

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



На правах рукописи

Степанов Никита Олегович

**НОВАЯ СТРАТЕГИЯ КАСКАДНОГО ХИМИЧЕСКОГО СИНТЕЗА
ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОПРОПАНОВ**

02.00.03-Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

9 ИЮН 2011

Москва — 2011

Работа выполнена в лаборатории исследования гомолитических реакций
Учреждения Российской академии наук Института органической химии
им. Н.Д. Зелинского.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Элинсон Михаил Николаевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор.
Беленький Леонид Исаакович

доктор химических наук, профессор
Вацадзе Сергей Зурабович

Ведущая организация: Учреждение Российской академии нау
Институт элементоорганически
соединений имени А. Н. Несмеянов
РАН

Защита состоится « 28 » июня 2011 г. в « 11³⁰ » на заседании
Диссертационного совета Д 002.222.01 при Учреждении Российской академии
наук Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991
г. Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан « 25 » мая 2011 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

Д 002.222.01,

доктор химических наук



Л.А. Родиновская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Огромное разнообразие природных биологически активных соединений, а также сложность их молекулярного строения побуждают химиков создавать новые подходы к их синтезу.

Одним из мощных методов решения этой задачи является разработка каскадных реакций, преимуществом которых является последовательное образование нескольких связей и усложнение структуры соединения в одностадийном (“one-pot”) процессе. Все большее значение в современной органической химии каскадные реакции приобретают не только из-за высокой эффективности и меньшей трудоемкости, но и вследствие возрастающего значения экологически безопасных и ресурсосберегающих методов органического синтеза. За счет минимизации отходов, уменьшения количества требуемых растворителей и реагентов, сокращение числа лабораторных операций обеспечивается экономичность и экологичность реакций этого типа.

Соединения циклопропанового ряда являются важными интермедиатами в органическом синтезе, поскольку циклопропановый фрагмент часто встречается в структуре веществ, обладающих широким спектром физиологической и биологической активности. Приведённые в литературе разнообразные методы синтеза функционально замещенных циклопропанов обладают рядом недостатков, среди которых можно отметить труднодоступность исходных соединений, многостадийность процессов, а также сложность проведения синтезов связанная, зачастую, со сложным оборудованием и жесткими требованиями к условиям проведения реакций. Поэтому разработка новых простых и удобных методов получения функционально замещенных циклопропанов представляется актуальной задачей органического синтеза.

Цель работы. Настоящая работа посвящена созданию и развитию новой стратегии каскадного химического синтеза функционально замещенных циклопропанов из СН-кислот и активированных олефинов, а также из СН-кислот и карбонильных соединений.

Научная новизна работы. Разработана принципиально новая группа методов селективного каскадного одностадийного синтеза функционально замещенных циклопропанов, а также спироби- и спиротригетероциклических систем, в том числе содержащих циклопропановый фрагмент, непосредственно из СН-кислот и активированных олефинов или СН-кислот и карбонильных соединений по принципу «домино».

Реализован процесс одностадийной каскадной трансформации малонитрила и алкилиденмалонитрилов, а также карбонильных соединений и малонитрила в замещенные тетрацианоциклопропаны под действием соединений, содержащих активный галоген, в присутствии оснований в спиртах.

Осуществлена каскадная трансформация по принципу «домино» малонитрила и алкилиденмалонитрилов, а также карбонильных

соединений и малонитрила в замещенные тетрацианоциклопропаны под действием брома в отсутствие оснований, или в присутствии каталитических количеств ацетата натрия.

Реализована селективная одностадийная каскадная трансформация по принципу «домино» карбонильных соединений и барбитуровых кислот (в том числе *N,N'*-дизамещенных барбитуровых кислот) в неизвестные ранее замещенные 4,6,8-триоксо-5,7-дiazодиспиро[2.5]октан-1,1-дикарбонитрилы. Предложен метод каскадной трансформации альдегидов и барбитуровых кислот (в том числе *N,N'*-дизамещенных) в неизвестные ранее 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*)-пентоны как в присутствии оснований под действием брома, так и под действием исключительно брома в присутствии каталитических количеств ацетата натрия.

Исследована каскадная трансформация в тройных системах. Осуществлена каскадная мультикомпонентная одностадийной «сборка» трёхчленного цикла из трёх различных молекул – альдегида, малонитрила и барбитуровой кислоты.

Полученные соединения либо неизвестны, либо ранее были получены многостадийным синтезом с использованием 2-4 отдельно проводимых стадий.

Практическая ценность работы. Практическая значимость проведенных исследований заключается в разработке новых эффективных методов синтеза функционально замещенных циклопропанов. Разработанные методы просты в исполнении, не требуют специального оборудования, целевые продукты выделяются фильтрованием непосредственно из реакционной среды.

Апробация работы и публикации. Материалы диссертации докладывались на III и IV Молодёжных конференциях ИОХ РАН в 2009 и 2010 гг.; Всероссийской конференции по органической химии, ИОХ РАН, 2009 г.; Всероссийской молодёжной школе-конференции "Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии 21 века", Санкт-Петербург, 2010. По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе статей–5, тезисов–9.

Структура и объем диссертации. Диссертация включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы. Диссертация содержит 155 страниц, таблиц – 21, схем - 114; список литературы содержит 190 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Каскадный синтез замещенных тетрацианоциклопропанов непосредственно из бензилиденмалонитрилов и малонитрила.

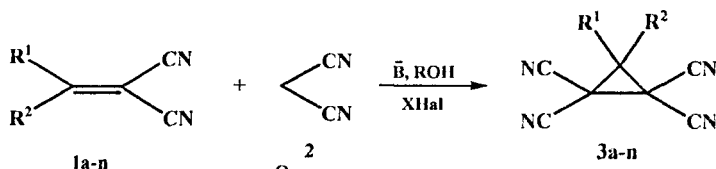
Одним из перспективных методов решения задачи построения сложных структур из наиболее простых исходных соединений являются каскадные реакции, объединяющие несколько последовательных реакций в одно превращение. Каскадные реакции приобретают все большее значение в современной органической химии, что связано не только с большей эффективностью и меньшей трудоемкостью этих процессов, но и вследствие возрастающего значения экологически безопасных и ресурсосберегающих методов органического синтеза. За счет того, что несколько синтетических шагов выполняются в одну стадию без выделения промежуточных продуктов удается сократить количество требуемых растворителей и реагентов, что повышает экологичность и экономичность такого типа реакций.

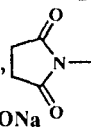
В современной органической химии существует множество подходов к построению трехчленного цикла. Условно их можно разделить на две основные группы.

Первая – получение циклопропанового кольца из одной молекулы, например 1,3-элиминирование. Вторая – получение циклопропанового кольца из двух молекул. Например, [2+1] циклоприсоединение, различные конденсации, а также комплекс методов основанных на присоединении по Михаэлю с последующей циклизацией (MIRC - Michael Initiated Ring Closure).

Нами предложена новая стратегия каскадного химического синтеза тетрацианоциклопропанов непосредственно из бензилиденмалонитрила и малонитрила под действием соединений содержащих активный галоген в присутствии оснований.

Схема 1.



Hal = Br, I; X = Br, I, 

\bar{B} = NaOH, KOH, EtONa

R = Me, Et

a R¹ = Ph, R² = H; b R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = H; c R¹ = 2-MeOC₆H₄, R² = H;
 d R¹ = 3-MeOC₆H₄, R² = H; e R¹ = 4-MeOC₆H₄, R² = H; f R¹ = 4-FC₆H₄, R² = H;
 g R¹ = 2-ClC₆H₄, R² = H; h R¹ = 3-ClC₆H₄, R² = H; i R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = H;
 j R¹ = 2-Cl(4-Cl)C₆H₄, R² = H; k R¹ = 3-BrC₆H₄, R² = H; l R¹ = 4-NO₂C₆H₄, R² = H;
 m R¹ = *n*-Pr, R² = H; n R¹ + R² = -(CH₂)₅.

Для определения оптимальных условий реакции изучалась зависимость выхода циклопропана от различных параметров. Так было установлено, что наиболее эффективный галогенирующий агент – Br₂. Наибольший выход был достигнут при использовании в качестве основания – EtONa (1,2 эквивалента) и растворителя – EtOH. Оптимальное время реакции – 3 часа.

В найденных условиях была осуществлена трансформация замещенных бензилиденмалонитрилов **1a–n** и малонитрила в соответствующие тетрацианоциклопропаны **3a–n**.

Таблица 1.

Каскадная трансформация замещенных бензилиденмалонитрилов **1a–n** и малонитрила в циклопропаны **3a–n**^a.

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

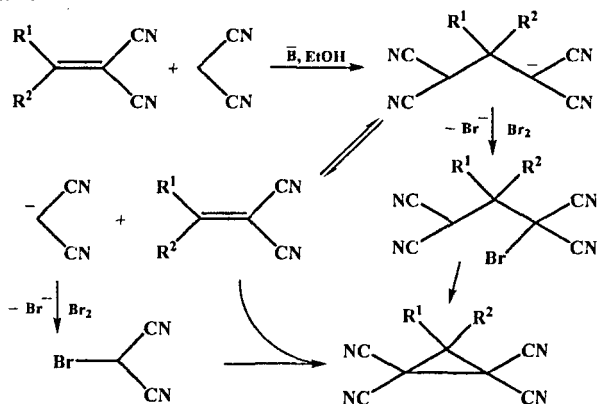
^a 10 ммоль олефина, 10 ммоль малонитрила, 20 мл EtOH, 12 ммоль EtONa, 10 ммоль Br₂, время реакции 3 часа.

^b выход на выделенный циклопропан.

^c EtOH 30 мл (в связи с низкой растворимостью исходных соединений).

Предложен следующий механизм процесса:

Схема 2.



2. Каскадный синтез замещенных тетрацианоциклопропанов непосредственно из карбонильных соединений и малононитрила.

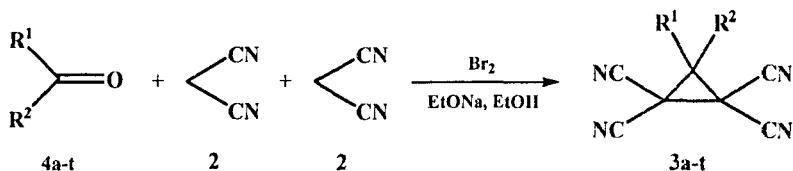
Каскадные реакции приобретают все большее значение в современной органической химии. Это связано не только с большей эффективностью и меньшей трудоемкостью этих процессов, но и вследствие возрастающего значения экологически безопасных и ресурсосберегающих методов органического синтеза. За счет того, что несколько синтетических шагов выполняются в одну стадию без выделения промежуточных продуктов, удается сократить количество требуемых растворителей и реагентов, что повышает экологичность и экономичность такого типа реакций.

Принимая во внимание тот факт, что реакция конденсации карбонильных соединений и малононитрила протекает в присутствии каталитических количеств основания, а циклизация осуществляется в условиях небольшого избытка этилата натрия, представлялось наиболее оптимальным вариантом провести эти превращения как мультикомпонентную реакцию в одну стадию по принципу “домино”, исходя непосредственно из малононитрила и карбонильных соединений.

При изучении зависимости выхода циклопропана от различных параметров были определены оптимальные условия проведения синтеза. Наибольший выход тетрацианоциклопропана наблюдается при использовании в качестве галогенирующего агента – Br_2 , 1,2 эквивалента EtONa в качестве основания и растворитель EtOH . Это согласуется с полученными нами ранее данными для реакции взаимодействия замещенных бензильденмалононитрилов с малононитрилом.

В найденных условиях было осуществлено взаимодействие карбонильных соединений 4 с малононитрилом 2.

Схема 3.



a $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; b $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$; c $\text{R}^1 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$;
 e $\text{R}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$; f $\text{R}^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$; g $\text{R}^1 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$;
 h $\text{R}^1 = 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$; i $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$; j $\text{R}^1 = 2\text{-Cl(4-Cl)C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$;
 k $\text{R}^1 = 3\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$; l $\text{R}^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$; o $\text{R}^1 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$;
 p $\text{R}^1 = 1\text{-нафтил}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; q $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; m $\text{R}^1 = n\text{-Pr}$, $\text{R}^2 = \text{H}$;
 r $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$; s $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$; t $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$.

Таблица 2.

Каскадная трансформация карбонильных соединений 4 и малононитрила 2 в циклопропаны 3а-т^а.

R ¹	R ²	Циклопропан	Выход 3 ^б , %
Ph	H	3а	83
4-MeC ₆ H ₄	H	3б	72
2-MeOC ₆ H ₄	H	3с	63
4-MeOC ₆ H ₄ ^б	H	3е	77
4-FC ₆ H ₄	H	3ф	75
2-ClC ₆ H ₄	H	3г	71
3-ClC ₆ H ₄	H	3h	65
4-ClC ₆ H ₄	H	3i	82
2-Cl(4-Cl)C ₆ H ₃ ^б	H	3j	63
3-BrC ₆ H ₄	H	3k	61
4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	3l	62
3-NO ₂ C ₆ H ₄	H	3o	78
1-нафтил	H	3p	76
Et	H	3q	65
<i>n</i> -Pr	H	3m	73
Me	Me	3r	43
Et	Me	3s	33
Et	Et	3t	15

^а 10 ммоль карбонильного соединения, 20 ммоль малононитрила, 20 мл EtOH, 12 ммоль EtONa, 10 ммоль Br₂, время реакции 3 часа.

^б выход на выделенный циклопропан.

^в EtOH 40 мл (в связи с низкой растворимостью промежуточно образующихся бензилиденмалононитрилов).

В данную реакцию вступают также и циклические кетоны – получены спиробикарбонильные производные циклопропана с различным размером цикла, а также производные спиро[2,5]октан-1,1,2,2-тетракарбонитрила с различными заместителями в циклогексановом кольце.

Схема 4.

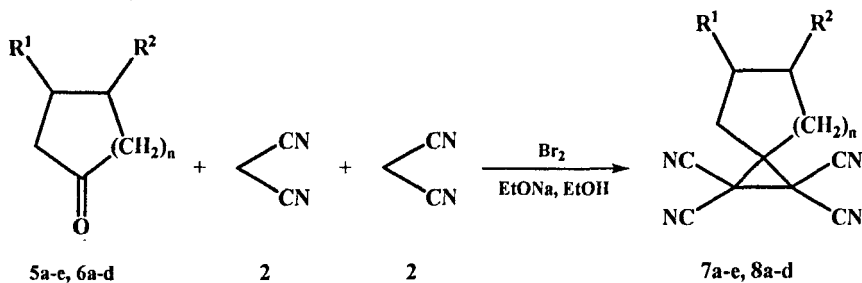


Таблица 3.

Каскадная трансформация циклических кетонов **5**, **6** и малонитрила **2** с образованием спиробикалических тетрацианоциклопропанов **7**, **8**^a.

R ¹	R ²	n	Циклопропан	Выход ^b , %
H	H	1	7a	52
H	H	2	7b	75
H	H	3	7c	63
H	H	4	7d	28
H	H	5	7e	25
Me	H	2	8a	63
<i>t</i> -Bu	H	2	8b	76
Ph	H	2	8c	70
H	Me	2	8d	61

^a 10 ммоль кетона, 20 ммоль малонитрила, 20 мл EtOH, 12 ммоль EtONa, 10 ммоль Br₂, время реакции 3 часа.

^b выход на выделенный циклопропан.

При введении в реакцию гетероциклических кетонов (пиперидинов), вследствие накопления в реакционной среде в процессе реакции бромоводородной кислоты соответствующие циклопропаны выделяются в виде соли **10a–c**. Для получения “свободного” тетрацианоциклопропана на бромид действовали различными по силе основаниями. Установили, что при действии слабого основания можно выделить соответствующие тетрацианоциклопропаны **11a–c**. Под действием же сильного основания происходит циклизация с образованием пирролинового кольца **12a–c**.

Схема 5.

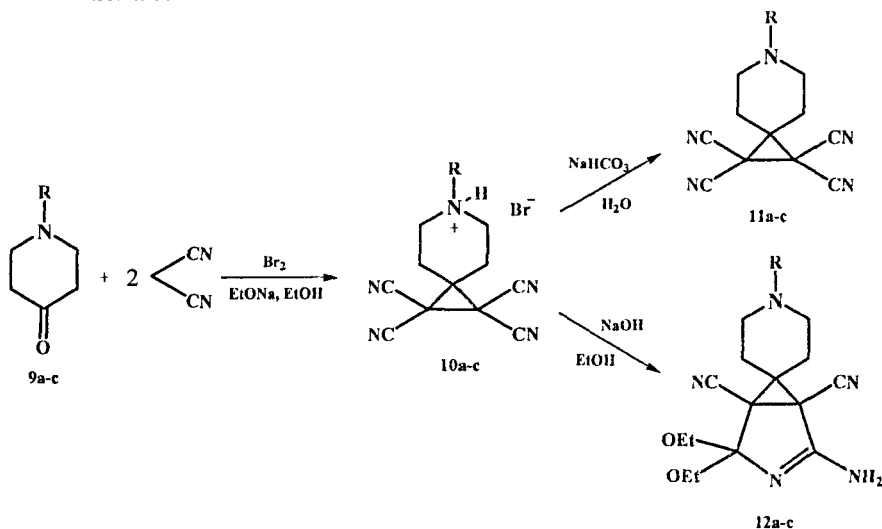


Таблица 4.

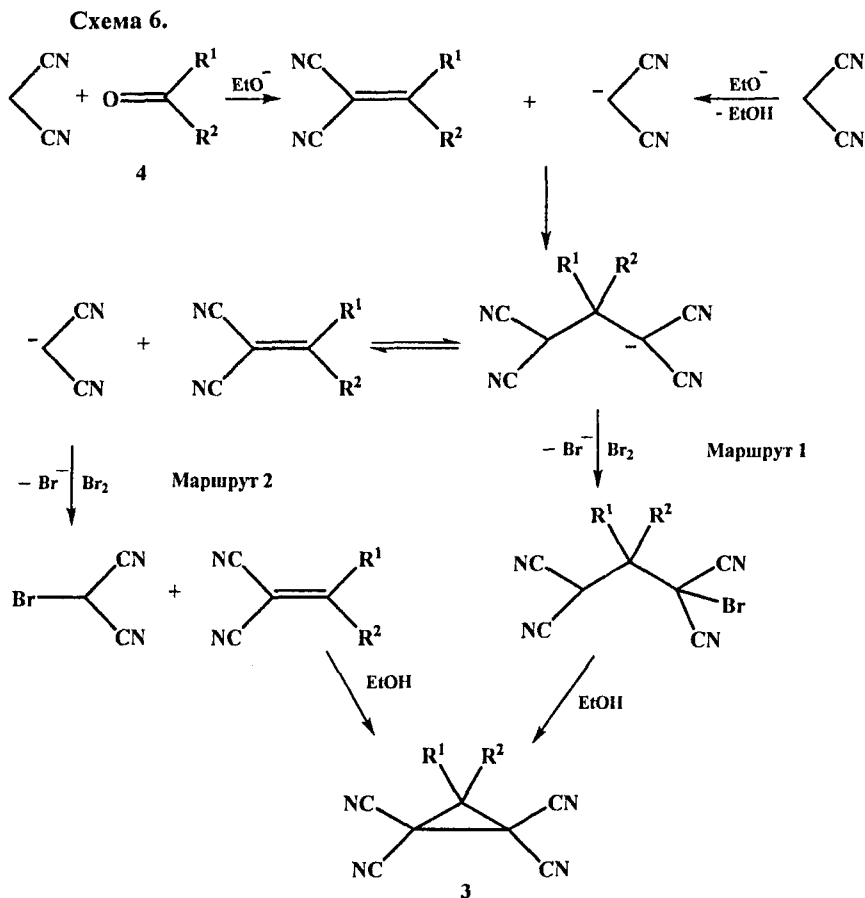
Трансформация пиперидинов 9а-с и малонитрила 2 с образованием спиро соединений 11 и 12^а.

R	Выход 11 ^б , %	Выход 12 ^б , %
CH ₃	51	75
CH ₂ Ph	81	81
COCH ₃	74	80

^а 10 ммоль пиперидинона, 20 ммоль малонитрила, 20 мл EtOH, 12 ммоль EtONa, 10 ммоль Br₂, время реакции 3 часа.

^б выход на выделенный продукт.

Для каскадной трансформации карбонильных соединений и малонитрила в замещенные тетрацианоциклопропаны под действием брома в присутствии основания предложен следующий механизм реакции.



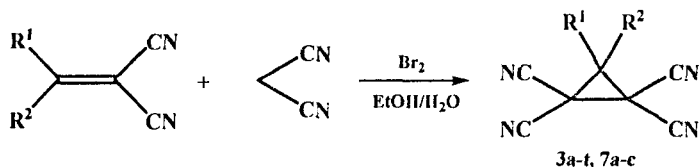
3. Каскадный синтез 3-замещенных 1,1,2,2-тетрацианоциклопропанов из замещенных бензилиденмалонитрилов и малонитрила под действием исключительно брома.

В разработанном нами методе синтеза циклопропанов из бензилиденмалонитрилов и малонитрила в качестве основания используется этилат натрия. Известно, что в щелочных средах малонитрил и бензилиденмалонитрилы склоны к реакциям олигомеризации и полимеризации, что приводит к снижению выхода тетрацианоциклопропана. В связи с этим актуальной задачей стала разработка методики получения тетрацианоциклопропана без использования основания.

При исследовании взаимодействия бензилиденмалонитрила с малонитрилом под действием брома в различных условиях мы установили, что при проведении реакции в этаноле циклопропан образуется с низким выходом 15%. Стоит отметить, что при этом наблюдается практически полная конверсия малонитрила, а в реакционной массе присутствует смесь различных олигомерных соединений. Мы считаем, что полученный результат является следствием чрезмерной реакционной способности элементарного брома. Для снижения его активности и повышенной селективности участия в процессе для обеспечения протекания каскадного синтеза тетрацианоциклопропана мы использовали 0,2 М водный раствор Br₂. Уже первые эксперименты показали правильность идеи использования раствора брома, при комнатной температуре выход тетрацианоциклопропана увеличился с 15% до 79%. Изучение зависимости выхода продукта от температуры и времени реакции показало, что наибольший выход достигается при проведении синтеза в течение часа при 40°C.

В оптимальных условиях осуществили синтез 3-замещенных 1,1,2,2-тетрацианоциклопропанов из малонитрила и соответствующих бензилиден- и алкилиденмалонитрилов.

Схема 7.



- 3a R¹ = H, R² = Ph; 3b R¹ = H, R² = 4-MeC₆H₄; 3c R¹ = H, R² = 2-MeOC₆H₄;
 3d R¹ = H, R² = 3-MeOC₆H₄; 3e R¹ = H, R² = 4-MeOC₆H₄; 3f R¹ = H, R² = 4-FC₆H₄;
 3h R¹ = H, R² = 3-ClC₆H₄; 3i R¹ = H, R² = 4-ClC₆H₄; 3k R¹ = H, R² = 3-BrC₆H₄;
 3l R¹ = H, R² = 4-NO₂C₆H₄; 3m R¹ = H, R² = *n*-Pr; 3r R¹ = Me, R² = Me;
 3s R¹ = Me, R² = Et; 3t R¹ = Et, R² = Et; 7a R¹ + R² = (CH₂)₄;
 7b R¹ + R² = (CH₂)₅; 7c R¹ + R² = (CH₂)₆.

Таблица 5.

Каскадная трансформация активированных олефинов и малонитрила в замещенные 1,1,2,2-тетрацианоциклопропаны **3** и **7** под действием исключительно брома^a.

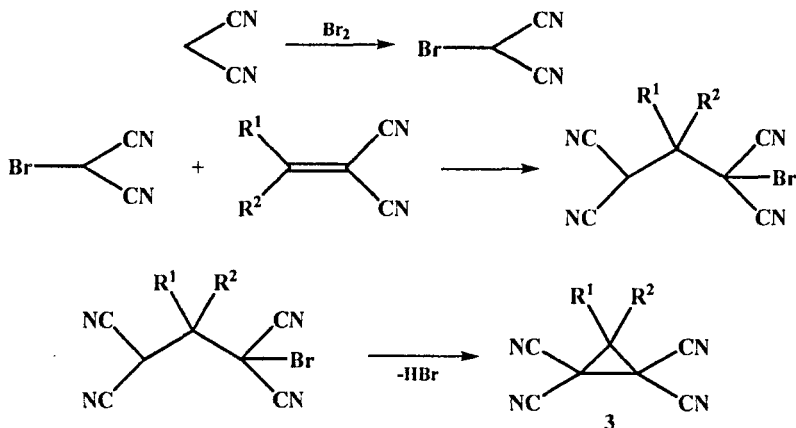
R ¹	R ²	Циклопропан	Выход ^б , %
H	Ph	3a	96
H	4-MeC ₆ H ₄	3b	95
H	2-MeOC ₆ H ₄	3c	98
H	3-MeOC ₆ H ₄	3d	96
H	4-MeOC ₆ H ₄	3e	95
H	4-FC ₆ H ₄	3f	94
H	3-ClC ₆ H ₄	3h	90
H	4-ClC ₆ H ₄	3i	96
H	3-BrC ₆ H ₄	3k	91
H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	3l	94
H	<i>n</i> -Pr	3m	93
Me	Me	3r	63
Me	Et	3s	60
Et	Et	3t	55
	-(CH ₂) ₄ -	7a	93
	-(CH ₂) ₅ -	7b	95
	-(CH ₂) ₆ -	7c	91

^a 10 ммоль олефина, 10 ммоль малонитрила, 20 мл EtOH, 50 мл водного 0,2 М Br₂ (10 ммоль), T = 40°C, время реакции 1 час.

^б выход на выделенный циклопропан.

Предложен следующий механизм взаимодействия малонитрила с активированными олефинами под действием брома.

Схема 8.



4. Каскадный синтез 3-замещенных 1,1,2,2-тетрацианоциклопропанов из карбонильных соединений и малононитрила под действием брома в присутствии каталитических количеств ацетата натрия.

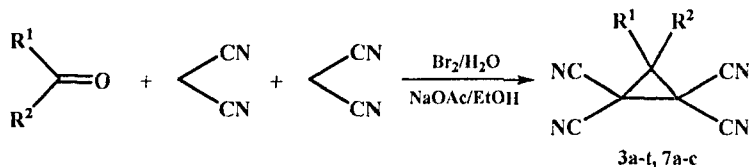
В разделе 3 диссертационной работы изложены результаты систематического исследования взаимодействия активированных олефинов и малононитрила с образованием замещенных тетрацианоциклопропанов под действием исключительно брома. Полученный результат открыл реальную перспективу реализации еще более сложного каскадного процесса, а именно – проведение непосредственной трансформации карбонильных соединений и малононитрила в соответствующие 3-замещенные 1,1,2,2-тетрацианоциклопропаны под действием брома.

Для решения поставленной задачи необходимо было разработать методику, при реализации которой в ходе реакции первоначально протекает конденсация Кневенегеля между малононитрилом и карбонильным соединением и последующие превращение образующегося олефина и малононитрила в циклопропан.

Разработанная нами ранее методика была модифицирована, в реакцию дополнительно вводился катализатор реакции Кневенегеля. Для этой цели выбрали мягкий основной катализатор – NaOAc (использование более основных катализаторов менее эффективно в связи с олигомеризацией в щелочной среде малононитрила).

В найденных условиях осуществили взаимодействие карбонильных соединений и малононитрила.

Схема 9.



- 3a** $R^1 = H, R^2 = Ph$; **3b** $R^1 = H, R^2 = 4-MeC_6H_4$; **3c** $R^1 = H, R^2 = 2-MeOC_6H_4$;
3d $R^1 = H, R^2 = 3-MeOC_6H_4$; **3e** $R^1 = H, R^2 = 4-MeOC_6H_4$; **3f** $R^1 = H, R^2 = 4-FC_6H_4$;
3h $R^1 = H, R^2 = 3-ClC_6H_4$; **3i** $R^1 = H, R^2 = 4-ClC_6H_4$; **3k** $R^1 = H, R^2 = 3-BrC_6H_4$;
3l $R^1 = H, R^2 = 4-NO_2C_6H_4$; **3m** $R^1 = H, R^2 = n-Pr$; **3r** $R^1 = Me, R^2 = Me$;
3s $R^1 = Me, R^2 = Et$; **3t** $R^1 = Et, R^2 = Et$; **7a** $R^1 + R^2 = (CH_2)_4$;
7b $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$; **7c** $R^1 + R^2 = (CH_2)_6$.

Таблица 6.

Каскадная трансформация карбонильных соединений и малононитрила в замещенные 1,1,2,2-тетрацианоциклопропаны **3** и **7** под действием брома в присутствии каталитических количеств NaOAc^a.

R ¹	R ²	Циклопропан	Выход ^b , %
H	Ph	3a	95
H	4-MeC ₆ H ₄	3b	91
H	2-MeOC ₆ H ₄	3c	92
H	3-MeOC ₆ H ₄	3d	91
H	4-MeOC ₆ H ₄	3e	93
H	4-FC ₆ H ₄	3f	90
H	3-ClC ₆ H ₄	3h	87
H	4-ClC ₆ H ₄	3i	85
H	3-BrC ₆ H ₄	3k	92
H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	3l	88
H	<i>n</i> -Pr	3m	86
Me	Me	3r	55
Me	Et	3s	52
Et	Et	3t	48
	-(CH ₂) ₄ -	7a	69
	-(CH ₂) ₅ -	7b	79
	-(CH ₂) ₆ -	7c	67

^a 10 ммоль карбонильного соединения, 20 ммоль малононитрила, 3 ммоль NaOAc, 20 мл EtOH, 50 мл водного 0,2 М Br₂ (10 ммоль), T = 40°C, время реакции 1 час.

^b выход на выделенный циклопропан.

Таким образом, осуществлен протекающий по принципу “домино” каскадный процесс, позволяющий получать в одну стадию 3-замещенные 1,1,2,2-тетрацианоциклопропаны непосредственно из карбонильных соединений и малононитрила. Этот процесс методами классической органической химии осуществляется как четырехстадийный процесс: 1) конденсация карбонильного соединения и малононитрила, 2) галогенирование малононитрила, 3) присоединение по Михаэлю галогеномалононитрила к двойной связи олефина, 4) циклизация 3-замещенного 1-бром-1,1,2,2-тетрацианопропана в циклопропан.

5. Каскадный синтез замещенных 2-арил-4,6,8-триоксо-5,7-диазаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбонитрилов из замещенных бензилиденмалононитрилов и барбитуровых кислот.

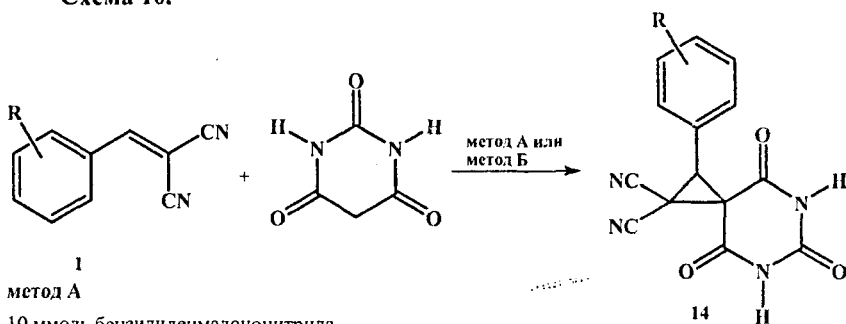
Производные барбитуровых кислот действуют как депрессанты центральной нервной системы, в силу чего имеют широкий спектр воздействия, от легкой седации до анестезии. Также они эффективны в роли транквилизаторов, аналептиков и как противосудорожные препараты. Производные барбитуровых кислот обладают фармакологическим

потенциалом как иммуномодулирующие препараты, а также средства в борьбе со СПИДом и противоопухолевых средств. 5,7-Диазаспиро[2.5]октановые системы представляют интерес с фармакологической точки зрения, поскольку включают в себя спиросочлененные циклопропановое и гексагидропиримидин-2,4,6-трионовое кольца, которые в сочетании могут быть перспективными в отношении биологической активности.

На первых этапах исследования нами изучено взаимодействие малонитрила с бензилиден- и алкилиденмалонитрилами и малонитрила с карбонильными соединениями в различных условиях. В результате исследований разработаны две методики каскадного одностадийного (“one-pot”) синтеза 3-замещенных и 3,3-дизамещенных 1,1,2,2-тетрацианоциклопропанов.

Следующим объектом исследования стало взаимодействие замещенных бензилиденмалонитрилов с барбитуровой кислотой в условиях разработанных нами методик (схема 10, таблица 7).

Схема 10.



метод А

10 ммоль бензилиденмалонитрила,
10 ммоль барбитуровой кислоты,
20 мл EtOH, 12 ммоль EtONa, 10 ммоль Br₂,
время реакции 3 часа.

метод Б

10 ммоль бензилиденмалонитрила,
10 ммоль барбитуровой кислоты,
20 мл EtOH, 50 мл водного 0,2 М Br₂ (10 ммоль),
T = 40°C, время реакции 1 час.

Метод Б в данной реакции является более эффективным, чем метод А. Получены циклопропаны с высокими выходами – 84-91%. По методу А циклопропаны выделены с умеренными выходами – 55-60%.

Далее в рамках данного исследования осуществлено взаимодействие бензилиденмалонитрилов с замещенными барбитуровыми кислотами. В данном случае более предпочтительным является использование метода А.

Таблица 7.

Получение 2-арил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2,5]октан-1,1-дикарбонитрилов **14**.

R	Циклопропан	Выход ^a , %	
		Метод А	Метод Б
H	14a	55	86
4-Me	14b	60	90
2-MeO	14c	57	90

^a выход на выделенный циклопропан.

Схема 11.

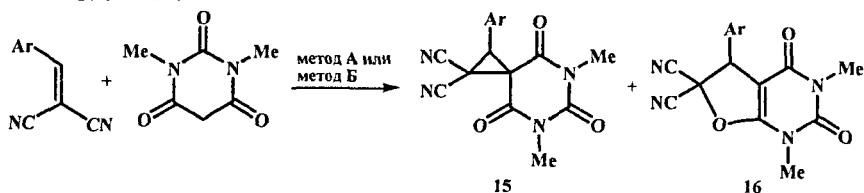


Таблица 8.

Взаимодействие бензилиденмалонитрилов с диметилбарбитуровой кислотой.

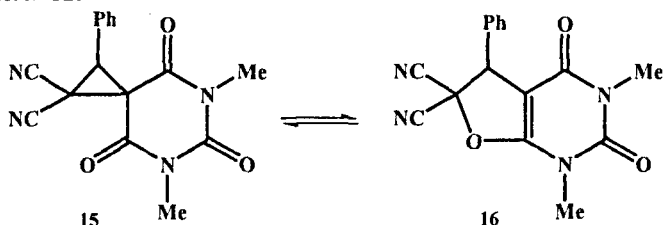
Ar	Выход ^a , %	
	Метод А	Метод Б
Ph	15 , 95	15 , 60
4-MeC ₆ H ₄	15 , 93	15 , 80; 16 , 12
4-MeOC ₆ H ₄	15 , 52	15 , 30; 16 , 25

^a выход на выделенный циклопропан.

Как следует из таблицы 8, в реакции с замещенной барбитуровой кислотой метод А позволяет получать соответствующие циклопропаны с большим выходом, чем метод Б.

В литературе известно равновесие между карбонилциклопропильным (15) и дигидрофурановым (16) фрагментами, которое при повышенной температуре смещается вправо, чем и объясняется наличие в продуктах реакции дигидрофурана 16.

Схема 12.



В условиях оптимальных для получения циклопропана мы осуществили взаимодействие замещенных бензилиденмалонитрилов с диметил- и диэтилбарбитуровыми кислотами.

Схема 13.

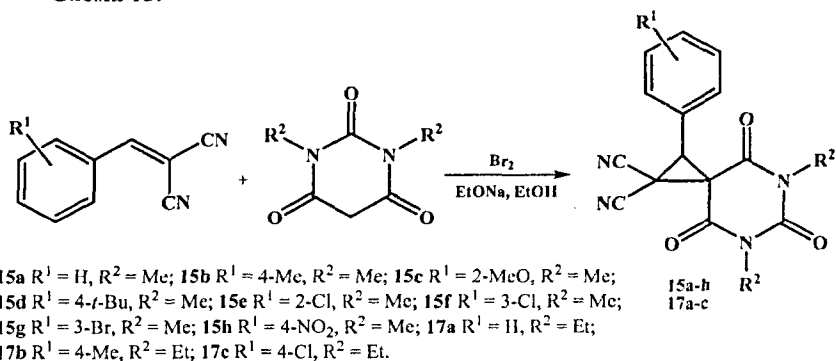


Таблица 9.

Каскадная трансформация бензилиденмалонитрилов и *N,N*-диалкилбарбитуровых кислот в 2-арил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбонитрилы **15**, **17**^a.

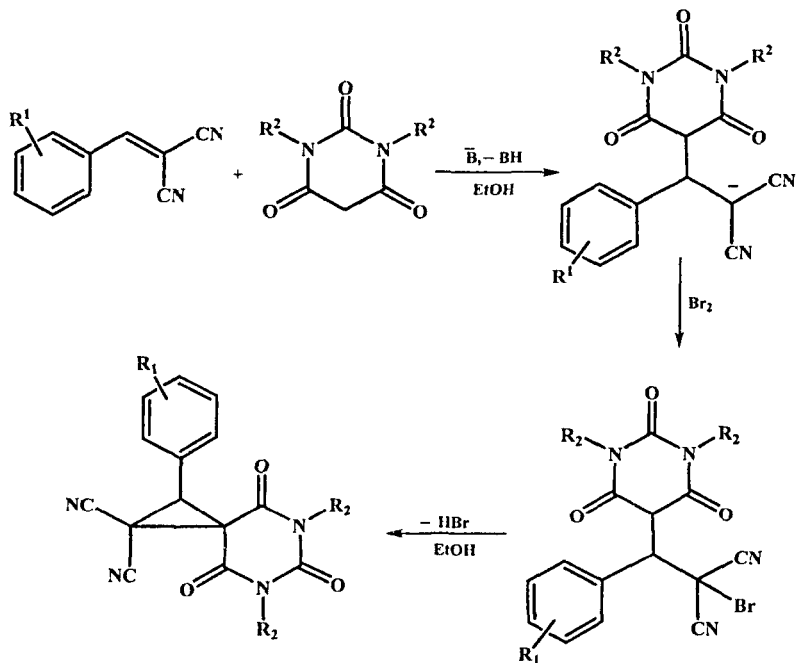
R ¹	R ²	Циклопропан	Выход ^b , %
H	Me	15a	95
4-Me	Me	15b	93
2-MeO	Me	15c	81
4- <i>t</i> -Bu	Me	15d	80
2-Cl	Me	15e	85
3-Cl	Me	15f	83
3-Br	Me	15g	87
4-NO ₂	Me	15h	95
H	Et	17a	75
4-Me	Et	17b	77
4-Cl	Et	17c	81

^a 10 ммоль бензилиденмалонитрила, 10 ммоль барбитуровой кислоты, 20 мл EtOH, 12 ммоль EtONa, 10 ммоль Br₂, время реакции 3 часа.

^b выход на выделенный продукт.

На основании полученных данных, а также с учетом данных приведенных для механизма трансформации бензилиденмалонитрилов и малонитрила в 3-замещенные 1,1,2-тетрацианоциклопропаны (раздел 1.), предложен механизм взаимодействия барбитуровых кислот и бензилиденмалонитрилов с образованием 2-арил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбонитрилов.

Схема 14.



Таким образом, осуществлена неизвестная ранее каскадная трансформация по принципу “домино” бензилиденмалононитрилов и барбитуровых кислот в неизвестные ранее замещенные 2-арил-4,6,8-триоксо-5,7-диаза-спиро[2,5]октан-1,1-дикарбонитрилы.

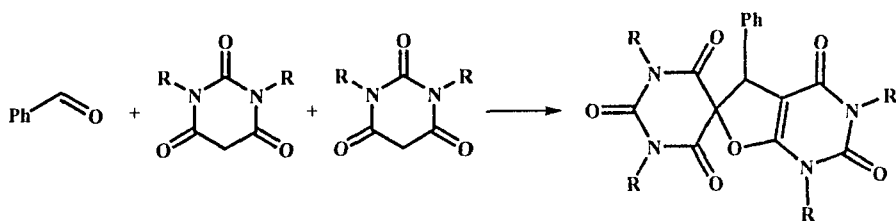
Полученные 5,7-диазаспиро[2,5]октановые системы представляют интерес с точки зрения биологической и фармакологической активности, поскольку содержат циклопропановый и гексагидропиримидин-2,4,6-трионовый фрагменты, обладающих широким спектром биологической активности.

6. Каскадный синтез замещенных 1,5-дигидро-2*H*,2'*H*-спиро[фуро[2,3-*d*]пиримидин]-2,2',4,4',6'(1'*H*,3*H*,3'*H*)-пентонов из *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот и ароматических альдегидов.

Следующим объектом нашего исследования в рамках новой стратегии каскадного синтеза функционально замещенных циклопропанов стала реакция барбитуровых кислот с ароматическими альдегидами.

При изучении данного взаимодействия нами обнаружен новый каскадный процесс.

Схема 15.

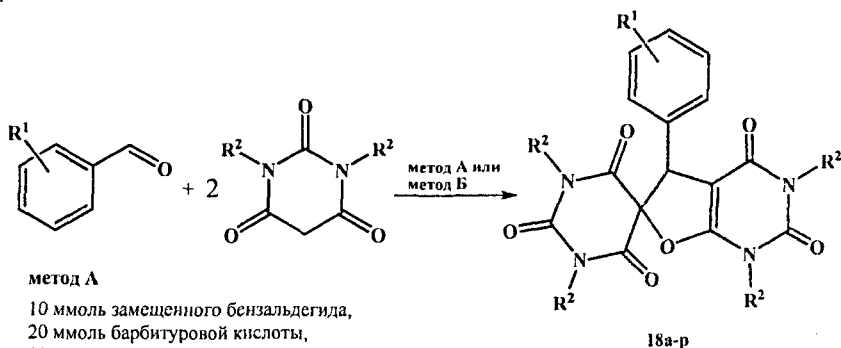


Следует отметить то, что в отличие от трансформаций, описанных в разделах 1 – 5, представленная реакция не идет по пути формирования циклопропанового кольца. Тот факт, что замыкание цикла происходит через кислород и приводит к образованию замещенного дигидрофурана, по-видимому, указывает на невыгодность циклопропановой структуры, связанную со стерическим взаимодействием карбонильных групп.

Для определения наиболее подходящих условий проведения реакции, взаимодействие барбитуровых кислот и альдегида осуществили в двух вариантах методик разработанных нами ранее (схема 16).

В случае использования барбитуровой кислоты наиболее подходящими условиями являются условия метода Б – действие брома в водно-спиртовой смеси без участия основания. Для *N,N'*-дизамещенной барбитуровой кислоты лучшие выходы 1,5-дигидро-2*H*,2'*H*-спиро[фуоро[2,3-*d*]пиримидин]-2,2',4,4',6'(1'*H*,3*H*,3'*H*)-пентонов получены при проведении каскадного процесса в условиях метода А.

Схема 16.



метод А

10 ммоль замещенного бензальдегида,
20 ммоль барбитуровой кислоты,
20 мл EtOH, 12 ммоль EtONa, 10 ммоль Br₂,
время реакции 3 часа.

метод Б

10 ммоль замещенного бензальдегида,
20 ммоль барбитуровой кислоты,
20 мл EtOH, 50 мл водного 0,2 М Br₂ (10 ммоль),
T = 40°C, время реакции 1 час.

Таблица 10.

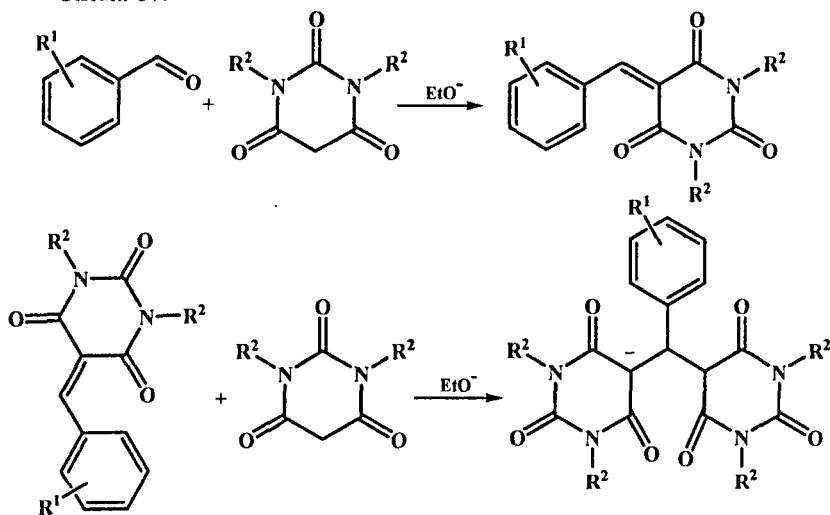
Каскадная трансформация ароматических альдегидов и *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот в 1,5-дигидро-2*H*,2'*H*-спиро[фуоро[2,3-*d*]пиримидин]-2,2',4,4',6(1'*H*,3*H*,3'*H*)-пентоны **18^a**.

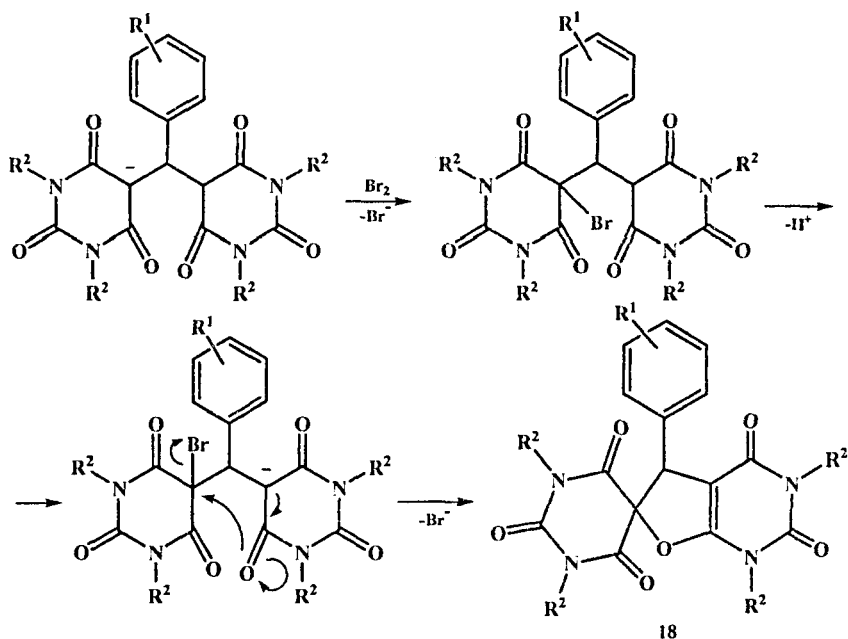
R ¹	R ²	Спиросоединение	Выход ^a , %	
			Метод А	Метод Б
H	H	18a	50	99
4-Me	H	18b	47	99
4-Cl	H	18c	-	97
H	Me	18d	88	83
4-Me	Me	18e	86	81
4- <i>t</i> -Bu	Me	18f	85	78
2-MeO	Me	18g	77	69
4-MeO	Me	18h	82	70
2-Cl	Me	18i	85	79
3-Cl	Me	18j	88	81
4-Cl	Me	18k	82	73
3-Br	Me	18l	86	80
4-NO ₂	Me	18m	79	75
H	Et	18n	75	68
4-Me	Et	18o	82	74
4-NO ₂	Et	18p	85	79

^a выход на выделенный циклопропан.

Для взаимодействия альдегидов с барбитуровой кислотой предложен следующий механизм реакции:

Схема 17.





Реакция этого типа, осуществленная с использованием в качестве исходных соединений альдегидов и барбитуровых кислот, была ранее неизвестна в органической химии и позволила разработать общий метод синтеза неизвестных ранее замещенных 1,5-дигидро-2*H*,2'*H*-спиро[фуро[2,3-*d*]пиримидин-6,5'-пиримидин]-2,2',4,4',6'(1*H*,3*H*,3'*H*)-пентонов с высокими выходами.

Спириоциклические барбитураты – известный класс лекарственных средств, эффективно воздействующих на центральную нервную систему и обладающих широким спектром действия от седативного эффекта до полной анестезии. В настоящее время интерес к соединениям этого класса определяется их недавно выявленной активностью в качестве аналептических и иммуномодулирующих агентов, а также как противораковых средств.

7. Каскадный мультикомпонентный синтез замещенных 2-арил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбонитрилов из ароматических альдегидов, малононитрила и *N,N'*-диметиллбарбитуровой кислоты.

Мультикомпонентные реакции представляют собой важный подкласс каскадных реакций, а именно – одностадийные процессы, где три или большее количество компонентов реагируют с образованием единственного соединения, которое включает в себя все атомы углерода исходных молекул.

В данном разделе мы представляем новый каскадный мультикомпонентный синтез функционально замещенных циклопропанов. Ароматические альдегиды, малонитрил и *N,N*-диметилбарбитуровая кислота под действием брома в присутствии основания циклизируются в 2-арил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2,5]октан-1,1-дикарбонилтрилы.

Схема 18.

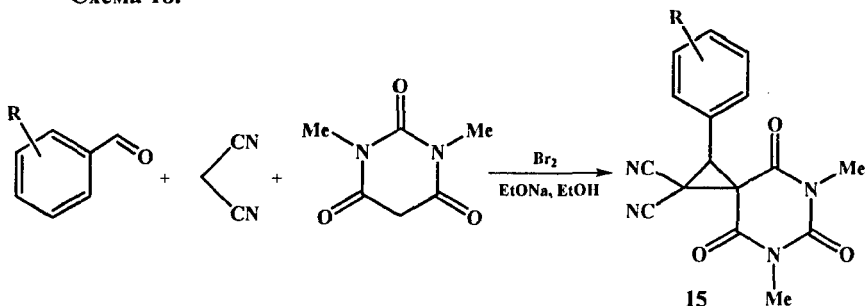


Таблица 20.

Каскадная трансформация ароматических альдегидов, малонитрила и *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты в замещенные циклопропаны 15^a.

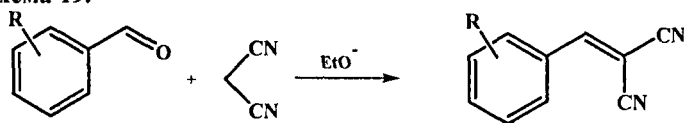
R	Выход ^b , %
H	15a, 68
4-CH ₃	15b, 67
2-OCH ₃	15c, 58
2-Cl	15e, 62
3-Br	15g, 51
4-NO ₂	15h, 55
4- <i>t</i> -Bu	15i, 55
3,4-диOCH ₃	15j, 50

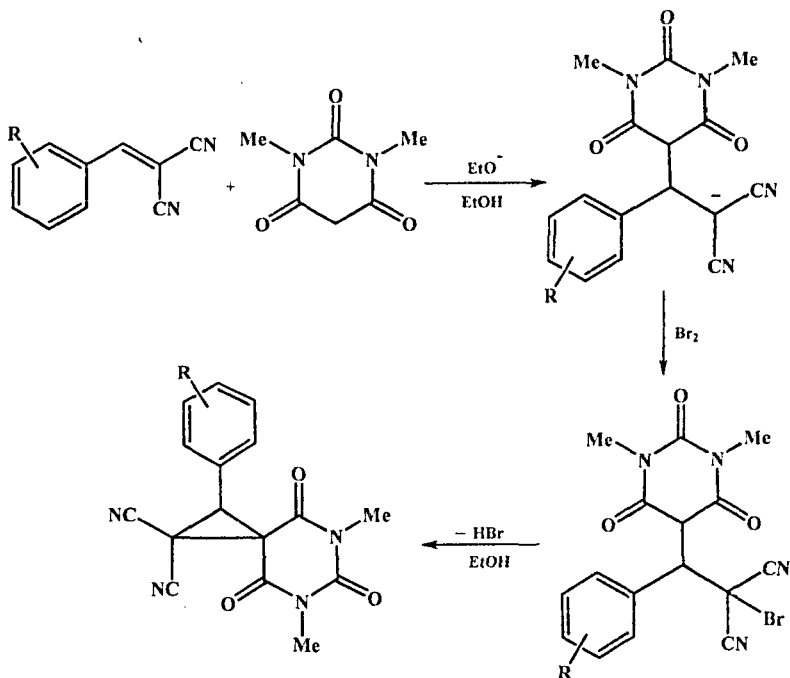
^a 10 ммоль альдегида, 10 ммоль малонитрила, 10 ммоль барбитуровой кислоты, 20 мл EtOH, 12 ммоль EtONa, 10 ммоль Br₂, время реакции 3 часа.

^b выход на выделенный циклопропан.

На основании данных для взаимодействия ароматических альдегидов и малонитрила, а также взаимодействия бензилиденмалонитрилов и барбитуровых кислот предложен следующий механизм взаимодействия ароматических альдегидов, малонитрила и *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты.

Схема 19.





Таким образом, предложен новый мультикомпонентный каскадный подход к синтезу циклопропановых систем. Осуществлена химическая каскадная мультикомпонентная одностадийная «сборка» циклопропанового кольца из трёх различных молекул – альдегидов, малононитрила и N,N -диметилбарбитуровой кислоты.

Ранее получение замещенных 2-арил-4,6,8-триоксо-5,7-диазаспиро[2,5]октан-1,1-дикарбонитрилов могло быть осуществлено только как трёхстадийный синтез: 1) присоединение по реакции Кневенагеля малононитрила к ароматическому альдегиду, 2) присоединение по Михаэлю к бензилиденмалононитрилу барбитуровой кислоты, 3) галогенирование с последующей циклизацией 2-арил-1-бром-2-(1,3-диалкил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)этан-1,1-дикарбонитрила.

Разработанный метод позволяет проводить все эти реакции как «one-pot» процесс в одном реакторе без промежуточного выделения продуктов. Метод прост в исполнении, не требует сложного специального оборудования, одновременно являясь весьма экономичным за счет использования простых и доступных реагентов.

Выводы.

1. Проведено систематическое исследование взаимодействия СН-кислот и активированных олефинов, а также СН-кислот и карбонильных соединений в присутствии соединений содержащих активный галоген и в присутствии или в отсутствие основания. Создана принципиально новая группа селективных методов каскадного построения функционально замещенных циклопропанов, а также би- и трициклических спирогетероциклических систем по принципу «домино» непосредственно из активированных олефинов и СН-кислот или из карбонильных соединений и СН-кислот под действием соединений, содержащих активный галоген.
2. Предложена и разработана общая методология проведения каскадных реакций активированных олефинов и СН-кислот под действием брома в присутствии основания. На основе этого подхода осуществлены следующие процессы, протекающие по принципу «домино»:
 - а) трансформация малонитрила и алкилиденмалонитрилов в 3-замещенные и 3,3-дизамещенные 1,1,2,2-тетрацианоциклопропаны;
 - б) трансформация барбитуровых кислот и бензилиденмалонитрилов в неизвестные ранее замещенные 2-арил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбонитрилы.
3. Осуществлена каскадная трансформация карбонильных соединений и СН-кислот под действием брома в присутствии основания. Реализованы следующие реакции, протекающие по принципу «домино»:
 - а) одностадийная «сборка» 3-замещенных и 3,3-дизамещенных 1,1,2,2-тетрацианоциклопропанов непосредственно из карбонильных соединений и малонитрила;
 - б) трансформация непосредственно альдегидов и барбитуровых кислот в неизвестные ранее замещенные 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*)-пентоны.
4. Создана общая методология проведения каскадных реакций активированных олефинов и СН-кислот протекающих по принципу «домино» под действием брома без участия основания. На основе этого подхода осуществлены следующие процессы:
 - а) трансформация алкилиденмалонитрилов и малонитрила в 3- и 3,3- дизамещенные 1,1,2,2-тетрацианоциклопропаны;
 - б) взаимодействие барбитуровой кислоты и бензилиденмалонитрилов с образованием неизвестных ранее замещенных 2-арил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбонитрилов.
5. Разработана новая методология проведения каскадных реакций карбонильных соединений и СН-кислот под действием брома в присутствии каталитических количеств ацетата натрия. На основе этого подхода осуществлены следующие процессы, протекающие по принципу «домино»:
 - а) одностадийная трансформация непосредственно карбонильных соединений и малонитрила в 3- и 3,3-дизамещенные 1,1,2,2-тетрацианоциклопропаны;

б) одностадийная «сборка» из ароматических альдегидов и барбитуровых кислот неизвестных ранее замещенных 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*)-пентонов.

6. Предложен новый каскадный мультикомпонентный подход к синтезу циклопропановых систем. Осуществлена химическая каскадная мультикомпонентная «сборка» циклопропанового кольца из трёх различных молекул. При взаимодействии ароматических альдегидов, малононитрила и *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты под действием брома в присутствии основания получены замещенные 2-арил-4,6,8-триоксо-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1,1-дикарбонитрилы.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Michail N. Elinson, Sergey K. Feducovich, Nikita O. Stepanov, Anatolii N. Vereshchagin, Gennady I. Nikishin. "A new strategy of the chemical route to the cyclopropane structure: direct transformation of benzylidenemalononitriles and malononitrile into 1,1,2,2-tetracyanocyclopropanes." // *Tetrahedron*; 2008; Vol. 64; 4; P. 708-713.
2. Michail N. Elinson, Anatolii N. Vereshchagin, Nikita O. Stepanov, Alexey I. Ilvovskiy, Alexander Ya. Vorontsov, Gennady I. Nikishin. "A new type of cascade reaction: direct conversion of carbonyl compounds and malononitrile into substituted tetracyanocyclopropanes." // *Tetrahedron*; 2009; Vol. 65; 31; P. 6057-6062.
3. Anatolii N. Vereshchagin, Michail N. Elinson, Nikita O. Stepanov, Gennady I. Nikishin. "One-pot cascade assembling of 3-substituted tetracyanocyclopropanes from alkylidenemalononitriles and malononitrile by the only bromine direct action." // *Mendeleev Communications*; 2009; Vol. 19; 6; P. 324-325.
4. Michail N. Elinson, Anatolii N. Vereshchagin, Nikita O. Stepanov, Tatiana A. Zaimovskaya, Valentina M. Merkulova, Gennady I. Nikishin. "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 Letters*; 2010; Vol. 51; 2; P. 428-431.
5. Michail N. Elinson, Anatolii N. Vereshchagin, Nikita O. Stepanov, Pavel A. Belyakov, Gennady I. Nikishin. "Cascade assembly of *N,N'*-dialkylbarbituric acids and aldehydes: a simple and efficient one-pot approach to the substituted 1,5-dihydro-2*H*,2'*H*-spiro-(furo[2,3-*d*]pyrimidine-6,5'-pyrimidine)-2,2',4,4',6'(1'*H*,3*H*,3'*H*)-pentone framework." // *Tetrahedron Letters*; 2010; Vol. 51; 2; P. 6598-6601.
6. A.N. Vereshchagin, M.N. Elinson, N.O. Stepanov, G.I. Nikishin. "A new strategy of the chemical route to the cyclopropane structure: Direct transformation of benzylidenemalononitriles and malononitrile into 1,1,2,2-tetracyanocyclopropanes." // Ninth Tetrahedron Symposium. Berkeley, CA, USA. July 22 – 25, 2008, Abstr. 279.
7. A. N. Vereshchagin, M .N. Elinson, N. O. Stepanov, G. I. Nikishin. "Direct coupling of activated olefins with malononitrile as a new synthetic route to the

- tetracyanocyclopanes.” // International Conference on Organic Chemistry “Chemistry of Compounds with Multiple Carbon-Carbon Bonds”, devoted to the 140th anniversary of Russian Chemical Society, June 16 – 19, 2008, Saint-Petersburg, Russia. Тезисы международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями» (посвящается 140-летию Российского химического общества имени Д. И. Менделеева), Санкт-Петербург, Россия, 16 – 19 июня, 2008, с. 189.
8. Н. О. Степанов, М. Н. Элинсон, А. Н. Верещагин, Г. И. Никишин. “Новая стратегия каскадного химического синтеза функционально замещенных циклопропанов.” // Тезисы III Молодёжной конференции ИОХ РАН, Москва, 23 – 24 апреля 2009, с. 7-9.
 9. A. N. Vereshchagin, M. N. Elinson, N. O. Stepanov, G. I. Nikishin. “The new type of the cascade reaction: direct transformation of carbonyl compounds and malononitrile into substituted tetracyanocyclopropane.” // Tenth Tetrahedron Symposium. Paris, France, June 23 – 26, 2009, Abstr. 485.
 10. А. Н. Верещагин, Н. О. Степанов, М. Н. Элинсон, Г. И. Никишин. “Новый тип каскадной реакции: замещенные тетрацианоциклопропаны непосредственно из карбонильных соединений и малононитрила.” // Тезисы всероссийской конференции по органической химии, Москва, 25-30 октября, 2009, с. 130.
 11. Н. О. Степанов, А. Н. Верещагин, М. Н. Элинсон, Г. И. Никишин. “Каскадная сборка спироциклопропановой структуры из бензилиденмалононитрила и замещенных барбитуровых кислот” // Тезисы всероссийской конференции по органической химии, Москва, 25-30 октября, 2009, с. 395.
 12. Н. О. Степанов, А. Н. Верещагин, М. Н. Элинсон, Г. И. Никишин. “Каскадная сборка циклопропановой структуры: трансформация бензилиденмалононитрилов и диалкилбарбитуровых кислот в замещенные 2-арил-4,6,8-триоксо-5,7-диазоспиро[2,5]октан-1,1-дикарбонитрилы.” // Тезисы всероссийской молодёжной конференции школы “Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии 21 века”, Санкт-Петербург, 23 – 26 марта, 2010, с. 140.
 13. A. N. Vereshchagin, M. N. Elinson, N. O. Stepanov, G. I. Nikishin. “Efficient One-pot Approach to the Substituted Spiropyrimidines from *N,N*-dialkylbarbituric Acids and Aldehydes by the only Bromine Direct Action.” // Eleventh Tetrahedron Symposium. Beijing, China, June 22 – 25, 2010, Abstr. 684.
 14. Н. О. Степанов, А. Н. Верещагин, М. Н. Элинсон, Г. И. Никишин. “Каскадная «сборка» ароматических альдегидов и барбитуровых кислот в замещенные спиропириимидины.” // Тезисы IV молодёжной конференции ИОХ РАН, Москва, 11 – 12 ноября, 2010, с. 172-173.