

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

На правах рукописи

Дорофеева Евгения Олеговна



**ЭЛЕКТРОКАТАЛИТИЧЕСКИЙ ДИЗАЙН БИ- И ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ
СИСТЕМ В ПРОЦЕССАХ С УЧАСТИЕМ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ С-Н
КИСЛОТ**

02.00.03-Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук



005059753

16 МАЯ 2013

Москва — 2013

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
Вацадзе Сергей Зурабович
(Химический ф-т МГУ им. М.В. Ломоносова)

доктор химических наук, профессор
Петросян Владимир Анушаванович
(ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН)

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

Защита диссертации состоится “ 11 ” июня 2013 г. в “ 11 ” часов на заседании диссертационного совета Д.002.222.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук 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.

Автореферат разослан 7 мая 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Д 002.222.01 при ИОХ РАН,
доктор химических наук



Родиновская Л.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. С-Н кислоты – важный класс веществ в органической химии, широко используемый для построения углеродного скелета молекул. Высокий синтетический потенциал С-Н кислот во многом определяется их способностью к депротонированию под действием оснований с образованием соответствующих анионов – значимых интермедиатов в современном органическом синтезе. Более того, соединения с активной метиленовой группой являются перспективными объектами и для одного из наиболее экологически чистых направлений современной органической химии – электрохимического синтеза органических соединений.

Электрический ток является одновременно самым дешевым и универсальным окислителем и восстановителем для осуществления разнообразных превращений органических соединений, создания эффективных, технологичных и экологически безопасных процессов. В связи с этим электросинтез занимает особое место в ряду методов органического синтеза.

Одним из наиболее интенсивно развивающихся в последние годы направлений органического электросинтеза является не прямое 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.

В последние годы в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского были изучены электрокаталитические трансформации малонитрила, циануксусного и малонового эфиров, а также их совместный электролиз с активированными олефинами или карбонильными соединениями. В условиях простой электрохимической системы с использованием медиаторов – солей галогеноводородных кислот – осуществлены селективные и стереоселективные одностадийные трансформации в функционально замещённые циклопропаны с высокими выходами.

Гетероциклические С-Н кислоты, такие как барбитуровая кислота и 3-метилипразол-5-он, не только обладают характерным для С-Н кислот высоким синтетическим потенциалом, но и являются ключевыми фрагментами многих природных биологически активных соединений и современных лекарственных средств. Кроме того, данные С-Н кислоты относятся к классам соединений, активно взаимодействующих с биологическими рецепторами и широко известных как «privileged medicinal scaffolds».

Цель работы. Настоящая работа посвящена разработке и детальному исследованию электрокаталитического метода синтеза би- и трициклических систем в процессах с участием гетероциклических C-H кислот.

Научная новизна работы. Предложен и систематически исследован новый одностадийный электрокаталитический метод синтеза фармакофорных би- и трициклических систем, содержащих циклопропановое или дигидрофурановое кольцо спиросочлененное с гетероциклическим фрагментом. В бездиафрагменном электролизере с использованием медиаторов – галогенидов щелочных металлов – осуществлены новые селективные и стереоселективные трансформации гетероциклических C-H кислот, а именно барбитуровых кислот и замещенных пиразол-5-онов, а также их каскадные превращения при совместном электролизе с активированными олефинами или карбонильными соединениями.

Обнаружена и реализована с препаративным выходом электрокаталитическая линейная тримеризация *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот. Осуществлена стереоселективная циклизация 4,4'-(арилметил)бис(1*H*-пиразол-5-олов) в (*5R**,*6R**)-тетразадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионы с высоким выходом.

Реализован новый подход к одностадийному синтезу функционально замещенных циклопропанов, содержащих спиросочлененный пиримидин-2,4,6-трионовый или пиразолоновый фрагменты, основанный на совместном электролизе барбитуровых кислот или пиразолонов с активированными олефинами. Обнаружено, что электрокаталитическая трансформация барбитуровой кислоты и бензилиденалкилцианацетатов приводит к стереоселективному образованию соответствующих спироциклопропилбарбитуратов с (*E*)-конфигурацией арильного и алкоксикарбонильного заместителей относительно циклопропанового кольца.

Осуществлены электрокаталитические каскадные “one-pot” трансформации гетероциклических C-H кислот и карбонильных соединений в бездиафрагменном электролизере:

- а) стереоселективная электрокаталитическая трансформация 3-метилпиразол-5-она и ароматических альдегидов в (*5R**,*6R**)-тетразадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионы.
- б) эффективная электрокаталитическая сборка барбитуровых кислот и ароматических альдегидов в замещенные спирофуоро[2,3-*d*]пиримидины.

Реализована одностадийная стереоселективная электрокаталитическая трансформация по принципу «домино» ароматических альдегидов, малонитрила и барбитуровых кислот непосредственно в спироциклопропилбарбитураты. Этот процесс является первым примером электрокаталитической мультикомпонентной сборки спиросочлененных циклопропанов.

Обнаружены и изучены термические перегруппировки спиросочлененных циклопропанов, полученных в ходе настоящего исследования:

- а) стереоселективная термическая изомеризация тетразадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионов в сопряженные 4-[(пиразол-4-ил)метил]пиразолы.

б) термическая перегруппировка спироциклопропилбарбитуратов в фууро[2,3-*d*]пиримидины. Установлено, что (*E*)-спироциклопропилбарбитураты стереоселективно перегруппировываются в замещенные фууропиримидины с (*E*)-конфигурацией арильного и алкоксикарбонильного заместителей.

Практическая ценность работы. Практическая значимость проведенных исследований заключается в разработке нового электрокаталитического метода синтеза фармакофорных би- и трициклических систем, содержащих циклопропановое или дигидрофурановое кольцо спиросочлененное с гетероциклическим фрагментом. Полученные соединения являются близкими структурными аналогами известных спироциклопропанов и фууропиримидинов, широко используемых в качестве современных лекарственных средств.

Апробация работы и публикации. Материалы диссертации докладывались на V Молодежной конференции ИОХ РАН в 2012 г., Международной конференции «Catalysis in Organic Chemistry», Russia, Moscow, 2012 г. По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе статей–6, тезисов–7.

Структура и объем диссертации. Диссертация включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы. Диссертация содержит 161 страницу, 11 рисунков, 24 таблицы, 75 схем; список литературы содержит 103 наименования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Электрокаталитические трансформации гетероциклических C-H кислот.

1.1. Стереоселективная электрокаталитическая циклизация 4,4'-(арилметил)бис(пиразол-5-олов) в (5*R**,6*R**)-тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионы.

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

В настоящем исследовании осуществлена стереоселективная электрокаталитическая циклизация 4,4'-(арилметил)бис(1*H*-пиразол-5-олов) в (5*R**,6*R**)-тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионы, содержащие циклопропановый цикл спиросочлененный с двумя пиразолоновыми кольцами. Замещенные 4,4'-(арилметил)бис(1*H*-пиразол-5-олы) 1 являются доступными исходными соединениями и были получены в нашей группе ранее с выходами 85-95%

электрокаталитической цепной трансформацией 3-метил-1-фенилпиразол-5-она и ароматических альдегидов.

Практически в начале исследования были найдены условия проведения электрокаталитической циклизации близкие к оптимальным. Так, выход спироциклопропана **2a** составил 95% по веществу и 76% по току при электролизе 4,4'-(арилметилден)бис(1*H*-пиразол-5-ола) **1a** (R = H) в бездиафрагменной ячейке с использованием бромида натрия в качестве медиатора в метаноле при пропускании 2.5 F/моль электричества в течение 40 минут с постоянной плотностью тока 100 мА/см² (I = 500 мА, площадь электродов 5 см²) (Схема 1).

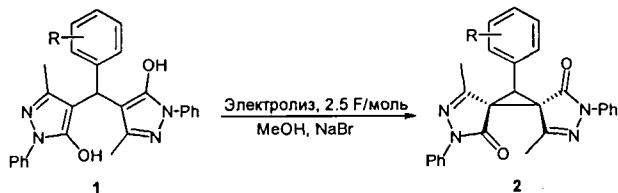


Схема 1

В найденных оптимальных условиях (бромид натрия в качестве медиатора, 20 °С, плотность тока 100 мА/см², 2.5 F/моль электричества) осуществлена циклизация замещенных 4,4'-(арилметилден)бис(1*H*-пиразол-5-олов) **1**. Разработанный электрокаталитический процесс протекает с 4,4'-(арилметилден)бис(1*H*-пиразол-5-олами), имеющими как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в фенильном кольце, приводя к соответствующим замещенным тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионом **2** с выходом 85-97% по веществу и 68-78% по току (Схема 1, Таблица 1).

Таблица 1. Электрокаталитическая циклизация 4,4'-(арилметилден)бис(1*H*-пиразол-5-олов) **1** в тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионы **2**. [a]

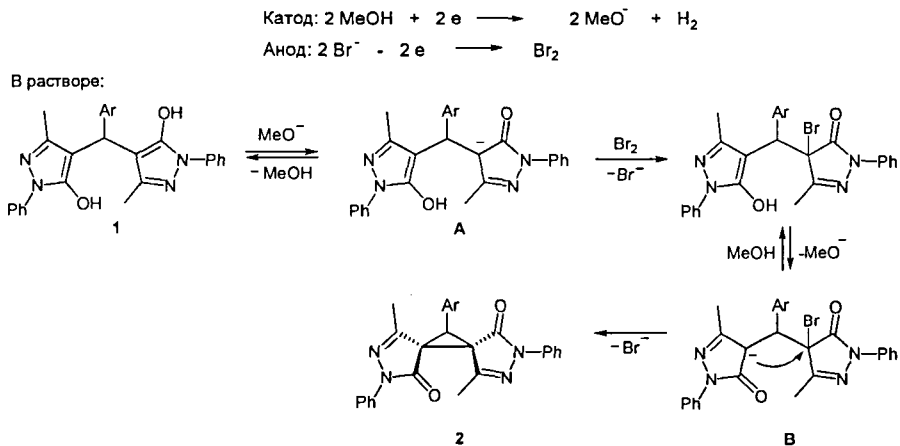
№	Циклопропан	Количество электричества, F/моль	R	Выход 2 , % ^[b]
1	2a	2.5	H	95 (76)
2	2b	2.5	3-Br	91 (73)
3	2c	2.5	2-Cl	87 (70)
4	2d	2.5	4-Me	96 (77)
5	2e	2.5	2-OMe	85 (68)
6	2f	2.5	3-Cl	87 (70)
7	2g	2.5	4-Et	97 (78)

[a] **1** (5 ммоль), NaBr (3 ммоль), MeOH (20 мл), Fe-катод, С-анод, бездиафрагменная ячейка, плотность тока 100 мА/см², количество пропущенного электричества 2.5 F/моль (40 минут), 20 °С.

[b] Выход выделенного тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-диола **2**, в скобках указан выход по току.

Данные ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии соединений **2** свидетельствуют о стереоселективном образовании (*5R**,*6R**)-тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионов **2**, в которых метильные группы пиразолонов находятся по разные стороны относительно плоскости циклопропанового кольца. Структура соединения **2a** дополнительно подтверждена рентгеноструктурным анализом.

Предложена следующая схема электрокаталитической циклизации:



Электрокаталитический метод обладает преимуществами по сравнению с другими известными подходами к синтезу циклопропановых структур, содержащих спиросочлененные пиразолоновые кольца, поскольку он исключает использование молекулярного галогена или галогенированных субстратов, что соответствует современным экологическим требованиям. Для проведения процесса используются доступные реактивы и исходные соединения, простое оборудование и бездиафрагменная ячейка, реакция проста в осуществлении, продукт кристаллизуется непосредственно из реакционной смеси и не требует дополнительной очистки. В качестве окисляющего реагента используется универсальный, экологически чистый окислитель – электрический ток.

Полученные тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионы **2** представляют собой структурные аналоги соответствующих производных пиразолонов, которые широко применяются в качестве современных лекарственных средств. Так, тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дион **2a** был запатентован ранее в качестве AGE-ингибирующего лекарственного средства против шизофрении. Кроме того спирициклопропаны данного типа обладают выраженной фунгицидной активностью против грибов *P. oryzae* и *H. oryzae*, поражающих урожай риса.

1.2. Электрокаталитическая линейная тримеризация *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот.

Барбитураты, в том числе спироциклические барбитураты – известный класс лекарственных средств, эффективно воздействующих на центральную нервную систему и обладающих широким спектром седативного действия. В последнее время интерес к соединениям этого класса дополнительно определяется их недавно выявленной аналептической и иммуномодулирующей активностью, а также их противовирусными и противораковыми свойствами.

В настоящем исследовании изучены электрохимические трансформации с участием барбитуровых кислот. Установлено, что электрохимическое окисление *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот **3** в спирте в бездиафрагменной ячейке в присутствии медиаторов – NaBr или NaI – приводит к образованию солей линейного тримера диалкилбарбитуровых кислот **4** (Схема 2).

Найдены оптимальные условия проведения тримеризации в моноартриевую соль барбитуровой кислоты **4**. Полная конверсия исходных барбитуровых кислот наблюдалась при пропускании 2 F/моль электричества через раствор *N,N'*-диметил- или *N,N'*-диэтилбарбитуровой кислоты **3** в 20 мл метанола с использованием NaI в качестве медиатора, С-анода и Fe-катода, при плотности тока 100 мА/см². Натриевая соль тримеров **4** выделяется из реакционной смеси фильтрованием с выходом 85% и 73% по веществу и 56% и 48% по току, соответственно (Схема 2). Строение солей линейного тримера диалкилбарбитуровых кислот **4** установлено на основании данных ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, ИК-спектрами, элементного анализа, а также дополнительно подтверждено данными рентгеноструктурного анализа.

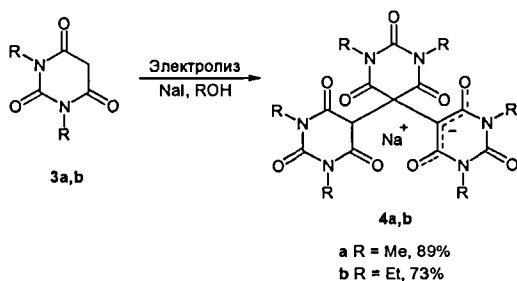
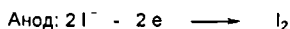
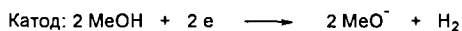
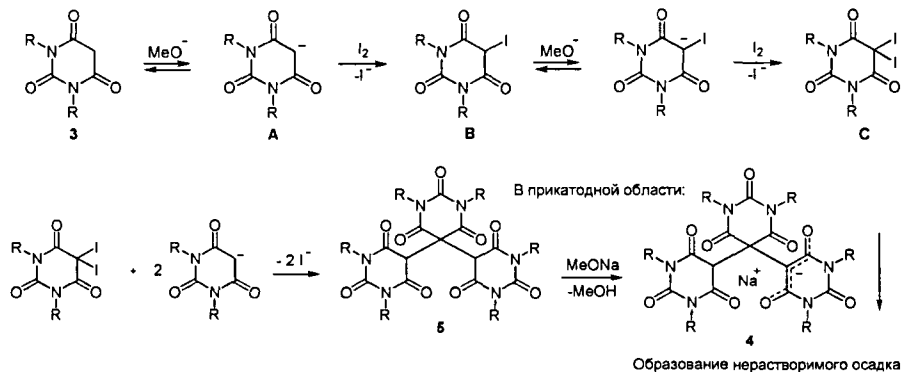


Схема 2

Предложен следующий механизм электрокаталитической тримеризации барбитуровых кислот 3:



В растворе:



В ходе работы также изучены химические превращения натриевой соли тримера барбитуровой кислоты 4 (Схема 3).

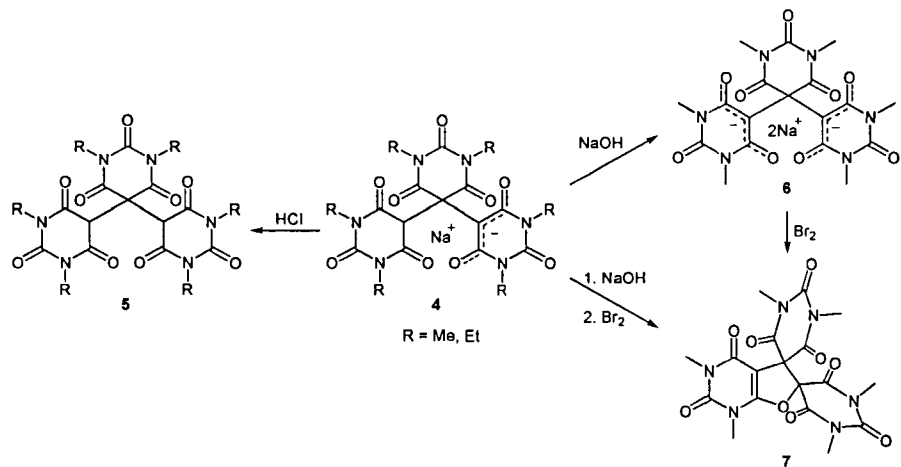


Схема 3

Действием соляной кислоты на раствор натриевой соли 4 в метаноле получен линейный тример диалкилбарбитуровой кислоты 5 с выходом 96% для R = Me и 95% для R = Et.

Подщелачивание раствора натриевой соли 4a (R = Me) в этаноле двукратным избытком гидроксида натрия приводит к образованию динатриевой соли линейного тримера *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты 6 с выходом 93%.

Под действием брома осуществлена циклизация натриевой и динатриевой солей тримера *N,N'*-диметилбарбитуровой кислоты **4a** (R = Me) и **6** в спирофуоропиримидин **7** с выходом 92% и 95%, соответственно.

Таким образом, в условиях простой электрохимической системы в гальваностатическом режиме с использованием медиаторов – галогенидов щелочных металлов – осуществлена селективная линейная тримеризация *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот. Разработанный электрокаталитический процесс приводит к натриевым солям тримера барбитуровых кислот с высокими выходами и не требует использования свободного галогена. Следует обратить особое внимание на то, что при дальнейшем окислении бромом линейного тримера **4** образуется сопряженный фуоропиримидин **7**. Тот факт, что даже в жестких условиях непосредственного бромирования молекулярным бромом замыкание цикла происходит через кислород и приводит к образованию замещенного дигидрофурана, указывает на невыгодность циклопропановой структуры, связанную со стерическими затруднениями между карбонильными группами.

2. Совместные электрокаталитические трансформации гетероциклических С-Н кислот и активированных олефинов.

2.1. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация барбитуровых кислот и активированных олефинов в спироциклопропилбарбитураты.

Реализован новый подход к одностадийному синтезу функционально замещенных циклопропанов, содержащих спирогетероциклический фрагмент, основанный на совместном электролизе гетероциклических С-Н кислот и активированных олефинов.

Установлено, что совместный электролиз барбитуровой кислоты **3** и бензилиденмалонитрила **9** в метаноле в бездиафрагменной ячейке в присутствии медиатора приводит к образованию спироциклопропилбарбитурата **10** (Схема 4). Установлено влияние медиатора, плотности тока и температуры на результат электрокаталитической трансформации.

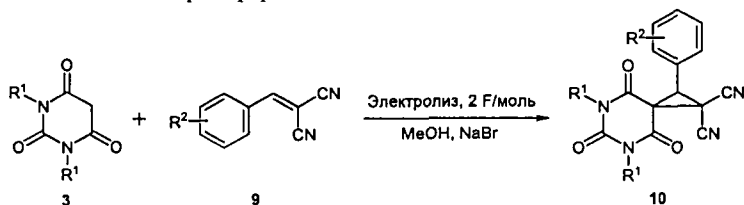


Схема 4

В найденных оптимальных условиях – плотность тока 100 мА/см², 2 F/моль электричества, 10 °С, NaBr в качестве медиатора, метанол в качестве растворителя – осуществлена электрокаталитическая трансформация барбитуровых кислот **3** и

замещенных бензилиденмалонитрилов **9** в спироциклопропилбарбитураты **10** с выходом 55-93% как по веществу, так и по току (Таблица 2).

Таблица 2. Электрокаталитическая трансформация барбитуровых кислот **3** и бензилиденмалонитрилов **9** в спироциклопропилбарбитураты **10**. ^[a]

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

[a] **3** (5 ммоль), **9** (5 ммоль), NaBr (3 ммоль), MeOH (20 мл), Fe-катод, С-анод, бездиафрагменная ячейка, 10 °С, плотность тока 100 мА/см², количество пропущенного электричества 2 F/моль.

[b] Выход выделенного спироциклопропилбарбитурата **10**.

Для расширения сферы применения разработанного метода и оценки его стереоселективности была изучена электрокаталитическая трансформация барбитуровой кислоты **3** и бензилиденцианацетатов **11** в бездиафрагменной ячейке, снабженной железным катодом и графитовым анодом (Схема 5, Таблица 3). Найденны оптимальные условия проведения процесса - плотность тока 100 мА/см², 2 F/моль электричества, 0 °С, NaBr в качестве медиатора и метанол в качестве растворителя.

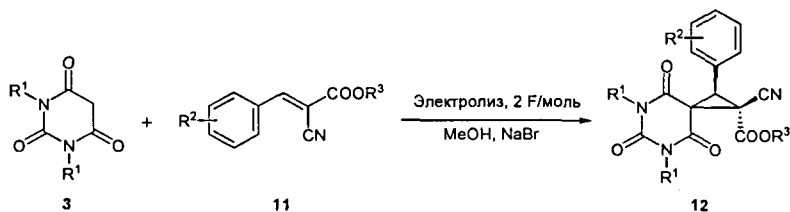


Схема 5

В найденных оптимальных условиях осуществлена электрокаталитическая трансформация барбитуровой кислоты **3** и бензилиденметилцианацетатов **11**, имеющих как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в фенильном кольце, в спироциклопропилбарбитураты **12** с выходами 45-71% по веществу и по току (Схема 5, Таблица 3).

Таблица 3. Электрокаталитическая трансформация барбитуровой кислоты **3** и бензилиденалкилцианацетатов **11** в спироциклопропилбарбитураты **12**.^[a]

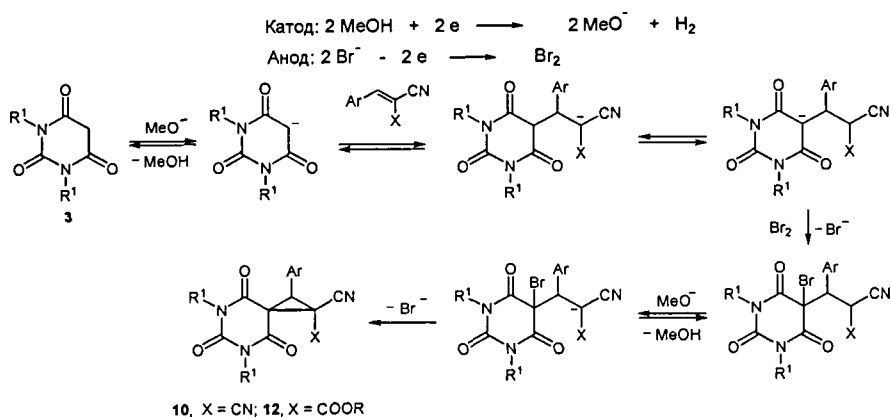
№	Барбитуровая кислота	Олефин	R ¹	R ²	R ³	Выход 12a [%] ^[b]
1	3a	11a	Me	H	Me	12a , 57
2	3a	11b	Me	H	Et	12b , 59
3	3a	11c	Me	3-Br	Me	12c , 67
4	3a	11d	Me	4-Cl	Me	12d , 57
5	3a	11e	Me	4-F	Me	12e , 71
6	3a	11f	Me	4- <i>t</i> Bu	Et	12f , 47
7	3a	11g	Me	4-Me	Me	12g , 45

[a] **3** (5 ммоль), **11** (5 ммоль), NaBr (3 ммоль), MeOH (20 мл), Fe-катод, С-анод, бездиафрагменная ячейка, 10 °С, количество электричества 2 F/моль, плотность тока 100 мА/см².

[b] Выход выделенного спироциклопропилбарбитурата **12**.

Разработанный электрокаталитический процесс протекает стереоселективно с образованием соответствующих спироциклопропилбарбитуратов **12** с (*E*)-конфигурацией арильного и алкоксикарбонильного заместителей относительно плоскости циклопропана. Структура спироциклопропилбарбитурата **12a** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа.

Предложен следующий механизм электрокаталитической трансформации:



Таким образом, предложенный электрокаталитический процесс протекает в мягких условиях с бензилиденмалонитрилами и бензилиденцианацетами, имеющими как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в фенильном кольце. Для проведения реакции используются доступные реактивы и бездиафрагменная ячейка, реакция проста в осуществлении и выделение продуктов не является сложным.

Разработанный электрокаталитический метод выгоден с точки зрения селективности и современных требований «зеленой химии», поскольку он исключает использование стехиометрических или избыточных количеств молекулярного галогена и оснований по сравнению с химическим подходом к синтезу диазоспиро[2.5]октанов. Предложенная и реализованная электрокаталитическая трансформация барбитуровых кислот и активированных олефинов представляет собой эффективный метод создания широкого спектра спироциклопропилбарбитуратов – структурных аналогов известных диазоспиро[2.5]октанов, обладающих успокаивающим, противосудорожным и противозиплептическим свойствами, а также являющихся ТАСЕ и ММР ингибиторами.

2.2. Электрокаталитическая трансформация 3-метилпиразол-5-онов и активированных олефинов в спироциклопропилпиразолоны.

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

Установлено, что совместный электролиз 3-метилпиразол-5-онов **13** и активированных олефинов **9**, **11** в бездиафрагменном электролизере, с использованием медиатора NaBr (2.5 F/моль электричества, плотность тока 100 мА/см², 20 °С), приводит к образованию спироциклопропилпиразолонов **14** с выходами 49-87% по веществу и 40-63% по току (Схема 6, Таблица 4).

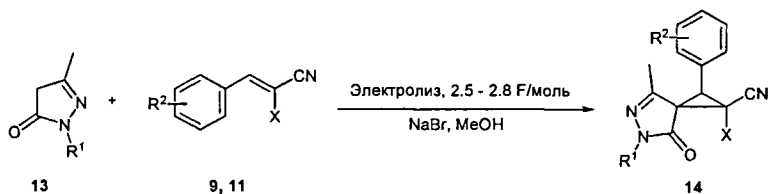


Схема 6

Данные ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии соединений **14** свидетельствуют, что во всех проведенных экспериментах образуется смесь двух изомеров. Отнесение сигналов в ¹H и ¹³C спектрах ЯМР, а также установление пространственного расположения заместителей относительно плоскости циклопропанового кольца выполнено с

помощью двумерных спектров ЯМР. Показано, что во всех случаях основным является (2*S**,3*R**)-изомер спироциклопропилпиразолонов **14a-f** с (*Z*)-конфигурацией CH_3 -группы пиразолона и бензольного кольца, а минорным - (2*R**,3*R**)-изомер.

Для установления пространственного строения молекулы соединения **14g**, полученного в виде смеси двух из четырех возможных изомеров, регистрировали спектр NOESY. Из полученных данных следует, что циклопропан **14g** представляет собой смесь двух изомеров с различным расположением метильной группы пиразолонового кольца относительно фенильного кольца. Менее растворимый изомер спироциклопропилпиразолона **14g-1** был выделен перекристаллизацией из метанола и его строение установлено рентгеноструктурным анализом. Spiроциклопропилпиразолон **14g-1** является (1*S**,2*R**,3*R**)-изомер в котором метильная группа пиразолонового кольца, арильный и нитрильный заместители находится по одну сторону относительно плоскости циклопропана. Spiроциклопропилпиразолону **14g-2** соответствует (1*S**,2*R**,3*S**)-конфигурация.

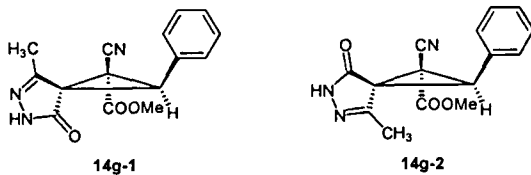


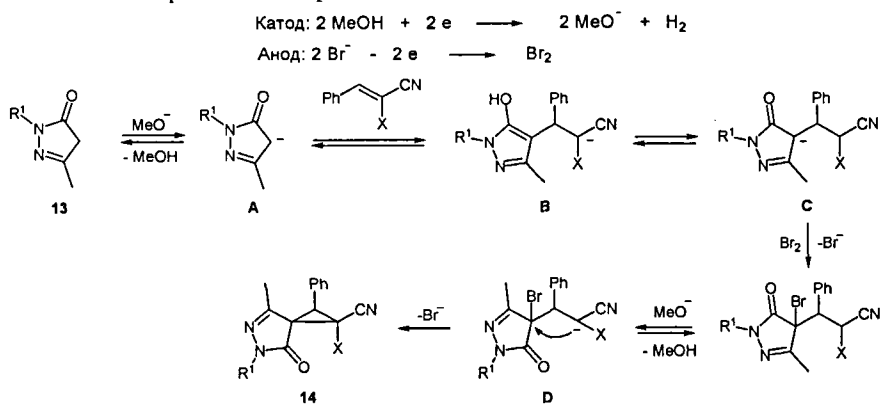
Таблица 4. Электрокаталитическая трансформация 3-метилпиразол-5-онов **13** и активированных олефинов **9**, **11** в спироциклопропилпиразолоны **14**.^[a]

№	R ¹	R ²	X	Количество электричества, F/моль	Продукт	Выход 14 , соотношение изомеров, %
1	Ph	H	CN	2.5	14a	55 (13:1)
2	Ph	3-Br	CN	2.5	14b	79 (3:1)
3	Ph	4- <i>t</i> Bu	CN	2.5	14c	49 (10:1)
4	Ph	4-OMe	CN	2.5	14d	58 (4:1)
5	H	H	CN	2.5	14e	49 (2:1)
6	H	3-Br	CN	2.8	14f	87 (1.5:1)
7	H	H	COOMe	2.8	14g	75 (1:1)

[a] **13** (5 ммоль), **9** или **11** (5 ммоль), NaBr (3 ммоль), MeOH (20 мл), Fe-катод, С-анод, бездиафрагменная ячейка, 20 °С, плотность тока 100 мА/см².

[b] Выход выделенного спироциклопропилпиразолона **14**.

Предложен следующий механизм совместного электролиза 3-метилпиразол-5-онов **13** и активированных олефинов **9, 11**:



Таким образом, осуществлен электрокаталитический процесс получения ранее неизвестных циклопропанов спиросоюенных с гетероциклическим фрагментом из активированных олефинов и 3-метилпиразол-5-онов с выходом 49-87% по веществу и 40-63% по току. Преимуществами электрокаталитического метода являются использование доступных реактивов, простого оборудования и бездиафрагменной ячейки. Продукт кристаллизуется непосредственно из реакционной смеси и не требует дополнительной очистки.

3. Совместные электрокаталитические трансформации гетероциклических С-Н кислот и ароматических альдегидов.

3.1. Электрокаталитическая трансформация барбитуровых кислот и ароматических альдегидов в спирофуру[2,3-d]пиримидины.

Реализованы электрокаталитические “one-pot” трансформации гетероциклических С-Н кислот и карбонильных соединений, представляющие собой каскадные процессы, реализованные в бездиафрагменном электролизере в одну стадию.

Установлено, что совместный электролиз барбитуровых кислот **3** и ароматических альдегидов **15** приводит к образованию замещенных спирофуру[2,3-d]пиримидинов **16**:

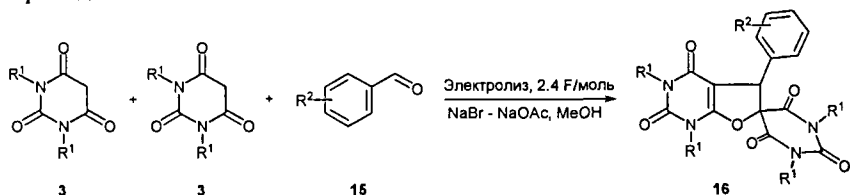


Схема 7

Введение NaOAc в реакционную массу приводит к повышению выхода спирофуру[2,3-*d*]пиримидина **16**, что связано с увеличением скорости образования промежуточного 5-бензилиденпиримидин-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-триона **17**, катализируемое ацетатом натрия.

В найденных оптимальных условиях – медиаторная система NaBr–NaOAc, плотность тока 100 мА/см², температура 20 °С, 2.4 F/моль электричества, метанол в качестве растворителя – осуществлена трансформация барбитуровых кислот **3** и ароматических альдегидов **15** в замещенные спирофуру[2,3-*d*]пиримидины **16** с выходом 75-85% по веществу и 60-70% по току (Таблица 5).

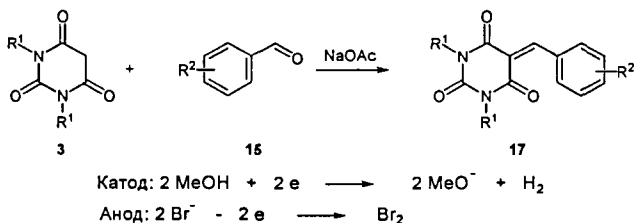
Таблица 5. Электрокаталитическая трансформация барбитуровых кислот **3** и ароматических альдегидов **15** в спирофуру[2,3-*d*]пиримидины **16**. [a]

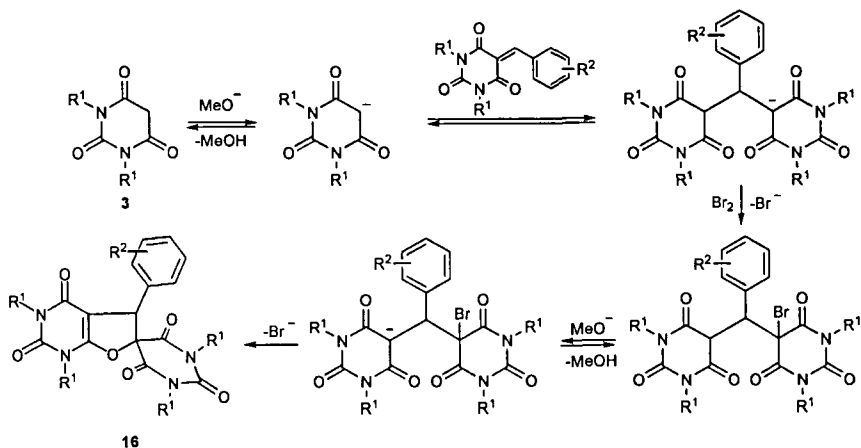
№	Барбитуровая кислота	Альдегид	R ¹	R ²	Выход 16 , % [b]
1	3a	15a	Me	H	16a , 85 (71)
2	3a	15b	Me	4-Me	16b , 75 (63)
3	3a	15c	Me	4- <i>t</i> Bu	16c , 83 (69)
4	3a	15d	Me	2-OMe	16d , 75 (63)
5	3a	15e	Me	4-OMe	16e , 78 (65)
6	3a	15f	Me	2-Cl	16f , 73 (61)
7	3a	15g	Me	3-Cl	16g , 75 (63)
8	3a	15h	Me	4-Cl	16h , 72 (60)
9	3a	15i	Me	3-Br	16i , 77 (64)
10	3a	15j	Me	4-NO ₂	16j , 71 (60)
11	3b	15a	Et	H	16k , 74 (62)
12	3b	15b	Et	4-Me	16l , 70 (58)
13	3b	15j	Et	4-NO ₂	16m , 73 (61)

[a] **3** (10 ммоль), **15** (5 ммоль), NaBr (2 ммоль), NaOAc (2 ммоль), MeOH (50 мл), Fe-катод, С-анод, бездиафрагменная ячейка, 20 °С, плотность тока 100 мА/см², количество пропущенного электричества 2.4 F/моль.

[b] Выход выделенного спирофурупиримидина **16**, в скобках приведен выход по току.

На основании полученных данных предложен следующий механизм электрокаталитической трансформации барбитуровых кислот и ароматических альдегидов:





Таким образом, в бездиафрагменной ячейке в присутствии медиатора осуществлен процесс, позволяющий при совместном электролизе барбитуровых кислот и ароматических альдегидов получить в одну стадию замещенные спирофуропиримидины **16** с выходом 70-85% по веществу и 60-70% по току. Стоит отметить, что приведенная реакция представляет собой каскадный процесс, реализованный в одну стадию, так как активированный олефин (5-бензилиден-пиримидин-2,4,6-трион) образуется непосредственно в электролизере в результате конденсации Кневенагеля между карбонильным соединением с С-Н кислотой.

Полученные замещенные спирофуропиримидины **16** являются производными фуропиримидинов – гетероатомных бициклических систем, обладающих широким спектром биологической активности. Так, фуру[2,3-*d*]пиримидины используются в качестве антиметаболитов для ингибирования роста опухолевых клеток, а также в виде основы препаратов для лечения цитомегаловируса.

3.2. Стереоселективная электрокаталитическая трансформация 3-метилпиразол-5-онов и ароматических альдегидов в (5*R**,6*R**)-тетразадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионы.

Замещенные (5*R**,6*R**)-тетразадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионы **2** (стр. 3) получены стереоселективно в одну стадию совместным электролизом пиразолон-5-она **13** и ароматических альдегидов **15** в найденных оптимальных условиях (NaI в качестве медиатора, 20 °С, 2.5 F/моль электричества, плотность тока 100 мА/см²). Соответствующие спироциклопропаны **2** выделены из реакционной смеси фильтрованием с выходом 55-80% по веществу и 45-65% по току (Схема 8, Таблица 6).

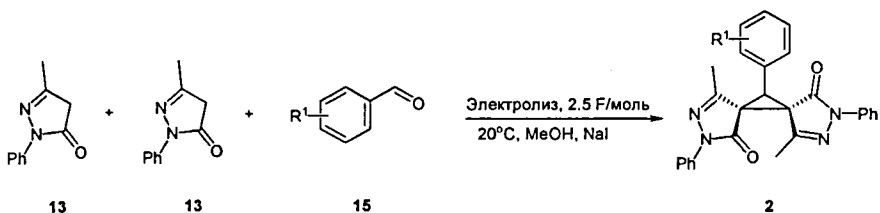


Схема 8

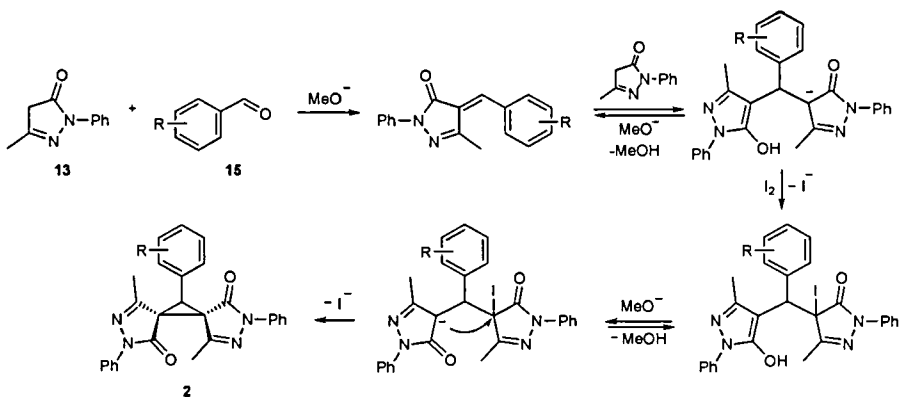
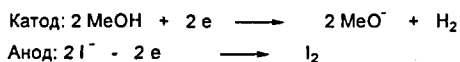
Таблица 6. Электрокаталитическая трансформация 3-метилпиразол-5-она **13** и ароматических альдегидов **15** в тетразадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионы **2**^[a]

№	Альдегид	R	Циклопропан	Выход 2 , % ^[b]
1	15a	H	2a	71
2	15i	3-Br	2b	76
3	15f	2-Cl	2c	73
4	15b	4-Me	2d	63
5	15c	2-OMe	2e	57
6	15g	3-Cl	2f	55
7	15k	4-Et	2g	79

[a] **13** (10 ммоль), **15** (5 ммоль), NaI (3 ммоль), MeOH (20 мл), Fe-катод, С-анод, бездиафрагменная ячейка, плотность тока 100 мА/см², количество пропущенного электричества 2.5 F/моль (40 минут), 20 °С.

[b] Выход выделенного (*5R**,*6R**)-тетразадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-диона **2**.

Предложена следующая схема электрокаталитического процесса:



Стоит отметить, что химическими методами незамещенный тетразадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дион **2a** был получен в три стадии: 1) галогенирование пиразолон-5-она, 2) присоединение пиразолон-5-она к

карбонильному соединению по реакции Кневенагеля, 3) присоединение галогенпиразолон-5-она по двойной связи бензилиденпиразолон-5-она по реакции Михаэля с последующей циклизацией.

Разработанный электрокаталитический метод синтеза (*5R**,*6R**)-тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионов **2** непосредственно из 3-метилпиразол-5-она **13** и ароматических альдегидов **15** представляет собой каскадный процесс, реализованный в бездиафрагменном электролизере в одну стадию с выходом 55-80%. В соответствии с требованиями «зеленой химии», осуществленный процесс исключает использование молекулярного галогена или галогенированных субстратов, а целевой спироциклопропан кристаллизуется непосредственно из реакционной смеси и не требует дополнительной очистки.

4. Электрокаталитическая “сборка” гетероциклических спироциклопропанов из трех различных молекул

4.1. Электрокаталитическая мультикомпонентная сборка спироциклопропилбарбитуратов из барбитуровых кислот, малонитрила и ароматических альдегидов.

В предыдущих разделах данной работы представлены трансформации ароматических альдегидов и гетероциклических С-Н кислот, в результате которых в одну стадию получены циклические системы, содержащие циклопропановый или фурановый фрагмент. В данном разделе представлены результаты исследования электрокаталитической “one-pot” трансформации ароматических альдегидов и двух различных С-Н кислот, а именно малонитрила и барбитуровой кислоты.

Установлено, что совместный электролиз барбитуровых кислот **3**, ароматических альдегидов **15** и малонитрила **18** в бездиафрагменном электролизере в метаноле в присутствии медиаторной системы NaBr–NaOAc приводит к образованию замещенных спироциклопропилбарбитуратов **10** (стр. 8) с выходом 50-65% как по веществу, так и по току (Схема 9). Разработанный электрокаталитический процесс протекает в мягких условиях с ароматическими альдегидами, имеющими как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в фенильном кольце.

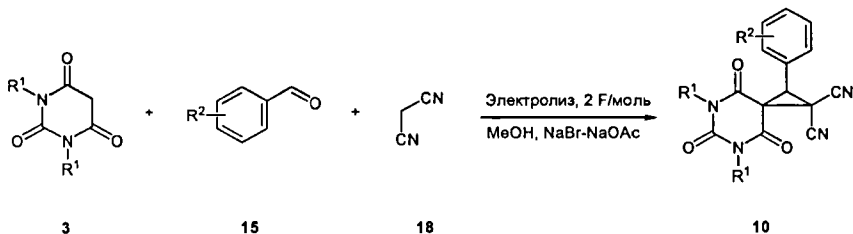


Схема 9

Таблица 7. Электрокаталитическая трансформация барбитуровых кислот **3**, ароматических альдегидов **15**, малонитрила **18** в спироциклопропилбарбитураты **10**. ^[a]

№	Барбитуровая кислота	Альдегид	R ¹	R ²	Выход 10 , (%) ^[b]
1	3a	15a	Me	H	10a , 63
2	3a	15d	Me	2-OMe	10b , 51
3	3a	15b	Me	4-Me	10c , 65
4	3a	15c	Me	4- <i>t</i> Bu	10d , 63
5	3a	15f	Me	2-Cl	10e , 57
6	3a	15i	Me	3-Br	10h , 52
7	3a	15j	Me	4-NO ₂	10i , 50
8	3b	15a	Et	H	10j , 57
9	3b	15h	Et	4-Cl	10k , 53

[a] **3** (5 ммоль), **15** (5 ммоль), **18** (5 ммоль), NaBr (3 ммоль), NaOAc (3 ммоль), MeOH (20 мл), Fe-катод, C-анод, бездиафрагменная ячейка, 10 °C, плотность тока 100 мА/см², количество пропущенного электричества 2 F/моль.

[b] Выход выделенного спироциклопропилбарбитурата **10**.

На основании полученных результатов предложен следующий механизм. На первой стадии в растворе при перемешивании в присутствии ацетата натрия происходит основно-катализируемая реакция Кневенагеля между малонитрилом **18** и ароматическим альдегидом **15**, приводящая к образованию замещенного бензилиденмалонитрила **9**. Последующий процесс включает образование брома на аноде и генерацию метилат анионов на катоде, а также в каскад превращений в растворе, приводящий к образованию спироциклопропилбарбитуратов **10** (аналогично представленному на стр. 10).

Таким образом, предложенная электрокаталитическая трансформация *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот, малонитрила и ароматических альдегидов представляет собой прямой и эффективный метод получения широкого спектра спироциклопропилбарбитуратов с выходом 50-65% как по веществу, так и по току. 5,7-Диазоспиро[2.5]октановая система сочетает циклопропановое кольцо, спирочлененное с пиримидин-2,4,6-трионым гетероциклом и относится к перспективному классу соединений, обладающих успокаивающим, противосудорожным и противоэпилептическим свойствами, а также являющихся TACE и MMP ингибиторами.

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

5. Стереоселективные термические перегруппировки гетероциклических спироциклопропанов.

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

Известно, что функционально замещенные циклопропаны являются уникальными фрагментами, которые способны к необычным структурным превращениям с расширением и перегруппировкой трехчленного цикла.

Принимая во внимание фармакофорные свойства би- и трициклических систем, содержащих гетероциклический фрагмент, изучены термические перегруппировки циклопропанового кольца на примере нескольких спироциклопропанов, полученных в ходе настоящего исследования.

Изучена термическая изомеризация тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-диона **2** (R = H) в различных растворителях при нагревании.

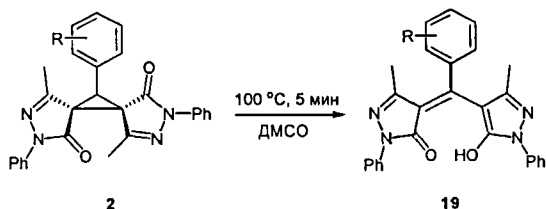


Схема 10

В найденных оптимальных условиях (ДМСО, 100 °С) осуществлена термическая изомеризация замещенных тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионов **2**, протекающая стереоселективно с образованием сопряженных 4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолонов **19** с высоким выходом 96-98% через 5 минут (Схема 10, Таблица 8). Стоит отметить, что после добавления 10 мл воды к реакционной смеси, сопряженные 4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолоны **19** выпадают в виде осадка, который отделяется фильтрованием и не требует дополнительной очистки.

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

Таблица 8. Термическая изомеризация тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-диона **2** в (4*Z*)-4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолоны **19**.^[a]

№	4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолон	R	Выход 19 , % ^[b]
1	19a	H	98
2	19b	2-Cl	96
3	19c	3-Cl	98
4	19d	3-Br	97
5	19e	4-Me	96
6	19f	2-OMe	98
7	19g	4-Et	96

^a **2** (1 ммоль), ДМСО (0.5 мл), 100 °С, 5 минут.

^b Выход выделенного 4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолона **19**.

Таким образом, разработан метод синтеза замещенных 4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолонов **19** путем термической изомеризации тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионов **2**, протекающей в диметилсульфоксиде при нагревании и не требующей никаких дополнительных реагентов или катализаторов. Данная перегруппировка протекает селективно с образованием (*Z*)-изомера 4-[(пиразол-4-ил)метилен]пиразолонов **19** с выходом 96-98%. Реакция проста в осуществлении, целевые продукты **19** кристаллизуются непосредственно из реакционной смеси после добавления воды и выделяются обычным фильтрованием.

4-[(Пиразол-4-ил)метилен]пиразолоны принадлежат к известному классу пиразолоновых красителей. Недавно структурные аналоги полученных [(пиразол-4-ил)метилен]пиразолонов были запатентованы в качестве красителей для кератиновых волокон.

5.2. Стереоселективная термическая перегруппировка спироциклопропилбарбитуратов в фуро[2,3-*d*]пиримидины.

Установлено, что термическая перегруппировка спироциклопропилбарбитуратов **10** приводит к фуро[2,3-*d*]пиримидину **20**:

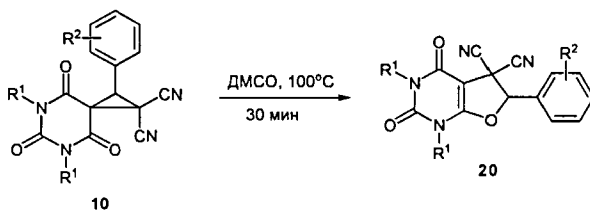


Схема 11

Изучено влияние растворителя, температуры и времени проведения реакции на выход дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидина **20**. В найденных оптимальных условиях (ДМСО, 100 °С, 30 минут) осуществлена термическая перегруппировка замещенных

спироциклопропилбарбитуратов **10** в 5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидины **20** с выходом 50-66% (Схема 11, Таблица 9).

Таблица 9. Термическая перегруппировка спироциклопропилбарбитуратов **10** в 5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидины **20**. ^[a]

№	R ¹	R ²	Растворитель	Продукт	Выход 20 , % ^[b]
1	Me	H	ДМСО	20a	66
2	H	H	ДМСО	20b	52
3	Et	H	ДМСО	20c	61
4	Me	4- <i>t</i> Bu	ДМСО	20d	58
5	Me	4-Me	ДМСО	20e	66
6	Me	4-Cl	ДМСО	20f	50
7	Me	3-Br	ДМСО	20g	62

[a] **10** (1 ммоль), ДМСО (0.5 мл), 100 °С.

[b] Выход выделенного 5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидина **20**.

Осуществлена стереоселективная термическая перегруппировка (1*R**,2*S**)-спироциклопропилбарбитуратов **12**.

Показано, что нагревание (1*R**,2*S**)-спироциклопропилбарбитуратов **12** в диметилсульфоксиде при 100 °С в течение 30 минут приводит с выходом 51-75% к замещенным (5*R**,6*R**)-фуоропиримидинам **21** с (*E*)-конфигурацией арильного и алкоксикарбонильного заместителей (Схема 12, Таблица 10).

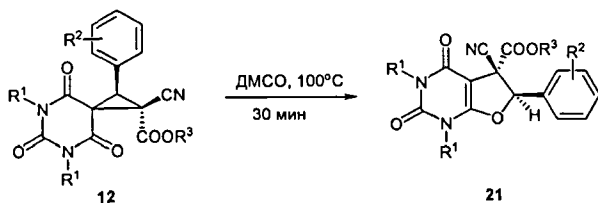


Схема 12

Таблица 10. Стереоселективная термическая перегруппировка спироциклопропилбарбитуратов **12** в 5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидины **21**. ^[a]

№	R ¹	R ²	R ³	Продукт	Выход 21 , % ^[b]
1	Me	H	Me	21a	59
2	Me	H	Et	21b	51
3	Me	4- <i>t</i> Bu	Et	21c	55
4	Me	4-Me	Me	21d	70
5	Me	3-Br	Me	21e	73
6	Me	4-Cl	Et	21f	75
7	Me	4-F	Me	21g	56

[a] **12** (1 ммоль), ДМСО (0.5 мл), 100 °С.

[b] Выход выделенного 5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидина **21**.

Таким образом, осуществлена термическая перегруппировка спироциклопропилбарбитуратов **10**, **12** в замещенные фуropyримидины с выходом 50-75%. Стоит отметить, что диазаспиро[2.5]октан-1-карбоновые кислоты **12** при нагревании в ДМСО при 100 °С в течение 30 мин перегруппировываются в замещенные фуropyримидины с (*E*)-конфигурацией арильного и алкоксикарбонильного заместителей.

Данный подход является перспективным методом синтеза новых фармакофорных фуро[2,3-*d*]пиримидинов – структурных аналогов фуropyримидинов, обладающих широким спектром биологической активности. Стоит отметить, что в литературе нет примеров перегруппировки спироциклопропилбарбитуратов, а также ее использования для синтеза фуropyримидинов. Метод перспективен и удобен, так как не требует присутствия катализаторов, позволяет в одну стадию стереоселективно получить фуро[2,3-*d*]пиримидины из доступных соединений и выделить их из реакционной смеси простым фильтрованием.

ВЫВОДЫ

1. Проведено систематическое исследование электрокаталитических трансформаций гетероциклических С-Н кислот и их каскадных превращений при совместном электролизе с активированными олефинами или карбонильными соединениями. В бездиафрагменном электролизере с использованием медиаторов – галогенидов щелочных металлов – осуществлены оригинальные селективные и стереоселективные эффективные одностадийные методы синтеза фармакофорных би- и трициклических систем, содержащих циклопропановое или дигидрофурановое кольцо спиросочлененное с гетероциклическим фрагментом.
2. Реализованы следующие электрокаталитические трансформации гетероциклических С-Н кислот:
 - а) стереоселективная циклизация 4,4'-(арилметил)бис(1*H*-пирозол-5-олов) в замещенные (5*R**,6*R**)-тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионы с выходом 85-97%.
 - б) линейная тримеризация *N,N'*-диалкилбарбитуровых кислот с выходом 70-90%.
3. Совместным электролизом барбитуровых кислот или пиразолонов с активированными олефинами получены функционально замещенные циклопропаны, содержащие спиросочлененный пиримидин-2,4,6-трионовый или пиразолоновый фрагменты; в случае использования бензилиденалкилцианацетатов электрокаталитический процесс протекает стереоселективно.
4. Осуществлены электрокаталитические каскадные трансформации гетероциклических С-Н кислот и карбонильных соединений:

- а) барбитуровых кислот и ароматических альдегидов в замещенные спирофуоро[2,3-*d*]пиримидины.
- б) пиразол-5-она и ароматических альдегидов в диазоспиро[2.4]гепт-4-ены.
5. Электрокаталитическая стратегия впервые использована в мультикомпонентном синтезе спиросочлененных циклопропанов. Реализована трансформация ароматических альдегидов, малононитрила и барбитуровых кислот непосредственно в 5,7-диазоспиро[2.5]октаны с выходом 50-65%.
 6. Обнаружены стереоселективные термические перегруппировки полученных в ходе настоящего исследования тетраазадиспиро[4.0.4.1]ундека-3,9-диен-1,7-дионов и 5,7-диазоспиро[2.5]октанов соответственно в сопряженные 4-[(пиразол-4-ил)метил]пиразолоны с выходом 96-98% и в фуоро[2,3-*d*]пиримидины с выходом 78-84%.
 7. Реализованные электрокаталитические трансформации представляют собой новый метод синтеза структурных аналогов известных спиросочлененных циклопропанов и фуоропиримидинов, широко используемых в качестве современных лекарственных средств.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Elinson, M.N.; Vereshchagin, A.N.; Tretyakova, E.O.; Bushmarinov, I.S.; Nikishin, G.I. "Stereoselective electrocatalytic cyclization of 4,4'-(arylmethylene)bis(1*H*-pyrazol-5-ols) to (5*R**,6*R**)-11-aryl-4,10-dimethyl-2,8-diphenyl-2,3,8,9-tetraazadispiro[4.0.4.1]-undeca-3,9-diene-1,7-diones". // *Synthesis*; **2011**; 18; 3015-3019.
2. Vereshchagin, A.N.; Elinson, M.N.; Dorofeeva, E.O.; Zaimovskaya, T.A.; Stepanov, N.O.; Gorbunov, S.V.; Belyakov, P.A.; Nikishin, G.I. "Electrocatalytic and chemical assembling of *N,N'*-dialkylbarbituric acids and aldehydes: efficient cascade approach to the spiro-[furo[2,3-*d*]pyrimidine-6,5'-pyrimidine]-2,2',4,4',6',6'-(1'*H*,3*H*,3'*H*)-pentone framework". // *Tetrahedron*; **2012**; 68; 4; 1198-1206.
3. Dorofeeva, E.O.; Elinson, M.N.; Vereshchagin, A.N.; Stepanov, N.O.; Bushmarinov, I.S.; Belyakov, P.A.; Sokolova, O.O.; Nikishin, G.I. "Electrocatalysis in MIRC reaction strategy: facile stereoselective approach to medicinally relevant spirocyclopropylbarbiturates from barbituric acids and activated olefins". // *RSC Adv.*; **2012**; 2; 10; 4444-4452.
4. Vereshchagin, A.N.; Elinson, M.N.; Dorofeeva, E.O.; Bushmarinov, I.S.; Gorbunov, S.V.; Belyakov, P.A.; Chizhov, A.O.; Nikishin, G.I. "Electrocatalytic trimerization of *N,N'*-dialkylbarbituric acids: facile and efficient way to 2'*H*-5,5':5',5"-terpyrimidine-2,2',2'',4,4',4'',6,6',6''-(1*H*,1'*H*,1''*H*,3*H*,3'*H*,3''*H*,5*H*,5'*H*,5''*H*)-nonone framework". // *J. Mol. Cat. A: Chemical*; **2012**; 363; 69-73.
5. Vereshchagin, A.N.; Elinson, M.N.; Dorofeeva, E.O.; Stepanov, N.O.; Zaimovskaya, T.A.; Nikishin, G.I. "Electrocatalytic and chemical methods in MHIRC reactions: the first example of the multicomponent assembly of medicinally relevant spirocyclopropylbarbiturates from three different molecules". // *Tetrahedron*; **2013**; 69; 1945-1952.

6. Dorofeeva, E.O.; Elinson, M.N.; Vereshchagin, A.N.; Nigmatov, A.G.; Bushmarinov, I.S.; Nikishin, G.I. "Stereoselective thermal isomerization of bis(spiropyrazolone)cyclopropanes into (4*Z*)-4-[(pyrazol-4-yl)methylene]pyrazolones". // *Synlett*; **2013**; 24; 7; 827-830.
7. Tretyakova, E.O.; Vereshchagin, A.N.; Elinson, M.N.; Nikishin, G.I. "Indirect electrochemical oxidation of 4,4'-(arylmethylene)bis(1*H*-pyrazol-5-ols) mediated by NaBr–MeOH system: facile and convenient approach to fused spirocyclic bis(1*H*-pyrazol-5-ol)cyclopropane structures". // 13th Frühjahrssymposium, Advances in Organic and Inorganic Chemistry, Erlangen, Germany, 23-26 March **2011**, 205.
8. Третьякова, Е.О.; Верещагин, А.Н.; Элинсон, М.Н.; Никишин, Г.И. "Электрокаталитическая циклизация 4,4'-(арилметилена)бис(1*H*-пирозол-5-олов) в присутствии медиаторной системы NaBr – MeOH в спироциклические бис(2,4-дигидро-3*H*-пирозол-3-он)циклопропаны". Вторая Международная научная конференция "Новые направления в химии гетероциклических соединений", г. Железноводск, Ставропольский край, Россия, 25-30 апреля **2011** г., 238.
9. Tretyakova, E.O.; Vereshchagin, A.N.; Elinson, M.N.; Nikishin, G.I. "Facile and Convenient Assembly of Spirocyclopropyl Barbiturate Framework by Combined Electrolysis of Benzylidenemalonitriles and Barbituric Acids". // Twelfth Tetrahedron Symposium, Sitges, Spain, 21-24 June **2011**, 261.
10. Дорофеева, Е.О.; Элинсон, М.Н.; Верещагин, А.Н.; Никишин, Г.И. "Стереоселективная электрокаталитическая трансформация барбитуровых кислот и активированных олефинов в спироциклопропилбарбитураты". // V Молодежная конференция ИОХ РАН, г. Москва, Россия, 28-29 марта **2012** г., 11.
11. Дорофеева, Е.О.; Элинсон, М.Н.; Верещагин, А.Н.; "Электрокаталитический эффективный путь к 4,6,8-триоксо-5,7-дiazоспиро[2.5]октанам". // VI Всероссийская конференция молодых учёных, аспирантов и студентов с международным участием "Менделеев-2012", Санкт-Петербург, 3-6 апреля **2012** г., 229.
12. Дорофеева, Е.О.; Элинсон, М.Н.; Верещагин, А.Н.; Никишин, Г.И. "Электрокаталитическая мультикомпонентная циклизация альдегидов, малонитрила и *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты в замещенные спироциклопропилбарбитураты". // Вторая Всероссийская научная конференция с международным участием "Успехи синтеза и комплексообразования", посвящённая 95-летию со дня рождения профессора Н.С. Простакова, Москва, Российский университет дружбы народов, 23-27 апреля **2012** г., стр. 212 (Стенд 131).
13. Dorofeeva, E.O.; Vereshchagin, A.N.; Elinson, M.N.; Nikishin, G.I. "Electrocatalytic design of medicinally relevant spirocyclic barbiturates". // International Conference «Catalysis in Organic Chemistry», Moscow, September 15-20, **2012**, 159 (poster 67).