

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
имени Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО



На правах рукописи

Верещагин Анатолий Николаевич

**ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ С_N-КИСЛОТ
И АКТИВИРОВАННЫХ ОЛЕФИНОВ В ЦИКЛОПРОПАНЫ
И ЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ
ЦИКЛОПРОПАНОВЫЙ ФРАГМЕНТ.**

02.00.03-Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Верещагин

Москва — 2007

Работа выполнена в лаборатории исследования гомолитических реакций
Института органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН.

Научный руководитель: доктор химических наук,
Элинсон Михаил Николаевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Болесов Иван Григорьевич

доктор химических наук, профессор
Петросян Владимир Анушаванович

Ведущая организация: Институт элементоорганических
соединений имени А. Н. Несмеянова
РАН

Защита диссертации состоится “ 6 ” апреля 2007 г. в “ 10 ” часов на
заседании диссертационного совета К 002.222.01 по присуждению ученой
степени кандидата химических наук при Институте органической химии имени
Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН.

Автореферат разослан 2 марта 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
К 002.222.01 при ИОХ РАН,
доктор химических наук



Родиновская Людмила Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Среди современных методов органического синтеза в настоящее время всё большее значение приобретает электрохимический синтез органических соединений благодаря уникальным возможностям применения электрического тока как универсального окислителя и восстановителя для осуществления разнообразных превращений органических соединений, создания эффективных, технологичных и экологически безопасных процессов.

Одно из наиболее интенсивно развивающихся в последние годы направлений органического электросинтеза – непрямо электрохимическое окисление или восстановление с использованием медиаторов. Важным достоинством использования медиаторных систем является повышение селективности и скорости процесса за счёт сочетания химических и электрохимических превращений. Перспективность этого метода состоит также в том, что во многих случаях применение медиаторов позволяет снизить электродный потенциал и проводить процесс при высоких плотностях тока, что приводит к снижению энергозатрат и упрощает управление подобными процессами.

Перспективными объектами для электрокаталитических трансформаций с использованием медиаторов являются соединения с активной метиленовой группой, содержащие в качестве функциональных заместителей алкоксикарбонильные, нитрильные и карбонильные группы. В последние годы было обнаружено, что электрохимические трансформации малонового и цианкусового эфиров в присутствии медиаторов – солей галогеноводородных кислот происходят с высокой селективностью, при этом образуются эфиры поликарбонатов алифатического и алициклического рядов. Совместный электролиз СН-кислот и активированных олефинов в присутствии медиаторов приводит к образованию эфиров циклопропанкарбонатов. Последнее превращение реализует принципиально новый подход к построению циклопропанового кольца.

Цель работы. Настоящая работа посвящена детальному изучению и развитию новейшего раздела электроорганической химии – совместному электролизу СН-кислот и активированных олефинов в присутствии медиаторов.

Научная новизна работы. Осуществлены селективные и стереоселективные одностадийные процессы электрокаталитической трансформации СН-кислот и активированных олефинов в функционально замещённые циклопропаны. Разработаны способы управления данными трансформациями по различным реакционным направлениям. Предложены механизмы всех изученных процессов.

Обнаружены новые, в том числе стереоселективные, электрокаталитические и каталитические цепные превращения функционально замещённых циклопропанов в циклические системы, содержащие циклопропановый, а также пирролиновый или пирролидоновый фрагменты. Би-, три- и тетрациклические пирролиновые системы являются перспективными для использования в синтезе природных биологически активных соединений и современных лекарственных средств, а также непосредственно являются потенциальными противоопухолевыми агентами. Бициклические пирролидоновые системы – новый класс соединений. Они обнаружены впервые, являются биологически активными агентами и проявляют антивирусную активность.

Разработаны оригинальные методы одностадийного электрокаталитического, в том числе стереоселективного, синтеза циклических систем, содержащих циклопропановый, а также пирролиновый или пирролидоновый фрагменты непосредственно из СН-кислот и активированных олефинов.

Реализована одностадийная стереоселективная электрокаталитическая каскадная трансформация по принципу «домино» малонитрила и ароматических альдегидов непосредственно в бициклические пирролины. Методами современной органической химии этот процесс реализуется как четырёхстадийный синтез.

Осуществлен первый пример одностадийной «сборки» по принципу «домино» циклопропанового кольца из трёх различных молекул. При совместном электролизе ароматических альдегидов, малонитрила и малонового эфира получены эфиры 3-замещённых 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот. Данный метод не имеет аналогов в органической химии.

Апробация работы и публикации. Материалы диссертации докладывались на I и II Молодёжных конференциях ИОХ РАН в 2005 и 2006 гг; Международной конференции по химии гетероциклических соединений, Москва, МГУ, 2005 г.; на IX Молодёжной научной школе-конференции по органической химии, ИОХ РАН, 2006 г. По материалам диссертации опубликована 21 научная работа в том числе статей–10, тезисов–11.

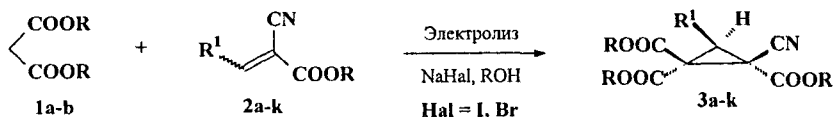
Структура и объём диссертации. Диссертация включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы. Диссертация содержит 202 страницы, 5 рисунков, 16 таблиц, 127 схем; список литературы содержит 220 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малоновых эфиров и алкилиденцианоацетатов в циклопропаны.

Функционально замещенные циклопропаны обладают весьма широким спектром физиологической активности. Кроме того, они представляют важный класс соединений, используемых в синтезе природных биологически активных веществ. Производные циклопропанкарбоновых кислот успешно используются в медицине и сельском хозяйстве. Наиболее известная область их применения - природные и синтетические пиретроиды в качестве инсектицидных препаратов.

В развитие нового метода получения функционально замещённых циклопропанов – совместного электролиза СН-кислот и активированных олефинов – осуществлена стереоселективная электрокаталитическая трансформация малоновых эфиров **1a,b** и эфиров алкилиденциануксусных кислот **2a-k** в триалкиловые эфиры (*2R,3R*)*-2-циано-3-замещённых циклопропан-1,1,2-трикарбоновых кислот **3a-k**:



a R = Me
b R = Et

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-ClC₆H₄, **f** R = Me, R¹ = 4-ClC₆H₄, **g** R = Et, R¹ = 4-ClC₆H₄,
h R = Me, R¹ = 3-BrC₆H₄, **i** R = R¹ = Me, **j** R = Me, R¹ = Et, **k** R = Me, R¹ = *n*-Pr

Реакция проводилась в спиртах (метанол или этанол) в присутствии иодида или бромида натрия в качестве медиатора в бездиафрагменной ячейке, снабженной угольным анодом и железным катодом (площадь электродов 5 см²), при постоянной плотности тока (100 мА/см²) и пропускании 3F/моль электричества, перемешивании (магнитная мешалка) и внешнем охлаждении до полной конверсии малонового эфира и алкилиденцианоацетата (ГЖХ контроль). Оптимальная температура проведения совместного электролиза составляла 0 °С. Повышение температуры до +10 °С или +20 °С приводило к уменьшению выхода циклопропанов **3a-k**. Бромид натрия оказался более эффективным медиатором, чем иодид натрия.

Образование только одного из двух возможных изомеров циклопропанов **3a-k** следует из данных ЯМР ¹H и ¹³C-спектроскопии. Строение **3a** и **3i** установлено на основании данных рентгеноструктурного анализа. Принимая во внимание фактор наименьших стерических препятствий при образовании циклопропанового кольца, следует полагать, что все полученные циклопропаны

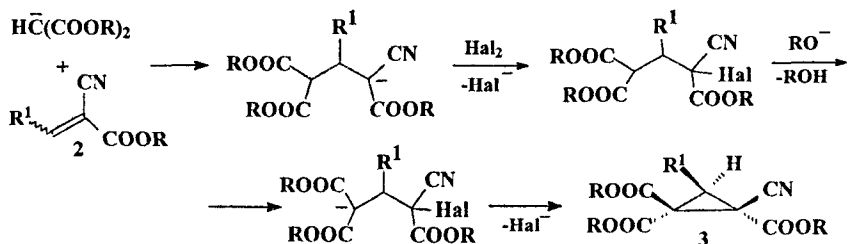
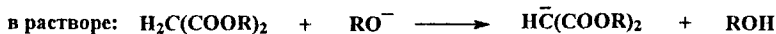
3 имеют строение с *цис* расположением циано группы и заместителя R¹ относительно плоскости циклопропанового кольца.

Таблица 1. Электрокаталитическая трансформация малоновых эфиров 1a,b и алкилиденцианоацетатов 2a-k в циклопропаны 3a-k^a.

Малоновый эфир	R	Олефин	R ¹	T, °C	Циклопропан	Выход, %
1a	Me	2a	Ph	0	3a	81
1b	Et	2b	Ph	0	3b	82
1a	Me	2c	4-MeC ₆ H ₄	0	3c	83
1a	Me	2d	4-MeOC ₆ H ₄	0	3d	87
1a	Me	2e	2-ClC ₆ H ₄	0	3e	81
1a	Me	2f	4-ClC ₆ H ₄	0	3f	87
1b	Et	2g	4-ClC ₆ H ₄	0	3g	83
1a	Me	2h	3-BrC ₆ H ₄	0	3h	93
1a	Me	2i	Me	0	3i	88
1a	Me	2j	Et	0	3j	79
1a	Me	2k	<i>n</i> -Pr	0	3k	75

^a 10 ммоль малонового эфира, 10 ммоль алкилиденциануксусного эфира, 5 ммоль медиатора, 20 мл спирта, Fe-катод, С-анод, плотность тока 100 мА/см², пропущено 30 F/моль электричества

Предложен следующий механизм процесса:

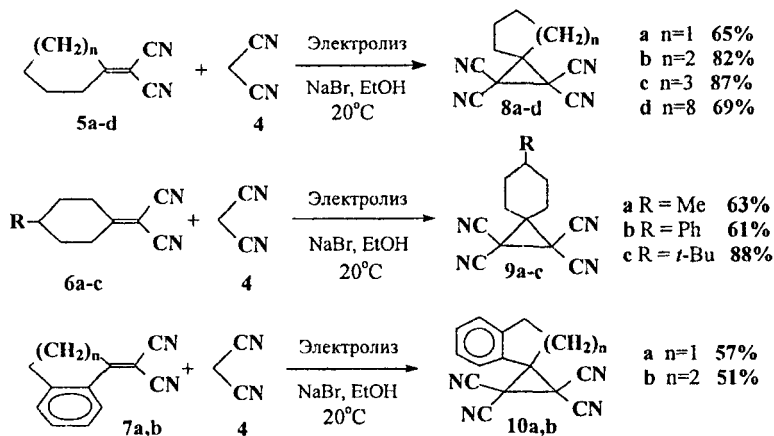


2. Электрокаталитическая трансформация малонитрила и циклоалкилиденмалонитрилов. Образование тетрацианоциклопропанов.

Малонитрил является одним из наиболее известных и широко используемых реагентов для синтеза фармацевтических средств, пестицидов, фунгицидов, сольватохромных красок и органических полупроводников. Тем не менее, мало, что известно об электрохимических превращениях малонитрила

Весьма распространено в органическом синтезе и использование алкилиденмалонитрилов, имеющих, помимо реакционноспособной CN-группы, активированную двойную связь. Однако в электрохимии алкилиденмалонитрилов известны лишь единичные реакции.

При совместном электролизе малонитрила **4** и циклоалкилиденмалонитрилов **5a-d**, **6a-c**, **7a,b** в бездиафрагменной ячейке в среде этанола и присутствии NaBr в качестве медиатора получены тетрацианозамещенные спириби- и трициклические соединения **8a-d**, **9a-c**, **10a,b**, содержащие циклопропановый фрагмент. Соединения этого типа являются перспективными для использования в синтезе природных биологически активных соединений и современных лекарственных средств, а также непосредственно являются потенциальными противоопухолевыми агентами.

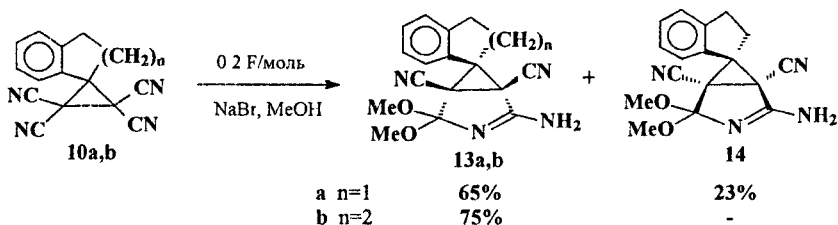
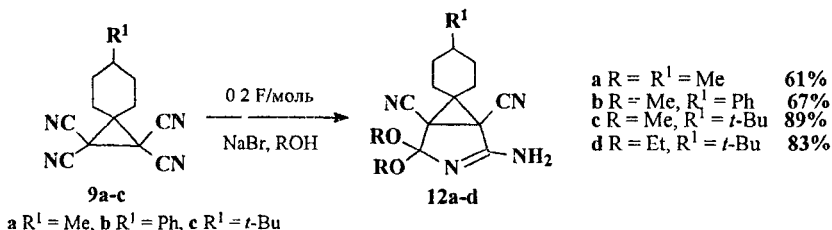
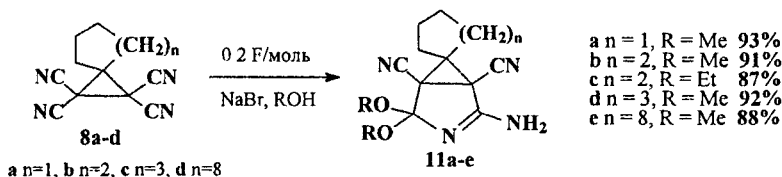


Предложен следующий механизм образования тетрацианоциклопропанов **8-10**: в ходе катодных процессов генерируется анион малонитрила. Последующее его бромирование в растворе приводит к броммалонитрилу, который депротонируется с образованием аниона броммалонитрила.

Присоединение последнего к двойной связи активированного олефина и циклизация приводят к образованию тетрацианоциклопропанов.

3. Электрокаталитическая цепная трансформация тетрацианоциклопропанов в циклические соединения, содержащие циклопропановый и пирролиновый фрагменты.

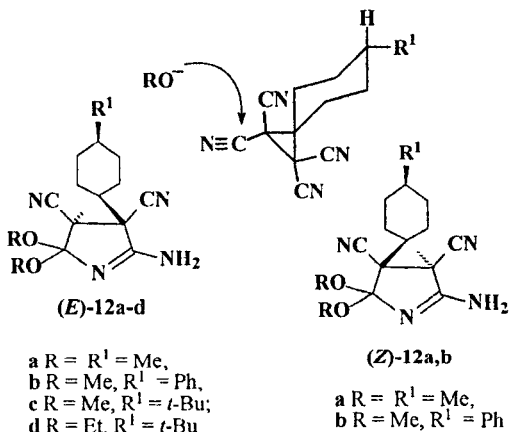
В данной части работы представлены результаты исследования электрокаталитической трансформации соединений **8a-d**, **9a-c**, **10a,b** в три- и тетрациклические пирролины **11a-e**, **12a-d**, **13a,b**, **14**.



В качестве электролита во всех случаях использовался NaBr, а количество пропущенного электричества во всех экспериментах составляло 0.2 F/моль. Использование NaBr в этом электрокаталитическом процессе не является необходимым. Близкие результаты были получены при использовании в качестве электролита NaOAc и LiNO₃. В изученных условиях все би- и трициклические тетрацианоциклопропаны были превращены в

соответствующие три- и тетрациклические пирролины с выходом 60-95% при пропускании каталитического количества электричества.

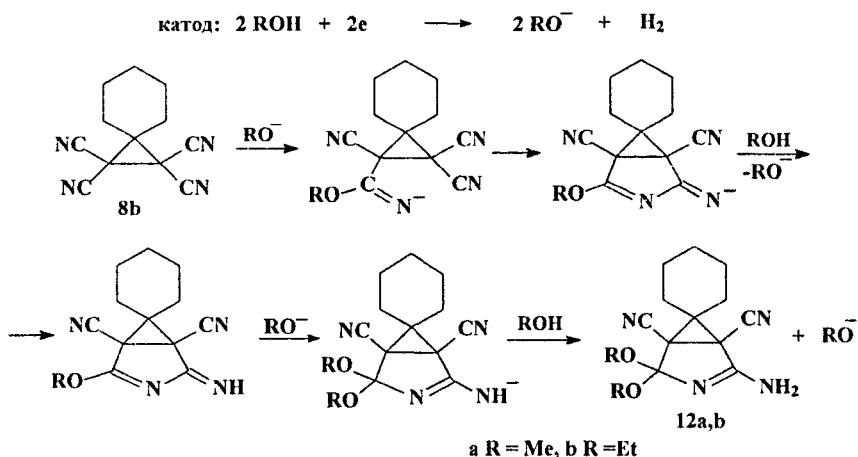
В тетрацианоциклопропанах **9a-c** заместитель R^1 преимущественно располагается в экваториальном положении. Циклизация с образованием пирролиновых систем преимущественно происходит, когда алколюлят-анион атакует стерически менее затрудненную CN-группу. В результате такой атаки преимущественно образуются (*E*)-**12a,b**, тогда как в случае **9c** ($R^1 = t\text{-Bu}$), процесс протекает стереоселективно с образованием исключительно (*E*)-**12c** или (*E*)-**12d**. В случае электрокаталитической трансформации **10a** образуется смесь



изомерных пирролинов **13a** и **14**.

Теоретически для реализации исследованного электрокаталитического превращения достаточно генерировать один алколюлят-анион, который регенерируется в ходе процесса.

Предложена следующая схема электрокаталитического процесса (на примере трансформации **8b** в **12a,b**):



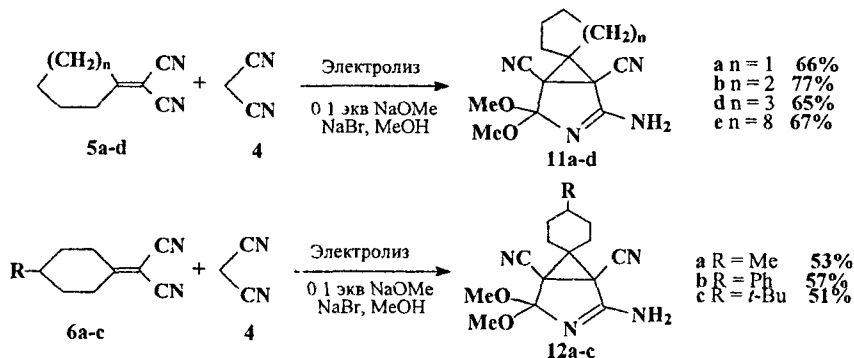
4. Электрокаталитическая трансформация малонитрила и циклоалкилиденмалонитрилов непосредственно в три- и тетрациклические соединения, содержащие циклопропановый и пирролиновый фрагменты.

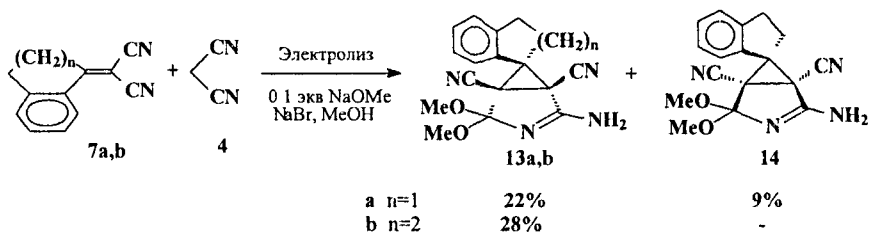
Принимая во внимание тот факт, что как в совместной электрохимической трансформации малонитрила **4** и циклоалкилиденмалонитрилов **5-7** в тетрацианоциклопропаны **8-10**, так и в последующем цепном электрокаталитическом процессе получения пирролинов **11-14** в качестве медиатора и электролита используется одна и та же неорганическая соль – NaBr, представлялось наиболее оптимальным вариантом провести эти превращения в одну стадию по принципу “домино” как каскадный процесс.

Однако оказалось, что при проведении каскадного процесса и пропуске 3 F/моль электричества на моль исходного циклоалкилиденмалонитрила **5-7** в реакционной смеси по окончании электролиза наряду с пирролинами **11-14** иногда присутствуют небольшие количества промежуточных тетрацианоциклопропанов **8-10**. 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 циклоалкилиденмалонитрила **5-7** и малонитрила после проведения электролиза в реакционной смеси промежуточные тетрацианоциклопропаны **8-10** не были обнаружены.

Избыток малонитрила препятствует превращению тетрацианоциклопропанов в соответствующе пирролины за счёт снижения текущей концентрации алкогольат-анионов. Так при использовании полуторакратного избытка малонитрила по сравнению с эквимольным количеством и проведении электролиза в аналогичных условия выход **11b** уменьшился с 77 до 45%.



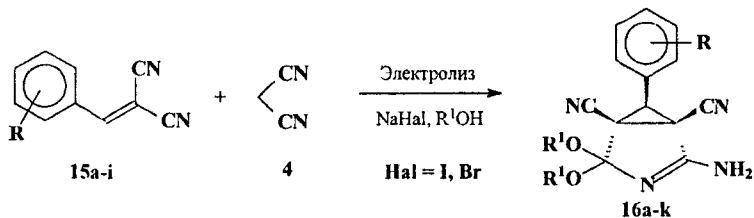


Вместе с тем, для успешного превращения многих циклоалкилиденмалононитрилов в соответствующие тетрацианоциклопропаны с высоким выходом требуется избыток малононитрила, увеличивающийся по мере увеличения объема заместителей в циклоалкилиденмалононитриле. Наличие этих двух взаимоисключающих условий приводит к тому, что с высоким выходом трансформация циклоалкилиденмалононитрилов непосредственно в соответствующие бициклические пирролины реализуется в случае незамещенных циклоалкилиденмалононитрилов **5a-d**. Наличие заместителя в **6a-c** приводит к снижению выхода **12a-c** до 50%, а в случае бензоалкилиденмалононитрилов **7a,b** выход соответствующих пирролинов снижается до 30%.

Полученные спиротри- и спиротетрациклические соединения **11-14** являются близкими аналогами противоопухолевых средств.

5. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация бензилиденмалононитрилов и малононитрила в бициклические пирролины.

Совместный электролиз бензилиденмалононитрилов **15** и малононитрила **4** стереоселективно приводит к бициклическим пирролиновым системам **16**, содержащим циклопропановый фрагмент:



a R = H, b R = 4-Me, c R = 4-*t*-Bu,
 d R = 4-OMe, e R = 2-Cl, f R = 4-Cl,
 g R = 3-Br, h R = 4-I, i R = 4-NO₂

a R = H, R¹ = Me, b R = H, R¹ = Et, c R = 4-Me, R¹ = Me,
 d R = 4-*t*-Bu, R¹ = Me, e R = 4-OMe, R¹ = Me, f R = 2-Cl, R¹ = Me,
 g R = 2-Cl, R¹ = Et, h R = 4-Cl, R¹ = Me, i R = 3-Br, R¹ = Me,
 j R = 4-I, R¹ = Me, k R = 4-NO₂, R¹ = Me

Таблица 2. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация бензилиденмалонитрилов **15a-i** и малонитрила **4** в бициклические пирролины **16a-k**^a.

Олефин	R	R ¹	Бициклический пирролин	Выход, %
15a	H	Me	16a	82
15a	H	Et	16b	73
15b	4-Me	Me	16c	69
15c	4- <i>t</i> -Bu	Me	16d	59
15d	4-OMe	Me	16e	65
15e	2-Cl	Me	16f	78
15e	2-Cl	Et	16g	64
15f	4-Cl	Me	16h	67
15g	3-Br	Me	16i	61
15h	4-I	Me	16j	68
15i	4-NO ₂	Me	16k	63

^a 10, ммоль малонитрила, 10 ммоль бензилиденмалонитрила, 5 ммоль NaBr, 20 мл спирта, Fe-катод, C-анод, плотность тока 100 мА/см², пропущено 2.5 F/моль

Оптимальная температура проведения данного стереоселективного электрокаталитического процесса – 0 °С. Бромид натрия является более эффективным медиатором, чем иодид натрия.

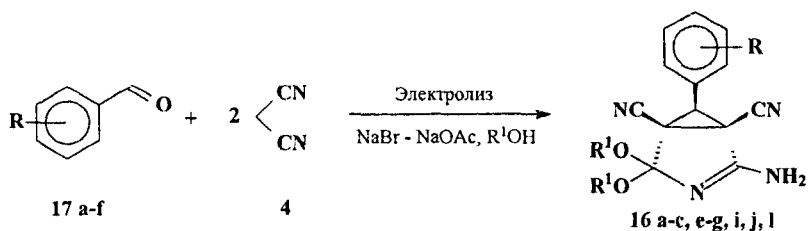
Стереоселективность процесса обеспечивается тем обстоятельством, что пирролиновое кольцо образуется из CN групп, находящихся в *транс* положении по отношению к арильному заместителю. Во всех экспериментах был получен только один из двух возможных изомеров бициклических пирролинов **16a-k**, что подтверждено данными ЯМР спектроскопии. Для структуры **16a** было проведено рентгеноструктурное исследование. В **16a** арильный 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 кольца, следует полагать, что все полученные соединения **16** имеют строение, аналогичное **16a**.

Стереоселективное образование бициклических пирролинов **16a-k** является результатом цепного электрокаталитического механизма, который включает в

себя инициируемое генерируемыми на катоде алкоголят-анионами R^1O^- присоединение двух молекул спирта R^1OH к образуемому промежуточному тетрацианоциклопропану с регенерацией алкоголят-анионов.

6. Стереоселективная электрокаталитическая каскадная трансформация по принципу «домино» малонитрила и ароматических альдегидов непосредственно в бициклические пирролины.

Результат, полученный в разделе 5 открыл реальную перспективу реализации ещё более сложного стереоселективного электрохимического «домино» процесса, а именно – проведение непосредственной трансформации малонитрила и ароматического альдегида в соответствующие бициклические пирролины:



a R = H, b R = 4-Me,
c R = 4-OMe, d R = 2-Cl,
e R = 3-Br, f R = 4-I

a R = H, R¹ = Me, b R = H, R¹ = Et, c R = 4-Me, R¹ = Me,
e R = 4-OMe, R¹ = Me, f R = 2-Cl, R¹ = Me, g R = 2-Cl, R¹ = Et,
i R = 3-Br, R¹ = Me. j R = 4-I, R¹ = Me. l R = 4-I, R¹ = Et

Процесс был осуществлен в бездиафрагменном электролизере в среде спирта – метанола или этанола; в присутствии новой двойной медиаторной системы NaBr-NaOAc. Оптимальная температура проведения данного стереоселективного электрокаталитического процесса – 10 °С.

В использованной двойной медиаторной системе NaOAc выступает как катализатор реакции Кневенагеля малонитрила и ароматического альдегида.

Осуществлённый электрокаталитический стереоселективный процесс методами классической органической химии реализуется только как четырехстадийный процесс: 1) галогенирование малонитрила, 2) получение замещённых бензилиденмалонитрилов из малонитрила и ароматических альдегидов по реакции Кневенагеля, 3) присоединение галогеномалонитрила по двойной связи бензилиденмалонитрила с последующей циклизацией, 4) взаимодействие полученного на стадии 3 тетрацианоциклопропана с алкоголят-ионами в спиртах.

Таблица 3. Стереоселективная электрокаталитическая “домино” трансформация ароматических альдегидов **17** и малононитрила **4** в бициклические пирролины **16**^a.

Альдегид	R	R ¹	Медиатор	Бициклический пирролин	Выход, %
17a	H	Me	NaBr	16a	51
17a	H	Me	NaBr-NaOAc	16a	67
17a	H	Et	NaBr-NaOAc	16b	64
17b	4-Me	Me	NaBr-NaOAc	16c	61
17c	4-OMe	Me	NaBr-NaOAc	16e	58
17d	2-Cl	Me	NaBr-NaOAc	16f	63
17d	2-Cl	Et	NaBr-NaOAc	16g	59
17e	3-Br	Me	NaBr-NaOAc	6i	57
17f	4-I	Me	NaBr-NaOAc	16j	62
17f	4-I	Et	NaBr-NaOAc	16l	71

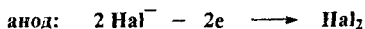
^a 10 ммоль альдегида, 20 ммоль малононитрила, 5 ммоль NaBr, 5 ммоль NaOAc, 20 мл спирта, Fe-катод, C-анод, плотность тока 100мА/см², пропущено 2.5 F/моль электричества.

7. Электрокаталитическая трансформация малоновых эфиров и бензилиден- или алкилиденмалонитрилов в диалкиловые эфиры 3-замещенных 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот.

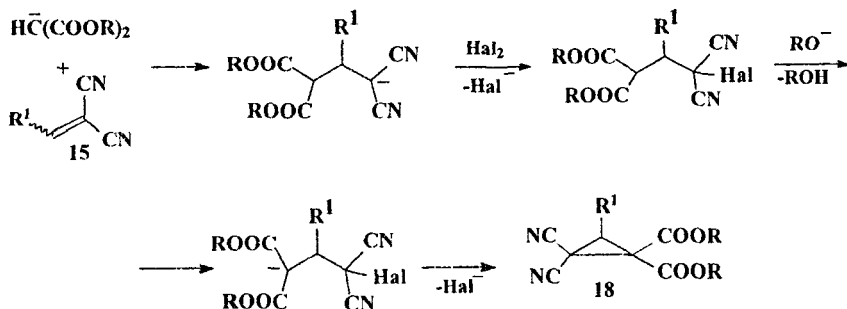
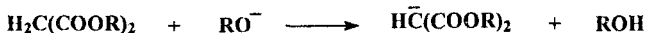
В данном разделе диссертационной работы представлены результаты исследования “one-pot” электрокаталитической трансформации малоновых эфиров **1** и замещенных бензилиден- или алкилиденмалонитрилов **15** в эфиры 3-замещенных-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **18**.

Процесс был осуществлен в бездиафрагменном электролизере в среде метанола или этанола; в качестве медиатора использовался NaBr или NaI. Оптимальная температура для проведения электролиза составляет 0 °С. Повышение температуры электролиза до +10° С или +20° С приводит к существенному снижению выхода соответствующего циклопропана и сопровождается образованием значительных количеств олигомерных соединений. Оптимальным медиатором для изученного процесса оказался NaBr.

Предложена следующая схема данного электрокаталитического процесса:

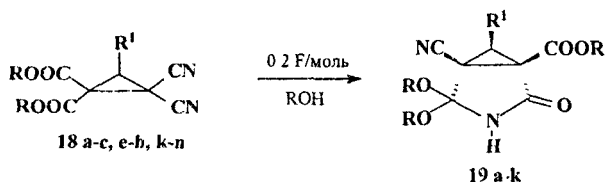


в растворе:



8. Стереоселективная электрокаталитическая цепная трансформация диалкиловых эфиров 3-замещенных 2,2-дцианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот в бициклические системы, содержащие циклопропановый и пирролидоновый фрагменты.

При пропускании каталитических количеств электричества через растворы эфиров 3-замещенных 2,2-дцианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **18** в бездиафрагменной ячейке в присутствии электролита (NaBr или NaOAc) в среде спирта стереоселективно были получены соответствующие бициклические пирролидоны **19**.



a R = Me, R¹ = Ph, b R = Et, R¹ = Ph,

c R = Me, R¹ = 4-MeC₆H₄, e R = Me, R¹ = 4-MeOC₆H₄,

f R = Me, R¹ = 2-ClC₆H₄, g R = Me, R¹ = 4-ClC₆H₄,

h R = Me, R¹ = 4-NO₂, k R = Me, R¹ = 2-FC₆H₄,

l R = R¹ = Me, m R = Me, R¹ = Et, n R = Me, R¹ = *n*-Pr

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-ClC₆H₄, f R = Me, R¹ = 4-ClC₆H₄,

g R = Me, R¹ = 4-NO₂, h R = Me, R¹ = 2-FC₆H₄,

i R = R¹ = Me, j R = Me, R¹ = Et, k R = Me, R¹ = *n*-Pr

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 (аналогично образованию пирролинового цикла, разделы 5, 6). Образование только одного из двух возможных изомеров следует из данных ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии. Строение **19a** и **19j** установлено на основании данных рентгеноструктурного анализа. Принимая во внимание фактор наименьших стерических препятствий при образовании пирролидонового кольца, следует полагать, что все полученные бициклические пирролидоны **19** имеют строение с *транс* расположением пирролидонового кольца и арильного заместителя по отношению к циклопропановому кольцу.

Таблица 5. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация эфиров 3-замещенных 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **18** в бициклические пирролидоны **19**^a.

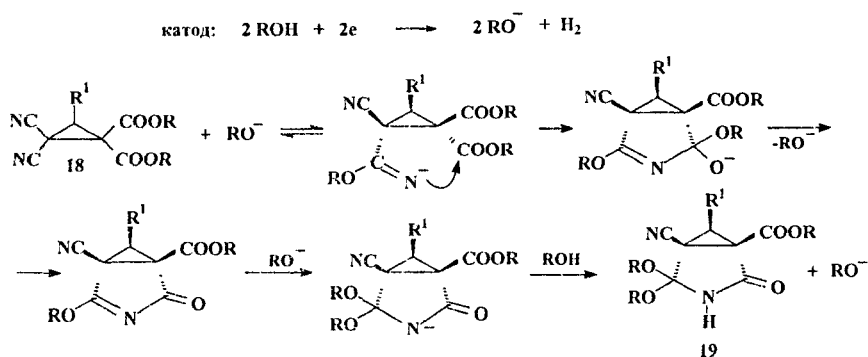
Циклопропан	R	R ¹	Электро- лит	Пирролидон	Выход, %
18a	Me	Ph	NaBr	19a	92
18a	Me	Ph	NaOAc	19a	91
18b	Et	Ph	NaOAc	19b	82
18c	Me	4-MeC ₆ H ₄	NaBr	19c	83
18e	Me	4-MeOC ₆ H ₄	NaBr	19d	79
18f	Me	2-ClC ₆ H ₄	NaBr	19e	95
18g	Me	4-ClC ₆ H ₄	NaBr	19f	81
18h	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	NaBr	19g	78
18k	Me	2-FC ₆ H ₄	NaBr	19h	84
18l	Me	Me	NaBr	19i	84
18l	Me	Me	NaOAc	19i	87
18m	Me	Et	NaBr	19j	81
18n	Me	Pr	NaOAc	19k	79

^a 5 ммоль **23**, 5 ммоль электролита, 20 мл спирта, Fe-катод, C-анод плотность тока 20 мА/см², пропущено 0.2 F/моль электричества при 20 °С

Данная стереоселективная электрокаталитическая трансформация осуществлена впервые и не имеет аналогов в органической химии. В ней реализован подход к синтезу нового типа органических соединений – бициклическим системам, содержащим пирролидоновый и циклопропановый фрагменты. Соединения типа 19 являются структурными аналогами биологически активных веществ и проявляют антивирусную активность.

Этот процесс также реализован нами как классическая реакция органической химии при действии каталитического количества алкоголята натрия на эфиры 3-замещенных 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот в спиртах. Получены соответствующие бициклические пирролидоны с выходами 85-92%.

Теоретически для реализации исследованного электрокаталитического превращения достаточно генерировать один алкокси анион, который регенерируется в ходе процесса. Предложена следующая схема электрокаталитического процесса.



9. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малоновых эфиров и бензилиден- или алкилиденмалонитрилов непосредственно в бициклические пирролидоны.

В данном разделе представлен ещё один новый “one-pot” процесс, объединяющий 1) совместный электролиз бензилиден- или алкилиденмалонитрилов и малоновых эфиров (раздел 7) и 2) стереоселективную электрокаталитическую цепную трансформацию образующихся циклопропанов в бициклические пирролидоны (раздел 8). Процесс осуществлен в бездиафрагменном электролизере в среде метанола или этанола при пропускании 2.5 F/моль; в качестве медиаторов использовались галогениды натрия.

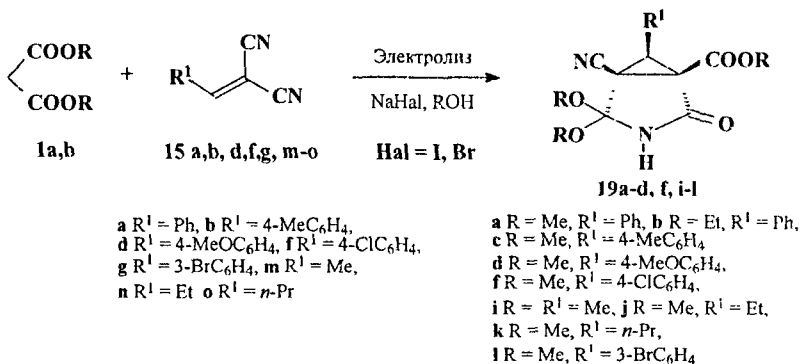


Таблица 6. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малоновых эфиров и бензилиден- или алкилиденмалонитрилов **15** непосредственно в бициклические пирролидоны **19**^a.

Олефин	R	R ¹	Медиатор	Пирролидон	Выход, %
15a	Me	Ph	NaBr	19a	69
15a	Me	Ph	NaI	19a	53
15a	Et	Ph	NaBr	19b	62
15b	Me	4-MeC ₆ H ₄	NaBr	19c	58
15d	Me	4-MeOC ₆ H ₄	NaBr	19d	45
15f	Me	4-ClC ₆ H ₄	NaBr	19f	67
15m	Me	Me	NaBr	19i	69
15n	Me	Et	NaBr	19j	73
15o	Me	<i>n</i> -Pr	NaBr	19k	57
15g	Me	3-BrC ₆ H ₄	NaBr	19l	72

^a 10 ммоль малонового эфира, 10 ммоль бензилиден- или алкилиденмалонитрила, 5 ммоль медиатора, 20 мл спирта Fe-катод. С-анод, плотность тока 100 мА/см², пропущено 2,5 F/моль электричества, 10 °С

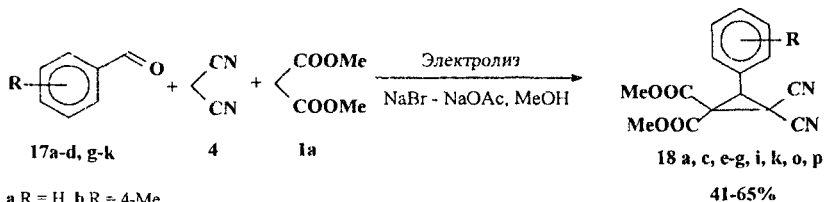
Этот процесс методами классической органической химии может быть осуществлен только в три стадии: 1) галогенирование малонового эфира, 2) присоединение галогенмалонового эфира по двойной связи бензилиден- или алкилиденмалонитрила с последующей циклизацией в присутствии основания, 3) взаимодействие полученного на стадии 2 циклопропана с алколят-ионами в спиртах.

Данная стереоселективная электрокаталитическая трансформация реализована впервые и не имеет аналогов в органической химии. В ней реализован подход к электрокаталитическому мультикомпонентному синтезу нового типа органических соединений – бициклическим системам, содержащим пирролидоновый и циклопропановый фрагменты. Соединения типа **19** являются структурными аналогами биологически активных веществ и проявляют противовирусную активность.

10. Электрокаталитическая трансформация ароматических альдегидов, малонитрила и малонового эфира в диалкиловые эфиры 3-замещенных 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислоты.

В ходе электрокаталитической трансформации ароматических альдегидов, малонитрила и малонового эфира в бездиафрагменном электролизёре в присутствии медиаторной системы NaBr-NaOAc в метаноле образуются эфиры 3-замещенных-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **18**.

Данная трансформация реализует принципиально новый подход к синтезу циклопропановых систем и не имеет аналогов в органической химии. Впервые осуществлена одностадийная «сборка» по принципу «домино» циклопропанового цикла из трёх различных молекул.



a R = H, **b** R = 4-Me,
c R = 4-OMe, **d** R = 2-Cl,
g R = 4-Cl, **h** R = 2-OMe,
i R = 2-F, **j** R = 4-F, **k** R = 4-Br

a R = H, **c** R = 4-Me,
e R = 4-OMe, **f** R = 2-Cl,
g R = 4-Cl, **i** R = 2-OMe,
k R = 2-F, **o** R = 4-F, **p** R = 4-Br

Таблица 14. Совместный электролиз ароматических альдегидов **17**, малононитрила и малонового эфира в эфиры 3-замещенных-2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **18^a**.

Альдегид	R	T, °C	Циклопропан	Выход, %
17a	H	0	18a	54
17a	H	10	18a	35
17b	4-Me	0	18c	52
17c	4-MeO	0	18e	47
17d	2-Cl	0	18f	48
17g	4-Cl	0	18g	58
17h	2MeO	0	18i	45
17i	2-F	0	18k	41
17j	4-F	0	18o	63
17k	4-Br	0	18p	46

^a 12 ммоль малононитрила, 10 ммоль малонового эфира, 10 ммоль ароматического альдегида, 5 ммоль NaBr, 5 ммоль NaOAc, 20 мл метанола, Fe-катод, C-анод, плотность тока 100мА/см², пропущено 2 F/моль электричества при 0 °C

В оптимальных условиях проведения реакции используется небольшой избыток (1.2 экв.) малононитрила по отношению к альдегиду и малоновому эфиру. При использовании эквимолярного соотношения малононитрила наблюдается неполная конверсия альдегида и малонового эфира, что приводит к снижению выхода **18**. В случае проведения реакции в присутствии полторакратного избытка малононитрила образовывались олигомерные соединения, затрудняющие выделение циклопропанов **18**.

В использованной медиаторной системе NaOAc выступает как катализатор реакции Кневенагеля малононитрила и ароматического альдегида. Без пропуска электрического тока за время меньше половины времени электрохимического процесса (40 мин.) из малононитрила и ароматического альдегида в присутствии NaOAc количественно образуется соответствующий бензилиденмалонитрил. В отсутствие NaOAc в аналогичных условиях реакция Кневенагеля малононитрила и ароматического альдегида не происходит.

Таким образом, разработан принципиально новый подход к синтезу циклопропановых систем. Осуществлен первый пример одностадийной «сборки» по принципу «домино» циклопропанового кольца из трёх различных молекул. Данное превращение не имеет аналогов в органической химии.

Этот процесс методами классической органической химии может быть осуществлен только в три стадии: 1) галогенирование малонового эфира, 2) получение замещённых бензилиденмалонитрилов из малонитрила и ароматических альдегидов по реакции Кневенегеля, 3) присоединение галогенмалонового эфира по двойной связи бензилиден- или алкилиденмалонитрила с последующей циклизацией в присутствии основания.

ВЫВОДЫ

1. Проведено систематическое исследование электрокаталитического взаимодействия СН-кислот и активированных олефинов в присутствии медиаторов. В условиях простой электрохимической системы с использованием медиаторов – галогенидов натрия осуществлены селективные и стереоселективные одностадийные процессы электрокаталитической трансформации СН-кислот и активированных олефинов в функционально замещённые циклопропаны, а также в би-, три- и тетрациклические системы, в том числе гетероциклические, содержащие циклопропановый фрагмент.
2. Реализованы новые подходы к одностадийному, в том числе стереоселективному, синтезу функционально замещённых циклопропанов, включающие галогенирование СН-кислот (типа CH_2X_2 , где $\text{X} = \text{COOR}, \text{CN}$) в условиях электролиза. Образование функционально замещённого циклопропана при этом происходит в результате присоединения в растворе аниона галогензамещённой СН-кислоты к двойной связи активированного олефина с последующей циклизацией. На основе этого подхода осуществлены следующие процессы:
 - а) стереоселективная электрокаталитическая трансформация малонового эфира и алкилиденцианкусусных эфиров в триалкиловые эфиры (2*R*,3*R*)*-3-замещённых-2-цианоциклопропан-1,1,2-трикарбоновых кислот;
 - б) электрокаталитическая трансформация малонитрила и циклоалкилиденмалонитрилов в спироби- и трициклические соединения, содержащие 1,1,2,2-тетрацианоциклопропановый фрагмент;
 - в) электрокаталитическая трансформация малоновых эфиров и бензилиден- или алкилиденмалонитрилов в диалкиловые эфиры 3-замещённых 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот.

3. Обнаружены новые, в том числе стереоселективные, электрокаталитические и каталитические цепные превращения функционально замещённых циклопропанов в циклические системы, содержащие циклопропановый, а также пирролиновый или пирролидоновый фрагменты:
- а) электрокаталитическая цепная трансформация спироби- и спиротрициклических тетрацианоциклопропанов в спиротри- и спиротетрациклические соединения, содержащие циклопропановый и пирролиновый фрагменты;
 - б) стереоселективная электрокаталитическая цепная трансформация диалкиловых эфиров 3-замещённых 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот в бициклические системы, содержащие циклопропановый и пирролидоновый фрагменты.
4. Разработаны оригинальные методы, в том числе стереоселективного, одностадийного электросинтеза циклических систем, содержащих циклопропановый, а также пирролиновый или пирролидоновый фрагменты непосредственно из СН-кислот и активированных олефинов:
- а) электрокаталитическая трансформация малонитрила и циклоалкилиденмалонитрилов непосредственно в спиротри- и спиротетрациклические соединения, содержащие циклопропановый и пирролиновый фрагменты;
 - б) стереоселективная электрокаталитическая трансформация бензилиденмалонитрилов и малонитрила в бициклические пирролины.
 - в) стереоселективная электрокаталитическая трансформация малоновых эфиров и бензилиден- или алкилиденмалонитрилов непосредственно в бициклические пирролидоны.
5. Реализована одностадийная стереоселективная электрокаталитическая каскадная трансформация по принципу «домино» малонитрила и ароматических альдегидов непосредственно в бициклические пирролины. Методами современной органической химии этот процесс реализуется как четырёхстадийный синтез.
6. Разработан принципиально новый подход к синтезу циклопропановых систем. Осуществлен первый пример одностадийной «сборки» по принципу «домино» циклопропанового кольца из трёх различных молекул. При совместном электролизе ароматических альдегидов, малонитрила и малонового эфира в бездиафрагменном электролизере получены диалкиловые эфиры 3-замещённых 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот. Данный метод не имеет аналогов в органической химии.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Starikova, Z. A.; Olessova, O. S.; Vereshchagin, A. N.; Nikishin, G. I. "Stereoselective electrochemical transformation of alkyldenecyanoacetates and malonate into (*E*)-3-substituted-2-cyanocyclopropane-1,1,2-tricarboxylates". // *Tetrahedron Letters*; **2000**; Vol. 41; P. 4937-4941.
2. Элинсон, М. Н.; Федуквич, С. К., Верещагин, А. Н., Дорофеев, А. С., Дмитриев, Д. Е.; Никишин, Г. И. "Электрокаталитическая трансформация малонитрила и циклоалкилиденмалонитрилов в спироби- и спиротрициклические соединения, содержащие 1,1,2,2-тетрацианоциклопропановый фрагмент". // *Изв. АН, Сер. хим.*; **2003**; С. 2117-2121.
3. Элинсон, М. Н.; Федуквич, С. К.; Займовская, Т. А.; Верещагин, А. Н.; Никишин, Г. И. "Электрокаталитическая трансформация малонитрила и циклоалкилиденмалонитрилов в спиротри- и спиротетрациклические соединения, содержащие циклопропановый и пирролиновый фрагменты". // *Изв АН, Сер хим* ; **2003**; С. 2117-2127.
4. Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Starikova, Z. A.; Vereshchagin, A. N.; Nikishin, G. I. "Stereoselective electrocatalytic transformation of arylidenemalonitriles and malononitrile into (*1R,5S,6R*)*-6-aryl-2-amino-4,4-dialkoxy-1,5-dicyano-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-enes". // *Tetrahedron*; **2004**; Vol. 60; P. 11743-11749.
5. Элинсон, М. Н.; Федуквич, С. К.; Займовская, Т. А.; Верещагин, А. Н.; Никишин, Г. И. "Стереоселективная электрокаталитическая трансформация малонитрила и ароматических альдегидов в (*1R,5S,6R*)*-6-арил-2-амино-4,4-диалкокси-1,5-дициано-3-азабicyclo[3.1.0]-гекс-2-ены". // *Изв АН, Сер хим* ; **2005**; С. 663-667.
6. Элинсон, М. Н.; Федуквич, С. К.; Займовская, Т. А.; Верещагин, А. Н.; Горбунов, С. В.; Никишин, Г. И. "Электрокаталитическая трансформация малонитрилового эфира и арилиден- или алкилиденмалонитрилов в диалкиловые эфиры 3-замещенных 2,2-дицианоциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот". // *Изв АН, Сер хим* ; **2005**; С. 1547-1552.
7. Elinson, M. N.; Feducovich, S. K., Starikova, Z. A.; Vereshchagin, A.N.; Gorbunov, S. V.; Nikishin, G. I. "Stereoselective electrocatalytic transformation of arylidene- or alkylidene- malonitriles and malonate into (*1R,5R,6R*)-6-substituted-5cyano-4,4-dialkoxy-2-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylates". // *Tetrahedron Letters*; **2005**; Vol. 46; P. 6389-6393.

8. Элинсон, М. Н.; Федукевич, 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-азабигло[3.1.0]-гексан-1-карбоновых кислот”. // *Изв АН, Сер хим*; **2006**; С. 1-6.
9. Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Starikova, Z. A.; Vereshchagin, A. N.; Belyakov, P. A.; Nikishin, G. I. “Stereoselective electrocatalytic transformation of malonate and alkylidencyanoacetates into (*E*)-3-substituted 2-цианочиклопропан-1,1,2-трикарбоксилаты”. // *Tetrahedron*; **2006**; Vol. 62; P. 3989-3996.
10. 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-dicyаночиклопропан-1,1-дикарбоксилат – the first one-pot synthesis of a cyclopropane ring from three different molecules”. *Tetrahedron Letters*; **2006**; Vol. 47; P. 9129-9133.
11. Верещагин, А. Н.; Элинсон, М. Н.; Федукевич, С. К.; Никишин, Г. И. “Стереоселективная электрохимическая трансформация алкилиденциануксусных эфиров и малонового эфира в эфиры (*E*)-3-замещённых 2-цианоциклопропан-1,1,2-трикарбоновых кислот”. // Тез Всерос. конф “Электрохимия органических соединений – ЭХОС”. Астрахань. 3-7 сентября, **2002**; С. 49.
12. Vereshchagin, A.N.; Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Nikishin, G. I. “Electrochemical transformation of activated olefins and CN-acids into functionally substituted cyclopropanes”. // The Electrochemical Society Inc, 205th meeting. San-Antonio, Texas. May 9-13, **2004**; Abs. 791.
13. Верещагин, А. Н.; Элинсон, М. Н.; Федукевич, С. К.; Никишин, Г. И. “Электрохимическая трансформация CN-кислот и активированных олефинов в производные циклопропанкарбоновых кислот”. // Тез. I Молодежн. конф. ИОХ РАН. Москва. 31 марта – 1 апреля, **2005**; С. 23-25.
14. Верещагин, А. Н.; Элинсон, М. Н.; Федукевич, С. К.; Никишин, Г. И. “Электрохимическая трансформация CN-кислот и активированных олефинов в производные циклопропанкарбоновых кислот”. // VIII науч. школа-конф. по орг. химии. Казань. 17 – 26 июня, **2005**; № С5-3; С. 370.
15. Верещагин, А. Н. “Стереоселективное электрохимическое получение циклов, содержащих пирролиновый или пирролидоновый фрагменты”. // Тез.

Междунар. Конф. по химии гетероцикл. соед.. Москва. МГУ. 17-21 октября, **2005**; № С40, С. 138.

16. Vereshchagin, A.N.; Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Nikishin, G. I. "Facile and effective way to functionally substituted cyclopropanes". // Sixth Tetrahedron Symposium. Bordeaux, France 29 June – 1 Jule, **2005**; Abs. TR 116.

17. Верещагин, А. Н.; Элинсон, М. Н.; Федукovich, С. К.; Никишин, Г. И. "Электрокаталитические каскадные процессы в стереоселективном построении бициклических гетероциклических систем, содержащих циклопропановый фрагмент". // II Молодёжн. конф. ИОХ РАН. Москва. 13-14 апреля, **2006**. С. 65-68.

18. Верещагин, А. Н.; Элинсон, М. Н.; Федукovich, С. К.; Горбунов, С. В.; Никишин Г. И. "Электрокаталитическая стереоселективная каскадная трансформация ароматических альдегидов и малонитрила". // Тез. докл. XVI Всерос. совещ. «Электрохимия органических соединений» ЭХОС-2006. Новочеркасск. 19-17 сентября, **2006**; С. 64-65.

19. Верещагин, А. Н.; Элинсон, М. Н.; Федукovich, С. К.; Горбунов, С. В.; Никишин Г. И. "Электрокаталитические стереоселективные каскадные трансформации СН-кислот и активированных олефинов". // Тез. докл. XVI Всерос. совещ. «Электрохимия органических соединений» ЭХОС-2006. Новочеркасск. 19-17 сентября, **2006**, С. 65-66.

20.. Верещагин, А. Н.; Элинсон, М. Н.; Федукovich, С. К.; Займовская, Т. А.; Никишин Г. И. "Электрокаталитическое каскадное построение циклопропанового кольца из трёх различных компонентов". // Тез. докл. XVI Всерос. совещ. «Электрохимия органических соединений» ЭХОС-2006. Новочеркасск. 19-17 сентября, **2006**; С. 67.

21. Верещагин, А. Н.; Элинсон, М. Н.; Федукovich, С. К.; Никишин, Г. И. "Электрокаталитическое каскадное построение циклопропанового кольца из трёх различных компонентов". // Тез. IX Молодёжн. науч. школы-конф. по орг. химии, ИОХ РАН. Москва. 11-15 декабря, **2006**; № С51; С. 104.

Отпечатано в типографии ООО «Гипрософт»
г Москва, Ленинский пр-т, д 37А
Заказ № 634
Тираж 100 экз