; Br, 22.12; N, 15.51. ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 3.33 (с, 3H, CH₃O), 3.38 (с, 3H, CH₃O), 3.51 (с, 1H, CH), 7.47-7.67 (м, 5H, Ar и NH₂), 7.73-7.85 (м, 1H, Ar).

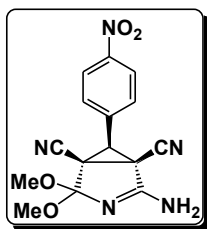
¹³С ЯМР (DMSO-d₆): 35.9, 37.8, 40.8, 50.1, 51.8, 112.6, 113.9, 119.1, 122.4, 128.4, 131.5, 132.3, 132.6, 132.7, 159.5. ИК: 3444, 2244, 1676.

(1*R,5*S**,6*S**)-2-Амино-6-(4-иодфенил)-4,4-диметокси-1,5-дициано-3-аза-**



бицикло[3.1.0]гекс-2-ен (59j) [184], выход 68%, т. пл. > 350 °С. Найдено (%): С, 44.37; Н, 3.09; N, 13.47. C₁₅H₁₃IN₄O₂. Вычислено (%): С, 44.14; Н, 3.21; N, 13.73. ¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 3.40 (с, 3H, CH₃O), 3.42 (с, 3H, CH₃O), 3.54 (с, 1H, CH), 7.41 (д, J = 8.0, 2H, Ar), 7.65 (с, 2H, NH₂), 7.96 (д, J = 8.0, 2H, Ar).

¹³С ЯМР (DMSO-d₆): 35.3, 37.5, 40.9, 49.6, 51.2, 95.9, 112.1, 113.4, 118.6, 129.5, 131.0 (2C), 137.7 (2C), 159.0. ИК: 3436, 2248, 1684.

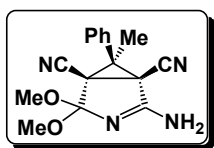


(1*R,5*S**,6*S**)-2-Амино-6-(4-нитрофенил)-4,4-диметокси-1,5-дициано-3-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ен (59k)** [184], выход 63%, т. пл. >350 °С. Найдено (%): С, 54.87; Н, 3.93; N, 21.23. C₁₅H₁₃N₅O₄. Вычислено (%): С 55.05; Н, 4.00; N, 21.40. ¹Н ЯМР

(DMSO-d₆): 3.47 (с, 3H, CH₃O), 3.50 (с, 3H, CH₃O), 3.69 (с, 1H, CH), 7.55 (с,

2H, NH₂), 7.85 (д, $J = 8.4$, 2H, Ar), 8.39 (д, $J = 8.4$, 2H, Ar). ¹³C NMR (DMSO-d₆): 35.5, 37.6, 40.6, 49.8, 51.4, 112.1, 113.4, 118.8, 124.1, 130.6 (2C), 137.0 (2C), 147.9, 158.9. ИК: 3460, 2252, 1696.

(1R*,5S*,6S*)-4-Амино-1,5-дициано-6-метил-4,4-диметокси-6-фенил-3-

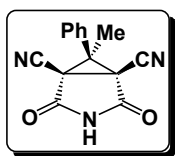


азабицикло[3.1.0]гекс-3-ен (60), выход 54%, т. пл. 212-213 °С (разл.). Найдено (%): С, 64.77; Н, 5.66; N, 18.80. C₁₆H₁₆N₄O₂.

Вычислено (%): С 64.85; Н, 5.44; N, 18.91. ¹H ЯМР (ацетон-d₆): 1.48 (с, 3H, CH₃), 3.32 (с, 3H, OCH₃), 3.46 (с, 3H, OCH₃), 7.40-7.60 (м, 7H, Ph+NH₂). ¹³CNMR (DMSO-d₆): 19.8, 39.7, 47.2, 48.9, 51.4, 113.3, 114.4, 117.6, 128.5 (2C), 128.6, 128.9 (2C), 137.1, 157.3. MS (70 эВ): m/z 296 (100, M⁺), 281 (73), 265 (81), 249 (41), 222 (16), 206 (24), 179 (29), 152 (14), 140 (10), 115 (13), 103 (16). ИК: 3460, 2254, 1680.

Методика 37. Гидролиз пирролина **60** в пирролидон **61**. Выполнена на основе [186]. Суспензию пирролина **60** (5 ммоль, 1.48 г) в 5 мл 10%-й H₂SO₄ в воде перемешивали при 60 °С один час. Осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали, выделяя чистый пирролидон **61**.

(1R*,5S*,6S*)-6-Метил-2,4-диоксо-6-фенил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-



дикарбонитрил (61), выход 82%, разл. 259 °С. Найдено (%): С, 66.93; Н, 3.61; N, 16.73. C₁₄H₉N₃O₂. Вычислено (%): С 66.85; Н, 3.82; N, 16.56. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 1.66 (с, 3H, CH₃), 7.42-7.60

(м, 5H, Ph), 12.48 (с, 1H, NH). ¹³CЯМР (DMSO-d₆): 20.3, 37.9, 51.2, 111.9, 128.7 (2C), 129.2, 129.3 (2C), 135.4, 165.5. MS (70 эВ): m/z 251 (100, M⁺), 281 (73), 265 (81), 249 (41), 222 (16), 206 (24), 179 (29), 152 (14), 140 (10), 115 (13), 103 (16). ИК: 2248, 1756, 1698, 1676, 1448, 1376, 756.

Кристаллы **61**, C₁₄H₉N₃O₂, M = 251.24. Моноклинные, пространственная группа P2₁/n (№ 14), $a = 10.036(4) \text{ \AA}$, $b = 11.035(5) \text{ \AA}$, $c = 13.496(6) \text{ \AA}$, $\beta = 106.903(14)^\circ$, $V = 1430.0(11) \text{ \AA}^3$. D_{выч} = 1.316 г/см³ для Z=4.

3.6.3. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малонового эфира и алкилиденмалононитрилов в бициклические пирролидоны [188]

Методика 38 [188]. Совместный электролиз малонового эфира **1** алкилиденмалононитрилов **2** в бициклические пирролидоны **55**. Раствор малонового эфира **1** (10 ммоль), алкилиденмалононитрила **2** (10 ммоль) и NaBr (5 ммоль, 0.5 г) в спирте (20 мл) подвергали электролизу при 10 °С и постоянной плотности тока 100 мА/см², пропуская 2.5 F/моль. По окончании электролиза бициклический пирролидон **55** отфильтровывали. Дополнительное количество продукта выделяли по следующей процедуре. Реакционную смесь упаривали, экстрагировали хлороформом, промывали водой, высушивали над Na₂SO₄. Хлороформ отгоняли, полученный остаток перекристаллизовывали из метанола, выделяя пирролидон **55**.

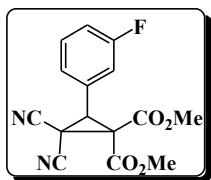
Аналитические характеристики пирролидонов **55a-d,g,i-k**, полученных по данной методике, аналогичны приведенным выше (Раздел 3.5.2.).

3.6.4. Электрокаталитический синтез эфиров 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот из трех разных молекул [190]

Методика 39 [190]. Совместный электролиз ароматических альдегидов, малонитрила и малонового эфира. Раствор ароматического альдегида **42** (10 ммоль), малонитрила **8** (12 ммоль, 0.8 г), малонового эфира **1a** (10 ммоль, 1.32 г), NaBr (5 ммоль, 0.5 г) и NaOAc (5 ммоль, 0.4 г) в метаноле (20 мл) подвергали электролизу при 0 °С и постоянной плотности тока 100 мА/см², пропуская 2.5 F/моль. По окончании электролиза раствор охлаждали до температуры –10 °С, выпавший циклопропан **3** отфильтровывали и промывали ледяным спиртом, выделяя циклопропан **3**. Дополнительное количество продукта выделяли по следующей схеме: реакционную смесь упаривали, экстрагировали хлороформом, промывали водой, сушили над Na₂SO₄. Хлороформ отгоняли, полученный остаток перекристаллизовали из смеси ацетон-гексан, выделяя продукт **3**.

Аналитические характеристики циклопропанов **3a,c,e,f,h-k**, полученных по данной методике, аналогичны приведенным выше (Раздел 3.1.1.).

Диметилловый эфир 3-(3-фторфенил)-2,2-дицианоциклопропан-1,1-



дикарбоновой кислоты (3o) [191]: выход 48%, т. пл. 87-88 °С.

Найдено (%): С, 59.52; Н, 3.78; N, 9.20. C₁₅H₁₁FN₂O₄.

Вычислено (%): С, 59.61; Н, 3.67; N, 9.27. ¹H ЯМР (CDCl₃):

3.80 (с, 3H, CH₃O), 3.95 (с, 1H, CH), 3.97 (с, 3H, CH₃O), 7.05-

7.21 (м, 3H, Ar), 7.35-7.45 (м, 1H, Ar). ¹³C ЯМР (CDCl): 16.4, 39.3 (д, ⁴J_{CF} =

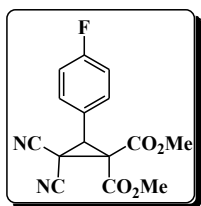
2.0), 46.2, 53.9, 54.8, 109.2, 111.4, 115.9 (д, ²J_{CF} = 34.4), 116.8 (д, ²J_{CF} = 20.8),

124.4 (д, ⁴J_{CF} = 3.1), 129.3 (д, ³J_{CF} = 7.9), 130.8 (д, ³J_{CF} = 8.4), 161.1, 162.5 (д,

¹J_{CF} = 246.9), 163.1. MS (70 эВ): m/z 302 (M⁺, 1), 271 (2), 243 (4), 198 (3), 185

(6), 158 (42), 139 (50), 109 (10), 75 (14), 59 (100). ИК: 2252, 1756, 1748.

Диметилловый эфир 3-(4-фторфенил)-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикар-



боновой кислоты (3p) [190], выход 63%, т. пл. 126-127 °С.

Найдено (%): С, 54.57; Н, 3.28; F, 6.14; N, 9.19. C₁₅H₁₁FN₂O₄.

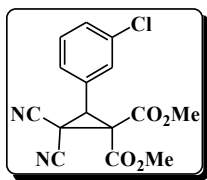
Вычислено (%): С, 59.61; Н, 3.67; F, 6.29; N, 9.27. ¹H ЯМР

(CDCl₃): 3.79 (с, 3H, CH₃O), 3.94 (с, 1H, CH), 3.98 (с, 3H, CH₃O),

7.11 (т, J = 8.7, 2H, Ar), 7.38 (д, J = 8.7, 2H, Ar). ¹³C ЯМР (CDCl₃): 16.5, 39.4,

46.3, 54.0, 54.8, 109.5, 111.6, 116.2 (д, $^2J_{CF} = 23$, 2C), 123.03 (д, $^4J_{CF} = 3.5$), 130.9 (д, $^3J_{CF} = 9$, 2C), 161.3, 163.1 (d, CF, $J = 249$), 163.2. MS (70 эВ): 302 (M⁺, 12), 271 (67), 258 (44), 243 (50), 158 (100), 139 (90), 59 (91). ИК: 2256, 1760, 1740.

Диметиловый эфир 3-(3-хлорфенил)-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (3q) [191]: выход 52%, т. пл. 78-79 °С.

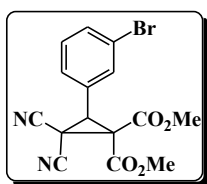


Найдено (%): С, 56.39; Н, 3.58; N, 8.68. C₁₅H₁₁ClN₂O₄.

Вычислено (%): С, 56.53; Н, 3.48; N, 8.79. ¹H ЯМР (CDCl₃): 3.82 (с, 3H, CH₃O), 3.94 (с, 1H, CH), 3.99 (с, 3H, CH₃O), 7.25-

7.30 (м, 1H, Ar), 7.34-7.44 (м, 3H, Ar). ¹³C ЯМР (CDCl₃): 16.4, 39.3, 46.3, 54.1, 55.0, 109.2, 111.4, 126.8, 129.0, 129.1, 130.0, 130.5, 135.1, 161.2, 163.2. MS (70 эВ): *m/z* 318 (M⁺, 2), 286 (4), 259 (5), 201 (9), 174 (45), 155 (39), 138 (17), 91 (12), 75 (29), 59 (100). ИК: 2252, 1756, 1748.

Диметиловый эфир 3-(3-бромфенил)-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбо-



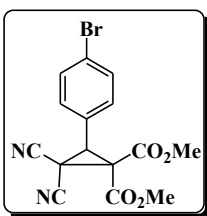
новой кислоты (3r) [191]: выход 52%, т. пл. 110-111 °С.

Найдено (%): С, 49.45; Н, 3.15; Br, 21.65; N, 7.68. C₁₅H₁₁BrN₂O₄.

Вычислено (%): С, 49.61; Н, 3.05; Br, 21.79; N, 7.53. ¹H ЯМР (CDCl₃): 3.80 (с, 3H, CH₃O), 3.95 (с, 1H, CH), 3.97 (с, 3H,

CH₃O), 7.26-7.35 (м, 2H, Ar), 7.50-7.55 (м, 2H, Ar). ¹³C ЯМР (CDCl₃): 16.6, 39.3, 46.3, 54.3, 55.1, 109.4, 111.6, 123.0, 127.3, 129.5, 130.8, 132.1, 132.5, 161.3, 163.3. MS (70 эВ): *m/z* 364 [M]⁺ (8), 362 [M]⁺ (7), 332 (21), 330 (20), 305 (16), 303 (15), 220 (73), 218 (65), 201 (65), 199 (76), 165 (60), 59 (100). ИК: 2256, 1760, 1752.

Диметиловый эфир 3-(4-бромфенил)-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбо-



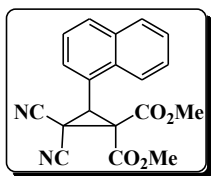
новой кислоты (3s) [190], выход 46%, т. пл. 107-108 °С.

Найдено (%): С, 49.43; Н, 3.01; Br, 21.79; N, 7.58. C₁₅H₁₁BrN₂O₄.

Вычислено (%): С, 49.61; Н, 3.05; Br, 22.00; N, 7.71. ¹H ЯМР (CDCl₃): 3.78 (с, 3H, CH₃O), 3.93 (с, 1H, CH), 3.97 (с, 3H,

CH₃O), 7.23 (д, $J = 8.4$, 2H, Ar), 7.53 (д, $J = 8.4$, 2H, Ar). ¹³C ЯМР (CDCl₃): 16.5, 39.6, 46.3, 54.2, 55.1, 109.5, 111.6, 124.3, 126.3, 130.5 (2C), 132.5 (2C), 161.4, 163.3. MS (70 эВ): *m/z* 364 (M⁺, 18), 362 (M⁺, 22), 332 (41), 330 (38), 305 (39), 303 (38), 220 (83), 218 (75), 201 (65), 199 (76), 165 (60), 59 (100). ИК: 2252, 1756, 1740.

Диметилвый эфир 3-(нафт-1-ил)-2,2-дициано-циклопропан-1,1-дикарбо-



новой кислоты (3t) [191]: выход 54%, т. пл. 176-177 °С.

Найдено (%): С, 68.08; Н, 4.38; N, 8.32. $C_{19}H_{14}N_2O_4$. Вычислено

(%): С, 68.26; Н, 4.22; N, 8.38. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 3.50 (с, 3H,

CH_3O), 4.07 (с, 3H, CH_3O), 4.30 (с, 1H, CH), 7.48 (т, $J = 7.7$, 1H, Ar), 7.53-7.66

(м, 2H, Ar), 7.69 (д, $J = 7.0$, 1H, Ar), 7.91 (д, $J = 8.1$, 2H, Ar), 7.99 (д, $J = 8.1$,

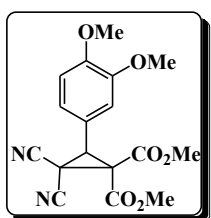
1H, Ar). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 16.3, 39.2, 46.6, 53.7, 54.9, 109.5, 112.3, 122.6, 123.3,

125.0, 126.5, 126.6, 127.3, 129.1, 130.4, 131.5, 133.6, 161.5, 163.7. MS (70 эВ):

m/z 334 (M^+ , 5), 275 (16), 270 (25), 248 (15), 215 (25), 190 (43), 189 (20), 188

(21), 152 (13), 59 (100). ИК: 2252, 1772, 1752.

Диметилвый эфир 3-(3,4-диметоксифенил)-2,2-дицианоциклопропан-



1,1-дикарбоновой кислоты (3u) [191]: выход 56%, т. пл. 161-

162 °С. Найдено (%): С, 59.28; Н, 4.78; N, 8.08. $C_{17}H_{16}N_2O_6$.

Вычислено (%): С, 59.30; Н, 4.68; N, 8.14. 1H ЯМР ($CDCl_3$):

3.79 (с, 3H, CH_3O), 3.87 (с, 3H, CH_3O), 3.88 (с, 3H, CH_3O), 3.93

(с, 1H, CH), 3.96 (с, 3H, CH_3O), 6.85 (д, $J = 2.2$, 1H, Ar), 6.86 (д, $J = 7.7$, 1H,

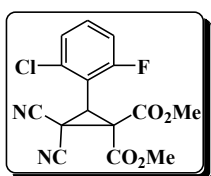
Ar), 6.93 (дд, $J_1 = 2.2$, $J_2 = 7.7$, 1H, Ar). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 16.7, 40.4, 46.6, 54.1,

55.0, 56.0, 56.0, 109.9, 111.4, 111.5, 111.9, 119.1, 121.6, 149.2, 150.1, 161.7,

163.6. MS (70 эВ): m/z 344 (M^+ , 5), 312 (17), 285 (21), 225 (16), 200 (13), 181

(15), 156 (13), 140 (12), 114 (12), 59 (100). ИК: 2252, 1748, 1732.

Диметилвый эфир 3-(2-фтор-6-хлорфенил)-2,2-дицианоциклопропан-



1,1-дикарбоновой кислоты (3v) [191]: выход 52%, т. пл. 124-

126 °С. Найдено (%): С, 53.45; Н, 3.07; N, 5.24. $C_{15}H_{10}ClFN_2O_4$.

Вычислено (%): С, 53.51; Н, 2.99; N, 5.32. 1H ЯМР ($CDCl_3$):

3.36 (с, 1H, CH), 3.72 (с, 3H, CH_3O), 4.00 (с, 3H, CH_3O), 7.04-7.15 (м, 1H, Ar),

7.35-7.46 (м, 2H, Ar). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 17.7, 35.4, 45.6, 54.1, 54.6, 108.7, 111.8,

114.1 (д, $^2J_{CF} = 16.2$), 114.7 (д, $^2J_{CF} = 22.2$), 126.0 (д, $^3J_{CF} = 3.3$), 131.7 (д, $^3J_{CF} =$

10.0), 131.7 (д, $^3J_{CF} = 9.0$), 161.3 (д, CF, $^1J_{CF} = 251$), 162.0, 163.0. MS (70 эВ):

m/z 336 (M^+ , 1), 305 (2), 257 (11), 242 (11), 225 (9), 192 (20), 183 (10), 173 (26),

156 (10), 59 (100). ИК: 2256, 1760, 1744.

3.6.5. Электрокаталитический синтез спиро[пиримидин]циклопропанов из трех разных молекул [144]

Методика 40 [144]. *Общая методика проведения совместного электролиза малононитрила 8, барбитуровых кислот 19a,b и ароматических альдегидов 42.* Раствор, малононитрила **8** (5 ммоль, 0.33 г), ароматического альдегида **42** (5 ммоль), ацетата натрия (3 ммоль, 0.25 г) и бромида натрия (3 ммоль, 0.31 г) в 20 мл метанола перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до 10 °С, добавляли в нее барбитуровую кислоту **19** (5 ммоль) и пропускали 2 F/моль электричества при постоянной плотности тока 100 мА/см². Длительность электролиза составляла 32 минуты. По окончании электролиза реакционную массу концентрировали до 1/5 исходного объема (~ 4 мл) для полной кристаллизации спироциклопропилбарбитуратов **20,21**. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным метанолом (2 × 2 мл) и высушивали.

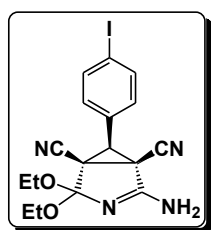
Аналитические характеристики синтезированных по данной методике 2-арил-5,7-диметил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбонитрилов **20a-d,f,g,i, 21a,b** аналогичны приведенным выше (Раздел 3.1.3.).

3.6.6. Стереоселективный электрохимически контролируемый синтез бициклических пирролинов [193]

Методика 41 [184]. Совместный электролиз ароматических альдегидов **42** и малононитрила **8**. Синтез бициклических пирролинов **59**. Раствор малононитрила **8** (20 ммоль, 1.32 г), ароматического альдегида **42** (10 ммоль), NaBr (5 ммоль, 0.5 г), NaOAc (5 ммоль, 0.4 г) в спирте (20 мл) подвергали электролизу при 10 °С и постоянной плотности тока 100 мА/см², пропуская 2.5 F/моль. По окончании электролиза выпавший бициклический пирролин **59** отфильтровывали и промывали холодным спиртом. Дополнительное количество продукта выделяли по следующей процедуре. Реакционную смесь упаривали, экстрагировали этилацетатом, промывали водой, высушивали над Na₂SO₄. Этилацетат отгоняли, полученный остаток перекристаллизовывали из смеси ацетон-гексан, выделяя пирролин **59**.

Аналитические характеристики бициклических пирролинов **59a-c,e-g,i,j**, полученных по данной методике, аналогичны приведенным выше (Раздел 3.6.2).

(1R*,5S*,6S*)-2-Амино-6-(4-иодфенил)-1,5-дициано-4,4-диэтокси-3-азаби-
цикло[3.1.0]гекс-2-ен (21l) [193], выход 71%, т. пл. >350 °С.



Найдено (%): С, 46.67; Н, 3.85; N, 12.71; I 28,87. C₁₇H₁₈N₄O₂.

Вычислено (%): С, 46.80; Н, 3.93; N, 12.84; I 29,09. ¹H ЯМР

(DMSO-d₆): 1.26 (т, J = 7.3, 3H, CH₃), 1.30 (т, J = 7.3, 3H, CH₃),

3.52 (с, 1H, CH), 3.73 (кв, J = 7.3, 2H, CH₂O), 3.86 (кв, J = 7.3, 2H, CH₂O), 7.42

(д, J = 8.2, 2H, Ar), 7.59 (с, 2 H, NH₂), 7.94 (д, J = 8.2, 2H, Ar). ¹³C ЯМР

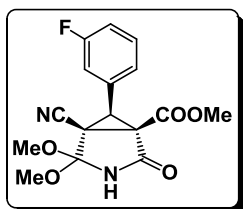
(DMSO-d₆): 15.0, 15.2, 35.2, 38.0, 40.8, 57.7, 59.3, 96.2, 112.1, 113.4, 118.1, 129.4

(2C), 130.6 (2C), 137.6, 158.7. ИК: 3421, 2248, 1676.

3.6.7. Стереоселективный электрохимически контролируемый «домино» синтез бициклических пирролидонов [194]

Методика 42 [194]. Совместный электролиз ароматических альдегидов **42**, малонового эфира **1a** и малононитрила **8**. Синтез бициклических пирролидонов **55**. Раствор малонового эфира (10 ммоль, 1.32 г) малононитрила **8** (10 ммоль, 0.66 г), ароматического альдегида **42** (10 ммоль), NaBr (5 ммоль, 0.5 г), NaOMe (1 ммоль) в метаноле (20 мл) подвергали электролизу при 10 °С и постоянной плотности тока 100 мА/см², пропуская 2.5 F/моль. По окончании электролиза реакционную смесь охлаждали до температуры – 10 °С, выпавший осадок отфильтровывали и промывали ледяным спиртом, высушивали, выделяя пирролидон **55**. Дополнительное количество продукта выделяли по следующей схеме: реакционную смесь упаривали, экстрагировали хлороформом, промывали водой, сушили над Na₂SO₄. Хлороформ отгоняли, полученный остаток перекристаллизовали из метанола. Аналитические характеристики бициклических пирролидонов **55a,c-e,g**, полученных по данной методике, аналогичны приведенным выше (Раздел 3.5.3.).

Метилловый эфир (1R*,5R*,6R*)-4,4-диметокси-6-(3-фтор)-5-циано-2-оксо-3-



азабицикло-[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты (55l) [194],

выход 71%, т. пл. 136-137 °С. С 57.31, Н 4.62, F 5.39, N 8.42.

С₁₆Н₁₅FN₂O₅. Вычислено (%): С 57.49, Н 4.42, F 5.68, N 8.38.

¹Н ЯМР (CDCl₃): 3.23 (с, 1H, CH), 3.47 (с, 3H, OCH₃), 3.56 (с,

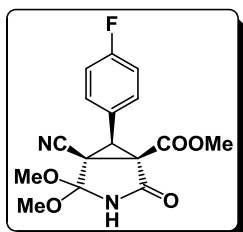
3H, OCH₃), 3.64 (с, 3H, OCH₃), 7.02-7.23 (м, 3H), 7.31-7.42 (м, 1H, Ar), 7.75 (с,

1H, NH). ¹³С ЯМР (CDCl₃): 31.6, 38.9, 43.6, 50.2, 51.7, 53.2, 106.6, 112.5, 116.0

(д, ²J_{CF} = 22.3), 116.1 (д, ²J_{CF} = 21.9), 124.3 (д, ⁴J_{CF} = 3.3), 130.5 (д, ³J_{CF} = 8.7), 131.6

(д, ³J_{CF} = 8.1), 161.6, 162.7 (д, ¹J_{CF} 247), 166.7. MS (70 эВ): m/z 334 (4) [M]⁺, 302

(9), 245 (10), 215 (12), 158 (71), 139 (100), 59 (83). ИК: 2260, 1752, 1728.



Метилловый эфир (1R*,5R*,6R*)-4,4-диметокси-6-(4-

фторфенил)-5-циано-2-оксо-3-азабицикло-[3.1.0]гексан-1-

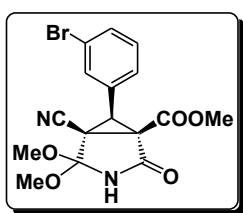
карбоновой кислоты (55m) [194], выход 56%, т. пл. 180-

181 °С. Найдено (%): С 57.24, Н 4.69, F 5.52, N 8.28.

С₁₆Н₁₅FN₂O₅. Вычислено (%): С 57.49, Н 4.42, F 5.68, N 8.38. ¹Н ЯМР (CDCl₃):

3.32 (с, 1H, CH), 3.48 (с, 3H, OCH₃), 3.58 (с, 3H, OCH₃), 3.72 (с, 3H, OCH₃), 7.09 (т, $J = 8.9$, 2H, Ar), 7.24 (с, 1H, NH), 7.41 (дд, $^1J = 8.7$, $^2J = 8.1$, 2H, Ar). ¹³C ЯМР (CDCl₃): 31.8, 39.0, 43.7, 50.2, 51.9, 53.3, 106.5, 112.7, 116.0 (д, $^2J_{CF} = 22.3$), 125.0 (д, $^4J_{CF} = 3.2$), 130.6 (д, $^3J_{CF} = 8.4$), 162.9 (д, $^1J_{CF} = 249$), 161.5, 164.5. MS (70 эВ): m/z 334 (4) [M]⁺, 302 (10), 245 (22), 215 (14), 158 (71), 139 (100), 59 (73). ИК: 2248, 1760, 1728.

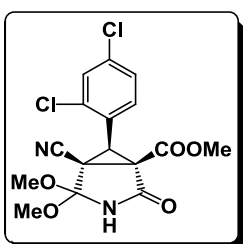
Метилловый эфир (1*R,5*R**,6*R**)-6-(3-бромфенил)-4,4-диметокси-5-циано-**



2-оксо-3-азабицикло-[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты (55n) [194], выход 50%, т. пл. 134-135 °С. Найдено (%): С, 48.60; Н, 4.05; N, 7.05. C₁₆H₁₅BrN₂O₅. Вычислено (%): С, 48.63; Н, 3.83; N, 7.09. ¹H ЯМР (CDCl₃): 3.22 (с, 1H, CH),

3.49 (с, 3H, CH₃O), 3.56 (с, 3H, CH₃O), 3.76 (с, 3H, CH₃O), 7.22-7.38 (м, 3H, Ar+NH), 7.46-7.64 (м, 2H, Ar). ¹³C ЯМР (CDCl₃): 31.5, 38.6, 43.3, 50.0, 51.7, 53.2, 106.3, 112.3, 122.6, 126.9, 130.3, 131.2, 131.9, 132.1, 161.3, 166.0. MS (70 эВ): m/z 396 (0.5) [M]⁺, 394 (0.5) [M]⁺, 365 (3), 363 (3), 321 (7), 319 (7), 201 (46), 199 (48), 167 (18), 139 (40), 59 (100). ИК: 2252, 1760, 1728.

Метилловый эфир (1*R,5*R**,6*R**)-4,4-диметокси-6-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-2-оксо-3-азабицикло-**



[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты (55n) [194], выход 52%, т. пл. 130-132 °С. Найдено (%): С 49.80, Н 3.89, N 7.21. C₁₆H₁₄Cl₂N₂O₅. Вычислено (%): С 49.89, Н 3.66, N 7.27. ¹H

ЯМР (CDCl₃): 3.19 (с, 1H, CH), 3.46 (с, 3H, OCH₃), 3.58 (с, 3H, OCH₃), 3.72 (с, 3H, OCH₃), 7.33 (дд, $^1J = 8.3$, $^2J = 2.0$, 1H, Ar), 7.38 (с, 1H, NH), 7.46 (д, $J = 2.0$, 1H, Ar), 7.63 (д, $J = 8.3$, 1H, Ar). ¹³C ЯМР (CDCl₃): 32.74 (C), 37.78 (CH), 42.61 (C), 50.22 (OCH₃), 51.91 (OCH₃), 53.36 (OCH₃), 106.52 [C(OMe)₂], 112.48 (CN), 126.59, 127.54, 129.70, 129.83, 135.53, 136.26 (all Ar), 162.06 (NC=O), 166.42 (OC=O). MS (70 эВ): m/z 385 (0.3) [M]⁺, 353 (1), 319 (5), 317 (19), 259 (10), 210 (15), 208 (23), 191 (22), 189 (37), 59 (100). ИК: 2252, 1744, 1728.

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'-(арилметилден)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.
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**)-тетразадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионов, а взаимодействие барбитуровых кислот и ароматических альдегидов – к образованию замещенных фуоро[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-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ены, а также эфиры (1*R**,5*R**,6*R**)-5-циано-2-оксо-3-азабицикло[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-N кислот; получены эфиры 3-замещенных 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот, а также бициклические системы, содержащие пиримидиновый и циклопропановый фрагменты.

6. Разработанные представления по электрокаталитическому синтезу циклопропанов успешно применены в химическом синтезе трехчленных карбоциклов, а также замещенных фуоро[2,3-*d*]пиримидинов непосредственно из (а) C-N кислот и активированных олефинов, (б) C-N 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 циклизируются в 1,5-дициано-3-азабицикло[3.1.0]гексены; (б) эфиры замещенных-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот стереоселективно циклизируются 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 ($5R^*$, $6R^*$)-тетраазадиспиро[4.0.4.1] ундека-3,9-диен-1,7-дионо в ($4Z$)-4-[(пиразол-4-ил)метил]пиразолон; (б) перегруппировка спиро[пиримидин]циклопропанов в фуро[2,3-*d*]пиримидины.

Список литературы

1. Niyazymbetov, M. E.; Evans, D. H. "The utility of carbanions and heteroatom-anions in electroorganic synthesis". // *Tetrahedron*; **1993**; *49*; 9627-9687.
2. Огибин, Ю. Н.; Элинсон, М. Н.; Никишин, Г. И. "Органический электросинтез с использованием медиаторных систем окисления". // *Успехи химии*; **2009**; *78*; 99-150.
3. Иловайский, А. И.; Меркулова, В. М.; Никишин, Г. И.; Элинсон, М. Н. "Электрохимически инициированные цепные реакции в органическом синтезе". // *Успехи химии*; **2012**; *81*; 381-396.
4. Francke, R.; Little, R. D. "Redox Catalysis in Organic Electrosynthesis: Basic Principles and Recent Developments". // *Chem. Soc. Rev.*; **2014**; *43*; 2492-2521.
5. Shono, T. "Electroorganic chemistry as a new tool in organic synthesis". // Springer-Verlag; Berlin; **1984**.
6. Limbach, M.; Dalai, S.; de Meijere, A. "Cyclopropyl Building Blocks for Organic Synthesis, Part 100. Advanced Syntheses of Cyclopropylideneacetates – Versatile Multifunctional Building Blocks for Organic Synthesis". // *Adv. Synth. Catal.*; **2004**; *346*; 760-766.
7. Bagutski, V.; de Meijere, A. "Cyclopropyl Building Blocks for Organic Synthesis, 139. Ethyl Cyclopropylidenepyruvate as a Novel Multifunctional Cyclopropyl Building Block: Facile Preparation and Basic Reaction Patterns". // *Adv. Synth. Catal.*; **2007**; *349*; 1247-1255.
8. Meng, D.; Bertinato, P.; Balog, A.; Su, D.-S.; Kamenecka, T.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J. "Total syntheses of epothilones A and B". // *J. Am. Chem. Soc.*; **1997**; *119*; 10073-10092.
9. Hara, R.; Furukawa, T.; Kashima, H.; Kusama, H.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I. "Enantioselective total synthesis of (+)-taxusin". // *J. Am. Chem. Soc.*; **1999**; *121*; 3072-3082.

10. Kusama, H.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Kashima, H.; Nakamura, N.; Morihira, K.; Kuwajima, I. "Enantioselective total synthesis of (-)-taxol". // *J. Am. Chem. Soc.*; **2000**; 122; 3811-3820.
11. Temme, O.; Taj, S.-A.; Andersson, P. G. "Highly enantioselective intermolecular Cu(I)-catalyzed cyclopropanation of cyclic enol ethers. Asymmetric total synthesis of (+)-quebrachamine". // *J. Org. Chem.*; **1998**; 63; 6007-6015.
12. Яновская, Л. А.; Домбровский, В. А.; Хусид, А. Х. "Циклопропаны с функциональными группами. Синтез и применение". // М. "Наука"; **1980**.
13. Donaldson, A. "Synthesis of cyclopropane containing natural products". // *Tetrahedron*; **2001**; 57; 8589-8627.
14. Robles, O.; Serna-Saldívar, S. O.; Gutiérrez-Urbe, J. A.; Romo, D. "Cyclopropanations of Olefin-Containing Natural Products for Simultaneous Arming and Structure Activity Studies". // *Org. Lett.*; **2012**; 14; 1394-1397.
15. Chen, D. Y. K.; Pouwer, R. H.; Richard, J.-A. "Recent advances in the total synthesis of cyclopropane-containing natural products". // *Chem. Soc. Rev.*; **2012**; 41; 4631-4642.
16. Freund, A. "Über Trimethylen". // *J. Prakt. Chem.*; **1882**; 26; 367-377.
17. Kamimura, A. "[2+1]-Type Cyclopropanation Reactions" in *Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses*. // John Wiley & Sons, Inc.; **2014**; 1-66.
18. Hart, H.; Kim, Y. C. "A New Synthesis of Tetracyanocyclopropanes". // *J. Org. Chem.*; **1966**; 31; 2784-2789.
19. Le Menn, J.-C.; Tallec, A. "Obtention de cyclopropanes gem-dicarboxylate par cyclocondensation de carbanions bromo- et chloromalonate sur des accepteurs de Michaël". // *Can. J. Chem.*; **1991**; 69; 761-767.
20. Shono, T. "Cathodic Reductions" (Chapter 3) in *Electroorganic chemistry as a new tool in organic synthesis*. // Springer-Verlag; Berlin; **1984**; 125-161.
21. Kolbe, H. "Untersuchungen über die Elektrolyse organischer Verbindungen". // *Annal. Chem. Pharm.*; **1849**; 69; 257-295.

22. Weedon, B. C. L. "The Kolbe Electrolytic Synthesis" in *Advances in Organic Chemistry: Methods and Results*. // Interscience; New York; **1960**; 1-34.
23. Corey, E. J.; Bauld, N. L.; La Londe, R. T.; Casanova Jr, J.; Kaiser, E. T. "Generation of Cationic Carbon by Anodic Oxidation of Carboxylic Acid". // *J. Am. Chem. Soc.*; **1960**; 82; 2645-2646.
24. Velluro, A. F.; Griffin, G. W. "An Electrochemical Synthesis of a Bicyclobutane". // *J. Am. Chem. Soc.*; **1965**; 87; 3021-3022.
25. Shono, T.; Ikeda, A.; Kumara, Y. "Anodic Cyclization of Olefinic Alcohols to Cyclic Ethers". // *Tetrahedron Lett.*; **1971**; 12; 3599-3602.
26. Shono, T.; Ikeda, A.; Hayashi, J.; Hakozaiki, S. "Electroorganic Chemistry. XIX. Anodic Oxidation of Nonconjugated Dienes". // *J. Am. Chem. Soc.*; **1975**; 97; 4261-4264.
27. Bours, J.; Morton, M.; Fry, A. J. "Electrochemical oxidation of cyclooctatetraene in the presence of allyltrimethylsilane. Anodic trialkylation with bicyclization". // *Tetrahedron Lett.*; **2012**; 53; 1015-1017.
28. Rifi, M. R. "Electrochemical Preparation of Small Ring Compounds II. Mechanism of Carbon-Halogen Bond Cleavage". // *Tetrahedron Lett.*; **1969**; 10; 1043-1046.
29. Fry, A. J.; Britton, A. W. "Electrochemical Reduction of (+)-(2*S*,4*S*)-2,4-Dibromopentane". // *J. Org. Chem.*; **1973**; 38; 4016-4021.
30. Wiberg, K. B.; Epling, G. A. "Electrochemical Reduction of 1,3- and 1,4-Dibromides: Evidence for a Two-Step Process". // *Tetrahedron Lett.*; **1974**; 15; 1119-1122.
31. Fry, A. J.; Britton, A. W. "Electrochemical Reduction of the Stereoisomeric 2,4-Dibromopentanes to Cyclopropanes. Evidence for a Stepwise Mechanism". // *Tetrahedron Lett.*; **1971**; 12; 4363-4366.
32. Gerdil, R. "Synthese Electrochimique du Phenylcyclopropane et du Cyclopropanol". // *Helv. Chim. Acta*; **1970**; 53; 2100-2102.
33. Rifi, M. R. "Electrochemical Preparation of Highly Strained Hydrocarbons. IV. Controlled Potential Electrolysis". // *J. Org. Chem.*; **1971**; 36; 2017-2018.

34. Rifi, M. R. "Electrochemical preparation of bicyclobutanes and other strained cycloalkanes". // *J. Am. Chem. Soc.*; **1967**; 89; 4442-4445.
35. Strelow, T.; Voss, J.; Adiwidjaja, G. "Electrochemical Reduction of Organic Compounds. Part 11. Synthesis of Dispirobicyclobutanes". // *J. Chem. Research (S)*; **1989**; 136-137.
36. Azizullah; Grimshaw, J. "Electrochemical Reactions. Part XII. Reduction of the 1,3-Dibromides, *endo*-2,*endo*-6- and *exo*-2,10-Dibromobornane". // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*; **1973**; 425-428.
37. Hoffman, J.; Voss, J. "Elektroreduktion organischer Verbindungen. 20. Darstellung von Bicyclo[n.1.0]alkanen durch Elektrochemische 1,3-Dibromcycloalkanen". // *Chem. Ber.*; **1992**; 125; 1415-1420.
38. Rifi, M. R. in *Technique of Electroorganic Synthesis*; ed. Wienberg, N. L. // Wiley-Interscience; New York; **1975**; (Chapter 2) 170.
39. Dirlam, J. P.; Ebersson, L.; Casanova, J. "Electroreduction of α,α' -Dibromoketones. 2,4-Dibromo-2,4-dimethyl-3-pentanone". // *J. Am. Chem. Soc.*; **1972**; 94; 240-245.
40. Fry, A. J.; Scoggins, R. "Concerning the Intermediacy of Cyclopropanones in the Electrochemical Reduction of α,α' -Dibromoketones". // *Tetrahedron Lett.*; **1972**; 13; 4079-4082.
41. Tilborg, W. J. M.; Plomp, R.; Ruiten, R.; Smit, C. J. "Electrosynthesis of Cyclopropanone Adducts". // *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*; **1980**; 99; 206-212.
42. Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y. "New Synthesis of Cyclopropanes from 1,3-Dicarbonyl Compounds Utilizing Electroreduction of 1,3-Dimethanesulfonates". // *J. Org. Chem.*; **1982**; 47; 3090-3094.
43. Fry, A. J.; Reed, R. G. "Electrochemical Reduction of Stereoisomeric Geminal Dihalonorbornanes". // *J. Am. Chem. Soc.*; **1972**; 94; 8475-8484.
44. Fedoryński, M. "Syntheses of gem-Dihalocyclopropanes and Their Use in Organic Synthesis". // *Chem. Rev.*; **2003**; 103; 1099-1132.

45. Wawzonek, S.; Duty, R. C. "Polarographic Studies in Acetonitrile and Dimethylformamide. VI. The Formation of Dihalocarbenes". // *J. Electrochem. Soc.*; **1961**; 108; 1135-1138.
46. Петросян, В. А.; Ниязымбетов, М. Е.; Барышникова, Т. К. "Синтез на основе электрогенерированных карбенов. 1. Некоторые реакции с участием дихлоркарбена". // *Изв. АН СССР, Сер. хим.*; **1988**; (1) 91-95.
47. Ниязымбетов, М. Е.; Рудашевская, Т. Ю.; Адаевская, Л. В.; Петросян, В. А. "Синтез на основе электрогенерированных карбенов. 8. Образование дибром-, бромхлор- и дихлоркарбенов при катодном электролизе тетрабромметана". // *Изв. АН СССР, Сер. хим.*; **1990**; (8) 1802-1806.
48. Fritz, H. P.; Kornrumpf, W. "Electrochemical Syntheses. XVI. Electrochemical Synthesis of Difluorocarbene". // *J. Electroanal. Chem.*; **1979**; 100; 217-223.
49. Durandetti, S.; Sibille, S.; Pgrichon, J. "Electrochemical Cyclopropanation of Alkenes Using Dibromomethane and Zinc in CH₂Cl₂/DMF Mixture". // *J. Org. Chem.*; **1991**; 56; 3255-3258.
50. Baizer, M. M.; Chruma, J. L. "Electrolytic Reductive Coupling. XXI. Reduction of Organic Halides in the Presence of Electrophiles". // *J. Org. Chem.*; **1972**; 37; 1951-1960.
51. Menn, J.-C.; Sarrazin, J.; Tallec, A. "Cyclocondensation Reactions from Electrogenenerated Halomalonate Carbanions - Compared Reactivity of Bromo and Chloro Anions and Influence of the Supporting Electrolyte Cation". // *Electrochim. Acta*; **1990**; 35; 563-566.
52. Menn, J.-C.; Tallec, A.; Sarrazin, J. "Obtention de Cyclopropanes *gem*-Dicarboxylate par Cyclocondensation de Carbanions bromo- et Chloromalonates des Accepteurs de Michael". // *Can. J. Chem.*; **1991**; 69; 761-767.
53. Lu, Y.-W.; Nédélec, J.-Y.; Folest, J.-C.; Périchon, J. "Electrochemical Coupling of Activated Olefins and Alkyl Dihalides: Formation of Cyclic Compounds". // *J. Org. Chem.*; **1990**; 55; 2503-2507.

54. Léonel, E.; Paugam, J. P.; Condon-Gueugnof, S.; Nédélec, J.-Y. "Cyclopropane Formation by Electroreductive Coupling of Activated Olefins and *gem*-Polyhalo Compounds". // *Tetrahedron*; **1998**; *54*; 3207-3218.
55. Sengmany, S.; Léonel, E.; Paugam, J. P.; Nédélec, J.-Y. "Cyclopropane Formation by Nickel-catalysed Electroreductive Coupling of Activated Olefins and Unactivated *gem*-Dibromo Compounds". // *Tetrahedron*; **2002**; *58*; 271-277.
56. Duquenne, C.; Goumain, S.; Jubault, P.; Feasson, C.; Quirion, J.-C. "Electrosynthesis of α -Arylated β -Substituted Cyclopropylphosphonates. Synthesis of a Phosphonic Analogue of Minalcipran". // *Org. Lett.*; **2000**; *2*; 453-455.
57. Evans, D. H.; Woodbury, E. C. "The Electrochemical Reduction of 1,3-Diphenyl-1,3-propanedione". // *J. Org. Chem.*; **1967**; *32*; 2158-2162.
58. Armand, J.; Boulares, L. "Electrochemical Reduction of 1,3-Diketones in Hydroorganic Medium. Preparation of 1,2-Cyclopropanediols". // *Can. J. Chem.*; **1976**; *54*; 1197-1204.
59. Curphey, T. J.; Amelotti, C. W.; Layloff, T. P.; McCartney, R. L.; Williams, J. H. "Electrochemical Preparation of Cyclopropanediol Derivatives". // *J. Am. Chem. Soc.*; **1969**; *91*; 2817-2818.
60. Reusch, W.; Priddy, D. B. "*vic*-Cyclopropanediols from Lithium in Ammonia. Reductions of Cyclic β -Diketones". // *J. Am. Chem. Soc.*; **1969**; *Vol. 91*; 3677-3678.
61. Anderson, J. D.; Baizer, M. M.; Petrovich, J. P. "Electrolytic Reductive Coupling. XIII. Intramolecular Reductive Coupling. Electrohydrocyclization". // *J. Org. Chem.*; **1966**; *31*; 3890-3897.
62. Anderson, J. D.; Balzer, M. M. "Intramolecular Electrolytic Reductive Coupling of Activated Olefins: a Novel Route to Cyclic Compounds". // *Tetrahedron Lett.*; **1966**; *7*; 511-515.
63. Petrovich, J. P.; Anderson, J. D.; Baizer, M. M. "Electrolytic Reductive Coupling. XIV. Concerning the Mechanism of the Intramolecular Electrolytic

- Reductive Coupling of Bisactivated Olefins at a Mercury Cathode". // *J. Org. Chem.*; **1966**; 31; 3897-3903.
64. Gassman, P. G.; Lee, C. "Generation of Cyclopropanes via the Double Intramolecular Cyclization of Initially Formed Vinyl Radicals". // *J. Am. Chem. Soc.*; **1989**; 111; 739-740.
65. Hirai, N.; Iwami, K.; Horiuchi, M.; Kano, K.; Todoroki, Y.; Ohigashi, H. "Electrolytic Reduction of Abscisic Acid Methyl Ester and its Free Acid". // *Phytochemistry*; **2012**; 80; 89-98.
66. Васильев, А. А.; Татарина, В. И.; Петросян, В. А. "Катодный синтез производных циклопропана электролизом соединений с активированной метиленовой группой в среде 1,2-дихлорэтана". // *Изв. АН СССР, Сер. хим.*; **1990**; (3) 710-712.
67. Петросян, В. А.; Васильев, А. А.; Татарина, В. И. "Электросинтез производных циклопропана по типу реакции Перкина". // *Изв. АН, Сер. хим.*; **1994**; (1) 89-93.
68. Васильев, А. А.; Зволинский, В. И.; Петросян, В. А. "Катодный синтез эфиров 1,1,2,2-циклоалкантетракарбоновых кислот на основе 1,1,2,2-этан- или этилентетракарбоновых эфиров". // *Изв. АН СССР, Сер. хим.*; **1992**; (1) 217-220.
69. Batanero, B.; Horcajada, R.; Mallmann, R.; Quintanilla, M. G.; Barba, F. "Cathodic Reduction of Phenacyl Thiocyanate". // *Electrochim. Acta*; **2002**; 47; 1761-1764.
70. Sengmany, S.; Léonel, E.; Paugam, J. P.; Nédélec, J.-Y. "Cyclopropane Formation by Copper-Catalysed Indirect Electroreductive Coupling of Activated Olefins and Activated α,α,α -Trichloro or Gem-Dichloro Compounds". // *Synthesis*; **2002**; 533-537.
71. Oudeyer, S.; Léonel, E.; Paugam, J. P.; Nédélec, J.-Y. "Copper-catalyzed Electrosynthesis of 1-Acyl-2,2-diphenylcyclopropanes and their Behaviour in Acidic Medium". // *Tetrahedron*; **2003**; 59; 1073-1081.

72. Oudeyer, S.; Léonel, E.; Paugam, J. P.; Sulpice-Gaillet, C.; Nédélec, J.-Y. "Formation of Polysubstituted Chlorocyclopropanes from Electrophilic Olefins and Activated Trichloromethyl Compounds". // *Tetrahedron*; **2006**; 62; 1583-1589.
73. White, D. A. "Syntheses with Electrogenerated Halogens. Part II. Oxidation of Malonate Esters". // *J. Electrochem. Soc.*; **1977**; 124; 1177-1184.
74. Элинсон, М. Н.; Федукович, С. К.; Линдеман, С. В.; Алексанян, М. С.; Стручков, Ю. Т.; Никишин, Г. И. "Электрохимическая циклизация тетраметилового эфира пропан-1,1,3,3-тетракарбоновой кислоты в присутствии солей галогеноводородных кислот". // *Изв. АН СССР, Сер. хим.*; **1989**; (7) 1603-1608.
75. Элинсон, М. Н.; Федукович, С. К.; Никишин, Г. И. "Электрохимическая циклизация тетраметилового эфира 2-замещённых пропан-1,1,3,3-тетракарбоновых кислот в присутствии солей галогеноводородных кислот". // *Изв. АН СССР, Сер. хим.*; **1990**; (12) 2783-2789.
76. Okimoto, M.; Takahashi, Y.; Kakuchi, T. "Electrooxidative Formation of 1,2-Diaroylcyclopropanes from 1,3-Diaroylpropanes in the Presence of KI". // *Bull. Chem. Soc. Jpn.*; **2003**; 76; 207-208.
77. Okimoto, M.; Yamamori, H.; Ohashi, K.; Hoshi, M.; Yoshida, T. "Anodic Cyclization of Dimethyl 2-(3-Охо-3-арилпропил) Малонатов into the Corresponding Dimethyl 2-Ароилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов". // *Synlett*; **2013**; 24; 1568-1572.
78. Никишин, Г. И.; Элинсон, М. Н.; Федукович, С. К. "Электрохимическая дегидротримеризация малонового эфира в эфир циклопропангексакарбоновой кислоты". // *Изв. АН СССР, Сер. хим.*; **1986**; (8) 1919-1920.
79. Elinson, M. N.; Lizunova, T. L.; Dekaprilevich, M. O.; Struchkov, Y. T.; Nikishin, G. I. "Electrochemical Cyclotrimerization of Cyanoacetic Ester into *trans*-1,2,3-Tricyanocyclopropane-1,2,3-Tricarboxylate". // *Mendeleev Commun.*; **1993**; 3; 192-193.

80. Элинсон, М. Н.; Дорофеева, Е. О.; Верещагин, А. Н.; Никишин, Г. И. "Электрохимический синтез циклопропанов". // *Успехи химии*; **2015**; 84; DOI: 10.1070/RCR4465.
81. Elinson, M. N.; Lizunova, T. L.; Ugrak, B. I.; Dekaprilevich, M. O.; Nikishin, G. I.; Struchkov, Y. T. "Electrochemical transformation of cyanoacetic ester and aldehydes into 3-substituted 1,2-dicyanocyclopropane-1,2-dicarboxylates". // *Tetrahedron Lett.*; **1993**; 34; 5795-5798.
82. Nikishin, G. I.; Elinson, M. N.; Lizunova, T. L.; Ugrak, B. I. "Electrochemical transformation of malononitrile and ketones into 3,3-disubstituted-1,1,2,2-tetracyanocyclopropanes". // *Tetrahedron Lett.*; **1991**; 32; 2655-2656.
83. Elinson, M. N.; Lizunova, T. L.; Ugrak, B. I.; Nikishin, G. I. "Electrochemical Transformation of Malononitrile and Aldehydes into 3-Substituted 1,1,2,2-Tetracyanocyclopropanes and Bicyclic Pyrrolines". // *Mendeleev Commun.*; **1993**; 3; 191-192.
84. Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Lizunova, T. L.; Nikishin, G. I. "Electrochemical Transformation of Malononitrile and Carbonyl Compounds into Functionally Substituted Cyclopropanes: Electrocatalytic Variant of the Wideqvist Reaction". // *Tetrahedron*; **2000**; 56; 3063-3069.
85. Roman, D. L.; Talbot, J. N.; Roof, R. A.; Sunahara, R. K.; Traynor, J. R.; Neubig, R. R. "Identification of Small-Molecule Inhibitors of RGS4 Using a High-Throughput Flow Cytometry Protein Interaction Assay". // *Mol. Pharmacol.*; **2007**; 71; 169-175.
86. "Methods and Compositions for Specific Inhibition of Protein Splicing by Small Molecules". // Boston Biomedical Research Institute; Pat. Appl. WO2006/79057 (2006).
87. Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Bushuev, S. G.; Zakharenkov, A. A.; Pashchenko, D. V.; Nikishin, G. I. "Electrochemical transformation of malonate and alkylidenemalonates into 3-substituted cyclopropane-1,1,2,2-tetracarboxylates". // *Mendeleev Commun.*; **1998**; 8; 15-16.

88. Элинсон, М. Н.; Федукович, С. К.; Бушуев, С. Г.; Пашенко, Д. В.; Никишин, Г. И. "Электрохимическая трансформация циануксусного эфира и алкилиденциануксусных эфиров в эфиры 3-замещённых 1,2-дицианоциклопропан-1,2-дикарбоновых кислот". // *Изв. АН, Сер. хим.*; **1998**; (6) 1165-1168.
89. Элинсон, М. Н.; Федукович, С. К.; Займовская, Т. А.; Верещагин, А. Н.; Горбунов, С. В.; Никишин, Г. И. "Электрокаталитическая трансформация малонового эфира и арилиден- или алкилиденмалонитрилов в диалкиловые эфиры 3-замещённых 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот". // *Изв. АН, Сер. хим.*; **2005**; (7) 1547-1552.
90. Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Starikova, Z. A.; Olessova, O. S.; Vereshchagin, A. N.; Nikishin, G. I. "Stereoselective electrochemical transformation of alkylidenecyanoacetates and malonate into (*E*)-3-substituted-2-cyanocyclopropane-1,1,2-tricarboxylates". // *Tetrahedron Lett.*; **2000**; 41; 4937-4941.
91. Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Starikova, Z. A.; Vereshchagin, A. N.; Belyakov, P. A.; Nikishin, G. I. "Stereoselective electrocatalytic transformation of malonate and alkylidenecyanoacetates into (*E*)-3-substituted 2-cyanocyclopropane-1,1,2-tricarboxylates". // *Tetrahedron*; **2006**; 62; 3989-3996.
92. Bordwell, F. G.; Clemens, A. H.; Smith, D. E.; Begemann, J. "Reactions of carbanions with electron acceptors". // *J. Org. Chem.*; **1985**; 50; 1151-1156.
93. Элинсон, М. Н.; Федукович, С. К.; Никишин, Г. И. "Электрохимическая селективная тримеризация малоновых эфиров в эфиры пропан-1,1,2,2,3,3-гексакарбоновых кислот в присутствии солей бромистоводородной кислоты". // *Изв. АН СССР, Сер. хим.*; **1989**; (2) 352-355.
94. Лизунова, Т. Л. "Электрохимическое окисление СН-кислот с активированной метиленовой группой". // Диссертация; Москва; **1993**.
95. Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Zakharenkov, A. A.; Ugrak, B. I.; Nikishin, G. I.; Lindeman, S. V.; Struchkov, J. T. "Electrochemical cyclodimerization of alkylidenemalonates". // *Tetrahedron*; **1995**; 51; 5035-5046.

96. Lemek, T.; Mayr, H. "Electrophilicity parameters for benzylidene-malononitriles". // *J. Org. Chem.*; **2003**; 68; 6880-6886.
97. Torii, S.; Uneyama, K.; Yamasaki, N. "Electrolytic alpha-Bromination of Some alpha-Substituted Active Methylene Compounds". // *Bull. Chem. Soc. Jpn.*; **1980**; 53; 819-820.
98. Элинсон, М. Н.; Федукович, С. К.; Верещагин, А. Н.; Дорофеев, А. С.; Дмитриев, Д. Е.; Никишин, Г. И. "Электрокаталитическая трансформация малононитрила и циклоалкилиденмалононитрилов в спироби- и спиротрициклические соединения, содержащие 1,1,2,2-тетрацианоцикло-пропановый фрагмент". // *Изв. АН, Сер. хим.*; **2003**; (10) 2117-2121.
99. Fatiadi, A. J. "New Applications of Malononitrile in Organic Chemistry - Part I". // *Synthesis*; **1978**; 165-204.
100. Mulliken, S. P. "A New Class of Organic Electrosyntheses". // *Amer. Chem. J.*; **1893**; 15; 523-533.
101. Grimshaw, J. "Electrochemical Reactions and Mechanisms in Organic Chemistry". // Elsevier; Amsterdam; **2000**.
102. Eds. Lund, H.; Hammerich, O. "Organic Electrochemistry", 4-th Edition. // Marcel Dekker Inc.; New York; **2001**.
103. Freeman, F. "Chemistry of malononitrile". // *Chem. Rev.*; **1969**; 69; 591-624.
104. Fatiadi, A. J. "New Applications of Malononitrile in Organic Chemistry - Part II". // *Synthesis*; **1978**; 241-282.
105. Ismail, M. T. "Electrosynthesis of organic compounds. VIII. Electrochemical oxidation of malononitrile and its sodium salt in nonaqueous medium". // *J. Appl. Electrochem.*; **1987**; 17; 881-895.
106. Campaigne, E.; Schneller, S. W. "Cyclization of Ylidenemalonodinitriles". // *Synthesis*; **1976**; 705-716.
107. Freeman, F. "Properties and reactions of ylidenemalononitriles". // *Chem. Rev.*; **1980**; 80; 329-350.

108. Avaca, L. A.; Utley, J. H. "Electroorganic reactions. Part IV. Preparative aspects of the cathodic hydrogenation of activated carbon-carbon double bonds". // *J. Chem Soc. Perkin Trans. I*; **1975**; 971-974.
109. Nadjo, L.; Saveant, J.; Tessier, D. "Electrodimerization. XI. Coupling mechanism of an activated olefin, p-methylbenzylidenemalononitrile, as studied by convolution potential sweep voltamperometry". // *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.*; **1975**; *64*; 143-154.
110. Смирнов, И. Д.; Смирнов, С. К.; Томилов, А. П. "Реакции перекрёстной катодной димеризации. III. Катодная димеризация 1,1-дициано-2-метил-1-пропена и его аналогов с акрилонитрилом и метакрилатом". // *Ж. орг. хим.*; **1974**; 1597-1603.
111. Ramberg, L.; Wideqvist, S. "2,2-Dimethyl-1,1,3,3-tetracyanocyclopropane". // *Arkiv. Kemi*; **1941**; *14B*; 11-13.
112. Mirek, J.; Adamczyk, M.; Mokrosz, M. "Syntheses with Unsaturated Nitriles. I. Selective Hydrolysis of 1-Amino-2,6,6-tricyano-1,3-cyclohexadienes to 2,6,6-Tricyano-2-cyclohexenones". // *Synthesis*; **1980**; 296-299.
113. Boche, G.; Walbirsky, H. M. "Cyclopropane Derived Intermediates". // John Wiley and Sons; New York; **1990**.
114. Kutney, J. P.; Wagner, J.; Hewitt, G. M. "Synthesis of beta-Cyperone via Fungal Hydroxylation of thujone-derived tricyclic cyclopropanes". // *Helv. Chim. Acta*; **1994**; *77*; 1707-1720.
115. Salaun, J.; Baird, M. S. "Biologically-Active Cyclopropanes and Cyclopropenes". // *Curr. Med. Chem.*; **1995**; 511-542.
116. Насакин, О. Е.; Лыщиков, А. Н.; Каюков, Ю. С.; Шевердов, В. П. "Противоопухолевая активность некоторых производных полинитрилов". // *Хим.-Фарм. Ж.*; **2000**; *34*; 11-23.
117. Hesse, B. C. "On Malonic Nitrile and Some of Its Derivatives". // *Amer. Chem. J.*; **1896**; *18*; 723-751.
118. Dorofeeva, E. O.; Elinson, M. N.; Vereshchagin, A. N.; Stepanov, N. O.; Bushmarinov, I. S.; Belyakov, P. A.; Sokolova, O. O.; Nikishin, G. I.

- "Electrocatalysis in MIRC reaction strategy: facile stereoselective approach to medicinally relevant spirocyclopropylbarbiturates from barbituric acids and activated olefins". // *RSC Adv.*; **2012**; 2; 4444-4452.
119. Barceloux, D. G. "Barbiturates: (Amobarbital, Butalbital, Pentobarbital, Secobarbital)" (Chapter 23) in *Medical Toxicology of Drug Abuse*. // John Wiley & Sons, Inc.; Hoboken; **2012**; 467-485.
120. Michelucci, R.; Pasini, E.; Tassinari, C. A. "Phenobarbital, Primidone and Other Barbiturates" (Chap. 46) in *The Treatment of Epilepsy, 3-rd Edition*; ed. Shorvon, S.; Perucca, E.; Engel, J. // Wiley-Blackwell; Oxford; **2009**; 585-603.
121. Maquoi, E.; Sounni, N. E.; Devy, L.; Olivier, F.; Frankenne, F.; Krell, H.-W.; Grams, F.; Foidart, J.-M.; Noel, A. "Anti-invasive, antitumoral, and antiangiogenic efficacy of a pyrimidine-2,4,6-trione derivative, an orally active and selective matrix metalloproteinases inhibitor". // *Clin. Canc. Res.*; **2004**; 10; 4038-4047.
122. Janser, I.; Janser, R. "Barbituric Acid-Based GABA(A) Receptor Modulators for the Treatment of Sleep Disorder and Epilepsy and as Anesthetics" (Chapter 4) in *Bioactive Heterocyclic Compound Classes*. // Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; **2012**; 51-64.
123. Wakamatsu, T.; Tanaka, T.; Oda, S.; Nishi, K.; Harada, H.; Daijo, H.; Takabuchi, S.; Kai, S.; Fukuda, K.; Hirota, K. "The intravenous anesthetics barbiturates inhibit hypoxia-inducible factor 1 activation". // *Eur. J. Pharm.*; **2009**; 617; 17-22.
124. Меркулова, В. М. "Электрохимически инициированные цепные реакции с участием С-Н кислот". // Диссертация; Москва; **2011**.
125. Насыбуллин, Р. Ф. "Электрохимически инициируемые каскадные и мультикомпонентные реакции альдегидов и С-Н кислот". // Диссертация; Москва; **2014**.
126. Laane, C.; Weyland, A.; Franssen, M. "Bioelectrosynthesis of halogenated compounds using chloroperoxidase". // *Enzyme Microb. Technol.*; **1986**; 8; 345-348.

127. Nematollahi, D.; Tammari, E. "Electrooxidation of 4-methylcatechol in the presence of barbituric acid derivatives". // *Electrochim. Acta*; **2005**; 50; 3648-3654.
128. Kato, S.; Dryhurst, G. "Electrochemical Oxidation of Barbituric Acids in Aqueous Solution in the Absence of Chloride Ion". // *J. Electroanal. Chem.*; **1977**; 80; 181-199.
129. Seeliger, F.; Berger, S. T. A.; Remennikov, G. Y.; Polborn, K.; Mayr, H. "Electrophilicity of 5-Benzylidene-1,3-dimethylbarbituric and -thiobarbituric Acids". // *J. Org. Chem.*; **2007**; 72; 9170-9180.
130. Pitts, W. J.; Kim, S.-H.; Barbosa, J.; Vaccaro, W. "Spirobarbituric Acid Derivatives Useful as Inhibitor of Matrix Metalloproteases". // *US Pat. Appl.*; 2004/0024001 A1.
131. Duan, J.; Jiang, B.; Chen, L.; Lu, Z.; Barbosa, J.; Pitts, W. J. "Barbituric Acid Derivatives as Inhibitors of TNF-Alpha Converting Enzyme (TACE) and/or Matrix Metalloproteinases". // *US Pat. Appl.*; 2007/0167451 A1.
132. Behr, L. C.; Fusco, R.; Jarboe, C. H. "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Pyrazoles, Pyrazolines, Indazoles and Condensed Rings". // Interscience Publishers; New York; **1997**.
133. Wiley, R. H.; Wiley, P. "Pyrazolones, Pyrazolidones and Derivatives". // John Wiley and Sons; New York; **1964**.
134. Elguero, J.; Katritzky, A. R.; Rees, C. W. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II". // Pergamon-Elsevier Science; Oxford; **1996**; (3) 1-75.
135. Schmidt, B.; Scheufler, C.; Volz, J.; Feth, M.; Hummel, R.-P.; Hatzelmann, A.; Zitt, C.; Wohlsen, A.; Marx, D.; Kley, H.-P.; Ockert, D.; Heuser, A.; Christiaans, J.; Sterk, G. J.; Menge, W. "Pyrazolone derivatives as PDE4 inhibitors". // *Pat. Appl.*; WO2008138939.
136. Itokawa, M.; Miyata, T.; Arai, M. "Detection and treatment of schizophrenia". // *Eur. Pat. Appl.*; **2010**; EP 2 189 537.
137. Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Stepanov, N. O.; Vereshchagin, A. N.; Nikishin, G. I. "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.
138. Vereshchagin, A. N.; Elinson, M. N.; Stepanov, N. O.; Nikishin, G. I. "One-pot cascade assembling of 3-substituted tetracyanocyclopropanes from alkylidenemalononitriles and malononitrile by the only bromine direct action". // *Mendeleev Commun.*; **2009**; *19*; 324-325.
139. Saikia, A. "Malononitrile". // *Synlett*; **2004**; *12*; 2247-2248.
140. Sohneller, S. W.; Campaigne, F. "Cyclization of ylidenemalonodinitriles". // *Synthesis*; **1976**; *11*; 705-716.
141. Fox, J. P.; Zitomer, J. L.; Bernasconi, C. F.; Howard, K. A. "Nucleophilic addition to olefins. 9. Kinetics of the reaction of benzylidenemalononitrile with malononitrile anion". // *J. Org. Chem.*; **1984**; 482-486.
142. Mariella, R. P.; Roth, A. J. "Organic Polynitriles. II. Some 1,1,2,2-Tetracyanocyclopropanes and Their Conversion to Substituted Itaconic Acids". // *J. Org. Chem.*; **1957**; *22*; 1130-1133.
143. Elinson, M. N.; Vereshchagin, A. N.; Stepanov, N. O.; Zaimovskaya, T. A.; Merkulova, V. M.; Nikishin, G. I. "The first example of the cascade assembly of a 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.
144. Vereshchagin, A. N.; Elinson, M. N.; Dorofeeva, E. O.; Stepanov, N. O.; Zaimovskaya, T. A.; Nikishin, G. I. "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.
145. Vereshchagin, A. N.; Elinson, M. N.; Dorofeeva, E. O.; Bushmarinov, I. S.; Gorbunov, S. V.; Belyakov, P. A.; Chizhov, A. O.; Nikishin, G. I. "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.
146. Morgan, L. R.; Jursic, B. S.; Hooper, C. L.; Neumann, D. M.; Thangaraja, K.; LeBlanc, B. "Anticancer Activity for 4,4'-Dihydroxybenzophenone-2,4-dinitrophenylhydrazone (A-007) Analogues and Their Abilities to Interact with Lymphoendothelial Cell Surface Markers". // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **2002**; 12; 3407-3411.
147. Elinson, M. N.; Vereshchagin, A. N.; Tretyakova, E. O.; Bushmarinov, I. S.; Nikishin, G. I. "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**; (18) 3015-3019.
148. Elinson, M. N.; Dorofeev, A. S.; Nasybullin, R. F.; Nikishin, G. I. "Facile and convenient synthesis of 4,4'-(arylmethylene)bis(1*H*-pyrazol-5-ols) by electrocatalytic tandem Knoevenagel-Michael reaction". // *Synthesis*; **2008**; (12) 1933-1937.
149. Brune, K. "100 Years of Pyrazolone Drugs. An Update". // Birkhaeuser Verlag; Basil, Switzerland; **1986**.
150. Tomlin, G. "The Pesticide Manual". // British Crop Protection Pub.; Surrey; **1991**.
151. Nanda, B.; Padmanavan, S.; Tripathy, B.; Mitra, A. S. "Heterocyclic fungicides. Part 1". // *J. Indian Chem. Soc.*; **1975**; 52; 533-537.
152. Mitra, A. S.; Rout, M. K. "Condensation and oxidation reactions of 5-pyrazolones". // *J. Indian Chem. Soc.*; **1969**; 46; 893-897.
153. Westoo, G. "Studies of cyclopropanes. II. Preparation and properties of some penta- and tetrasubstituted cyclopropanes". // *Acta Chem. Scand.*; **1957**; 11; 1359-1364.
154. Vereshchagin, A. N.; Elinson, M. N.; Dorofeeva, E. O.; Nasybullin, R. F.; Bushmarinov, I. S.; Goloveshkin, A. S.; Egorov, M. P. "Electrocatalytic cyclization of 3-(5-hydroxy-3-methylpyrazol-4-yl)-3-arylpropionitriles: 'one-

- pot' simple fast and efficient way to substituted spirocyclopropyl-pyrazolones". // *Electrochim. Acta*; **2015**; *165*; 116-121.
155. Elinson, M. N.; Dorofeev, A. S.; Nasybullin, R. F.; Feducovich, S. K.; Nikishin, G. I. "Electrocatalytic tandem Knoevenagel-Michael reaction of 3-methyl-2-pyrazolin-5-ones, aryl aldehydes and cyano-functionalized C-H acids: Facile and convenient multicomponent way to substituted 3-(5-hydroxy-3-methyl-pyrazol-4-yl)-3-arylpropionitriles". // *Electrochim. Acta*; **2008**; *53*; 5033-5038.
156. Vereshchagin, A. N.; Elinson, M. N.; Dorofeeva, E. O.; Demchuk, D. V.; Bushmarinov, I. S.; Goloveshkin, A. S.; Nikishin, G. I. "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.
157. El Batran, S. A.; Osman, A. E. N.; Ismail, M. M.; El Sayed, A. M. "Synthesis and evaluation of 2,6-piperidinedione derivatives as potentially novel compounds with analgesic and other CNS activities". // *Inflammopharmacology*; **2006**; *14*; 62-71.
158. Jimonet, P.; Ribeill, Y.; Andrees Bohme, G. A.; Boireau, A.; Chevé, M.; Damour, D.; Doble, A.; Genevois-Borella, A.; Herman, F.; Imperato, A.; Le Guern, S.; Manfré, F.; Pratt, J.; Randle, J. C. R.; Stutzmann, J.-M.; Mignani, S. "Indeno[1,2-b]pyrazin-2,3-diones: A New Class of Antagonists at the Glycine Site of the NMDA Receptor with Potent in Vivo Activity". // *J. Med. Chem.*; **2000**; *43*; 2371-2381.
159. Peng, Z.; Zhu, W. "Process for the Preparation of Gabapentin Hydrochloride". // *US Pat. Appl.*; 2009/0099362 A1.
160. Xu, Y.; Xie, L.; Han, B.; Maynard, G. D.; Chenard, B. L.; Staab, A. J. "Compounds and Methods for Preparing Diazaspiro Derivatives". // *WO Patent Appl.*; 2009/097405 A2.
161. Schön, U.; Antel, J.; Brückner, R.; Messinger, J. "Synthesis, Pharmacological Characterization, and Quantitative Structure-Activity Relationship Analyses

- of 3,7,9,9-Tetraalkylbispidines: Derivatives with Specific Bradycardic Activity". // *J. Med. Chem.*; **1998**; *41*; 318-331.
162. Pommeret-Chasle, M. F.; Foucad, A.; Leduc, M.; Hassairi, M. "Action des Derives du Phosphore Trivalent sur les Composes a Halogene Positif. X. Action des Phosphite d'Aryle, Phenylphosphonite de Diphenyle et Diphenyl Phosphinite de Phenyle sur les α -Halo α -Cyanosuccinimides et les $\alpha\alpha'$ -Dihalo $\alpha\alpha'$ -Dicyanoglutarimides". // *Tetrahedron*; **1975**; *31*; 2775-2780.
163. Vereshchagin, A. N.; Elinson, M. N.; Dorofeeva, E. O.; Zaimovskaya, T. A.; Stepanov, N. O.; Gorbunov, S. V.; Belyakov, P. A.; Nikishin, G. I. "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.
164. Elinson, M. N.; Vereshchagin, A. N.; Stepanov, N. O.; Belyakov, P. A.; Nikishin, G. I. "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.
165. Gangjee, A.; Zeng, Y.; McGuire, J.; Kisliuk, R. L. "Synthesis of classical, four-carbon bridged 5-substituted furo[2,3-*d*]pyrimidine and 6-substituted pyrrolo [2,3-*d*]pyrimidine analogues as antifolates". // *J. Med. Chem.*; **2005**; *48*; 5329-5336.
166. Gazivoda, T.; Sokcevic, M.; Kralj, M.; Suman, L.; Pavelic, K.; De Clercq, E.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; Mintas, M.; Raic-Malic, S. "Synthesis and antiviral and cytostatic evaluations of the new C-5 substituted pyrimidine and furo[2,3-*d*]pyrimidine 4',5'-didehydro-L-ascorbic acid derivatives". // *J. Med. Chem.*; **2007**; *50*; 4105-4112.
167. Khairatkar-Joshi, N.; Anupindi, R.; Vaiyapuri, T. S.; Kulkarni, M. A.; Waghchoure, A. "Pharmaceutical Composition Comprising a TRPA1 Antagonist and an Anticholinergic Agent". // *WO Patent Appl.*; 2013/84153 A1.

168. Kulkarni, M. A.; Wale, D. P.; Kadam, A. H.; Bhosale, V. M. "Pharmaceutical Composition Comprising a TRPA1 Antagonist and a Steroid". // *US Patent Appl.*; US2014/148423 A1.
169. Elinson, M. N.; Dorofeeva, E. O.; Vereshchagin, A. N.; Nasybullin, R. F.; Egorov, M. P. "Electrocatalytic Stereoselective Transformation of Aldehydes and Two Molecules of Pyrazolin-5-ones into (*R**,*R**)-Bis(spiro-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one)cyclopropanes". // *Catal. Sci. Technol.*; **2015**; 5; DOI: 10.1039/c4cy01681e.
170. Elinson, M. N.; Vereshchagin, A. N.; Stepanov, N. O.; Plovaisky, A. I.; Vorontsov, A. Y.; Nikishin, G. I. "A new type of cascade reaction: direct conversion of carbonyl compounds and malononitrile into substituted tetracyanocyclopropanes". // *Tetrahedron*; **2009**; 65; 6057-6062.
171. Vereshchagin, A. N.; Elinson, M. N.; Stepanov, N. O.; Nikishin, G. I. "New Way to Substitute Tetracyanocyclopropanes: One-Pot Cascade Assembling of Carbonyls and Malononitrile by the Only Bromine Direct Action". // *ISRN Org. Chem.*; **2011**; DOI: 10.5402/2011/469453.
172. Трошин, П. А.; Сусарова, Д. К.; Кузнецов, И. Е.; Разумов, В. Ф.; Элинсон, М. Н.; Верещагин, А. Н.; Степанов, Н. О.; Никишин, Г. И. "Тетрацианозамещенные 1,4,9*b*-триазафеналены и способ их получения". // *Патент*; **2013**; RU2498986 C2.
173. Элинсон, М. Н.; Федукевич, С. К.; Займовская, Т. А.; Верещагин, А. Н.; И., Н. Г. "Электrocatalитическая трансформация малононитрила и циклоалкилиденмалононитрилов в спиротри- и спиротетрациклические соединения, содержащие циклопропановый и пирролиновый фрагменты". // *Изв. АН, Сер. хим.*; **2003**; (10) 2122-2127.
174. Сиака, С.; Лукин, П. М.; Насакин, О. Е.; Антипин, М. Ю.; Хрусталеv, В. П. "Этилпентацианоциклопропанкарбоксилат. Синтез, строение и взаимодействие с некоторыми нуклеофилами". // *Ж. орг. хим.*; **1997**; 905-912.
175. Сиака, С.; Лукин, П. М.; Насакин, О. Е.; Антипин, М. Ю.; Хрусталеv, В. П. "Взаимодействие этилпентацианоциклопропанкарбоксилата с

- оксимами кетонов и трифенилфосфином. Реакции по цианогруппам". // *Ж. орг. хим.*; **1998**; 1067-1071.
176. Элинсон, М. Н.; Федукович, С. К.; Старикова, З. А.; Верещагин, А. Н.; Беляков, П. А.; Горбунов, С. В.; Никишин, Г. И. "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**; 102-107.
177. Dorofeeva, E. O.; Elinson, M. N.; Vereshchagin, A. N.; Nigmatov, A. G.; Bushmarinov, I. S.; Nikishin, G. I. "Stereoselective Thermal Isomerization of Bis(spiropyrazolone)cyclopropanes into (4*Z*)-4-[(Pyrazol-4-yl)methylene]pyrazolones". // *Synlett*; **2013**; 24; 827-830.
178. Salaun, J. "Rearrangements Involving the Cyclopropyl Group" in *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*. // John Wiley and Sons, Inc.; **1987**; Part 13, 879-914.
179. Laikov, D. N. "Fast evaluation of density functional exchange-correlation terms using the expansion of the electron density in auxiliary basis sets". // *Chem. Phys. Lett.*; **1997**; 281; 151-156.
180. Laikov, D. N. "A new class of atomic basis functions for accurate electronic structure calculations of molecules". // *Chem. Phys. Lett.*; **2005**; 416; 116-120.
181. Goettel, O.; Pirrello, A. "Agents and method for producing semi-permanent colorations of keratin fibers". // *US Pat. Appl.*; 2002/6361571 B1.
182. Jiang, T.; Kuhen, K. L.; Wolff, K.; Yin, H.; Bieza, K.; Caldwell, J.; Bursulaya, B.; Wub, T. Y.-H.; He, Y. "Design, synthesis and biological evaluations of novel oxindoles as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Part I". // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **2006**; 16; 2105-2108.
183. Jiang, T.; Kuhen, K. L.; Wolff, K.; Yin, H.; Bieza, K.; Caldwell, J.; Bursulaya, B.; Tuntland, T.; Zhang, K.; Karanewsky, D.; He, Y. "Design, synthesis and biological evaluations of novel oxindoles as HIV-1 non-nucleoside reverse

- transcriptase inhibitors. Part II". // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **2006**; *16*; 2109-2112.
184. Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Starikova, Z. A.; Vereshchagin, A. N.; Nikishin, G. I. "Stereoselective electrocatalytic transformation of arylidene-malononitriles and malononitrile into (1*R**,5*S**,6*S**)-6-aryl-2-amino-4,4-dialkoxy-1,5-dicyano-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-enes". // *Tetrahedron*; **2004**; *60*; 11743-11749.
185. Elinson, M. N.; Lizunova, T. L.; Ugrak, B. I.; Lindeman, S. V.; Dekaprilevich, M. O.; Turdybekov, K. M.; Struchkov, Y. T.; Nikishin, G. I. "Electrocatalytic Transformation of 1,1,2,2-Tetracyanocyclopropanes into Bicyclic Pyrrolines". // *Mendeleev Commun.*; **1993**; *3*; 157-159.
186. Соро, С.; Лукин, П. М.; Насакин, О. Е.; Нестеров, В. Н.; Антипин, М. Ю.; Хрусталеv, В. П. "Легкий гидролиз гексацианоциклопропана, этил-1,2,2,3,3-пентацианоциклопропан-1-карбоксилата, 1,2,2,3,4-пентацианоциклопропан-1-карбоксамид и *N,N*-диметил-1,2,2,3,3-пентацианоциклопропан-1-карбоксамид в *r*-1,*c*-2,*c*-3-трицианоциклопропан-*t*-1-карбоксамид". // *Изв. АН, Сер. хим.*; **1998**; (3) 454-456.
187. Salaun, J.; Baird, M. S. "Biologically-Active Cyclopropanes and Cyclopropenes". // *Curr. Med. Chem.*; **1995**; *2*; 511-542.
188. Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Starikova, Z. A.; Vereshchagin, A. N.; Gorbunov, S. V.; Nikishin, G. I. "Stereoselective electrocatalytic transformation of arylidene- or alkylidenemalononitriles and malonate into alkyl (1*R**,5*R**,6*R**) 6-substituted 5-cyano-4,4-dialkoxy-2-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylates". // *Tetrahedron Lett.*; **2005**; *46*; 6389-6393.
189. Bischoff, C. A. "Studien über Verkettungen. LXX. Nitrophenoxymalonsäureester". // *Chem. Ber.*; **1907**; *40*; 3135-3150.
190. Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Vereshchagin, A. N.; Gorbunov, S. V.; Belyakov, P. A.; Nikishin, G. I. "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.
191. Верещагин, А. Н.; Элинсон, М. Н.; Федукович, С. К.; Дорофеев, А. С.; Никишин, Г. И. "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.
192. Leake, P. H. "The Pschorr Synthesis". // *Chem. Rev.*; **1956**; 56; 27-48.
193. Элинсон, М. Н.; Федукович, С. К.; Займовская, Т. А.; Верещагин, А. Н.; Никишин, Г. И. "Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малононитрила и ароматических альдегидов в (1R*,5S*,6S*)-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.
194. Vereshchagin, A. N.; Elinson, M. N.; Zaimovskaya, T. A.; Nikishin, G. I. "Electrocatalytic cascade multicomponent assembling: stereoselective one-pot synthesis of the substituted 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylate system from aldehyde, malononitrile, malonate and methanol". // *Tetrahedron*; **2008**; 64; 9766-9770.
195. Sheldrick, G. M. "A short history of SHELX". // *Acta Cryst., Sect. A*; **2008**; 64; 112-122.
196. Texier-Boullet, F.; Foucaud, A. "Knoevenagel condensation catalysed by aluminium oxide". // *Tetrahedron Lett.*; **1982**; 23; 4927-4928.
197. Sheldrick, G. M. "SHELXTL Ver.5, Software Reference Manual". // Siemens Industrial Automation, Inc.; Madison; **1994**.
198. Hart, H.; Kim, Y. C. "Synthesis and NMR spectra of 3-aryl-1,1,2,2-tetracyanocyclopropanes". // *J. Org. Chem.*; **1969**; 25; 3869-3877.
199. Freeman, F.; Hart, H. "The Synthesis and NMR Spectra of Some Tetracyanocyclopropanes". // *J. Org. Chem.*; **1963**; 28; 1220-1222.

200. Kato, S.; Poling, M.; Van der Helm, D.; Dryhurst, G. "Electrochemical synthesis and structure of a new cyclic barbiturate". // *J. Am. Chem. Soc.*; **1974**; 96; 5255-5257.
201. Freeman, F.; Hart, H. "Two Unusual Reactions Encountered during the Devious Hydrolysis of 3,3-Dimethyl-1,1,2,2-Tetracyanocyclopropane to the Corresponding Tetracarboxylic Acid". // *J. Am. Chem. Soc.*; **1963**; 85; 1161-1165.
202. Guareschi, I. // *Chem. Zentralbl.*; **1901**; 72; 577-582.
203. Sahay, S.; Sircar, G. "The Influence of Groups and Associated Rings on the Stability of Certain Heterocyclic Xsystems. Part III. The Substituted Paraconic Acids.". // *J. Chem. Soc.*; **1927**; 1257-1259.
204. Birch, S. F.; Gough, W. H.; Kon, G. A. R. "The Formation and Stability of spiro-Compounds. Part VI. New Derivatives of cycloPropane and cycloHexanespirocyclopropane.". // *J. Chem. Soc.*; **1921**; 119; 1315-1328.