

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

На правах рукописи



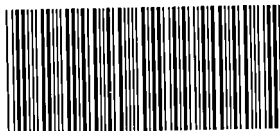
НАСЫБУЛЛИН РУСЛАН ФЕДОРОВИЧ

**ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИ ИНИЦИИРУЕМЫЕ КАСКАДНЫЕ И
МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ АЛЬДЕГИДОВ И С-Н КИСЛОТ**

02.00.03-Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



005548165

15 MAR 2014

Москва — 2014

Работа выполнена в Лаборатории исследования гомолитических реакций № 13 и в Лаборатории аналогов карбенов и родственных интермедиатов № 1 Отдела химии нестабильных молекул и малых циклов Института органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Элинсон Михаил Николаевич
(ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН)

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
кафедры органической химии
Вацадзе Сергей Зурабович
(Химический ф-т МГУ им. М.В. Ломоносова)

доктор химических наук, профессор,
декан Высшего химического колледжа РАН
Травень Валерий Федорович
(РХТУ им. Д.И. Менделеева)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт
элементоорганических соединений имени
А. Н. Несмеянова Российской академии наук

Защита диссертации состоится “10” июня 2014 г. в “12:30” часов на заседании диссертационного совета Д 002.222.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на сайте aid.ioc.ac.ru.

Автореферат разослан “28” апреля 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 002.222.01 при ИОХ РАН,

доктор химических наук



Родиновская

Л. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Электрохимический синтез органических соединений прочно занял свое место в ряду современных экологически безопасных, технологичных и ресурсосберегающих методов органического синтеза. Роль органического электросинтеза, принимая во внимание его преимущества перед химическими синтетами с точки зрения экологии, в будущем должна возрасти в еще большей степени.

Одним из наиболее интенсивно развивающихся современных направлений органического электросинтеза являются электрохимически инициированные каскадные и мультикомпонентные реакции. Это новое перспективное направление исследований, которое в последние годы привлекает все больший интерес как электрохимиков, так и химиков-органиков. Отличительная особенность электрохимически инициированных реакций заключается в том, что электрохимическая стадия генерирует частицы, которые катализируют последующую реакцию. При этом выход по току конечного соединения значительно превышает 100%, достигая сотен и тысяч процентов. Учитывая, что важнейшим параметром электрохимического процесса является количество электричества, потребляемого при образовании целевого соединения, данный вид превращений представляет наибольший интерес для практики, прежде всего, с точки зрения экономии энергозатрат.

Различные превращения С-Н кислот являются важным разделом в арсенале средств современной синтетической органической химии. Так, анионы С-Н кислот конденсируются с карбонильными соединениями с образованием активированных олефинов – прекурсоров природных и биологически активных соединений. Преимущества электрохимической генерации анионов СН-кислот связаны с отсутствием необходимости использования химических депротонирующих средств. Кроме того, пропускание каталитического количества электричества сводит к минимуму нежелательные процессы прямого восстановления/окисления на электродах.

Цель работы. Данная диссертационная работа посвящена детальному исследованию электрохимически инициированных каскадных и мультикомпонентных реакций альдегидов и С-Н кислот.

Научная новизна работы. Предложен и осуществлен процесс электрокаталитического проведения каскадных и мультикомпонентных реакций альдегидов и С-Н кислот в бездиафрагменном электролизере, в нейтральной среде и мягких условиях. Проведено систематическое исследование электрохимического инициирования каскадных и мультикомпонентных реакций альдегидов и С-Н кислот в

спиртах, с использованием бромида натрия в качестве электролита в бездиафрагменном электролизере в широком интервале температур.

Обнаружена и реализована быстрая (15 мин.) электрокаталитическая каскадная трансформация салициловых альдегидов и малонитрила в 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилы. Осуществлена электрокаталитическая каскадная трансформация салициловых альдегидов и эфиров циануксусной кислоты в 2-амино-4*H*-хромен-3-карбоксилаты с высокими выходами. Реализована быстрая и эффективная электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малонитрила и триэтилфосфита в (2-амино-4*H*-хромен-4-ил)фосфонаты в широком интервале температур.

С высокими выходами реализована электрокаталитическая каскадная трансформация бензальдегидов и 3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-она в замещенные 4,4'-(арилметилден)бис(1*H*-пиразол-5-олы).

Осуществлены следующие электрокаталитические мультикомпонентные трансформации бензальдегидов и С-Н кислот:

– электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация бензальдегидов, 3-метил-2-пиразолин-5-онов и С-Н кислот в 3-(5-гидрокси-3-метилпиразол-4-ил)-3-арилпропионитрилы с высокими выходами. Эта реакция осуществлена также в химическом варианте.

– электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация бензальдегидов, малонитрила и циклических 1,3-дикетон в 5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромены.

– быстрая (3 мин.) электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация ароматических альдегидов, малонитрила 4-гидрокси-6-метил-2-пирона в пирано[4,3-*b*]пираны.

– быстрая (3 мин.) электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация ароматических альдегидов, С-Н кислот и 1-метил-4-гидроксихинолин-2-она в пирано[2,3-*c*]хинолоны.

Практическая ценность работы. Практическая значимость проведенных исследований заключается в разработке принципиально нового электрокаталитического метода получения из простых соединений – альдегидов и С-Н кислот би- и трициклических гетероциклических систем, активно взаимодействующих с биологическими рецепторами, проявляющих фармакологические свойства и широко известных как “privileged medicinal scaffolds”.

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по каскадным и мультикомпонентным реакциям альдегидов и С-Н кислот. Соискатель самостоятельно выполнял описанные в диссертации химические и электрохимические эксперименты, выделял и очищал конечные соединения. Диссертант устанавливал строение полученных веществ с помощью физико-

химических и спектральных методов анализа, обрабатывал и интерпретировал полученные результаты. Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Апробация работы и публикации. Материалы диссертации докладывались на III и V Молодёжных конференциях ИОХ РАН (Москва, 2009 и 2012 гг), Международной конференции “Catalysis in Organic Synthesis”, (Moscow, 2012 г.), Международной конференции “Новые направления в химии гетероциклических соединений” (Пятигорск, 2013 г.), на VI и VII Всероссийских конференциях с международным участием “Менделеев-2012” и “Менделеев-2013” (Санкт-Петербург, 2012 и 2013 гг). По материалам диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе статей–10, тезисов–9.

Структура и объём диссертации. Диссертация включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы. Диссертация содержит 143 страницы, 24 таблицы, 59 схем; список литературы содержит 117 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Электрохимически инициированные каскадные и мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот.

1.1. Электрокаталитическая каскадная трансформация салициловых альдегидов и малононитрила в 2-амино-4H-хромен-3-карбонитрилы.

4H-хромоновый фрагмент широко представлен в природных алкалоидах, флавоноидах, токоферолах и антоцианах. В последние годы функционально замещенные 4H-хромены активно используются для синтеза перспективных в области биомедицинской химии соединений. Постоянно растущий интерес к 4H-хроменам, содержащим нитрильную группу, обусловлен их применением для лечения воспалительных заболеваний человека, ассоциированных с активностью белка TNF α , таких как ревматоидные и псориатические артриты, а также в терапии рака.

На первом этапе этого исследования была изучена электрокаталитическая каскадная трансформация салициловых альдегидов **1** и малононитрила в 2-амино-4H-хромен-3-карбонитрилы **2** в бездиафрагменном электролизере (Схема 1).

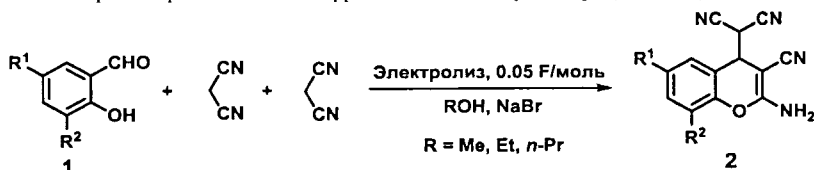


Схема 1

Было найдено, что проведение электролиза в бездиафрагменной ячейке в *n*-PrOH при плотности тока $j = 10 \text{ mA/cm}^2$ (сила тока $I = 50 \text{ mA}$, площадь электродов $S = 5 \text{ cm}^2$) и температуре $20 \text{ }^\circ\text{C}$ обеспечивает оптимальные условия получения (2-амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)малононитрила **2** ($R^1 = R^2 = \text{H}$) (выход по веществу 95%, выход по току 1900%).

В найденных оптимальных условиях электролиз салициловых альдегидов **1** и двух эквивалентов малононитрила в бездиафрагменной ячейке приводит к соответствующим (2-амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)малононитрилам **2** с выходом 85-95% по веществу и 1700-1900% по току за 15 мин. (Схема 1, Таблица 1).

Таблица 1. Электрокаталитическая каскадная трансформация салициловых альдегидов **1** и малононитрила в 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилы **2**^[a].

Альдегид	Количество электричества, F/моль	R ¹	R ²	Выход 2 , % ^[b]
1a	0.05	H	H	95 (1900)
1b	0.05	Br	H	85 (1700)
1c	0.05	NO ₂	H	93 (1860)
1d	0.05	H	OMe	95 (1900)
1e	0.05	Br	OMe	86 (1720)

[a] Салициловый альдегид **1** (10 ммоль), малононитрил (20 ммоль), NaBr (1 ммоль), *n*-PrOH (20 мл), Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), бездиафрагменная ячейка, плотность тока $j = 10 \text{ mA/cm}^2$, 0.05 F/моль электричества (15 мин.), $20 \text{ }^\circ\text{C}$.

[b] Выход выделенных 4*H*-хроменов **2**, в скобках указан выход по току.

Предложен следующий механизм для электрокаталитической каскадной трансформации салициловых альдегидов **1** и малононитрила (Схема 2):

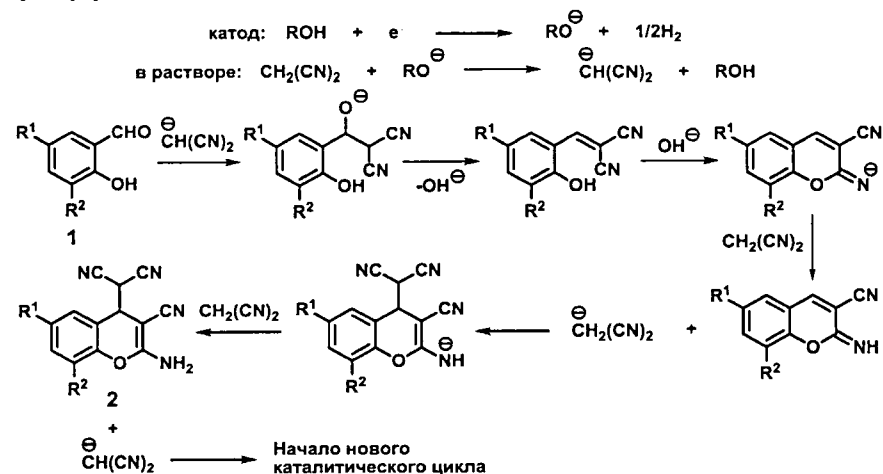


Схема 2

Электрокаталитический метод обладает преимуществами по сравнению с другими известными подходами к синтезу 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилов, поскольку он исключает использование значительных количеств основных катализаторов, а также значительно сокращает время проведения реакции. Для проведения процесса используются доступные реактивы и исходные соединения, простое оборудование и бездиафрагменная ячейка. Реакция проста в осуществлении, конечные соединения кристаллизуются непосредственно из реакционной смеси и не требуют дополнительной очистки.

Полученные 2-амино-4*H*-хромены являются аналогами соединений с уже известной биологической активностью. 2-Амино-4*H*-хромены, содержащие нитрильную группу, используются при лечении артритов различных типов и применяются в терапии многих видов рака.

1.2. Электрокаталитическая каскадная трансформация салициловых альдегидов и циануксусных эфиров в 2-амино-4*H*-хромен-3-карбоксилаты.

На следующем этапе исследований электрокаталитических трансформаций альдегидов и С-Н кислот была изучена электрокаталитическая трансформация салициловых альдегидов **1** и двух эквивалентов эфиров циануксусной кислоты **3** в 2-амино-4*H*-хромен-3-карбоксилаты **4** в бездиафрагменном электролизере (Схема 3).

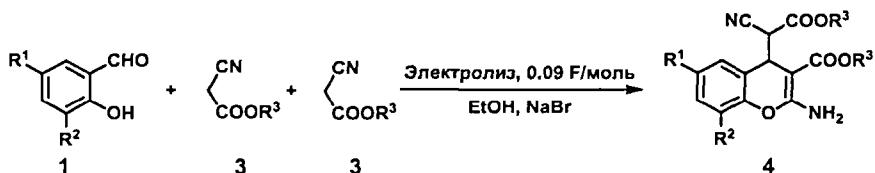


Схема 3

Найдены оптимальные условия проведения электрокаталитической каскадной трансформации в 2-амино-4*H*-хромен-3-карбоксилат **4** (R¹ = R² = H, R³ = Me) на примере взаимодействия салицилового альдегида **1** и двух эквивалентов метилового эфира циануксусной кислоты **3**. Установлено, что лучшие выходы конечного соединения достигаются при плотности тока $j = 10 \text{ mA/cm}^2$ (сила тока $I = 50 \text{ mA}$, площадь электродов $S = 5 \text{ cm}^2$) и пропускании 0.09 F/моль электричества в течение 30 мин. при температуре 20 °С. Так как, эфиры циануксусной кислоты являются более слабыми С-Н кислотами по сравнению с малонитрилом, для осуществления данной каскадной трансформации необходимо пропускание большего количества электричества – 0.09 F/моль.

В разработанных оптимальных условиях электролиз салициловых альдегидов **1** и двух эквивалентов эфиров циануксусных кислот **3** в бездиафрагменной ячейке

приводит к соответствующим 2-амино-4*H*-хромен-3-карбоксилатам **4** с выходом 83-95% по веществу и 920-1060% по току за 30 мин. (Схема 3, Таблица 2).

Таблица 2. Электрокаталитическая каскадная трансформация салициловых альдегидов **1** и цианкусуных эфиров **3** в 2-амино-4*H*-хромен-3-карбоксилаты **4**^[a].

Альдегид	R ¹	R ²	R ³	Выход 4 , % ^[b]
1a	H	H	Me	95 (1060)
1a	H	H	Et	91 (1010)
1b	Br	H	Me	93 (1030)
1b	Br	H	Et	88 (980)
1c	NO ₂	H	Me	85 (940)
1c	NO ₂	H	Et	87 (970)
1d	H	OMe	Me	84 (930)
1d	H	OMe	Et	89 (990)

[a] Салициловый альдегид **1** (10 ммоль), цианкусуный эфир **3** (20 ммоль), NaBr (1 ммоль), EtOH (20 мл), Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), бездиафрагменная ячейка, плотность тока $j = 10$ мА/см², 0,09 F/моль электричества (30 мин.), 20 °С.

[b] Выход выделенных 4*H*-хроменов **4**, в скобках указан выход по току.

Механизм данной электрокаталитической трансформации аналогичен рассмотренной ранее реакции с малонитрилом (Схема 4).

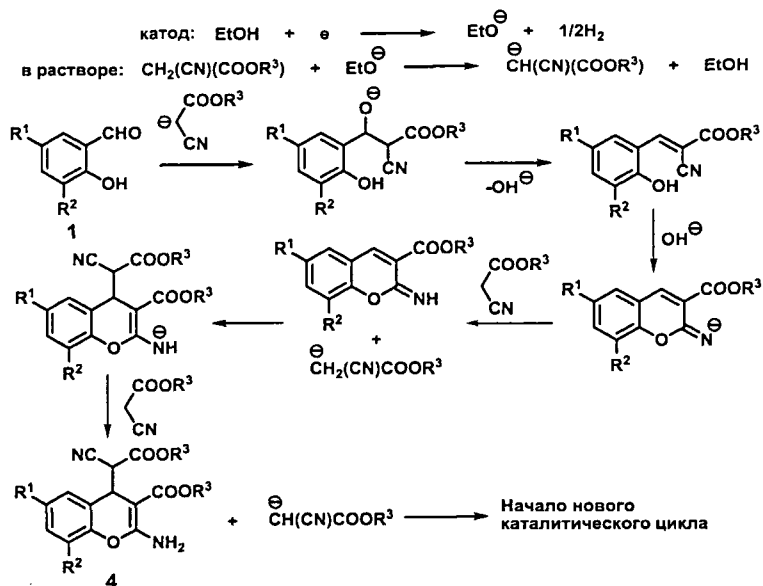


Схема 4

Разработанная электрокаталитическая система позволяет осуществить в мягких условиях прямую трансформацию салициловых альдегидов **1** и двух эквивалентов эфиров циануксусной кислоты **3** в 2-амино-4*H*-хромен-3-карбоксилаты **4** с высокими выходами. Малое время проведения реакции (30 мин.), простое оборудование, использование бездиафрагменного электролизера, недорогих исходных реагентов, простое выделение конечных соединений отличают предложенный электрокаталитический процесс, в результате чего он является эффективным и удобным методом получения функционально замещенных 4*H*-хроменов.

Полученные 2-амино-4*H*-хромен-3-карбоксилаты **4** и их аналоги относятся к новым классам соединений, вызывающих апоптоз в клетках лимфомы В и лейкемии HL-60.

1.3. Электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малонитрила и триэтилфосфита в (2-амино-4*H*-хромен-4-ил)фосфонаты.

В данном разделе приведены данные по исследованию электрокаталитической мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов **1**, малонитрила и триэтилфосфита в (2-амино-4*H*-хромен-4-ил)фосфонаты **5** (Схема 5).

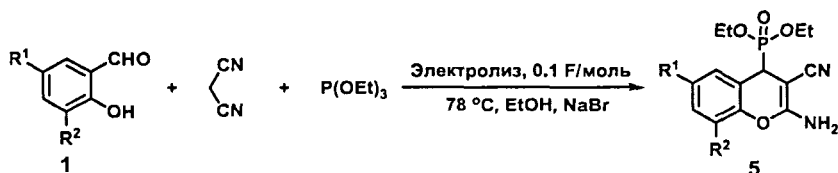


Схема 5

Найдены оптимальные условия проведения электрокаталитической мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов **1**, малонитрила и триэтилфосфита в (2-амино-4*H*-хромен-4-ил)фосфонат **5** (R¹ = R² = H). Установлено, что лучшие выходы конечного соединения достигаются при плотности тока $j = 20 \text{ mA/cm}^2$ (сила тока $I = 100 \text{ mA}$, площадь электродов $S = 5 \text{ cm}^2$) и пропускании 0.1 F/моль электричества в течение 8 мин. при температуре 78 °C.

В разработанных оптимальных условиях электролиз салициловых альдегидов **1**, малонитрила и триэтилфосфита в бездиафрагменной ячейке приводит к соответствующим (2-амино-4*H*-хромен-4-ил)фосфонатам **5** с выходом 88-93% по веществу и 880-930% по току за 8 мин (Схема 5, Таблица 3).

Таблица 3. Электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов **1**, малонитрила и триэтилфосфита в (2-амино-4*H*-хромен-4-ил)фосфонаты **5**^[a].

Альдегид	T, °C	R ¹	R ²	Выход 5 , % ^[b]
1a	20	H	H	81 (810)
1a	78	H	H	93 (930)
1b	78	Br	H	89 (890)
1d	78	H	OMe	91 (910)
1e	78	Me	H	90 (900)
1f	78	Cl	H	88 (880)
1g	78	H	OEt	88 (880)

[a] Салициловый альдегид **1** (5 ммоль), малонитрил (5 ммоль), триэтилфосфит (5 ммоль), NaBr (0.5 ммоль), EtOH (20 мл), Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), бездиафрагменная ячейка, плотность тока $j = 20$ mA/cm², 0.1 F/моль электричества (8 мин.).

[b] Выход выделенных фосфонатов **5**, в скобках указан выход по току.

Предложен следующий механизм для электрокаталитической мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов **1**, малонитрила и триэтилфосфита (Схема 6):

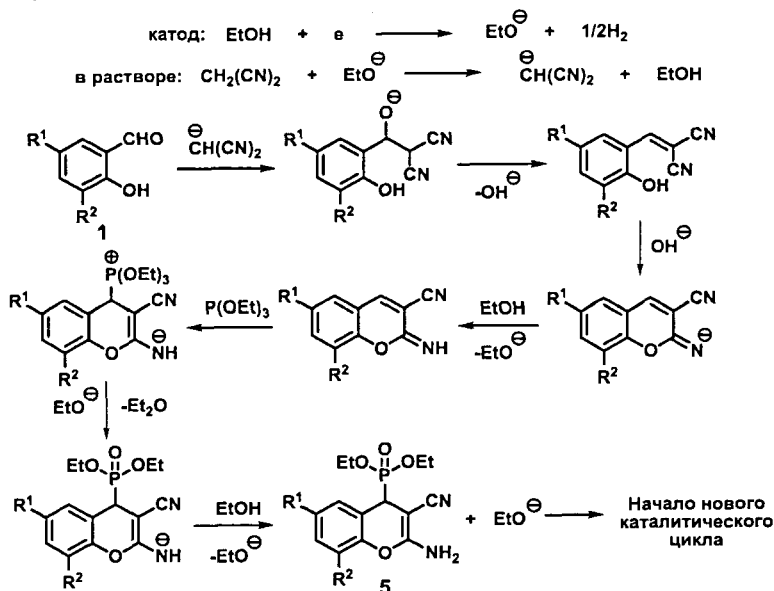


Схема 6

Фосфонаты являются важными субстратами в биохимических процессах и широко известны как биологически активные соединения, а также как антимаболиты, ингибиторы энзимов и миметики. Недавно у (2-амино-4*H*-хромен-4-ил)фосфонатов **5** была обнаружена антираковая активность против немелкоклеточного рака легкого (линия клеток A549) и против плоскоклеточного рака кожи (линия клеток KB).

2. Электрохимически инициированные каскадные и мультикомпонентные реакции бензальдегидов и С-Н кислот.

2.1. Электрокаталитическая каскадная трансформация бензальдегидов и 3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-она в замещенные 4,4'-(арилметилен)бис(1*H*-пиразол-5-олы).

В данном разделе диссертационной работы представлены данные по электрохимически инициированным каскадным и мультикомпонентным реакциям бензальдегидов и С-Н кислот.

На первом этапе исследований электрокаталитических трансформаций бензальдегидов и С-Н кислот нами была изучена электрокаталитическая каскадная трансформация бензальдегидов **6** и 3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-она в 4,4'-(арилметилен)бис(1*H*-пиразол-5-олы) **7** в бездиафрагменной ячейке (Схема 7).

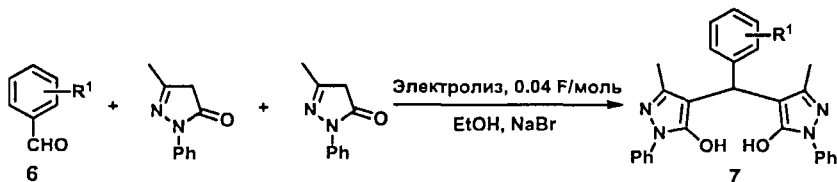


Схема 7

Установлено, что лучшие выходы 4,4'-(фенилметилен)бис(1*H*-пиразол-5-ола) **7** ($R^1 = H$) достигаются при плотности тока $j = 4 \text{ mA/cm}^2$ (сила тока $I = 20 \text{ mA}$, площадь электродов $S = 5 \text{ cm}^2$) и пропускании 0.04 F/моль электричества в течение 33 мин.

В разработанных оптимальных условиях электролиз бензальдегидов **6** и двух эквивалентов 3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-она в бездиафрагменной ячейке приводит к соответствующим 4,4'-(арилметилен)бис(1*H*-пиразол-5-олам) **7** с выходом 80-96% по веществу и 2000-2400% по току (Схема 7, Таблица 4).

Таблица 4. Электрокаталитическая каскадная трансформация бензальдегидов **6** и 3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-она в 4,4'-(арилметилен)бис(1*H*-пиразол-5-олы) **7**^[a].

Альдегид	T, °C	R ¹	Выход 7 , % ^[b]	Выход по току, %
6a	20	H	82	2050
6b	20	2-OH	86	2150
6c	20	4-OMe	92	2300
6d	20	4-Me	92	2300
6e	20	2-Cl	80	2000
6f	20	4-Cl	94	2350
6g	20	3-Br	96	2400
6h	20	4-NO ₂	92	2300

[a] Бензальдегид **6** (10 ммоль), 3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-он (20 ммоль), NaBr (1 ммоль), EtOH (20 мл), Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), бездиафрагменная ячейка, плотность тока $j = 4$ мА/см², 0.04 F/моль электричества (33 мин.), 20 °C.

[b] Выход выделенных 4,4'-(арилметилен)бис(1*H*-пиразол-5-олов) **7**.

Предложен следующий механизм для электрокаталитической каскадной трансформации бензальдегидов **6** и 3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-она (Схема 8):

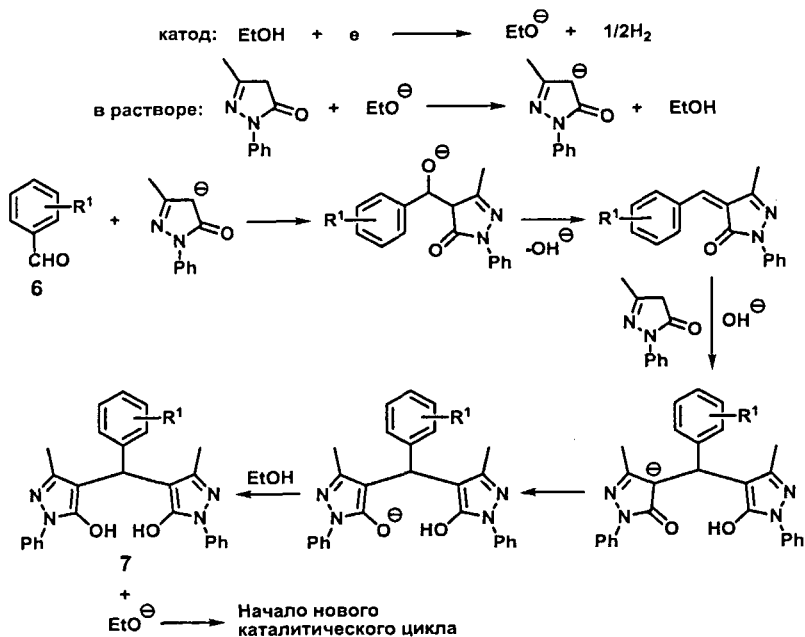


Схема 8

Полученные 4,4'-(арилметилен)бис(1*H*-пиразол-5-олы) известны как класс веществ с широким спектром фармакологической, в том числе противовоспалительной, жаропонижающей, стимулирующей работу желудочно-кишечного тракта и антидепрессантной активности, а также как хелатирующие и экстракционные агенты для ионов металлов различного типа.

2.2. Электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация бензальдегидов, 3-метил-2-пиразолин-5-онов и С-Н кислот в 3-(5-гидрокси-3-метилпиразол-4-ил)-3-арилпропионитрилы.

На следующем этапе исследований электрокаталитических трансформаций альдегидов и С-Н кислот была изучена электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация бензальдегидов **6**, 3-метил-2-пиразолин-5-онов **9** и С-Н кислот **8** (Схема 9).

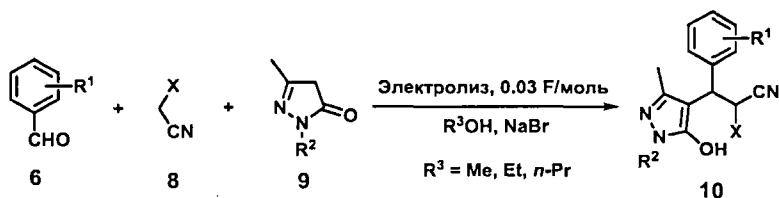


Схема 9

Найдены оптимальные условия проведения электрокаталитической мультикомпонентной трансформации в [(5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)(фенил)метил]малонитрил **10** (R¹ = R² = H, X = CN) на примере взаимодействия бензальдегида **6**, малонитрила **8** и 3-метил-2-пиразолин-5-она **9**. Установлено, что лучшие выходы конечного соединения достигаются при плотности тока $j = 4 \text{ mA/cm}^2$ (сила тока $I = 20 \text{ mA}$, площадь электродов $S = 5 \text{ cm}^2$) и пропускании 0.03 F/моль электричества в течение 25 мин. при температуре 20 °С.

В разработанных оптимальных условиях электролиз бензальдегидов **6**, 3-метил-2-пиразолин-5-онов **8** и С-Н кислот **8** в бездиафрагменной ячейке приводит к соответствующим 3-(5-гидрокси-3-метилпиразол-4-ил)-3-арилпропионитрилам **10** с выходом 75-97% по веществу и 2500-3230% по току за 25 мин. (Схема 9, Таблица 5).

Таблица 5. Электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация бензальдегидов **6**, 3-метил-2-пиразолин-5-онов **9** и С-Н-кислот **8** в 3-(5-гидрокси-3-метилпиразол-4-ил)-3-арилпропионитрилы **10**^[a].

Альдегид	R ¹	X	R ²	Выход 10 , % ^[b]
6a	H	CN	H	97 (3230)
6a	H	CO ₂ Me	H	84 (2800)
6a	H	CO ₂ Et	H	91 (3030)
6d	4-Me	CN	H	80 (2670)
6f	4-Cl	CN	H	75 (2500)
6g	3-Br	CN	H	78 (2600)
6i	4-Et	CN	H	76 (2530)
6j	4-F	CN	H	82 (2730)
6k	2-OMe	CN	H	79 (2630)
6a	H	CN	Ph	85 (2830)

[a] Бензальдегид **6** (10 ммоль), 3-метил-2-пиразолин-5-он **9** (10 ммоль), С-Н-кислота **8** (10 ммоль), NaBr (1 ммоль), EtOH (20 мл), Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), бездиафрагменная ячейка, плотность тока $j = 4$ мА/см², 0,03 F/моль электричества (25 мин.), 20 °С.

[b] Выход выделенных арилпропионитрилов **10**.

Был предложен следующий механизм для данной электрокаталитической мультикомпонентной трансформации (Схема 10):

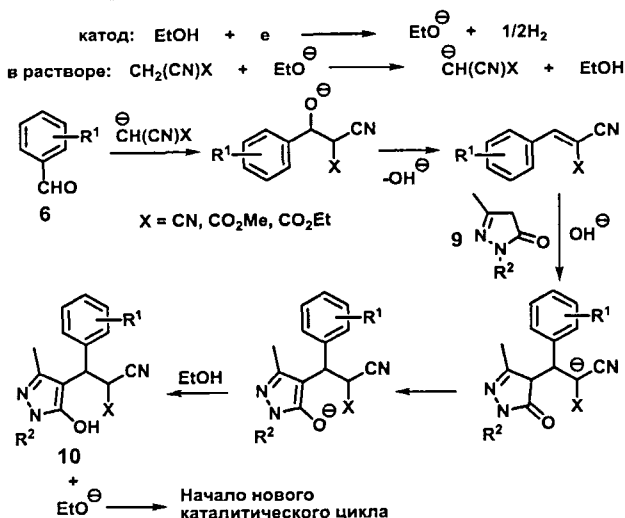


Схема 10

Для сравнения нами также была изучена мультикомпонентная реакция бензальдегидов, 3-метил-2-пиразолин-5-онов и С-Н кислот при использовании ацетата натрия в качестве катализатора (Схема 11).

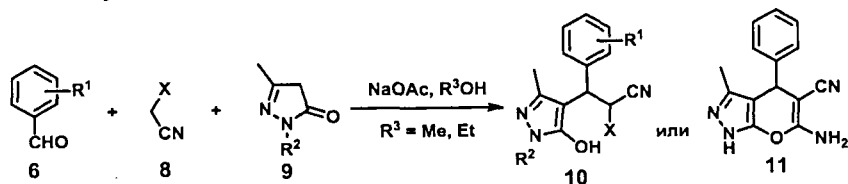


Схема 11

Полная конверсия исходных соединений наблюдалась во всех экспериментах. Лучшие выходы 86-99% 3-(5-гидроксипиразол-4-ил)-3-арилпропионитрилов получены при проведении реакции в спиртах в течение 1 ч. Единственным исключением является реакция бензальдегида 6, малононитрила 8 и 3-метил-2-пиразолин-5-она 9, в которой за 30 мин. происходит образование [(5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)(фенил)метил]малононитрила 10 с выходом 83%, но за 1 ч в тех же условиях был выделен 6-амино-3-метил-4-фенил-1,4-дигидро[3,2-*c*]пиразол-5-карбонитрил 11 с выходом 86% (Таблица 6).

Таблица 6. Химическая мультикомпонентная трансформация бензальдегидов 6, 3-метил-2-пиразолин-5-онов 9 и С-Н-кислота 8 в 3-(5-гидрокси-3-метилпиразол-4-ил)-3-арилпропионитрилы 10^[a].

R ¹	X	R ²	R ³	Время, мин.	Продукт, выход, % ^[b]
H	CN	H	Et	30	10, 83
H	CN	H	Et	60	11, 86
H	CO ₂ Me	H	Me	60	10, 90
H	CO ₂ Et	H	Et	60	10, 91
4-Me	CN	H	Et	30	10, 81
4-Me	CN	H	Et	60	10, 94
4-Cl	CN	H	Et	30	10, 85
4-Cl	CN	H	Et	60	10, 97
3-Br	CN	H	Et	60	10, 99
H	CN	Ph	Et	60	10, 83
4-OMe	CN	H	Et	30	10, 78
4-OMe	CN	H	Et	60	10, 92
4-OMe	CO ₂ Me	H	Me	60	10, 91
4-Me	CO ₂ Me	H	Me	60	10, 88
4-Cl	CO ₂ Me	H	Me	60	10, 86

[a] Бензальдегид 6 (10 ммоль), 3-метил-2-пиразолин-5-он 9 (10 ммоль), С-Н кислота 8 (10 ммоль), NaOAc (1 ммоль), спирт (20 мл), 20 °С.

[b] Выход выделенных соединений 10, 11.

Полученные 4-замещенные 3-метил-2-пиразолин-5-оны обладают антиконвульсивными, антидиабетическими и антигипергликемическими свойствами. В настоящее время производные 4-замещенных 3-метил-2-пиразолин-5-онов, содержащие нитрильную группу, особенно замещенные 3-(5-гидрокси-3-метилпиразол-4-ил)-3-арилпропионитрилы, представляют особый интерес как сердечно-сосудистые препараты вследствие ингибирования фосфодиэстеразы-1- и -5 в кровеносных сосудах.

2.3. Электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация бензальдегидов, малонитрила и циклических 1,3-дикетонов в замещенные 5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромены.

На следующем этапе диссертационной работы была изучена мальтикомпонентная трансформация бензальдегидов **6**, малонитрила и циклических 1,3-дикетонов **12** в 5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромены **13** (Схема 12).

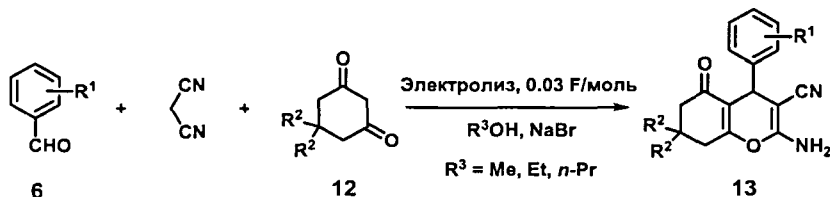


Схема 12

Условия данной реакции были оптимизированы на примере взаимодействия бензальдегида, малонитрила и 1,3-циклогександиона. Было найдено, что проведение электролиза в бездиафрагменной ячейке при плотности тока $j = 4 \text{ mA/cm}^2$ (сила тока $I = 20 \text{ mA}$, площадь электродов $S = 5 \text{ cm}^2$) и температуре $20 \text{ }^\circ\text{C}$ обеспечивает оптимальные условия получения 2-амино-5-оксо-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрила ($R^1 = R^2 = \text{H}$).

В разработанных оптимальных условиях электролиз бензальдегидов **6**, малонитрила и циклических 1,3-дикетонов **12** в бездиафрагменной ячейке приводит к соответствующим 5,6,7,8-тетрагидро-4H-хроменам **13** с выходом 85-95% по веществу и 2830-3170% по току за 25 мин. (Схема 12, Таблица 6).

Таблица 6. Электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация бензальдегидов **6**, малононитрила и циклических 1,3-дикетонов **12** в 5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромены **13**^[a].

Альдегид	Кол-во эл-ва, F/моль	R ¹	R ²	Выход 13 , % ^[b]
6a	0.03	H	H	95 (3170)
6c	0.03	4-OMe	H	91 (3030)
6d	0.03	4-Me	H	86 (2870)
6f	0.03	4-Cl	H	85 (2830)
6g	0.03	3-Br	H	93 (3100)
6h	0.03	4-NO ₂	H	87 (2900)
6a	0.03	H	Me	84 (2800)
6c	0.03	4-OMe	Me	84 (2800)
6g	0.03	3-Br	Me	88 (2930)
6h	0.03	4-NO ₂	Me	85 (2830)

[a] Бензальдегид **6** (10 ммоль), малононитрил (10 ммоль), 1,3-дикетон **12** (10 ммоль), NaBr (1 ммоль), *n*-PrOH (20 мл), Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), бездиафрагменная ячейка, плотность тока $j = 4$ мА/см², 0,03 F/моль электричества (25 мин.), 20 °С.

[b] Выход выделенных 5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хроменов **13**.

Предложен следующий механизм для данной электрокаталитической мультикомпонентной трансформации (Схема 13):

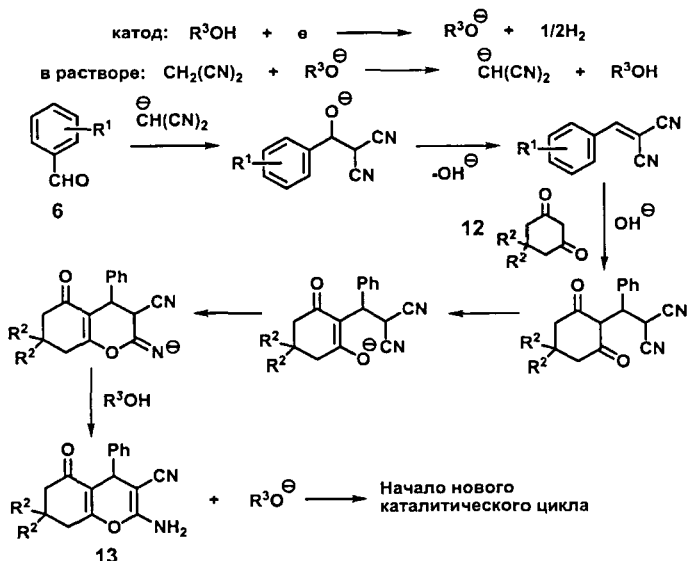


Схема 13

Полученные 5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромены являются аналогами соединений с уже известной биологической активностью. 5,6,7,8-Тетрагидро-4*H*-хромены, содержащие нитрильную группу, особенно 2-амино-4-арил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрилы перспективны в лечении нейродегенеративных заболеваний человека.

2.4. *Электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация ароматических альдегидов, малонитрила и 4-гидрокси-6-метил-2-пирона в пирано[4,3-*b*]пираны.*

Электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация ароматических альдегидов **6**, малонитрила и 4-гидрокси-6-метил-2-пирона в бездиафрагменном электролизере приводит к пирано[4,3-*b*]пиранам **14** (Схема 14).

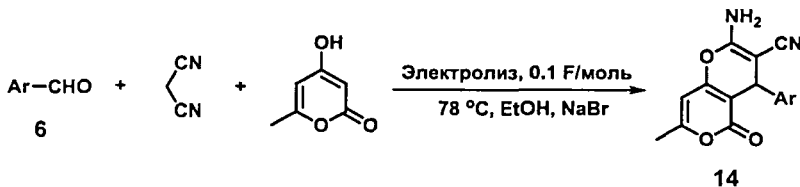


Схема 14

Условия данной реакции были оптимизированы на примере взаимодействия бензальдегида, малонитрила и 4-гидрокси-6-метил-2-пирона. Установлено, что лучшие выходы пирано[4,3-*b*]пирана **14** (Ar = Ph) достигаются при плотности тока $j = 50 \text{ mA/cm}^2$ (сила тока $I = 250 \text{ mA}$, площадь электродов $S = 5 \text{ cm}^2$) и пропускании 0.1 F/моль электричества при 78 °C в течение всего 3 мин.

В найденных оптимальных условиях электролиз ароматических альдегидов **6**, малонитрила и 4-гидрокси-6-метил-2-пирона приводит к соответствующим пирано[4,3-*b*]пиранам **14** с выходом 86-93% по веществу и 860-930% по току (Таблица 7).

Таблица 7. Электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация ароматических альдегидов **6**, малонитрила и 4-гидрокси-6-метил-2-пирона в пирано[4,3-*b*]пираны **14**^[a].

Альдегид	Количество электричества, F/моль	Ar	Выход 14 , % ^[b]
6a	0.1	Ph	92 (920)
6c	0.1	4-MeOC ₆ H ₄	91 (910)
6d	0.1	4-MeC ₆ H ₄	86 (860)
6h	0.1	4-O ₂ NC ₆ H ₄	93 (930)
6l	0.1	4-BrC ₆ H ₄	90 (900)
6m	0.1	3-пиридил	89 (890)
6n	0.1	2-фурил	87 (870)

[a] Ароматический альдегид **6** (5 ммоль), малонитрил (5 ммоль), 4-гидрокси-6-метил-2-пирон (5 ммоль), NaBr (0.5 ммоль), EtOH (20 мл), Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), бездиафрагменная ячейка, плотность тока $j = 50$ мА/см², 0.1 F/моль электричества (3 мин.), 78 °С.

[b] Выход выделенных пирано[4,3-*b*]пиранов **14**.

Предложен следующий механизм для данной электрокаталитической мультикомпонентной трансформации (Схема 15):

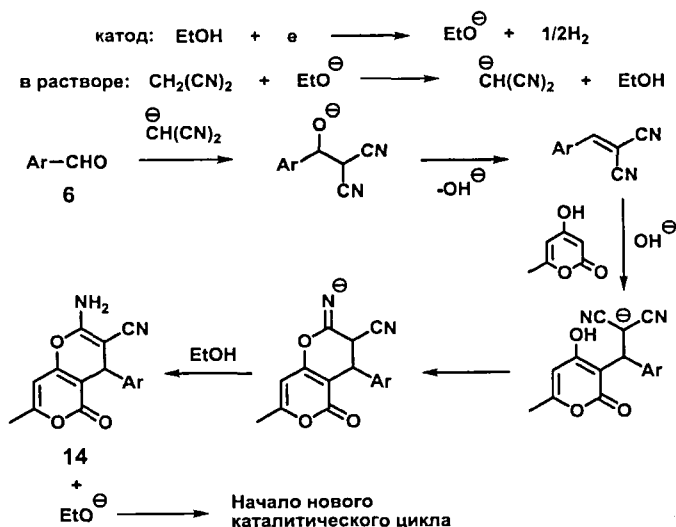


Схема 15

Полученные пирано[4,3-*b*]пирановые системы обладают широким спектром биологической активности и известны как непептидные ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека.

*2.5. Электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация ароматических альдегидов, 1-метил-4-гидроксихинолин-2-она и С-Н кислот в пирано[3,2-*c*]хинолоны.*

Электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация ароматических альдегидов **6**, 1-метил-4-гидроксихинолин-2-она и С-Н кислот **8** приводит к соответствующим пирано[3,2-*c*]хинолонам **15** (Схема 16).

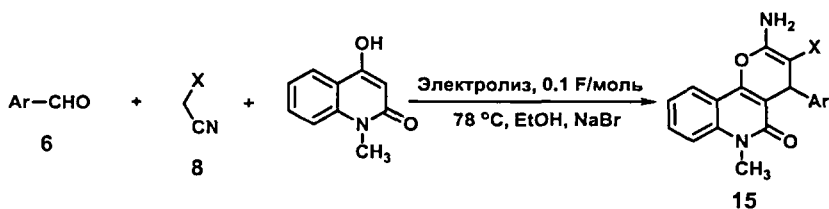


Схема 16

Для выяснения синтетического потенциала и определения оптимальных условий этого процесса было исследовано превращение бензальдегида **6**, малонитрила **8** и 1-метил-4-гидроксихинолин-2-она в пирано[3,2-*c*]хинолон **15** (Ar = Ph, X = CN). Установлено, что лучшие выходы **15** достигаются при плотности тока $j = 60 \text{ mA/cm}^2$ (сила тока $I = 300 \text{ mA}$, площадь электродов $S = 5 \text{ cm}^2$) и пропускании 0.1 F/моль электричества при 78 °С в течение 3 мин. в бездиафрагменной ячейке. Конечный пирано[3,2-*c*]хинолон выпадал в осадок непосредственно из реакционной смеси и отфильтровывался в конце реакции. Для данного электрокаталитического мультикомпонентного процесса необходимо проведение электролиза при 78 °С, что связано с низкой растворимостью исходного 1-метил-4-гидроксихинолин-2-она.

В разработанных оптимальных условиях в бездиафрагменной ячейке был проведен совместный электролиз ароматических альдегидов **6**, цианофункционализованных С-Н кислот **8** и 1-метил-4-гидроксихинолин-2-она. Выходы пирано[3,2-*c*]хинолонов **15** составляют 85-97% по веществу и 850-970% по току, а время электролиза – всего 3 мин. (Таблица 8).

Таблица 8. Электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация ароматических альдегидов **6**, 1-метил-4-гидроксихинолин-2-она и С-Н кислот в пирано[3,2-с]хинолоны **15**^[a].

Альдегид	Количество электричества, F/моль	Ag	X	Выход 15 , % ^[b]
6a	0.1	C ₆ H ₅	CN	97 (970)
6c	0.1	4-MeOC ₆ H ₄	CN	86 (860)
6d	0.1	4-MeC ₆ H ₄	CN	87 (870)
6f	0.1	4-ClC ₆ H ₄	CN	95 (950)
6l	0.1	4-BrC ₆ H ₄	CN	89 (890)
6m	0.1	3-пиридил	CN	88 (880)
6n	0.1	2-фурил	CN	85 (850)
6a	0.1	C ₆ H ₅	CO ₂ Me	88 (880)
6f	0.1	4-ClC ₆ H ₅	CO ₂ Me	91 (910)
6m	0.1	3-пиридил	CO ₂ Me	85 (850)

[a] Ароматический альдегид **6** (5 ммоль), 1-метил-4-гидроксихинолин-2-он (5 ммоль), С-Н кислота (5 ммоль), NaBr (0.5 ммоль), EtOH (20 мл), Fe-катод (5 см²), С-анод (5 см²), бездиафрагменная ячейка, плотность тока $j = 60 \text{ mA/cm}^2$, 0.1 F/моль электричества (3 мин.), 78 °С.

[b] Выход выделенных пирано[3,2-с]хинолонов **15**.

Был предложен следующий механизм для электрокаталитической мультикомпонентной трансформации ароматических альдегидов **6**, 1-метил-4-гидроксихинолин-2-она и С-Н кислот (Схема 17):

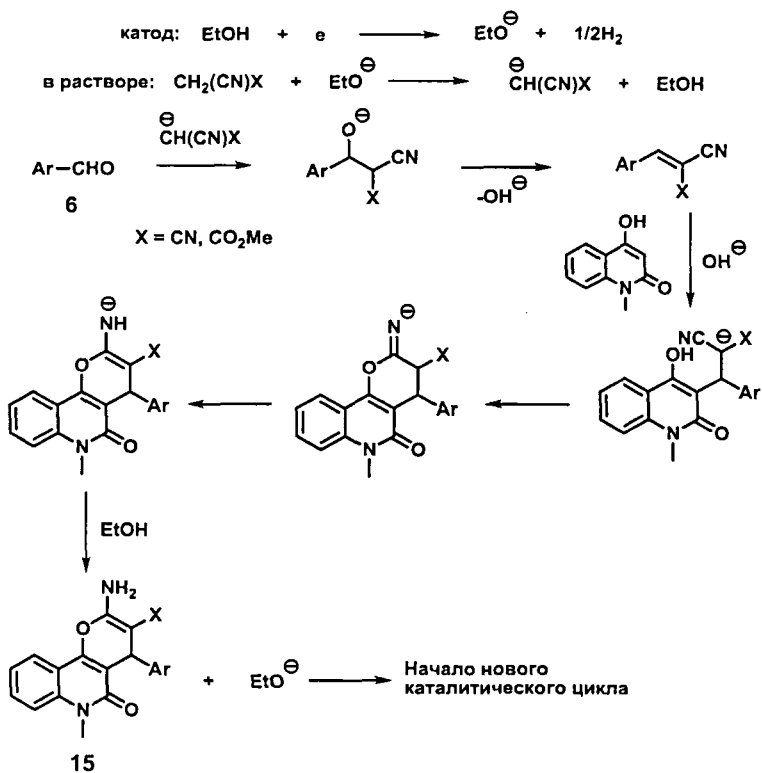


Схема 17

Гетероциклическая пирано[3,2-с]хинолоновая система **15** является широко распространенным структурным фрагментом в природных алкалоидах, обладающих противовоспалительной активностью и ингибирующих рост раковых клеток, в том числе устойчивых к большинству применяемых лекарственных средств. Недавно установлено, что пирано[3,2-с]хинолоны в наномолярных концентрациях вызывают апоптоз в раковых клетках.

ВЫВОДЫ

1. Предложены и осуществлены каскадные и мультикомпонентные электрокаталитические процессы конденсации альдегидов и С-Н кислот в бездифрагментном электролизере, в спиртах, с использованием бромида натрия в качестве электролита, в нейтральной среде, в интервале температур 20-80 °С.

2. Проведено систематическое исследование электрохимической трансформации альдегидов и С-Н кислот в фармакофорные би-, три- и тетрациклические гетероциклические системы под действием, генерируемых на катоде из спиртов, алкоголят-ионов. В качестве основных химических стадий эти процессы включают реакции Кнэвенагеля и Михаэля; большинство изученных трансформаций завершается стадией циклизации.

3. Реализованы следующие электрокаталитические каскадные и мультикомпонентные трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот в функционально замещенные 2-амино-4*H*-хромены с выходом по веществу 83-95% и выходом по току 900-1900%:

а) салициловых альдегидов и малонитрила в 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилы. Соединения этого типа используются при лечении артритов различных типов и применяются в терапии многих видов рака,

б) салициловых альдегидов и эфиров циануксусной кислоты в 2-амино-4*H*-хромен-3-карбоксилаты – класс соединений, вызывающий апоптоз в клетках лимфомы В и лейкемии HL-60,

в) салициловых альдегидов, малонитрила и триэтилфосфита в (2-амино-4*H*-хромен-4-ил)фосфонаты – соединения с выявленной противораковой активностью.

4. Осуществлена электрокаталитическая каскадная трансформация бензальдегидов и 3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-она в замещенные 4,4'-(ариметил)бис(1*H*-пиразол-5-олы) - соединения с известной противовоспалительной, жаропонижающей и антидепрессантной активностью.

5. Обнаружена электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация бензальдегидов, 3-метил-2-пиразолин-5-онов и С-Н кислот в 3-(5-гидрокси-3-метилпиразол-4-ил)-3-арилпропионитрилы с выходом 75-97% по веществу и 2500-3200% по току. Эта реакция осуществлена также в химическом варианте.

6. Реализованы следующие электрокаталитические мультикомпонентные реакции бензальдегидов и С-Н кислот с образованием би-, три- и тетрациклических гетероциклических систем с выходом по веществу 75-95% и выходом по току 900-3200%:

а) трансформация бензальдегидов, малонитрила и циклических 1,3-дикетонов в 5,6,7,8-тетрагидо-4*H*-хромены,

б) быстрая (3 мин.) и эффективная трансформация ароматических альдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2-пирона в пирано[4,3-*b*]пирановые системы, в) быстрая (3 мин.) и эффективная трансформация ароматических альдегидов, C-H кислот и 1-метил-4-гидроксихинолин-2-она в пирано[3,2-*c*]хинолоновые системы.

7. Принципиально новым электрокаталитическим методом из простых соединений – альдегидов и C-H кислот получены би-, три- и тетрациклические гетероциклические системы, активно взаимодействующие с биологическими рецепторами, проявляющие фармакологические свойства и широко известные как "privileged medicinal scaffolds".

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Elinson, M.N.; Dorofeev, A.S.; Fedukovich, S.K.; Nasybullin, R.F.; Gorbunov, S.V.; Nikishin, G.I. "Electrocatalytic chain transformation of salicylaldehydes and malononitrile into substituted 4*H*-chromenes". // *Electrochem. Commun.*; **2006**; 8; 1567-1571.
2. Elinson, M.N.; Dorofeev, A.S.; Fedukovich, S.K.; Gorbunov, S.V.; Nasybullin, R.F.; Stepanov, N.O.; Nikishin, G.I. "Electrochemically induced chain transformation of salicylaldehydes and alkyl cyanoacetates into substituted 4*H*-chromenes". // *Tetrahedron Lett.*; **2006**; 47; 7629-7633.
3. Elinson, M.N.; Dorofeev, A.S.; Fedukovich, S.K.; Gorbunov, S.V.; Nasybullin, R.F.; Miloserdov, F.M.; Nikishin, G.I. "The implication of electrocatalysis in MCR strategy: electrocatalytic multicomponent transformation of cyclic 1,3-diketones, aldehydes and malononitrile into substituted 5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-chromenes". // *Eur. J. Org. Chem.*; **2006**; 4335-4339.
4. Федукевич, С.К.; Элинсон, М.Н.; Дорофеев А.С.; Горбунов, С.В.; Насыбуллин, Р.Ф.; Степанов, Н.О.; Никишин, Г.И. "Электрокаталитическая цепная трансформация салицилового альдегида и СН-кислот в замещенные 4*H*-хромены". // *Изв. Акад. Наук Сер. Хим.*, **2008**; 3; 582-588.
5. 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.
6. Elinson, M.N.; Dorofeev, A.S.; Nasybullin, R.F.; Fedukovich, 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-methylpyrazol-4-yl)-3-arylpropionitriles". // *Electrochim. Acta*; **2008**; *53*; 5033-5038.
- Elinson, M.N.; Nasybullin, R.F.; Nikishin, G.I.; "Sodium acetate catalyzed tandem Knoevenagel-Michael multicomponent reaction of aldehydes, 2-pyrazolin-5-ones, and cyano-functionalized C-H acids: facile and efficient way to 3-(5-hydroxypyrazol-4-yl)-3-arylpropionitriles". // *C.R. Chimie*; **2013**; *16*; 789-794.
 - Elinson, M.N.; Nasybullin, R.F.; Nikishin, G.I. "Electrocatalytic efficient multicomponent approach to medicinally relevant pyrano[4,3-*b*]pyran scaffold". // *Electrocatal.*; **2013**; *4*; 56-60.
 - Elinson, M.N.; Nasybullin, R.F.; Nikishin, G.I. "Electrocatalytic fast and efficient multicomponent approach to medicinally relevant pyrano[3,2-*c*]quinoline scaffold". // *J. Electrochem. Soc.*; **2013**; *160*; G3053-G3057.
 - Elinson, M.N.; Nasybullin, R.F.; Nikishin, G.I. "Electrocatalytic fast and efficient multicomponent approach to medicinally relevant (2-amino-4*H*-chromene-4-yl)phosphonate scaffold". // *Heteroatom Chem.*; **2013**; *24*; 398-403.
 - Дорофеев, А.С.; Элинсон, М.Н.; Насыбуллин, Р.Ф.; Федуквич, С.К. Никишин, Г.И. "Электрокаталитически индуцируемая цепная каскадная трансформация циклических 1,3-дикетонов, альдегидов и С-Н кислот в функционально замещенные бициклические 5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хроменовые системы". // XVI Всероссийское совещание по электрохимии органических соединений ЭХОС-2006. Новочеркасск, 18-25 сентября **2006**, 54-55 (стендовый доклад).
 - Насыбуллин, Р.Ф.; Элинсон, М.Н.; Никишин, Г.И. "Дизайн би- и трициклических гетероциклических систем в электрокаталитических цепных каскадных процессах с участием СН-кислот". // III Молодежная конференция ИОХ РАН. Москва, 23-24 апреля **2009**, 104-106 (устный доклад).
 - Насыбуллин, Р.Ф.; Элинсон, М.Н. "Карбонильные соединения и С-Н кислоты в электрокаталитических цепных каскадных процессах". // VI Всероссийская конференция молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии "Менделеев-2012". Санкт-Петербург, 3-6 апреля **2012**, 365-366 (стендовый доклад).
 - Насыбуллин, Р.Ф.; Элинсон, М.Н.; Никишин, Г.И. "Электрокаталитически индуцированная каскадная трансформация альдегидов, пиразолин-5-онов и С-Н кислот в функционально замещенные пиразол-5-оловые системы". // II Всероссийская научная конференция с международным участием "Успехи синтеза и комплексобразования". Москва, 23-27 апреля **2012**, 251 (стендовый доклад).

15. Насыбуллин, Р.Ф.; Элинсон, М.Н.; Никишин, Г.И. “Электрокатализ в мультикомпонентном дизайне пирано[2,3-с]хинолоновой системы”. // V Молодежная конференция ИОХ РАН. Москва, 28-29 марта 2012, 46-47 (устный доклад).
16. Насыбуллин, Р.Ф.; Элинсон, М.Н.; Никишин, Г.И. “Эффективный электрохимический синтез 4,4'-(арилметил)бис(1*H*-пиразол-5-олов)”. // Всероссийская конференция “Органический синтез: химия и технология”. Екатеринбург, 4-8 июня 2012, С67 (стендовый доклад).
17. Nasybullin, R.F.; Elinson, M.N.; Nikishin, G.I. “Multicomponent electrocatalytic chain transformation of heterocyclic C-H acids”. // International Conference “Catalysis in Organic Synthesis”, Moscow, September 15-20, 2012, 276 (стендовый доклад).
18. Насыбуллин, Р.Ф.; Элинсон, М.Н. “Мультикомпонентный электрокаталитический дизайн пирано[4,3-*b*]пирановой системы”. // VII Всероссийская конференция молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии и наноматериалам “Менделеев-2013”. Санкт-Петербург, 2-5 апреля 2013, 214-215 (стендовый доклад).
19. Насыбуллин, Р.Ф.; Элинсон, М.Н.; Никишин, Г.И. “Мультикомпонентная электрокаталитическая стратегия в синтезе (2-амино-4*H*-хромен-4-ил)фосфонатов”. III международная научная конференция “Новые направления в химии гетероциклических соединений”. // Пятигорск, 17-21 сентября 2013, 244 (стендовый доклад).

Напечатано с готового оригинал-макета

ООО «Документ сервис «ФДС»»

Подписано к печати 15.04.2014 г.

Формат 60x90 1/16. Усл. Печ.л 1,5. Тираж 100 экз. Заказ 463.

Тел. 935-00-89. Тел./Факс 432-99-96

119421, г. Москва, Ленинский проспект, д.99